UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:

BIOQUÍMICA

Manuela Menegotto Zeferino

O EXERCÍCIO MATERNO DE NATAÇÃO INDUZ ALTERAÇÕES SEXO-DEPENDENTES NA EXPRESSÃO DE GENES RELACIONADOS AO METABOLISMO E DINÂMICA MITOCONDRIAL NO CEREBELO DA PROLE DE RATAS WISTAR

Porto Alegre

2025

Manuela Menegotto Zeferino

O EXERCÍCIO MATERNO DE NATAÇÃO INDUZ ALTERAÇÕES SEXO-DEPENDENTES NA EXPRESSÃO DE GENES RELACIONADOS AO METABOLISMO E DINÂMICA MITOCONDRIAL NO CEREBELO DA PROLE DE RATAS WISTAR

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Bioquímica.

Orientadora: Profa. Dra. Cristiane Matté

Porto Alegre

2025

CIP - Catalogação na Publicação

Zeferino, Manuela Menegotto
O EXERCÍCIO MATERNO DE NATAÇÃO INDUZ ALTERAÇÕES SEXO-DEPENDENTES NA EXPRESSÃO DE GENES RELACIONADOS AO METABOLISMO E DINÂMICA MITOCONDRIAL NO CEREBELO DA PROLE DE RATAS WISTAR / Manuela Menegotto Zeferino. -- 2025.
57 f.
Orientadora: Cristiane Matté.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica, Porto Alegre, BR-RS, 2025.

1. DOHaD. 2. Exercício Materno. 3. Mitocôndria. 4. Cerebelo. 5. Plasticidade Fenotípica. I. Matté, Cristiane, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Agradeço especialmente à minha mãe, Nelita, e ao meu pai, Manoel, por terem sempre trabalhado incansavelmente para que eu pudesse me dedicar aos estudos. Vocês são meus maiores exemplos de amor, coragem e perseverança. Cada conquista minha carrega um pouco do esforço, do suporte e do incentivo de vocês, tornando esta caminhada possível e cheia de significado.

Ao Juan, por todo cuidado, carinho e amor. Nos dias mais desafiadores, tua presença tornou tudo mais leve.

Aos amigos do grupo de pesquisa: Laura, Maria Luisa, Simone e João, pela colaboração nos experimentos e pelo companheirismo no dia a dia de laboratório.

Aos amigos de outros laboratórios do Departamento de Bioquímica, especialmente Ariadni e Bruna, obrigada por tornarem esta trajetória muito mais leve. Sou profundamente grata pelo apoio que vocês me deram ao longo do caminho.

Agradeço também à minha orientadora, Professora Dra. Cristiane, pela dedicação, paciência e constante apoio durante todo o mestrado. Sua orientação, conselhos e confiança foram fundamentais para meu crescimento como pesquisadora e para que eu pudesse alcançar este momento tão especial da minha trajetória acadêmica.

Por fim, agradeço as agências de fomento CAPES, CNPq, PROPESQ e FAPERGS por todo apoio financeiro.

RESUMO

A área de pesquisa das Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (DOHaD) investiga como intervenções ambientais durante períodos críticos do desenvolvimento podem modificar permanentemente o metabolismo da prole. Nesse sentido, intervenções benéficas, como a prática de exercício físico durante a gestação, podem programar o metabolismo da prole, atuando como uma estratégia protetora associada a uma plasticidade fenotípica positiva. Entre os possíveis mecanismos que regulam a programação metabólica estão as modificações epigenéticas, que modulam a expressão gênica e atuam como uma memória molecular de eventos ocorridos no início da vida. Nesse contexto, o objetivo desse estudo foi investigar os efeitos neuroadaptativos do exercício físico materno durante a gestação sobre a expressão de genes e o imunoconteúdo de proteínas relacionadas ao metabolismo e à dinâmica mitocondrial no cerebelo da prole. Para tal, ratas Wistar foram submetidas a cinco sessões semanais de 30 minutos de natação, iniciadas uma semana antes do acasalamento e mantidas durante toda a gestação até o parto. No sétimo dia pós-natal (PND7), a prole foi eutanasiada e o cerebelo, de ambos os sexos, foi coletado e armazenado à -80 ºC para as análises posteriores. Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da UFRGS (CEUA/UFRGS, protocolo nº 37628). A expressão de genes relacionados à função mitocondrial (*Ppargc1a, Tfam, Nrf1, Nfe2l2, Cs, Mfn1, Mfn2, Opa1, Dnm1l*) e *Fndc5* foi avaliada por RT-qPCR. O imunoconteúdo das proteínas correspondentes e de pAMPK/AMPK foi analisado por Western blotting. O exercício materno aumentou a expressão de todos os genes avaliados (*Ppargc1a, Tfam, Nrf1, Nfe2l2, Cs, Mfn1, Mfn2, Opa1, Dnm1l* e *Fndc5*) no cerebelo da prole feminina apenas. Não foram observadas diferenças significativas no imunoconteúdo proteico, em ambos os sexos. Esses achados sugerem que o exercício materno durante a gestação favorece uma programação metabólica precoce no cerebelo da prole fêmea, modulando de forma sexo-dependente a expressão de genes mitocondriais e ampliando o entendimento sobre o potencial do exercício gestacional em promover saúde materno-infantil e influenciar positivamente o neurodesenvolvimento dos filhos.

Palavras-chave: DOHaD; Exercício Materno; Mitocôndria; Cerebelo; Prole Fêmea, Plasticidade Fenotípica.

ABSTRACT

The field of Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) investigates how environmental interventions during critical periods of development can permanently modify offspring metabolism. In this context, beneficial interventions such as maternal physical exercise during pregnancy may program offspring metabolism, acting as a protective strategy associated with positive phenotypic plasticity. Among the potential mechanisms regulating metabolic programming are epigenetic modifications, which modulate gene expression and function as molecular memories of early-life events. Accordingly, the aim of this study was to investigate the neuroadaptive effects of maternal physical exercise during pregnancy on the expression of genes and the immunocontent of proteins related to mitochondrial metabolism and dynamics in the offspring cerebellum. To address this aim, Wistar rats were subjected to five weekly sessions of 30 minutes of swimming, beginning one week before mating and continuing throughout pregnancy until delivery. On postnatal day 7 (PND7), offspring of both sexes were euthanized, and the cerebellum was collected and stored at −80 °C for subsequent analyses. All procedures were approved by the Animal Ethics Committee of UFRGS (CEUA/UFRGS, protocol no. 37628). The expression of genes related to mitochondrial function (*Ppargc1a, Tfam, Nrf1, Nfe2l2, Cs, Mfn1, Mfn2, Opa1, Dnm1l*) and *Fndc5* was evaluated by RT-qPCR. The immunocontent of the corresponding proteins and of pAMPK/AMPK was assessed by Western blotting. Maternal exercise enhanced the expression of all evaluated genes (*Ppargc1a, Tfam, Nrf1, Nfe2l2, Cs, Mfn1, Mfn2, Opa1, Dnm1l* and *Fndc5*) in the cerebellum of female offspring only, as well as precursors related to neuroplasticity. No significant differences were observed in protein immunocontent in either sex. These findings suggest that maternal exercise during pregnancy promotes early metabolic programming in the cerebellum of female offspring, modulating mitochondrial gene expression in a sex-dependent manner and advancing the understanding of how gestational exercise may promote maternal–infant health and positively influence offspring neurodevelopment.

