
Nutrição materna e o crescimento e desenvolvimento fetal

| Vivian Aparecida Rios de **Castilho**
UFGD

| Alexandre Rodrigo Mendes **Fernandes**
UFGD

RESUMO

O crescimento e desenvolvimento fetal é um processo complexo e dinâmico controlado por vários fatores de origem materna, placentária e fetal. Esse estágio é crucial para o desenvolvimento do músculo esquelético, bem como para o desenvolvimento do tecido adiposo e conjuntivo, visto que após o nascimento não existe o aumento no número de fibras musculares, apenas hipertrofia das miofibras já existentes para a produção de carne. Além disso, é um estágio importantíssimo para a formação de adipócitos intramusculares que fornecerão locais para o acúmulo de gordura intramuscular ou formação de marmoreio durante o período de engorda. O tecido conjuntivo juntamente com as fibras musculares, são fatores determinantes na maciez da carne, uma vez que a carne macia é limitada aos músculos com baixo conteúdo de colágeno. Inúmeros estudos nos permitem verificar que a nutrição materna durante a gestação pode afetar diretamente o desempenho da prole sobre esses parâmetros. Sendo assim, é preciso compreender os mecanismos de desenvolvimento desses tecidos para lidarmos com os manejos adequados que contribuam para a melhoria da eficiência e qualidade da progênie. Nessa revisão, abordaremos os mecanismos de desenvolvimento e crescimento fetal e como a nutrição materna influencia no crescimento e desenvolvimento dos tecidos muscular, adiposo e conjuntivo.

Palavras-chave: Adipogênese, Fibrogênese, Miogênese, Nutrição Materna.

■ INTRODUÇÃO

Na produção animal, os animais produtores de carne foram selecionados intensamente para o seu máximo desempenho e crescimento, isto é, quanto a sua taxa de crescimento e conversão alimentar. No entanto, além da base genética, o desenvolvimento fetal adequado também é importante para maximizar o potencial de crescimento, desempenho e produção de carne (Du et al., 2015).

O crescimento e desenvolvimento fetal é um processo complexo e dinâmico controlado por vários fatores de origem materna, placentária e fetal. No início da vida embrionária, o genoma é o principal determinante de crescimento e desenvolvimento, mas os fatores nutricionais ambientais e hormonais destacam-se com grande importância nesse processo.

Animais produtores de carne são criados para o desenvolvimento do tecido muscular esquelético. Sendo assim, o estágio fetal é crucial para o desenvolvimento do músculo porque após o nascimento não há o aumento no número de fibras musculares, apenas hipertrofia (Stickland, 1978; Zhu et al., 2004). Portanto, uma diminuição no número de fibras musculares ocorre a redução permanente da massa muscular e afeta negativamente o desempenho do animal. Já o marmoreio, ou gordura intramuscular, é de suma importância para a palatabilidade da carne, e a vida fetal é um estágio importantíssimo para a formação de adipócitos intramusculares (Tong et al., 2008) que fornecerão locais para o acúmulo de gordura intramuscular ou formação de marmoreio durante o período de engorda (Du et al., 2010).

A maciez da carne é determinada principalmente por dois fatores: fibras musculares e tecido conjuntivo. O tecido conjuntivo, principalmente o colágeno, é responsável pela dureza da carne, por esse motivo a carne macia é limitada aos músculos com baixo conteúdo de colágeno, enquanto a carne derivada dos músculos dos membros, por exemplo, possui maiores teores de colágeno e conseqüentemente é mais resistente (McCormick, 1999). Além do conteúdo de colágeno, a reticulação tem um impacto maior na dureza da carne, e estudos mostram que a quantidade de colágeno e a reticulação estão correlacionadas de forma positiva (Archile-Contreras et al., 2010). Para tanto, é preciso compreender os mecanismos de desenvolvimento desses tecidos para lidarmos com os manejos adequados que contribuam para a melhoria da eficiência e qualidade da progênie.

Sendo assim, nessa revisão, discutiremos primeiramente os mecanismos de desenvolvimento fetal com foco na miogênese e adipogênese, bem como os mecanismos que regem o processo de diferenciação celular. Em seguida, abordaremos a influência nutricional materna sobre o crescimento e desenvolvimento do tecido muscular esquelético, adiposo e conjuntivo.

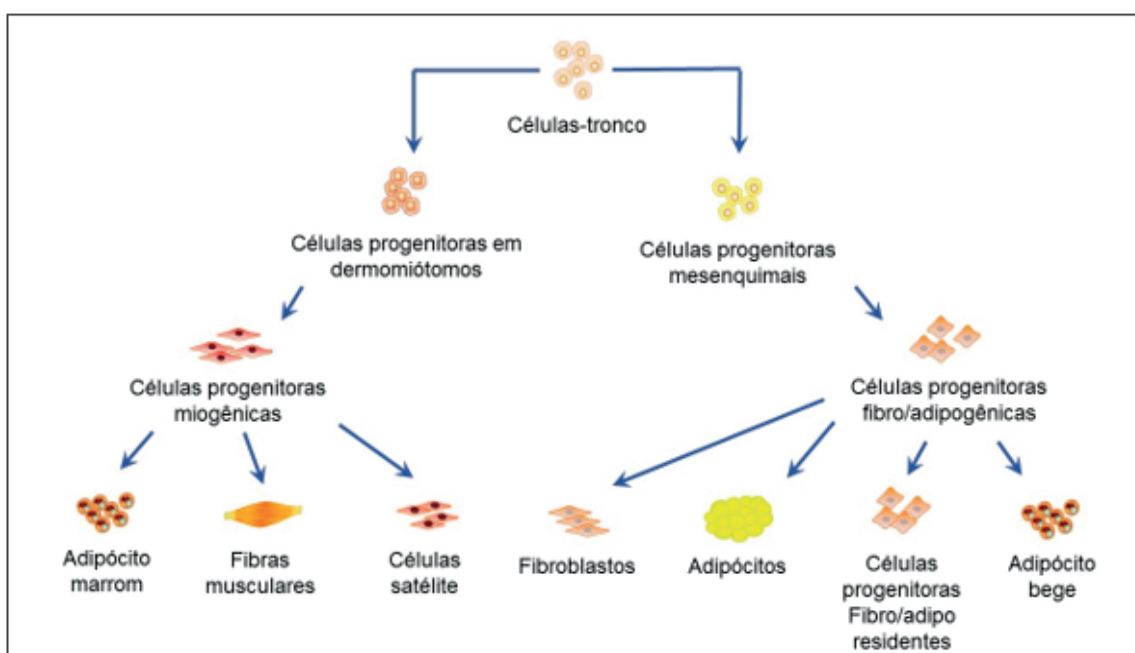
■ DESENVOLVIMENTO

Desenvolvimento tecidual

O estágio embrionário é crucial para o desenvolvimento do músculo esquelético, bem como para o desenvolvimento do tecido adiposo e conjuntivo (Yan et al., 2013). O crescimento dos tecidos corporais é representado pelo aumento do número das células que se inicia no momento da concepção. A partir desse momento ocorre o crescimento tecidual, estendendo-se durante os períodos embrionário, fetal e após o nascimento até a maturidade, período em que o crescimento dos órgãos é interrompido, seguido apenas pelo crescimento do tecido adiposo (Paulus e Paris, 2016).

O desenvolvimento fetal envolve os diferentes processos de miogênese, adipogênese e fibrogênese, consistindo na diferenciação da população de células-tronco mesenquimais no embrião em desenvolvimento alocadas em um mesmo microambiente (Du et al., 2010; Yan et al., 2013). Como tanto os miócitos, adipócitos e fibroblastos compartilham a mesma fonte de nutrientes e fatores de crescimento no início da vida embrionária e fetal, pode haver o comprometimento das células-tronco mesenquimais em seus devidos processos de diferenciação para suas respectivas linhagens miogênicas, adipogênicas ou fibrogênicas todas derivadas do mesoderma (Figura 1). Especificamente as células do músculo esquelético são desenvolvidas a partir de dermomiótomo durante o desenvolvimento embrionário inicial, enquanto os progenitores dos adipócitos são derivados do mesoderma lateral (Du et al., 2010).

