



IDENTIFICAÇÃO DE BIOMARCADORES PARA EFICIÊNCIA ALIMENTAR EM BOVINOS CARACU

Henrique Gonçalves **Reolon**¹; Bianca Vilela **Pires**²; Natalya Gardezani **Abduch**³; Claudia Cristina
Paro de **Paz**⁴; Nedenia Bonvino **Stafuzza**⁵

Nº 21704

RESUMO – A alimentação representa o maior custo de produção da bovinocultura de corte, o que faz da seleção de animais com alta eficiência alimentar uma alternativa viável para reduzir os custos de produção. A medida de eficiência alimentar mais utilizada é o consumo alimentar residual (CAR), o qual permite comparar a diferença entre a ingestão de matéria seca observada e estimada, com base nos requisitos de crescimento e manutenção do animal. Assim, o objetivo desse estudo foi identificar potenciais biomarcadores para eficiência alimentar por meio da análise proteômica do plasma de bovinos Caracu. Para o teste de eficiência alimentar, 61 machos tiveram seu consumo alimentar registrado em cochos eletrônicos durante 71 dias. A análise proteômica foi realizada por espectrometria de massa de alta resolução a partir de 500 µL de plasma dos animais que apresentaram fenótipos extremos para CAR (4 animais CAR>0 e 4 animais CAR<0). As proteínas identificadas exclusivamente em animais mais eficientes (CAR<0) foram investigadas quanto às suas funções nos bancos de dados Uniprot, Gene Ontology e KEGG. Foram detectadas 806 proteínas no plasma dos animais Caracu, das quais 132 foram identificadas em ambos os grupos de CAR, 255 apenas em animais CAR>0 e 419 apenas em animais CAR<0. Entre as proteínas identificadas apenas em animais CAR<0, destacam-se 16 proteínas que atuam nas vias metabólicas de digestão e absorção de proteínas, secreção de insulina, ácido gástrico, salivar, biliar e pancreática. Tais proteínas são potenciais biomarcadores, os quais poderão ser utilizados na detecção precoce e seleção de animais mais eficientes.

Palavras-chaves: *Bos taurus taurus*, consumo alimentar residual, proteômica, vias metabólicas.

1 Autor, Bolsista CNPq (PIBIC): Graduação em Zootecnia, IFRO, Colorado do Oeste-RO; henrique.ifro15@gmail.com.

2 Colaboradora: Bolsista CNPq, Doutoranda em Genética, FMRP/USP, Ribeirão Preto-SP.

3 Colaboradora: Mestranda em Produção Animal Sustentável, Instituto de Zootecnia, Sertãozinho-SP.

4 Colaboradora: Pesquisadora do Instituto de Zootecnia, Sertãozinho-SP.

5 Orientadora: Jovem Pesquisadora do Instituto de Zootecnia, Sertãozinho-SP; nedeniabts@gmail.com.



ABSTRACT – *Feeding is the highest cost of beef cattle production, which makes the selection of animals with high feed efficiency a good alternative to reduce production costs. Residual feed intake (RFI) is the most applied measure of feed efficiency, which allows to compare observed and estimated dry matter intake, based on the animal's growth and maintenance requirements. The aim of this study was to identify potential biomarkers for feed efficiency through plasma proteomic analysis of Caracu beef cattle. A total of 61 Caracu males had their food consumption recorded in electronic troughs during the feed efficiency test for 71 days. Proteomic analysis was performed by high-resolution mass spectrometry from 500 μ L of plasma obtained from animals that exhibited extreme phenotypes for RFI (4 animals $RFI > 0$ and 4 animals $RFI < 0$). The proteins identified exclusively in the most efficient animals ($RFI < 0$) had their functions investigated through the Uniprot, Gene Ontology and KEGG databases. A total of 806 proteins were detected in the plasma of Caracu, of which 132 were identified in both RFI groups, 255 only in $RFI > 0$ group and 419 only in $RFI < 0$ group. Among the proteins identified only in $RFI < 0$ group, 16 proteins have important functions in the following metabolic pathways: protein digestion and absorption, insulin secretion, gastric secretion, salivary secretion, biliary secretion and pancreatic acid secretion. These proteins are potential biomarkers, which could be used in early detection and selection of efficient animals.*

Keywords: *Bos taurus taurus*, metabolic pathways, proteomics, residual feed intake.



