

## 2

# GAMETOGENESE

---

Emanuel Isaque Cordeiro da Silva

*Instituto Agronômico de Pernambuco  
Departamento de Zootecnia – UFRPE  
Embrapa Semiárido*

### • OBJETIVO

Os estudantes bem informados, estão a buscando conhecimento a todo momento. O estudante de Veterinária e Zootecnia, sabe que a Reprodução é uma área de primordial importância para sua carreira. Logo, o conhecimento da mesma torna-se indispensável.

No primeiro trabalho da série fisiologia reprodutiva dos animais domésticos, foi abordado de forma clara, didática e objetiva os mecanismos de diferenciação sexual dos embriões em desenvolvimento, quais os genes envolvidos nesse processo e tudo mais. Nesse segundo trabalho, a abordagem será teórica, mas também clara, sobre a formação primordial dos gametas femininos e masculinos, através da ovogênese nas fêmeas e a espermatogênese nos machos.

Esse trabalho visa levar a importância do processo de formação dos gametas e a produção hormonal das gônadas, bem como o entendimento sobre as interações com o eixo hipotálamo-hipofisário.

### • INTRODUÇÃO

A reprodução sexual é um processo mediante a qual dois organismos da mesma espécie unem seu material genético para dar lugar a um organismo fixo com combinação única de genes; para isso, cada organismo produz células que contém a metade do material genético característico da espécie. Essas células haploides ( $1n$ ) são denominadas gametas; ao combinar-se um gameta masculino com um feminino produz-se uma célula diploide ( $2n$ ) (zigoto ou ovo) a partir da qual se forma o embrião.

A grande maioria das espécies com reprodução sexual são anisogâmicas, o que significa que produzem dois tipos de gametas diferentes: os gametas masculinos são microscópios, móveis e produzem-se em grande quantidade, enquanto que os femininos são grandes, imóveis e produzem-se em menor quantidade. O tipo de gameta que um indivíduo produz é o que define seu sexo; sobre os animais o macho é o indivíduo que produz grandes quantidades de espermatozoides e a fêmea produz uma menor quantidade de óvulos, enquanto que nas plantas as gônadas masculinas são as produtoras pólen e as femininas produzem oosferas.

Os gametas são diferentes do resto das células do organismo, as quais se chamam células somáticas; essas últimas são diploides porque contém dois pares de cromossomos, um par herdado do pai do indivíduo e o outro da mãe. As células somáticas, ademais, se

dividem por mitose, ao qual os cromossomos se duplicam antes de cada divisão celular e cada uma das células filhas recebe um complemento diploide idêntico dos cromossomos, logo todas as células somáticas de um indivíduo possuem o mesmo material genético, embora cada tipo celular expresse diferentes combinações de genes. Em contraponto, os gametas são células haploides porque possuem somente um par de cromossomos e a metade do material genético característico da espécie. Cada um dos cromossomos em um gameta é resultado da recombinação dos genes contidos nos cromossomos paterno e materno do indivíduo que originam o gameta, e cada um destes possuem uma combinação única de genes.

Os gametas se formam a partir das células germinais, que são células que em sua origem são diploides e elas de “comprometem” a manter-se como uma linha celular especial que em determinado momento sofrerá o processo de meiose para dar origem aos gametas haploides, sejam óvulos ou espermatozoides segundo o sexo do animal. Como descrito no trabalho sobre a diferenciação sexual, as células germinativas primordiais originam-se no epiblasto do embrião, e migram desde o saco vitelino até colonizar as cristas gonadais, onde, por sua vez, proliferam-se e se organizam junto com as células somáticas da gônada primitiva para formar o testículo ou o ovário.

As células germinais masculinas e femininas tem a mesma origem embrionária. As gônadas indiferenciadas em um embrião possuem três tipos celulares: as células que dão origem aos gametas (ovogonia ou espermatogonia), as precursoras de células que nutrem os gametas em desenvolvimento (células da granulosa no ovário; células de Sertoli no testículo) e as precursoras de células que secretam hormônios sexuais (células da teca no ovário; células de Leydig no testículo).

