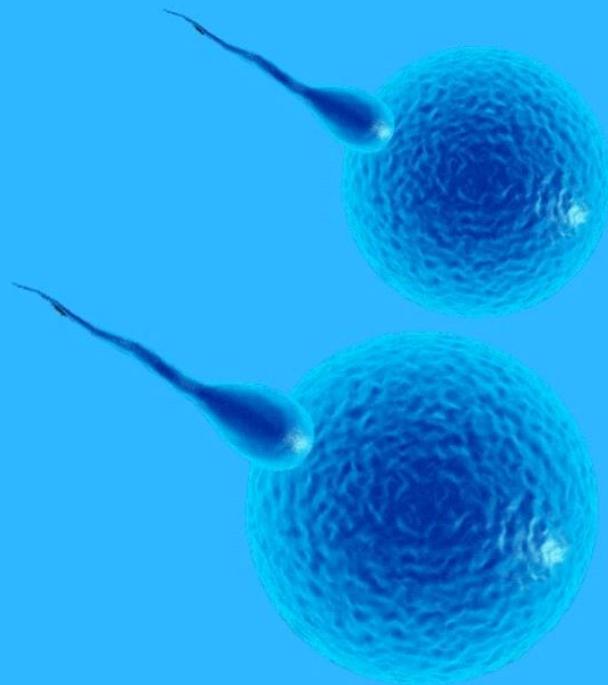




Emanuel Isaque Cordeiro da Silva



Desenvolvimento Embrionário e Diferenciação Sexual



1.

DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO E DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

E. I. C. da Silva¹

*Departamento de Agropecuária – IFPE Campus Belo Jardim
Departamento de Zootecnia – UFRPE sede*

1.1 INTRODUÇÃO

O sexo foi definido como a soma das diferenças morfológicas, fisiológicas e psicológicas que distinguem o macho da fêmea permitindo a reprodução sexual e assegurando a continuidade das espécies.

Os processos de diferenciação sexual são realizados durante o desenvolvimento embrionário, onde ocorre a proliferação, diferenciação e maturação das células germinativas e primordiais, precursoras de ovócitos e espermatozoides em fêmeas e machos, respectivamente. Assim, os embriões machos e fêmeas iniciam o seu desenvolvimento de forma semelhante, de modo que em ambos os sexos se estabelecem em estruturas idênticas a partir das quais se formarão os órgãos reprodutores correspondentes a cada sexo. O conhecimento da origem e do desenvolvimento do aparelho genital é indispensável para entender sua função e as alterações que produzem infertilidade ou esterilidade.

1.2 DETERMINAÇÃO DO SEXO CROMOSSÔMICO

Nos mamíferos, o sexo cromossômico é determinado no momento da fertilização, quando um óvulo, que contém um cromossomo X, é fecundado por um espermatozoide portador de um cromossomo X ou um cromossomo Y. No primeiro caso, o complemento

¹ Tec^o em Agropecuária, normalista e acadêmico em Zootecnia. Pesquisador IPA. Colaborador do DEPAgro do IFPE Belo Jardim. Prof. visitante do CAp da UFPE. Endereço para correspondência: eics@discente.ifpe.edu.br ou emanuel.isaque@ufrpe.br. WhatsApp: (82)98143-8399.

cromossômico seria XX, o que originaria uma fêmea (sexo homogamético), e no segundo daria como resultado um macho com a fórmula cromossômica XY (sexo heterogâmico).

1.3 A GÔNADA INDIFERENCIADA

A primeira manifestação das gônadas se aprecia no embrião em forma de um par de eminências longitudinais chamadas cristas ou dobras gonodais, situadas em ambos os lados da linha média entre os mesonefros (rins em desenvolvimento) e do mesentério dorsal.

Nos embriões dos mamíferos, as células germinativas primordiais (CGP) manifestam-se em estágios precoces do desenvolvimento, podendo ser detectadas pela primeira vez na metade da gastrulação. As CGP são células grandes, de citoplasma claro e núcleo grande e redondo, localizadas na parede do saco vitelino, perto do alantoide. Essas células possuem grande capacidade de proliferação e vão migrar desde o endoderma do intestino e o epitélio do saco vitelino, através do mesentério, até as cristas gonodais. Isso ocorre por volta do 26º dia da gestação no bovino. Sua migração realiza-se graças aos movimentos de translocação passiva e deslocamento ameboide ativo. Desconhece-se o mecanismo pelo qual estas células são dirigidas para as cristas gonodais, porém foram estudadas algumas moléculas que se expressam durante sua migração e que poderiam desempenhar um papel importante na diferenciação deste tipo celular. A fosfatase alcalina é uma enzima que tem sido usada como marcador de CGP para determinar a sua origem e migração. Num estudo recente, foi inserido um marcador fluorescente que se exprime unicamente nas células germinativas primordiais de embriões transgênicos, e utilizando este marcador e a fosfatase alcalina determinou-se a origem e o padrão de migração destas células. O primeiro sinal de diferenciação das células germinativas primordiais é a expressão de fosfatase alcalina, e esta apareceu pela primeira vez na parte mais posterior da linha primitiva. No sétimo dia de desenvolvimento no embrião do camundongo, o endoderma visceral (AF+) é substituído pelo endoderma definitivo (AF-) originado na parte anterior da linha primitiva.