1. INTRODUÇÃO

A raça Caracu (*Bos taurus taurus*) se formou no Brasil após quatro séculos de cruzamentos não controlados entre bovinos europeus introduzidos a partir de 1534. Esses animais passaram por intenso processo de seleção natural ao enfrentar as adversidades do clima tropical (LIMA et al., 1992). Em 1900 a raça Caracu era uma das mais expressivas da pecuária nacional devido, principalmente a sua tripla aptidão (MERCADANTE, 2005). Porém, a raça quase foi extinta na década de 60 devido à alta endogamia, à introdução de raças zebuínas e ao fechamento do livro de registros. No entanto, em 1976 o Instituto de Zootecnia reativou o programa de seleção da raça Caracu visando a conservação desse material genético adaptado o qual deu origem ao rebanho atual da Estação Experimental de Zootecnia de Sertãozinho – SP (PEREIRA et al., 2005), cujo os touros são selecionados dentro do rebanho para peso a um ano corrigido para 378 dias, o qual é obtido ao final de um teste de desempenho de 168 dias, conduzido em confinamento enquanto que as novilhas de reposição são selecionadas para alto peso corporal corrigido para 550 dias em pasto (BONILHA et al., 2008). Estudos de parâmetros genéticos populacionais evidenciam que tal plantel apresenta variabilidade genética em decorrência da introdução de material genético esporádico, ao controle da endogamia nos acasalamentos no decorrer das gerações e à manutenção no plantel de, no máximo, dois filhos de cada reprodutor por ano (PEREIRA et al., 2005; 2006).

Por sua história e características, a raça Caracu é um patrimônio da pecuária nacional, uma vez que sustentou a produção brasileira antes da chegada dos zebuínos e atualmente apresenta o maior rebanho efetivo para exploração pecuária entre as raças Crioulas. Apesar de se tratar de uma raça taurina, o Caracu apresenta uma excelente adaptação ao clima tropical e subtropical brasileiro, e possui as características de qualidade de carne de um taurino (maciez), combinada com a habilidade de se desenvolver em qualquer região do país, que é uma característica típica dos zebuínos (MCMANUS et al., 2010).

A carne de animais de raças taurinas apresenta maior maciez do que a carne de animais zebuínos, o que tem favorecido o destaque da raça Caracu em cruzamentos industriais principalmente com animais zebuínos, e em menor quantidade com animais taurinos ou em cruzamentos com taurinos e zebuínos, produzindo animais com alto grau de heterose e excelentes características produtivas, melhorando a eficiência nutricional e a qualidade da carne (SOUZA et al., 2009; FERNANDES et al., 2014; REIS et al., 2015; MENEZES et al., 2016). O principal cruzamento é feito a partir do reprodutor Caracu com fêmea zebuína (Nelore, Guzará ou Tabapuã) visando o aumento de peso a desmama dos bezerros e maciez da carne. No sul do Brasil, o Caracu é utilizado



como reprodutor para cobertura de fêmeas taurinas (Angus, Hereford, Braford e Devon), gerando alto grau de heterose com animais mais adaptados às regiões com intensa infestação de carrapatos e topografias irregulares (ABC CARACU, 2021). A preservação da raça Caracu mantida em rebanhos puros também é importante, pois os genótipos nativos podem se tornar mais produtivos em seus próprios ambientes que raças exóticas melhoradas, por terem sofrido rigorosa seleção natural.

