

## Papel del coactivador PGC-1 $\alpha$ en el balance energético: Importancia en la producción de bovinos de engorda

P. García-Rojas Montiel<sup>1</sup>, A. Antaramian<sup>2</sup>, A. Shimada Miyasaka<sup>3</sup>,  
F. Villarroya Gombau<sup>4</sup>, O. Mora Izaguirre<sup>3\*</sup>

Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) México  
Recibido Noviembre 1, 2007. Aceptado: Falta

## Role of coactivator PGC-1 $\alpha$ in energy balance: Importance in the production of beef cattle

**ABSTRACT.** The importance of dietary fat in the expression of multiple genes is clear. In the case of beef cattle, lipid in the form of fatty acids (saturated or unsaturated), vitamin A (mainly retinoic acid), or carotenoids ( $\beta$ -carotene, lutein, lycopene and their metabolites), is obtained constantly from dietary sources. This review attempts to summarize advances in the study of some of the transcription factors and their co-regulators, specifically coactivator PGC-1, which has been observed to affect the transcription of genes involved in energy homeostasis. The capacity of dietary lipids or their metabolic products, to influence PGC-1 $\alpha$ , is due in part to the presence of an element of answer to PPAR in its genic promoter, which appears to be conserved in different species of mammals including bovines. It might be important to find nutrients or other types of compounds that could act as ligands of the factors of transcription of specific genes that control metabolic processes such as gluconeogenesis and lipolysis in ruminants, especially bovines, so that in the near future they might contribute to improved production performance of this species.

**Key words:** beef cattle, dietary fat, energy metabolism, PGC-1 $\alpha$ ,

**RESUMEN.** La importancia de la grasa dietaria en la expresión de múltiples genes está clara. En el caso de los bovinos de engorda, los lípidos en forma de ácidos grasos (saturados o insaturados), vitamina A (principalmente en forma de ácido retinóico) o carotenoides ( $\beta$ -caroteno, luteína, licopeno y sus metabolitos), se incorporan constantemente a través de fuentes dietéticas. Esta revisión pretende resumir los avances en el estudio de algunos de los factores de transcripción y sus co-reguladores, específicamente el coactivador PGC-1 $\alpha$ , que se ha visto afectan la transcripción de genes involucrados en la homeostasis energética. La capacidad de los lípidos de la dieta, o de sus productos metabólicos para influir en PGC-1 $\alpha$ , se debe en buena parte a la presencia de un elemento de respuesta a PPAR en su promotor génico, elemento conservado en las distintas especies de mamíferos incluidos los bovinos. Esto nos dará la pauta para investigar nutrientes u otro tipo de compuestos, que actúen como ligandos de los factores de transcripción de genes específicos, que controlan procesos metabólicos tales como la gluconeogénesis y la lipólisis en especies rumiantes, particularmente bovinos, lo que en un futuro contribuirá a mejorar la producción en esta especie.

**Palabras clave:** Metabolismo energético, PGC-1 $\alpha$ , grasa dietaria, bovinos de engorda.

\*Autor para correspondencia. E-mail: [ofemora2001@yahoo.com.mx](mailto:ofemora2001@yahoo.com.mx).

<sup>1</sup>Programa de Posgrado en Ciencias de la Producción y de la Salud Animal, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). México

<sup>2</sup>Unidad de Proteogenómica, Instituto de Neurobiología, UNAM. Blvd. Juriquilla 3001, Querétaro, Qro. México

<sup>3</sup>Laboratorio de Rumiología y Metabolismo Nutricional (RuMeN). Secretarías de Investigación y de Posgrado. Facultad de Estudios Superiores-Cuautitlán, UNAM. Blvd. B. Quintana 514-D, Arboledas. Querétaro, Qro. 76140, México.

<sup>4</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular e Instituto de Biomedicina (IBUB), Universitat de Barcelona y CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Av. Diagonal 645, Barcelona. 08028, España.

## INTRODUCCIÓN

La ganadería bovina en México representa una de las principales actividades del sector agropecuario del país, por la contribución que realiza a la oferta de productos cárnicos y lácticos, así como su participación en la balanza comercial, donde las exportaciones de ganado en pie son su principal rubro. Por otro lado, los patrones culturales de consumo de los diferentes productos cárnicos han hecho que la carne de ganado bovino sea el eje ordenador de la demanda y de los precios de las demás carnes (SAGARPA, 2005).

La ganadería bovina productora de carne en México ocupa el lugar número ocho a nivel mundial, y mantuvo una tasa de crecimiento media anual de 1.76% en el período 1991-2002 (FAO, 2003). En el año 2003 con un inventario nacional de 29 306 931 cabezas de ganado, se logró una producción de carne en canal de 1 503 760 ton (SAGARPA, 2005).

La producción de ganado bovino para carne se desarrolla bajo diferentes contextos agroclimáticos, tecnológicos, de sistemas de manejo y por finalidad de explotación, comprendiendo principalmente la producción de novillos para abasto, la cría de becerros para la exportación y la producción de pie de cría. Sin embargo, los sistemas básicos de explotación de bovinos para carne son el intensivo o engorda en corral y el extensivo o engorda en praderas y agostaderos en las diferentes regiones del país. La región árida y semiárida representan el 33.0% de la producción de carne a nivel nacional, la región templada aporta el 31.6% y la región trópico húmedo y seco es la que mayor aporte tiene con el 35.4% (Ruíz *et al.*, 2004).

En general, la producción de carne de bovino del país ha evolucionado tecnológicamente a un menor ritmo que la avicultura y la porcicultura, no obstante, la multiplicación del sistema intensivo de engorda en corrales en el centro-norte del país con ganadería especializada, muestra niveles tecnológicos similares a los actualmente utilizados en los estados del medio oeste de EUA, donde la alimentación se basa principalmente en granos. Por su parte, las zonas tropicales, con sistemas extensivos y con una ganadería de doble propósito, adoptan estrategias para una mejor producción y conservación de forrajes con un uso limitado de granos, y suplementos alimenticios que raramente rebasan el 20% de la ración total de animales en finalización.

Independientemente del tipo de sistema de explotación utilizado, al final de su ciclo productivo

todos los animales se sacrifican e impactan la producción nacional de carne (Ruíz *et al.*, 2004).

La producción de carne bovina en el país necesita optimizarse, entendiéndose con esto que el mercado reciba canales de buena calidad, que sean del agrado del consumidor final y provenientes de animales sanos.

En este sentido, el conocer el metabolismo energético de los tejidos involucrados en la calidad de la carne, básicamente el adiposo y el muscular, resulta fundamental para lograr el objetivo final de obtener bovinos de calidad. Por lo que es importante señalar que la homeostasis energética, es decir la regulación del balance entre el consumo, el almacenamiento y gasto de energía, están bajo el control de diversos factores de transcripción, entre los que se encuentran varios de los receptores nucleares. Destacan entre ellos los PPARs, que promueven la oxidación de los ácidos grasos en hígado y músculo, contribuyen a controlar la termogénesis en el tejido adiposo café y regulan el almacenamiento de energía mediante el control de la diferenciación de los adipocitos. Existe un tipo de proteínas que contribuyen a regular a los factores de transcripción y puede haber algunas que activan o bien que repriman la actividad de los factores de transcripción.

Esta revisión pretende resumir los avances en el estudio de algunos de los factores de transcripción y sus co-reguladores, específicamente el coactivador PGC-1 $\alpha$ , que se ha visto afectan la transcripción de genes involucrados en la homeostasis energética.

Esto nos dará la pauta para investigar nutrientes u otro tipo de compuestos, que actúen como ligandos de los factores de transcripción de genes específicos, que controlan procesos metabólicos tales como la gluconeogénesis y la lipólisis en especies rumiantes (particularmente bovinos), lo que en un futuro contribuirá a mejorar la producción en esta especie.

La presente revisión se ha estructurado de la siguiente forma:

A) Factores de transcripción. ¿Qué son y cómo actúan? Dentro de este punto se hará mención de los receptores nucleares y se pasará en particular a explicar la importancia de los PPARs dentro del metabolismo energético, indicando las funciones principales de los tres tipos conocidos: PPAR $\alpha$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ .

B) Coactivadores de factores de transcripción. Se hace una descripción de qué son los co-reguladores y en especial los coactivadores.

C) Coactivador PGC-1 $\alpha$ . Se hace una descripción detallada de su estructura y de su importancia en el metabolismo; se explican sus funciones en la termogénesis adaptativa, en el metabolismo de la glucosa, en el músculo esquelético (tanto para la remodelación de fibras musculares como para el metabolismo de este tejido) y en el tejido adiposo. Se hace referencia a estos dos tejidos, en particular por ser los componentes principales de la canal.

D) Por último, se explican las principales vías de regulación de PGC-1 $\alpha$  por los diferentes componentes de la dieta. Se centra la discusión en la grasa dietaria y se explica cómo es que los ácidos grasos (saturados e insaturados), la vitamina A y los carotenoides pueden ser reguladores de éste coactivador de manera directa o indirecta, y como esto afectará la producción de los bovinos de engorda. Se termina la sección enfatizando los mecanismos moleculares de acción de los compuestos lipídicos sobre PGC-1 $\alpha$ .

### Factores de Transcripción

La activación de la transcripción de los genes es un proceso con múltiples pasos, que implica a un gran número de proteínas que funcionan en complejos. Los factores de transcripción se unen al DNA (ácido desoxirribonucleico, por sus siglas en inglés) en una secuencia específica y esencialmente marcan a un gen para su activación o represión, a través del reclutamiento de proteínas coactivadoras o corepresoras (Spiegelman y Heinrich, 2004).

