

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**REQUERIMENTOS, METABOLISMO E ANTAGONISMOS DOS AMINOÁCIDOS
DE CADEIA RAMIFICADA NA NUTRIÇÃO DE MONOGÁSTRICOS**

Henrique Scher Cemin

**Porto Alegre
2013**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**REQUERIMENTOS, METABOLISMO E ANTAGONISMOS DOS AMINOÁCIDOS
DE CADEIA RAMIFICADA NA NUTRIÇÃO DE MONOGÁSTRICOS**

Autor: Henrique Scher Cemin

**Trabalho apresentado como
requisito parcial para graduação
em Medicina Veterinária**

**Orientador: Sergio Luiz Vieira
Coorientador: Daniel José
Antoniol Miranda**

PORTO ALEGRE

2013/1

Agradecimentos

Agradeço aos meus queridos pais Enio e Dulce e à minha irmã Juliana pelo amor, dedicação e confiança que depositaram em mim. Vocês são motivo de orgulho e grandes exemplos de vida.

À minha tia e madrinha Renate, pela grande contribuição que teve durante todo esse tempo, em especial nos últimos seis anos.

À minha namorada Mariana, por tornar o período de faculdade mais feliz. Tenho certeza que tu serás uma veterinária exemplar.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pelo ensino gratuito.

Ao professor Sergio Luiz Vieira, pela orientação durante o curso.

Ao doutorando Daniel Miranda, pela ajuda na realização deste trabalho.

Ao Aviário de Ensino e Pesquisa, pelo suporte ao ensino e pesquisa, e aos grandes amigos que lá fiz. Ao pessoal da pós-graduação: Catarina, Cesar, Liliane, Barbara, André, Farina, Rafael de Barros, Jaime, Franciele e Diogo. Aos estagiários: Rafael, Heitor, Jolvane, Guilherme, Fúlvio, Natacha, Silvana, Natália, Gabriela e Bruna. Vocês provaram, experimento após experimento, que o espírito de equipe supera qualquer desafio.

REQUERIMENTOS, METABOLISMO E ANTAGONISMOS DE AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA NA NUTRIÇÃO DE MONOGÁSTRICOS

Resumo

Os aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) valina, leucina e isoleucina devem ser estudados a parte dos demais aminoácidos por possuírem características únicas em sua estrutura e compartilhar rotas de metabolismo, que se inicia com uma reação de transaminação no músculo esquelético, com formação de α -cetoácidos que podem ser descarboxilados no fígado e gerar derivados de Acil-CoA. Os AACR podem interagir entre si negativamente, de modo que altas concentrações de leucina levam a um estímulo exacerbado do metabolismo dos outros AACR, reduzindo as concentrações de valina e isoleucina. Este fenômeno ocasiona piora no desempenho zootécnico, principalmente no ganho de peso e na conversão alimentar. Além disso, valina e isoleucina são aminoácidos limitantes para monogástricos, o que demonstra a importância do conhecimento das exigências dos AACR e da composição dos ingredientes utilizados na dieta para maximizar o desempenho zootécnico e evitar os possíveis antagonismos.

Palavras-chave: valina; leucina; isoleucina; frangos de corte; suínos

**REQUIREMENTS, METABOLISM AND ANTAGONISM OF BRANCHED-CHAIN
AMINO ACIDS IN MONOGASTRIC NUTRITION**

Abstract

Branched-chain amino acids valine, leucine and isoleucine must be studied apart from other amino acids because they have unique structural characteristics and share metabolism routes, which begin with a transamination reaction in the skeletal muscle, forming α -ketoacids that may be decarboxylated in the liver and generate Acil-CoA derivatives. The AACR may interact negatively with each other, so that high concentrations of leucine lead to an overstimulation of the metabolism of the others AACR, reducing valine and isoleucine concentrations. When this occurs, it is observed reduction in performance, especially in weight gain and feed conversion rate. Furthermore, valine and isoleucine are limiting amino acids for monogastrics, which evidences the importance of knowing the requirements of AACR and the composition of ingredients in order to maximize animal performance and avoid the possible antagonisms.

Keywords: *valine; leucine; isoleucine; poultry; swine*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	7
2 METABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA.....	9
3 ANTAGONISMOS ENTRE AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA...	11
4 REQUERIMENTOS DOS AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA.....	14
5 LEUCINA COMO MODULADORA DA SÍNTESE PROTEICA.....	17
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	18
REFERÊNCIAS	19

1 INTRODUÇÃO

A estrutura da produção avícola brasileira apresentou grande evolução nas últimas décadas. Os avanços nas áreas de nutrição, sanidade, genética e manejo propiciaram maior competitividade no cenário mundial e melhoria da qualidade dos produtos. Sabe-se que a alimentação das aves tem alta participação nos custos de produção, portanto a área de nutrição é de grande interesse para a pesquisa.

Durante anos a formulação de rações para aves foi baseada na proteína bruta, o que resultava em dietas com conteúdo de aminoácidos (AAs) acima do exigido. Havia, portanto, desperdício de dinheiro, uma vez que a proteína é o segundo componente mais caro da dieta, e também maior excreção de elementos potencialmente poluidores, como o nitrogênio.