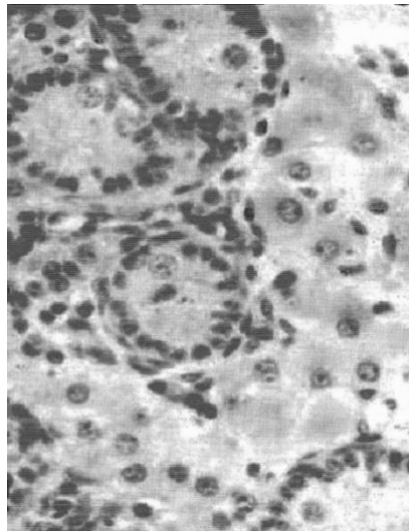
As células germinais são as únicas estruturas do organismo que têm a capacidade de dividir-se por meiose sofrendo uma redução no número de seus cromossomos, sendo responsável pela transmissão da carga genética aos descendentes. Em contraste, as células somáticas somente se dividem por mitose.

A formação dos gametas compreende fases sequenciais de mitose, meiose e pós-meiose. Esses processos são altamente organizados e necessitam de um preciso e bem coordenado programa de expressão genética. Uma das características importantes da gametogênese é a redução cromossômica, que através da meiose, reduz pela metade o número de cromossomos e produz células distintas entre si, devido a trocas de material genético entre os pares de cromossomos provenientes do pai e da mãe, o que ocorre no processo de “*crossing over*” durante a primeira fase da meiose.

A gametogênese é o processo mediante o qual as células germinais de cada sexo se multiplicam, dividem e diferenciam até formar os gametas. No caso da formação dos gametas masculinos o processo recebe o nome específico de espermatogênese, e para os gametas femininos é denominado como ovogênese. Embora os dois processos alcancem o objetivo comum de produção das células haploides, por onde compartilham algumas características, existem diferenças marcadas entre eles devido a necessidade de produzir um número muito distinto de gametas, de tamanho diferente, e com características de motilidade também distintas.

## • ESPERMATOGÊNESE

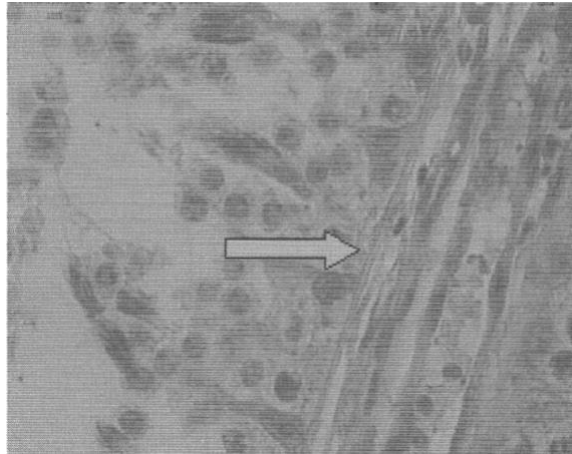
A espermatogênese é o processo mediante o qual se produz os gametas masculinos denominados espermatozoides. Durante a vida fetal as células germinais e as células somáticas do testículo em formação organizam-se em túbulos seminíferos que se derivam dos cordões sexuais primários e conformam a maior parte da medula do testículo. Na etapa fetal cada tubo seminífero é delimitado por uma membrana basal, recoberta na parte interior pelas células precursoras das células de Sertoli (um tipo de células somáticas). No exterior do túbulo localizam-se as células precursoras das células de Leydig ou intersticiais (figura 1), que também são células somáticas. Entre a membrana basal e as células de Sertoli encontram-se algumas células germinais denominadas espermatogonias de reserva A0 (denominadas gonócitos) que serão o único tipo de células germinais presentes no testículo enquanto o animal não alcançar a puberdade. As células de Sertoli estabelecem na região basal uniões oclusoras entre si, formando parte da barreira hemato-testicular. As espermatogonias A0 localizam-se por dentro da membrana basal do túbulo seminífero, embora fora da barreira hemato-testicular.