El blanco final de los factores de transcripción es el genoma y el principio de su acción es inducir cambios conformacionales en los complejos protéicos que interactúan con la maquinaria transcripcional (Feige y Auwerx, 2007).

La regulación transcripcional es vital para la homeostasis y permite la adaptación de los procesos fisiológicos a las señales externas. El control transcripcional del metabolismo se conserva desde los organismos procariotes, hasta los eucariotes, tales como bovinos. A continuación se mencionará a un tipo de factores de transcripción que son muy importantes para el metabolismo energético.

### Receptores nucleares

La superfamilia de los receptores nucleares (NR, por sus siglas en inglés) son factores de transcripción regulados por ligandos, tales como esteroides, hormonas tiroideas, retinoides y ligandos lipofílicos; además, existe una serie de miembros de los cuales no se conoce el ligando (Lonard y O'Malley, 2005).

Sus miembros se caracterizan por tener una estructura modular común, se conocen 50 proteínas pertenecientes a esta "superfamilia" génica (Fajas *et al.*, 1998). Tienen papeles esenciales en la reproducción (e.g. receptores de andrógenos o de estrógenos), en el balance de minerales (e.g. receptor de mineralocorticoides), en la función tiroidea (e.g. receptor de hormona tiroidea) y el metabolismo energético (e.g. receptor X del hígado, LXR $\alpha$  por sus siglas en inglés y el receptor proliferador de peroxisomas activado, PPARs por sus siglas en inglés) (Lonard y O'Malley, 2005). Es decir, juegan un papel dominante en la integración de señales dietéticas, metabólicas y endocrinas para el control de la expresión de un gen blanco. Esto les permite coordinar procesos metabólicos mediante la adaptación de respuestas tisulares a diversos desafíos y mediante la comunicación entre órganos que integran señales endógenas y exógenas (Feige y Auwerx, 2007).

Después de interactuar con sus ligandos específicos, los receptores nucleares se unen a regiones específicas del genoma y modifican la transcripción de numerosos genes. Históricamente, los receptores nucleares más estudiados han sido los de hormonas esteroideas (estrógenos, andrógenos, progesterona, glucocorticoides y mineralocorticoides). Estos receptores se unen con alta afinidad y especificidad a sus ligandos y forman homodímeros para interactuar con el DNA (Fajas *et al.*, 1998).

Sin embargo, recientemente la atención se ha volcado hacia otros receptores nucleares, para la mayoría de los cuales no existe claridad en cuanto a sus ligandos endógenos, genes blancos ni funciones fisiológicas. De ahí que, tradicionalmente, se les haya denominado "receptores nucleares huérfanos" (ONRs, por sus siglas en inglés). En contraste con los receptores esteroidales clásicos, los receptores huérfanos presentan un repertorio de ligandos más amplio y unen sus ligandos con menor afinidad. Estos receptores funcionan predominantemente como heterodímeros del receptor de retinoides X (RXR, por sus siglas en inglés), por lo que también se les conoce como receptores nucleares heterodiméricos.

Este complejo proteico heterodimérico se une a secuencias nucleotídicas específicas (elementos de respuesta) presentes en las regiones que controlan la expresión génica (promotores) de los genes blanco de los receptores nucleares, participando en el reclutamiento de otros factores proteicos, necesarios para la regulación de la actividad transcripcional de dichos genes. Esta última característica es muy relevante para entender su funcionamiento y para

plantear posibles estrategias terapéuticas basadas en su manipulación farmacológica.

Dentro de éstos últimos se encuentran los PPAR, en los que fijaremos nuestra atención puesto que juegan un papel importante en el metabolismo energético.

#### **PPARs**

Los PPARs constituyen una familia de factores de transcripción que regulan los procesos metabólicos implicados en la homeostasis de lípidos y de la glucosa (Mettu *et al.*, 2007).

Sus actividades transcripcionales son moduladas mediante la interacción ligando-receptor. Los conocidos hasta ahora son  $\alpha$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ , los cuales tienen diferentes funciones de transactivación. Estas varían de acuerdo al tejido, especificidad de ligando y coactivadores (Jarrar y Baranova, 2007).

#### **PPAR $\alpha$**

PPAR- $\alpha$  induce la proliferación de los peroxisomas e incrementa la oxidación de los ácidos grasos dentro de éstos, así como también activa la expresión de genes codificantes para enzimas de la maquinaria mitocondrial de ácidos grasos. En las especies estudiadas hasta ahora se expresa en hígado, músculo, corazón y riñones. PPAR- $\alpha$  regula el metabolismo de las lipoproteínas a través de la activación directa de la lipoproteína lipasa y del receptor "scavenger" (molécula que neutraliza a otra molécula) B1 y de manera indirecta a través de la activación de genes regulados por el receptor X del hígado- $\alpha$  (LXR $\alpha$  por sus siglas en inglés), que es un receptor nuclear que actúa sobre numerosos genes involucrados en el metabolismo de los ácidos grasos y el colesterol (Rosenson, 2007).

#### **PPAR $\gamma$**

Existen dos isoformas PPAR $\alpha$ 2 y PPAR $\gamma$ 2, la isoforma 2 es más grande que la uno. PPAR $\gamma$ 2 se expresa más en adipocitos y PPAR $\alpha$ 2 es más ubicuo (Jarrar y Baranova, 2007).

En humanos y roedores, PPAR $\gamma$  se expresa principalmente en tejido adiposo, macrófagos, músculo e hígado y se requiere para la diferenciación del tejido adiposo (Rosenson, 2007).

La actividad del PPAR $\gamma$  es regulada por ligandos naturales (prostaglandinas, ácidos grasos, etc.) y farmacológicos (como las tiazolidinedionas). Los agonistas del PPAR $\gamma$  tienen efectos de aumento en la sensibilidad a insulina porque disminuyen la lipólisis adipocitaria y, por ende, los ácidos grasos circulantes y porque, además, redirigen los triglicéridos desde la grasa visceral hacia la subcutánea (Yoon *et al.*, 2001).

La naturaleza de sus ligandos, junto con su capacidad para modificar la actividad transcrip-

cional de múltiples genes relevantes en la homeostasis celular de lípidos, permite plantear que los receptores nucleares heterodiméricos son los reguladores fisiológicos del metabolismo lipídico. Se ha reportado que algunos ONRs tienen, además, participación fisiológica en el metabolismo de los carbohidratos, la respuesta inflamatoria local, la regeneración tisular, la diferenciación celular, la apoptosis y el envejecimiento, ampliando su potencial impacto en la patogenia y el tratamiento de diversas enfermedades (Morrison y Farmer, 2000; Rosen *et al.*, 2002).

Una vez unido a su ligando específico, heterodimerizan con RXR y se unen a secuencias de DNA específicas, bi-hexaméricas llamadas elementos PPRE, estos procesos de unión, activación y heterodimerización son modulados por las proteínas co-reguladoras (Jarrar y Baranova, 2007).

El hecho de que PPAR $\gamma$  juegue un papel importante en la regulación de la adipogénesis está sustentado por el hecho de que las tiazolidinedionas (TZD), que son potentes inductores de la diferenciación adipocítica, son ligandos de alta afinidad para PPAR $\gamma$  (Morrison y Farmer, 2000; Rosen *et al.*, 2002). Además, la expresión ectópica de PPAR $\gamma$  en varias líneas celulares no progenitoras producen una inducción consistente y potente de la diferenciación adiposa (Morrison y Farmer, 2000; Rosen *et al.*, 2002).

Los principales coactivadores de PPAR $\gamma$  son acetil transferasas de histonas p300 (CBP), SCR-1 y TEF2 (Jarrar y Baranova, 2007).

Al unirse a la proteína coactivadora-1 (PGC-1), PPAR $\gamma$  participa de manera fundamental en la diferenciación de los adipocitos (Puigserver y Spiegelman, 2003).

#### **PPAR $\delta$**

PPAR- $\delta$  se expresa en las especies estudiadas hasta ahora en cerebro, tejido adiposo, músculo, hígado, células  $\beta$  pancreáticas, células de la musculatura lisa vascular y endotelio. Su activación incrementa el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL), a través de la expresión del transportador A1. Tiene múltiples efectos sobre la homeostasis de glucosa, tales como la inhibición de la salida de la glucosa hepática y el aumento en el transporte y la oxidación de los ácidos grasos en el músculo esquelético y el tejido adiposo (Rosenson, 2007).

#### **Coactivadores de Factores de Transcripción**

Los factores de la transcripción, sin embargo, no funcionan solos y requieren de "co-reguladores" para modificar y epigenéticamente remodelar la estructura de la cromatina y con ello afectar a los complejos en los cuales reside la maquinaria básica de la

transcripción. Estos co-reguladores, que pueden tener acciones positivas (coactivador) y negativas (corepresor) en la transcripción del gene blanco, confieren un segundo nivel de la especificidad a la respuesta transcripcional (Spiegelman y Heinrich, 2004; Feige y Auwerx, 2007; Rosenfeld *et al.*, 2006).

Entonces, un coactivador es una proteína o conjunto de proteínas que, mediante la interacción con factores de transcripción, incrementa la tasa de transcripción de determinados genes, ejerciendo este efecto sin que se una a ninguna secuencia específica de DNA (Liang y Ward, 2006; Rodríguez de la Concepción, 2004).

Los coactivadores pueden dividirse en dos clases: adaptadores, que reclutan aparatos transcripcionales, y componentes involucrados en la modificación o remodelación de cromatina. Un coactivador debe cumplir con ciertos criterios: interacción directa dependiente del agonista con holoreceptores y capacidad de interactuar con los componentes de la maquinaria de transcripción y, por lo tanto, aumentar la actividad transcripcional basal (Tirabi y Langin, 2005).