O fator de transcrição Oct-4 é expresso nas CGP de ambos os sexos, pelo que acredita-se estar envolvido na manutenção da totipotencialidade das células. O receptor tirosina quinase, cujo ligante é o fator de Steel, é outra das moléculas que expressam as CGP. Tem sido demonstrado que este receptor possui um papel muito importante na sobrevivência deste tipo celular. Existem outros fatores que promovem a sobrevivência e/ou proliferação de CGP *in vitro*. Em experiências realizadas com o fator de transformação beta I (TGFβ-I), observou-se que este tem um efeito negativo sobre a

proliferação das CGP. Outra atividade que tem sido postulada a este fator é o de um agente quimioatraente que possivelmente possa direcionar a migração destas células para a gônada.

a) Um formado pelas células germinativas primordiais (precursoras dos gametas masculinos ou femininos), rodeadas de células somáticas das quais posteriormente se derivarão as células de Sertoli no macho e as células da granulosa na fêmea.

b) O tecido que formará o estroma da gônada: tecido conjuntivo, vasos sanguíneos e as células intersticiais com atividade esteroidogênica (células de Leydig no testículo e a teca interna do ovário).

As células somáticas do primórdio gonodal originam-se do mesoderma. Inicialmente são de três tipos: mesenquimáticas, mesoteliais e endoteliais. As células mesenquimáticas e mesoteliais iniciam grande atividade proliferativa ao chegar as CGP. Observa-se então uma condensação de células de origem mesotelial e mesenquimatoso que forma um agregado compacto denominado "blastema gonodal". A partir deste primórdio embrionário, diferenciam-se dois tecidos gonodais: os cordões sexuais e o estroma. Os cordões sexuais são arranjos epiteliais que se encontram delimitados por uma folha basal, e dentro deles encontramos as CGP. Por sua vez, no estroma encontram-se células do tipo mesenquimático e vasos sanguíneos.

Neste momento, as gônadas são indiferenciadas e bipotencialmente sexuais, sendo impossível diferenciar, morfológicamente, uma gônada masculina de uma feminina, mas no caso dos machos genéticos já existe uma diferenciação da gônada a nível molecular. Nesta fase já se encontram presentes as estruturas das quais se desenvolvem os dutos mesonéfricos ou de Wolff precursores do aparelho genital masculino e os dutos paramesonéfricos ou de Müller que darão origem ao aparelho reprodutor feminino.

Há uma série de fatores envolvidos no desenvolvimento precoce da gônada, entre os quais o fator esteroidogênico I (SFI: Steroidogenic fator 1), que é um membro da subfamília de receptores nucleares, receptores órfãos. Este fator de transcrição tem um local de ligação ao DNA composto por dois dedos-de-Zinc. O SFI foi identificado como um ativador de genes envolvidos na biossíntese de esteroides em diferentes células. O SFI está presente durante o desenvolvimento embrionário em regiões associadas com funções endócrinas como gônadas, adrenais, pituitárias e hipotálamos. Os animais homozigotos para o gene SFI defeituoso, necessitam de gônadas e adrenais e têm a função gonadotrófica alterada. Os ratos sem SFI carecem de gonadotrofos e têm um desenvolvimento anormal do núcleo ventro-medial do hipotálamo; em particular as gônadas deixam de se desenvolver entre os dias 11 a 15 e degeneram-se por apoptose. No

entanto, a crista genital forma-se e é colonizada pelas células germinativas, o que indica que estas continuam a receber o sinal adequado para a sua migração. Portanto, o SFI não está envolvido no desenvolvimento precoce da gônada e do sistema urogenital, mas parece estar envolvido na manutenção do crescimento das células somáticas presentes na gônada indiferenciada.

O gene associado ao tumor de Wilms (WTI: Wilm's tumor Associated) está envolvido no desenvolvimento da gônada e do rim. Durante o desenvolvimento embrionário, WTI se expressa em todo o mesoderma intermediário e posteriormente na gônada indiferenciada, bem como no rim em formação. WTI regula o sinal indutivo do mesênquima para o epitélio celômico dos mesonefros. Se este for o caso, então WTI é responsável pelo crescimento da crista genital ao dirigir a entrada do epitélio celômico. Dado que estas células darão origem às células de Sertoli, a carência de WTI pode causar o desenvolvimento de embriões XY como fêmeas simplesmente porque não se formam as células de Sertoli.

