

## **EFEITOS DA RESTRIÇÃO DE AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA NO CONSUMO ALIMENTAR E GANHO DE PESO DE CAMUNDONGOS FÊMEAS**

**GABRIEL VEIGA<sup>1</sup>; MARIANA BARRETO<sup>2</sup>; LUIZA PINTO<sup>3</sup>; BIANKA ZANINI<sup>4</sup>; BI-ANCA AVILA<sup>5</sup>; AUGUSTO SCHNEIDER<sup>6</sup>**

<sup>1</sup>*Universidade Federal de Pelotas – gabrielveiga@icloud.com*

<sup>2</sup> *Universidade Federal de Pelotas – marianamachadobarreto2000@gmail.com*

<sup>3</sup>*Universidade Federal de Pelotas – luizaorpinho@gmail.com*

<sup>4</sup>*Universidade Federal de Pelotas – drika\_neske@yahoo.com*

<sup>5</sup>*Universidade Federal de Pelotas – bianka\_zanini@hotmail.com*

<sup>6</sup>*Universidade Federal de Pelotas – bianca\_avila@gmail.com*

<sup>7</sup> *Universidade Federal de Pelotas – e-mail do orientador*

### **1. INTRODUÇÃO**

A restrição calórica (RC) é uma estratégia nutricional consolidada na literatura devido a seus comprovados efeitos pro-longevidade, retardo no desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), redução do estresse oxidativo, melhora do status inflamatório, controle da adiposidade, da massa corporal e da homeostase do metabolismo de nutrientes (FLANAGAN et al, 2020). Por sua vez, os impactos da RC no ambiente celular são principalmente atrelados a modulação de rotas metabólicas associadas ao status energético, crescimento e diferenciação celular, como as vias AMPK e PI3K/AKT (LIU et al, 2020). No entanto, estudos recentes tem associado os efeitos da RC não só a restrição de calorias total, mas à restrição de proteínas, e em especial de alguns aminoácidos, imposta pela estratégia dietética.

Nesse cenário, a importância da proteína como um fator dietético modulador do envelhecimento e da longevidade já vem sendo estudada, onde os primeiros estudos em modelos animais e dietas de baixo aporte proteico mostraram promover maiores taxas de sobrevida (MCCAY et al, 1928). De maneira mais recente, um estudo que avaliou os efeitos de mais de 25 padrões dietéticos em camundongos apontou que a longevidade e saúde metabólica seriam determinadas principalmente pela quantidade total de proteínas consumidas na alimentação e não a oferta energética, onde a substituição de proteínas por carboidratos, mesmo em dietas isocalóricas, favoreceu maior longevidade e otimização de marcadores de saúde (SOLON-BIET et al, 2014). Especialmente, os BCAAs são um seletivo grupo de aminoácidos essenciais (leucina, isoleucina e valina), caracterizados pela ramificação do grupamento R na estrutura dos aminoácidos, que desempenham papéis fundamentais na regulação da homeostase energética, sinalização do metabolismo de nutrientes e modulação da via PI3K/AKT (NIE et al, 2018). A restrição de proteínas e de BCAAs demonstrou estar relacionada a menor adiposidade e maior sensibilidade à insulina em humanos e roedores (FONTANA et al, 2016). Dado o exposto, torna-se clara a possível influência do consumo de aminoácidos ao ganho de peso, controle metabólico e processo de envelhecimento.

Além disso, o consumo de BCAAs também parecem estar associados ao comportamento alimentar, sendo relacionadas a alterações no controle do apetite. Dietas ricas em BCAAs demonstraram conduzir a hiperfagia, e consequentemente, relacionaram-se à obesidade e redução da longevidade em camundongos (SOLON-BIET et al, 2019). Por sua vez, esses efeitos foram explicados por mudanças na razão de aminoácidos essenciais, marcados pela redução das concentrações de

