

## Bölüm 8

# İSKELET KASINDA FETAL PROGRAMLANMA: ET VERİMİ VE KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Berjan DEMİRTAŞ

### Giriş

Fetal programlanma, intrauterin dönemde olumsuz çevresel şartlara maruz kalan fetüsün anatomik, fizyolojik ve metabolik yapısını kalıcı olarak değiştirerek uyum sağlamasıdır (Barker, 1995, 1998, Barker & ark., 2002). Başka bir ifadeyle prenatal dönemde gelişimin duyarlı olduğu bir zaman diliminde intrauterin uyarıların erişkinlerde yaşam boyu sürecek etkilere yol açmasıdır (Godfrey & Barker, 2000, 2001, Demir, 2011). İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda intrauterin ortamdaki değişikliklerin gen ekspresyonlarını değiştirdiği ve hastalıklarla ilgili fizyolojik ve morfolojik fenotiplere yol açtığı ve epigenetik olarak bu değişimlerin daha sonraki nesillere aktarıldığı belirtilmiştir (Barker, 1998, Demir, 2011).

Maternal beslenme, fetüsün gelişiminde en etkili intrauterin çevresel uyarandan olduğundan fetal programlanmada çok önemlidir. Gebeliğin farklı dönemlerinde beslenmedeki olumsuz uygulamalar yavruya yapısal, fizyolojik ve metabolik kalıcı değişiklikler oluşturmaktadır. İnsanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar gebelik döneminde yetersiz beslenmenin erişkin dönemde koroner kalp yetmezliği, obezite ve tip 2 diyabet başta olmak üzere birçok kardiyovasküler, metabolik ve endokrin hastalıkların görülme riskini arttırdığını göstermektedir (Demir, 2011).

İskelet kası, fetüsün gelişimi sırasında beyin, kalp, karaciğer gibi organlara göre mevcut besinden yararlanmada daha az önceliğe sahip olduğundan özellikle maternal beslenmeye karşı daha fazla duyarlıdır (Du & ark., 2010a, Zhu & ark., 2006).

İskelet kası insan beslenmesinde protein açısından zengin olan etin kaynağıdır. Prenatal dönemdeki kas gelişimi hayvanın postnatal dönemdeki büyüme oranı, gelişme potansiyeli, et verimi ve kalitesi açısından önemlidir (Rehfeldt, 2005, Rehfeldt & Kuhn, 2006, Du & ark., 2010a).

Gebelik döneminde maternal beslenmeye dikkat edilerek iskelet kasında fetal programlanma yoluyla et verimi ve kalitesi artırılabilir.

### İskelet Kası

İskelet kası başlıca kas dokusu ve bağ dokudan oluşur. Kas dokusunu kas lifleri (miyofiber) oluşturur. Kas lifleri endomizyum, perimizyum ve epimizyum adı verilen bağ dokusuyla çevrelenmiştir. Bağdokuyu ise başlıca adiposit (yağ hücresi) ve fibroblast (bağ doku hücresi) hücreleri oluşturmaktadır (Karunaratne & ark., 2005,

fetal dönemde başlayıp buzağı doğduktan sonra 250. güne kadar devam etmektedir (Du & ark., 2013). Deri altı ve intermusküler dokuda aşırı yağlanmaya sebep olmadan sadece intramusküler adipogenezisi etkileyen uygun dönemde yapılan beslenme ile etin mermerleşmesi sağlanabilir. Mermerleşme kalitesini arttırmak için kritik dönem diyebileceğimiz bu dönem buzağılar için süttten kesim ile yaklaşık 8-9. aya kadar (250. gün) olan dönemdir.

Etin yumuşak olması ise özellikle bağ doku ve kolajen miktarının az olmasıyla ilişkilidir. Fibrogenesis gebeliğin son döneminde daha aktiftir. Bu dönemde, fibrojenik/adipojenik öncül hücrelerin adipositlere dönüşmesi sağlanarak fibrogenesis engellenebilir. Buda Zpf 423 ekspresyonunu attıran ek gıda ve vitaminlerle sağlanabilir. Zfp 423 proteinin ekspresyonunu sağlayan etkenler mermerleşmeyi sağlarken etin daha yumuşak olmasına yardımcı olabilir. Bu dönemlerde Vitamin A takviyesi yapılarak mermerleşmeyle birlikte etin yumuşaklığı artırılabilir (Reichert & ark., 2011, Yasmeen & ark.,2012).

