

A proteína trifuncional mitocondrial (MTP) é um complexo multienzimático associado à membrana mitocondrial interna que participa da oxidação de ácidos graxos de cadeia longa. A MTP possui as atividades catalíticas de 2-enoil-CoA hidratase, 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase (LCHAD) e 3-cetoacil-CoA tiolase. Mutações nos genes que codificam o complexo da MTP podem levar à deficiência nas três atividades catalíticas caracterizando a deficiência da MTP ou, mais comumente, uma deficiência isolada de uma unidade catalítica, como a deficiência da LCHAD. Distúrbios cardíacos são os achados clínicos mais proeminentes nessas deficiências e incluem cardiomiopatia, arritmias, síndrome *Reye-like*, acidemia láctica e morte neonatal. Considerando que os pacientes afetados apresentam acúmulo de 3-hidroxiácidos de cadeia longa nos tecidos e líquidos corporais, o objetivo do presente trabalho foi investigar o efeito do ácido 3-hidroxitetradecanóico (3HTA), acumulado nessas deficiências, sobre homeostase mitocondrial em coração de ratos jovens. Assim, avaliamos o efeito do 3HTA sobre parâmetros respiratórios, potencial de membrana ($\Delta\Psi$), conteúdo de NAD(P)H e produção de peróxido em preparações mitocondriais de coração de ratos. Observamos que o 3HTA aumentou o estado 4 da respiração mitocondrial e diminuiu a razão de controle respiratório tanto utilizando glutamato/malato quanto succinato como substratos, sugerindo um efeito desacoplador. O 3HTA também diminuiu o $\Delta\Psi$ e o conteúdo de NAD(P)H na matriz mitocondrial, além de diminuir a produção de peróxido reforçando a ideia de um efeito desacoplador. Na tentativa de elucidar esse mecanismo, incubamos o 3HTA na presença do atractilósídeo (ATC), um inibidor do translocador ADP/ATP (ANT), já que ácidos graxos de cadeia longa induzem desacoplamento via ANT. Observamos que o efeito desacoplador não envolve o translocador, já que a presença do ATC não preveniu a dissipação do potencial induzida pelo 3HTA. Nossos resultados sugerem que esse ácido graxo acumulado nas deficiências da MTP e LCHAD age como um desacoplador da fosforilação oxidativa, potencialmente prejudicando a homeostase mitocondrial no coração de ratos.

Apoio financeiro: CNPq, PRONEX II, FINEP, Rede Instituto Brasileiro de Neurociência (IBN-Net) # 01.06.0842-00, INCT-EN.