Com o surgimento dos aminoácidos industriais, as dietas passaram a ser formuladas com menor valor de proteína bruta e mais próximas do conceito de proteína ideal, ou seja, uma mistura de AAs que garanta a manutenção e crescimento com eficiência máxima, sem excessos ou deficiências (MITCHELL, 1964). Para fazer uso deste conceito, é necessário conhecer os AAs limitantes e correlacionar com o aminoácido referência, a lisina (Lis), por ter função única de deposição muscular, grande quantidade de pesquisas e constante avanço na análise dos alimentos (PACK, 1996).

Os AAs limitantes podem ser definidos como aqueles que estão presentes na dieta em uma concentração inferior à exigida para máximo desenvolvimento. A ordem de limitância depende dos ingredientes utilizados. No caso do Brasil, onde as rações são formuladas a base de milho e farelo de soja, os cinco primeiros AAs limitantes para aves, em ordem de limitação, são metionina, lisina, treonina, valina e isoleucina.

Os AAs leucina (Leu), isoleucina (Ile) e valina (Val) possuem uma estrutura de cadeia ramificada única e por este motivo são chamados de aminoácidos de cadeia ramificada (AACR). Dois desses AAs, Val e Ile, estão na lista dos cinco primeiros limitantes para aves. Além disso, a Val é o quinto limitante para suínos e a Ile, o sexto. Estes três AAs são considerados essenciais para monogástricos, e seu principal papel é a síntese proteica, bem como sua regulação (HTOO & WILTAFSKY, 2011).

O metabolismo dos AACR se diferencia dos demais AAs devido ao seu catabolismo ocorrer no músculo esquelético, além de compartilhar as enzimas utilizadas no processo. Apesar de serem necessários para o desenvolvimento adequado, seu excesso pode levar a antagonismos entre eles, particularmente no caso da Leu. O conhecimento do metabolismo destes AAs se torna necessário para adequação das exigências e melhor utilização nas dietas.

O conteúdo de Leu no milho e no farelo de soja é proporcionalmente maior que o de Val e Ile (ROSTAGNO *et al.*, 2011), portanto dietas a base destes ingredientes possuem podem levar a uma deficiência de Val e Ile devido ao excesso de Leu, exacerbando as deficiências e conseqüentemente as perdas no desempenho zootécnico.

O objetivo deste trabalho é caracterizar a importância dos AACR, através de uma revisão bibliográfica, abordando o metabolismo, antagonismos e requerimentos nutricionais.

2 METABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA

Os aminoácidos e peptídeos são capturados por diferentes transportadores e então absorvidos pelas células intestinais. A maioria dos peptídeos é hidrolisada por peptidases, resultando na liberação de AAs na corrente sanguínea para o transporte até o fígado (KREHBIEL & MATTHEWS, 2003). Como os aminoácidos não podem ser armazenados, eles devem seguir duas rotas: anabolismo (síntese proteica) ou catabolismo.

Enquanto a maioria dos aminoácidos é metabolizada pelo fígado após a absorção intestinal, o primeiro passo da metabolização dos AACR ocorre no músculo esquelético (MATTHEWS *et al.*, 1981). Esta etapa inicial é comum para Val, Ile e Leu e envolve uma reação reversível de transaminação, promovida pela enzima transaminase dos AACR (TAACR). Esta reação envolve uma molécula de α -cetogluturato e um dos AACR. O α -cetogluturato desempenha um papel singular no metabolismo dos aminoácidos, pois aceita grupamentos amina destes e transforma-se em glutamato. O glutamato produzido pode ser utilizado na síntese de alanina e glutamina, e consequentemente auxiliar na síntese proteica. O AACR que doou o grupamento amina transforma-se em um α -cetoácido (CACR). Os CACR da Val, Leu e Ile são, respectivamente o α -cetoisovalerato (KIV), o α -cetoisocaproato (KIC) e o α -cetometilvalerato (KMV).

A afinidade da enzima TAACR pelos AACR é expressa pela constante de Michaelis (K_m). Quanto maior o valor de K_m , menor a afinidade. Entre os AACR, a Val é o que tem o maior valor de K_m , o que resulta em uma menor taxa de reposição do *pool* plasmático de aminoácidos (WILTAFSKY *et al.*, 2010). A TAACR tem uma baixa taxa de atividade no fígado e alta taxa de atividade no músculo (HARPER, 1984), por isso este é o ponto inicial do metabolismo dos AACR. Wilfatsky *et al.* (2010) mostraram que um aumento plasmático de determinado AACR é seguido por um aumento no seu CACR. Este fato confirma que a regulação da TAACR depende da concentração da enzima e dos seus substratos.