Key-words: DOHaD; Maternal Exercise; Mitochondria; Cerebellum; Female Offspring; Phenotypic Plasticity.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPK – Proteína quinase ativada por AMP

BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo

CS – Citrato-sintase

DCNTs – Doenças crônicas não transmissíveis

DOHaD – Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (do inglês: Developmental Origins of Health and Disease)

DRP1 – Proteína 1 relacionada à dinamina

FNDC5 – Proteína 5 contendo o domínio tipo III da fibronectina

IMM – Membrana mitocondrial interna

MFN1 – Mitofusina 1

MFN2 – Mitofusina 2

mtDNA – DNA mitocondrial

NRF1 – Fator respiratório nuclear 1

NRF2 – Fator respiratório nuclear 2

OMM – Membrana mitocondrial externa

OPA1 – Proteína de atrofia óptica 1

OXPHOS – Fosforilação oxidativa

PGC-1α – Coativador 1-α do receptor ativado por proliferador de peroxissomo γ

ROS – Espécies reativas de oxigênio

RT-qPCR – PCR quantitativa em tempo real com transcrição reversa

STEM – Sistema de transporte de elétrons mitocondrial

TCA – Ciclo do ácido tricarboxílico

TFAM – Fator de transcrição mitocondrial A

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 1

1.1 DOHaD 1

1.2 Exercício físico materno 3

1.3 Metabolismo e dinâmica mitocondrial 6

2 OBJETIVOS 10

2.1 Objetivo geral 10

2.2 Objetivos específicos 10

3 ARTIGO CIENTÍFICO 12

3.1 Introduction 15

3.2 Materials and Methods 17

3.3 Results 22

3.4 Discussion 30

3.5 Conclusion 33

3.6 Acknowledgments 33

3.7 References 34

4 DISCUSSÃO 34

5 CONCLUSÃO 42

6 PERSPECTIVAS 43

REFERÊNCIAS 44

ANEXOS 49

1 INTRODUÇÃO

1.1 DOHaD

A linha de pesquisa conhecida internacionalmente como *Developmental Origins of Health and Disease* (DOHaD), traduzida ao português como Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença, investiga os efeitos de exposições ambientais em períodos do desenvolvimento, que incluem a pré-concepção (gametogênese), gestação, infância e adolescência, sobre a programação metabólica e o surgimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) ao longo da vida (Suzuki, 2018). O conceito DOHaD emergiu a partir de estudos epidemiológicos conduzidos por David Barker na década de 1980. Inicialmente, Barker observou uma correlação entre baixo peso ao nascer e o risco aumentado de mortalidade por doenças cardiovasculares na vida adulta (Barker et al., 1989). Esses achados deram origem a hipótese do fenótipo poupador, que associa desfechos adversos ao longo da vida às adaptações realizadas pelo feto quando exposto a um ambiente desfavorável durante períodos do desenvolvimento (Hales and Barker, 2001). Outro estudo epidemiológico fundamental para a área DOHaD investigou indivíduos expostos à desnutrição intrauterina durante a Fome Holandesa (Dutch famine, 1944-1945), um período de guerra marcado pela escassez alimentar no oeste da Holanda. A exposição à fome durante a gestação esteve associada a desfechos adversos sexo-dependentes na prole adulta, com homens e mulheres apresentando maior risco de diabetes tipo 2, dislipidemia e prejuízos cognitivos; mulheres apresentaram adicionalmente obesidade, doenças cardiovasculares e câncer, enquanto homens exibiram maior risco de transtornos psiquiátricos, incluindo ansiedade, depressão e esquizofrenia (Roseboom et al., 2011). Estas pesquisas evidenciam a capacidade plástica do organismo de adaptar seu metabolismo para aumentar a probabilidade de sobrevivência ao ambiente externo previsto (Barker, 2004; Gluckman et al., 2011). No entanto, tais adaptações podem gerar efeitos adversos quando o ambiente durante o período intrauterino e o vivenciado na vida adulta são

contrastantes, elevando o risco de desenvolvimento de DCNTs (Silveira et al., 2007). Os mecanismos pelos quais as adaptações metabólicas ocorrem ainda não estão totalmente elucidados. Atualmente investiga-se a influência de modificações epigenéticas, incluindo metilação do DNA, modificação de histonas e expressão de microRNAs, que ativam ou silenciam genes sem alterar a sequência do DNA. Essas modificações regulam a expressão gênica a partir da interação entre genes e ambiente, promovendo expressões fenotípicas que podem ser transmitidas entre gerações (Carolan-Olah et al., 2015; Gluckman and Hanson, 2004; Linnér and Almgren, 2020).

Para melhor compreender as correlações observadas nas pesquisas em DOHaD, a utilização de modelos animais tem sido essencial. As espécies mais utilizadas são os roedores, como ratos e camundongos, considerando que esses modelos oferecem como vantagens o curto período de gestação e de vida, possibilitando o controle de fatores ambientais e a avaliação dos efeitos tanto na prole quanto em gerações subsequentes (McMullen and Mostyn, 2009). Ademais, permitem a elucidação de mecanismos moleculares e epigenéticos que não podem ser investigados diretamente em humanos, bem como a identificação de fatores que influenciam o desenvolvimento da prole, promovendo alterações permanentes que culminam na incidência de DCNTs (Clancy et al., 2007; Lacagnina, 2020; Ramírez et al., 2023).

A gestação representa um período importante para a programação cerebral, pois, embora o desenvolvimento encefálico não se encerre no período intrauterino, o cérebro em formação apresenta elevada vulnerabilidade às influências ambientais. Fatores como estresse, subnutrição ou obesidade materna estão associados ao risco aumentado de transtornos neurológicos na prole (Bale, 2015; Bale et al., 2010). Em contrapartida, o período gestacional pode constituir uma janela de oportunidade para programar o neurometabolismo da prole de maneira favorável. Nesse contexto, intervenções como nutrição adequada e a prática de exercício físico durante a

gestação podem conduzir adaptações benéficas no neurodesenvolvimento, exercendo um efeito protetor sobre a saúde e prevenção de DCNTs (Miguel et al., 2019; Penkler et al., 2019).

1.2 Exercício físico materno

O estilo de vida moderno, marcado pelo consumo elevado de alimentos de alta densidade calórica associado à diminuição da atividade física cotidiana, tem contribuído para o crescimento da prevalência de obesidade na população mundial (Migowski e Tavares Lameiro Da Costa, 2024). Dados do Atlas Mundial da Obesidade (2024) demonstraram que, em 2020, 42% dos adultos apresentavam sobrepeso ou obesidade. Considerando apenas a região das Américas, essa taxa alcançou 67%. Entre crianças e adolescentes (5 a 19 anos), a proporção foi de 22% na população mundial, e 39% na região das Américas. Embora o aumento das taxas de obesidade tenha ocorrido mais tardiamente em países em desenvolvimento, atualmente observa-se uma intensificação, especialmente entre a população jovem, associado a maior ingestão de alimentos ultraprocessados (Ferreira et al., 2024).

A obesidade associa-se ao risco elevado para DCNTs, como diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral, dislipidemia, depressão e diversos tipos de câncer (De Lorenzo et al., 2019). Em 2019, aproximadamente 5 milhões das mortes de adultos por DCNTs foram atribuídas ao sobrepeso (World Obesity Federation, 2024). No Brasil, nesse mesmo ano, hipertensão (39,2%) e diabetes (15,9%) foram as morbidades mais prevalentes entre adultos atendidos na Atenção Primária à Saúde (Simões et al., 2021). O sedentarismo e a ingestão calórica excessiva são fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento de DCNTs. Nesse sentido, estratégias de promoção de um estilo de vida saudável, como a prática de exercício físico, devem ser incentivadas visando a prevenção da obesidade na população (Ferreira et al., 2024).

O exercício físico é recomendado em todas as fases da vida, incluindo o período gestacional, sendo considerado seguro para gestações sem complicações ou intercorrências.