**Figura 1:** fase neonatal. Nota-se a grande infiltração de tecido intersticial em quase 50% da seção originando que os túbulos sejam pequenos e redondos em sua maioria. O citoplasma e núcleo das células pré-Leydig são notadas claramente por essa ser uma espécie suína onde o tecido intersticial está claramente diferenciado. Hematoxilina-eosina (X 220.5). **Fonte:** Embrapa.

O número de células de Sertoli no testículo depende da influência do hormônio folículo estimulante (FSH) presente durante a vida fetal e as primeiras etapas de vida pós-natal. A população de células de Sertoli ao chegar a puberdade se manterá fixa durante o resto da vida do animal; existe uma relação positiva entre o tamanho e a população de células de Sertoli e a capacidade de produção de espermatozoides do testículo. As células de Sertoli são as únicas células somáticas que estão no epitélio seminífero, e sua função é a nutrição, sustentação e controle endócrino das células germinais. As células de Sertoli participam ativamente no processo de liberação dos espermatozoides para a luz do túbulo. Nesse momento, as células de Sertoli realizam a fagocitose de parte do citoplasma do espermatozoide dos chamados corpos residuais. As células de Sertoli também fagocitam

as células germinais que se degeneram no curso normal da espermatogênese. Essas células ainda sintetizam grande quantidade de proteínas, como por exemplo as proteínas ABP (*androgen binding protein*), que transportam andrógenos para todo o aparelho reprodutivo, transferrinas, que transportam ferro para a respiração celular das células germinais e também às inibinas, que regulam a liberação de FSH pela hipófise, através de um sistema de retroalimentação (*feedback*) negativa (figura 2).

