

## **Estresse Oxidativo Mitocondrial em Fígado de Camundongos Geneticamente Hipercolesterolêmicos: Correlação com a Aterogênese**

Anibal E. Vercesi<sup>1</sup>; Bruno A. Paim<sup>1</sup>; Jesus A. Velho<sup>1</sup>; Giovanna R. Degasperi<sup>1</sup>; Roger F. Castilho<sup>1</sup>; Helena C.F. Oliveira<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Depto. Patologia Clínica, Faculdade de Ciências Médicas, <sup>2</sup>Depto. Fisiologia e Biofísica, Instituto de Biologia – Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, SP, Brazil.

A aterosclerose é uma das doenças mais comuns e a principal causa de morte nas sociedades desenvolvidas ocidentais. A patogênese desta doença pode ser explicada com base na "hipótese da modificação oxidativa" que propõe que a oxidação da LDL representa o evento chave inicial do processo de aterogênese. No entanto, não se conhece exatamente como e onde ocorre a oxidação da LDL. Recentemente mostramos em um modelo experimental com alta suscetibilidade para desenvolver aterosclerose (camundongo knockout do receptor de LDL), porém sem doença manifesta, que a mitocôndria é um sítio gerador do estresse oxidativo celular devido a uma baixa capacidade antioxidante comparada às mitocôndrias dos animais controles (FASEB J. 19: 278-280; 2005). No presente trabalho, o estresse oxidativo dos camundongos hipercolesterolêmicos (LDLR<sup>-/-</sup>) foi melhor caracterizado mostrando uma diminuição da razão GSH/ GSSG e altos níveis de grupos carbonilas protéicos quando comparado com camundongos controles. Não foram encontradas diferenças entre as atividades dos sistemas antioxidantes glutathione peroxidase/ redutase do dois grupos de animais. Catalase exógena preveniu a oxidação espontânea de NADPH endógeno em mitocôndrias isoladas de camundongos LDLR<sup>-/-</sup>, indicando que esta oxidação é mediada por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gerado pela mitocôndria. A alta taxa de liberação de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em mitocôndrias de camundongos LDLR<sup>-/-</sup> também foi prevenida na presença de rotenona e de isocitrato exógeno, os quais mantêm o conteúdo de NADPH completamente reduzido. A nossa hipótese de que altas taxas de lipogênese diminuem a razão NAD(P)H / NAD(P)<sup>+</sup> devido a uma diminuição do conteúdo de substratos ligados ao NADPH foi comprovada pela observação de que o consumo de oxigênio mantido por substratos endógenos ligados ao NADPH foi menor em mitocôndrias de camundongos LDLR<sup>-/-</sup> quando comparado com mitocôndrias controles, mas foi similar na presença de isocitrato exógeno. O tratamento dos camundongos hipercolesterolêmicos com dieta contendo citrato também reduziu significativamente o estresse oxidativo mitocondrial. Financiado pela FAPESP, CNPq e FAEPEX/UNICAMP.