

## **NUTRIGENÔMICA APLICADA AO PERFIL DE ÁCIDOS GRAXOS E MARMOREIO NA CARNE DE RUMINANTES**

*João Rafael de Assis<sup>12\*</sup>, Aline Cardoso Mota de Assis<sup>3</sup>, Walter Bedon Gallardo<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá-MT, Brasil.

<sup>2</sup>Centro Universitário Fasipe, Sinop-MT, Brasil.

<sup>3</sup>Universidade do Estado de Mato Grosso, Sinop-MT, Brasil.

<sup>4</sup>Universidade Federal do Paraná.

\*Corresponding author: [joaorafael\\_zootecnista@hotmail.com](mailto:joaorafael_zootecnista@hotmail.com)

### **RESUMO**

A nutrigenômica é a área da ciência que estuda os efeitos dos nutrientes na expressão gênica. Os mecanismos epigenéticos dos compostos dietéticos no genoma animal pode ocorrer por metilação do DNA, modificações de histonas e por RNAs não codificantes. Todavia, pesquisas estão sendo direcionadas para melhorar o perfil de ácidos graxos na carne de ruminantes, com o intuito de aumentar a qualidade como seus benefícios a saúde humana. Neste contexto, objetivou-se realizar uma revisão de literatura sobre a influência da dieta na expressão gênica de animais ruminantes na deposição e perfil de ácidos graxos na carne. Portanto, o marmoreio em animais adultos depende da quantidade de células adiposas, processo regulado durante a fase pré-natal até à fase adulta. A desnutrição no início ao meio da gestação reduz a miogênese, enquanto a desnutrição no final da gestação reduz a adipogênese na progênie. Em animais adultos, dietas com altos teores de amido reduzem a lipogênese por inibir a expressão de SREBF1 via formação do ácido linoléico trans-10, cis 12. Quando alimentados com fontes de gordura dietética, os ácidos graxos insaturados regulam negativamente a via SREBF1 e reduz a relação de n-6/n-3 no músculo. A suplementação de vitamina E pode influenciar no processo de lipogênese, tanto quanto o uso de óleos essenciais. De forma geral, há uma limitação de trabalhos na área de nutrigenômica de ruminantes, o que impossibilita esclarecer de forma ampla os efeitos dietéticos no genoma, porém um aumento de experimentos enriquecerá nosso conhecimento atual.

**Palavras-chave:** Genoma; Nutrição de Ruminantes; Expressão Gênica.



## **NUTRIGENOMICS APPLIED TO THE FATTY ACID PROFILE AND MARBLING IN MEAT FROM RUMANTES**

### **ABSTRACT**

Nutrigenome is the area of science that studies the effects of nutrients on gene expression. The epigenetic mechanisms of dietary compounds in the animal genome can occur by DNA methylation, histone modifications and by non-coding RNAs. However, research is being directed to improve the profile of fatty acids in the meat of ruminants, in order to increase the quality as its benefits to human health. In this context, objected conduct a literature review on the influence of diet on the gene expression of ruminant animals in the deposition and profile of fatty acids in meat. Therefore, marbling in adult animals depends on the amount of fat cells, a process regulated during the prenatal phase until adulthood. Malnutrition early in the middle of pregnancy reduces myogenesis, while malnutrition at the end of pregnancy reduces adipogenesis in the progeny. In adult animals, diets with high starch content, reduces lipogenesis by inhibiting the expression of SREBF1 via formation of trans-10, cis 12 linoleic acid. When fed with sources of dietary fat, unsaturated fatty acids negatively regulate the SREBF1 pathway and reduces the n-6 / n-3 ratio in the muscle. Vitamin E supplementation can influence the process of lipogenesis as much as the use of essential oils. In general, there is a limitation of work in the field of ruminant nutrigenomics, which makes it impossible to broadly clarify the dietary effects on the genome, but an increase in experiments will enrich our current knowledge.

**Keywords:** Genome; Ruminant Nutrition; Gene Expression.

### **INTRODUÇÃO**

O estudo que se concentra sobre as influências dos nutrientes no genoma, em termos de transcrição de genes, níveis de proteínas e mecanismos epigenéticos, é chamado de nutrigenômica. A nutrigenômica é um dos campos de pesquisa que mais se desenvolve, incluindo estudos sobre o impacto dos componentes dietéticos no

funcionamento do genoma em termos de padrões de expressão gênica e modificações epigenéticas, como metilação do DNA, modificações de histonas (BORDONI; GABBIANELLI, 2019) e por meio de RNAs não codificantes, como os microRNAs.

Desde a década de 1980, os consumidores ficaram mais preocupados com a qualidade dos alimentos e como eles poderiam influenciar diretamente na saúde. Essa preocupação tornou-se mais pronunciada durante os anos 2000, influenciando o consumo (VAN WEZEMAEL *et al.*, 2010) e, conseqüentemente, direcionando pesquisas para uma produção alimentar mais saudável (Alimentos funcionais). Nesse sentido, pesquisas em todo o mundo têm sido realizadas com o intuito de melhorar o perfil de ácidos graxos na carne de ruminantes, com o objetivo de aumentar as concentrações de ácidos graxos benéficos para melhorar a saúde humana, como o ácido linoléico conjugado (CLA), ácidos oleicos, proporção de ácidos graxos poli-insaturados (relação n-6/n-3) ou PUFA (*polyunsaturated fatty acids*) e reduzir ácidos graxos que podem inferir algum efeito prejudicial, como o caso dos ácidos hiperlesterolêmicos (SCOLLAN *et al.*, 2014).

O conteúdo de marmoreio (gordura intramuscular na carne) em animais adultos depende do número e tamanho das células adiposas intramusculares, e a quantidade potencial dessas células é bastante afetada durante a vida pré-natal e pós-natal (ZHU *et al.*, 2008). Fatores como o meio ambiente, tipo de manejo e nutrição podem afetar a expressão gênica no animal através de efeitos epigenéticos que variam na diferenciação e proliferação de células adiposas. Portanto, a regulação do perfil de marmoreio e de ácidos graxos inicia-se com as influências maternas na expressão gênica fetal e se estende com os efeitos da dieta e o ambiente em animais adultos.