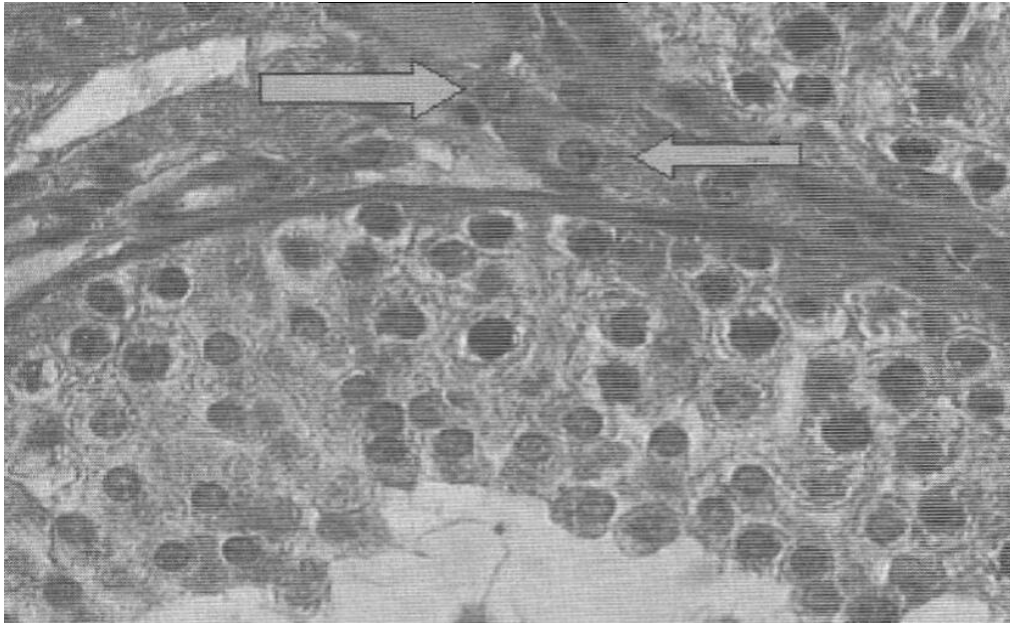


**Figura 2:** epitélio seminífero, células de Sertoli (flecha) (400 X). **Fonte:** Embrapa.

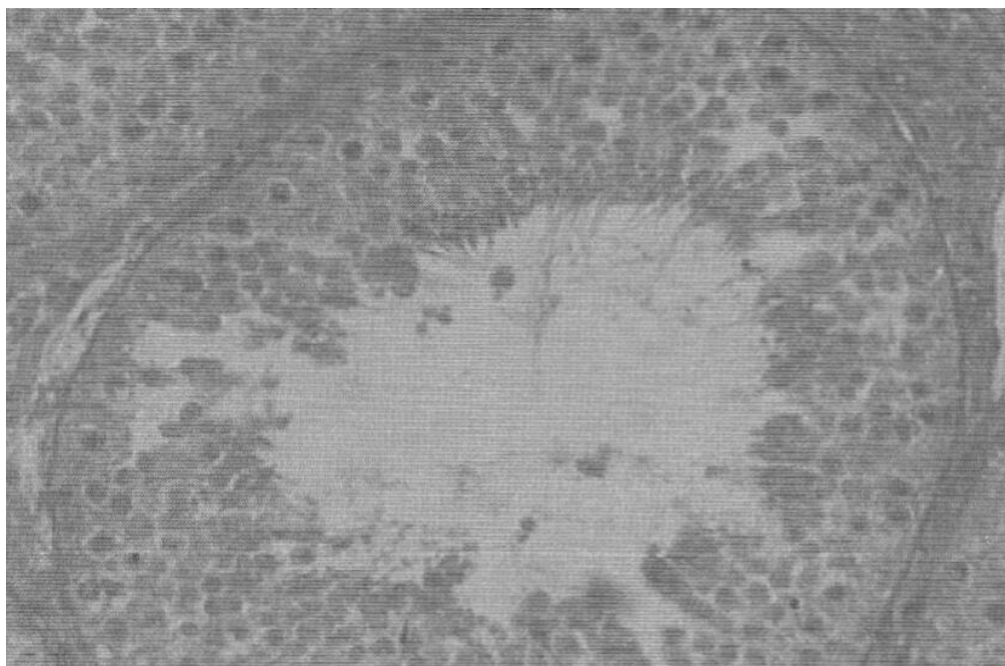
Antes da puberdade dos túbulos seminíferos observam-se ao corte como estruturas de diâmetro pequeno, sem luz, e conformados unicamente pelas células de Sertoli e espermatogonias de reserva e rodeados por abundante tecido intersticial, ao que estão presentes as células precursoras das células de Leydig. Ainda antes da puberdade, a diferenciação celular manifesta-se primeiro pela presença de espermatócitos primários, os quais se degeneram em geral na fase de paquíteno, por falta de estimulação hormonal. A partir de que o animal chega a puberdade inicia-se o processo de espermatogênese, que se manterá durante toda a vida do animal, exceto em espécies de animais silvestres muito estacionais, ao qual pode se suspender durante a época não reprodutiva para voltar e ser retomada na época ou estação reprodutiva. Depois da puberdade, os túbulos seminíferos possuem um diâmetro muito maior; em seu interior observa-se um grande número de células germinais de todos os tipos, diferentes estádios de divisão, e em seu lúmen contém líquido e espermatozoides. Ainda sobre o alcance da puberdade, as espermatogonias começam a dividir-se aceleradamente por mitose, enquanto que no espaço intersticial as células mesenquimais também começam a se diferenciar e a dar origem as células de Leydig (figura 3). A partir dessa etapa as células de Leydig (totalmente diferenciadas) são também evidentes no exterior do túbulo, junto com as células mioides ou peritubulares que o rodeiam o que ao contrair-se são responsáveis por controlar o avanço dos fluidos e as células presentes no lúmen do túbulo. As células mioides estão situadas ao redor do túbulo, e é creditado a elas a promoção da contração e da integridade estrutural do túbulo. Esse tipo celular apenas se diferencia na puberdade pela ação dos andrógenos (figura 4). As interações entre as células de Sertoli e as mioides parecem ter um papel importante na manutenção das funções do testículo.