Os CACR formados pela reação de transaminação nos músculos esqueléticos podem ser utilizados para a ressíntese de AACR no fígado (HOLOCEK, 2002) ou então seguir para o próximo passo do catabolismo. Este passo é representado pela descarboxilação oxidativa catalisada pela enzima desidrogenase de CACR (CACRD). A reação é irreversível, ocorre principalmente no fígado, devido à mais alta atividade da enzima neste órgão (WILTAFSKY *et al.*, 2010), e leva à formação de derivados da CoA: isobutilil-CoA a partir da Val, α -metilbutiril-CoA a partir da Ile e isovaleril-CoA a partir da Leu. Estas acilas-COA são, então hidrogenadas e a partir da catálise com três enzimas relacionadas produzem finalmente

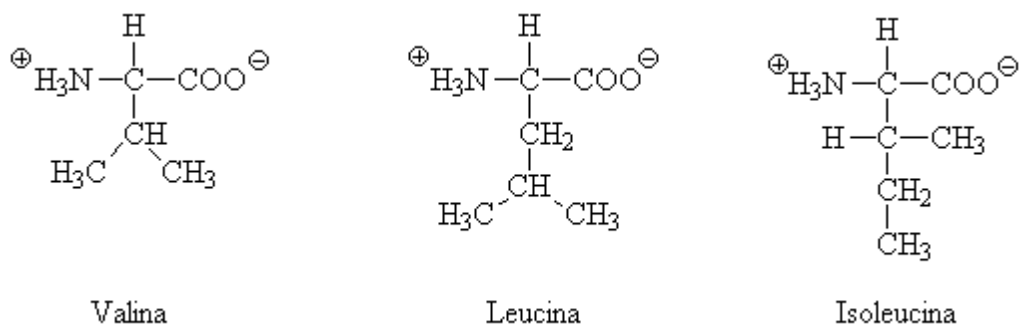
propionil-COA até succinil-COA (Val), acetil-COA e propionil-COA até succinil-COA (Ile) e acetil-COA até acetato (Leu) (Lehninger *et al.*, 2007).

Dessa forma, os produtos final do metabolismo da Val são glicogênicos, da Leu são cetogênicos e da Ile são glicogênicos e cetogênicos, ou seja, seus produtos podem ser destinados ao Ciclo de Krebs ou para a gliconeogênese hepática. A regulação da CACRD, de acordo com Harper (1984), é muito maior que a da TAACR, e é realizada através de um mecanismo de fosforilação e desfosforilação e de um sistema de feedback negativo pelos produtos finais.

3 ANTAGONISMOS ENTRE AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA

Os AACR possuem estrutura semelhante (Figura 1) e compartilham enzimas de transaminação e descarboxilação. As interações entre eles podem levar a mudanças no *pool* plasmático e tecidual dos mesmos. Isto ocorre com maior evidência quando altas concentrações de Leu são ingeridas e observa-se a redução da concentração de Val e Ile. A primeira constatação do antagonismo gerado pela Leu foi observado por Harper *et al.* em 1954, em ratos. Eles constataram que a adição de 3% de L-Leu em uma dieta com baixa proteína causava depressão no crescimento, e a suplementação com Ile podia reverter parcialmente o quadro. Desde então, o antagonismo causado pelo excesso de Leu já foi provado em suínos, frangos e perus (SMITH *et al.*, 1978; CALVERT *et al.*, 1982; HARPER *et al.*, 1983).

Figura 1. Aminoácidos de cadeia ramificada.



A principal razão para o antagonismo entre os AACR é o aumento da atividade da CACRD estimulado por altos níveis de α -cetoisocaproato (KIC), o α -cetoácido da Leu. A presença de KIC regula de maneira dose-dependente a atividade da enzima CACRD (MURAKAMI *et al.*, 2005). A Val e Ile e seus α -cetoácidos tem pouco ou nenhum efeito na regulação da CACRD. Como os três AACR compartilham as primeiras reações do seu metabolismo, um aumento na CACRD gerado pelo excesso de KIC reflete-se em maior catabolismo de todos os AACR e, conseqüentemente, menor disponibilidade destes para a síntese proteica.

Entre os efeitos do antagonismo dos AACR, Harper *et al.* (1984) citam a queda no consumo alimentar e depressão do crescimento. Edmonds e Baker (1987) relataram que o consumo e o ganho de peso de leitões desmamados foi menor em dietas suplementadas com 6% de Leu. Gatnau *et al.* (1995) observaram os mesmos efeitos quando os níveis de Leu

foram aumentados de 1,12% para 3,12%, porém o incremento para 2,24% não causou efeitos negativos. Entretanto, Yin *et al.* (2010) encontraram resultados conflitantes. Em experimento realizado com dietas com 16,9% de proteína bruta, a elevação dos níveis de Leu de 1,34% para 1,61 e 1,88% aumentou linearmente o ganho de peso de leitões desmamados. Porém, além do aumento de Leu, a Val e Ile também estavam em níveis consideravelmente mais altos que os recomendados pelo NRC (1998). Este fato sugere que é possível aumentar a suplementação de Leu, desde que esta esteja em sintonia com os níveis de Val e Ile. Rogers *et al.* (1967) afirmam que embora a suplementação de Val e Ile reverta a maior parte da queda de desempenho causada pelo excesso de Leu, a adição de fenilalanina, triptofano e treonina são exigidas para a normalização completa do crescimento em leitões.