Neste contexto, foi realizada uma revisão de literatura sobre a influência da dieta na expressão gênica de animais ruminantes na deposição e perfil de ácidos graxos na carne.

## **METODOLOGIA**

O estudo trata-se de uma revisão de literatura de caráter exploratório com abordagem qualitativa, produzida a partir de um levantamento de trabalhos científicos publicados de livre acesso disponíveis em indexadores científicos online.



Para a busca dos trabalhos científicos foram utilizadas as plataformas de busca *Web of Science*, *Direct Science* e *PubMed*. A busca foi baseada nos seguintes descritores: “*nutrigenomics and ruminants*”, “*nutrigenomics and beef cattle*” e “*nutrigenomics and beef sheep*”, sem uso de restrição temporal. Posteriormente seguido de leitura analítica para identificar, ordenar e estruturar informações para fundamentação do objeto de estudo.

## **NUTRIGENÔMICA EM RUMINANTES**

### ***Exposição alimentar pré-natal***

A adipogênese começa durante a fase pré-natal, que pode ter influência, a longo prazo, na deposição de gordura e na qualidade da carne. Portanto, é necessário examinar o efeito da nutrição da mãe na adipogênese e miogênese da prole através de nutrientes que afetam a expressão de genes no feto. Esse efeito é conhecido como “programação fetal”. Portanto, a genitora pode influenciar o fenótipo da progênie fornecendo metade dos genes fetais, além disso, marcações epigenéticas através da reprogramação epigenética somática, via contribuição ooplásmica no feto e provisão do ambiente intrauterino (AIKEN; OZANNE, 2014).

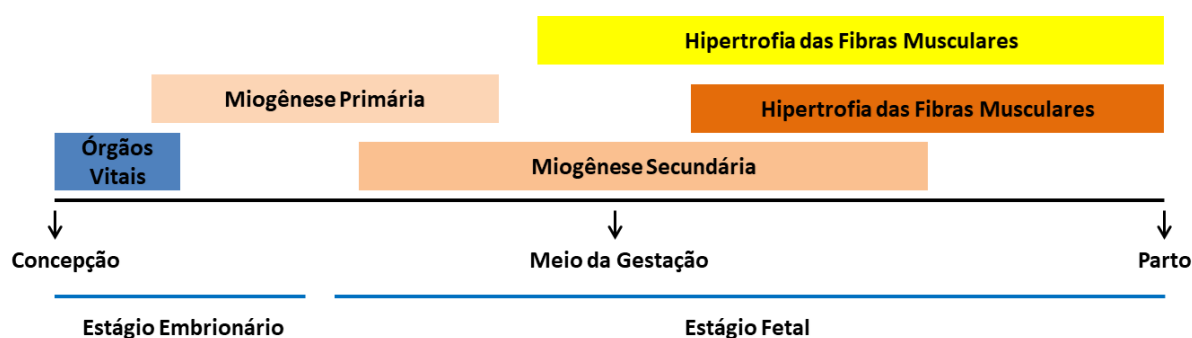
Todavia, processos como lipogênese e deposição intramuscular de gordura podem desempenhar um papel crucial no marmoreio, uma característica que determina a qualidade da carne. A adipogênese e a miogênese, que começam no início da vida pré-natal, parecem ser muito sensíveis a fatores nutricionais (LADEIRA *et al.*, 2018).

A restrição ou excesso de nutrientes durante o desenvolvimento fetal e neonatal pode ter consequências, a longo prazo, na adiposidade da prole, principalmente se ocorrerem durante períodos críticos do desenvolvimento adiposo (do meio ao final de gestação). O desenvolvimento de adipócitos, que irá gerar tecido adiposo marrom, começa no início da gestação e aproximadamente 80% da adipogênese fetal ocorre nas últimas semanas de gestação (SYMONDS *et al.*, 2007). A hiperplasia adipocitária ocorre principalmente durante a fase final do desenvolvimento fetal e a vida pós-natal precoce

em bovinos (ZHU *et al.*, 2008). Embora os pré-adipócitos possam proliferar e se diferenciar em adipócitos adultos, sua capacidade parece estar limitada ao estágio de desenvolvimento no início da vida (MARTIN *et al.*, 1998).

A desnutrição materna pode causar adaptação na prole, levando a alterações metabólicas para "economizar" energia, resultando em maior deposição de gordura e menor massa muscular na progênie (BLAIR *et al.*, 2013). Portanto, a desnutrição durante as fases iniciais à média da gestação reduz a formação muscular secundária, enquanto as deficiências nutricionais na fase final da gestação diminuem o número de adipócitos intramusculares, como demonstrado no esquema geral do desenvolvimento embrionário e fetal (Figura 1). Ambas as condições podem ter um efeito crucial no marmoreio da progênie (DU *et al.*, 2010; Yan *et al.*, 2013).

Figura 1. Esquema geral do desenvolvimento embrionário e fetal.

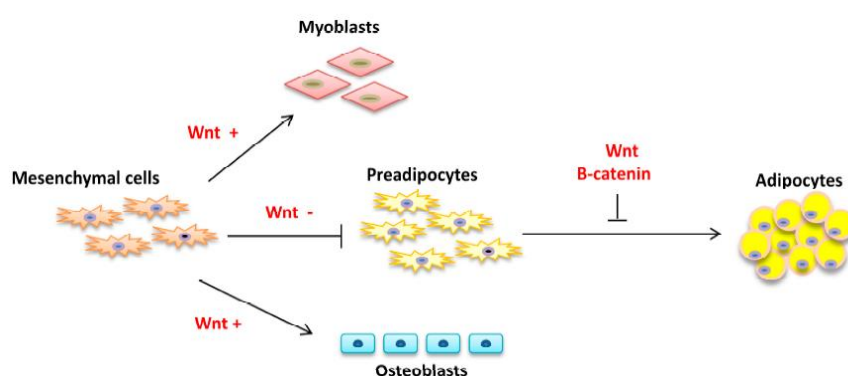


Fonte: LADEIRA *et al.*, 2016.