A eficiência na conversão alimentar é um dos principais fatores utilizados para aumentar a eficiência de produção pecuária, uma vez que o custo com alimentação representa em torno 50%-70% do custo total de produção. O consumo alimentar residual (CAR) é uma das principais características para avaliar eficiência alimentar. Por definição, o CAR é calculado como a diferença entre o consumo alimentar real e o esperado com base nos requisitos de crescimento e manutenção do animal (BASARAB et al., 2003). Os animais com baixo CAR são considerados eficientes para alimentação, pois consomem menos do que o esperado, enquanto os animais com alto CAR são menos eficientes pois consomem mais do que o predito (BASARAB et al., 2003). A seleção para os animais mais eficientes não só reduz o custo de produção, mas também apresenta impacto ambiental pela redução de metano e estrume (NKRUMAH et al., 2006).

Diversos processos biológicos que são influenciados por fatores genéticos e ambientais influenciam o CAR. Os processos fisiológicos que contribuem para a variação no CAR incluem os associados à ingestão alimentar, digestão, metabolismo e estresse (HERD et al., 2009; Richardson et al., 2004). No entanto, os mecanismos moleculares subjacentes ao CAR são amplamente desconhecidos e, como essa característica é extremamente complexa, provavelmente vários genes de diversas vias metabólicas estão envolvidos (PERKINS et al., 2014; TIZIOTO et al., 2015; OLIVIERI et al., 2016). Descobrir as diferenças em nível molecular permite a identificação de biomarcadores que possam ser utilizados na seleção de animais mais eficientes.

Diante do panorama apresentado, o projeto proposto teve como objetivo identificar biomarcadores para eficiência alimentar em bovinos da raça Caracu por meio de análise proteômica a partir de plasma.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O experimento foi realizado no Centro de Pesquisas em Bovinos de Corte do Instituto de Zootecnia de Sertãozinho-SP, o qual foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) do Instituto de Zootecnia (protocolo nº 292-19) por estar de acordo com a Lei nº 11.794, do Decreto nº 6.899 e com as normas do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA).



Foram utilizados 61 machos da raça Caracu com média de 9 meses de idade e pertencentes ao mesmo grupo de contemporâneos. Todos os animais foram colocados em um piquete com cochos coletivos para a adaptação à dieta 30 dias antes do início do teste de eficiência. Os animais foram submetidos ao teste de eficiência alimentar durante o período de 31 de maio a 15 de agosto de 2019. A duração do teste de eficiência alimentar visou a obtenção de 70 dias de teste válidos.

Para o teste de eficiência foi utilizado o sistema de cochos eletrônicos Intergado®. Os animais receberam brinco de identificação os quais foram ligados ao sistema de medição dos cochos eletrônicos para avaliação do consumo alimentar residual.

A dieta foi composta por silagem de sorgo (60%), milho quebrado (25%), farelo de soja (13%), sal mineral (1,75%) e ureia (0,2%), formulada para atender as exigências dos animais em manutenção e crescimento (NRC, 2001), utilizando o software RLM 3.3 (ESALQ, Piracicaba, Brasil). A ração foi fornecida aos animais duas vezes ao dia (8:00 e 15:00), com ajuste diário do volume para manter cerca de 10% de sobras em todos os cochos. Os animais foram pesados em jejum de alimento e água por 16 horas antes e após o teste de eficiência alimentar.

Amostras da dieta foram colhidas semanalmente, as quais foram pré-secas a 65°C por 72 horas em estufa com ventilação forçada, e posteriormente moídas em moinho de facas (Thomas Scientific) com peneira de 1 mm, para determinação do teor da primeira matéria seca. Posteriormente, 2g de cada amostra moída foram secos a 105°C em estufa com ventilação forçada, seguido de pesagem para determinação da segunda matéria seca (AOAC Oficial Método 934.01, 1990). Amostras de cada ingrediente da dieta também foram colhidos semanalmente para análise do conteúdo de matéria seca.