Figura 1. Desenvolvimento e comprometimento das células progenitoras mesenquimais em linhagens celulares miogênicas e fibro/adipogênicas.



Fonte: Adaptado de Du et al. (2015)



Alterar o processo de diferenciação das células-tronco da miogênese para adipogênese aumentará a quantidade de gordura intramuscular, sendo associado à resistência à insulina do músculo devido ao efeito parácrino dos adipócitos intramusculares, ou seja, devido a ações hormonais produzidas nos adipócitos sobre as células musculares (Petersen e Shulman, 2002; Aguiari et al., 2008). Da mesma forma, a mudança para a fibrogênese poderá levar ao comprometimento da função muscular, inclusive da sua própria capacidade oxidativa. Já a atenuação do processo de miogênese reduzirá a densidade da fibra muscular, exercendo efeito negativo permanente sobre a força muscular da prole (Bayol et al., 2009; Tong et al., 2009).

O processo de diferenciação adequado das células-tronco mesenquimais durante o desenvolvimento fetal é crucial para a saúde e produção da prole a longo prazo. Nos animais de produção todas as fibras musculares são formadas na fase de desenvolvimento embrionário e fetal. Conseqüentemente, compreender o desenvolvimento pré-natal é importante, porque os eventos que ocorrem neste estágio têm impacto direto no desenvolvimento e crescimento pós-natal (Baschat, 2004).

Músculo esquelético

As fibras musculares ou miofibras são as unidades estruturais do músculo esquelético (Sciote e Morris, 2000) e os mioblastos são células mononucleares que têm a capacidade de se proliferar e diferenciar-se dando origem as miofibras esqueléticas (Zammit et al., 2006). A formação de novas fibras musculares é denominada miogênese, um processo de diferenciação onde as células-tronco multipotentes são convertidas em células musculares comprometidas. No entanto, as células comprometidas, denominadas células progenitoras miogênicas, ainda não são células musculares (Yan et al., 2013).

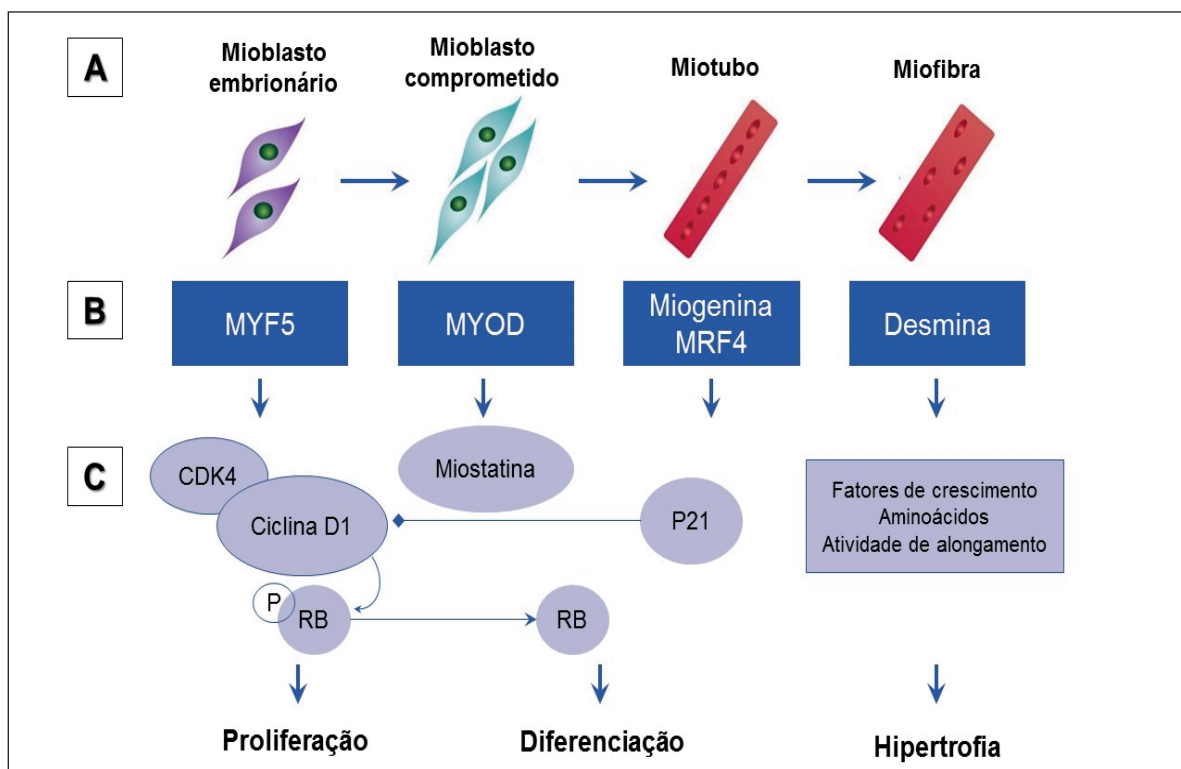
O processo de miogênico pode ser dividido em miogênese primária e miogênese secundária, em que a primeira ocorre principalmente durante o estágio embrionário, momento em que um pequeno número de mioblastos embrionários se fundem para formar miofibras primárias em 20% do tempo da gestação de ovinos (Russell e Oteruelo, 1981). A miogênese secundária ocorre durante o estágio final da gestação onde as miofibras primárias funcionam como um modelo para a proliferação e diferenciação que leva a formação das fibras musculares secundárias (Beermann et al., 1978). As miofibras secundárias compreendem a maioria das fibras e são altamente responsivas aos nutrientes (Zhu et al., 2004), ocorrendo de 20 a 70% da gestação (Russell e Oteruelo, 1981) envolvendo a proliferação dos mioblastos fetais seguido pela expressão de Fatores de Regulação Miogênica (MRF's). Os MRF's são um conjunto de fatores transcricionais que atuam ligando-se as sequencias de DNA, conhecidas como na região responsável por promover vários genes músculo-específicos





para sua expressão (Du et al., 2013). Os MRF's são expressos de maneira sequencial durante o processo de diferenciação e incluem MYF5, MYOD, MRF4 e miogenina (Amthor et al., 1999) (Figura 2A). Tanto as células precursoras miogênicas quanto os mioblastos se proliferam para aumentar seu número.

Figura 2. Principais genes reguladores e proteínas envolvidas na miogênese fetal.



Fonte: Adaptado de Brown (2014)

Quando existem sinais ambientais pertinentes, os mioblastos comprometidos se alinham, se fundem e se diferenciam em fibras musculares imaturas, conhecidas como miotubos (Du et al., 2010) (Figura 2B). Dessa forma, o MYF5 converte as células precursoras em mioblastos embrionários enquanto a MYOD atua na progressão da diferenciação dessas células em mioblastos comprometidos (Stewart e Rittweger, 2006). A MRF4 e a miogenina são necessários para a fusão dos mioblastos em miotubos (Barnoy e Kosower, 2007), sendo expressa durante todo o período fetal. A desmina é o principal filamento intermediário específico do músculo e sua expressão aumenta conforme o avanço do desenvolvimento fetal (Zammit et al., 2006; Du et al., 2015).

Os alvos dos MRF's incluem proteínas que regulam proliferação para a diferenciação, onde a expressão da ciclina D1 e cinase-4 dependente de ciclina (CDK4) induzem a proliferação de mioblastos mantendo a proteína inibidora do retinoblastoma (RB) em seu estado fosforilado e inativo (Figura 2C). Conforme a diferenciação é ativada, o MYOD se liga à miostatina e os mioblastos se retiram do ciclo celular (Spiller et al. 2002). Além disso, o inibidor do ciclo transcricional (P21) atua sobre a CDK4 que resulta na desfosforilação





de RB para reduzir a atividade do ciclo celular (Guo et al., 2012). Este processo resulta na retirada dos mioblastos do ciclo celular e subsequente fusão em miotubos, concomitantemente com a expressão de MYOD, MYF5 e miogenina. A maturação e hipertrofia das miofibras são estimuladas por fatores de crescimento, aminoácidos e atividades de alongamento (Gaster et al., 2001; Zammit et al., 2006).