Recomenda-se iniciar a prática ainda no primeiro trimestre e realizar sessões de 30 a 60 minutos, com frequência mínima de 3 a 4 vezes por semana, em intensidade moderada ou intensa no caso de mulheres previamente ativas. Modalidades amplamente estudadas e consideradas seguras incluem caminhada, ciclismo estacionário, exercícios aeróbicos, dança, exercícios de resistência, alongamento e atividades aquáticas. A prática de atividade física durante a gestação está associada a diversos benefícios, como redução do risco de diabetes gestacional, menor incidência de parto prematuro, melhora da saúde cardiovascular, melhor controle do ganho de peso materno e redução do risco de baixo peso ao nascer (ACOG, 2020).

O exercício físico materno modula o ambiente intrauterino e programa o metabolismo fetal, atuando como uma estratégia não farmacológica protetora contra o risco de desenvolvimento de DCNTs em longo prazo (Nagpal e Mottola, 2020). Em humanos, estudos que avaliaram exercício durante a gestação observaram associação com aumento das taxas de parto a termo, redução do risco de macrossomia, melhora da capacidade motora infantil e redução da adiposidade em neonatos, contribuindo para a diminuição do risco de desenvolver obesidade no início da vida (Kusuyama et al., 2020). Considerando que as doenças metabólicas geralmente se manifestam na idade adulta, estudos em modelos animais são fundamentais para investigar os efeitos do exercício materno em longo prazo. Nesse sentido, modelos de exercício voluntário em roda de corrida antes e/ou durante a gestação observaram benefícios metabólicos na prole adulta, como melhor tolerância à glicose e sensibilidade à insulina (Ding et al., 2023), e redução dos efeitos adversos associados à dieta materna rica em gordura (Ren et al., 2024).

Do mesmo modo, o exercício materno impacta o neurodesenvolvimento da prole. Estudos conduzidos pelo nosso grupo de pesquisa, utilizando modelos de natação materna durante a gestação, demonstraram melhora da capacidade antioxidante cerebral e aumento da biogênese mitocondrial, evidenciados pelo aumento da massa e do potencial de membrana mitocondrial no cerebelo e no córtex parietal da prole no início da vida (Marcelino et al., 2013).

Além disso, na prole em idade adulta, foram observadas melhorias no aprendizado e na memória (Klein et al., 2018), bem como na dinâmica e metabolismo mitocondrial, indicadas pelo aumento da proteína de fusão mitofusina 1 (MFN1) no córtex pré-frontal e das atividades dos complexos II no cerebelo e IV no cerebelo, cortéx pré frontal e hipocampo (Klein et al., 2018, 2020). Ademais, o exercício materno de natação durante a gestação preveniu o desequilíbrio redox induzido por dieta rica em gordura no hipocampo da prole adulta (August et al., 2020).

Uma das regiões cerebrais suscetíveis a alterações induzidas pelo exercício físico é o cerebelo, visto que os neurônios cerebelares apresentam elevada demanda energética e, consequentemente, maior produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), o que torna o cerebelo particularmente suscetível a alterações bioquímicas decorrentes do aumento do gasto energético. O cerebelo está associado a regulação do controle postural, coordenação, aprendizado e coordenação motora. Exercícios de intensidade moderada estão associados redução do dano oxidativo, melhora da função mitocondrial e aumento da expressão de BDNF (Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo) e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) no cerebelo de roedores (Corrêa et al., 2025). Investigações anteriores descrevem essa regulação: Fragoso e colaboradores (Fragoso et al., 2020) observaram aumento da expressão de *IGF1* no cerebelo materno de ratas Wistar a partir do exercício físico voluntário em roda de corrida durante a gestação. De forma semelhante, Marques-Aleixo e colaboradores (2016) relataram um aumento da atividade dos complexos mitocondriais I, III e V, além do aumento de mitofusina 2 (MFN2) e diminuição de proteína 1 relacionada à dinamina (DRP1), no cerebelo de ratos Sprague–Dawley machos após exercício forçado em esteira (treadmill) ou voluntário em roda de corrida por 12 semanas, indicando uma modulação positiva do metabolismo mitocondrial cerebelar.

Buscando compreender os mecanismos celulares pelos quais o exercício físico durante

a gestação promove seus efeitos benéficos, dados da literatura indicam a ocorrência de adaptações metabólicas e placentárias, programação epigenética e otimização da função mitocondrial na prole (Krassovskaia et al., 2022). A adaptação mitocondrial induzida pelo exercício compreende processos como biogênese e fusão, que aumentam a capacidade energética celular, bem como fissão e mitofagia, responsáveis pelo remodelamento e eliminação de organelas disfuncionais (Memme et al., 2021). Além disso, o exercício físico exerce impacto direto sobre o metabolismo cerebral, pois promove a secreção de miocinas, como a irisina, que é produto da clivagem proteolítica da proteína 5 contendo o domínio tipo III da fibronectina (FNDC5) (Sabaratnam et al., 2022). A irisina é capaz de cruzar a barreira hematoencefálica e induzir a expressão de BDNF, estimulando a neurogênese e plasticidade sináptica (Reddy et al., 2023; Tari et al., 2025; Wrann, 2015).

1.3 Metabolismo e dinâmica mitocondrial

A mitocôndria é uma organela chave na saúde metabólica transgeracional (Krassovskaia et al., 2022). Estruturalmente, é composta pela membrana mitocondrial externa (OMM), voltada para o citosol e altamente permeável, e pela membrana mitocondrial interna (IMM), com invaginações denominadas cristas projetadas na matriz mitocondrial (Esteras e Abramov, 2022). As mitocôndrias possuem seu próprio DNA (mtDNA) e podem se replicar independentemente da célula hospedeira, processo denominado biogênese mitocondrial. Apesar disso, a grande maioria das proteínas mitocondriais são codificadas pelo DNA nuclear e posteriormente translocadas para a mitocôndria (Annesley e Fisher, 2019). Entre as principais funções mitocondriais, destaca-se a síntese de ATP, processo que depende da integração de diferentes vias metabólicas. Na matriz mitocondrial de células eucarióticas ocorre o ciclo do ácido tricarboxílico (TCA), também conhecido como ciclo de Krebs, no qual o acetil-CoA derivado de glicose, ácidos graxos ou aminoácidos é oxidado, produzindo intermediários metabólicos e equivalentes redutores, como $NADH.H^+$ e $FADH_2$. Esses equivalentes redutores

transferem elétrons para o sistema de transporte de elétrons mitocondrial (STEM), localizado nas cristas mitocondriais, gerando um fluxo eletrônico que promove o bombeamento de prótons através da IMM. O gradiente eletroquímico gerado é utilizado como força motriz para a fosforilação do ADP, sintetizando ATP por meio da fosforilação oxidativa (OXPHOS) (Chakrabarty e Chandel, 2022).

A preservação da função mitocondrial é essencial para a viabilidade das células eucarióticas, visto que sua disfunção está associada a diversas doenças, incluindo as neurodegenerativas, bem como ao processo de envelhecimento. Entre os mecanismos envolvidos na manutenção de sua funcionalidade destacam-se a biogênese, a mitofagia e a dinâmica mitocondrial, determinantes para o fornecimento de energia e adaptação celular. A regulação desses processos é fundamental para a prevenção de doenças crônicas e promoção de saúde (Casanova et al., 2023).