O consumo de matéria seca (CMS) foi calculado contabilizando todos os dias válidos de consumo de alimento (71 dias), multiplicado pelo teor de matéria seca semanal da dieta fornecida. O ganho de peso médio diário (GMD) foi obtido pela equação 1, em que γ_i é o peso do animal na i -ésima observação; α é o intercepto da equação de regressão e representa o peso inicial; β é o coeficiente de regressão linear e representa o GMD; DET_i é o dia em teste na i -ésima observação e ε_i é o erro aleatório associado a cada observação.

$$\gamma_i = \alpha + \beta * DET_i + \varepsilon_i \quad (1)$$

O peso corporal médio metabólico ($BW^{0.75}$) foi obtido para cada período, conforme a equação 2, em que α é o intercepto da equação de regressão e representa o peso inicial, GMD é o ganho médio diário e DET é dias em teste.



$$BW^{0.75} = \left[\alpha + \left(\frac{1}{2} GMD * DET \right) \right]^{0.75} \quad (2)$$

Os valores de consumo de alimentar residual (CAR), foram obtidos como proposto por Koch et al. (1963), através da equação 3, em que *CMS* refere-se ao consumo de matéria seca observado, β_0 ao intercepto da equação, $BW^{0.75}$ ao peso vivo médio metabólico, $\beta_{BW^{0.75}}$ ao coeficiente de regressão do $BW^{0.75}$, *GMD* ao ganho médio diário, β_{ADG} ao coeficiente de regressão do *GMD* e ε ao resíduo (CAR). A partir dos valores de CAR obtidos, os animais foram classificados em duas categorias: alta (CAR<0) e baixa eficiência alimentar (CAR>0).

$$CMS = \beta_0 + (\beta_{BW^{0.75}} BW^{0.75}) + (\beta_{ADG} GMD) + \varepsilon \quad (3)$$

Amostras de 5 mL de sangue foram coletadas em tubos a vácuo com o anticoagulante K₃EDTA, a partir da veia jugular dos animais que apresentaram fenótipo extremo para CAR (4 animais mais eficientes e 4 animais menos eficientes). Cerca de 500 µL de plasma de cada amostra foi utilizada para a identificação de proteínas por espectrometria de massa de alta resolução, cuja metodologia consistiu em cinco etapas: remoção de albumina, quantificação de proteínas, SDS-PAGE, preparação das amostras para análise proteômica e análise por espectrometria de massas avançada.

A preparação das amostras para a espectrometria de massas avançada consistiu em três etapas principais: i) redução e alquilação das proteínas, ii) digestão enzimática das proteínas com tripsina e iii) limpeza/dessalinização das amostras. As amostras foram em seguida secas a vácuo e aplicadas no equipamento de nanocromatografia líquida Ultimate 3000 LC (Dionex) acoplado ao espectrômetro de massas Q-Exactive Hybrid Quadrupole-Orbitrap (Thermo Fisher Scientific). As amostras foram analisadas individualmente e a intensidade dos íons foi utilizada como indicativo aproximado de abundância.

Informações sobre a função das proteínas identificadas, bem como o tecido que são secretadas, foram obtidas no Uniprot (<https://www.uniprot.org/>). As funções moleculares e processos biológicos que as proteínas estão envolvidas foram identificados via Gene Ontology (<http://geneontology.org/>) e vias metabólicas foram identificadas via KEGG (<https://www.genome.jp/kegg/>). Proteínas com concentrações acima de 2X em um dos grupos foram consideradas super expressas.



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise proteômica de amostras de plasma é desafiadora por conter alta quantidade de albumina, a qual representa cerca de 60% das proteínas plasmáticas, interferindo assim na identificação das demais proteínas. No presente estudo, grande parte da albumina foi removida de forma eficiente por meio de resina empacotada em colunas, o que permitiu maximizar a identificação das demais proteínas por meio de análise proteômica.

As análises proteômicas permitiram identificar 806 proteínas presentes no plasma de bovinos Caracu, das quais apenas 132 foram identificadas em ambos os grupos de CAR, 255 foram identificadas apenas em animais com baixa eficiência alimentar ($CAR > 0$) e 419 proteínas foram identificadas apenas em animais com alta eficiência alimentar ($CAR < 0$). Entre as 132 proteínas identificadas em ambos os grupos de CAR, 26 e 45 proteínas foram consideradas super expressas em animais com baixa e alta eficiência alimentar, respectivamente.