En este artículo, abordaremos inicialmente los mecanismos moleculares de activación de PGC-1 $\alpha$  para proponer a continuación una síntesis de sus principales funciones y su repercusión sobre la producción de bovinos de engorda.

### Coactivador PGC-1 $\alpha$

PGC-1 o coactivador del receptor activado por proliferadores peroxisomales  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )-1, es una familia de genes que son reguladores maestros de la biogénesis mitocondrial y del metabolismo oxidativo. Se conocen tres miembros de esta familia, siendo PGC-1 $\alpha$  el más estudiado. PGC-1 $\beta$  y PRC (coactivador relativo de PGC-1) son los menos caracterizados. PGC-1 $\alpha$  y  $\beta$  se expresan en las especies estudiadas hasta ahora en tejido adiposo café, corazón, cerebro y riñón y PRC es ubicuo (Handschin y Spiegelman, 2006; Srivastava *et al.*, 2007).

PGC-1 $\alpha$  se ha demostrado está implicado en múltiples respuestas biológicas relacionadas con la homeostasis energética, regulación térmica y el metabolismo de la glucosa. Es una proteína de 90 kDa que se expresa en músculo esquelético, corazón, riñón, cerebro y tejido adiposo en roedores (Puigserver *et al.*, 1998).

El gen de PGC-1 $\alpha$  se localiza en el cromosoma 6 en bovinos (en el 5 de ratón y en el 4 de humanos) y codifica para una proteína de 797 ó 798 aminoácidos (en bovinos y ratón ó humano, respectivamente). Se localiza en el núcleo de las células, principalmente de aquellas que tienen un

metabolismo oxidativo alto, como el tejido adiposo café, el corazón y el músculo esquelético (Liang y Ward, 2006; Puigserver *et al.*, 1998; Chikuni *et al.*, 2005; Spiegelman, 1998). No posee actividad de acetiltransferasa de histonas (HAT) por sí misma, pero los cambios conformacionales que produce después de unirse al factor de transcripción incrementan la afinidad del complejo a la actividad HAT de otros factores, por lo que el resultado es la acetilación de las proteínas de las histonas, lo que produce alteraciones en la conformación que incrementan el acceso al DNA por parte del complejo de transcripción (Puigserver *et al.*, 1999). Posee una zona N-terminal que contienen un potente activador transcripcional que es muy rico en aminoácidos ácidos, dentro de esta región se encuentra una secuencia LXXLL motivo que es indispensable para la interacción ligando-dependiente con PPAR $\gamma$  y RXR $\alpha$  entre otros (Puigserver y Spiegelman, 2003).

PGC-1 $\alpha$  interactúa con diversos factores de transcripción que están involucrados en una amplia variedad de respuestas biológicas incluyendo la termogénesis adaptativa, biogénesis mitocondrial, metabolismo de glucosa y ácidos grasos, remodelación del tipo de fibra muscular y el desarrollo del corazón (Liang y Ward, 2006).

En el caso particular de bovinos, algunos investigadores señalan que variaciones polimórficas en el gen condicionan la calidad de la producción láctea, situación por demás interesante, ya que proponen usarlo como gen candidato para predecir la cantidad de grasa en leche (Cannon *et al.*, 1998; Khatib *et al.*, 2007).

### PGC-1 $\alpha$ y el metabolismo energético

#### Termogénesis adaptativa

La termogénesis adaptativa es un proceso fisiológico a través del cual la energía es disipada en forma de calor, en respuesta a las condiciones ambientales tales como el estrés por frío y la sobrealimentación (Weikard *et al.*, 2005); la exposición al frío eleva drásticamente su expresión debido a que hay una necesidad fisiológica de un aumento en el metabolismo oxidativo.

Se identificó al PGC-1 $\alpha$  como un coactivador de PPAR $\gamma$  en primer lugar en el tejido adiposo café. Las ratas y los ratones tienen grandes depósitos de tejido adiposo café, no así los demás mamíferos, entre ellos los rumiantes, en donde las células adiposas cafés desaparecen (o se dispersan) en el tejido adiposo blanco. En los adultos de mamíferos no roedores, es el músculo esquelético el principal órgano termogénico (Wu *et al.*, 1999).

Durante la termogénesis, PGC-1 $\alpha$  coactiva a PPAR $\gamma$  y al receptor de ácido retinóico (RAR, por sus siglas en inglés) y al receptor tiroideo, lo que estimula la expresión de la proteína UCP-1, un desacoplador biológico del sistema mitocondrial de la fosforilación oxidativa (Barbera *et al.*, 2001).

La termogénesis adaptativa tanto en el tejido adiposo café como en el músculo esquelético, involucra la estimulación de la biogénesis mitocondrial, incrementa la oxidación de los ácidos grasos y el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa. En respuesta al frío, se incrementa la expresión de PGC-1 $\alpha$ , la cual se induce a través del sistema nervioso simpático, vía receptores  $\beta$ 3 adrenérgicos y AMPc (Puigserver *et al.*, 1998).

### PGC-1 $\alpha$ y el metabolismo de la glucosa

El mantenimiento de la homeostasis de la glucosa plasmática es vital para la sobrevivencia de los mamíferos y por lo tanto, los niveles de ésta son finamente regulados en respuesta a la ingesta de nutrientes y a señales hormonales. La insulina disminuye los niveles de glucosa plasmática circulantes mediante la inhibición de la producción de glucosa hepática y mediante el aumento en la disponibilidad de ésta al músculo esquelético y al tejido adiposo blanco. En contraposición a esto, el glúcagon y los glucocorticoides incrementan los niveles de glucosa a través de la activación de la gluconeogénesis, además de la activación de la glucógenolisis en el hígado y la reducción de la utilización de la glucosa por el músculo esquelético. Bajo condiciones normales de alimentación, los niveles de PGC-1 $\alpha$  en el hígado son muy bajos, sin embargo, durante el ayuno se produce un incremento en su expresión, lo cual estimula la gluconeogénesis y la oxidación de ácidos grasos (Yoon *et al.*, 2001).

Durante el ayuno, se activa la expresión de PGC-1 $\alpha$  por el glúcagon y las catecolaminas, vía AMPc. PGC-1 $\alpha$  coactiva, entonces a factores de transcripción tales como el factor nuclear hepático-4 $\alpha$ , el receptor de glucocorticoides y FOXO1, los cuales se unen a las regiones promotoras de genes de enzimas gluconeogénicas como la fosfoenol piruvato carboxilasa (PEPCK, por sus siglas en inglés) y la glucosa 6 fosfatasa (G6P, por sus siglas en inglés) (Liang y Ward, 2006).

Una cepa de ratones deficientes en PGC-1 $\alpha$  mostró hipoglicemia, en respuesta a alteraciones en la gluconeogénesis y en la producción hepática de glucosa (Yoon *et al.*, 2001). Otra cepa de ratones deficientes en PGC-1 $\alpha$ , después de un período corto de ayuno, desarrolló esteatosis hepática debido a la

combinación de una reducción en la oxidación mitocondrial de ácidos grasos y en incremento en la expresión de genes lipogénicos (Leone *et al.*, 2005).

El ayuno también induce la expresión de PPAR $\alpha$ , que cuando es coactivado por PGC-1 $\alpha$ , provoca la expresión de genes involucrados en la oxidación de ácidos grasos a nivel hepático. Estos cambios en la expresión génica durante períodos de falta de nutrientes, contribuyen a preservar la glucosa para el sistema nervioso central (Yoon *et al.*, 2001).

El músculo utiliza la glucosa mediante los transportadores de glucosa (GLUT, por sus siglas en inglés) GLUT1, GLUT3 y GLUT4, siendo el último sensible a la insulina. PGC-1 $\alpha$  incrementa la expresión de GLUT4, sin embargo no se ha visto que PGC-1 $\alpha$  incremente la entrada de glucosa al músculo *in vivo* (Michael *et al.*, 2001).

De la interacción insulina-PGC-1 $\alpha$  se sabe muy poco hasta ahora. Existe evidencia que sugiere que la insulina reprime la expresión de PGC-1 $\alpha$  (Herzig *et al.*, 2001). Consistente con esta evidencia, se han visto incrementos en la expresión de PGC-1 $\alpha$  en situaciones deficientes en insulina, cuyo caso pudiera presentarse en rumiantes (Yoon *et al.*, 2001).

### PGC-1 $\alpha$ y el músculo esquelético

A) Efecto en la remodelación de las fibras musculares

Las fibras del músculo esquelético se clasifican en tres tipos: el I, el IIa y el IIb. Las fibras de contracción lenta Tipo I y las rápidas, Tipo IIa; contienen más mitocondrias y muestran tasas de metabolismo oxidativo más altas. En contraste, las Tipo IIb tienen menos mitocondrias y son glucolíticas. Es bien sabido que PGC-1 $\alpha$  induce una remodelación de la composición del tipo de fibras musculares. Se ha visto en roedores y humanos que la expresión de PGC-1 $\alpha$  en el músculo esquelético aumenta por ejercicio de corta duración y durante entrenamientos de resistencia (Russell *et al.*, 2003).

En modelos que sobre-expresan PGC-1 $\alpha$  existe una conversión de fibras de contracción rápida Tipo IIb al Tipo IIa (20%) y a fibras de contracción lenta Tipo I (10%), observándose un incremento de la activación de los genes involucrados en el metabolismo oxidativo mitocondrial. Las señales "río arriba" involucradas en la activación de PGC-1 $\alpha$  no son muy claras aún, pero se cree que están involucradas varias vías: calcineurina, CaMK, p38, MAPK y la proteína cinasa activada por AMP (adenosina monofosfato, por sus siglas en inglés), (Liang y Ward, 2006).