Em geral, todos os genes importantes na diferenciação do mesoderma intermediário e do sistema urogenital intervêm no desenvolvimento da gônada precoce.

1.4 DIFERENCIAÇÃO GONODAL

O desenvolvimento das gônadas e ductos genitais descritos até o momento, é o mesmo para ambos os sexos. Igualmente, os genes descritos, que estão envolvidos no desenvolvimento das gônadas, ductos genitais e migração das células germinativas, afetam igualmente os embriões com genótipo XX ou XY.

A gônada primitiva consiste anatomicamente de uma medula (interna) e uma crosta (externa), e de acordo com o local onde ocorre a colonização das células germinativas, diferenciara em testículo ou um ovário, respectivamente. Nos mamíferos, a primeira manifestação estrutural de diferenciação sexual é detectada na gônada dos machos, onde as células germinativas estão localizadas na medula.

A diferenciação do testículo inicia-se quando os cordões sexuais se separam do epitélio celômico como consequência dos arranjos produzidos por uma invasão do mesênquima e vasos sanguíneos que provoca a compactação dos cordões, agora denominados cordões testiculares. As células que rodeiam os cordões se achatam e formam as células mioides, que são responsáveis pela formação das membranas basais. As células do epitélio interno, ou seja, as células de Sertoli, têm duas funções principais: o suporte das CGP e a síntese da hormona antimulleriana, responsável pela regressão dos ductos de Müller e secretada durante o período de diferenciação sexual.

As células do estroma que rodeiam os cordões testiculares diferenciam-se para formar vários tipos de células: células mioides, fibroblastos, endotélio e células de Leydig, que são as mais importantes pela sua atividade endócrina. Posteriormente, os cordões testiculares dão origem aos túbulos seminíferos, que contêm o epitélio que produzirá os espermatozoides ao chegar à puberdade. Na fêmea, durante os estágios iniciais de diferenciação gonadal, não se observam mudanças em relação à gônada indiferenciada, só pode-se observar um certo crescimento devido à proliferação de células somáticas e germinativas. As células germinativas iniciam um período de proliferação, que termina com o início da meiose. Iniciada a meiose, dá-se o processo de foliculogênese; neste momento os cordões epiteliais se fragmentam, de tal maneira que cada ovócito fica rodeado de células epiteliais cobertas por uma folha basal fina (figura 1).

Para que a gônada primitiva se desenvolva em testículo é indispensável a presença do cromossoma Y, independentemente do número de cromossomas X que contenha o genoma de um indivíduo. O gene determinante do testículo encontra-se localizado no cromossoma Y, denominado *sry* em ratos e *SRY* em humanos.

O gene *sry* se expressa durante o desenvolvimento embrionário na crista genital de embriões de camundongos. A expressão é detectável no dia 10,5, pouco depois do aparecimento das cristas genitais, atinge o seu máximo durante o dia 11,5 e mantém-se até pouco depois de ocorrerem os primeiros sinais morfológicos de diferenciação testicular no dia 12,5. Este padrão de expressão é compatível com a teoria de que *sry* atua induzindo a ativação dos genes (figura 2) que conduzem ao desenvolvimento testicular, sem que exista a necessidade da expressão contínua de *sry* para manter a diferenciação do testículo após o dia 12,5.

Como mencionado anteriormente, a gônada primitiva é composta por vários tipos de células. No entanto, as células germinativas primordiais não são o local de expressão do *sry*, já que os embriões que necessitam de células germinativas mantêm a expressão de *sry* e desenvolvem o sexo gonadal normalmente. As células somáticas na gônada em desenvolvimento incluem também as células de suporte. Sabe-se que é nestas células que o *sry* é expresso para que se diferenciem em células de Sertoli, e a expressão transitória de *sry* indica que deve ativar a outros genes para a manutenção das células de Sertoli. Uma vez diferenciadas as células de Sertoli, elas se encarregarão da diferenciação do resto das células na gônada.