As proteínas identificadas exclusivamente no plasma de bovinos com alta eficiência alimentar podem ser utilizadas para prever e categorizar os animais com base na eficiência alimentar de maneira econômica, uma vez que esses potenciais biomarcadores apresentaram alta sensibilidade e especificidade. Entre esses potenciais biomarcadores, destacam-se aquelas relacionadas com digestão e absorção de proteínas, secreção de ácido gástrico, salivar, pancreática, biliar e de insulina (Tabela 1).

Tabela 1. Vias metabólicas que atuam as proteínas identificadas exclusivamente no plasma de bovinos Caracu com alta eficiência alimentar.

Via metabólica	Símbolo do gene (nome da proteína)
bta04970: Secreção salivar	<i>ADRB3</i> (beta-3 adrenergic receptor) <i>ATP1A2</i> (sodium/potassium-transporting ATPase subunit α -2) <i>ATP2B3</i> (calcium-transporting ATPase) <i>PLCB4</i> (1-phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate phosphodiesterase β -4) <i>SLC12A2</i> (solute carrier family 12 member 2)
bta04972: Secreção pancreática	<i>ATP1A2</i> (sodium/potassium-transporting ATPase subunit α -2) <i>ATP2B3</i> (calcium-transporting ATPase) <i>PLCB4</i> (1-phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate phosphodiesterase β -4) <i>RYR2</i> (ryanodine receptor 2) <i>SLC12A2</i> (solute carrier family 12 member 2) <i>SLC4A4</i> (anion exchange protein)
bta04911: Secreção de insulina	<i>ATP1A2</i> (sodium/potassium-transporting ATPase subunit α -2) <i>CACNA1C</i> (voltage-dependent L-type calcium channel subunit α) <i>CREB3L4</i> (cyclic AMP-responsive element-binding protein 3-like protein 4) <i>PLCB4</i> (1-phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate phosphodiesterase β -4) <i>RYR2</i> (ryanodine receptor 2)
bta04976: Secreção biliar	<i>ATP1A2</i> (sodium/potassium-transporting ATPase subunit α -2), <i>LDLR</i> (low-density lipoprotein receptor) <i>LOC515333</i> (multidrug resistance-associated protein 4)



15º Congresso Interinstitucional de Iniciação Científica – CIIC 2021
01 a 02 de setembro de 2021
ISBN 978-65-994972-0-9

	<i>NR0B2</i> (nuclear receptor subfamily 0 group B member 2) <i>SLC4A4</i> (anion exchange protein)
bta04971: Secreção de ácido gástrico	<i>ATP1A2</i> (sodium/potassium-transporting ATPase subunit α -2) <i>PLCB4</i> (1-phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate phosphodiesterase β -4)
bta04974: Digestão e absorção de proteínas	<i>ATP1A2</i> (sodium/potassium-transporting ATPase subunit α -2) <i>COL11A1</i> (collagen alpha-1(XI) chain) <i>COL4A1</i> (collagen alpha-1(IV) chain) <i>COL6A2</i> (collagen type VI alpha 2 chain) <i>MEP1B</i> (meprin A subunit)

Mecanismos associados aos processos de digestão dos alimentos afetam a capacidade de ingestão, o processo de absorção e também a utilização de nutrientes pelos animais (ARTHUR; HERD, 2008; RICHARDSON; HERD, 2004). A digestão e absorção de proteínas (bta04974) representa um processo crítico de utilização de nutrientes para fins produtivos, como a produção de carne, o que faz com que as proteínas envolvidas nessa via metabólica sejam importantes candidatos a biomarcadores para eficiência alimentar.

As proteínas que atuam na secreção salivar (bta04970) também são importantes biomarcadores, uma vez que a saliva está associada a ingestão de alimentos, taxa de passagem de alimentos, circulação de nutrientes, motilidade e função ruminal, além de distúrbios digestivos, representando um importante tampão de pH para ruminantes, especialmente para bovinos alimentados com dietas ricas em concentrado que promovem a acidificação ruminal (BEAUCHEMIN et al., 2008; RICCI et al., 2021).