Durante o processo de espermatogênese, as espermatogonias de reserva dividem-se periodicamente e enquanto algumas células fixas permanecem como espermatogonias

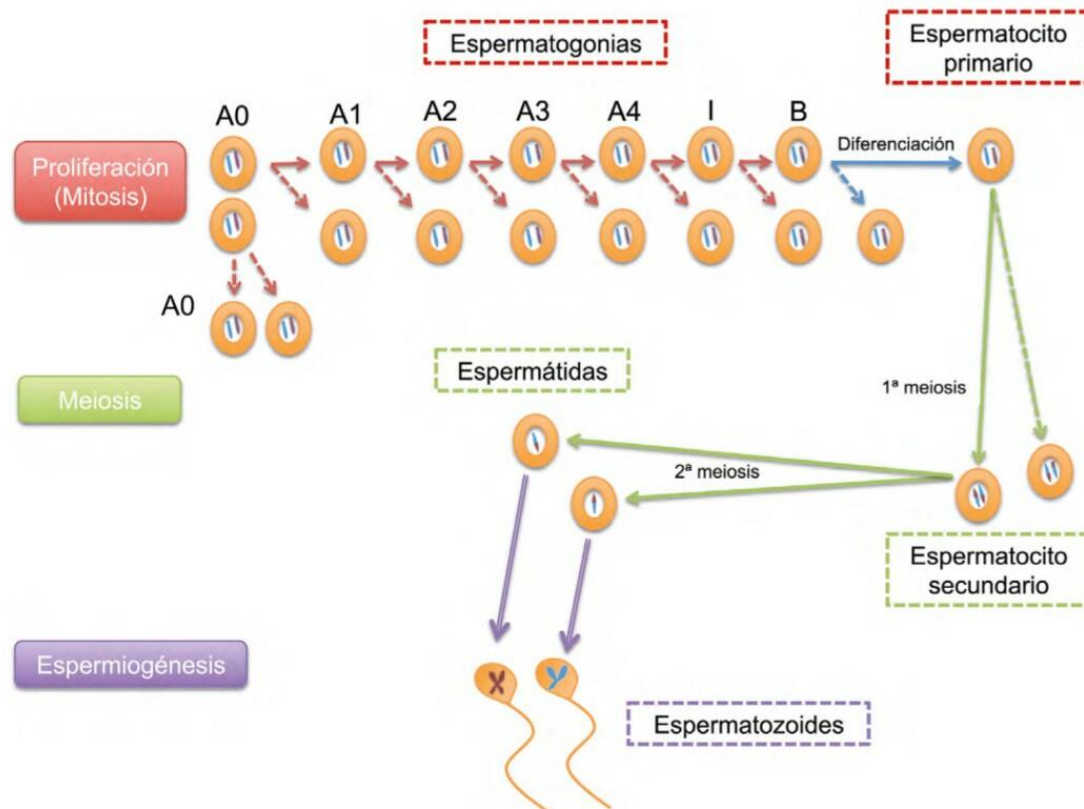
de reserva, outras proliferam e sofrem uma seqüência de divisões mitóticas durante as quais se vão diferenciando até formarem espermatócitos primários (espermatocitogênese ou fase de mitose), logo sofrem divisões especiais mediante as quais reduzem seu número de cromossomos (fase de meiose), e ao final trocam de forma para converter-se em espermatozoides (espermatocitogênese) (figura 5). Cada uma dessas etapas da espermatogênese será descrito detalhadamente adiante, antes é necessário a explicação de algumas características das células de Sertoli e de Leydig que ajudarão a entender seu papel durante a espermatogênese.



**Figura 3:** células de Leydig no espaço intersticial do testículo bovino adulto PAS (400 X). **Fonte:** Embrapa.



**Figura 4:** o estabelecimento da puberdade pela presença de espermatozoides no túbulo. Hematoxilina-eosina (400 X). **Fonte:** Embrapa.



**Figura 5:** fases mitóticas das espermatogonias (A0 e B) para formação de um espermatócito primário e as duas fases de meiose que se sucedem antes da espermatogênese. **Fonte:** ZARCO, 2018.

