

## CARACTERIZAÇÃO DOS EFEITOS DO 4-HIDROXINONENAL NO METABOLISMO MITOCONDRIAL E CAPACIDADE FÍSICA AERÓBIA

<sup>1,2</sup>FERREIRA, A.N.; <sup>1,2</sup>RIBEIRO, M.A.C.; <sup>2</sup>CAMPOS, J.C.; <sup>2</sup>FERREIRA, J.C.B.

<sup>1</sup>Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo – EEFÉ-USP;

<sup>2</sup>Departamento de Anatomia, Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo – ICBIUSP. FAPESP e CNPq.

Uma única sessão de exercício físico promove um desequilíbrio entre a produção e a remoção de espécies reativas de oxigênio. Essas espécies podem levar à oxidação de lipídeos de membrana formando aldeídos, como o 4-hidroxinonenal (4-HNE), capaz de ligar-se de maneira irreversível a proteínas, lipídeos e DNA. Em altas concentrações esse aldeído contribui diretamente para a citotoxicidade, enquanto que concentrações reduzidas de 4-HNE atuam como segundos-mensageiros, auxiliando na adaptação celular. Diante dessas informações nosso objetivo é caracterizar os efeitos de diferentes concentrações de 4-HNE no metabolismo mitocondrial muscular esquelético, assim como estudar a participação deste aldeído no desempenho físico.

Para a avaliação *in vitro* do papel do 4-HNE no metabolismo mitocondrial isolamos a mitocôndria do músculo esquelético de 6 ratos Wistar machos (3 meses, 300 gramas). Inicialmente medimos o consumo de oxigênio mitocondrial por meio de um eletrodo do tipo Clark na presença de três concentrações de 4-HNE (0.5, 1 e 10  $\mu$ M). Nossos dados mostram uma redução no controle respiratório, índice de integridade da cadeia transportadora de elétrons caracterizada pela razão entre o máximo e o mínimo consumo de oxigênio, na presença do 4-HNE independente da dose (controle  $4,16 \pm 0,28$ ; 4-HNE0.5  $2,66 \pm 0,33$ ; 4-HNE1  $2,55 \pm 0,28$ ; 4-HNE10  $3,03 \pm 0,36$ ,  $p < 0,05$ ). Esses resultados preliminares sugerem uma participação negativa do 4-HNE, mesmo em baixas concentrações, na função mitocondrial. Com o intuito de melhor entender os efeitos deste aldeído na bioenergética celular estamos analisando a produção de espécies reativas de oxigênio por meio do ensaio de liberação de peróxido de hidrogênio mitocondrial (por espectrofluorimetria).

Para estudar os efeitos do exercício físico na produção de 4-HNE e a relação do aldeído na capacidade aeróbia utilizamos mais 12 ratos subdivididos em três grupos: Controle, Exercício – submetido a um teste progressivo máximo em esteira rolante e Exercício+Alda-1 – tratado com uma dose intraperitoneal de Alda-1 (10mg/kg), ativador alostérico da enzima responsável pela metabolização do 4-HNE, 15 minutos antes do teste.

Nenhuma diferença na distância máxima percorrida pode ser observada entre os grupos Exercício e Exercício+Alda-1 ( $628 \pm 134$  vs.  $683 \pm 111$  metros). Devido ao reduzido número de animais por grupo e com o intuito de confirmar esses resultados novos testes serão realizados. Além disso, avaliaremos os níveis de adutos de 4-HNE+proteína no músculo esquelético por western blotting. Vale ressaltar que este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética do ICBIII-USP (036/127/02).

Até o momento nossos dados sugerem um prejuízo no metabolismo mitocondrial (*in vitro*) na presença de 4-HNE. Por outro lado, o tratamento com a Alda-1 não foi capaz de interferir na capacidade física aeróbia. Acreditamos que uma compreensão mais detalhada do papel do 4-HNE no metabolismo mitocondrial será de grande valia para o entendimento das adaptações provenientes de uma sessão aguda de exercício físico.