O processo de miogênese está quase completo ao final do ciclo gestacional, como foi observado que o número total de miofibras estava finalizado no momento do nascimento em camundongos e leitões (Rowe e Goldspink, 1969; Wigmore e Stickland, 1983). Durante o final da vida fetal e o início da vida pós-natal, o crescimento da miofibras é acompanhado pela proliferação e fusão de células satélite com as miofibras existentes (White et al., 2010; Brown, 2014). As células satélites são células miogênicas comprometidas que contribuem com o crescimento muscular pós-natal (Du et al., 2013). No período pós-natal ou vida adulta ocorre aumento na área da secção transversal da miofibras sem que haja alteração na quantidade de fibras musculares (White et al., 2010).

Em resposta a vários estímulos ambientais relacionados ao crescimento, as células satélites, células progenitoras mononucleares, servem como células-tronco ósseas que podem se proliferar e se diferenciar para criação de novos músculos (Ten Broek et al., 2010; Yan et al., 2013). As células satélites sofrem proliferação assimétrica com uma parte das células filhas reabastecendo o *pool* original, quanto o restante diferencia-se em mioblastos. Esses mioblastos se fundem com as fibras musculares existentes para aumentar o tamanho da fibra muscular, bem como o número de fibras musculares. Assim, as células satélites retêm plasticidade e capacidade regenerativa durante a vida pós-natal (Brown, 2014).

A hipertrofia da miofibras, ou o aumento no diâmetro e comprimento da fibra com ou sem fusão de células satélite, ocorre como um aumento no equilíbrio entre a síntese e degradação de proteínas. Quando a taxa de síntese protéica excede a de degradação protéica, o resultado final é o acréscimo de proteína e conseqüentemente leva a hipertrofia da miofibras. Nutrientes e fatores de crescimento são reguladores primários do balanço proteico e da hipertrofia muscular. No entanto, o alongamento e a carga muscular também regulam a massa muscular e a síntese de proteínas, mesmo durante a vida fetal (Racca et al., 2013).

Tecido adiposo

Além do armazenamento de energia, o tecido adiposo desempenha um papel crítico na regulação do metabolismo de todo o corpo e na homeostase (Ailhaud, 2006; Kahn e Filer, 2000). Em cordeiros, por exemplo, o tecido adiposo é utilizado para a manutenção da termogênese e é a principal fonte de energia para os cordeiros recém-nascidos (Alexander, 1968).





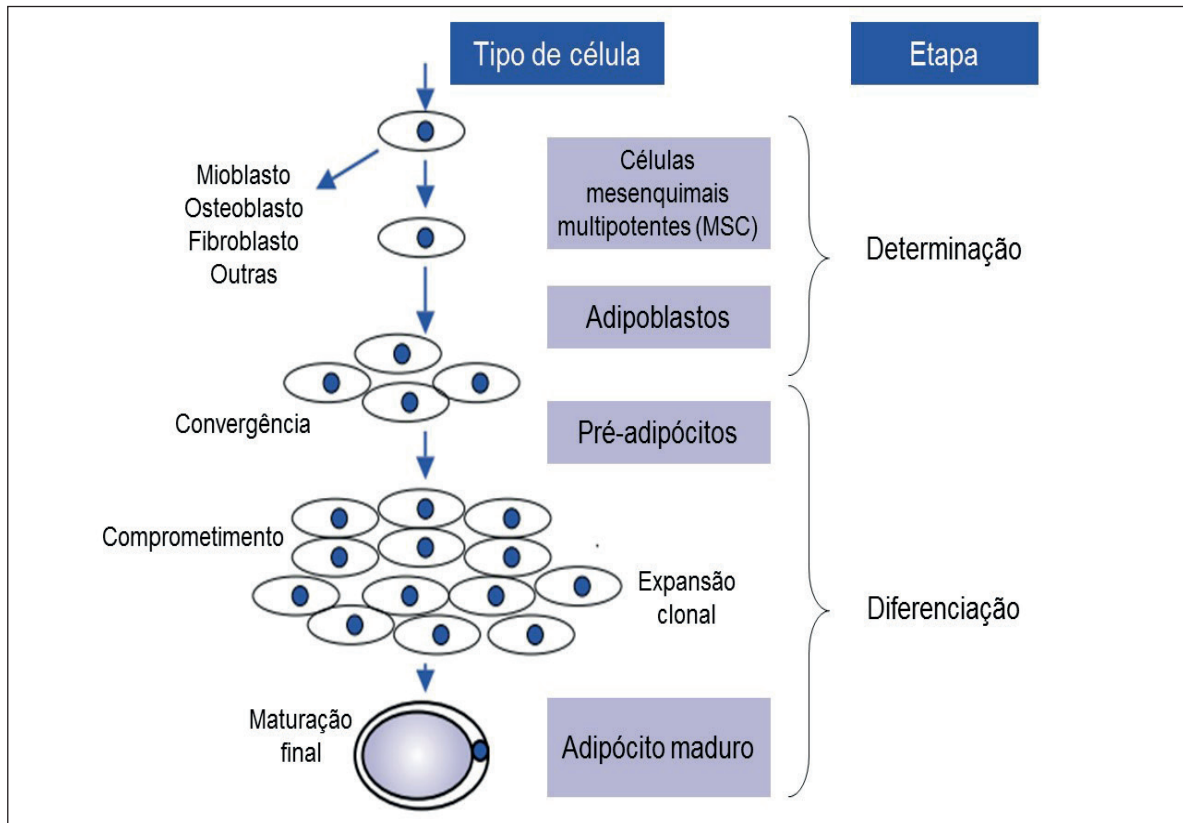
A formação dos adipócitos inicia-se antes do meio da gestação em bovinos de corte (Bonnet et al., 2010), com a primeira detecção de adipócitos em depósitos de gordura visceral seguidas por depósitos de gordura subcutânea, intermuscular e intramuscular (Du et al., 2013). A formação no depósito visceral ocorre durante o estágio fetal médio até o pós-natal inicial (Robelin, 1981); a formação de adipócitos subcutâneos ocorre mais tardia, entre o estágio fetal médio/tardio e o estágio inicial de desmame (Hood e Allen, 1973). Estima-se que a formação de adipócitos intramusculares ocorra principalmente durante o estágio fetal tardio, até cerca de 250 dias de gestação (Du et al., 2013).

A nível molecular, o desenvolvimento do tecido adiposo depende da hiperplasia dos pré-adipócitos, da proliferação e assimilação dos lipídios, hipertrofia dos adipócitos e angiogênese. A adipogênese é o desenvolvimento de novos adipócitos a partir das células-tronco, semelhante com o ocorrido na miogênese, entretanto, pode ser dividida apenas em determinação e diferenciação, que ocorrem no final da fase fetal expandindo-se após o nascimento (Yan et al., 2013).

As células-tronco, quando estimuladas apropriadamente, passam por um processo de comprometimento de várias etapas, na qual as células progenitoras embrionárias diferenciam-se em células-tronco mesenquimais multipotentes (MSC) que perdem sua capacidade de diferenciar-se em outras linhagens celulares e ficam restritas às linhagens de adipócitos, dando origem aos adipoblastos (Otto e Lane, 2005; Cahill, 2006) (Figura 3). Após o processo de replicação as células apresentam uma fase de crescimento exponencial até atingir a convergência. A partir de uma parada exponencial da multiplicação celular, as células são comprometidas com o processo de diferenciação, mudando de forma devido a uma reorganização da matriz extracelular e das proteínas do citoesqueleto, dando origem aos pré-adipócitos. Essas células possuem um número limitado de mitoses adicionais, a chamada “expansão clonal”, que permite o aumento na proporção final de células de gordura diferenciadas (Feve, 2005; Tang e Lane, 2012) que quando induzidos, sofrem múltiplas mitoses e, em seguida, diferenciam-se em adipócitos (Tang e Lane, 2012). A partir de então, as células entram no processo de maturação final e adquirem todas as características finais dos adipócitos, tornando-se capazes de transportar glicose em resposta à insulina, sintetizar ácidos graxos e armazenar triacilgliceróis (Feve, 2005).