O fator *sry* é necessário para a diferenciação do testículo. Embora não se conheçam os genes que provavelmente regulam esse gene, estudos realizados em camundongos demonstram que este gene parece coordenar-se com certos genes autossômicos. Entre estes genes autossômicos, o *sox9*, que é produzido pelas células de Sertoli uma vez que são estimuladas por *sry*, de modo que *sox9* é um dos genes relacionados estruturalmente com *sry*. O *Sox9* funciona como um fator de transcrição, mas não se sabe se a proteína tem qualquer outra função estrutural; este gene exprime-se abundantemente nos condrócitos e está relacionado com defeitos do aparelho ósseo chamados displasia campomélica. Curiosamente, os pacientes XY com esta condição sofrem frequentemente de reversão do sexo. O *Sox9* é um dos poucos genes, além do *SRY*, do qual as mutações demonstraram interferir com a determinação sexual masculina. No entanto, apenas 75% dos pacientes com anomalias esqueléticas de tipo displasia campomélica têm reversão sexual e não foram encontrados casos de reversão sexual devido a um defeito de *Sox9* que não seja acompanhado de defeitos esqueléticos. Isso indica que o *Sox9* é apenas um membro da rede de genes que são ativados para determinar a diferenciação sexual, enquanto a rota que rege a condrogênese é mais sensível a perturbações deste. O momento em que se detecta a expressão do gene *Sox9* (11dpc em ratos) coincide com a máxima expressão de *sry*, o que poderia indicar a possibilidade de que *sry* regule positivamente a *Sox9*. De fato, na região do promotor de *Sox9* há um local de união ao que potencialmente se pode unir o *sry*. A expressão de *Sox9* durante a diferenciação sexual sugere um papel abaixo de *sry* na diferenciação das células de Sertoli.

O cromossoma X também é importante na diferenciação gonadal. O gene *DAX-I* foi isolado do locus *DSS* (*Dosage sensitive sex reversal*) do cromossoma X. *DAX-I* é parte da cascata de determinação sexual, mas não é necessário para a formação do testículo. *DAX-I* é um membro dos receptores nucleares conhecidos como receptores órfãos. Este gene demonstrou ser um poderoso repressor da transcrição de *SFI* e de vários genes. Os padrões de expressão de *DAX-I* são complementares daqueles de *SFI*, ambos expressos nas cristas genitais. Em resumo, dada a evidência exposta, desenvolveu-se a hipótese de que *DAX-I* é um antagonista de *sry*; esse antagonismo é dependente dos níveis relativos de *DAX-I* e *sry* e de um limiar que varia de espécie para espécie. A *DAX-I* foi classificada como o gene antitestículo.

Na fêmea (cariótipo XX) é importante que ocorra a inativação de um dos cromossomas sexuais X para que se mantenha o equilíbrio genético ao igualar o conteúdo de DNA dos cromossomas. Esse cromossoma inativado constitui o chamado corpúsculo

de Barr. No entanto, para que a meiose se realize, é necessário dos dois cromossomas X ativos nos ovócitos para assegurar a diferenciação ovárica e a fertilidade.

1.5 DIFERENCIAÇÃO DOS DUCTOS SEXUAIS

O embrião possui, além das gônadas indiferenciadas, dois sistemas de ductos: os de potencialidade masculina denominam-se ductos de Wolff ou mesonéfricos, e os de potencialidade feminina se chamam ductos de Müller ou paramesonéfricos (figura 1). Se a diferenciação gonadal levou à formação de um testículo, a partir do ducto mesonéfrico ou de Wolff se desenvolverão os ductos eferentes, o epidídimo, os ductos deferentes e as vesículas seminais.

As hormonas importantes no desenvolvimento do aparelho genital masculino são a testosterona, produzida pelas células de Leydig, e sua forma 5α reduzida, a 5α dihidrotestosterona. Acredita-se que a testosterona é responsável pela virilização dos ductos de Wolff, e a di-hidrotestosterona dos órgãos genitais externos.

No macho, os canais de Müller atrofiam-se devido à ação de uma hormona fetal de origem testicular denominada hormona inibidora das estruturas de Müller (HIM) ou hormona antimulleriana. Este processo começa assim que os cordões espermáticos se formam e se diferenciam as células de Sertoli. A existência de HIM foi proposta baseada em estudos realizados em bezerras freemartin, devido à existência de uma hormona responsável pela atresia dos ductos de Müller que na fêmea dá origem ao útero e aos ovidutos. Essa hormona provoca a involução do aparelho genital do bovino nas gestações gemelares nas quais os produtos de diferente sexo têm comunicação sanguínea por ter ocorrido a anastomose dos vasos de ambas as placentas (figura 3).

A HIM é uma glicoproteína pertencente à subfamília de $TGF\beta$, é expressa pelas células que darão origem às células de Sertoli e é um dos primeiros marcadores de diferenciação nestas células. A HIM é secretada na vida adulta pelas células de Sertoli no testículo e por células da granulosa no ovário. No rato a HIM é expressa-se no 12º dia em um teste padrão que segue muito de perto o aumento na expressão de *sry*. No macho, esta secreção de HIM continua durante a vida fetal e adulta, contudo os níveis de HIM declinam na puberdade devido a um aumento na secreção de testosterona.

