

SÃO JOSÉ, Vinícius Parzanini Brilhante de, Universidade Federal de Viçosa, Outubro de 2024. **Efeito do extrato fenólico de farelo de sorgo BRS 305 (*Sorghum bicolor* (L.) moench) na resistência à insulina, inflamação, adipogênese, lipogênese, estresse oxidativo e microbiome integral *in vivo***. Orientadora: Hércia Stampini Duarte Martino. Coorientadores: Bárbara Pereira da Silva, Elad Tako, Valéria Aparecida Vieira Queiroz.

RESUMO

O sorgo é o quinto cereal mais produzido no mundo, servindo como alimento básico para mais de 500 milhões de pessoas. Entre os vários genótipos de sorgo, o híbrido BRS 305 tem ganhado atenção devido aos seus numerosos benefícios à saúde, que estão associados ao seu alto teor de compostos bioativos, como amido resistente, taninos e, especialmente, compostos fenólicos, que estão principalmente concentrados no farelo. Os compostos fenólicos do sorgo têm sido associados à melhora de várias desordens metabólicas causadas por dietas desequilibradas, como as dietas ricas em gordura, e podem ajudar a reduzir a adipogênese, lipogênese, resistência à insulina, inflamação, estresse oxidativo e a modular o eixo fome-saciedade e a microbiota intestinal. Apesar disso, nenhum estudo até o momento avaliou o efeito do extrato fenólico do sorgo BRS 305 nas alterações metabólicas causadas por uma dieta rica em gordura. Assim, o objetivo deste estudo é avaliar o efeito do extrato fenólico do farelo de sorgo BRS 305 na resistência à insulina, saciedade, adipogênese, lipogênese, inflamação, estresse oxidativo e saúde intestinal *in vivo*. O primeiro experimento será dividido em duas etapas. Na primeira etapa, serão induzidas alterações metabólicas ao longo de 8 semanas. Para isso, 48 camundongos C57BL/6 serão divididos em 2 grupos (n=24): AIN (dieta padrão AIN93-G) e HF (dieta rica em gordura). Após isso, começará a etapa de tratamento, com duração de 8 semanas, na qual os grupos serão novamente divididos (n=12): AIN, AIN + extrato fenólico, HF, HF + extrato fenólico. O extrato fenólico será administrado na dose de 0,5g/kg de peso do animal. Ao final do tratamento, os animais serão eutanasiados, e serão coletados tecidos adiposos, fígado, duodeno, cólon, conteúdo cecal, cérebro e gastrocnêmio. Serão avaliados a inflamação e o estresse oxidativo nos tecidos adiposo, fígado e cólon, assim como as vias de adipogênese e lipogênese no tecido adiposo e no fígado, as vias de sinalização da insulina no tecido adiposo e no gastrocnêmio, marcadores de saciedade no cérebro, marcadores de integridade intestinal no cólon e no duodeno, e marcadores do metabolismo de fenólicos no duodeno. Além disso, será realizada a histologia dos tecidos adiposo, fígado, duodeno e cólon. A análise da microbiota, através do sequenciamento de

RNA 16S, ácidos graxos de cadeia curta e pH, será realizada no conteúdo cecal. O segundo experimento será conduzido na Universidade de Cornell, com o objetivo de avaliar o efeito do extrato fenólico na permeabilidade, função, histomorfometria e microbiota intestinal em um modelo in ovo (*Gallus gallus*), com ou sem inflamação intestinal induzida. Para isso, serão utilizados 55 ovos, divididos em 5 grupos: grupo não injetado, grupo injetado com água, grupo injetado com extrato fenólico, grupo injetado com DSS e grupo injetado com DSS + extrato fenólico. Ao final do experimento, serão avaliadas a morfologia do duodeno e do cólon, a permeabilidade intestinal, a microbiota intestinal, a produção de ácidos graxos de cadeia curta e o pH fecal. Além disso, serão avaliadas as expressões de genes relacionados à função da borda em escova, barreira intestinal e inflamação. As análises estatísticas serão realizadas utilizando o software GraphPad Prism®, versão 9. Devido às propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e de sinalização celular dos compostos fenólicos, espera-se que eles atuem na redução do estresse oxidativo e da inflamação, bem como na redução do ganho de gordura, melhora da saciedade e da saúde intestinal.