A razão pela qual a nutrição da genitora pode alterar a proliferação de tecidos celulares é explicado pela diferenciação das células-tronco mesenquimais. As células-tronco mesenquimais (mesoderma embrionário) dão origem a tecidos musculares e adiposos, onde elas são afetadas pela ação de fatores de transcrição, assim regulando o desenvolvimento e a diferenciação dessas células e a composição muscular (DU *et al.*, 2010).

Os tecidos muscular e adiposo derivam de células-tronco mesenquimais, que são controladas pela via de sinalização Wingless (Wnt). Uma regulação positiva da via de sinalização Wnt promove a miogênese, enquanto a regulação negativa à adipogênese no músculo esquelético (Figura 2).

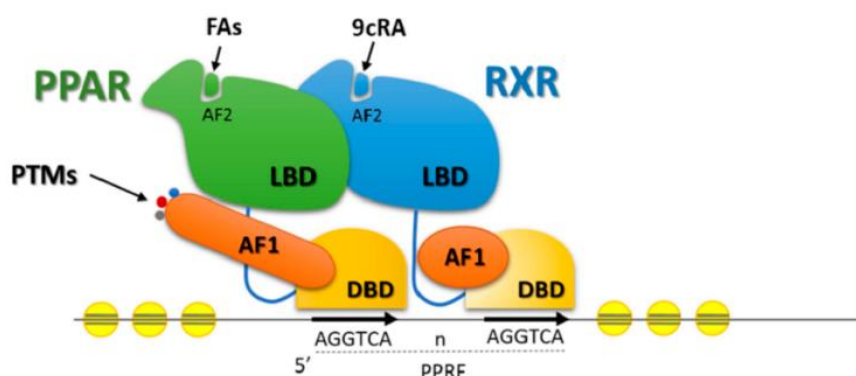
Figura 2. Regulação da sinalização Wnt no destino das células-tronco mesenquimais



Fonte: LADEIRA *et al.*, 2016.

A proteína do dedo de zinco 423 (ZFP423) é outro fator transcricional envolvido na regulação da adipogênese. O ZFP423 estimula a expressão de outro fator de transcrição, conhecido como receptor gama ativado por proliferador de peroxissomo (PPARG), aumentando a diferenciação adipogênica (GUPTA *et al.*, 2010). As isoformas (alfa, beta e gama) dos receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR) funcionam como heterodímeros com o receptor X retinóide (RXR), e ambos se ligam a uma sequência de DNA específica, induzindo ou reprimindo sua expressão (LADEIRA *et al.*, 2016; Figura 3). Como o PPARA e o PPARG usam ácidos graxos como ligantes endógenos, sugere-se que eles possam ser regulados pela dieta (BISPHAM *et al.*, 2003).

Figura 3. Representação de interação entre PPAR e RXR.



PPAR: receptor ativado por proliferador de peroxissomo, RXR: receptor X retinóide, LBD: domínio de ligação ao ligante, PTMs: modificações pós-traducionais, 9cRA: ácido 9-cis retinóico, FAs: ácidos graxos, AF: função de ativação, DBD: DNA- domínio de ligação, PPAR: elementos de resposta do proliferador de peroxissoma.

Fonte: LADEIRA *et al.*, 2016.

Foi demonstrado em bovinos que a desnutrição nas fases iniciais à média (70% das necessidades energéticas, ou seja -30%) da gestação resultou em aumento do diâmetro dos adipócitos a partir de depósitos de tecido adipócito subcutâneo e mesentérico, aumento na transcrição do gene transportador de ácidos graxos 1 (FATP1) no tecido adiposo e redução do rendimento de carcaça (LONG *et al.*, 2012). Fato podendo ser explicado pela possível redução da miogênese na primeira metade da gestação e pelo aumento do receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma (PPARG), aumentando a lipogênese e adipogênese.

Mohrhauser *et al.* (2015), ao estudar a influência do estado energético negativo (80% das necessidades energéticas, ou seja -20%) durante o meio da gestação, observaram que essas deficiências de energia na progênie reduziu a deposição de gordura em adipósitos subcutâneos (12<sup>a</sup> costela dorsal, cm<sup>2</sup>) sem alterar a massa muscular.

Foi estudada a influência da suplementação de metionina em dietas de bovinos leiteiros prenhes sobre os efeitos na progênie. A suplementação de metionina protegida perto do parto foi testada e a expressão hepática de genes envolvidos no metabolismo de um carbono (grupo metil) ou nas vias de transsulfuração foi analisado na prole. As

amostras de fígado foram coletadas do dia 4 ao dia 50 após o nascimento e foram observadas grandes alterações nos genes da betaína-homocisteína S metiltransferase 2 (BHMT2), cistationina- $\beta$ -sintase (CBS) e adenosil-homocisteinase (AHCY). Esses genes estão envolvidos no metabolismo da metionina e estão associados ao nível de S-adenosilmetionina (SAM) e S-adenosil-homocisteína (HAS); a proporção de SAM para HAS é um indicador do potencial de metilação na célula. Além disso, a dieta materna reduziu o nível de RNAm da DNA metiltransferase 1 (DNMT1) e DNA metiltransferase 3A (DNMT3A), conseqüentemente levando a alterações de metilação do DNA. Os dados indicaram que os bezerros de vacas suplementadas com metionina sofreram alterações no metabolismo da metionina, colina e homocisteína em parte para sintetizar taurina e glutatona, o que seria vantajoso para o controle do estresse metabólico (JACOMETO *et al.*, 2017).

Portanto, deve-se ressaltar que a manipulação da dieta no período gestacional pode causar efeitos diferentes que devem ser levados em consideração. Adicionalmente, no período pré-natal o nutriente atua não apenas no feto em desenvolvimento, mas também nas células germinativas primárias que formarão a próxima geração e portanto, nutrientes específicos podem ter conseqüências a longo prazo.