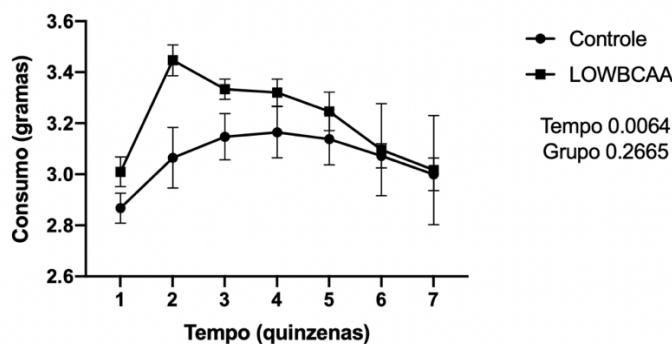
triptofano, um aminoácido precursor da síntese de serotonina e posteriormente do controle alimentar (SOLON-BIET et al, 2019). Ainda, dietas com muito baixa proteína demonstraram reduzir a ingestão alimentar de camundongos, alterando mecanismos de controle do apetite como a sensibilidade à leptina e sinalização mTOR ao hipotálamo (WU et al, 2021). Contudo, os resultados encontrados na literatura científica ainda demonstraram divergências e torna-se necessário o desenvolvimento de novos estudos para elucidar os mecanismos relacionados ao consumo de BCAAs e controle da ingestão alimentar. Dessa maneira, o objetivo desse trabalho é avaliar os efeitos da restrição de BCAAs no consumo alimentar e ganho de peso de camundongos fêmeas.

## **2. METODOLOGIA**

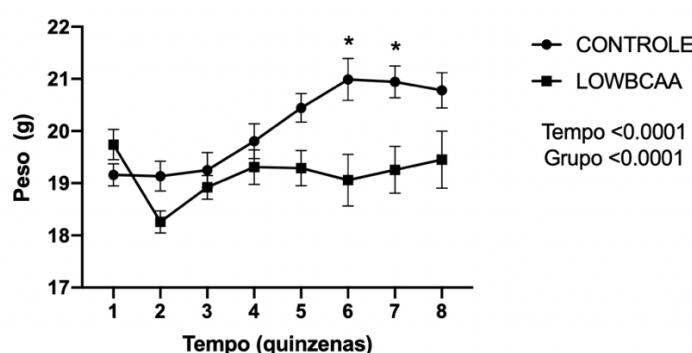
Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), sendo aprovado sob o número 024998/2021-29. Para desenvolvimento deste projeto foram utilizados ao todo 17 animais com idade aproximada de 90 dias e fornecidos pelo Biotério da UFPel para serem mantidos no laboratório de Nutrição experimental da Faculdade de Nutrição UFPel. Os mesmos permaneceram sob condições controladas de temperatura e luz ( $22\pm 2^\circ\text{C}$ , ciclos 12 horas claro/12 horas escuro) em grupos de 3 animais por caixa com água e comida *ad libitum*. Por sua vez, os animais foram randomizados em 2 grupos, sendo eles o grupo controle ( $n = 8$ ) e grupo restrição de aminoácidos ramificados (LOWBCAA;  $n = 9$ ) pelo período de 97 dias. A composição da dieta de ambos os grupos foi padronizada quanto a oferta energética e de macronutrientes, havendo redução de 68% na oferta de leucina, isoleucina e valina no grupo LOWBCAA. O consumo alimentar foi avaliado a partir da diferença entre oferta e sobra de ração na caixa a cada 3 dias, sendo quantificadas médias de períodos de 14 dias. Além disso, o peso de cada animal foi aferido individualmente em balança de precisão a cada quatorze dias e seu peso registrado. As análises estatísticas foram realizadas no software Graphpad Prism 6.0 a partir de teste para medidas repetidas Two way ANOVA, sendo considerado valores de  $P < 0,05$  como estatisticamente significativos.

## **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A partir do monitoramento do consumo alimentar dos camundongos foi possível observar a ausência de diferenças entre o consumo alimentar médio de animais do grupo LOWBCAA quando comparados ao grupo controle ao decorrer do tempo de estudo (Figura 1;  $p > 0,05$ ). Por outro lado, ao analisar a evolução de peso, pode-se notar que os animais do grupo LOWBCAA ganharam menos peso do que aqueles do grupo controle, sugerindo diferenças na composição corporal dos camundongos fêmeas (Figura 2;  $p < 0,0001$ ).