Vários fatores intervêm na regulação do gene de HIM, incluindo os acima descritos SFI e Sox9. O gene HIM contém segmentos de DNA que são conservados em várias espécies de vertebrados. Existe um nexo de ligação para SFI, que ativa a transcrição de HIM. A mutação no local de ligação de SFI resulta em reversão do sexo em indivíduos XY incluindo genitais femininos normais, presença de um útero formado enfatizando a

importância de SFI na determinação sexual e na expressão de HIM. Embora SFI seja um bom candidato como regulador de HIM, é expresso em outras células, como as de Leydig e adrenais, que não expressam HIM. Em contrapartida, Sox9 é expresso unicamente nas células de Sertoli que são as produtoras de HIM. O gene HIM também tem umnexo de ligação para Sox9. Além disso, Sox9 pode atuar sinergicamente com SFI para promover a secreção de HIM. Ao contrário destes dois fatores de transcrição, DAX-I antagoniza a ação de Sox9 e provavelmente SFI sobre o promotor de HIM. Assim, para que as células de Sertoli secretem HIM, a transcrição de DAX-I deve diminuir.

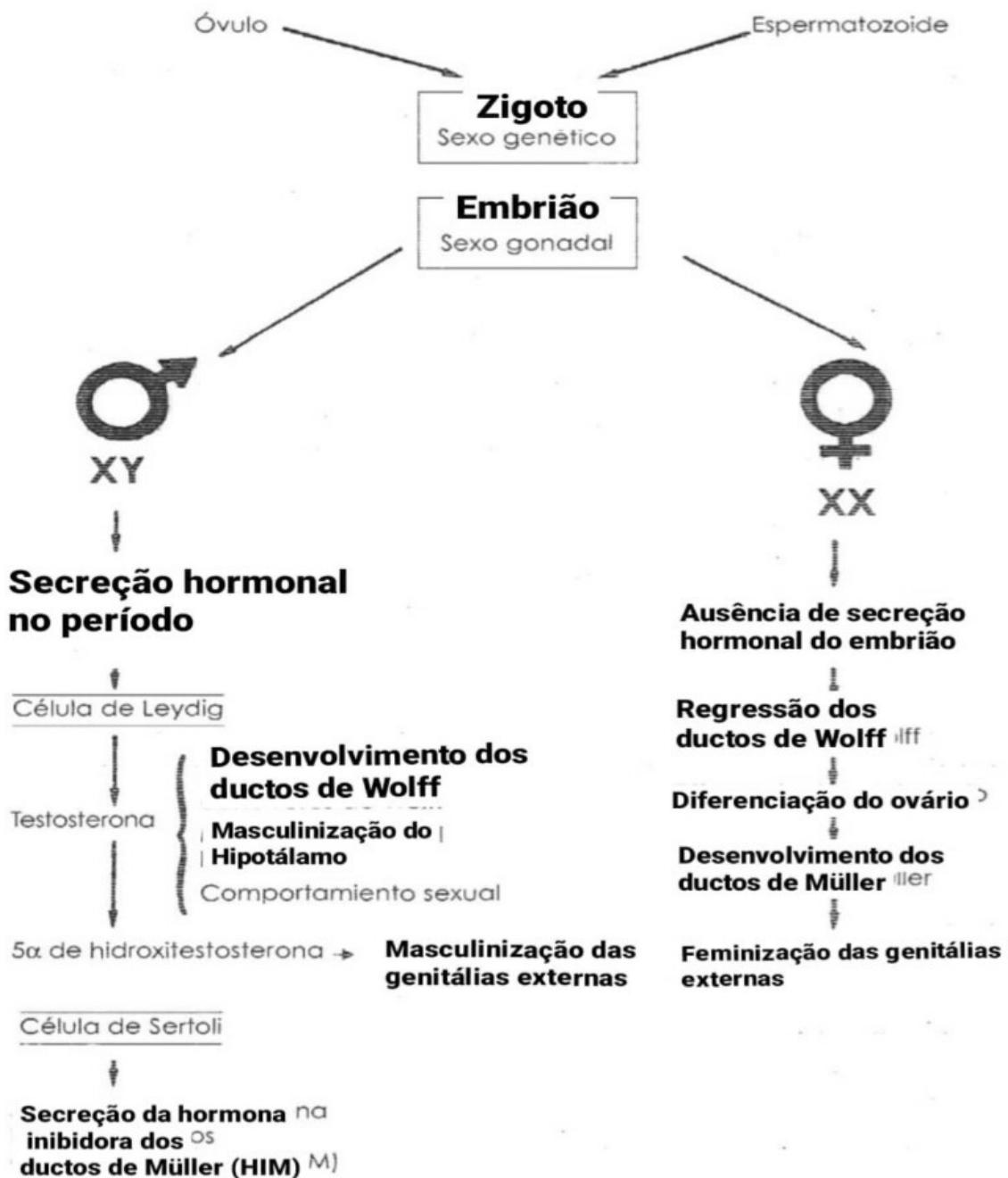


Figura 3: Representação da diferenciação dos órgãos genitais externos. Adaptado de BRONSON, 1989.