### ***Alimentação com fonte de amido no pós-natal de ruminantes de corte***

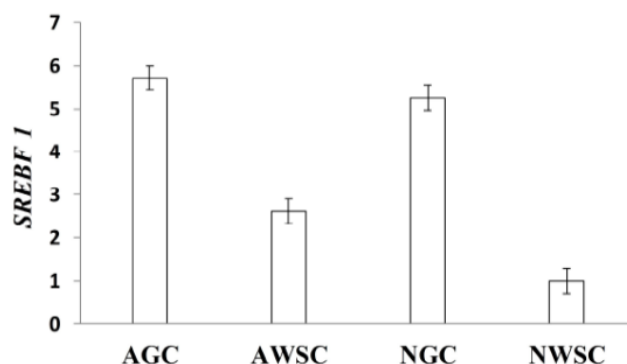
Os efeitos de uma dieta no perfil de expressão gênica e, portanto, nas características da qualidade da carne também podem ser observados em animais adultos principalmente pelo manejo alimentar e sistemas de produção.

Os efeitos de diferentes formas na administração de amido (milho descascado X milho moído e silagem) no perfil da expressão gênica do metabolismo lipídico e conteúdo de gordura intramuscular nas raças Angus e Nelore foram estudados por Teixeira *et al.* (2017). Nos touros Nelore alimentados com milho moído (70% concentrado, base de milho moído e farelo de soja), houve aumento da expressão dos genes FABP4 (proteína de ligação a ácidos graxos 4), ACACA (acetil-CoA carboxilase



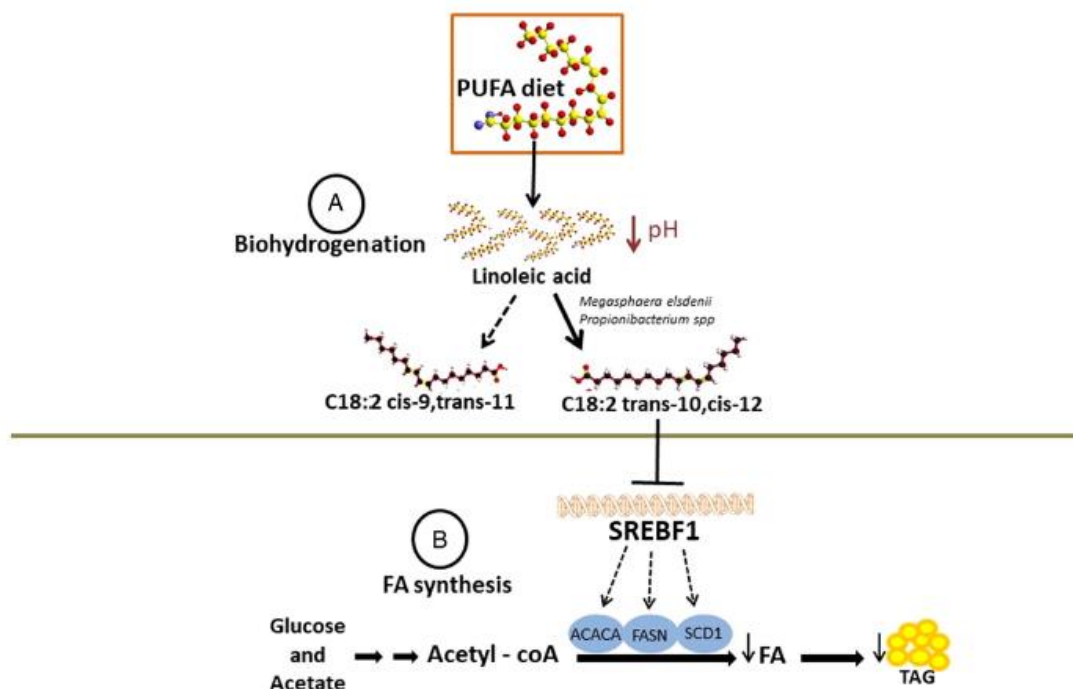
alfa) e SCD1 (estearoil-CoA dessaturase 1). A dieta com milho inteiro descascado (85% de milho), aumentou a expressão do gene PPARA (receptor alfa ativado por proliferadores de peroxissoma) e reduziu a transcrição do gene do SREBF1 (fator de transcrição 1 de ligação ao elemento regulador de esterol) em ambas as raças (Figura 4). Especula-se que a falta de efeito da dieta do milho descascado no marmoreio foi causada pelo menor nível de SREBF1 (fator de transcrição 1 do elemento regulador de esterol), uma vez que essa dieta reduziu o pH no rúmen e aumentou o conteúdo de ácido linoléico trans-10, cis 12 pelo processo de biohidrogenação pela microbiota ruminal (Figura 5). Por outro lado, em animais alimentados com moderado teores de amido (30% volumoso e 70% de concentrado à base de milho moído e farelo de soja), aumentou genes lipogênicos e adipogênicos como FABP4 (proteína de ligação a ácidos graxos 4), ACACA (acetil-CoA carboxilase alfa) e SCD1 (estearoil-CoA dessaturase 1), consequentemente maior recrutamento e atividade do SREBF1 (fator de transcrição 1 de elemento regulador de esterol; Figura 4).

Figura 4. Expressão relativa de SREBF1 no músculo *Longissimus dorsi* de touros Angus (A) e Nelore (N) alimentados com dieta de milho moído (GC: 30% de silagem de milho e 70% de concentrado à base de milho moído e farelo de soja) e milho integral descascado (WSC : 85% de milho descascado mais 15% de suplemento mineral proteico).



Fonte: TEIXEIRA *et al.*, 2017.

Figura 5. Mecanismo da biohidrogenação dos ácidos graxos poli-insaturados em *trans*-10, *cis* 12 (A) e inibição da lipogênese e adipogênese (B).



ACACA = acetil-CoA carboxilase alfa; FA = ácidos graxos; FASN = ácido graxo sintase; PUFA = ácidos graxos poliinsaturados; SCD1 = estearoil-CoA dessaturase 1; SREBF1 = fator de transcrição 1 de ligação ao elemento regulador de esterol e TAG = triacilglicerídeo.