Ao início da espermatocitogênese as uniões oclusoras entre as células de Sertoli se abrem por etapas (como as comportas de um submarino) para permitir a passagem das espermatogonias em direção ao centro do túbulo seminífero sem que se estabeleça uma continuidade entre o exterior e o interior da barreira hemato-testicular. Uma vez ultrapassada essa barreira, as sucessivas gerações de espermatogonias, espermatócitos, espermatídes e espermatozoides irão se localizar em direção ao interior do túbulo seminífero, em estreita associação com as células de Sertoli. Em consequência, as células de Sertoli dividem o túbulo seminífero em dois compartimentos; o compartimento basal (debaixo das uniões oclusoras das células de Sertoli), ao qual residem as espermatogonias de reserva, e o compartimento adluminal (em direção ao centro do túbulo), cujos espaços entre as células de Sertoli desenvolvem o resto do processo de espermatogênese (meiose e espermatocitogênese). Esse feito é importante porque durante a vida fetal as únicas células germinais existentes eram as espermatogonias de reserva, pelo que os antígenos expressados por gerações mais avançadas (espermatogonias intermediárias, secundárias, espermatídes e espermatozoides) não são reconhecidos como próprios do corpo pelo sistema imunológico. Logo, o anterior implica que deve existir uma barreira entre eles e o sangue para evitar um ataque imunológico.

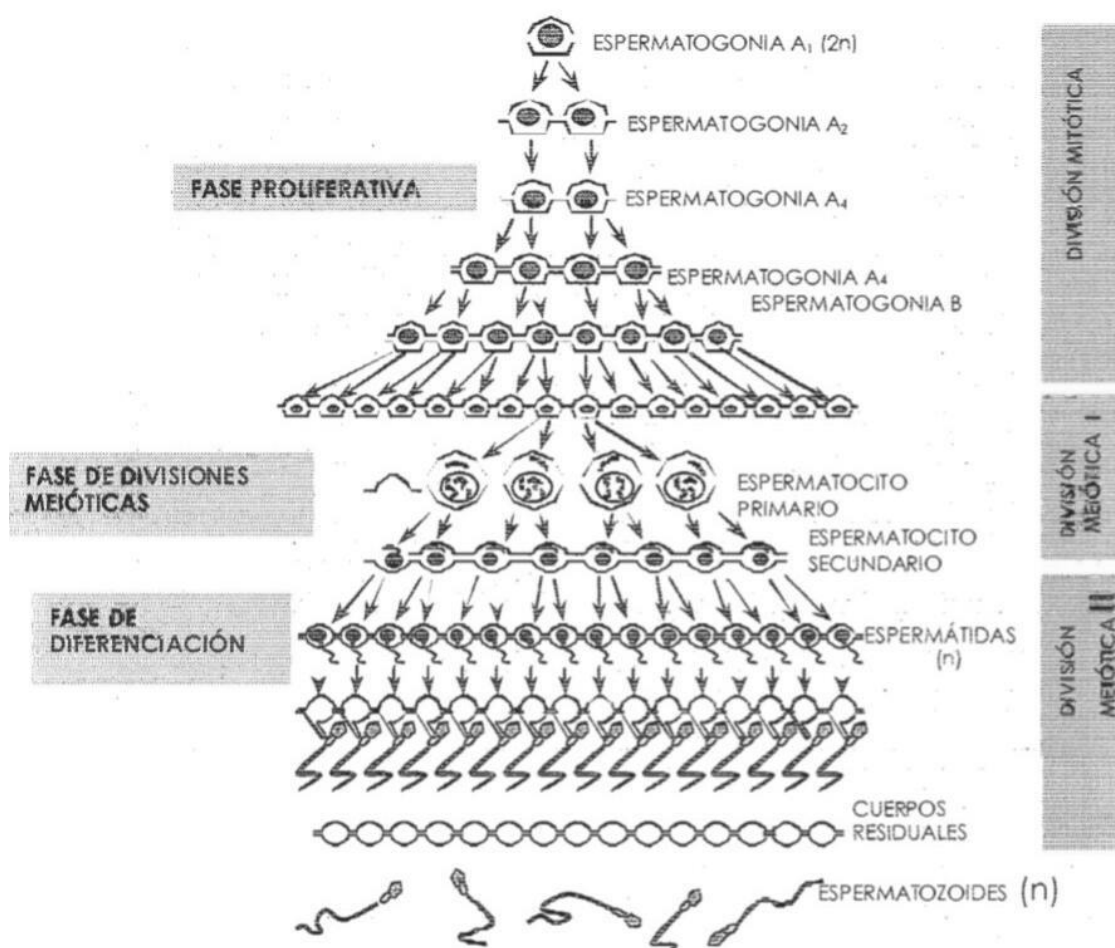
Em todas as etapas da espermatogênese, as células de Sertoli atuam como células de suporte para as células germinais, que sempre permanecem recoberta pela membrana das células de Sertoli. Também atuam como células nutricionais já que proporcionam o meio em que as células germinais se desenvolvem e maturam, assim como as substâncias