Figura 3. Etapas de determinação e diferenciação da adipogênese.



Fonte: Adaptado de Feve (2005).

O destino dos adipoblastos depende da convergência de vários fatores de transcrição adipogênicos e essa reprogramação genética altamente complexa está sob controle de hormônios, citocinas, nutrientes e moléculas de sinalização que alteram a expressão e/ou atividade de uma variedade de fatores no processo de transcrição, que por sua vez, regulam intimamente o processo para a conversão adiposa. Inúmeros fatores são conhecidos por influências na adipogênese graças aos estudos experimentais realizados *in vitro* e *in vivo* salientam que todos esses fatores atuam de forma coordenada e sequencial para controlar as etapas do processo (Feve, 2005).

As várias famílias de fatores de transcrição exibem diferentes modos de ativação e funções específicas, e são os principais reguladores do processo adipogênico incluindo o receptor ativado por proliferadores peroxissomais (PPAR γ), proteínas de ligação a CCAAT-intensificador (C/EBP) e o fator alça-hélice-alça (HLH) (Gregoire et al., 2000; Holst e Grimaldi, 2002; Avram et al., 2007). O PPAR γ é altamente expresso e desempenha um papel indispensável na diferenciação terminal dos adipócitos (Morrison e Farmer, 2000). O C/EBP é induzido nas fases iniciais da adipogênese e desencadeiam a expressão de PPAR γ (Fajas et al., 2001). A proteína morfogenética óssea (BMP), pertencente à superfamília do fator de transformação do crescimento (TGF β), exerce papéis importantes na determinação adipogênica das células-tronco multipotentes (MacDougald e Mandrup, 2002), enquanto a



via de sinalização Wnt inibe a adipogênese pela atuação na indução dos genes de PPAR γ (Rosen e MacDougald, 2006).

A literatura encontra-se repleta de estudos que identificam os sinais extracelulares e intracelulares que influenciam na determinação e crescimento dos adipócitos e na diferenciação terminal. Existe uma variedade surpreendente de hormônios, fatores de crescimento e outras substâncias que atuam diretamente no processo. Sendo assim, existem algumas observações importantes que devem ser levadas em consideração no estudo das linhagens de células pré-adipócitas (Feve, 2005).

As primeiras observações revelaram que a diferenciação eficiente *in vitro* exigia insulina (Rosen e Spiegelman, 2000). A insulina aumenta a porcentagem de células que se diferenciam e também aumenta a quantidade de acúmulo de lipídios em cada célula de gordura, atuando também com atividade antiapoptótica (Girard et al., 1994; Kiess e Gallaher, 1998). A partir de então, a insulina tem um papel indutor nas vias de sinalização, iniciando uma série de eventos que regulam o processo de diferenciação. Após a indução, os pré-adipócitos entram de forma síncrona no ciclo celular e passam por várias rodadas de mitose, conhecida como expansão clonal mitótica. Essas células saem do ciclo celular e acumulam triglicerídeos citoplasmáticos e adquirem aparência e características metabólicas dos adipócitos (Green e Kehinde, 1974; Student et al., 1980). O acúmulo de triglicerídeos está intimamente relacionado com uma taxa elevada de lipogênese e um aumento coordenado na expressão das enzimas que atuam sobre os ácidos graxos e na biossíntese do triacilglicerol (MacDougald e Lane, 1995; Tang e Lane, 2012).

Da mesma forma, inúmeras proteínas regulatórias, características de adipócitos *in situ* são expressas de forma coordenada, incluindo os receptores de insulina (Reed e Lane, 1980), o transportador de glicose responsivo a insulina (GLUT4) (Kaestner et al., 1989), hormônio leptina (Hwang et al., 1996; Hwang et al., 1997), dentre outros (MacDougald e Lane, 1995; Hwang et al., 1997; Cornelius et al., 1994).

Uma variedade de citocinas e muitas outras moléculas pró-inflamatórias foram identificadas por suprimir a diferenciação das células de gordura nas linhagens de pré-adipócitos podendo até mesmo fazer com que a haja a desdiferenciação celular dos adipócitos maduros (Ohsumi et al., 1994; Rosen e Spiegelman, 2000). Dentre eles estão os fatores de crescimento que são inibidores potentes da adipogênese, sendo o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) que regula o crescimento e a divisão celular; o hormônio fator de crescimento fibroblástico (FGF) produzido pelas células do tecido ósseo capaz de estimular diversos tipos de células, como os fibroblastos, células endoteliais, macrófagos e estimular a proliferação e diferenciação celular; a proteína fator de crescimento epidérmico (EGF) que auxilia os processos de renovação e uniformidade da epiderme (Hauner





et al 1995; Rosen e Spiegelman, 2000). Pesquisas mostraram que camundongos que superexpressam o TGF tem aproximadamente a metade da gordura corporal dos irmãos (Luetkeke et al 1993), e ainda foi identificado como inibidor de adipogênese *in vitro* (Sparks et al., 1992; Petruschke et al., 1994).

É sabido que esses efeitos inibitórios são mediados pela ativação de cinases, enzimas responsáveis pela fosforilação, que atuam diretamente sobre o PPAR γ e inibem a sua atividade adipogênica (Camp et al., 1999). O ácido 9-cis retinóico (RXR) que atua obrigatoriamente na heterodimerização com o PPAR γ também pode ser fosforilado e conseqüentemente inibido pelas enzimas MAP cinase que regulam a expressão gênica, diferenciação, mitose e sobrevivência celular (Solomon et al., 1999).

A diferenciação dos adipócitos também pode ser regulada pela expressão de uma molécula transmembrana, o fator 1 pré-adipócito (PREF-1) que atua como um guardião molecular e atua mantendo o estado pré-adipócito prevenindo a diferenciação dos adipócitos. Quando expresso na forma transmembrana, o PREF-1 inibe a adipogênese. Contudo, o PREF-1 também pode ser liberado como uma molécula solúvel, que também tem ações inibitórias, demonstrando que o PREF-1 possa ser um regulador autócrino (que age na mesma célula) e parácrino (age em células vizinhas) na adipogênese (Smas et al 1997). Para tanto, o PREF-1 interage com a fibronectina, glicoproteína com elevado peso celular, e ativa as proteínas responsáveis por transmitir o sinal do PREF-1 para o DNA no interior da célula (MEK/ERK) para induzir a expressão do fator de transcrição do gene SOX9, que bloqueia a diferenciação dos adipócitos pela ligação às regiões promotoras de C/EBP evitando a ativação de PPAR γ (Wang e Sul, 2009; Hudak e Sul, 2013).

Tecido Conjuntivo

A fibrogênese é iniciada por volta do meio da gestação em animais ruminantes se sobrepondo ao período de adipogênese e miogênese secundária (Fève, 2005; Muhlhausler et al., 2007). De acordo com Uezumi et al. (2011) tanto os fibroblastos quanto os adipócitos intramusculares são oriundos das mesmas células, chamadas de células progenitoras fibro/adipogênicas (FAP's) (Figura 1). Os fibroblastos desenvolvidos durante este estágio formam o tecido conjuntivo que formam o epímísio, perímísio e endomísio do músculo esquelético fetal ao final da gestação (Du et al., 2010).

O tecido conectivo endomísial, ou endomísio, envolve a fibra muscular de forma individual, que de forma conjunta com as demais fibras musculares formarão os fascículos que serão envolvidas pelo perímísio. O epímísio é a porção do tecido conjuntivo que envolve todo o músculo com o objetivo de mantê-los organizados e potencializar sua ação muscular protegendo-o contra o atrito com outros músculos ou com o tecido ósseo (Weston et al., 2002).





Mais de 90% do tecido conjuntivo intramuscular está localizado no perimísio, e, portanto, é amplamente responsável por variações na maciez da carne (Du et al., 2015).