Fonte: LADEIRA *et al.*, 2018

No experimento de Oliveira *et al.* (2014), onde touros Red Norte receberam suplementação de soja grão, os pesquisadores descobriram que a expressão dos genes no *Longissimus dorsi* envolvidos no metabolismo lipídico, genes catabólicos como PPARA (receptor alfa ativado por proliferador de peroxissoma), e anabólicos como SCD (estearoli-coa dessaturase), ACACA (acetil-coa carboxilase alfa), FABP4 (proteína de ligação a ácidos graxos), lipoproteína lipase (LPL) e antioxidantes, glutathiona peroxidase (GPX1), foi alterada no tecido muscular. Especularam que a maior expressão de PPARA (receptor alfa ativado por proliferador de peroxissoma) em animais alimentados com soja moída, foi associada a um aumento na biohidrogenação ruminal de ácidos graxos poli-insaturados (ácidos araquidônico e alfa-linolênico). Nesse sentido, o PPARA poderia aumentar a beta-oxidação de ácidos graxos oque

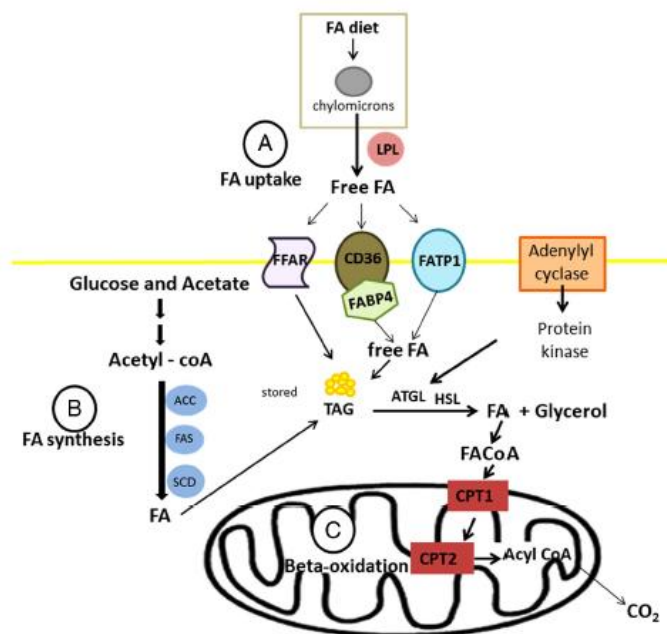
demonstraria um processo de rotatividade de síntese e catabolismo de ácidos graxos, inibindo o processo de adipogênese.

A enzima alfa-amilase é frequentemente adicionada às dietas para bovinos de corte para melhorar o desempenho dos animais, melhorando a fermentação do amido. Um estudo dessa prática foi recentemente descrito por Elolimy *et al.* (2018). Neste trabalho, novilhos de acabamento foram suplementados com alfa-amilase para determinar seu efeito no desempenho e nas características da carcaça em relação aos perfis de expressão gênica geral do fígado e músculo. No grupo experimental, os animais apresentaram ganho médio diário reduzido e relação da eficiência alimentar, enquanto nenhum efeito foi observado nas características da carcaça ou nos metabólitos séricos. O tecido muscular mostrou regulação positiva dos genes envolvidos na adipogênese, co-ativador gama 1 do receptor ativado por proliferador de peroxissomo alfa (PPARGC1A), proteína ativadora do fator Rho de ligação à actina (ABRA) e proteína O1 da caixa da cabeça de forquilha (FOXO1). A expressão reduzida da proteína de ligação a ácidos graxos 1 (FABP1) e 3-hidroxibutirato desidrogenase 1 (BDH1) no fígado, sugeriu uma possível redução no catabolismo lipídico hepático nos animais suplementados com alfa-amilase (ELOLIMY *et al.* 2018).

### ***Alimentação com fonte de gordura no pós-natal de ruminantes de corte***

As diferenças de perfil como conteúdo de ácidos graxos na dieta podem alterar o perfil de ácidos graxos na carne bovina através de alterações na expressão de genes do metabolismo lipídico, o que se torna alvo potencial para carnes mais saudáveis. No entanto dois eventos metabólicos que podem sofrer efeitos nutrigenômicos de extrema importância para o destino dos lipídios ou precursores de lipídios, são os processos de lipogênese e lipólise (Figura 6).

Figura 6. Síntese (A), absorção (B) e oxidação (C) do ácido graxo (FA) no tecido adiposo de ruminantes.



LPL = lipase lipoproteica; ACC = acetil-CoA carboxilase; FAS = ácido graxo sintase, SCD = estearoil-CoA dessaturase; FFAR = receptores de ácidos graxos livres; CD36 = translocase de ácidos graxos; FATP1 = proteína de transporte de ácidos graxos; FABP4 = proteína 4 de ligação a ácidos graxos; TAG = triacilglicerídeo; ATGL = lipase triglicerídica adiposa; HSL = lipase sensível a hormônio; CPT = carnitina palmitoiltransferase.

Fonte: TEIXEIRA *et al.* 2016.

O efeito da suplementação de diferentes fontes de óleo em bovinos foi estudado por Choi *et al.* (2016), que forneceram aos animais óleo de soja (rico em PUFA) e óleo de palma (rico em ácido oleico), pressupondo que o óleo de palma promoveria a expressão de genes adipogênicos em adiposos subcutâneos e intramusculares. Em animais alimentados com óleo de palma, a expressão da proteína quinase alfa ativada por AMP (AMPK $\alpha$ , reposável pela ativação da lipase sensível a hormônio) diminuiu no tecido adiposo subcutâneo, enquanto o nível de mRNA da proteína de ligação do intensificador de CCAAT beta (CEBP $\beta$ ; gene responsável por influenciar na adipogênese, promovendo síntese de proteínas que ligam a regiões específicas do DNA, recrutando co-ativadores de expressão) diminuiu em ambos os depósitos adiposos. No entanto, o óleo de soja teve redução do nível de transcrição de SCD1 (estearoil-coa

dessaturase) no adiposo subcutâneo de forma mais eficaz do que o óleo de palma, isso pode estar ligado ao grau de insaturação dos ácido graxos (soja maior teor de poli-insaturados). Portanto, a regulação negativa da expressão de SCD1 (esteroil-coa dessaturase) por ácidos graxos parece estar relacionada a ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados de forma geral.