Frangos de corte que receberam dietas com concentrações crescentes de Leu apresentaram menor ganho de peso e menor consumo de ração principalmente nos oito primeiros dias, em experimento realizado por Smith *et al.* (1978). Os mesmos efeitos foram relatados por Burnham *et al.* (1992) e por Farran *et al.* (2003). Porém, como em suínos, alguns pesquisadores não encontraram efeitos negativos em dietas suplementadas com excesso de Leu (BARBOUR & LATSHAW, 1992; KIDD *et al.*, 2004). Ao analisar mais detalhadamente as dietas, é possível perceber que continham níveis de Ile e Val, além de Leu, em excesso para as relações de proteína ideal. Assim como demonstrado para suínos, um incremento de Ile e Val foi capaz de restabelecer o consumo e o crescimento das aves (D'MELLO & LEWIS, 1970). Apenas dietas contendo níveis muito altos de Leu (3,7%) ocasionaram redução do consumo e do ganho de peso em frangos de corte (WALDROUP *et al.*, 2002). Gloaguen *et al.* (2010) demonstraram que leitões que receberam dietas com Val deficiente e excesso de Leu tiveram seu desempenho zootécnico comprometido em comparação àqueles que receberam dietas com Val deficiente e Leu em níveis adequados, ou seja, os efeitos prejudiciais do excesso de Leu são exacerbados quando Val está presente em níveis inadequados na dieta.

Calvert *et al.* (1982), ao realizarem experimento com alimentação forçada em frangos de corte estimou que 70% da diminuição do ganho de peso é devida ao menor consumo de ração. O mesmo foi confirmado por Fu *et al.* (2006) para suínos. A principal teoria para explicar este fato leva em consideração a importância do triptofano (Trp) na regulação do consumo. Este aminoácido é um importante precursor da serotonina, neurotransmissor fortemente envolvido na regulação do apetite. A Leu compete com o Trp na passagem da barreira hemato-encefálica, o que resulta em menor concentração de Trp no cérebro e consequentemente menor produção de serotonina, desencadeando a redução do consumo e do

ganho de peso tanto em suínos (HENRY *et al.*, 1996) como em frangos de corte (HARRISON e D'MELLO, 1986).

Outras hipóteses para a diminuição do consumo levam em consideração que os animais percebem quando dietas apresentam o perfil aminoacídico desbalanceado (ETTLE e ROTH, 2004). O cérebro detecta a baixa concentração de um AA essencial e sinaliza para regular o consumo (HAO *et al.*, 2005). Assim, um excesso de Leu pode exacerbar o requerimento de Val ou Ile, levando a uma deficiência. Além disso, alta concentração plasmática de Leu parece ser um sinal que proteína suficiente foi ingerida, resultando em regulação do consumo (WILTAFSKY *et al.*, 2009)

Os requerimentos de Ile e Val aumentam em casos de excesso de Leu devido ao maior catabolismo dos primeiros, em suínos e aves. O contrário não acontece, ou seja, a ingestão excessiva de Val ou Ile causa uma depressão insignificante dos demais AACR (SMITH *et al.*, 1978; D'MELLO & LEWIS, 1970; BURNHAM *et al.*, 1992). Além disso, o conteúdo proteico do milho é proporcionalmente muito mais rico em Leu do que o do farelo de soja (ROSTAGNO *et al.*, 2011). Portanto, excessos de Leu com relação à Val e Ile são mais prováveis à medida que as dietas são suplementadas com um número maior de AA industriais e, portanto, com reduções no seu conteúdo proteico a partir de proteínas integrais, o que ocorre principalmente a partir da soja.

4 REQUERIMENTOS DOS AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA

Conforme já mencionado, a formulação de rações utilizando o conceito de proteína ideal é possível graças à introdução dos aminoácidos industriais no mercado. Estas ferramentas possibilitam menor inclusão de ingredientes proteicos na dieta, resultando na redução do nível de proteína bruta. Dessa forma, evita-se a subutilização da proteína e o consequente desperdício de recursos financeiros, além da diminuição da excreção de nitrogênio, elemento potencialmente poluidor (PARSONS & BAKER, 1994).

Para formular rações com base na proteína ideal é necessário conhecer a ordem de limitação dos AAs, para evitar que estes se tornem deficientes e prejudiquem o desempenho zootécnico dos animais. Por serem menos limitantes que metionina, lisina e treonina, as deficiências de AACR não são comumente relatadas. Porém, o uso de dietas com progressiva redução de proteína bruta com o uso cada vez maior de aminoácidos industriais gera uma possibilidade real de deficiência de um ou mais dos AACR. Considerando-se uma ração composta basicamente por milho e farelo de soja, dois AACR figuram entre os principais limitantes. A valina é o quarto e quinto AA limitante para frangos de corte e suínos, respectivamente, e a isoleucina ocupa a quinta e sexta posição como AA limitante para frangos de corte e suínos, respectivamente.