B) Efecto en el metabolismo muscular

Se sabe que las concentraciones celulares de AMP cambian más drásticamente que las de ATP o ADP,

siendo AMP un monitor del estado energético celular. El mejor sensor molecular de los niveles de AMP celulares es la AMPK (proteína cinasa de AMP activada, por sus siglas en inglés); esta enzima es activada por el estrés celular provocado por el agotamiento del ATP. La AMPK es también activada por la leptina y adiponectina, que son también importantes reguladoras del metabolismo energético. En el músculo esquelético, los cambios metabólicos inducidos por la AMPK son agudos, a través de la fosforilación de enzimas metabólicas, o bien crónicos a través del control de la expresión génica.

La activación de la AMPK incrementa la entrada de glucosa debido a un incremento en la translocación de GLUT4 a la membrana plasmática; aunado a ello se observa un incremento en el transporte de ácidos grasos a la mitocondria, debido a la acetil CoA carboxilasa 2 (Hardie *et al.*, 2006).

Recientemente algunos investigadores observaron que en músculo esquelético la expresión de algunos genes requiere de la proteína PGC-1 $\alpha$ , entre ellos GLUT4, algunos genes mitocondriales y el mismo PGC-1 $\alpha$ . También observaron que la AMPK fosforila directamente a PGC-1 $\alpha$ , y que esta fosforilación incrementa la actividad de la proteína PGC-1 $\alpha$  (Jäger *et al.*, 2007).

Lo anterior demostró que las modificaciones post-transcripcionales de PGC-1 $\alpha$  por la AMPK juegan un importante papel en la integración de los ajustes metabólicos debidos a los cambios en el medio ambiente (dieta) en el músculo esquelético y esto posiblemente ocurre también a nivel hepático.

### PGC-1 y el tejido adiposo

El desarrollo de un organismo multicelular a partir de una sola célula (el huevo fertilizado), implica su multiplicación hasta la obtención de millones de células especializadas. Durante este proceso la diferenciación celular resulta en el surgimiento de identidades celulares bien definidas tales como las células musculares, nerviosas, epidérmicas y adiposas (Wolpert *et al.*, 1998).

Diversos estudios han demostrado que las células mesenquimales (pluripotenciales) dan origen a cuatro tipos celulares bien diferenciados: condrocitos, osteocitos, miocitos y adipocitos (Dani *et al.*, 1997). Esto resulta muy interesante para el estudio del problema que nos atañe, puesto que los dos últimos tipos celulares son responsables de la calidad de las canales de los animales. Así, se ha observado que aunque no existen diferencias estructurales específicas entre los precursores de las células cartilagosas y las musculares, cuando estas se cultivan bajo condiciones adecuadas, dan lugar a un tipo celular específico.

El tejido adiposo (TA) juega un papel fundamental en el mantenimiento del balance energético en mamíferos (Emery, 1979). La homeostasis energética es el resultado del balance entre el aporte y el gasto energético.

En gran medida, el equilibrio se mantiene a través de una respuesta coordinada entre el sistema nervioso y el TA, siendo este último la principal reserva energética del organismo, así como la vía por la cual se disipa ésta.

La digestión, la gestación, el requerimiento de la producción de calor y el ejercicio físico son procesos que determinan el balance energético y, en último caso, estarán afectando el peso corporal (Moreno y Martínez, 2002).

La glucosa también es selectivamente captada por el TA a través del transportador de glucosa GLUT4, dependiente de insulina, que permite la entrada de glucosa. La liberación de ácidos grasos y glicerol por parte del TA influyen en el metabolismo hepático y periférico de la glucosa.

El adipocito se origina de un precursor mesenquimático multipotencial que se diferencia primero a adipoblasto, luego a preadipocito y finalmente a adipocito. El adipoblasto es de aspecto fibroblástico y va adquiriendo paulatinamente las características propias del adipocito. Entre los factores de transcripción más importantes para la diferenciación adiposa destacan C/EBP $\alpha$  y el receptor nuclear PPAR $\gamma$ . Otros factores de transcripción que destacan son C/EBP $\beta$ , C/EBP $\delta$ , SREBPs y el receptor nuclear RXR $\alpha$  (Rosen *et al.*, 2002). En la figura 1 se observa una representación gráfica de la adipogénesis, resaltando el papel de PGC-1 $\alpha$ .

Se ha visto que PGC-1 $\alpha$  participa también en la determinación de la divergencia entre el tejido adiposo blanco y café, ya que PPAR $\gamma$  es incapaz por sí mismo de inducir la diferenciación hacia tejido adiposo café, pero unido a PGC-1 $\alpha$  estimula la transcripción de los genes involucrados en éste proceso (Puigserver y Spiegelman, 2003; Puigserver *et al.*, 1998; Hondares *et al.*, 2006).

### Regulación de PGC-1 $\alpha$ por Componentes de la Dieta

#### Importancia de la grasa

La grasa dietaria es un macronutriente importante para el crecimiento y desarrollo de todos los organismos. Los efectos de la porción lipídica de la dieta sobre la expresión génica reflejan una respuesta adaptativa a los cambios en la calidad y tipo de grasa ingerida (Jump y Clarke, 1999).

Se ha visto que algunos componentes lipídicos de la dieta pueden actuar como potenciales activadores.

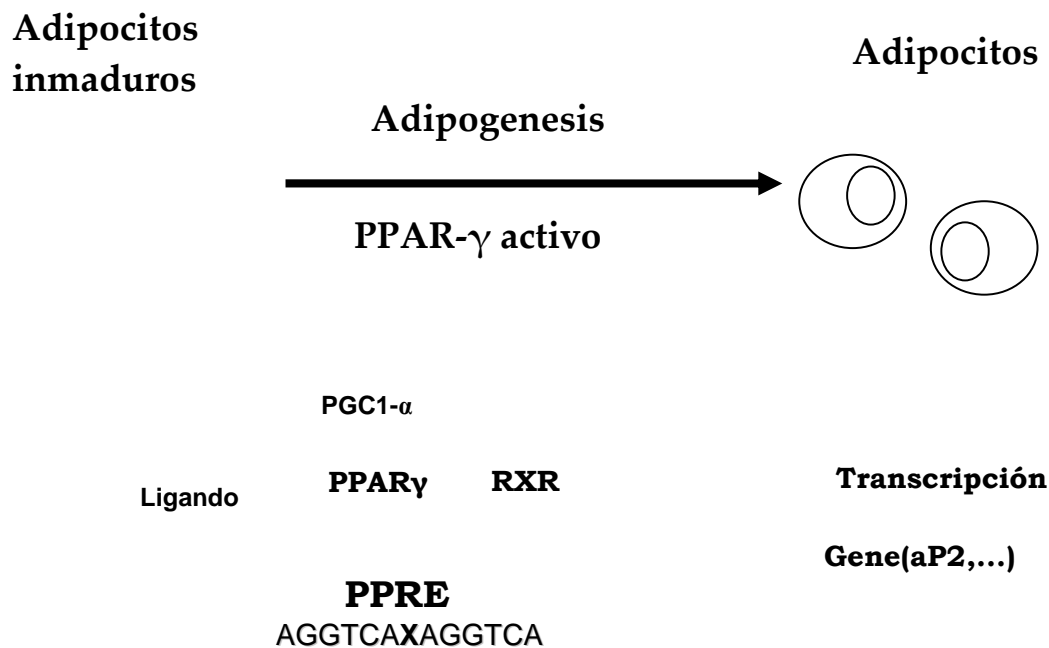


Figura 1. Representación de los procesos involucrados en la adipogenesis. El sitio PPRE es donde se une PPAR $\gamma$ .

o inhibidores de la diferenciación muscular (Staiger *et al.*, 2005) y adipocítica, tanto blanca como café (Jump y Clarke, 1999; Schlüter *et al.*, 2002b).

Esta revisión se enfoca básicamente en la importancia de la grasa dietaria sobre la actividad de PGC-1 $\alpha$ , específicamente el efecto de los ácidos grasos, los retinoides y los carotenoides, por ser estos tres componentes importantes en las dietas de bovinos, tanto en pradera como en corral.

#### 1) Ácidos grasos en dietas de bovinos de engorda

En los rumiantes, el tejido adiposo es considerado como el principal sitio de síntesis de ácidos grasos y constituye una reserva dinámica de energía a través de la cual fluye del 10 al 80% de la energía diaria, dependiendo del estado productivo, del tipo de alimento y de los requerimientos de energía en relación al consumo (Schlüter *et al.*, 2002a). En bovinos tanto en pastoreo como aquellos alimentados en corral, la proporción de ácidos grasos de la dieta es alta y se sabe que algunos ácidos grasos pueden actuar como factores de transcripción tanto en esta especie como en otros mamíferos, anfibios, e incluso bacterias (Jump y Clarke, 1999).

Estos factores son regulados por su unión directa sobre ácidos grasos, acil-coA grasa, o por oxidación

de ácidos grasos (como la regulación de la proteína G). También se ha visto que la oxidación de los ácidos grasos controla los niveles intracelulares de calcio, los cuales afectan cascadas de señalización a nivel nuclear (Staiger *et al.*, 2005).

La mayoría de ácidos grasos atraviesan la placenta por difusión pasiva. Los procesos de difusión facilitada y transporte activo están enfocados en el intercambio de sustancias endógenas, por lo que las sustancias apolares o liposolubles llegan más fácilmente al feto que las polares. En la placentación de tipo epiteliocorial que encontramos en rumiantes, el paso de los compuestos es menor, que por ejemplo en una del tipo endotelial, por no existir un contacto íntimo entre la madre y el feto (Guido, 2005).