A biogênese mitocondrial consiste na geração de novas mitocôndrias por meio da replicação e do crescimento de mitocôndrias já existentes. Esse processo é regulado principalmente pelo coativador 1-α do receptor ativado por proliferador de peroxissomo γ (PGC-1α). Estímulos como regulação termogênica, ROS, BDNF e exercício físico promovem a expressão ou ativação do PGC-1α, que ativa os fatores respiratórios nucleares NRF1 e NRF2, e estes estimulam a expressão do fator de transcrição mitocondrial A (TFAM), crucial para a replicação do mtDNA (Cardanho-Ramos e Morais, 2021). A dinâmica mitocondrial compreende dois mecanismos opostos que ocorrem de maneira coordenada: a fusão, caracterizada pela união de duas ou mais mitocôndrias para gerar uma organela maior, e a fissão, caracterizada pela divisão de uma mitocôndria em organelas menores. A fusão possibilita o compartilhamento de conteúdos da matriz, como proteínas e mtDNA, aumentando a capacidade energética da organela, sendo regulada por proteínas da família das GTPases, incluindo MFN1 e MFN2, localizadas na OMM, e pela proteína de atrofia óptica 1 (OPA1),

localizada na IMM. A fissão é crucial para o controle de qualidade mitocondrial, pois permite a eliminação de fragmentos disfuncionais, e é mediada pela DRP1 citosólica, que, uma vez ativada, transloca-se para a OMM, onde se liga aos seus receptores para induzir a divisão (Giacomello et al., 2020; Quintana-Cabrera e Scorrano, 2023). O desequilíbrio na dinâmica mitocondrial apresenta amplas implicações para diversas doenças humanas, incluindo doenças neurodegenerativas e metabólicas, como obesidade e diabetes tipo 2 (Dai e Jiang, 2019). Dessa forma, o equilíbrio adequado entre fusão e fissão é indispensável para garantir a homeostase mitocondrial, dado que esses processos auxiliam a eliminação de mitocôndrias danificadas por meio da mitofagia e permitem a otimização da eficiência energética por meio do alongamento das organelas (Collier et al., 2023).

Intervenções que modulam positivamente a função mitocondrial são fundamentais para a prevenção de doenças crônicas ao longo da vida. Nesse contexto, o exercício físico constitui uma abordagem terapêutica relevante para a saúde da mitocôndria, uma vez que estimula o aprimoramento da sua capacidade oxidativa, permitindo atender as demandas energéticas celulares. O exercício induz a ativação do PGC-1α e estimula a biogênese mitocondrial, aumentando a produção de ATP (Hoffmann e Spengler, 2018; Memme et al., 2021). Além disso, modula os processos de fusão e fissão mitocondrial, principalmente pela ativação de AMPK decorrente do aumento da razão AMP/ATP. Estudos em roedores e humanos, observaram a fosforilação estimulatória de DRP1 mediada por AMPK após exercício agudo, bem como o aumento das proteínas de fusão MFN1/2 e OPA1 e a redução da fosforilação pró-fissão de DRP1 em treinamento prolongados. Também foi observado que a inibição de DRP1 antes do exercício prejudicou o aumento do fluxo energético durante a atividade, evidenciando que a fragmentação mitocondrial em resposta ao exercício é necessária (Trewin et al., 2018).

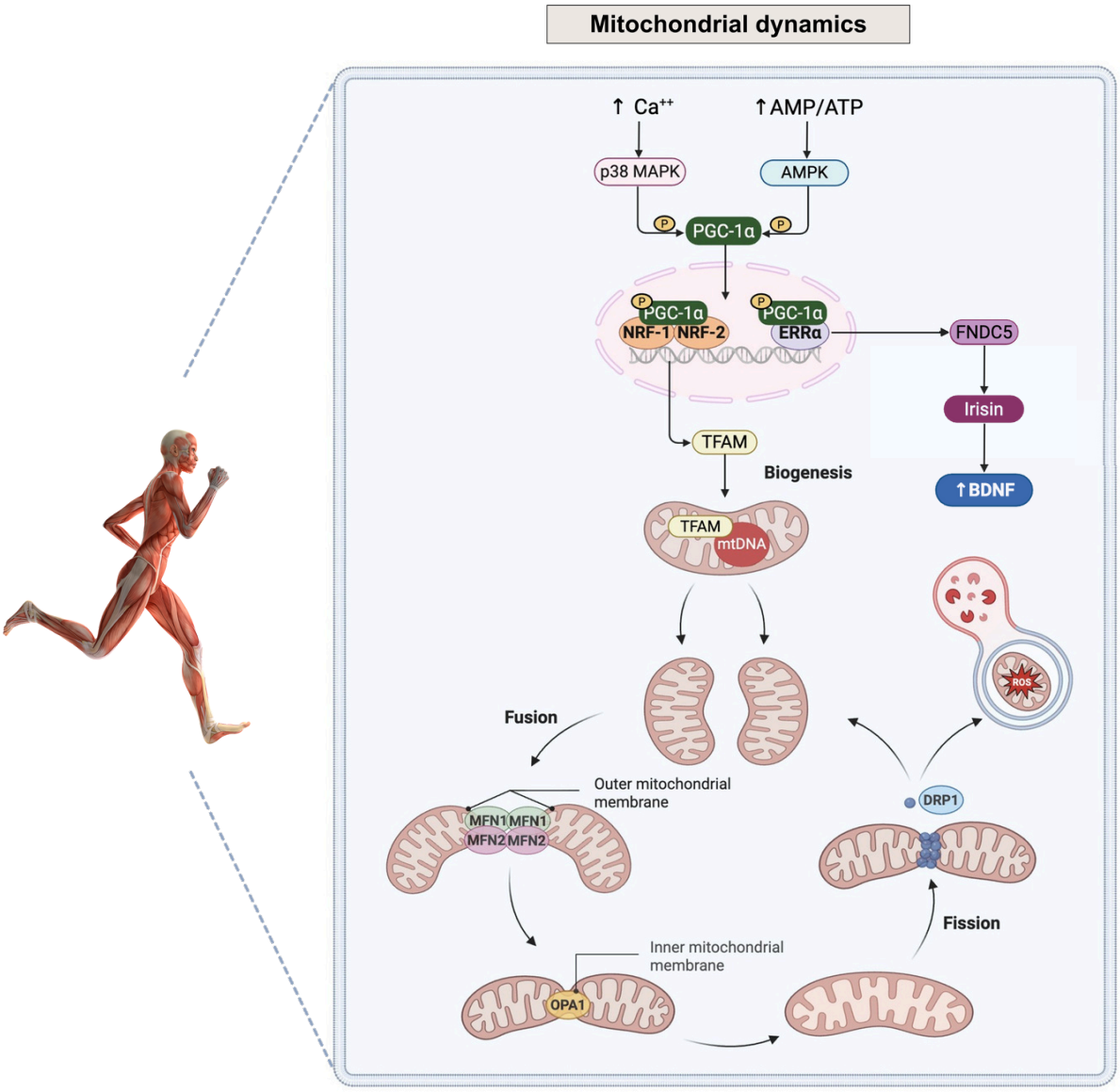


Figura 1. Vias regulatórias da dinâmica mitocondrial. A elevação do Ca^{2+} intracelular e da razão AMP/ATP ativa cascatas de sinalização que fosforilam e ativam diretamente PGC-1α. Uma vez ativado, PGC-1α ativa NRF1/2, que induzem a expressão de TFAM. TFAM atua diretamente sobre a replicação do DNA mitocondrial, resultando em maior biogênese mitocondrial. O ciclo de fusão e fissão preserva a qualidade do pool mitocondrial: a fusão é mediada por MFN1 e MFN2 na OMM e por OPA1 na IMM, enquanto a fissão é regulada principalmente por DRP1, permitindo a segregação de fragmentos mitocondriais disfuncionais para posterior mitofagia. A ativação de PGC-1α também induz a expressão de FNDC5, precursor da irisina. Essa proteína pode atravessar a barreira hematoencefálica e estimular a expressão de BDNF, contribuindo para maior neuroplasticidade.
Fonte: Autoria própria (elaborado no BioRender).

A hipótese de que a mitocôndria seja sensível às intervenções pré-natais embasa nossos objetivos, que focam a atividade e a dinâmica mitocondriais em resposta ao exercício materno.