Dada a importância destes AAs para a nutrição de monogástricos, diversos estudos foram realizados para determinar suas exigências para aves e suínos, em especial Val e Ile. É notável a falta de investigações de ordem prática sobre os requerimentos de Leu, e a grande maioria dos estudos desconsidera a avaliação da relação entre os três AACR. Estes experimentos podem ser realizados de duas maneiras: determinando um nível dietético ideal de Val ou Ile (estudo de requerimento) ou uma relação entre Val ou Ile e Lis de acordo com o conceito de proteína ideal (estudo de relação). No caso do estudo de requerimento, é formulada uma dieta basal contendo o nível mais baixo possível de Val ou Ile e níveis adequados ou até mesmo exacerbados dos demais AAs, minimizando a possibilidade que qualquer outro AA limite a resposta do aumento gradual dos AAs investigados.

Corzo *et al.* (2007) realizaram um experimento com frangos de corte Ross 708 dos 21 aos 42 dias de idade e determinaram que para o parâmetro ganho de peso (GP) e conversão alimentar (CA) a relação de Val/Lis digestível é de 88% e para rendimento de carcaça, 78%. O mesmo autor em 2008 encontrou uma relação de Val/Lis digestível de 79% para GP e 85% para CA em frangos de corte Ross 308 de 1 a 14 dias de idade. Estudos de Helmbrecht *et al.* (2010a) com frangos de corte Ross 308 dos 15 aos 29 dias de idade sugerem níveis de 0,86%

de Val para GP, 0,80% para CA e 0,88% para peso de carcaça. Ganhos em peso de carcaça e peso de peito foram observados (CORZO *et al.*, 2004; 2007), mas em outros momentos o rendimento de carcaça como proporção do peso vivo ou o rendimento de peito como proporção da carcaça não foi afetado (THORNTON *et al.*, 2006). Possivelmente, o aumento em peso da carcaça proporcionado pela suplementação crescente com Val elevou também o peso da musculatura peitoral e, portanto, não alterou as proporções dos mesmos.

Kidd *et al.* (2004) investigaram a exigência de Ile para frangos de corte Ross 308 nos períodos de 18 a 30, 30 a 42 e 42 a 56 dias de idade. Os resultados obtidos para as relações ideais de Ile/Lis digestível, para GP e CA respectivamente, foram de 69 e 76% (18 a 30 dias), 56 e 58% (30 a 42 dias) e 72 e 81% (42 a 56 dias). Hale *et al.* (2004) encontraram valores ideais de Ile digestível de 0,66%, 0,58% e 0,62% para GP, CA e rendimento de carcaça em frangos de corte Ross 508 de 30 a 42 dias de idade. Berres *et al.* (2010) formularam dietas exclusivamente vegetais baseadas em milho e soja suplementadas com MET, LIS e THR usando relações ideais destes AA com a LIS de 75% Met, 65% Thr, 70% Val, 18% Trp, 65% Ile e 106% Arg. Esta dieta determinou perdas de crescimento que foram recuperadas quando L-Val ou L-Ile foram suplementadas para níveis de 75% e 68%, respectivamente, de 14 a 35 dias de idade. A observação geral dos resultados acima indica relações ideais da Val que maximizam as respostas zootécnicas de frangos de corte entre 70 e 80% da Lis, e da Ile entre 65 e 75% da Lis.

Gloaguen *et al.* (2010) determinaram que, para suínos de 12 a 25 kg, a relação ideal de Val/Lis digestível é de 72% para GP e 71% para CA. Para suínos com o mesmo peso, Vinyeta e Gerritsen (2009) determinaram uma relação ideal de Val/Lis digestível de 74% tanto para GP como para CA. Já Millet *et al.* (2010) encontraram valores médios diferentes, de 69% para GP e 70% para CA. Entretanto, segundo os autores, os requerimentos foram mais altos (74 a 83%) nas duas primeiras semanas após o desmame. Sauvant *et al.* (2008) realizaram uma compilação de sete experimentos e constataram que a relação de Val/Lis digestível que determina o máximo ganho é de 77%. Para minimizar a CA, a relação é de 73%. Esta compilação também permitiu a comparação de duas dietas: uma com relação Val/Lis digestível de 60% e a outra 70%. O resultado é um aumento de 15% no GP e redução de 7% na CA de leitões de 12 a 25 kg. Dessa forma, um mínimo de 70% Val/Lis digestível deve ser considerado para dietas de leitões.

Com relação à Ile para suínos, é possível verificar dois tipos de experimento: o primeiro não utiliza subprodutos de sangue nas rações. Neste grupo, as relações ideais médias encontradas para GP e CA foram de 51% Ile/Lis digestível (HTOO *et al.*, 2009) e 54% Ile/Lis

digestível (WILTAFSKY *et al.*, 2009). O segundo grupo de experimentos utiliza subprodutos de sangue nas rações. Este tipo de ingrediente tem um perfil aminoacídico peculiar, com uma grande deficiência de Ile mas muito rico em Leu e Val. Dessa forma, quando utilizado nas rações, os requerimentos de Ile se tornam maiores. Wiltafsky *et al.* (2009) determinaram a relação de 59% Ile/Lis digestível quando as dietas continham 7,5% de subprodutos de sangue. Quando esse valor sobe para 10,8%, a relação Ile/Lis digestível é de 68% (FU *et al.*, 2006). Dessa forma, os requerimentos de Ile para suínos são bastante variáveis de acordo com a composição da dieta.