Se ha demostrado que existe una concentración muy baja de lípidos y bajas proporciones de C18 ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs), en el suero de rumiantes recién nacidos. En estos animales la proporción de C18:2 es una quinta parte de la correspondiente a sus madres, mientras que los valores de C18:3 n-3 son muy bajos en becerros recién nacidos. Las bajas proporciones de C18-PUFAs encontrada en rumiantes recién nacidos



Cuadro 1. Concentración de ácido fitánico en suero de bovino (Zomer *et al.*, 2000b)

Muestra	Ácido fitánico ( $\mu$ M)
Fetal (< 0 días)	0.12 $\pm$ 0.02
Recién nacido (0-10 días)	18.9
Adulto (> 2 años)	231 $\pm$ 53

están de acuerdo con una transferencia limitada de ácidos grasos a través de la placenta. Otros ácidos grasos de cadena larga como los 20:4 n-6 y otros PUFAs están presentes en moderadas proporciones en el suero de los rumiantes recién nacidos. Es posible que estos ácidos grasos hayan sido transportados a través de la placenta de manera preferencial a partir de la circulación materna, por la proteína FABP que ha sido identificada en ovejas (Soopela, 2000). Con estos antecedentes entonces, el mayor efecto de los ácidos grasos dietarios sobre PGC-1 se verá posparto, es decir, en cuanto los neonatos empiecen a recibir grasa proveniente de la dieta.

#### Ácidos grasos saturados

Se ha visto que la expresión de PGC-1 $\alpha$  y  $\beta$ , se disminuye significativamente en músculo y tejido adiposo de roedores, cuando se usan dietas altas en grasa saturada (Crunkhorn *et al.*, 2007; Dong *et al.*, 2007). En roedores obesos (Lep(ob)/Lep(ob)) se ha observado también una disminución en la expresión de PGC-1 $\alpha$  (Crunkhorn *et al.*, 2007) y en células musculares *in vitro*, también se verá una disminución cuando las células son tratadas con ácido palmítico (Dong *et al.*, 2007). Aunado a esto se ha informado que el palmitato disminuye la expresión de los genes del ciclo de Krebs y de la fosforilación oxidativa y reduce el consumo de oxígeno celular muscular (Crunkhorn *et al.*, 2007).

#### Ácidos grasos insaturados

En roedores se ha notado que cuando se tratan miocitos *in vitro* con ácidos grasos insaturados (palmitoléico, oléico o linoéico) se incrementa de un 100 a 200% la expresión de PGC-1 $\alpha$ ; comparados con el control (Staiger *et al.*, 2005).

Un ácido graso, rico en la dieta de rumiantes, y que resulta interesante debido a su papel en la diferenciación del tejido adiposo tanto blanco como café, es el ácido fitánico (ácido 3,7,11,15 tetra-metilhexadecanoico), que es un isoprenoide de origen vegetal que deriva del fitol de la clorofila. Su estructura ramificada presenta homologías con la estructura de derivados de vitamina A, vitamina E, geranil-geranil pirofosfato y farnesil-pirofosfato. El

ácido fitánico y el ácido pristánico son ácidos grasos de cadena ramificada, presentes en concentraciones micromolares en el plasma de animales sanos. Ambos activan a los PPARs dependiendo de la concentración y la activación es observada vía dominio de unión al ligando, así también como una vía del elemento de respuesta (PPRE) del PPAR (Schlüter *et al.*, 2002b). Además de los PPARs, el ácido fitánico también transactiva los tres subtipos de los RXR, dependiendo de la concentración de éstos (Schlüter *et al.*, 2002a). Está claramente demostrado que el ácido fitánico por sí mismo y no solamente su metabolito, el ácido pristánico, es un ligando fisiológico para PPAR (Zomer *et al.*, 2000a), por lo que resultará interesante realizar investigaciones en cuanto a su papel sobre PPAR $\alpha$  y PGC-1 $\alpha$  en especies en las que estos ácidos grasos presentan concentraciones sanguíneas altas de manera natural.

Es importante señalar que el ácido fitánico, además de inducir la diferenciación adiposa, también promueve la entrada de glucosa en los hepatocitos, cuando se dan dosis de 100  $\mu$ M (en cultivos primarios de hepatocito de rata), dosis menor a la que se puede encontrar en bovinos adultos (Heim *et al.*, 2002).

La concentración de ácido fitánico fue determinada en las muestras de suero de bovino tomadas a diferentes edades (Cuadro 1), observándose que en los primeros 10 días después del nacimiento, hay un aumento (de hasta 158 veces) en la concentración de ácido fitánico; del recién nacido al estado adulto, se observa un aumento en los valores de 12 veces, relacionado con la cantidad del compuesto ingerido y aprovechado por el animal (Zomer *et al.*, 2000b).

En animales en pastoreo o consumiendo forraje, cosechado, estos compuestos representan en el rumen hasta el 13.2% del total de los ácidos grasos, principalmente en forma de alcohol (dihidrofitol), lo que representa el 0.6% del total de la fracción lipídica del líquido ruminal.

De forma individual los compuestos derivados del ácido fitánico presentes son dihidrofitol palmitato (0.05%), dihidrofitol fitano (0.1%) y didrofitol n-C18 ácidos grasos (0.45%) (Body, 1975).

En cuanto a su absorción, el ácido fitánico puede aumentar hasta en un 8% del total de los ácidos

grasos circulantes y se han encontrado cantidades traza de éste en el TA (Lough, 1977).

Es decir, es importante ahondar en el conocimiento de los ácidos grasos insaturados que naturalmente se encuentran en la sangre de los bovinos, ya que tendrán un impacto como ligandos de los factores de transcripción y por ende podrán regular la expresión de PGC-1 $\alpha$  y de manera indirecta la calidad de la canal de los bovinos.

#### 2) Vitamina A: regulación de PGC-1 $\alpha$ por retinoides

La vitamina A generalmente es suplementada a la dieta de los rumiantes para asegurar una máxima productividad y mantener una buena salud. Sin embargo, una buena parte del retinol suplementado es destruido por las bacterias ruminales (hasta un 80%). Se ha visto que, independientemente de la fuente de suplementación, en bovinos la concentración de retinol oscila entre 0.3-0.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  en sangre y en hígado entre 70 y 190  $\mu\text{g}/\text{g}$  de tejido (Alosilla *et al.*, 2007).

Los retinoides (retinol, retinal y el ácido retinóico) son esenciales para todas las formas de vida. En los vertebrados son importantes para el desarrollo del sistema nervioso y la notocorda, así como muchas otras estructuras embrionarias; además intervienen en el mantenimiento de epitelios, de la competencia inmune y la reproducción (Blomhoff y Blomhoff, 2006).

Los retinoides son moléculas importantes en la visión, en el desarrollo embrionario, en el control del ciclo celular, la diferenciación, así como en la muerte celular (Blomhoff y Blomhoff, 2006).

El ácido retinóico todo-trans (RA, por sus siglas en inglés) se obtiene de la dieta como derivado de la vitamina A, por oxidación enzimática del retinol. La capacidad del RA para regular la expresión de cientos de genes a través de su unión a NRs es bien conocida. El RA es el ligando natural primario para el sistema de transcripción basado en retinoides, el cual es por sí mismo un miembro del grupo de receptores nucleares hormonales. El grupo de genes blanco para el sistema de RA es amplio y diverso, así como sus efectos, tanto transcripcionales como no transcripcionales (Maden, 1994). La privación o la exposición a un exceso de RA puede resultar en anomalías en el desarrollo embrionario y en la fisiología del adulto (Sulik *et al.*, 1988).

La actividad del RA es mediada a través de dos familias de receptores nucleares, el receptor de ácido retinóico (RAR) con sus tres isoformas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , el cual reconoce al ácido retinóico todo-trans y al ácido retinóico 9-cis, y los receptores X de retinoides (RXR)

con sus tres isoformas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , los cuales reconocen solamente ácido retinóico 9-cis (Maden, 1994; Brtko, 2007; Germain *et al.*, 2006).

#### Retinoides y tejido adiposo

El RA afecta las fases terminales de la diferenciación del adipocito. Cuando se usa en concentraciones suprafisiológicas, inhibe la diferenciación de líneas celulares y preadipocitos primarios de cerdo (Suryawana y Hu, 1977).

El RA actúa en las fases tempranas del proceso de diferenciación ya que sólo es capaz de bloquear la diferenciación cuando es añadido en estadios tempranos del proceso, mientras que si las células ya se encuentran en los estadios finales, el tratamiento con RA ya no es efectivo (Rodríguez de la Concepción, 2004; Klein *et al.*, 2000).

El papel del RA en los estadios tempranos del proceso de diferenciación es distinguible del papel del mismo sobre la diferenciación terminal del adipocito, ya que ni las hormonas adipogénicas ni los potentes activadores de PPAR $\alpha$  podrían sustituir al RA (Dani *et al.*, 1997).

Se ha visto que los ligandos de RXR inducen la expresión de PGC-1 $\alpha$ , debido a la presencia de un elemento de respuesta para PPAR $\gamma$  en la región distal del promotor del gen de PGC-1 $\alpha$  que se une al heterodímero PPAR $\gamma$ /RXR (Hondares *et al.*, 2006).

#### 3) Regulación de PGC-1 $\alpha$ por carotenoides y sus metabolitos

Los carotenoides son una clase de hidrocarburos tetraterpénicos naturales, ampliamente distribuidos en plantas y animales, que dan a éstos una pigmentación desde amarillo-naranja a rojo. Los forrajes verdes contienen altas concentraciones de carotenoides, que prácticamente no sufren cambios a su paso por el rumen (Van Soest, 1994; Mora *et al.*, 1999; Nozière *et al.*, 2006), así que son absorbidos y depositados en tejido adiposo, ocasionando la coloración amarillenta del mismo (Nozière *et al.*, 2006). En bovinos, el principal pigmento responsable de la coloración amarillenta del tejido adiposo es el  $\beta$ -caroteno y en segundo grado la luteína (Yang *et al.*, 1992; Mora *et al.*, 2000).