Os ductos de Wolff tornam-se o sistema de ejaculação do macho. A porção mais próxima dos testículos dá origem ao epidídimo, a parte central ao ducto deferente e a porção mais distal às vesículas seminais. A próstata e a parte membranosa da uretra do macho desenvolvem-se a partir da porção pélvica do seio urogenital. A virilização e diferenciação dos ductos de Wolff dependem da produção de testosterona pelo testículo. Quanto aos órgãos genitais externos do macho, o tubérculo genital é ampliado e as dobras uretrais se fundem para formar a uretra peniana. A fusão das dobras uretrais aproxima os tubérculos genitais para formar o escroto (figura 4).

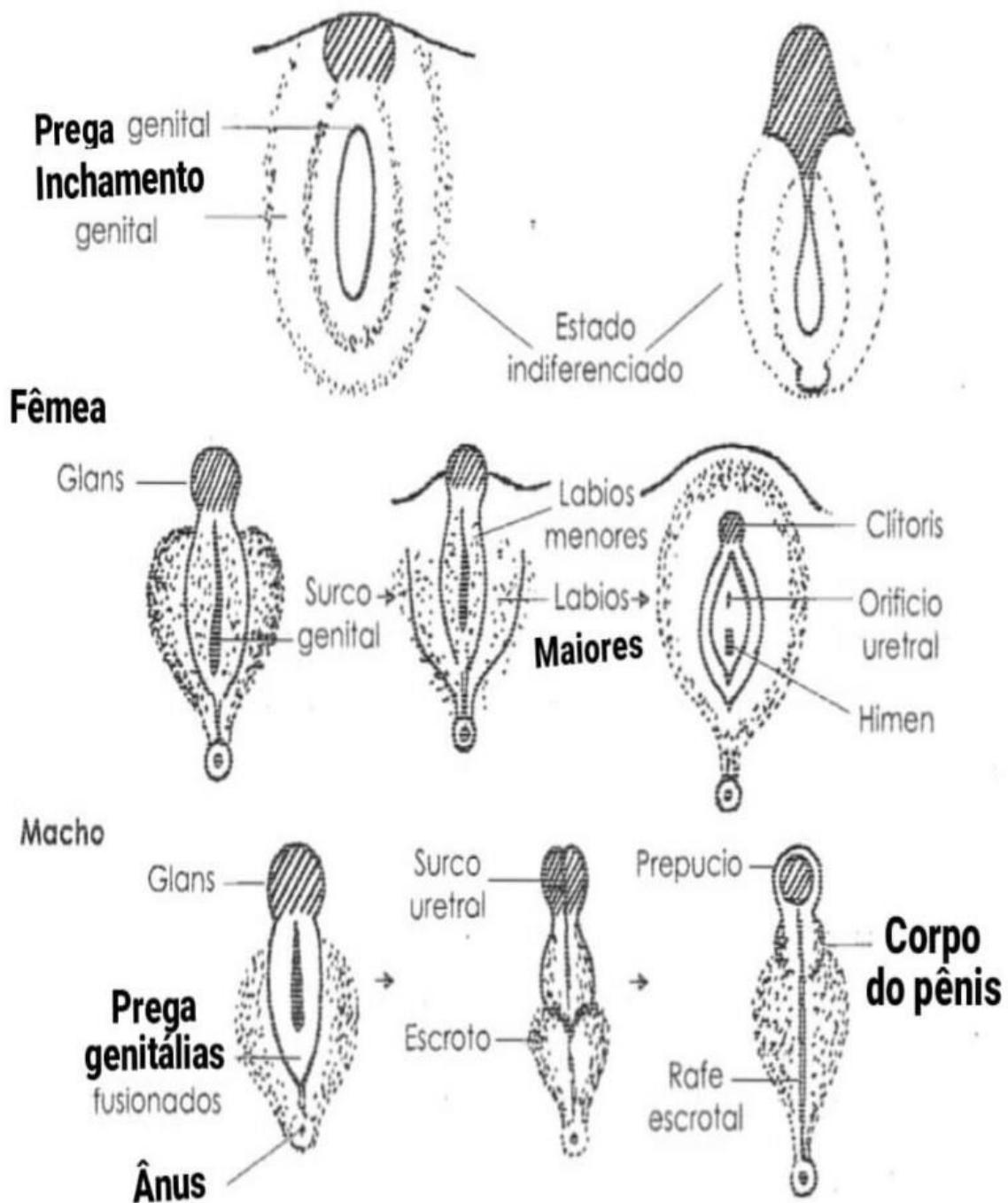


Figura 4: Diferenciação do aparelho genital da fêmea e do macho. Adaptado de KOOPMAN, 1989.