5 LEUCINA COMO MODULADORA DA SÍNTESE PROTEICA

Resultados de estudos realizados com ratos (GARLICK, 2005) demonstraram que a Leu tem a capacidade de estimular a síntese proteica. Este efeito pode ser aumentado por um pequeno aumento de insulina, que por sua vez é induzido pela Leu. Entretanto, em concentrações fisiológicas de Leu e insulina de ratos em jejum e alimentados, a sensibilidade da síntese proteica à insulina é aumentada pela administração de Leu, de modo que a síntese proteica é estimulada por um nível moderadamente alto de insulina e leucina que são típicos de ratos alimentados. Portanto, o papel da leucina é atuar em conjunto com a insulina para ativar a síntese proteica quando os aminoácidos e energia se tornam disponíveis. A vantagem desta regulação é que AAs (Leu) e energia (insulina) são necessários para a ativação da síntese proteica, ou seja, ela só acontece em condições ideais.

Por outro lado, o papel da Leu como estimuladora da insulina implica a possibilidade de que a ingestão prolongada deste AA possa levar à resistência da insulina, similarmente ao que ocorre com casos de hiperglicemia prolongada. Isso pode levar à uma atenuação da estimulação da síntese proteica pela ingestão de alimentos. Além disso, como os mecanismos sinalização do estímulo para síntese proteica pela insulina são comuns àqueles envolvidos no metabolismo da glicose (LAYMAN & BAUM, 2004), é possível que um superestimulação pela Leu possa gerar anormalidades no metabolismo da glicose.

Estudos que avaliaram a resposta da Leu em ratos idosos verificaram que a síntese proteica pode ser restaurada quando dietas de alta concentração de Leu são oferecidas à estes animais (DARDEVET *et al.*, 2002). Ratos adultos e idosos, com taxas de síntese e degradação muscular distintas, em jejum por uma hora respondem de forma diferente à dietas suplementadas com Leu. Quando uma dieta normal, sem suplementação de Leu, foi ofertada, apenas os ratos adultos apresentaram aumento de síntese muscular. Entretanto, quando uma dieta suplementada com Leu foi oferecida, os ratos de ambas idades responderam positivamente (RIEU *et al.*, 2003). Em um estudo investigando a depressão na síntese proteica após o exercício em ratos, foi observado que a suplementação de Leu restaurou a síntese proteica ao mesmo nível de ratos sem exercício (ANTHONY *et al.*, 1999). Além disso, foi verificado que o efeito da suplementação de LEU foi similar ao da glicose, indicando efeitos independentes entre as duas substâncias.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de aminoácidos industriais na nutrição de monogástricos possibilita a redução nos custos de formulação, a diminuição da excreção de elementos potencialmente poluidores e o aumento no desempenho zootécnico. Desse modo, o estudo do metabolismo e das exigências de AACR é importante, tendo em vista a disponibilidade cada vez maior de AAs industriais.

Além disso, os ingredientes mais utilizados nas dietas brasileiras, milho e farelo de soja, são ricos em Leu, o que pode ocasionar problemas de antagonismo. Assim, é fundamental conhecer os componentes da ração e suas respectivas inclusões, para que se possa adaptar a dieta de forma a não prejudicar o desempenho zootécnico.

REFERÊNCIAS

- ANTHONY, J.C.; ANTHONY, T.G.; LAYMAN, D.K. Leucine supplementation enhances skeletal muscle recovery in rats following exercise. **Journal of Nutrition**, v. 129, p. 1102-1106, 1998.
- BARBOUR, G.; LATSHAW, J.D. Isoleucine requirement of broiler chicks as affected by the concentrations of leucine and valine on the response to isoleucine. **British Poultry Science**, v. 33, p. 71-87, 1992.
- BERRES, J.; VIEIRA, S.L.; KIDD, M.T.; TASCHETTO, D.; FREITAS, D.M.; BARROS, R. NOGUEIRA, E.T. Supplementing L-Valine and L-Isoleucine in low-protein diet corn and soybean meal all-vegetable diets for broilers. **Journal of Applied Poultry Research**, v. 19, p. 373-379, 2010.
- BURNHAM, D.; EMMANS, G.C.; GOUS, R.M. Isoleucine requirement of the chicken: the effect of excess leucine and valine on the response to isoleucine. **British Poultry Science**, v. 33, p. 71-87, 1992.
- CALVERT, C.C.; KLASING, K.C.; AUSTIC, R.E. Involvement of food intake and amino acid catabolism in the branched-chain amino acid antagonism in chicks. **Journal of Nutrition**, v. 112, p. 627-635, 1982.
- CORZO, A. MORAN JR., E.T.; HOEHLER, D. Valine needs of male broilers from 42 to 56 days of age. **Poultry Science**, v. 83, p. 946-951, 2004.
- CORZO, A.; KIDD, M.T.; DOZIER III, W.A.; VIEIRA, S.L. Marginality and needs of dietary valine for broilers fed certain all-vegetable diets. **Journal of Applied Poultry Research**, v. 16, p. 546-554, 2007.
- CORZO, A.; DOZIER III, W.A.; KIDD, M.T. Valine nutrient recommendations for Ross x Ross 308 broilers. **Poultry Science**, v. 87, p. 335-338, 2008.
- DARDAVET, D.; SORNET, C.; BAYLE, G.; PRUGNAUD, J.; POUYET, C.; GRIZARD, J. Postprandial stimulation of muscle protein synthesis in old rats can be restored by a leucine supplemented meal. **Journal of Nutrition**, v. 132, p. 95-100, 2002.
- D'MELLO, J.P.F.; LEWIS, D. Amino acid interactions in chick nutrition. 2. Interrelationships between leucine, isoleucine and valine. **British Poultry Science**, v. 16, p. 607-615, 1970.
- EDMONDS, M.S.; BAKER, D.H. Amino acid excesses for young pigs: effects of excess methionine, thryptophan, threonine, or leucine. **Journal of Animal Science**, v. 64, p. 1664-1671, 1987.
- ETTLE, T.; ROTH, F.X. Specific dietary selection for tryptophan by the piglet. **Journal of Animal Science**, v. 82, p. 1115-1121, 2004.