que regulam e sincronizam as sucessivas divisões e transformações das células germinais. As células de Sertoli produzem hormônios, como estrógenos e inibina que atuam sobre a hipófise para regular a secreção das gonadotropinas que controlam a espermatogênese.

As células de Leydig que residem no exterior do túbulo seminífero também são importantes para a espermatogênese: produzem a testosterona que estimula e mantém a espermatogênese, bem como serve como substrato sobre o qual atua como aromatizador das células de Sertoli para transformá-las em estrógenos.

Como supracitado, para seu estudo podemos dividir a espermatogênese em três fase: espermatocitogênese, meiose e espermiogênese (figura 6). Agora, serão descritas cada uma dessas etapas.

Em algumas espécies, incluindo no homem, os macrófagos representam o segundo tipo celular intersticial mais numeroso no testículo, depois das células de Leydig. Os macrófagos e vários subtipos de linfócitos são identificados nos testículos de ovinos e ratos. Eles estão intimamente associados com as células de Leydig e atuam juntamente na regulação da esteroidogênese.



**Figura 6:** fluxograma da espermatogênese.

### Espermatocitogênese

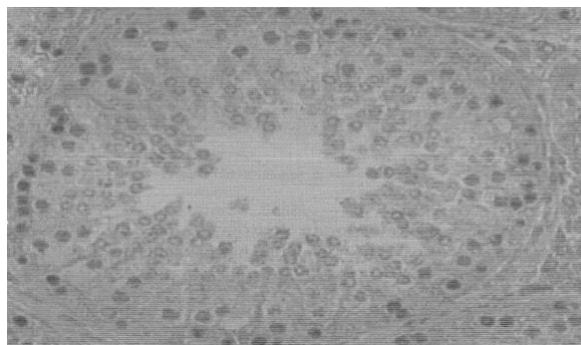
A espermatocitogênese, também chamada de *etapa proliferativa* ou de *mitose*, consiste numa série de divisões mitóticas sofridas pelas células descendentes de uma

espermatogonia de reserva. Uma vez que a célula se divide, abandona o estado de reserva e começa um processo de diferenciação. As espermatogonias de reserva (denominadas espermatogonias A0 na rata ou As nos humanos) são células que existem desde a vida fetal e que permanecem mitoticamente inativas durante a infância. Uma vez que alcançam a puberdade começam a dividir-se em intervalos regulares, e as células filhas podem permanecer como espermatogonias de reserva ou abandonar a reserva e ingressar na dita espermatocitogênese.

Uma vez abandonada a reserva, as células filhas que vão se formando em cada divisão permanecem unidas por pontes citoplasmáticas, constituindo um clone que se divide sincronicamente. As células que se formam depois de cada divisão continuam sendo espermatogonias, porém cada geração é ligeiramente diferente da anterior. Na rata, por exemplo, as espermatogonias tipo A0 ao dividir-se originam espermatogonias do tipo A1, que em sucessivas divisões formam espermatogonias dos tipos A2, A3 e A4, as quais, por sua vez, sofrem outra mitose para formar espermatogonias intermediárias e uma mais para formar espermatogonias do tipo B. Essas últimas se diferenciam (sem se dividir) em espermatócitos primários, processo em que termina a fase de espermatocitogênese, que literalmente significa processo de geração de espermatócitos.