Uma dieta enriquecida com de óleo de peixe PUFA n-3 em bovinos também reduziu a expressão dos genes SCD (estearoli-coa dessaturase) e SREBF1 (fator de transcrição 1 de ligação ao elemento regulador de esterol) no músculo, embora a expressão de ambos os genes tenha sido correlacionada positivamente com o conteúdo muscular PUFA n-6 (WATERS *et al.* 2009).

As diferenças no teor de ácidos graxos da dieta foram testadas por Hiller *et al.* (2011), que compararam uma dieta de silagem de gramíneas e ácidos graxos poli-insaturados n-3 com uma dieta controle à base de silagem de milho e ácidos graxos poli-insaturados n-6. Foi examinado os padrões de expressão no tecido muscular e adiposo de genes relacionados ao metabolismo lipídico em touros alemães da raça Holandesa. Nos dois tecidos, a proporção de ácidos graxos n-6/n-3 diminuiu e foi associada à regulação negativa dos genes SREBP1 (proteína de ligação 1 ao elemento regulador de esterol), ACACA (aceti-coa carboxilase alfa), ácidos graxos sintase (FAS) e SCD (esteroil-coa dessaturase) nos músculos e níveis reduzidos de mRNA de ACACA (acetil-coa carboxilase alfa) e FAS (ácido graxo sintase) em tecido adiposo.

No estudo de Byrne *et al.* (2005) foi determinado todo o transcriptoma em tecido muscular de bovinos cruzados Brahman, determinado por expressão de microarray. Os animais foram alimentados com uma dieta de feno de lucerna diferente em termos de taxa de crescimento animal. As dietas variantes utilizadas foram alta (taxa de crescimento de 0,8 a 1,0 kg/dia), média (ganho de peso de 0,3 kg/dia) e baixa (perda de peso de 0,3 kg/dia). A dieta restrita (baixa) induziu a regulação positiva de 29 genes envolvidos no turnover de proteínas, estrutura do citoesqueleto e processos de homeostase metabólica, enquanto 28 genes apresentaram níveis reduzidos de transcrição (genes da matriz extracelular e vias da estrutura do citoesqueleto). Tais

genes podem afetar a remodelação do tecido conjuntivo e a atrofia muscular, o que pode ser crucial para a qualidade da carne (BYRNE *et al.* 2005). No entanto, deve-se levar em consideração que a tecnologia de microarray usada para analisar a expressão gênica pode fornecer resultados inconsistentes. Todavia, deve-se ter cautela em interpretações dessa técnica para fins de generalização.

A suplementação de vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol) em cordeiros da raça Aragonesa foi testada por González-Calvo *et al.* (2014), foi demonstrado alteração a curto prazo no nível de transcrição dos genes ABCA1 (transportador de cassetes de ligação ao ATP A1), LPL (lipoproteína lipase), APOE (apolipoproteína E) e SREBP1 (fator de ligação 1 ao elemento regulador de estol) no músculo *Longissimus thoracis* e ABCA1 (transportador de cassetes de ligação ao ATP A1), SCARB1 (receptor de sequestrador classe B tipo 1), LPL (lipoproteína lipase) e PPARG (receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma) na gordura subcutânea, já à longo prazo aumentou os níveis de PPARG (proliferador alfa ativado por proliferador de peroxissoma). Esses achados nos permitem questionar o uso da vitamina E para ativar a via lipogênica por meio de SREBP1 (fator de ligação 1 ao elemento regulador de estero) e PPARG (receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma).

Estudos amplos do transcriptoma do fígado e do músculo em cordeiros também foram realizados em resposta à suplementação alimentar com óleos essenciais extruzados da casca de canela, semente de endro e folhas de eucalipto (SABINO *et al.* 2018a). A análise de RNA-seq revelou ter um efeito dependente do sexo e tipo de óleos essenciais na transcrição gênica em ambos os tecidos (fígado ou músculo). Os genes diferencialmente expressos estavam principalmente envolvidos nas vias de resposta inflamatória e imune. Fato que cativa em aumentar o número de experimentos para obter maior compreensão dos compostos fitoativos na expressão de genes envolvidos na saúde como no desempenho animal de ruminantes.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conteúdo de marmoreio em animais adultos depende do número e tamanho das células intramusculares adiposas, sendo esse processo regulado durante a vida pré-natal até a vida adulta do animal.

A programação fetal é o fenômeno de expressão gênica da nutrição da genitora, sobre a adipogênese e miogênese da prole através de nutrientes dietéticos. Os tecidos muscular e adiposo derivam de células-tronco mesenquimais, que são controladas pela via de sinalização Wingless. A regulação positiva da via de sinalização promove a miogênese, enquanto a regulação negativa a adipogênese no músculo esquelético.

A desnutrição nas fases iniciais à média da gestação resulta em aumento do diâmetro dos adipócitos no tecido adipócito subcutâneo e mesentérico, aumento na transcrição do gene transportador de ácidos graxos 1 (FATP1) no tecido adiposo e redução do rendimento da carcaça (maior atividade de PPAR $\gamma$ ; proliferador gama ativado por proliferado de peroxissoma). No entanto a desnutrição durante o meio da gestação reduz a deposição de gordura subcutânea sem alterar a massa muscular (menor atividade de PPAR $\gamma$ ; proliferador gama ativado por proliferado de peroxissoma).

Em bovinos adultos, o tipo e nível de carboidratos prontamente fermentáveis influência na adipogênese. Dietas com alto teor de amido (>80%) aumenta a expressão de PPAR $\alpha$  (proliferador alfa ativado por proliferado de peroxissoma) o qual ativa processos lipolíticos, reduz o pH ruminal aumentando o processo de biodreganação de ácidos poli-insaturados, consequentemente aumentando o ácido linoléico trans-10, cis 12 que reduz a expressão de SREBF1 (fator de transcrição 1 do elemento regulador de estrol) e consequentemente a lipogênese. Já para animais alimentados com moderado teores de amido (30% volumoso e 70% de concentrado à base de milho moído e farelo de soja), aumenta genes relacionados a lipogênese e adipogênese como FABP4 (proteína de ligação a ácidos graxos 4), ACACA (acetil-CoA carboxilase alfa), SCD1 (estearoil-CoA dessaturase), consequentemente SREBF1 (fator de transcrição 1 do elemento regulador de estrol).