FU, S.X.; FENT, R.W.; ALLEE, G.L.; USRY, J.L. Branched chain amino acid interactions increase isoleucine requirement in late-finishing pigs. **Journal of Animal Science**, v. 84, p. 283-284, 2006.

GATNAU, R.; ZIMMERMAN, D.R.; NISSEN, S.L.; WANNEMUEHLERT, M.; EWAN, R.C. Effects of excess dietary leucine and leucine catabolites on growth and immune responses in weanling pigs. **Journal of Animal Science**, v. 73, p. 159-165, 1995.

GARLICK, P.J. The role of Leucine in the regulation of protein metabolism. **Journal of Nutrition**, v. 135, p. 1553S-1556S, 2005.

GLOAGUEN, M.; LE FLOC'H, N.; BROSSARD, L.; PRIMOT, Y.; CORRENT, E.; VAN MILGEN, J. An excessive supply of leucine aggravates the effect of a valine deficiency in post-weaned piglets. **ISEP Conference**, 2010.

HALE, L.L.; BARBER, S.J.; CORZO, A.; KIDD, M.T. Isoleucine of thirty to forty-two-day-old female chickens: growth and carcass responses. **Poultry Science**, v. 83, p. 1986-1991, 2004.

HAO, S.; SHARP, J.W.; ROSS-INTA, C.M.; McDANIEL, B.J.; ANTHONY, T.G.; WEK, R.C.; CAVENER, D.R.; McGRATH, B.C.; RUDEL, J.B.; KOEHNLE, T.J.; GIETZEN, D.W. Uncharged tRNA and sensing of amino acid deficiency in mammalian piriform cortex. **Science**, v. 307, p. 1776-1778, 2005.

HARPER, A.E.; BENTON, D.A.; WINJE, M.E.; ELVEHJEM, C.A. Leucine-isoleucine antagonism in the rat. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 51, p. 523-524, 1954.

HARPER, A.E.; BLOCK, K.P.; CREE, T.C. Branched-chain amino acids: Nutritional and metabolic interrelationships. In: ARNAL, M.; PION, R.; BONIN, D. (Ed.). **Protein Metabolism and Nutrition**. 4. ed. Paris: National Institute for Agricultural Research, 1983. v. 1, p. 159-183.

HARPER, A.E.; MILLER, R.H.; BLOCK, K.P. Branched-chain amino acid metabolism. **Annual Review of Nutrition**, v. 4, p. 409-454, 1984.

HARRISON, L.M.; D'MELLO, J.P.F. Large neutral amino acids in the diet and neurotransmitter concentrations in the chick brain. **Proceedings of Nutrition Society**, v. 45, p. 72, 1986.

HELMBRECHT, A.; ELWERT, C.; LEMME, A. Requirement of valine in a diet for broilers from 15 to 29 days of age. **Proceedings Tagung Schweine und Geflügelernährung**, v. 11, p. 167-169, 2010a.

HENRY, Y.; SÈVE, B.; MOUNIER, A.; GANIER, P. Growth performance and brain neurotransmitters in pigs as affected by tryptophan, protein and sex. **Journal of Animal Science**, v. 74, p. 2700-2710, 1996.

HOLOCEK, M. Relation between glutamine, branched-chain amino acids, and protein metabolism. **Nutrition**, v. 18, p. 130-133, 2002.

HTOO, J.; ZHU, C.; DE LANGE, C. Optimum isoleucine to Lysine ratio in a barley and wheat based diet fed to starter pigs. **Journal of Animal Science**, v. 87, p. 43, 2009.

HTOO, J.; WILTAFSKY, M.K. Roles, metabolismo y antagonismos de aminoácidos de cadena ramificada en la nutrición animal. **AminoNews**, v. 16, n. 1, p. 25-32, 2011.

KIDD, M.T.; BURNHAM, D.J.; KERR, B.J. Dietary isoleucine responses in male broiler chickens. **British Poultry Science**, v. 45, p. 67-75, 2004.