Os efeitos transgeracionais do exercício materno sugerem que eles ativam a programação de expressão gênica no feto. Considerando que o exercício físico é reconhecido como uma estratégia benéfica à saúde, com efeitos evidentes sobre o neurodesenvolvimento, buscamos investigar como o exercício materno durante a gestação influencia a expressão de genes que codificam proteínas reguladoras do metabolismo e da dinâmica mitocondrial no cerebelo da prole de ratas Wistar.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Investigar os efeitos neuroadaptativos do exercício físico materno durante a gestação sobre a expressão gênica e o imunoconteúdo de proteínas relacionadas ao metabolismo e dinâmica mitocondrial no cerebelo da prole de ratas Wistar.

2.2 Objetivos específicos

1. Verificar a expressão de mRNA no cerebelo da prole de ratas submetidas ao exercício de natação durante a gestação, por meio da técnica de RT-qPCR, de genes relacionados à regulação do metabolismo mitocondrial, da dinâmica mitocondrial e da plasticidade neuronal, abrangendo:
    a. Biogênese mitocondrial: *Ppargc1a*, *Tfam*, *Nrf1* e *Nfe2l2*;
    b. Metabolismo energético: *Cs*;
    c. Dinâmica mitocondrial: *Mfn1*, *Mfn2*, *Opa1* e *Dnm1l*;
    d. Plasticidade neuronal: *Fndc5*.
2. Analisar o imunoconteúdo das proteínas correspondentes aos genes avaliados, no cerebelo da prole de ratas submetidas ao exercício de natação durante a gestação, por meio da técnica de Western blot, abrangendo:
    a. Biogênese mitocondrial: PGC-1α, TFAM, NRF2 e pAMPK;
    b. Metabolismo energético: CS;

c. Dinâmica mitocondrial: MFN1, MFN2, OPA1 e DRP1;

d. Plasticidade neuronal: FNDC5.

3. Avaliar parâmetros gestacionais das ratas submetidas ao exercício de natação, incluindo o ganho de peso materno durante a gestação, o tamanho da ninhada, bem como o peso e o número de filhotes de ambos os sexos ao nascimento.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

O artigo científico foi elaborado a partir dos principais resultados dessa dissertação. Demonstramos que o exercício materno durante a gestação alterou a expressão de genes mitocondriais no cerebelo da prole no início da vida de maneira sexo-dependente.

Autores: Manuela Menegotto Zeferino, Laura Ilha, Simone Vargas, João Victor Zanella, Maria Luisa Diehl, Ariadni Peres, Bruna Valdameri, Rachel Krolow, Carla Dalmaz e Cristiane Matté

Status do artigo científico: pronto para submissão.

4 DISCUSSÃO

A gestação é considerada um período crítico para o desenvolvimento da prole, e o exercício materno tem sido cada vez mais reconhecido como uma estratégia não farmacológica para promoção de saúde e modulação do neurodesenvolvimento (Wang et al., 2025). Os mecanismos moleculares envolvidos na programação fetal induzida pelo exercício materno têm sido amplamente investigados. Nesse sentido, o objetivo do presente estudo foi avaliar possíveis adaptações na expressão de genes mitocondriais no cerebelo da prole de mães exercitadas durante a gestação. Demonstramos que o exercício materno regulou positivamente a expressão de genes relacionados à biogênese e à dinâmica mitocondrial no cerebelo da prole, bem como de precursores de miocinas com impacto na neuroplasticidade, de maneira sexo-dependente, sugerindo uma programação metabólica precoce. Entretanto, a regulação transcricional não foi acompanhada por alterações no imunoconteúdo das proteínas correspondentes aos genes avaliados, demonstrando que apesar do aumento na expressão de mRNA, alguma regulação pós-transcricional limitou a tradução.

O aumento na expressão de mRNA dos genes *Ppargc1a*, *Tfam*, *Cs*, *Nrf1* e *Nfe2l2* no cerebelo da prole de mães exercitadas indica uma modulação de vias da biogênese mitocondrial, enquanto o aumento da expressão de mRNA dos genes *Mfn1*, *Mfn2*, *Opa1* e *Dnm1l* indica uma modulação da fusão e fissão mitocondrial. Diversos estudos já demonstram o impacto do exercício materno em modulações mitocondriais em diferentes tecidos na prole em ambos os sexos, incluindo aumento na expressão de *Nrf1, Nfe2l2* e *Mfn2* no coração (Chung et al., 2017), de *Ppargc1a*, *Tfam, Mfn1, Mfn2* e *Dnm1l* no fígado (Stevanović-Silva et al., 2022, 2023), e de *Ppargc1a*, *Tfam* e *Nrf1* no músculo esquelético (Son et al., 2020). Em contraste, alguns desses estudos também relataram aumento nos níveis proteicos de PGC-1α e TFAM, ao passo que, em nosso modelo experimental, o aumento foi restrito à expressão gênica.

A expressão dos genes envolvidos na biogênese mitocondrial parece depender da duração do exercício gestacional e da idade da prole. Em relação a duração do exercício, Park e colaboradores (2013) identificaram um aumento na expressão de *Ppargc1a, Tfam e Nrf1* no cérebro de neonatos cujas mães realizaram exercício forçado em esteira (treadmill) por 40 minutos/dia ao longo de todo o período gestacional. Esse aumento transcricional não foi observado em protocolos de exercício com durações menores, de 20 e 30 minutos. Em relação a idade da prole, Venezia e colaboradores (2015) investigaram os efeitos do exercício de corrida voluntário previamente e durante a gestação e lactação na expressão de *Ppargc1a* no hipocampo da prole masculina em 8 e 28 semanas de idade. Os autores observaram aumento na expressão de mRNA em 8 semanas, porém esse efeito não se manteve em 28 semanas. Em resumo, o exercício materno modula de forma significativa a expressão de marcadores da biogênese e dinâmica mitocondrial na prole em diferentes tecidos. Essas alterações sugerem uma melhora na qualidade do pool mitocondrial, visto que os processos de biogênese, fusão e fissão estão relacionados com a manutenção da função mitocondrial e melhora da capacidade oxidativa.

Neste trabalho, também observamos a expressão aumentada de *Fndc5* no cerebelo da prole de mães submetidas ao exercício durante a gestação. Esse achado sugere que o exercício materno influencia vias moleculares associadas à neuroplasticidade, uma vez que, após a tradução, a proteína FNDC5 é clivada, originando a irisina, uma miocina secretada sobretudo pelo músculo esquelético durante o exercício. A irisina, por sua vez, atua no sistema nervoso por meio da regulação do eixo irisina-BDNF, favorecendo os processos de neurogênese e neuroplasticidade. Durante o exercício físico, o aumento nos níveis de Ca^{2+} estimula a fosforilação de AMPK e a ativação de PGC-1α, levando ao aumento da expressão de *Fndc5.* Wrann e colaboradores (2013) observaram expressão aumentada de *Fndc5* no hipocampo de camundongos após 30 dias de exercício de corrida voluntário. Também foi observado que camundongos knockout para *Pgc-1α* apresentaram redução de 32% na expressão cerebral de

Fndc5. Em modelo *in vitro*, a expressão forçada de *Pgc-1α* em neurônios corticais primários resultou em aumento da expressão de *Fndc5.* Além disso, verificou-se que a administração periférica de FNDC5, com consequente aumento de irisina circulante, elevou a expressão de *Bdnf* no hipocampo de camundongos. Esses achados demonstram que FNDC5 regula positivamente BDNF e depende de PGC-1α para sua ativação, corroborando o papel do exercício físico na plasticidade cerebral.