## Kaynakça

- Ashmore, C.R., Robinson, D.W., Rattray, P.V. & Doerr, L. (1972). Biphasic development of muscle fibres in fetal lamb. *Exp. Neurol.* 37, 241-255.
- Barker, D.J. (1995). Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ.*, 311,171-174.
- Barker, D. J. (1998) In utero programming of chronic disease. *Clin.Sci. (Lond.)*, 95,115-128.
- Barker, D. J., Eriksson J.G. Forsen T, & Osmond, C. (2002). Fetal origins of adult disease: Strength of effects and biological basis. *Int. J. Epidemiol.*, 31, 1235-1239.
- Barnoy, S., & Kosower N.S. (2007). Calpastatin in rat myoblasts: Transient diminution and decreased phosphorylation depend on myogenin-directed myoblast differentiation. *Int.J. Biochem. Cell Biol.*, 39,253-261.
- Bayol, S.A., Simbi B.H., Stickland N.C. (2005). A maternal cafeteria diet during gestation and lactation promotes adiposity and impairs skeletal muscle development and metabolism in rat offspring at weaning. *The Journal of Physiology*, 567 (3), 951-961.
- Bonnet, M., Cassar-Malek, I., Chilliard, Y. & Picard, B. (2010). Ontogenesis of muscle and adipose tissues and their interactions in ruminants and other species. *Animal*, 4, 1093-1109.
- Clelland, A. (2001). Intra-litter variation in early porcine muscle development. PhD thesis, The Royal Veterinary College, University of London.
- Demir, H. (2011). Erişkin dönemdeki hastalıkların fetal programlanması: Beslenmenin rolü. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 54, 45-50.
- Demirci, Ş. & Gün, C. (2017). Adipoz Doku ve Adipoz Dokudan Salınan Bazı Proteinler. *MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg.*, 5(2), 155-179.
- Demirtaş, B. (2010). Koyunda Maternal Besin Kısıtlamasının Fetus Kas Gelişimine Etkisi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul.
- Demirtas, B. & Ozcan, M. (2012a). The effect of maternal undernutrition on muscle development in the ovine fetus. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.*, 36, 297-303.
- Demirtas, B. & Ozcan, M. (2012b). A study on ovine muscle development. *J. Fac. Vet. Med. Ist. Univ.*, 38, 97-106.
- Demirtas B. (2016). Effect of Maternal Undernutrition on Connective Tissue Content of Fetal Skeletal Muscle of Hill and Lowland Breeds of Sheep. *Pakistan J. Zool.*, 48(2), 447-452.
- Du M., Tong J., Zhao J., Underwood K.R., Zhu M., Ford S.P & Nathanielsz P.W. (2010a). Fetal Programming of Skeletal Muscle Development in Ruminant Animals. *Journal of Animal Science*, 88,E51-E60.
- Du, M., Yan X., Tong, J.F., Zhao, J.X., & Zhu M.J. (2010b ). Maternal obesity, inflammation, and fetal skeletal muscle development. *Biol. Reprod.*, 82, 4-12.
- Du, M., Yin J. & Zhu M.J. (2010c). Cellular signaling pathways regulating the initial stage of adipogenesis and marbling of skeletal muscle. *Meat Sci.* 86,103-109.