Se sabe que en la mayoría de las especies existe una alta eficiencia de conversión de  $\beta$ -caroteno a vitamina A, siendo la enzima responsable de ello la 15, 15' monooxigenasa (EC 1.13.11.21); sin embargo, en especies tales como humanos, bovinos, hurones y perros la eficiencia es baja, lo que provoca niveles altos de  $\beta$ -caroteno circulantes en sangre y consecuentemente su depósito en el tejido adiposo (Mora y Shimada, 2001, Ribaya *et al.*, 1993, White *et al.*, 1993).

El producto de la ruptura de  $\beta$ -caroteno son dos moléculas de retinaldehído que posteriormente son reducidas a retinol (Parker, 1996). El  $\beta$ -caroteno y los otros carotenoides que pasan sin cambios al sistema circulatorio, son transportados a varias partes del cuerpo en asociación con lipoproteínas de alta densidad (Yang *et al.*, 1992). Debido a su característica lipofílica, los carotenoides pueden migrar a tejidos grasos como: la grasa subcutánea, las adrenales, la glándula mamaria y el ovario particularmente el cuerpo lúteo (Morales *et al.*, 2006).

En relación a la cantidad que se encuentra a nivel fetal, mediciones de la concentración plasmática de retinol,  $\beta$ -caroteno y  $\alpha$ -tocoferol en becerros al nacimiento mostraron valores muy bajos que se incrementan sustancialmente del nacimiento a los 7 días de edad a consecuencia de la ingestión del calostro (Nonnecke, 1999).

Diversos trabajos muestran una gran variabilidad en la concentración de carotenoides en la sangre y tejido adiposo del bovino. En un estudio los valores de carotenos en plasma y tejido adiposo fluctuaron alrededor de 2.4 y 3.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , respectivamente; otras determinaciones de la concentración de  $\beta$ -caroteno en plasma y tejido adiposo subcutáneo han arrojado valores de 2.19  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y 0.81  $\mu\text{g}/\text{g}$ , mientras que en el caso de animales suplementados con  $\beta$ -caroteno se han reportado valores en tejido adiposo de hasta 6.97  $\mu\text{g}/\text{g}$  (Nozière *et al.*, 2006; Yang *et al.*, 1992; Mora *et al.*, 2000)

Respecto a los carotenoides, podemos pensar en tres posibilidades de cómo estos compuestos pudieran estar actuando sobre la expresión génica: 1) específicamente sobre PPAR, 2) sus heterodímeros con RXR o RAR o 3) el coactivador PGC-1 $\alpha$ :

1) Carotenoides como tal, ya que debido a la baja actividad de la enzima 15'15' monooxigenasa podemos encontrar en la sangre de los bovinos altas concentraciones de  $\beta$ -caroteno, o bien luteína u otro carotenoide que pudiera encontrarse en el alimento.

2) Los productos de la ruptura de  $\beta$ -caroteno por acción de la 15, 15' monooxigenasa:

2.1. Por ruptura central: RA, esencialmente en su forma todo trans o 9 cis.

2.2. Por ruptura excéntrica: apocarotenales

En este sentido, se ha visto que  $\beta$ -caroteno y sus metabolitos podrían tener efectos sobre la regulación génica a través de la activación de NRs. La ruptura simétrica de éste compuesto puede formar RA 9-cis, que es el ligando natural de RXR, que forma heterodímeros con diversos miembros de la familia de los NR. Respecto a la ruptura excéntrica o asimétrica, se da la formación de apocarotenales, que son moléculas de las que se sabe poco respecto a su papel biológico,

incluidos sus efectos transcripcionales (Ziouzenkova *et al.*, 2007).

Se ha observado que el  $\beta$ -apo-14'-carotenal, reprime la activación de PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  y RXR, así como las respuestas biológicas que inducen sus ligandos agonistas, tanto *in vitro* como *in vivo* (Ziouzenkova *et al.*, 2007).

En el caso de la luteína se ha visto que en pollos, en función de la dosis, se induce la expresión de PPAR $\alpha$  y que además actúa como ligando de RXR (Selvaraj y Klasing, 2006).

En ratas se ha visto que la ingestión de licopeno altera la expresión de la 15,15' monooxigenasa, de PPAR $\gamma$  y de la proteína ligadora de ácidos grasos 3 (FABP3) en algunos tejidos como intestino delgado, próstata y riñón, lo cual sugiere que este carotenoide puede tener un papel importante en la modulación del metabolismo de lípidos, retinoides y de otros carotenoides (como  $\beta$ -caroteno) (Zaripheh *et al.*, 2006).

En estudios recientes Gong *et al.* (2005) demostraron que en células intestinales humanas (y cuya actividad es parecida a la de bovinos) la expresión de la 15,15' monooxigenasa es dependiente de la cooperación entre PPAR $\gamma$  y el factor potenciador de miocitos 2 (MEF2). Estos autores sugieren que PPAR podrá ayudar a explicar las diferencias entre especies de la regulación transcripcional del gen de la 15,15' monooxigenasa.

Es decir, que los carotenoides modulan mecanismos de proliferación celular, también pueden actuar sobre factores de crecimiento, servir en la comunicación intercelular y producir cambios en la expresión de muchas proteínas que participan en estos procesos, tales proteínas pueden ser conexas, ciclinas, cinasas dependientes de ciclinas y sus respectivos inhibidores (Sharoni *et al.*, 2004).

Los cambios que producen en la expresión de múltiples proteínas sugieren que el efecto inicial de los carotenoides involucra la modulación de la transcripción, lo que resulta en una interacción directa de los carotenoides o sus derivados con un ligando de los NRs o directamente con ellos.

Es importante mencionar que PPAR también puede regular la expresión de la enzima 15,15' monooxigenasa. Se ha observado que en el promotor del gen de esta enzima existe un elemento de respuesta PPRE, el cual responde a PPAR $\gamma$  (Boulanger *et al.*, 2003).

En el caso de los bovinos, resulta muy interesante estudiar cómo los carotenoides y sus metabolitos regulan a diferentes factores de transcripción y a sus coactivadores, y cómo éstos a su vez regulan las concentraciones de estos compuestos.

### Mecanismos Moleculares de Acción de los Lípidos sobre PGC-1 $\alpha$

La capacidad de los lípidos dietéticos o de sus productos metabólicos para influir en PGC-1 $\alpha$  se debe en buena parte a la presencia de un elemento de respuesta a PPAR (PPRE) en su promotor génico, elemento conservado en las distintas especies de mamíferos incluidos los bovinos (Hondares *et al.*, 2006).

Este elemento, al unir PPARs, sensibiliza la transcripción del gen PGC-1 $\alpha$  a ácidos grasos lo que explicaría la capacidad de los ácidos grasos monoinsaturados, conocidos activadores de PPAR $\alpha$  o PPAR $\gamma$ , para aumentar los niveles de PGC-1 $\alpha$ .

Distintos tipos de PPAR podrían estar implicados en este control según el tejido, y mientras PPAR $\gamma$  ejerce esta función de regulación de PGC-1 $\alpha$  en el tejido adiposo, se ha descrito recientemente que PPAR $\delta$  sería el responsable de la activación de PGC-1 $\alpha$  en el tejido muscular (Hondares *et al.*, 2007; Schuler *et al.*, 2006).

No todos los ácidos grasos tienen, no obstante, efectos activadores sobre PGC-1 $\alpha$  y, como se ha mencionado antes, los ácidos grasos saturados como el palmitato pueden tener efectos opuestos, es decir, represores. En este caso, la vía de acción del palmitato parece no implicar PPARs sino al factor de transcripción Nfk-B, sensible al estrés metabólico, y que mediaría la acción represiva del palmitato sobre la transcripción del gen PGC-1 $\alpha$  (Coll *et al.*, 2006).

En el caso de la acción de los derivados de vitamina A, lo más probable parece ser que, en ausencia de elementos de unión al receptor RAR en el gen PGC-1 $\alpha$ , sea RXR el que confiere esta sensibilidad. Como se ha mencionado, RXR es un acompañante obligatorio de los PPAR y mantiene su sensibilidad a ser estimulado por sus ligandos, sean éstos retinoides como el ácido 9-cis retinoico, u otros

como el propio ácido fitánico. La presencia de RXR heterodimerizando con PPARs en el propio promotor de PGC-1 $\alpha$  explica la sensibilidad de este gen a las vías dependientes de vitamina A.

### Implicaciones

La importancia de la grasa dietaria en la expresión de múltiples genes es suficientemente clara, en el caso de los bovinos de engorda, los lípidos en forma de ácidos grasos (saturados o insaturados), vitamina A (principalmente en forma de ácido retinóico) o carotenoides ( $\beta$ -caroteno, luteína, licopeno y sus metabolitos), se incorporan constantemente a través de la dieta, tanto en corral como en pastoreo. Estos compuestos se han descrito como potenciales ligandos para el receptor RXR y/o como potenciales activadores de PPARs y como se sabe que existen ligandos sintéticos para RXR (rexinoides) y activadores de PPARs, los cuales influyen de manera muy importante en el metabolismo energético, estos compuestos a su vez serán importantes sobre la expresión del coactivador PGC-1 $\alpha$ , el cual regula a su vez su propia expresión.

Si bien es cierto que la literatura indica que estos compuestos atraviesan la placenta, lo hacen en concentraciones muy bajas (aunque la literatura no marca el tipo de dieta de la madre), lo cual significa que su efecto será principalmente sobre diferenciación postnatal.