Durante a gestação, as concentrações de irisina circulante aumentam. Entretanto, condições como pré-eclampsia e diabetes mellitus gestacional foram associadas a níveis reduzidos de irisina em comparação a gestações saudáveis (Drewlo et al., 2020). Nesse sentido, o exercício materno funciona como um estímulo adicional para a liberação de irisina e está associado à melhora dos marcadores de homeostase da glicose em gestantes (Pahlavani et al., 2023). Szumilewicz e colaboradores (2019) avaliaram a resposta aguda nos níveis séricos de irisina após uma única sessão de 60 minutos de exercício em gestantes que haviam participado de um programa de treinamento por 6 semanas (grupo treinamento), em comparação a gestantes que não realizaram exercício desde o início da gestação (grupo controle). O grupo treinamento apresentou aumento nos níveis de irisina 30 minutos após a sessão de exercício, o qual foi correlacionado com um perfil mais baixo de colesterol total, demonstrando que o treinamento prévio modula a os níveis de irisina e o metabolismo lipídico durante a gestação. Apesar dos efeitos benéficos do exercício durante a gestação e do aumento de irisina observados nas mães, ainda existem lacunas na literatura quanto à compreensão do metabolismo da irisina na prole decorrente do exercício materno. A maioria dos estudos com modelo de exercício materno concentrou-se na avaliação do metabolismo do BDNF na prole. Esses trabalhos relataram aumento dos níveis da proteína no hipocampo de machos adolescentes (DPN 34) (Tosta et al., 2024) e adultos (DPN 60) (Gomes Da Silva et al., 2016), além de maior expressão de *Bdnf* no hipocampo ao nascer (DPN 0), efeito associado à melhoria da capacidade de aprendizagem

espacial (Parnpiansil, 2003). Em nossos achados, observamos maior expressão de *Fndc5* no cerebelo da prole. Estudos imuno-histoquímicos com roedores revelaram que as células de Purkinje do cerebelo são imunorreativas ao FNDC5 e a irisina (Dun et al., 2013). Em síntese, nossos resultados estão alinhados aos dados na literatura, indicando que o exercício físico materno durante a gestação atua como um mecanismo de programação neurometabólica e influencia a expressão de *Fndc5* no cerebelo da prole feminina. A modulação do eixo FNDC5-Irisina-BDNF é desencadeada pelo exercício físico. Durante a gestação, essa intervenção é benéfica e pode favorecer processos de neuroplasticidade na prole.

O aumento na expressão de genes relacionados ao metabolismo e à dinâmica induzido pelo exercício materno não resultou em maior conteúdo proteico no cerebelo da prole. Esse achado sugere que, embora haja estímulo à síntese de mRNA, nem todo mRNA está sendo efetivamente traduzido em proteína. Após a expressão de mRNA, ocorrem mecanismos de regulação pós-transcricional que controlam tanto a produção quanto a degradação das proteínas. Assim, o aumento de mRNA nem sempre se traduz em um aumento do conteúdo proteico proporcionalmente. Entre os possíveis cenários regulatórios estão o atraso temporal entre transcrição e tradução ou a rápida degradação da proteína recém sintetizada (Becker et al., 2018). Além disso, o aumento de mRNA sem aumento do conteúdo proteico pode refletir um preparo para uma tradução futura. Este mecanismo, conhecido como "tradução sob demanda", garante que as proteínas possam ser rapidamente produzidas em resposta a sinais específicos, sem a necessidade de síntese contínua (Liu et. al, 2016). De modo geral, a tradução do mRNA é modulada por mecanismos pós-transcricionais, que determinam a quantidade de transcritos e o conteúdo proteico e o mRNA acumulado pode permanecer em estado de espera para posterior tradução em uma proteína ativa.

Nossos resultados evidenciam um efeito sexo-dependente do exercício materno, com a prole feminina apresentando regulações mitocondriais no cerebelo, o que sugere uma maior

sensibilidade desse sexo às adaptações mitocondriais induzidas pelo exercício materno. Entretanto, uma limitação do nosso estudo é a ausência de avaliação em outras idades da prole. Dessa forma, não podemos descartar a possibilidade de que a prole masculina manifeste adaptações mitocondriais em momentos posteriores do desenvolvimento. Outra hipótese é que as adaptações induzidas pelo exercício materno na prole masculina ocorram em outras vias metabólicas. Estudos utilizando modelo de natação durante a gestação já demonstraram efeitos sexo-dependentes no desenvolvimento cognitivo da prole, evidenciando melhora da memória espacial em machos, em comparação às fêmeas, na vida adulta (Sanches et al., 2021). Um estudo do nosso grupo de pesquisa também demonstrou que o exercício materno de natação melhora a memória espacial e de trabalho na prole masculina na vida adulta (Klein et al., 2018). Esses estudos sugerem uma modulação da memória na prole masculina proveniente do exercício materno.

Em síntese, as adaptações bioquímicas induzidas pelo exercício físico materno durante a gestação no cerebelo da prole fêmea sugerem uma neuroplasticidade adaptativa, potencialmente favorecendo maior neuroproteção e aprimoramento da função motora.

5 CONCLUSÃO

De forma integrada, nossos achados demonstram o potencial efeito do exercício materno de natação durante a gestação como uma intervenção não farmacológica eficaz para promoção de saúde na prole. Observamos que o exercício materno é capaz de programar precocemente a expressão de genes envolvidos na biogênese e dinâmica mitocondrial, bem como na neuroplasticidade, no cerebelo da prole na vida precoce, de maneira sexo-dependente. Além disso, verificamos que a regulação transcricional não foi acompanhada por alterações correspondentes no conteúdo proteico, sugerindo a atuação de mecanismos pós-transcricionais.

6 PERSPECTIVAS

Como perspectivas, pretendemos ampliar a avaliação do metabolismo cerebelar para diferentes fases da vida da prole, a fim de verificar se os efeitos do exercício materno durante a gestação sobre a expressão de genes relacionados ao metabolismo e à dinâmica mitocondrial persistem na vida adulta. Além disso, serão investigadas as vias relacionadas à irisina e ao BDNF no modelo experimental, buscando elucidar mecanismos endócrinos e neurotróficos envolvidos na programação neurometabólica induzida pelo exercício materno. Adicionalmente, planejamos avaliar o imunoconteúdo de proteínas com atuação nuclear em frações nucleares isoladas, por meio de Western blotting, com o objetivo de verificar sua ativação. Por fim, abordagens integrativas de transcriptômica, metabolômica e proteômica serão conduzidas na placenta e no cérebro da prole exposta ao exercício materno, permitindo uma compreensão mais abrangente das vias de sinalização envolvidas.

REFERÊNCIAS

ACOG. Physical Activity and Exercise During Pregnancy and the Postpartum Period. v. 135, abr. 2020.

ANNESLEY, Sarah J.; FISHER, Paul R. Mitochondria in Health and Disease. **Cells**, v. 8, n. 7, p. 680, 5 jul. 2019.

AUGUST, P. M. *et al.* Effect of Maternal Exercise on Diet-induced Redox Imbalance in Hippocampus of Adult Offspring. **Neuroscience**, v. 437, p. 196–206, jun. 2020.

BALE, Tracy L. *et al.* Early Life Programming and Neurodevelopmental Disorders. **Biological Psychiatry**, v. 68, n. 4, p. 314–319, ago. 2010.

BALE, Tracy L. Epigenetic and transgenerational reprogramming of brain development. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 16, n. 6, p. 332–344, jun. 2015.

BARKER, D. J. P. *et al.* WEIGHT IN INFANCY AND DEATH FROM ISCHAEMIC HEART DISEASE. **The Lancet**, v. 334, n. 8663, p. 577–580, 9 set. 1989.

BARKER, D. J. P. The developmental origins of well–being. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences**, v. 359, n. 1449, p. 1359–1366, 29 set. 2004.