A formação do tecido conjuntivo é dada em conjunto com a formação do tecido adiposo, e na verdade, o tecido adiposo é considerado um tecido conjuntivo especializado (Du et al., 2013). No momento em que ocorre a adipogênese está ocorrendo a fibrogênese em paralelo, formando o tecido adiposo com o tecido conjuntivo associado. Como esses dois processos compartilham uma linhagem celular, é esperado uma relação positiva entre a adipogênese e a fibrogênese (Du et al., 2015). Seguindo essa linha de raciocínio, verificou-se que bovinos Wagyu que possuem alto teor de marmoreio, obtiveram maiores acúmulos de colágeno quando comparados a bovinos Angus que possuíam marmoreio relativamente baixo (Duarte et al., 2013). Estudos também demonstraram que a nutrição materna altera a fibrogênese no músculo esquelético fetal impactando no conteúdo de colágeno no músculo esquelético da progênie (Du et al., 2015). Leitões com peso mais baixo ao nascimento quando comparados aos irmãos da mesma gestação apresentaram menor teor de conteúdo de colágeno no músculo esquelético (Karunaratne et al., 2005).

A formação do tecido conjuntivo é caracterizada pelo aumento da deposição de proteínas da matriz extracelular (ECM), principalmente colágeno, na membrana basal e no tecido intersticial do músculo esquelético. Uma série de citocinas e fatores de crescimento estão associados ao desenvolvimento de fibrose, entre as quais o TGF β tem sido reconhecido como a citocina profibrogênica (Liu et al., 2010). Existem atualmente três isoformas de TGF β identificadas, incluindo TGF β 1, TGF β 2 e TGF β 3; O TGF β 1 é expresso principalmente em células endoteliais, fibroblastos, células hematopoiéticas e células musculares lisas, o TGF β 2 é expresso principalmente em células epiteliais e neurônios, e o TGF β 3 é expresso especificamente em células mesenquimais (Ghosh et al., 2005). No entanto, as três isoformas de TGF β traduzem os sinais através dos mesmos receptores de superfície celular de serina-treonina cinase, incluindo receptores de tipo I e tipo II (Attisano et al., 1996; Letterio et al., 1998). A ativação de receptores TGF β induz a via de sinalização SMAD 43, que são extremamente importantes para a regulação do desenvolvimento celular e a expressão de genes-alvo que possuem elementos específicos de SMAD em seus promotores (Massague et al., 2000), levando à síntese de colágenos e acúmulo na matriz extracelular (Roberts et al., 1990).

■ NUTRIÇÃO E DESENVOLVIMENTO FETAL

Estudos ligados ao desenvolvimento fetal na produção animal são realizadas desde o início das seleções genéticas para alto desempenho. De acordo com essas pesquisas foi possível verificar que tanto a subnutrição quando a sobrenutrição materna durante a gestação podem afetar diretamente o desempenho da prole (Bispham et al., 2003; Symonds et al.,

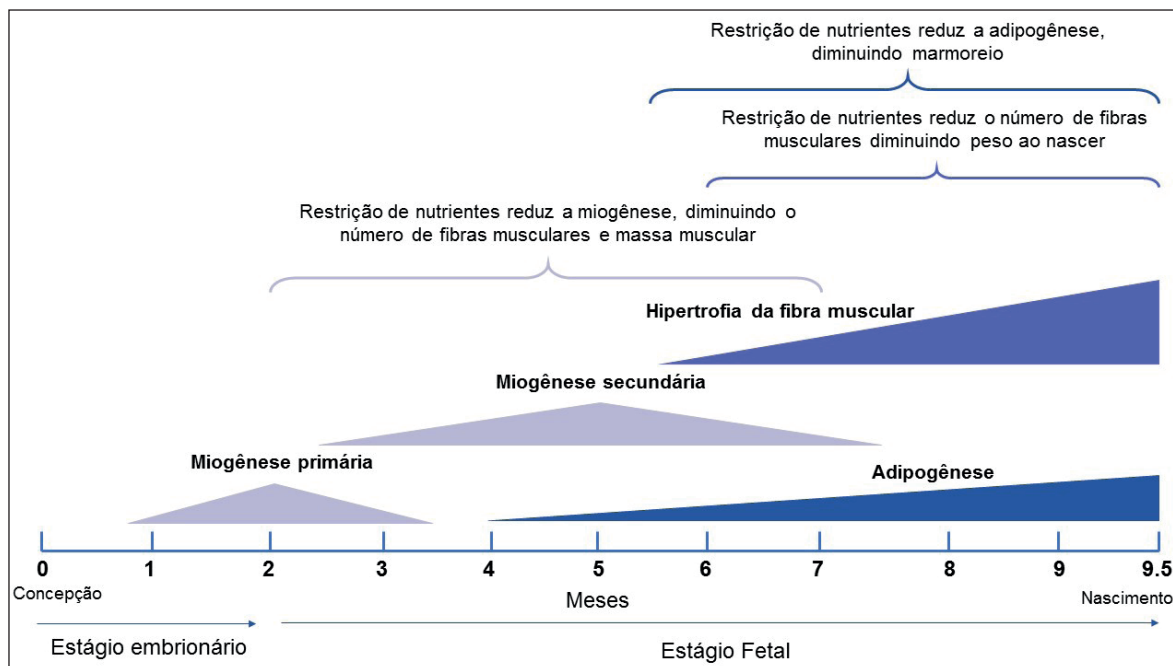




2004; Desai et al., 2005; Ford et al., 2007). Por tanto, além da base genética, o desenvolvimento fetal é importante para maximizar o crescimento potencial dos animais de produção (Du et al., 2010).

O fornecimento de nutrientes ao feto é o principal regulador do crescimento fetal. O mecanismo dessa regulação pode ser direto, uma vez que os suprimentos de substratos são inquestionavelmente necessários para o crescimento e claramente essenciais para fornecer os “blocos de construção” para o crescimento do tecido (Figura 4).

Figura 4. Desenvolvimento do músculo esquelético e tecido adiposo fetal bovino.



Fonte: Adaptado de Du et al. (2010).

No entanto, parece provável que esses efeitos também sejam indiretos, envolvendo tanto influências nutricionais no meio endócrino quanto na interação metabólica entre o feto, placenta e a mãe, devendo ocorrer de maneira coordenada para permitir o crescimento e desenvolvimento do animal. Também é importante lembrar que o aumento no suprimento de certos nutrientes ou de combinações de nutrientes pode ser de interesse para seu correto desenvolvimento, bem como seus excessos podem prejudicar o crescimento fetal

Subnutrição materna

A subnutrição materna afeta o desenvolvimento fetal levando à redução do peso da prole ao nascimento e impacta especialmente sobre o desenvolvimento do músculo esquelético fetal (Zhu et al., 2004), independente se a restrição é de energia ou de fontes proteicas (Harding e Johnson, 2005). O impacto da desnutrição sobre o peso ao nascimento dependerá da gravidade da restrição, bem como do momento gestacional em qual ocorreu.





Restrições alimentares durante o estágio embrionário tem efeitos relativamente menores no desenvolvimento do músculo esquelético, porque apenas uma pequena quantidade de miofibras são formadas durante esse estágio (Yan et al., 2003). De acordo com Du et al. (2005) o peso corporal fetal e o peso da carcaça de bezerros oriundos de bovinos de corte que receberam restrição de 30% dos nutrientes no período de 30 a 120 dias de gestação não foram afetados. Já em um estudo com ovelhas com restrição de 50% de nutrientes de 18 dias antes até 6 dias após a concepção fez com que houvesse a diminuição do número de fibras musculares do feto, embora o peso corporal durante o período gestacional não tenha sido afetado (Quigley et al., 2005).