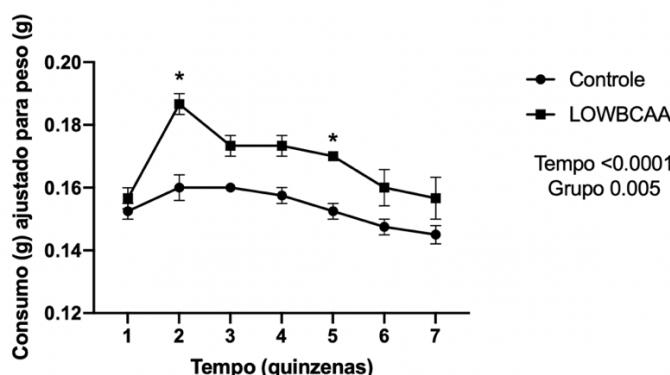


**Figura 1 – Monitoramento do consumo alimentar dos camundongos fêmeas em média de 14 dias.**



**Figura 2 – Monitoramento da evolução de peso dos camundongos fêmeas a cada 14 dias.**

Ainda, a média de gramas de alimento consumida por grama de peso vivo demonstrou ser maior no grupo LOWBCAA do que sua comparação ao grupo controle (Figura 3;  $p = 0.005$ ). Como as dietas tinham o mesmo valor calórico, os resultados encontrados nesse trabalho sugerem que a restrição do consumo de BCAAs pode ser uma estratégia eficaz para evitar o ganho de peso de camundongos fêmeas, mesmo havendo maior consumo ajustado para o peso corporal dos animais.



**Figura 3 – Monitoramento do consumo alimentar em gramas ajustado para o peso corporal em gramas a cada 14 dias.**

Nossos resultados vão ao encontro daqueles observados na literatura científica. Por exemplo, Fontana et al, em 2016, mostrou que a restrição de BCAAs também em 68% pelo período de 10 semanas, foi uma estratégia nutricional eficiente para evitar o ganho de peso e gordura corporal de camundongos mesmo havendo maior consumo de energia por grama de peso. Ainda no mesmo estudo, a redução do consumo de BCAAs também mostrou impactar positivamente a saúde metabólica de camundongos e humanos. Além disso, a restrição de BCAAs favoreceu maior sensibilidade à insulina e aumento da função beta-pancreática em camundongos expostos anteriormente à padrões dietéticos ocidentais, restaurando a saúde metabólica dos animais em apenas 4 semanas, ao passo em que também foi visto maior consumo de energia por grama de peso corporal e redução da gordura corporal em camundongos (CUMMINGS et al, 2018). Dado o exposto, torna-se clara a existente relação entre o consumo de BCAAs e o ganho de peso corporal, consumo alimentar e homeostase metabólica em camundongos, sendo necessário o desenvolvimento de novos estudos para melhor elucidar tal associação.

#### **4. CONCLUSÕES**

Em conclusão, a redução do consumo aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs) em 68% foi uma estratégia nutricional eficiente para evitar o ganho de peso em camundongos fêmeas mesmo sob consumo maior de energia por grama de peso vivo.

#### **5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Flanagan EW, Most J, Mey JT, Redman LM. Calorie Restriction and Aging in Humans. *Annu Rev Nutr.* 2020;40:105-33.
2. Liu K, Case A, COMMITTEE REAI. Advanced reproductive age and fertility. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33(11):1165-75
3. McCay CM, Bing FC, Dilley WE. FACTOR H IN THE NUTRITION OF TROUT. *Science.* 1928;67(1731):249-50.
4. Solon-Biet SM, Cogger VC, Pulpitel T, Wahl D, Clark X, Bagley E, et al. Branched chain amino acids impact health and lifespan indirectly via amino acid balance and appetite control. *Nat Metab.* 2019;1(5):532-45.
5. Nie C, He T, Zhang W, Zhang G, Ma X. Branched Chain Amino Acids: Beyond Nutrition Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences.* 2018;19(4):954.
6. Solon-Biet SM, Cogger VC, Pulpitel T, Wahl D, Clark X, Bagley E, et al. Branched chain amino acids impact health and lifespan indirectly via amino acid balance and appetite control. *Nat Metab.* 2019;1(5):532-45.
7. Fontana L, Cummings NE, Arriola Apelo SI, Neuman JC, Kasza I, Schmidt BA, et al. Decreased Consumption of Branched-Chain Amino Acids Improves Metabolic Health. *Cell Rep.* 2016;16(2):520-30.
8. Wu, Yingga et al. Very-low-protein diets lead to reduced food intake and weight loss, linked to inhibition of hypothalamic mTOR signaling, in mice. *Cell metabolism,* v. 33, n. 5, p. 888-904. e6, 2021.
9. CUMMINGS, Nicole E. et al. Restoration of metabolic health by decreased consumption of branched-chain amino acids. *The Journal of physiology,* v. 596, n. 4, p. 623-645, 2018.