BECKER, Kolja *et al.* Quantifying post-transcriptional regulation in the development of Drosophila melanogaster. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, p. 4970, 26 nov. 2018.

CARDANHO-RAMOS, Carlos; MORAIS, Vanessa Alexandra. Mitochondrial Biogenesis in Neurons: How and Where. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 23, p. 13059, 2 dez. 2021.

CAROLAN-OLAH, Mary; DUARTE-GARDEA, Maria; LECHUGA, Julia. A critical review: early life nutrition and prenatal programming for adult disease. **Journal of Clinical Nursing**, v. 24, n. 23–24, p. 3716–3729, dez. 2015.

CASANOVA, Amaloha *et al.* Mitochondria: It is all about energy. **Frontiers in Physiology**, v. 14, p. 1114231, 25 abr. 2023.

CHAKRABARTY, Ram Prosad; CHANDEL, Navdeep S. Beyond ATP, new roles of mitochondria. **The Biochemist**, v. 44, n. 4, p. 2–8, 30 ago. 2022.

CHUNG, Eunhee *et al.* Maternal exercise upregulates mitochondrial gene expression and increases enzyme activity of fetal mouse hearts. **Physiological Reports**, v. 5, n. 5, p. e13184, mar. 2017.

CLANCY, Barbara *et al.* Extrapolating brain development from experimental species to humans. **NeuroToxicology**, v. 28, n. 5, p. 931–937, set. 2007.

COLLIER, Jack J. *et al.* Mitochondrial signalling and homeostasis: from cell biology to neurological disease. **Trends in Neurosciences**, v. 46, n. 2, p. 137–152, fev. 2023.

CORRÊA, Marcio Gonçalves *et al.* Biochemical neuroplasticity in the cerebellum after physical exercise: Systematic review and meta-analysis. **PLOS One**, v. 20, n. 8, p. e0309259, 1 ago. 2025.

DAI, Wenting; JIANG, Lei. Dysregulated Mitochondrial Dynamics and Metabolism in Obesity, Diabetes, and Cancer. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, p. 570, 3 set. 2019.

DE LORENZO, Antonino *et al.* Why primary obesity is a disease? **Journal of Translational Medicine**, v. 17, n. 1, p. 169, dez. 2019.

DING, Lu *et al.* Maternal Exercise Impacts Offspring Metabolic Health in Adulthood: A Systematic Review and Meta-Analysis of Animal Studies. **Nutrients**, v. 15, n. 12, p. 2793, 19 jun. 2023.

DREWLO, Sascha *et al.* Irisin induces trophoblast differentiation via AMPK activation in the human placenta. **Journal of Cellular Physiology**, v. 235, n. 10, p. 7146–7158, out. 2020.

DUN, S. L. *et al.* Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. **Neuroscience**, v. 240, p. 155–162, jun. 2013.

ESTERAS, Noemí; ABRAMOV, Andrey Y. Nrf2 as a regulator of mitochondrial function: Energy metabolism and beyond. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 189, p. 136–153, ago. 2022.

FERREIRA, Sandra Roberta G. *et al.* Determinants of obesity in Latin America. **Nature Metabolism**, v. 6, n. 3, p. 409–432, 4 mar. 2024.

FRAGOSO, Jéssica *et al.* Maternal physical activity-induced adaptive transcriptional response in brain and placenta of mothers and rat offspring. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v. 11, n. 2, p. 108–117, abr. 2020.

GIACOMELLO, Marta *et al.* The cell biology of mitochondrial membrane dynamics. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 21, n. 4, p. 204–224, abr. 2020.

GLUCKMAN, Peter D.; HANSON, Mark A. Developmental Origins of Disease Paradigm: A Mechanistic and Evolutionary Perspective. **Pediatric Research**, v. 56, n. 3, p. 311–317, set. 2004.

GLUCKMAN, Peter D.; HANSON, Mark A.; LOW, Felicia M. The role of developmental plasticity and epigenetics in human health. **Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews**, v. 93, n. 1, p. 12–18, mar. 2011.

GOMES DA SILVA, Sérgio *et al.* Maternal Exercise during Pregnancy Increases BDNF Levels and Cell Numbers in the Hippocampal Formation but Not in the Cerebral Cortex of Adult Rat Offspring. **PLOS ONE**, v. 11, n. 1, p. e0147200, 15 jan. 2016.

HALES, C. Nicholas; BARKER, David J. P. The thrifty phenotype hypothesis. **British Medical Bulletin**, v. 60, n. 1, p. 5–20, 1 nov. 2001.

HARRIS, Johan E.; BAER, Lisa A.; STANFORD, Kristin I. Maternal Exercise Improves the Metabolic Health of Adult Offspring. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 29, n. 3, p. 164–177, mar. 2018.

HOFFMANN, Anke; SPENGLER, Dietmar. The Mitochondrion as Potential Interface in Early-Life Stress Brain Programming. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 12, p. 306, 6 dez. 2018.

KLEIN, Caroline Peres *et al.* Physical Exercise During Pregnancy Prevents Cognitive Impairment Induced by Amyloid-β in Adult Offspring Rats. **Molecular Neurobiology**, v. 56, n. 3, p. 2022–2038, 2018.

KLEIN, Caroline Peres *et al.* Protective effect of maternal exercise against amyloid-β neurotoxicity in the male rat offspring's cerebellum. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v. 11, n. 5, p. 521–532, out. 2020.

KRASSOVSKAIA, Polina M. *et al.* Exercise during Pregnancy: Developmental Programming Effects and Future Directions in Humans. **International Journal of Sports Medicine**, v. 43, n. 02, p. 107–118, fev. 2022.

KUSUYAMA, Joji *et al.* Effects of maternal and paternal exercise on offspring metabolism. **Nature Metabolism**, v. 2, n. 9, p. 858–872, 14 set. 2020.

LACAGNINA, Salvatore. The Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). **American Journal of Lifestyle Medicine**, v. 14, n. 1, p. 47–50, jan. 2020.

LINNÉR, Agnes; ALMGREN, Malin. Epigenetic programming—The important first 1000 days. **Acta Paediatrica**, v. 109, n. 3, p. 443–452, mar. 2020.

LIU, Yansheng; BEYER, Andreas; AEBERSOLD, Ruedi. On the Dependency of Cellular Protein Levels on mRNA Abundance. **Cell**, v. 165, n. 3, p. 535–550, abr. 2016.

MARCELINO, T. B. *et al.* Evidences that maternal swimming exercise improves antioxidant defenses and induces mitochondrial biogenesis in the brain of young Wistar rats. **Neuroscience**, v. 246, p. 28–39, ago. 2013.

MARQUES-ALEIXO, I. *et al.* Physical exercise mitigates doxorubicin-induced brain cortex and cerebellum mitochondrial alterations and cellular quality control signaling. **Mitochondrion**, v. 26, p. 43–57, jan. 2016.

MCMULLEN, Sarah; MOSTYN, Alison. Animal models for the study of the developmental origins of health and disease: Workshop on 'Nutritional models of the developmental origins of adult health and disease'. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 68, n. 3, p. 306–320, ago. 2009.

MEMME, Jonathan M. *et al.* Exercise and mitochondrial health. **The Journal of Physiology**, v. 599, n. 3, p. 803–817, fev. 2021.

MIGOWSKI, Arn; TAVARES LAMEIRO DA COSTA, Gustavo. Análise Temporal da Prevalência da Obesidade e do Sobrepeso no Brasil entre 2006 e 2023: Evidências a partir dos dados do Vigitel. **OnScience**, v. 2, n. 1, p. e00104, 29 jan. 2024.

MIGUEL, Patrícia M. *et al.* Early environmental influences on the development of children's brain structure and function. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 61, n. 10, p. 1127–1133, out. 2019.