O estágio mais crítico para o desenvolvimento do músculo esquelético fetal é do início ao meio da gestação de animais ruminantes, e do meio para o final da gestação em suínos. A diminuição de 50% da disponibilidade de nutrientes em ovelhas no período de 28 a 78 dias de gestação reduziu consideravelmente a formação de fibras secundárias e a proporção de fibras secundárias para primárias (Zhu et al., 2008). Sabe-se ainda que, a redução da massa muscular durante o desenvolvimento do feto tem consequências fisiológicas negativas irreversíveis e duradouras na prole (Zambrano et al., 2005). Dessa forma, cordeiros com oito meses de idade nascidos de mães que passaram por restrição alimentar possuem menos fibras musculares quando comparados aos cordeiros oriundos de mãe que não passaram pela restrição (Zhu et al., 2006). Resultados semelhantes a esse foram observados em suínos recém-nascidos (Dwyer et al., 1994).

No estágio final da gestação, a restrição de nutrientes não tem grande impacto sobre o número de fibras musculares nos ovinos e bovinos porque o músculo esquelético já amadureceu (Du et al., 2010). A restrição materna nesse momento, reduz a hipertrofia da fibra muscular, sendo esses resultados encontrados em ovelhas quando foi comparado o crescimento muscular de gestações solteiras com gemelares (McCoard et al., 2000). Observamos então, que a subnutrição materna do início ao meio do período gestacional reduz o número das fibras musculares e ao final da gestação reduz o tamanho das fibras, tanto em ovelhas quanto em bovinos, já para suínos a gestação no período final é importante para a formação das miofibras (Dodson et al., 2013).

Contudo, há relatos que os efeitos da restrição nutricional sobre o desenvolvimento e crescimento fetal sejam ainda mediados por outros mecanismos, além da fome propriamente dita (Harding e Johnston, 2005). Sendo assim, entender os efeitos nutricionais sobre o desenvolvimento dos diferentes órgãos durante o período gestacional também é interessante. Devido ao crescimento acelerado desses componentes em determinados momentos da gestação, quando a restrição do alimento ocorre são geralmente os mais afetados (Harding e Johnston, 2005).





Sobrenutrição materna

Além da deficiência nutricional materna, a sobrenutrição também afeta o desenvolvimento do músculo esquelético fetal, principalmente por aumentar a adipogênese intramuscular e a fibrogênese (Yan et al., 2013). Em animais ruminantes, a adipogênese começa em torno do meio da gestação, que se sobrepõe à miogênese (Du et al., 2010; Feve, 2005). No processo de desenvolvimento do músculo, uma pequena porção das células progenitoras se diferencia em adipócitos, que formarão a gordura intramuscular e de marmoreio (Tong et al., 2009). Esse aumento no acúmulo de gordura intramuscular é prejudicial para a saúde da prole por desencadear o distúrbio de resistência à insulina do músculo esquelético e consequente predisposição para diabetes tipo 2 (Aguiari et al., 2008). Contudo, para o desenvolvimento de animais de produção, o acúmulo de gordura intramuscular melhora a qualidade da carne, deixando-a mais suculenta (Du et al., 2010), e é determinada justamente pelo número e tamanho dos adipócitos intramusculares (Yan et al., 2013).

As células progenitoras também se diferenciam em fibroblastos, além das células adipócitas e miofibras. Sendo assim, os fibroblastos sintetizam tecido conjuntivo no final da gestação (Du et al., 2010), e a sobrenutrição materna aumenta o conteúdo de colágeno e ligação cruzada do músculo esquelético, coração e intestino grosso dos fetos, demonstrando ter um importante papel durante a gestação na fibrogênese fetal (Huang et al., 2010). Além disso, já foi observado aumento na quantidade de colágeno e na sua reticulação no músculo esquelético da prole oriunda de sobrenutrição materna (Yan et al., 2011). De acordo com a literatura, podemos concluir que a sobrenutrição materna leva ao aumento da adipogênese e fibrogênese intramuscular e consequentemente aumenta a gordura intramuscular e o teor de tecido conjuntivo no músculo da prole (Yan et al., 2013).

■ CONSIDERAÇÕES FINAIS

Um dos maiores desafios da pecuária de corte é justamente a produção de carne macia com quantidade adequada de cobertura de gordura (acabamento) e marmoreio. Através do conhecimento dos processos complexos que envolvem o crescimento e desenvolvimento fetal e como a manipulação da diferenciação das células progenitoras podem impactar no desenvolvimento de tecido magro, reduzir o acúmulo de tecido conjuntivo e alterar a deposição de gordura cria-se a possibilidade de melhorar a eficiência e qualidade da produção de carne por meio da produção de animais que tenham boa constituição de carcaça.

Além disso, é imprescindível o fornecimento de nutrientes adequados para que se atenda as exigências maternas de forma que garanta a passagem da quantidade ideal de nutrientes para o feto para o seu pleno desenvolvimento. A subnutrição materna, independente





do período gestacional, promove impactos diretos sobre a produtividade da progênie, com consequências diretas sobre a eficiência reprodutiva a longo prazo, na qualidade da carne e na eficiência produtiva.

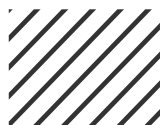
■ REFERÊNCIAS

1. AGUIARI, Paola et al. High glucose induces adipogenic differentiation of muscle-derived stem cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 4, p. 1226-1231, 2008.
2. AILHAUD, Gérard. Adipose tissue as a secretory organ: from adipogenesis to the metabolic syndrome. **Comptes rendus biologiques**, v. 329, n. 8, p. 570-577, 2006.
3. ALEXANDER, G.; WILLIAMS, D. Hormonal control of amniotic and allantoic fluid volume in ovariectomized sheep. **Journal of Endocrinology**, v. 41, n. 4, p. 477-485, 1968.
4. AMTHOR, Helge; CHRIST, Bodo; PATEL, Ketan. A molecular mechanism enabling continuous embryonic muscle growth—a balance between proliferation and differentiation. **Development**, v. 126, n. 5, p. 1041-1053, 1999.
5. ARCHILE-CONTRERAS, A. C.; MANDELL, I. B.; PURSLOW, P. P. Disparity of dietary effects on collagen characteristics and toughness between two beef muscles. **Meat Science**, v. 86, n. 2, p. 491-497, 2010.
6. ATTISANO, Liliana; WRANA, Jeffrey L. Signal transduction by members of the transforming growth factor- β superfamily. **Cytokine e growth factor reviews**, v. 7, n. 4, p. 327-339, 1996.
7. AVRAM, Mathew M.; AVRAM, Alison Sharpe; JAMES, William D. Subcutaneous fat in normal and diseased states: 3. Adipogenesis: from stem cell to fat cell. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 56, n. 3, p. 472-492, 2007.
8. BAMSHAD, Maryam; SONG, C. Kay; BARTNESS, Timothy J. CNS origins of the sympathetic nervous system outflow to brown adipose tissue. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 276, n. 6, p. R1569-R1578, 1999.
9. BARNOY, Sivia; KOSOWER, Nechama S. Calpastatin in rat myoblasts: transient diminution and decreased phosphorylation depend on myogenin-directed myoblast differentiation. **The international journal of biochemistry e cell biology**, v. 39, n. 1, p. 253-261, 2007.
10. BASCHAT, Dr Ahmet Alexander. Fetal responses to placental insufficiency: an update. **BJOG: An International Journal of Obstetrics e Gynaecology**, v. 111, n. 10, p. 1031-1041, 2004.
11. BAYOL, Stéphanie A. et al. Evidence that a maternal “junk food” diet during pregnancy and lactation can reduce muscle force in offspring. **European journal of nutrition**, v. 48, n. 1, p. 62-65, 2009.
12. BEERMANN, D. H.; CASSENS, R. G.; HAUSMAN, G. J. A second look at fiber type differentiation in porcine skeletal muscle. **Journal of animal science**, v. 46, n. 1, p. 125-132, 1978.
13. BISPHAM, J. et al. Maternal endocrine adaptation throughout pregnancy to nutritional manipulation: consequences for maternal plasma leptin and cortisol and the programming of fetal adipose tissue development. **Endocrinology**, v. 144, n. 8, p. 3575-3585, 2003.