KREHBIEL, C.R.; MATTHEWS, J.C. Absorption of amino acids and peptides. In: D'MELLO, J.P.F. (Ed.). **Amino Acids in Animal Nutrition**. p. 41-70. CABI. 2003.

LEHNINGER, A.; NELSON, D.L.; COX, M.M. **Leningher Principles of Biochemistry**. New York: W.H. Freeman, 2007. 1100 p.

LAYMAN, D.K.; BAUM, J.I. Dietary protein impact on glycemic control during weight loss. **Journal of Nutrition**, v. 134, p. 968-973, 2004..

MATTHEWS, D.E.; BIER, D.M.; RENNIE, M.J.; EDWARDS, R.H.; HALLIDAY, D.; MILLWARD, D.J.; CLUGSTON, G.A. Regulation of leucine metabolism in man: a stable isotope study. **Science** v. 214, p. 1129-1131, 1981.

MILLET, S.; DE BOEVER, J.; ALUWÉ, M.; DE PAEPE, M.; DE BRABANDER, D. Optimal ileal digestible valine/Lysine ratio for the performance of piglets. **EAAP Conference**, 2010.

MITCHELL, H. H. **Comparative nutrition of man and domestic animals**. New York: Academic Press, 1964. 722 p.

MURAKAMI, T.; MATSUO, M.; MATSUO, A.; SHIMOMURA, Y. Dissociation of branched-chain amino alpha-keto acid dehydrogenase kinase from branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase complex by BDK inhibitors. **Journal of Nutritional Science and Vitaminology**, v. 51, p. 48-50, 2005.

NRC: **Nutrient Requirements of Swine**, 10th revised edition. Washington, DC:National Academy Press, 1998. 211 p.

PARSONS, C. M.; BAKER, D. H. The concept and use of ideal proteins in the feeding of nonruminants. **Anais da Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Zootecnia**.SBZ: Maringá, p. 120-128, 1994.

PACK, M. Ideal protein in broilers. In. **Feedback Special**. Frankfurt: Alemanha. p. 01-13, 1996.

RIEU, I.; SORNET, C.; BAYLE, G.; PRUGNAUD, C.; POUYET, C.; BALAGE, M.; PAPET, I.; GRIZARD, J.; DARDAVET, D. Leucine-supplemented meal feeding for ten days beneficially affects postprandial muscle protein synthesis in old rats. **Journal of Nutrition**, v. 133, p. 1198-1205, 2003.

ROGERS, Q.R.; TANNOUS, R.I.; HARPER, A.E. Effects of excess leucine on growth and food selection. **Journal of Nutrition**, v. 91, p. 561-572, 1967.

ROSTAGNO, H.S.; ALBINO, L.F.T.; DONZELE, J.L.; GOMES, P.C.; OLIVEIRA, R.F.; LOPES, D.C.; FERREIRA, A.S.; BARRETO, S.L.T. **Tabelas Brasileiras para Aves e Suínos. Composição de Alimentos e Exigências Nutricionais**. UFV: Viçosa, 2011. 186 p.

SAUVANT, D.; SCHMIDELY, P.; DAUDIN, J.J.; ST-PIERRE, N.R. Meta-analysis of experimental data in animal nutrition. **Animal**, v. 2, p. 1203-1214.

SMITH, T.K.; AUSTIC, R.E. The branched-chain amino acid antagonism in chicks. **Journal of Nutrition**, v. 108, p. 1180-1191, 1978.

THORNTON, S.A.; CORZO, A.; PHARR, W.A.; DOZIER III, W.A.; MILES, D.M.; KIDD, M.T. Valine requirements for immune and growth responses in broilers from 3 to 6 weeks of age. **British Poultry Science**, v. 47, p. 190-199, 2006.

VINYETA, E.; GERRITSEN, R. Valine requirement in piglets, dose response. **Schothorst Feed Research**, 09NL02 Trial Report, 2009.

WALDROUP, P.W.; KERSEY, J.H.; FRITTS, C.A. Influence of branched-chain amino acid balance in broiler diets. **International Journal of Poultry Science**, v. 1(5), p. 136-144, 2002.

WILTAFSKY, M.K.; BARTELT, J.; RELANDEAU, C.; ROTH, F.X. Estimation of the optimum ratio standardized ileal digestible isoleucine to Lysine for 8 to 25 kilogram pigs in diets containing spray-dried blood cells or corn gluten feed as protein source. **Journal of Animal Science**, v. 87, p. 2554-2564, 2009.

WILTAFSKY, M.K.; PFAFFL, M.W.; ROTH, F.X. The effects of branched-chain amino acid interactions on growth performance, blood metabolites, enzyme kinetics and transcriptomics in weaned pigs. **British Journal of Nutrition**, v. 103, p. 964-976, 2010.

YIN, Y.K.; YAO, K.; LIU, Z.; GONG, M.; RUAN, Z.; DENG, D.; TAN, B.; LIU, Z.; WU, G. Supplementing L-Leucine to a low-protein diet increases tissue protein synthesis in weanling pigs. **Amino Acids**, v. 39, p. 1477-1486, 2010.