NAGPAL, Taniya S.; MOTTOLA, Michelle F. Physical activity throughout pregnancy is key to preventing chronic disease. **Reproduction**, v. 160, n. 5, p. R111–R118, nov. 2020.

PAHLAVANI, Hamed Alizadeh *et al.* Physical exercise for a healthy pregnancy: the role of placentokines and exerkines. **The Journal of Physiological Sciences**, v. 73, n. 1, p. 30, 2023.

PARK, Jong-won *et al.* Maternal exercise during pregnancy affects mitochondrial enzymatic activity and biogenesis in offspring brain. **International Journal of Neuroscience**, v. 123, n. 4, p. 253–264, 11 fev. 2013.

PARNPIANSIL, P. Exercise during pregnancy increases hippocampal brain-derived neurotrophic factor mRNA expression and spatial learning in neonatal rat pup. **Neuroscience Letters**, 24 set. 2003.

PENKLER, M. *et al.* DOHaD in science and society: emergent opportunities and novel responsibilities. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v. 10, n. 3, p. 268–273, jun. 2019.

QUINTANA-CABRERA, Rubén; SCORRANO, Luca. Determinants and outcomes of mitochondrial dynamics. **Molecular Cell**, v. 83, n. 6, p. 857–876, mar. 2023.

RAMÍREZ, Victoria *et al.* Developmental Programming in Animal Models: Critical Evidence of Current Environmental Negative Changes. **Reproductive Sciences**, v. 30, n. 2, p. 442–463, fev. 2023.

REDDY, Ishitha; YADAV, Yamini; DEY, Chinmoy Sankar. Cellular and Molecular Regulation of Exercise—A Neuronal Perspective. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 43, n. 4, p. 1551–1571, maio 2023.

REN, Jing *et al.* The roles of the gut microbiota, metabolites, and epigenetics in the effects of maternal exercise on offspring metabolism. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 327, n. 6, p. E760–E772, 1 dez. 2024.

ROSEBOOM, Tessa J. *et al.* Hungry in the womb: What are the consequences? Lessons from the Dutch famine. **Maturitas**, v. 70, n. 2, p. 141–145, out. 2011.

SABARATNAM, Rugivan; WOJTASZEWSKI, Jørgen F. P.; HØJLUND, Kurt. Factors mediating exercise-induced organ crosstalk. **Acta Physiologica**, v. 234, n. 2, p. e13766, fev. 2022.

SANCHES, E. F. *et al.* Pregnancy swimming prevents early brain mitochondrial dysfunction and causes sex-related long-term neuroprotection following neonatal hypoxia-ischemia in rats. **Experimental Neurology**, v. 339, p. 113623, maio 2021.

SILVEIRA, Patrícia P. *et al.* Origens desenvolvimentistas da saúde e da doença (DOHaD). **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 6, dez. 2007.

SIMÕES, Taynãna César *et al.* Prevalências de doenças crônicas e acesso aos serviços de saúde no Brasil: evidências de três inquéritos domiciliares. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, n. 9, p. 3991–4006, set. 2021.

SON, Jun Seok *et al.* Maternal Inactivity Programs Skeletal Muscle Dysfunction in Offspring Mice by Attenuating Apelin Signaling and Mitochondrial Biogenesis. **Cell Reports**, v. 33, n. 9, p. 108461, dez. 2020.

STEVANOVIĆ-SILVA, Jelena *et al.* Exercise performed during pregnancy positively modulates liver metabolism and promotes mitochondrial biogenesis of female offspring in a rat model of diet-induced gestational diabetes. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1868, n. 11, p. 166526, nov. 2022.

STEVANOVIĆ-SILVA, Jelena *et al.* Gestational Exercise Antagonises the Impact of Maternal High-Fat High-Sucrose Diet on Liver Mitochondrial Alterations and Quality Control Signalling in Male Offspring. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 20, n. 2, p. 1388, 12 jan. 2023.

SUZUKI, K. The developing world of DOHaD. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v. 9, n. 3, p. 266–269, jun. 2018.

SZUMILEWICZ, Anna *et al.* Acute Postexercise Change in Circulating Irisin Is Related to More Favorable Lipid Profile in Pregnant Women Attending a Structured Exercise Program and to Less Favorable Lipid Profile in Controls: An Experimental Study with Two Groups. **International Journal of Endocrinology**, v. 2019, p. 1–11, 28 fev. 2019.

TARI, Atefe R. *et al.* Neuroprotective mechanisms of exercise and the importance of fitness for healthy brain ageing. **The Lancet**, v. 405, n. 10484, p. 1093–1118, mar. 2025.

TOSTA, Andréa *et al.* Effects of Gestational Exercise on Nociception, BDNF, and Irisin Levels in an Animal Model of ADHD. **Neuroscience**, v. 543, p. 37–48, abr. 2024.

TREWIN, Adam; BERRY, Brandon; WOJTOVICH, Andrew. Exercise and Mitochondrial Dynamics: Keeping in Shape with ROS and AMPK. **Antioxidants**, v. 7, n. 1, p. 7, 6 jan. 2018.

VENEZIA, Andrew C. *et al.* Lifelong parental voluntary wheel running increases offspring hippocampal Pgc-1α mRNA expression but not mitochondrial content or Bdnf expression. **NeuroReport**, v. 26, n. 8, p. 467–472, 27 maio 2015.

WANG, Kun *et al.* Exercise benefits yourself and your offspring: a mini-review. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 13, p. 1606790, 30 maio 2025.

WORLD OBESITY FEDERATION. **World Obesity Atlas 2024: obesity and its consequences**. , mar. 2024.

WRANN, Christiane D. *et al.* Exercise Induces Hippocampal BDNF through a PGC-1α/FNDC5 Pathway. **Cell Metabolism**, v. 18, n. 5, p. 649–659, nov. 2013.

WRANN, Christiane D. FNDC5/Irisin – Their Role in the Nervous System and as a Mediator for Beneficial Effects of Exercise on the Brain. **Brain Plasticity**, v. 1, n. 1, p. 55–61, jun. 2015.

ANEXOS

Anexo I – Carta de Aprovação da CEUA

U F R G S
UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL

PRO-REITORIA DE PESQUISA

Comissão De Ética No Uso De Animais

CEUA UFRGS

CARTA DE APROVAÇÃO

Comissão De Ética No Uso De Animais analisou o projeto:

Número: 37628
Título: Investigação dos mecanismos epigenéticos na programação neurometabólica da prole de ratas submetidas ao exercício aeróbico durante a gestação

Vigência: 01/01/2020 à 31/12/2022

Pesquisadores:

Equipe UFRGS:

CRISTIANE MATTE - coordenador desde 01/01/2020
BARBARA MARINO DAL MAGRO - Aluno de Mestrado desde 01/01/2020

Comissão De Ética No Uso De Animais aprovou o mesmo , em reunião realizada em 04/11/2019 - Plenarinho - Andar Térreo do Prédio da Reitoria - Campus Centro UFRGS - Bairro Farroupilha - Porto Alegre/RS, em seus aspectos éticos e metodológicos, para a utilização de 10 ratos Wistar machos adultos para o acasalamento com 20 fêmeas adultas de 90 dias de idade e peso aproximado entre 250 e 300 g, provenientes do Centro de Reprodução e Experimentação Animal da UFRGS; de acordo com os preceitos das Diretrizes e Normas Nacionais e Internacionais, especialmente a Lei 11.794 de 08 de novembro de 2008, o Decreto 6899 de 15 de julho de 2009, e as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), que disciplinam a produção, manutenção e/ou utilização de animais do filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem) em atividade de ensino ou pesquisa.

Porto Alegre, Quinta-Feira, 21 de Novembro de 2019

ALEXANDRE TAVARES DUARTE DE OLIVEIRA
Coordenador da comissão de ética