14. BONNET, Muriel et al. Ontogenesis of muscle and adipose tissues and their interactions in ruminants and other species. **Animal: an international journal of animal bioscience**, v. 4, n. 7, p. 1093, 2010.
15. BROWN, Laura D. Endocrine regulation of fetal skeletal muscle growth: impact on future metabolic health. **The Journal of endocrinology**, v. 221, n. 2, p. R13, 2014.
16. CAHILL JR, George F. Fuel metabolism in starvation. **Annu. Rev. Nutr.**, v. 26, p. 1-22, 2006.
17. CAMP, Heidi S.; TAFURI, Sherrie R.; LEFF, Todd. c-Jun N-terminal kinase phosphorylates peroxisome proliferator-activated receptor- γ 1 and negatively regulates its transcriptional activity. **Endocrinology**, v. 140, n. 1, p. 392-397, 1999.
18. CORNELIUS, Peter; MACDOUGALD, Ormond A.; LANE, M. Daniel. Regulation of adipocyte development. **Annual review of nutrition**, v. 14, n. 1, p. 99-129, 1994.
19. DESAI, Mina et al. Programmed obesity in intrauterine growth-restricted newborns: modulation by newborn nutrition. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 288, n. 1, p. R91-R96, 2005.
20. DODSON, Michael V. et al. Skeletal muscle stem cells from animals I. Basic cell biology. **International Journal of Biological Sciences**, v. 6, n. 5, p. 465, 2010.
21. DU, M. et al. Fetal programming of skeletal muscle development in ruminant animals. **Journal of animal science**, v. 88, n. suppl_13, p. E51-E60, 2010.
22. DU, M. et al. Meat Science and Muscle Biology Symposium: manipulating mesenchymal progenitor cell differentiation to optimize performance and carcass value of beef cattle. **Journal of animal science**, v. 91, n. 3, p. 1419-1427, 2013.
23. DU, M. et al. Nutrient restriction differentially modulates the mammalian target of rapamycin signaling and the ubiquitin-proteasome system in skeletal muscle of cows and their fetuses. **Journal of animal science**, v. 83, n. 1, p. 117-123, 2005.
24. DU, Min et al. Fetal programming in meat production. **Meat science**, v. 109, p. 40-47, 2015.
25. DUARTE, M. S. et al. Enhancement of adipogenesis and fibrogenesis in skeletal muscle of Wagyu compared with Angus cattle. **Journal of animal science**, v. 91, n. 6, p. 2938-2946, 2013.
26. DWYER, Catherine M.; STICKLAND, Neil C.; FLETCHER, John M. The influence of maternal nutrition on muscle fiber number development in the porcine fetus and on subsequent postnatal growth. **Journal of Animal Science**, v. 72, n. 4, p. 911-917, 1994.
27. FAJAS, L. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ : from adipogenesis to carcinogenesis. **Journal of Molecular Endocrinology**, v. 27, n. 1, p. 1-9, 2001.
28. FÈVE, Bruno. Adipogenesis: cellular and molecular aspects. **Best Practice e Research Clinical Endocrinology e Metabolism**, v. 19, n. 4, p. 483-499, 2005.
29. FORD, S. P. et al. Maternal undernutrition during early to mid-gestation in the ewe results in altered growth, adiposity, and glucose tolerance in male offspring. **Journal of animal science**, v. 85, n. 5, p. 1285-1294, 2007.
30. GASTER, Michael et al. A cellular model system of differentiated human myotubes. **Apmis**, v. 109, n. 11, p. 735-744, 2001.





31. GIRARD, Jean et al. Regulation of lipogenic enzyme gene expression by nutrients and hormones. **The FASEB Journal**, v. 8, n. 1, p. 36-42, 1994.
32. GUO, Tingqing et al. Myostatin inhibition prevents diabetes and hyperphagia in a mouse model of lipodystrophy. **Diabetes**, v. 61, n. 10, p. 2414-2423, 2012.
33. GHOSH, Jonathan et al. The role of transforming growth factor β 1 in the vascular system. **Cardiovascular Pathology**, v. 14, n. 1, p. 28-36, 2005.
34. GREEN, Howard; KEHINDE, Olaniyi. Sublines of mouse 3T3 cells that accumulate lipid. **Cell**, v. 1, n. 3, p. 113-116, 1974.
35. GREGOIRE, Francine M.; SMAS, Cynthia M.; SUL, Hei Sook. Understanding adipocyte differentiation. **Physiological reviews**, v. 78, n. 3, p. 783-809, 1998.
36. HAUNER, H.; ROHRIG, K.; PETRUSCHKE, T. Effects of epidermal growth factor (EGF), platelet-derived growth factor (PDGF) and fibroblast growth factor (FGF) on human adipocyte development and function. **European journal of clinical investigation**, v. 25, n. 2, p. 90-96, 1995.
37. HOLST, Dorte; GRIMALDI, Paul A. New factors in the regulation of adipose differentiation and metabolism. **Current opinion in lipidology**, v. 13, n. 3, p. 241-245, 2002.
38. HOOD, ReLe; ALLEN, C. E. Cellularity of bovine adipose tissue. **Journal of Lipid Research**, v. 14, n. 6, p. 605-610, 1973.
39. HUANG, Yan et al. Maternal obesity induces fibrosis in fetal myocardium of sheep. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 299, n. 6, p. E968-E975, 2010.
40. HUDAK, Carolyn S.; SUL, Hei Sook. Pref-1, a gatekeeper of adipogenesis. **Frontiers in endocrinology**, v. 4, p. 79, 2013.
41. HWANG, Cheng-Shine et al. Adipocyte differentiation and leptin expression. **Annual review of cell and developmental biology**, v. 13, n. 1, p. 231-259, 1997.
42. HWANG, Cheng-Shine et al. Transcriptional activation of the mouse obese (ob) gene by CCAAT/enhancer binding protein alpha. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 93, n. 2, p. 873-877, 1996.
43. KAESTNER, Klaus H. et al. Sequence, tissue distribution, and differential expression of mRNA for a putative insulin-responsive glucose transporter in mouse 3T3-L1 adipocytes. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 86, n. 9, p. 3150-3154, 1989.
44. KAHN, Barbara B.; JEFFREY, S. Flier obesity and insulin resistance. **J clin invest**, v. 106, n. 4, p. 473-481, 2000.
45. KARUNARATNE, J. F.; ASHTON, C. J.; STICKLAND, N. C. Fetal programming of fat and collagen in porcine skeletal muscles. **Journal of anatomy**, v. 207, n. 6, p. 763-768, 2005.
46. KIESS, Wieland; GALLAHER, Brian. Hormonal control of programmed cell death/apoptosis. **European Journal of Endocrinology**, v. 138, n. 5, p. 482-491, 1998.
47. LETTERIO, John J.; ROBERTS, Anita B. Regulation of immune responses by TGF- β . **Annual review of immunology**, v. 16, n. 1, p. 137-161, 1998.