Las investigaciones respecto a cómo la grasa de la dieta afecta la transcripción de factores de transcripción y coactivadores implicados en el metabolismo energético en bovinos de engorda, son de trascendencia para comprender los mecanismos fisiológicos implicados en la producción de esta especie y su futura aplicación para mejorar la calidad de la canal.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo forma parte del Proyecto PAPIIT IN220906-3 y de la Cátedra de Investigación de la

FESC-UNAM IN2-02.

## LITERATURA CITADA

Alosilla, C., L. McDowell, N. Wilkinson, C. Staples, W. Thatcher, F. Martin and M. Blair. 2007. Bioavailability of Vitamin A sources for cattle. *J. Anim. Sci.* 85: 1235-1238.

Barbera, M., A. Schlüter, N. Pedraza, R. Iglesias, F. Villarroya, and M. Giralt. 2001. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activates

transcription of the brown fat uncoupling protein 1 gene. A link between regulation of the thermogenic and lipid oxidation pathways in the brown fat cell. *J. Biol. Chem.* 276(2):1486-93.

Blomhoff, R. and H. Blomhoff. 2006. Overview of retinoid metabolism and function. *J. Neurobiol.* 66: 606-630.

- Body, D. R. 1975. The occurrence of dihydrophytyl wax esters in bovine rumen. *Biochem. Biophys. Acta.* 380: 45-51.
- Boulanger A., P. McLemore, N. Copeland, D. Gilbert, N. Jenkins, S. Yu, S. Gentleman, and T. Redmond. 2003. Identification of beta-carotene 15, 15'-monooxygenase as a peroxisome proliferator-activated receptor target gene. *FASEB J.* 17:1304-1306.
- Brtko, J. 2007. Role of retinoids and their cognate nuclear receptors in breast cancer chemoprevention. *Cent Eur J Public Health* 15: 3-6.
- Cannon, B., J. Housetek, and J. Nedergaard. 1998. Brown adipose tissue. More than effector of thermogenesis? *Ann NY Acad. Sci.* 856:171-187
- Chikuni, K., I. Nakajima, and S. Muroya. 2005. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1alpha (PGC-1 alpha) expression and the formation of slow-twitch muscle fibers in porcine and bovine skeletal muscles. *Anim. Sci.* 76: 375-380.
- Coll T., M. Jove, R. Rodriguez-Calvo, E. Eyre, X. Palomer, and R. M. Sanchez. 2006. Palmitate-mediated down regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1alpha in skeletal muscle cells involves MEK1/2 and nuclear factor-kappa B activation. *Diabetes.* 55: 2779-2787.
- Crunkhorn, D., F. Dearie, C. Mantzoros, H. Gami, W. da Silva, D. Espinoza, R. Faucette, K. Barry, A. Bianco, and M. Patti. 2007. Peroxisome proliferator activator receptor gamma coactivator-1 expression is reduced in obesity: potential pathogenic role of saturated fatty acids and p. 38 mitogen-activated protein kinase activation. *J. Biol. Chem.* 282: 15439-15450.
- Dani, C., A. Smith, S. Dessolin, P. Leroy, L. Staccini, P. Villageois, C. Darimont, and G. Ailhaud. 1997. Differentiation of embryonic stem cells into adipocytes *in vitro*. *J. Cell. Sci.* 110: 1279-1285.
- Dong F, Q. Li, N. Sreejayan, J. M. Nunn, and J. Ren. 2007. Metallothionein prevents high fat diet-induced cardiac contractile dysfunction: Role of peroxisome proliferator-activated receptor {gamma} coactivator-1{alpha} and mitochondrial biogenesis. *Diabetes*; 0: db06-1596v1-0.
- Emery R. S. 1979. Mobilization, turnover and disposition of adipose tissue lipids. In: Digestive physiology and metabolism in ruminants. Proc. 5th International Symposium on Ruminant Physiology. Clermont-Ferrand, France.
- Fajas L., J. C. Fruchart, and J. Auwerx. 1998. Transcriptional control of adipogenesis. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 10:165-173.
- FAO. 2003. Información estadística. <http://apps.fao.org>.
- Feige, J., and J. Auwerx. 2007. Transcriptional coregulators in the control of energy homeostasis. *Trends Cell. Biol.* 7(6):292-301
- Germain, P., P. Chambon, G. Eichele, R. M. Evans, M. A. Lazar, M. Leid, A. De Lera, R. Lotan, D. Mangelsdorf, and H. Gronemeyer. 2006. Retinoid X receptors. *Pharmacol Rev.* 58:760-772.
- Gong X., S. W. Tsai, B. Yan, and L. P. Rubin. 2006. Cooperation between MEF2 and PPARgamma in human intestinal beta,beta-carotene 15,15'-monooxygenase gene expression. *BMC Mol. Biol.* 7: 7-19.
- Guido, M. 2005. Interação Materno Fetal, Revisão. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.
- Handschin, C. and B. M. Spiegelman. 2006. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 coactivators, energy homeostasis, and metabolism. *Endocrinol. Rev.* 27: 728-35.
- Hardie, D., S. Hawley and J. Scott. 2006. AMP-activated protein kinase, development of the energy sensor concept. *J. Physiol. (London)* 574: 7-15.
- Heim, M., J. Johnson, F. Boess, I. Bendik, P. Weber, W. Hunziker and B. Flühmann. 2002. Phytanic acid, a natural peroxisome proliferators-activated receptor (PPAR) agonist, regulates glucose metabolism in rat primary hepatocytes. *FASEB J.* 16: 718-720.
- Herzig, S., F. Long, U. Jhala, S. Hedrick, R. Quinn, A. Bauer, D. Rudolph, G. Schutz, C. Yoon, P. Puigserver, B. Spiegelman, and M. Montminy. 2001. CREB regulates hepatic gluconeogenesis through the coactivator PGC-1. *Nature* 413: 179-183.
- Hondares E., O. Mora, P. Yubero, M. Rodríguez de la Concepción, R. Iglesias, M. Giralt, and F. Villarroya. 2006. Thiazolidinediones and retinoides induce PGC-1 $\alpha$  gene transcription. An auto-regulatory loop controls PGC-1 $\alpha$  expression in adipocytes via PPAR co-activation. *Endocrinology*, 147: 2829 - 2838
- Hondares E., I. Pineda-Torra, R. Iglesias, B. Staels, F. Villarroya, and M. Giralt. 2007. PPARdelta, but not PPARalpha, activates PGC-1alpha gene transcription in muscle. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 354:1021-1027.
- Jäger, S., C. Handschin, J. St.-Pierre, and B. M. Spiegelman. 2007. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1 $\alpha$ . *Proc. Nat. Acad. Sci.* 104: 12017-12022.
- Jarrar, M. and A. Baranova. 2007. PPAR $\gamma$  activation by thiazolidinediones (TZDs) may modulate breast carcinoma outcome: the importance of interplay with TGF $\beta$  signaling. *J. Cell. Mol. Med.* 11: 71-87.
- Jump, D. and S. Clarke. 1999. Regulation of gene expression by dietary fat. *Annu. Rev. Nutr.* 19: 63-90.
- Khatib H., I. Zaitoun, J. Wiebelhaus, Y. Chang, and G. Rosa. 2007. The association of bovine PPARGC1A and OPN genes with milk composition in two independent Holstein cattle populations. *J. Dairy Sci.* 90:2966-2970.