Quando bovinos adultos são alimentados com fontes de gordura monoinsaturadas e poli-insaturadas, ambas as fontes reduzem a expressão de SCD1 (esteróil-coa dessaturase) e SREBF1 (fator de transcrição 1 de ligação ao elemento regulador de esterol), no entanto a ação redutora de expressão lipogênica através dos ácidos graxos poli-insaturados parece ser mais acentuada que ácidos monoinsaturados.

O perfil de ácidos graxos depositados em adipócitos muscular e adiposo, o uso de dietas com silagem de milho ou gramíneas associadas a ácidos graxos n-6 ou n-3. Ambas reduzem a proporção de ácidos graxos n-6/n-3, regulando negativamente os genes lipogênicos SREBF1 (fator de ligação 1 do elemento regulador de esterol), ACAA (acetil-coa carboxilase alfa), FAS (ácido graxo sintase) e SCD (esteróil-coa dessaturase) nos músculos e redução de ACAA (acetil-coa carboxilase alfa) e FAS (ácido graxo sintase) no tecido adiposo de touros alemães Holandês.

A suplementação de vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol) em cordeiros da raça Aragonesa altera a curto prazo o nível de transcrição dos genes ABCA1 (transportador de cassetes de ligação ao ATP A1), LPL (lipoproteína lipase), APOE (apolipoproteína E) e SREBP1 (fator de ligação 1 ao elemento regulador de esterol) no músculo *longissimus thoracis* e ABCA1 (transportador de cassetes de ligação ao ATP A1), SCARB1 (receptor de sequestrador classe B tipo 1), LPL (lipoproteína lipase) e PPARG (receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma) na gordura subcutânea, já a longo prazo aumenta os níveis de PPARG (proliferador alfa ativado por proliferador de peroxissoma).

O uso de óleos essenciais à base de casca de canela, semente de endro e folhas de eucalipto tem potencial para alterar a expressão gênica, os efeitos desses óleos parecem estar ligados ao sexo e ao tipo de óleo essencial, porém as vias de resposta até o presente momento se mostram em resposta ao sistema imune e inflamatório.

De forma geral, há uma limitação de trabalhos na área de nutrigenômica de ruminantes, o que não possibilita esclarecer de forma ampla os efeitos dietéticos no genoma. Adicionalmente, o que foi encontrado até o momento nos possibilita ver a magnitude dos





efeitos nutricionais, porém um aumento do número de experimentos enriquecerá nosso conhecimento atual e consequentemente possibilitará maior compreensão da influência dos nutrientes nas características fenotípicas.

## REFERÊNCIAS

AIKEN, C. E.; OZANNE, S. E. 2014. Transgenerational developmental programming. **Human Reproduction Update**, v. 20, p. 63–75, 2014.

BISPHAM, J.; GOPALAKRISHNAN, G. S.; DANDREA, J.; WILSON, V., B. D. G. E. H.; KEISLER, D. H.; BROUGHTON, P. F.; STEPHENSON, T.; SYMONDS, M. E. 2003. Maternal endocrine adaptation throughout pregnancy to nutritional manipulation: consequences for maternal plasma leptin and cortisol and the programming of fetal adipose tissue development. **Endocrinology**, v. 144, p. 3575–3585, 2003.

BLAIR, A. D.; MOHRHAUSER, A. R.; TAYLOR, A. R.; UNDERWOOD, K.R.; PRITCHARD, R. H.; WERTZ-LUTZ, A. E. 2013. Pregnant cow nutrition: effect on progeny carcass and meat characteristics. **In Proceedings of The Range Beef Cow Symposium XXIII**, 3–5 December 2013, Rapid City, SD, USA, p. 41–50, 2013.

BORDONI, L.; GABBIANELLI, R. 2019. Primers on nutrigenetics and nutri(epi)genomics: origins and development of precision nutrition. **Biochimie**, v. 160, p. 156–171, 2019.

BYRNE, K. A.; WANG, Y. H.; LEHNERT, S. A.; HARPER, G. S.; MCWILLIAM, S. M.; BRUCE, H. L.; REVERTER, A. 2005. Gene expression profiling of muscle tissue in Brahman steers during nutritional restriction. **J. Anim. Sci.**, v. 83, p. 1–12, 2005.

CHOI, S. H.; PARK, S. K.; CHOI, C. W.; LI, X. Z.; KIM, K. H.; KIM, W. Y.; JEONG, J.; JOHNSON, B. J.; ZAN, L.; SMITH, S. B. 2016 The expression of adipogenic genes in adipose tissues of feedlot steers fed supplementary palm oil or soybean oil. **J. Anim. Sci.**, v. 29, p. 404–412, 2016.

DU, M.; TONG, J.; ZHAO, J.; UNDERWOOD, K. R.; ZHU, M.; FORD, S. P.; NATHANIELSZ, P. W. 2010. Fetal programming of skeletal muscle development in ruminant animals. **J. Anim. Sci.**, v. 88, p. 51–60, 2010.

ELOLIMY, A. A.; MOISÁ, S. J.; BRENNAN, K. M.; SMITH, A. C.; GRAUGNARD, D.; SHIKE, D. W.; LOOR, J. J. 2018. Skeletal muscle and liver gene expression profiles in finishing steers supplemented with Amaize. **J. Anim. Sci.**, v. 89, p. 1107–1119, 2018.



FUNSTON, R. N.; SUMMERS, A. F. 2013. Epigenetics: setting up lifetime production of beef cows by managing nutrition. **Annual Review of Animal Biosciences**, v. 1, p. 339–363, 2013.

GONZÁLEZ-CALVO, L.; JOY, M.; ALBERTI, C.; RIPOLL, G.; MOLINO, F.; SERRANO, M.; CALVO, J. H. 2014. Effect of finishing period length with  $\alpha$ -tocopherol supplementation on the expression of vitamin E-related genes in the muscle and subcutaneous fat of light lambs. **Gene**, v. 552, p. 225–233, 2014.

GUPTA, R. K.; ARANY, Z.; SEALE, P.; MEPANI, R. J.; YE, L.; CONROE, H. M.; ROBY, Y. A.; KULAGA, H.; REED, R. R.; SPIEGELMAN, B. M. 2010. Transcriptional control of preadipocyte determination by Zfp423. **Nature**, v. 464, p. 619–623, 2010.