- Du, M., Huang Y., Das A.K., Yang Q., Duarte M.S., Dodson M.V. & Zhu M.J. (2013) Manipulating mesenchymal progenitor cell differentiation to optimize performance and carcass value of beef cattle. *J Anim Sci*, 91, 1419-1427.
- Du, M., Wang B., Fu X., Yang Q. & Zhu M.J. (2015). Fetal programming in Meat Production. *Meat Science*, 109, 40-47.
- Dwyer, C.M., Stickland, N.C. & Fletcher J.M. (1994) The influence of maternal nutrition on muscle fiber number development in the porcine fetus and on subsequent postnatal growth. *Journal of Animal Science*, 72, 911-917.
- Fajas, L., Debril, M.B. & Auwerx, J. (2001). Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ : From adipogenesis to carcinogenesis. *J. Mol. Endocrinol.*, 27, 1-9.
- Godfrey, K.M., & Barker D.J. (2000). Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr*, 71 (Suppl), 1344S-1352S.
- Godfrey, K.M., & Barker D.J. (2001) Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr*, 4, 611-624.
- Goessling, W., T. E. North, S. Loewer, A. M. Lord, S. Lee, C. L. Stoick-Cooper, G. Weidinger, M. Puder, G. Q. Daley, R. T. Moon, & Zon L.A. (2009). Genetic interaction of PGE2 and WNT signaling regulates developmental specification of stem cells and regeneration. *Cell* 136, 1136-1147.
- Greenwood, P. L., R. M. Slepets, J. W. Hermanson, & Bell, A.W. (1999). Intrauterine growth retardation is associated with reduced cell cycle activity, but not myofibre number, in ovine fetal muscle. *Reprod. Fertil. Dev.*, 11, 281-291.
- Gregoire, F.M., Smas C.M. & Sul H.S. (1998). Understanding adipocyte differentiation. *Physiol. Rev.* 78, 783-809.
- Gupta, R.K., Arany, Z., Seale, P., Mepani, R.J., Ye, J.L., Conroe, H.M., Roby, Y.A., Kulaga, H., Reed, R.R. & Spiegelman, B. M. (2010). Transcriptional control of preadipocyte determination by Zfp423. *Nature*, 464, 619-623.
- Gupta, R. K., R. J. Mepani, S. Kleiner, J. C. Lo, M. J. Khandekar, P. Cohen, A. Frontini, D. C. Bhowmick, L. Ye, S. Cinti, and B. M. Spiegelman, B.M. (2012). Zfp423 expression identifies committed preadipocytes and localizes to adipose endothelial and perivascular cells. *Cell Metab.* 15, 230-239.
- Huang, Y., Das, A. K., Yang, Q. Y., Zhu, M. J., & Du, M. (2012a). Zfp423 promotes adipogenic differentiation of bovine stromal vascular cells. *PLoS One*, 7(10), e47496.
- Huang, Y., Zhao, J. X., Yan, X., Zhu, M. J., Long, N. M., McCormick, R. J., et al. (2012b). Maternal obesity enhances collagen accumulation and cross-linking in skeletal muscle of ovine offspring. *PLoS One*, 7(2), e31691.
- Karunaratne, J.F., Ashton, C.J. and Stickland, N.C., (2005). Fetal programming of fat and collagen in porcine skeletal muscles. *J. Anat.*, 207, 763-768.
- Kassar-Duchossoy, L., E. Giacone, B. Gayraud-Morel, A. Jory, D. Gomes, and S. Tajbakhsh, S. (2005). Pax3/Pax7 mark a novel population of primitive myogenic cells during development. *Genes Dev.*, 19, 1426-1431.
- Kuang, S., K. Kuroda, F. Le Grand, & Rudnicki, M.A. (2007). Asymmetric self-renewal and commitment of satellite stem cells in muscle. *Cell*, 129, 999-1010.
- Liu, R. M., & Pravia, K.A.G. (2010). Oxidative stress and glutathione in TGF- $\beta$ -mediated fibrogenesis. *Free Radical Biol. Med.* 48, 1-15.
- Light, N., A. E. Champion, C. Voyle, and Bailey A.J. (1985). The role of epimysial, perimysial and endomysial collagen in determining texture in six bovine muscles. *Meat Sci.*, 13, 137-149.
- Markham T.W.C., Latore R.M., Lawlor P.G., Ashton C.J., McNamara L.B., Natter R., Rowleron A. & Stickland N.C. (2009). Developmental programming of skeletal muscle phenotype/metabolism. *Animal*, 3, (7), 1001-1012.
- Massague, J. & Chen Y.G. (2000). Controlling TGF- $\beta$  signaling. *Genes Dev.*, 14, 627-644.
- McCoard, S. A., W. C. McNabb, S. W. Peterson, S. N. McCutcheon, & Harris P.M. (2000). Muscle growth, cell number, type and morphometry in single and twin fetal lambs during mid to late gestation. *Reprod. Fertil. Dev.*, 12, 319-3.
- Miller, J.B., Everitt E.A., Smith T.H., Block N.E. & Dominov, J.A. (1993). Cellular and molecular diversity in skeletal muscle development: news from in vitro and in vivo. *Bioessays* 15, 191-196.
- Petropoulos, H. & Skerjanc I. S. (2002).  $\beta$ -Catenin is essential and sufficient for skeletal myogenesis in p19 cells. *J. Biol. Chem.* 277, 15393-15399.
- Quigley, S.P., Kleemann, D.O., Kakar MA, Owens JA, Nattrass GS, Maddocks S & Walker S.K. (2005). Myogenesis in sheep is altered by maternal feed intake during the peri-conception period. *Anim Reprod Sci.*, 87, 241-251.