- Klein, S., J. Horowitz, M. Landt, S. Goodrick, V. Mohamed-Ali, and S. Coppel. 2000. Leptin production during early starvation in lean and obese women. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 278: E280-E284.
- Leone, T., J. Lehman, B. Finck, P. Schaeffer, A. Wende, S. Boundina, M. Curtis, D. Wozniak, N. Sambandam, C. Bernal-Mizrachi, Z. Chen, J. Holloszy, D. Medeiros, R. Schmidt, J. Saffitz, E. Abel, C. Senekovich, and D. Kelly. 2005. PGC-1 $\alpha$  deficiency causes multisystem energy metabolic derangements: muscle dysfunction, abnormal weight control and hepatic steatosis. *PLoS Biol* 3: e101.
- Liang, H. and W. Ward. 2006. PGC-1 $\alpha$ : a key regulator of energy metabolism. *Advances in Physiology Education.* 30: 145-151.
- Lonard, D. and B. O'Malley. 2005. Expanding functional diversity of the coactivators. *Trends in Biochemical Sciences.* 30: 126-132.
- Lough, A. K. 1977. The phytanic acid content of the lipids of bovine tissues and rumen. *Lipids.* 12: 115-119.
- Maden M. 1994. Vitamin A in embryonic development. *Nutr. Rev.* 52: S3-12.
- Mettu N. B., T. B. Stanley, M. A. Dwyer, M.S. Jansen, J. E. Allen, J. M. Hall, and D. P. McDonnell. 2007. The nuclear receptor-coactivator interaction surface as a target for peptide antagonists of the peroxisome proliferator activated receptors. *Mol. Endocrinol.*
- Michael, K., Z. Wu, R. Cheatham, P. Puigserver, G. Adelmant, J. Lehman, D. Kelly, and B. M. Spiegelman. 2001. Restoration of insulin-sensitive glucose transporter (GLUT4) gene expression in muscle cells by the transcriptional coactivator PGC-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 3820-3825.
- Mora, O., J. Romano, E. González, F. Ruiz and A. Shimada. 1999. In vitro and in situ disappearance of  $\beta$ -carotene and lutein from lucerne (*Medicago sativa*) hay in bovine and caprine ruminal fluids. *J. Sci. Food Agric.* 79 : 273 - 276.
- Mora, O., J. Romano, E. González, F. Ruiz and A. Shimada. 2000. Low cleavage activity of 15,15'-dioxygenase to convert  $\beta$ -carotene to retinal in cattle compared with goats, is associated with the yellow pigmentation of adipose tissue. *Int. J. Vit. Nutr. Res.* 70 : 199-205.
- Mora, O. y A. Shimada. 2001. Causas de la deposición de grasa amarilla en canales de bovinos finalizadas en pastoreo. *Vet. Mex.* 32 (1): 63-71.
- Morales A, A. Rosas, A. González, A. Antaramian, A. Varela, A. Shimada, and O. Mora. 2006. Cloning and expression of  $\beta$ -carotene-15,15'-oxygenase in bovine gonadal tissues. *Int. J. Vit. Nutr. Res.* 76: 9-17.
- Moreno, M. J. y J. A. Martínez. 2002. El tejido adiposo: órgano de almacenamiento y órgano secretor. *Anales Sis Navarra, Vol. 25, Suplemento 1:* 29-39.
- Morrison, R and S. Farmer. 2000. Hormonal signaling and transcriptional control of adipocyte differentiation. *J. Nutr.* 130:3116-3121.
- Nonnecke B. 1999. Modulation of fat-soluble vitamin concentrations and blood mononuclear leukocyte populations in milk replacer-fed calves by dietary vitamin A and beta-carotene. *J. Dairy Sci.* ;82: 2632-2641.
- Nozière, P., B. Graulet, A. Lucas, B. Martin, P. Grolier, and M. Doreau. 2006. Carotenoids for ruminants: From forages to dairy products. *Anim. Feed Sci. Technol.* 131: 418-450.
- Parker, R .S. 1996. Absorption metabolism and transport of carotenoids. *FASEB J.* 10:542-51.
- Puigserver, P. and B. Spiegelman. 2003. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocrine Reviews* 24(1) 78-90.
- Puigserver, P., G. Adelmant, Z. Wu, M. Fan, J. Xu, B. O'Malley, and B. M. Spiegelman. 1999. Activation of PPAR $\gamma$  coactivator-1 through transcription factor docking. *Science* 286: 1368-1371.
- Puigserver, P., Z. Wu, C. W. Park, R. Graves, M. Wright, and B. M. Spiegelman. 1998. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell.* 92: 829-839.
- Ribaya M. J. D., M. J. Lopez, J. M. Ordovas, M. C. Blanco, J. G. Fox, and R. M. Russell. 1993. Distribution of beta-carotene and Vitamin A in lipoproteins fraction of ferret serum. *Ann. N. Y Acad. Sci.* 691:232-236.
- Rodríguez de la Concepción, M. L. 2004. Diferenciación adipocitaria y factores reguladores de la biogénesis mitocondrial. Efecto de los fármacos antiretrovirales. Tesis de Doctorado. Facultad de Biología. Universitat de Barcelona, España.
- Rosen E. D., C. H. Hsu, X. Wang, S. Sakai, M. W. Freeman, F. J. González, and B M. Spiegelman. 2002. C/EBP $\alpha$  induces adipogenesis through PPAR $\gamma$ : a unified pathway. *Genes Dev.* 16:22-26
- Rosenfeld, M., V. Lunyak, and C. Glass. 2006. Sensors and signals: a coactivator/corepressor/epigenetic code for integrating signal-dependent programs of transcriptional response. *Genes Dev.* 20: 1405-1428.
- Rosenson, R. 2007. Effects of peroxisome proliferator-activated receptors on lipoprotein metabolism and glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 99: 96-104.
- Ruiz Flores, A. et al. 2004. Impacto del TLCAN en la cadena de valor de bovinos para carne. Universidad Autónoma de Chapingo.
- Russell, A., J. Feilchenfeldt, S. Schreiber, M. Praz, A. Crettenand, C. Gobelet, C. Meier, D. Bell, A. Kralli, J. Giacobino, and O. Deriaz. 2003. Endurance training in humans leads to fiber type-specific increases in levels of peroxisome proliferators-activated

- receptor-gamma coactivator-1 and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in skeletal muscle. *Diabetes* 52: 2874-2881.
- Schuler, M., F. Ali, C. Chambon, D. Duteil, J. M. Bornert, A. Tardivel et al. 2006. PGC1alpha expression is controlled in skeletal muscles by PPARbeta, whose ablation results in fiber-type switching, obesity, and type 2 diabetes. *Cell Metab.* 4:407-414.
- Schlüter, A., P. Yubero, R. Iglesias, M. Giralt, and F. Villarroya. 2002a. The chlorophyll-derived metabolite phytanic acid induces white adipocyte differentiation. *Int J. Obesity* 26: 1277-1280.
- Schlüter, A., M. Giralt, R. Iglesias, and F. Villarroya. 2002b. Phytanic acid, but not pristanic acid, mediates the positive effects of phytol derivatives on brown adipocyte differentiation. *FEBS Letters* 517: 83-86.
- Selvaraj, R. and K. Klasing. 2006. Lutein and eicosapentaenoic acid interact to modify iNOS mRNA levels through the PPARgamma/RXR pathway in chickens and HD11 cell lines. *J. Nutr.* 136:1610-1616.
- Sharoni Y, M. Danilenko, N. Dubi, A. Ben-Dor, and J. Levy. 2004. Carotenoids and transcription. *Arch Biochem Biophys.* 430: 89-96.
- Servicio de Información y Estadística Agroalimentaria y Pesquera. SAGARPA. 2005.
- Soopela, P. 2000. Fats as indicators of physiological constraints in newborn and young reindeer. Academic Dissertation. Science Faculty, University of Oulu, Finland.
- Spiegelman, B. M. 1998. PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* 47: 507-514.
- Spiegelman, B. M. and R. Heinrich. 2004. Biological control through regulated transcriptional coactivators. *Cell.* 119: 157-167.
- Srivastava, S., J. Barret, and C. Moraes. 2007. PGC-1 $\alpha$ / $\beta$  upregulation in associated with improved oxidative phosphorylation in cells harboring nonsense mtDNA mutations. *Human Mol Gen* 16: 993-1005.
- Staiger, H., K. Staiger, C. Haas, M. Weisser, F. Machicao and H. Häring. 2005. Fatty acid-induced differential regulation of the genes encoding peroxisome proliferator-activated receptor-  $\gamma$  coactivator- 1 $\alpha$  and 1 $\beta$  in human skeletal muscle cells that have been differentiated *in vitro*. *Diabetologia* 48: 2115-2118.
- Sulik, K. K., C. S. Cook, and W. S. Webster. 1988. Teratogens and craniofacial malformations: relationship to cell death. *Development* 103: Supplement 213.
- Suryawana, A. and C. Hu. 1997. Effect of retinoic acid on differentiation of cultured pig preadipocytes. *J. Anim. Sci.* 75: 112-117.
- Tirabi, C. et D. Langin. 2005. PGC-1 $\alpha$ , un co-activateur transcriptionnel impliqué dans le métabolisme. *Medicine Science* 21 : 49-54.
- Van Soest P. J. 1994. *Nutritional Ecology of the Ruminant.* (2nd. Ed.) Comstock Publishing Cornell University Press, Ithaca, NY p. 40-125.
- Weikard R, C. Kühn, T. Goldammer, G. Freyer, and M. Schwerin M. 2005. The bovine PPARGC1A gene: molecular characterization and association of an SNP with variation of milk fat synthesis. *Physiol Genomics.* 21:1-13.
- White, W. S, K M. Peck, E. A. Ulman, and J. W. Erdman. 1993. The ferret as a model for evaluation of the bioavailabilities of all-trans- $\beta$ -carotene and its isomers. *J. Nutr.* 123:1129-1139.
- Wolpert, L., R. Beddington, J. Brockers, T. Jessell, P. Lawrence and E. Meyerowitz. 1998. *Principles of Development.* Oxford University Press. N.Y.
- Wu, Z., P. Puigserver, U. Andersson, C. Zhang, G. Adelmant, V. Mootha, A. Troy, S. Cinti, B. Lowell, R. Scarpulla, and B. M. Spiegelman. 1999. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through a thermogenic coactivator PGC-1. *Cell* 98: 115-124
- Yang, A., T W. Larsen, and R K.Tume. 1992. Carotenoid and retinol concentrations in serum, adipose tissue and liver and carotenoid transport in sheep, goats and cattle. *Aust. J. Agric. Res.* 43:1809-1817.
- Yoon, J. C., P. Puigserver, G. Chen, J. Donovan, Z. Wu, J. Rhee, G. Adelmant, J. Stafford, C. R. Kahn, D. K. Granner, C. B. Newgard, and B. M. Spiegelman. 2001. Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC-1. *Nature* 413:131-138.
- Zaripheh S, T. Nara, M. Nakamura and J. Erdman. 2006. Dietary lycopene downregulates carotenoid 15,15'-monooxygenase and PPAR-gamma in selected rat tissues. *J.Nutr.* 136: 932-938.
- Ziouzenkova O, G. Orasanu, G. Sukhova, E. Lau, J. Berger, G. Tang, N. Krinsky, G. Dolnikowski, and J. Plutzky. 2007. Asymmetric cleavage of beta-carotene yields a transcriptional repressor of retinoid X receptor and peroxisome proliferator-activated receptor responses. *Mol. Endocrinol* 21: 77-88.
- Zomer A. W., G. A. Jansen, and N. M. Verhoeven. 2000a. Phytanoyl CoA hydroxylase activity is induced by phytanic acid. *Eur. J. Biochem.* 267, 4063-4067.
- Zomer, A. W., B. Van der Burg, G. A. Jansen, R. J. A. Wanders, B. T. Pollthe, and P. T. van der Saag. 2000b. Pristanic acid and phytanic acid: naturally occurring ligands for the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ . *J. Lipid Res.* 41: 1801-1807.