A diferenciação dos órgãos genitais da fêmea ocorre de forma passiva, já que a ausência de testículos e por isso da hormona inibidora dos ductos de Müller (HIM), assim como dos andrógenos virilizantes, favorece o desenvolvimento dos ductos de Müller, enquanto os de Wolff sofrem atrofia. A porção cefálica dos ductos de Müller dá origem aos ovidutos, que na sua terminação caudal se fundem com o útero. O contato dos ductos de Müller com o seio urogenital induz uma intensa proliferação celular que resulta na formação da área uterovaginal localizado entre o seio urogenital e os ductos de Müller. As células do prato uterovaginal proliferam e aumentam a distância entre as duas estruturas criando o espaço que formará a vagina quando o prato é canalizado e forma um lúmen. Em contraste com o que ocorre no macho, na fêmea a maior parte do seio urogenital se mantém exposta na superfície da abertura onde desembocam a vagina e a uretra. O tubérculo urogenital da fêmea tem um crescimento limitado e forma o clitóris.

A sequência de passos da diferenciação sexual do aparelho genital é resumida na tabela 1.

Tabela 1: Destino em desenvolvimento dos rudimentos sexuais dos fetos macho e fêmea dos mamíferos

Rudimento sexual	Macho	Fêmea
Gônada	Testículo	Ovário
Ductos de Müller (Paramesonéfricos)	Vestígios	Útero, parte da vagina, ovidutos
Ductos de Wolff (Mesonéfricos)	Ductos eferentes deferentes, epidídimo, vesículas seminais	Vestígios
Seio urogenital	Uretra, próstata, glândulas bulbouretrais	Parte da vagina, uretra, vestíbulo, glândulas vestibulares
Tubérculo genital	Pênis	Clitóris
Pregas vestibulares	Escroto	Lábios vulvares

Fonte: HAFEZ, 2004.

1.6 DIFERENCIAÇÃO SEXUAL DO HIPOTÁLAMO

Os processos de diferenciação sexual não se limitam apenas às células somáticas do organismo do feto, mas incluem também os centros nervosos superiores do cérebro. Assim, da mesma maneira que a gônada e os ductos sexuais se desenvolvem para o tipo

feminino ou masculino, propôs-se que o cérebro pode ser "masculinizado" ou permanecer "Feminizado".

A diferenciação do hipotálamo vai depender do ambiente esteroidal do neonato e ocorre na fase perinatal. Estes eventos serão de grande transcendência na vida reprodutiva do indivíduo.

Tanto a fêmea como o macho nascem com a capacidade de secreção de gonadotropinas de acordo com um padrão cíclico; contudo, no macho, a exposição do hipotálamo à ação dos andrógenos testiculares durante os primeiros dias da vida extrauterina provoca a masculinização, com o qual o hipotálamo do macho é programado para que a secreção de gonadotropinas se realize a um ritmo relativamente constante por parte da hipófise (secreção tônica).

Na fêmea, tanto a secreção tônica como a cíclica se conservam. No entanto, observou-se que a injeção de testosterona ou o transplante de testículo na rata fêmea durante os primeiros dias de vida, suprime a sua futura atividade estral (secreção cíclica). Por outro lado, se os ovários forem transplantados para o rato macho normal castrado na idade adulta, o animal não desenvolve qualquer atividade cíclica, mas se os machos transplantados forem castrados ao nascer, o ovário é capaz de efetuar mudanças cíclicas e ovulações. Isto foi demonstrado em roedores, mas não em animais domésticos ou na espécie humana.

Portanto, o padrão de secreção de gonadotropinas, seja cíclico ou tônico, não depende da hipófise, mas do hipotálamo e sua correta diferenciação.

1.7 CONCLUSÕES

A maioria dos conhecimentos no campo da biologia do desenvolvimento e, muito especificamente, dos processos de diferenciação sexual têm sido originados de estudos relacionados com desordens congênitas, que na sua maioria devem-se a defeitos de genes específicos. A análise detalhada destas desordens permitiu entender alguns mecanismos endócrinos, moleculares e genéticos envolvidos na diferenciação sexual.

A identificação do gene *sry* como determinante do testículo foi uma contribuição crucial e abriu as portas à compreensão dos mecanismos moleculares e celulares relacionados com o desenvolvimento do testículo. Se este gene não estiver presente, é criado um programa genético alternativo para levar a cabo a diferenciação gonadal para o ovário.

Finalmente, devemos ter presente que é necessária uma correlação entre mudanças morfológicas e expressão de genes durante o desenvolvimento para entender os mecanismos relacionados com a diferenciação.