- Rehfeldt, C. & Kuhn, G. (2006). Consequences of birth weight for postnatal growth performance and carcass quality in pigs as related to myogenesis. *Journal of Animal Science*, 84(Suppl.), E113–E123.
- Rehfeldt, C., Fiedler, I., Dietl, G. & Ender, K. (2000). Myogenesis and postnatal skeletal muscle cell growth as influenced by selection. *Livestock Production Science*, 66, 177–188.
- Rehfeldt, C. (2005). Prenatal events that determine the number of muscle fibres are important for lean growth and meat quality in pigs. *Arch. Tierz., Dummerstorf*, 48 Special Issue, 11–22.
- Reichert, B., Yasmeen, R., Jeyakumar, S. M., Yang, F., Thomou, T., Alder, H. (2011). Concerted action of aldehyde dehydrogenases influences depot-specific fat formation. *Molecular Endocrinology*, 25(5), 799–809.
- Rosen, E. D. & MacDougald, O.A. (2006). Adipocyte differentiation from the inside out. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 7:885–896.
- Stickland, N.C., Demirtas, B., Clelland, A.K. & Ashton, C. (2000). Genetic and nutritional influence on muscle growth in farm animals. *Comp Biochem. Physiol.A*, 126, 41.
- Tong, J., M. J. Zhu, K. R. Underwood, B. W. Hess, S. P. Ford & Du, M. (2008). AMP-activated protein kinase and adipogenesis in sheep fetal skeletal muscle and 3T3-L1 cells. *J. Anim. Sci.*, 86, 1296–1305.
- Tong, J. F., Yan, X., Zhu, M.J., Ford, S.P., Nathanielsz, P.W. & Du, M. (2009). Maternal obesity downregulates myogenesis and  $\beta$ -catenin signaling in fetal skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 296, E917–924.
- Uezumi, A., T. Ito, D. Morikawa, N. Shimizu, T. Yoneda, M. Segawa, M. Yamaguchi, R. Ogawa, M. M. Matev, Y. Miyagoe-Suzuki, S. Takeda, K. Tsujikawa, K. Tsuchida, H. Yamamoto, & Fukada S. (2011). Fibrosis and adipogenesis originate from a common mesenchymal progenitor in skeletal muscle. *J. Cell Sci.*, 124, 3654–3664.
- Wigmore P.M.C. & Stickland N.C. (1983). Muscle Development in Large and Small Pig Fetuses. *J. Anat.*, 137, 235–245
- Woo, M., Isganaitis, E., Cerletti, M., Fitzpatrick, C., Wagers, A. J., Jimenez-Chillaron, J. (2011). Early life nutrition modulates muscle stem cell number: Implications for muscle mass and repair. *Stem Cells and Development*, 20(10), 1763–1769.
- Yan X, Zhu MJ, Xu W, Tong JF, Ford SP, Nathanielsz PW & Du M. (2010). Up-regulation of Toll-like receptor 4/nuclear factor-kappaB signaling is associated with enhanced adipogenesis and insulin resistance in fetal skeletal muscle of obese sheep at late gestation. *Endocrinology*, 151, 380–387.
- Yan, X., Zhu M.J., Dodson M.V. & Du M. (2013). Developmental Programming of Fetal Skeletal Muscle and Adipose Tissue Development. *Journal of Genomics*, 1, 29–38. doi: 10.7150/jgen.3930.
- Yasmeen, R., Jeyakumar, S. M., Reichert, B., Yang, F., & Ziouzenkova, O. (2012). The contribution of vitamin A to autocrine regulation of fat depots. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1821(1), 190–197.
- Zhu, M. J., Ford, S.P., Nathanielsz, P.W. & Du M. (2004). Effect of maternal nutrient restriction in sheep on the development of fetal skeletal muscle. *Biol. Reprod.* 71, 1968–1973.
- Zhu M.J., Ford S.P., Means W.J., Hess B.W., Nathanielsz P.W. & Du M. (2006). Maternal nutrient restriction affects properties of skeletal muscle in offspring. *J Physiol.*, 575, 241–250.
- Zhu, M.J., Han, B., Tong, J., Ma, C., Kimzey, J.M., Underwood, K.R., Xiao, Y.B., Hess, W., Ford, S.P., Nathanielsz, P.W. & Du, M. (2008). AMP-activated protein kinase signalling pathways are down regulated and skeletal muscle development impaired in fetuses of obese, over-nourished sheep. *J. Physiol.*, 586, 2651–2664.