A secreção pancreática (bta04972), composta de água, enzimas, nucleotídeos e grande quantidade de íons bicarbonato, é responsável pela hidrólise da maioria das moléculas presentes no alimento, como carboidratos, proteínas e gorduras. Entre as secreções pancreáticas, a secreção de insulina (bta04911) se destaca, uma vez que a insulina é um hormônio anabólico que apresenta diversas funções no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, além de ser um potente regulador da ingestão de alimentos (HAYIRLI, 2006). A ação de proteínas relacionada à secreção de insulina resulta em diferenças nos mecanismos de fome e saciedade devido à homeostase energética e ao crescimento (NASCIMENTO et al., 2015), e na energia total extraída de alimento, que pode causar variação no ganho de peso, apesar de não haver diferença no consumo de alimento (RODRIGUEZ-NUNEZ et al., 2017). Animais com baixo CAR apresentam maior sensação de saciedade devido à sinalização da insulina (KELLY et al., 2011), e as concentrações séricas desse hormônio podem ser utilizadas como indicadores de eficiência alimentar em bovinos.

A bile é uma secreção vital, essencial para a digestão e absorção de lipídios e vitaminas lipossolúveis no intestino delgado. A via metabólica secreção biliar (bta04976) está relacionada à



dieta e atua na solubilização das gorduras e posteriormente aumenta a absorção (RESHETNYAK, 2013), afetando o consumo de ração e o ganho de peso em bovinos (PARSAIE et al., 2007).

O ácido gástrico é o ácido hidrocloreídrico presente no suco gástrico, que é um fator chave nas funções gastrointestinais, incluindo digestão de proteínas e absorção de cálcio e ferro, além de fornecer proteção contra infecções bacterianas. Assim, as proteínas que atuam na secreção de ácido gástrico (bta04971) também são potenciais biomarcadores para eficiência alimentar em bovinos.

4. CONCLUSÃO

Embora a validação dos resultados apresentados por meio da utilização de um número maior de animais seja necessária, os resultados apresentados são robustos e sugerem que as proteínas identificadas no plasma podem ser utilizadas para categorizar os bovinos Caracu com base na eficiência alimentar de maneira econômica, uma vez que esses biomarcadores apresentaram alta sensibilidade e especificidade para distinguir animais com alta eficiência alimentar de animais com baixa eficiência alimentar.

5. AGRADECIMENTOS

Ao CNPq pelas bolsas PIBIC concedida ao aluno HGR, de doutorado à BPV e de produtividade em pesquisa à CCPP. Os autores gostariam de agradecer a FAPESP pelo financiamento do projeto de pesquisa (#2018/19216-7), além das bolsas TT3 concedidas à NGA (#2019/17251-2 e #2020/03699-9) e bolsa JP concedida à NBS (#2019/10438-0).

6. REFERÊNCIAS

ABC Caracu – Associação Brasileira dos Criadores de Caracu. Disponível em: <<http://www.abccaracu.com.br>>. Acesso em: 10 jul. de 2021.

ARTHUR, P. F.; HERD, R. M. Residual feed intake in beef cattle. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Brasília, v. 37, suplemento especial, p. 269–279, 2008.

BASARAB, J. A.; PRICE, M. A.; AALHUS, J. L.; OKINE E. K.; SNELLING, W.M.; LYLE K. L. Residual feed intake and body composition in young growing cattle. **Canadian Journal of Animal Science**, Ottawa, v. 83, n. 2, p. 189-204, 2003.

BEAUCHEMIN, K. A.; ERIKSEN, L.; NØRGAARD, P.; RODE, L. M. Short communication: salivary secretion during meals in lactating dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, Champaign, v. 91, n. 5, p. 2077-2081, 2008.