Apoio



Realização



EMANUEL ISAQUE CORDEIRO DA SILVA
Técnico em Agropecuária – IFPE
Bacharelado em Zootecnia – UFRPE



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERSON, Robert *et al.* The onset of germ cell migration in the mouse embryo. **Mechanisms of development**, v. 91, n. 1-2, p. 61-68, 2000.
- AUSTIN, Colin Russell; SHORT, R. V. **Reproduction in Mammals: Volume 1, Germ Cells and Fertilization**. Londres: Cambridge University Press, 1972.
- BRONSON, Franklin H. **Mammalian reproductive biology**. Chicago: University of Chicago Press, 1989.
- BUEHR, Mia. The primordial germ cells of mammals: some current perspectives. **Experimental cell research**, v. 232, n. 2, p. 194-207, 1997.
- BYSKOV, Anne G. Differentiation of mammalian embryonic gonad. **Physiological reviews**, v. 66, n. 1, p. 71-117, 1986.
- CAPEL, Blanche *et al.* Migration of mesonephric cells into the mammalian gonad depends on Sry. **Mechanisms of development**, v. 84, n. 1-2, p. 127-131, 1999.
- CAPEL, Blanche. The battle of the sexes. **Mechanisms of development**, v. 92, n. 1, p. 89-103, 2000.
- DERIVAUX, Jules; BARNABÉ, Renato Campanarut. **Reprodução dos animais domésticos**. Zaragoza: Acribia, 1980.
- DOMENICE, Sorahia *et al.* Aspectos moleculares da determinação e diferenciação sexual. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 4, p. 433-443, 2002.
- DONAHOE, Patricia K. *et al.* Mullerian inhibiting substance activity in bovine fetal, newborn and prepubertal testes. **Biology of reproduction**, v. 16, n. 2, p. 238-243, 1977.
- HAFEZ, Elsayed Saad Eldin; HAFEZ, B. **Reprodução animal**. São Paulo: Manole, 2004.
- HANLEY, Neil A. *et al.* Steroidogenic factor 1 (SF-1) is essential for ovarian development and function. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 163, n. 1-2, p. 27-32, 2000.
- HIORT, Olaf; PAUL-MARTIN, H. The molecular basis of male sexual differentiation. **European journal of endocrinology**, v. 142, n. 2, p. 101-110, 2000.
- HOLY, Lubos; MARTÍNEZ JÚSTIZ, G. Colab. **Biología de la reproducción bovina**. Havana: Revolucionária, 1975.
- JOSSO, Nathalie *et al.* The role of anti-Müllerian hormone in gonadal development. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 145, n. 1-2, p. 3-7, 1998.
- JOST, Alfred *et al.* Studies on sex differentiation in mammals. In: **Proceedings of the 1972 Laurentian Hormone Conference**. Londres: Academic Press, 1973. p. 1-41.
- KNOBIL, Ernst. **Knobil and Neill's physiology of reproduction**. EUA: Gulf Professional Publishing, 2006.
- KOFMAN ALFARO, S.; MERCHANT LARIOS, H.; PEREZ PALACIOS, G. Diferenciación sexual. I. Bases biológicas del dimorfismo sexual. **Rev. invest. clín.**, p. 349-59, 1982.
- KOOPMAN, Peter. Sry and Sox9: mammalian testis-determining genes. **Cellular and Molecular Life Sciences CMLS**, v. 55, n. 6-7, p. 839-856, 1999.
- MCDONALD, L. E. **Veterinary endocrinology**. **Lea & Febiger, Philadelphia, Pa**, 1969.
- MEIZEL, S.; JOHNSON, M. H. Development in mammals. **MH Johnson, Ed**, v. 3, p. 1-64, 1978.
- MELLO, Maricilda Palandi de; ASSUMPÇÃO, Juliana de G.; HACKEL, Christine. Genes envolvidos na determinação e diferenciação do sexo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 49, n. 1, p. 14-25, 2005.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- MERCHANT-LARIOS, H. Ovarian differentiation. **The Vertebrate Ovary**, p. 47-81, 1978.
- MIES FILHO, Antonio. **Reprodução dos animais**. Porto Alegre: Sulina, 1987.
- NEF, Serge; PARADA, Luis F. Hormones in male sexual development. **Genes & Development**, v. 14, n. 24, p. 3075-3086, 2000.
- PARKER, Keith L.; SCHEDL, Andreas; SCHIMMER, Bernard P. Gene interactions in gonadal development. **Annual review of physiology**, v. 61, n. 1, p. 417-433, 1999.
- SWAIN, Amanda; LOVELL-BADGE, Robin. Mammalian sex determination: a molecular drama. **Genes & development**, v. 13, n. 7, p. 755-767, 1999.
- WILHELM, Dagmar; PALMER, Stephen; KOOPMAN, Peter. Sex determination and gonadal development in mammals. **Physiological reviews**, v. 87, n. 1, p. 1-28, 2007.
- WILSON, Jean D.; GRIFFIN, James E.; GEORGE, Fredrick W. Sexual differentiation: early hormone synthesis and action. **Biology of reproduction**, v. 22, n. 1, p. 9-17, 1980.

Emanuel Isaque Cordeiro da Silva

Desenvolvimento Embrionário e Diferenciação Sexual



**UNIVERSIDADE
FEDERAL RURAL
DE PERNAMBUCO**