HILLER, B.; HERDMANN, A.; NUERNBERG, K. 2011. Dietary n-3 fatty acids significantly suppress lipogenesis in bovine muscle and adipose tissue: a functional genomics approach. **Lipids**, v. 46, p. 557–567, 2011.

JACOMETO, C. B.; ZHOU, Z.; LUCHINI, D.; CORRÊA, M. N.; LOOR, J. J. 2017. Maternal supplementation with rumen-protected methionine increases prepartal plasma methionine concentration and alters hepatic mRNA abundance of 1-carbon, methionine, and transsulfuration pathways in neonatal Holstein calves. **J. Dairy Sci.**, v. 100, p. 3209–3219, 2017.

LADEIRA, M. M.; SCHOONMAKER, J. P.; GIONBELLI, M. P.; DIAS, J.; GIONBELLI, T. R. S.; CARVALHO, J. R. R.; TEIXEIRA, P. D. 2016. Nutrigenomics and beef quality: a review about lipogenesis. **International Journal of Molecular Sciences**, v.17, p. 918, 2016.

LADEIRA, M. M.; SCHOONMAKER, J. P.; SWANSON, K. C.; DUCKETT, S. K.; GIONBELLI, M. P.; RODRIGUES, L. M.; TEIXEIRA, P. D. 2018. Review: nutrigenomics of marbling and fatty acid profile in ruminant meat. **Animal**, p. 12, p. 282–294, 2018.

LONG, N. M.; TOUSLEY, C. B.; UNDERWOOD, K. R.; PAISLEY, S. I.; MEANS, W. J.; HESS, B. W.; DU, M.; FORD, S. P. 2012. Effects of early- to mid-gestational undernutrition with or without protein supplementation on offspring growth, carcass characteristics, and adipocyte size in beef cattle. **Journal of Animal Science**, v. 90, p. 197–206, 2012.

MARTIN, R. J.; HAUSMAN, G. J.; HAUSMAN, D. B. 1998. Regulation of adipose cell development in utero. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 219, p. 200–210, 1998.

MOHRHAUSER, D. A.; TAYLOR, A. R.; UNDERWOOD, K. R.; PRITCHARD, R. H.; WERTZ-LUTZ, A. E.; BLAIR, A. D. 2015. The influence of maternal energy status during midgestation on beef offspring carcass characteristics and meat quality. **Journal of Animal Science**, v. 93, p. 786–793, 2015.

OLIVEIRA, D. M.; CHALFUN-JUNIOR, A.; CHIZZOTTI, M. L.; BARRETO, H. G.; COELHO, T. C.; PAIVA, L.V.; COELHO, C. P.; TEIXEIRA, P. D.; SCHOONMAKER, J. P.; LADEIRA, M. M. 2014. Expression of genes involved in lipid metabolism in the muscle of beef cattle fed



soybean or rumen-protected fat, with or without monensin supplementation. **Journal of Animal Science**, v. 92, p. 5426–5436, 2014.

SABINO, M.; CARMELO, V. A. O.; MAZZONI, G.; CAPPELLI, K.; CAPOMACCIO, S.; AJMONE-MARSAN, P.; VERINI-SUPLIZI, A.; TRABALZA-MARINUCCI, M.; KADARMIDEEN, H. N. 2018a. Gene co-expression networks in liver and muscle transcriptome reveal sex-specific gene expression in lambs fed with a mix of essential oils. **BMC Genomics**, v. 19, p. 236, 2018a.

SCOLLAN, N. D.; DANNENBERGER, D.; NUERNBERG, K.; RICHARDSON, I.; MACKINTOSH, S.; HOCQUETTE, J. F.; MOLONEY, A. P. 2014. Enhancing the nutritional and health value of beef lipids and their relationship with meat quality. **Meat Science**, v. 97, p. 384–394, 2014.

SYMONDS, M. E.; STEPHENSON, T.; GARDNER, D. S.; BUDGE, H. 2007. Long-term effects of nutritional programming of the embryo and fetus: mechanisms and critical windows. **Reproduction, Fertility and Development**, v. 19, p. 53–63, 2007.

TEIXEIRA, P. D.; OLIVEIRA, D. M.; CHIZZOTTI, M. L.; CHALFUN-JUNIOR, A.; COELHO, T. C.; GIONBELLI, M. P.; PAIVA, L. V.; CARVALHO, J. R. R.; LADEIRA, M. M. 2017. Subspecies and diet affect the expression of genes involved in lipid metabolism and chemical composition of muscle in beef cattle. **Meat Science**, v. 133, p. 110–118, 2017.

VAN WEZEMAEL, L.; VERBEKE, W.; DE BARCELLOS, M. D.; SCHOLDERER, J.; PEREZ-CUETO, F. 2010. Consumer perceptions of beef healthiness: results from a qualitative study in four European countries. **BMC Public Health**, v. 10, p. 342, 2010.

WATERS, S. M.; KELLY, J. P.; O'BOYLE, P.; MOLONEY, A. P.; KENNY, D. A. 2009. Effect of level and duration of dietary n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on the transcriptional regulation of Delta9-desaturase in muscle of beef cattle. **J. Anim. Sci.**, v. 87, p. 244–252, 2009.

YAN, X.; ZHU, M. J.; DODSON, M. V.; DU, M. 2013. Developmental programming of fetal skeletal muscle and adipose tissue development. **J. Genomics**, v. 1, 29–38, 2013.

ZHU, M. J.; HAN, B.; TONG, J.; MA, C.; KIMZEY, J. M.; UNDERWOOD, K. R.; ZIAO, Y.; HESS, B. W.; FORD, S. P.; NATHANIELSZ, P. W.; DU, M. 2008. AMP-activated protein kinase signaling pathways are down regulated and skeletal muscle development impaired in fetuses of obese, over-nourished sheep. **The Journal of Physiology**, v. 586, p. 2651–2664, 2008.

**Received:** 19 March 2020

**Accepted:** 30 March 2020

**Published:** 01 April 2020