BONILHA, S. F. M.; TEDESCHI, L. O.; PACKER, I. U.; RAZOOK, A. G.; ALLEON, I. G. F.; NARDON, R. F.; RESENDE, F. D. Evaluation of carcass characteristics of *Bos indicus* and tropically adapted *Bos taurus* breeds selected for postweaning weight. **Journal of Animal Science**, Oxford, v. 86, n. 8, p. 1770-1780, 2008.



15º Congresso Interinstitucional de Iniciação Científica – CIIC 2021

01 a 02 de setembro de 2021

ISBN 978-65-994972-0-9

FERNANDES, S. R.; STIEVEN, I. C. B.; ZANETTI, G. F.; KOWALSKI, L. H.; ROSSI JUNIOR, P.; MOLETTA, J. L.; ALMEIDA, R. Performance and feed efficiency traits of Purunã growing bulls of three groups of residual feed intake. **Arquivos Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 66, n. 1, p. 268-276, 2014.

HAYIRLI, A. The Role of Exogenous Insulin in the Complex of Hepatic Lipidosis and Ketosis Associated with Insulin Resistance Phenomenon in Postpartum Dairy Cattle. **Veterinary Research Communications**, v. 30, n. 7, p. 749–774, 2006.

HERD, R. M.; ARTHUR, P. F. Physiological basis for residual feed intake. **Journal of Animal Science**, Oxford, v. 87, n. 14, p. 64-71, 2009.

KELLY, A. K.; MCGEE, M.; CREWS, D. H. JR; LYNCH, C. O.; WYLIE, A. R.; EVANS, R. D.; KENNY, D. A. Relationship between body measurements, metabolic hormones, metabolites and residual feed intake in performance tested pedigree beef bulls. **Livestock Science**, v. 135, n. 1, p. 8-16, 2011.

KOCH, R. M.; SWIGER, L. A.; CHAMBERS, D.; GREGORY, K. E. Efficiency of feed use in beef cattle. **Journal of Animal Science**, Oxford, v. 22, n. 2, p. 486-494, 1963.

LIMA, M. L. P.; NETO, L. B.; FIGUEIREDO, L. A.; RAZOOK, A. G. Os bovinos da raça Caracu. **Zootecnia**, v. 30, p. 1-12, 1992.

MCMANUS, C.; SEIXAS, L.; RIBEIRO, R.; MELO, C. B. A raça Caracu. INCT: **Informação Genético- Sanitária da Pecuária Brasileira**. 2010. Disponível em: <http://inctpecuaria.com.br/images/informacoes_tecnicas/serie_tecnica_raca_caracu.pdf>. Acesso em: 10 de jun. de 2021.

MENEZES, G. R. O.; ROSA, A. D. N. F.; DE MORAIS P. G. Cruzamentos aplicados à pecuária de corte. **Informe Agropecuário**, Belo Horizonte, v. 37, n. 292, p. 97-107, 2016.

MERCADANTE, M. E. Z. Caracu, o *Bos taurus* brasileiro adaptado aos trópicos: experiências de um programa de seleção para peso ao sobreano. **Agrociencia**, Montevideu, v. 9, n. 1-2, p. 485-494, 2005.

NASCIMENTO, C. F.; BRANCO, R. H.; BONILHA, S. F. M.; CYRILLO, J. N. S. G.; NEGRÃO, J. A.; MERCADANTE, M. E. Z. Residual feed intake and blood variables in young Nellore Cattle. **Journal of Animal Science**, Oxford, v. 93, n. 3, p. 1318–1326, 2015.

NKRUMAH, J. D.; OKINE, E. K.; MATHISON, G. W.; SCHMID, K.; LI, C.; BASARAB, J. A.; MOORE, S. S. Relationships of feedlot feed efficiency, performance, and feeding behavior with metabolic rate, methane, and energy partitioning in beef cattle. **Journal of Animal Science**, Oxford, v. 84, n. 1, p.145-153, 2006.