Palavras-chave: Obesidade, compostos bioativos, C57BL/6, microbiota, high-fat diet, gordura saturada.

SÃO JOSÉ, Vinícius Parzanini Brilhante de, Federal University of Viçosa, October de 2024. **Effect of phenolic extract of sorghum bran brs 305 (*Sorghum bicolor* (L.) moench) on insulin resistance, inflammation, adipogenesis, lipogenesis oxidative stress and gut microbiome *in vivo*.** Orientadora: Hércia Stampini Duarte Martino. Coorientadores: Bárbara Pereira da Silva, Elad Tako, Valéria Aparecida Vieira Queiroz.

ABSTRACT

Sorghum is the fifth most produced cereal in the world, serving as a staple food for over 500 million people. Among the various sorghum genotypes, the BRS 305 hybrid has gained attention due to its numerous health benefits, which are associated with its high content of bioactive compounds such as resistant starch, tannins, and especially phenolic compounds, which are mainly concentrated in the bran. Sorghum phenolic compounds have been linked to the improvement of various metabolic disorders caused by unbalanced diets, such as high-fat diets, and may help reduce adipogenesis, lipogenesis, insulin resistance, inflammation, oxidative stress, and modulate the hunger-satiety axis and gut microbiota. Despite this, no study to date has evaluated the effect of the phenolic extract from BRS 305 sorghum on metabolic alterations caused by a high-fat diet. Thus, the aim of this study is to evaluate the effect of the phenolic extract from BRS 305 sorghum bran on insulin resistance, satiety, adipogenesis, lipogenesis, inflammation, oxidative stress, and gut health *in vivo*. The first experiment will be divided into two stages. In the first stage, metabolic alterations will be induced over 8 weeks. For this, 48 C57BL/6 mice will be divided into 2 groups (n=24): AIN (standard AIN93-G diet) and HF (high-fat diet). After this, the treatment stage will begin, lasting 8 weeks, in which the groups will again be divided (n=12): AIN, AIN + phenolic extract, HF, HF + phenolic extract. The phenolic extract will be administered at a dose of 0.5g/kg of animal weight. At the end of the treatment, the animals will be euthanized, and adipose tissue, liver, duodenum, colon, cecal content, brain, and gastrocnemius will be collected. Inflammation and oxidative stress in adipose tissue, liver, and colon will be evaluated, as well as the adipogenesis and lipogenesis pathways in adipose tissue and liver, insulin signaling pathways in adipose tissue and gastrocnemius, satiety markers in the brain, intestinal integrity markers in the colon and duodenum, and phenolic metabolism markers in the duodenum. Additionally, histology of adipose tissue, liver, duodenum, and colon will be performed. Microbiota analysis through 16S RNA sequencing, short-chain fatty acids,

and pH will be conducted in the cecal content. The second experiment will be conducted at Cornell University, aiming to evaluate the effect of the phenolic extract on permeability, function, histomorphometry, and intestinal microbiota in an in ovo model (*Gallus gallus*) with or without induced intestinal inflammation. For this, 55 eggs will be used, divided into 5 groups: non-injected group, water-injected group, phenolic extract-injected group, DSS-injected group, and DSS+phenolic extract-injected group. At the end of the experiment, the morphology of the duodenum and colon, intestinal permeability, intestinal microbiota, short-chain fatty acid production, and fecal pH will be evaluated. Additionally, the expression of genes related to brush border function, intestinal barrier, and inflammation will be assessed. Statistical analyses will be performed using the GaphPad Prism® software, version 9. Given the antioxidant, anti-inflammatory, and cell signaling properties of phenolic compounds, it is expected that they will reduce oxidative stress and inflammation, as well as reduce fat gain, improve satiety, and enhance gut health.

Keywords: Obesity, bioactive compounds, C57BL/6, microbiota, high-fat diet, saturated fat.