48. LIU, R.-M.; PRAVIA, KA Gaston. Oxidative stress and glutathione in TGF- β -mediated fibrogenesis. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 48, n. 1, p. 1-15, 2010.
49. LUETTEKE, N. C. et al. Regulation of fat and muscle development by transforming growth factor alpha in transgenic mice and in cultured cells. **Cell growth e differentiation: the molecular biology journal of the American Association for Cancer Research**, v. 4, n. 3, p. 203-213, 1993.
50. MACDOUGALD, Ormond A.; MANDRUP, Susanne. Adipogenesis: forces that tip the scales. **Trends in Endocrinology e Metabolism**, v. 13, n. 1, p. 5-11, 2002.
51. MASSAGUÉ, Joan; CHEN, Ye-Guang. Controlling TGF- β signaling. **Genes e development**, v. 14, n. 6, p. 627-644, 2000.
52. MCCOARD, S. A. et al. Muscle growth, cell number, type and morphometry in single and twin fetal lambs during mid to late gestation. **Reproduction, Fertility and Development**, v. 12, n. 6, p. 319-327, 2000.
53. MCCORMICK, Richard J. Extracellular modifications to muscle collagen: implications for meat quality. **Poultry Science**, v. 78, n. 5, p. 785-791, 1999.
54. MORRISON, Ron F.; FARMER, Stephen R. Symposium: Adipocyte function, differentiation and metabolism. Hormonal signaling and transcriptional control of adipocyte differentiation. **J Nutr**, v. 130, n. 12, p. 3116S-3121S, 2000.
55. MUHLHAUSLER, Beverly Sara; DUFFIELD, J. A.; MCMILLEN, I. C. Increased maternal nutrition stimulates peroxisome proliferator activated receptor- γ , adiponectin, and leptin messenger ribonucleic acid expression in adipose tissue before birth. **Endocrinology**, v. 148, n. 2, p. 878-885, 2007.
56. OHSUMI, J. et al. Troglitazone prevents the inhibitory effects of inflammatory cytokines on insulin-induced adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells. **Endocrinology**, v. 135, n. 5, p. 2279-2282, 1994.
57. OTTO, Tamara C.; LANE, M. Daniel. Adipose development: from stem cell to adipocyte. **Critical reviews in biochemistry and molecular biology**, v. 40, n. 4, p. 229-242, 2005.
58. PAULUS, Dalva; PARIS, Wagner. Técnicas de manejo agropecuário sustentável. 2016.
59. PETERSEN, Kitt F.; SHULMAN, Gerald I. Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. **The American journal of cardiology**, v. 90, n. 5, p. 11-18, 2002.
60. PETRUSCHKE, T. H.; RÖHRIG, K.; HAUNER, H. Transforming growth factor beta (TGF-beta) inhibits the differentiation of human adipocyte precursor cells in primary culture. **International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 18, n. 8, p. 532-536, 1994.
61. QUIGLEY, S. P. et al. Myogenesis in sheep is altered by maternal feed intake during the peri-conception period. **Animal Reproduction Science**, v. 87, n. 3-4, p. 241-251, 2005.
62. RACCA, Alice W. et al. Contractility and kinetics of human fetal and human adult skeletal muscle. **The Journal of physiology**, v. 591, n. 12, p. 3049-3061, 2013.

63. REED, Brent C.; LANE, M. Daniel. Insulin receptor synthesis and turnover in differentiating 3T3-L1 preadipocytes. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 77, n. 1, p. 285-289, 1980.
64. ROBELIN, Je. Cellularity of bovine adipose tissues: developmental changes from 15 to 65 percent mature weight. **Journal of Lipid Research**, v. 22, n. 3, p. 452-457, 1981.
65. ROSEN, Evan D.; MACDOUGALD, Ormond A. Adipocyte differentiation from the inside out. **Nature reviews Molecular cell biology**, v. 7, n. 12, p. 885-896, 2006.
66. ROSEN, Evan D.; SPIEGELMAN, Bruce M. Molecular regulation of adipogenesis. **Annual review of cell and developmental biology**, v. 16, n. 1, p. 145-171, 2000.
67. ROWE, R. W.; GOLDSPINK, G. Muscle fibre growth in five different muscles in both sexes of mice. **Journal of anatomy**, v. 104, n. Pt 3, p. 519, 1969.
68. RUSSELL, Robert G.; OTERUELO, F. T. An ultrastructural study of the differentiation of skeletal muscle in the bovine fetus. **Anatomy and embryology**, v. 162, n. 4, p. 403-417, 1981.
69. SCIOTE, James J.; MORRIS, Terence J. Skeletal muscle function and fibre types: the relationship between occlusal function and the phenotype of jaw-closing muscles in human. **Journal of orthodontics**, 2014.
70. SMAS, Cynthia M.; CHEN, Li; SUL, Hei Sook. Cleavage of membrane-associated pref-1 generates a soluble inhibitor of adipocyte differentiation. **Molecular and cellular biology**, v. 17, n. 2, p. 977-988, 1997.
71. SOLOMON, Cynthia; WHITE, John H.; KREMER, Richard. Mitogen-activated protein kinase inhibits 1, 25-dihydroxyvitamin D 3-dependent signal transduction by phosphorylating human retinoid X receptor α . **The Journal of clinical investigation**, v. 103, n. 12, p. 1729-1735, 1999.
72. SPARKS, Rodney L.; ALLEN, Blake J.; STRAUSS, Ethan E. TGF- β blocks early but not late differentiation-specific gene expression and morphologic differentiation of 3T3 T preadipocytes. **Journal of cellular physiology**, v. 150, n. 3, p. 568-577, 1992.
73. SPILLER, Michael P. et al. The myostatin gene is a downstream target gene of basic helix-loop-helix transcription factor MyoD. **Molecular and cellular biology**, v. 22, n. 20, p. 7066-7082, 2002.
74. STEWART, C. E. H.; RITTWEGER, Jörn. Adaptive processes in skeletal muscle: molecular regulators and genetic influences. **Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions**, v. 6, n. 1, p. 73, 2006.
75. STICKLAND, N. C. A quantitative study of muscle development in the bovine foetus (*Bos indicus*). **Anatomia, histologia, embryologia**, v. 7, n. 3, p. 193-205, 1978.
76. STUDENT, A. Kaiden; HSU, Robert Y.; LANE, M. Daniel. Induction of fatty acid synthetase synthesis in differentiating 3T3-L1 preadipocytes. **Journal of Biological Chemistry**, v. 255, n. 10, p. 4745-4750, 1980.
77. SYMONDS, Michael E. et al. Timing of nutrient restriction and programming of fetal adipose tissue development. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 63, n. 3, p. 397-403, 2004.
78. TANG, Qi Qun; LANE, M. Daniel. Adipogenesis: from stem cell to adipocyte. **Annual review of biochemistry**, v. 81, p. 715-736, 2012.



79. TEN BROEK, Roel W.; GREFTE, Sander; VON DEN HOFF, Johannes W. Regulatory factors and cell populations involved in skeletal muscle regeneration. **Journal of cellular physiology**, v. 224, n. 1, p. 7-16, 2010.
80. TONG, J. et al. AMP-activated protein kinase and adipogenesis in sheep fetal skeletal muscle and 3T3-L1 cells. **Journal of animal science**, v. 86, n. 6, p. 1296-1305, 2008.
81. TONG, Jun F. et al. Maternal obesity downregulates myogenesis and β -catenin signaling in fetal skeletal muscle. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 296, n. 4, p. E917-E924, 2009.
82. TONG, Qiang et al. Function of GATA transcription factors in preadipocyte-adipocyte transition. **Science**, v. 290, n. 5489, p. 134-138, 2000.
83. UEZUMI, A. et al. Fibrosis and adipogenesis originate from a common mesenchymal progenitor in skeletal muscle. *Journal of Cell Science*. v. 124, n. Pt 21, 3654-3664, Nov 2011.
84. WANG, Qiang et al. miR-17-92 cluster accelerates adipocyte differentiation by negatively regulating tumor-suppressor Rb2/p130. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 8, p. 2889-2894, 2008.
85. WESTON, A. R.; ROGERS, R. W.; ALTHEN, T. G. The role of collagen in meat tenderness. **The Professional Animal Scientist**, v. 18, n. 2, p. 107-111, 2002.
86. WHITE, Robert B. et al. Dynamics of muscle fibre growth during postnatal mouse development. **BMC developmental biology**, v. 10, n. 1, p. 21, 2010.
87. YAN, Xu et al. Developmental programming of fetal skeletal muscle and adipose tissue development. **Journal of genomics**, v. 1, p. 29, 2013.
88. ZAMBRANO, E. et al. A maternal low protein diet during pregnancy and lactation in the rat impairs male reproductive development. **The Journal of physiology**, v. 563, n. 1, p. 275-284, 2005.
89. ZAMMIT, Peter S.; PARTRIDGE, Terence A.; YABLONKA-REUVENI, Zipora. The skeletal muscle satellite cell: the stem cell that came in from the cold. **Journal of Histochemistry e Cytochemistry**, v. 54, n. 11, p. 1177-1191, 2006.
90. ZHU, Mei J. et al. AMP-activated protein kinase signalling pathways are down regulated and skeletal muscle development impaired in fetuses of obese, over-nourished sheep. **The Journal of physiology**, v. 586, n. 10, p. 2651-2664, 2008.