OLIVIERI, B. F.; MERCADANTE, M. E. Z.; CYRILLO, J. N. D. S. G.; BRANCO, R. H.; BONILHA; S. F. M.; ALBUQUERQUE, L. G.; BALDI, F. Genomic Regions Associated with Feed Efficiency Indicator Traits in an Experimental Nellore Cattle Population. **PLoS One**, San Francisco, v. 11, n. 10, e0164390, 2016.

PARSAIE, S.; SHARIATMADARI, F.; ZAMIRI, M. J.; KHAJEH, K. Influence of wheat-based diets supplemented with xylanase, bile acid and antibiotics on performance, digestive tract measurements and gut morphology of broilers compared with a maize-based diet. **British Poultry Science**, v. 48, n. 5, p. 594-600, 2007.

PEREIRA, M. C.; MERCADANTE, M. E. Z.; ALBUQUERQUE, L. G. D.; RAZOOK, A. G. Estimativa de ganho genético a partir de diferenciais de seleção e parâmetros populacionais em um rebanho Caracu. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Brasília, v. 34, n. 6, p. 2245-2252, 2005.

PEREIRA, M. C.; MERCADANTE, M. E. Z.; ALBUQUERQUE, L. G. D.; RAZOOK, A. G.; FIGUEIREDO, L. A. D. Estimativas de parâmetros genéticos de características de crescimento em um rebanho Caracu selecionado para peso ao sobreano. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Brasília, v. 35, n. 4, p.1669-1676, 2006.



PERKINS, S. D.; KEY, C. N.; GARRETT, C. F.; FORADORI, C. D.; BRATCHER, C. L.; KRIESE-ANDERSON, L. A.; BRANDEBOURG, T. D. Residual feed intake studies in Angus-sired cattle reveal a potential role for hypothalamic gene expression in regulating feed efficiency. **Journal of Animal Science**, Oxford, v. 92, n. 2, p. 549-560, 2014.

REIS, S. F. D.; FAUSTO, D. A.; MEDEIROS, S. R. D.; PAULINO, P. V. R.; VALADARES FILHO, S. D. C.; TORRES JÚNIOR, R. A. A. Feed efficiency and meat quality of crossbred beef heifers classified according to residual feed intake. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, Salvador, v. 16, n. 3, p. 632-642, 2015.

RESHETNYAK, V. I. Physiological and molecular biochemical mechanisms of bile formation. **World Journal of Gastroenterology**, v. 19, n. 42, p. 7341–7360, 2013.

RICCI, S.; RIVERA-CHACON, R.; PETRI, R. M.; SENER-AYDEMIR, A.; SHARMA, S.; REISINGER, N.; ZEBELI, Q.; CASTILLO-LOPEZ, E. Supplementation with phytochemical compounds modulates salivation and salivary physico-chemical composition in cattle fed a high-concentrate diet. **Frontiers in Physiology**, v. 12, 645529, 2021.

RICHARDSON, E. C.; HERD, R. M. Biological basis for variation in residual feed intake in beef cattle. 2. Synthesis of results following divergent selection. **Australian Journal of Experimental Agriculture**, Clayton South, v. 44, n. 5, p. 431-440, 2004.

RODRIGUEZ-NUNEZ, I.; CALUAG, T.; KIRBY, K.; RUDICK, C. N.; DZIARSKI, R.; GUPTA, D. Nod2 and Nod2-regulated microbiota protect BALB/c mice from diet-induced obesity and metabolic dysfunction. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1-18, 2017.

SOUZA, A. R. D. L.; MEDEIROS, S. R. D.; MORAIS, M. D. G.; OSHIRO, M. M.; TORRES JÚNIOR, R. A. A. Dieta com alto teor de gordura e desempenho de tourinhos de grupos genéticos diferentes em confinamento. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, Brasília, v. 44, n. 7, p. 746-753, 2009.

TIZIOTO, P. C.; COUTINHO, L. L.; DECKER, J. E.; SCHNABEL, R. D.; ROSA, K. O.; OLIVEIRA, P. S.; REGITANO, L. C. Global liver gene expression differences in Nelore steers with divergent residual feed intake phenotypes. **BMC Genomics**, v. 16, n. 1, 242, 2015.