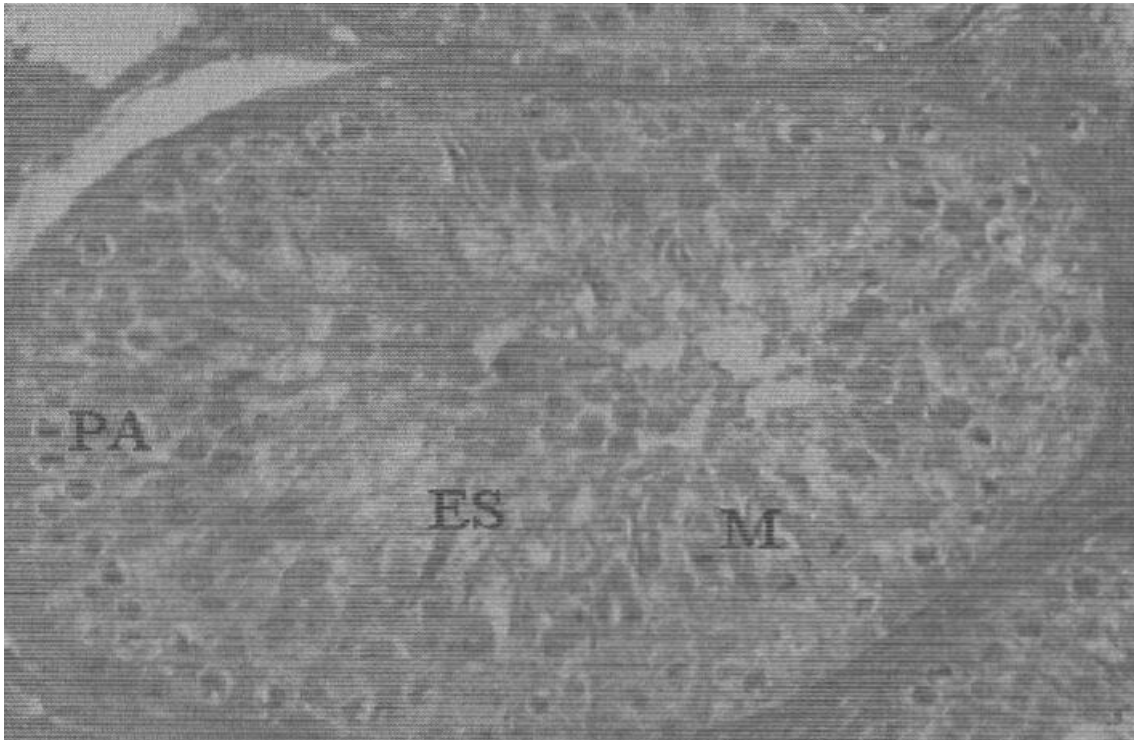
As espermatogonias tipo A0 são a fonte para a contínua produção de gametas. A metade delas se dividem e formam células iguais (as chamadas células tronco) e a outra metade forma as espermatogonias A1, que sofre novas divisões mitóticas e formam os tipos 2, 3 e 4. O tipo A4 sofre mitose para formar a intermediária (A In), que por mitose, forma a tipo B (figura 6). Esses tipos de espermatogonias podem ser identificadas em evoluções histológicas de acordo com sua organização topográfica na membrana basal dos túbulos seminíferos ou mediante seu conteúdo de heterocromatina. Outra maneira de diferenciação se baseia em marcadores moleculares específicos que distinguem as espermatogonias tronco (A0) das demais, com os fins de isolamento, desenvolvimento *in vitro* e transplante.

As tipo B passam por mitose para formarem os espermatócitos primários; estes iniciam a primeira etapa da meiose formando os espermatócitos secundários; na segunda etapa da divisão meiótica, cada espermatócito secundário se divide e formam as chamadas espermatídes. Quando o testículo alcança seu desenvolvimento total, a meiose completa-se e as espermatídes originadas se convertem em espermatozoides. Um dos maiores sinais característicos desse fenômeno é o alargamento das espermatídes e sua migração em direção ao lúmen do túbulo seminífero (figuras 4, 7 e 8).

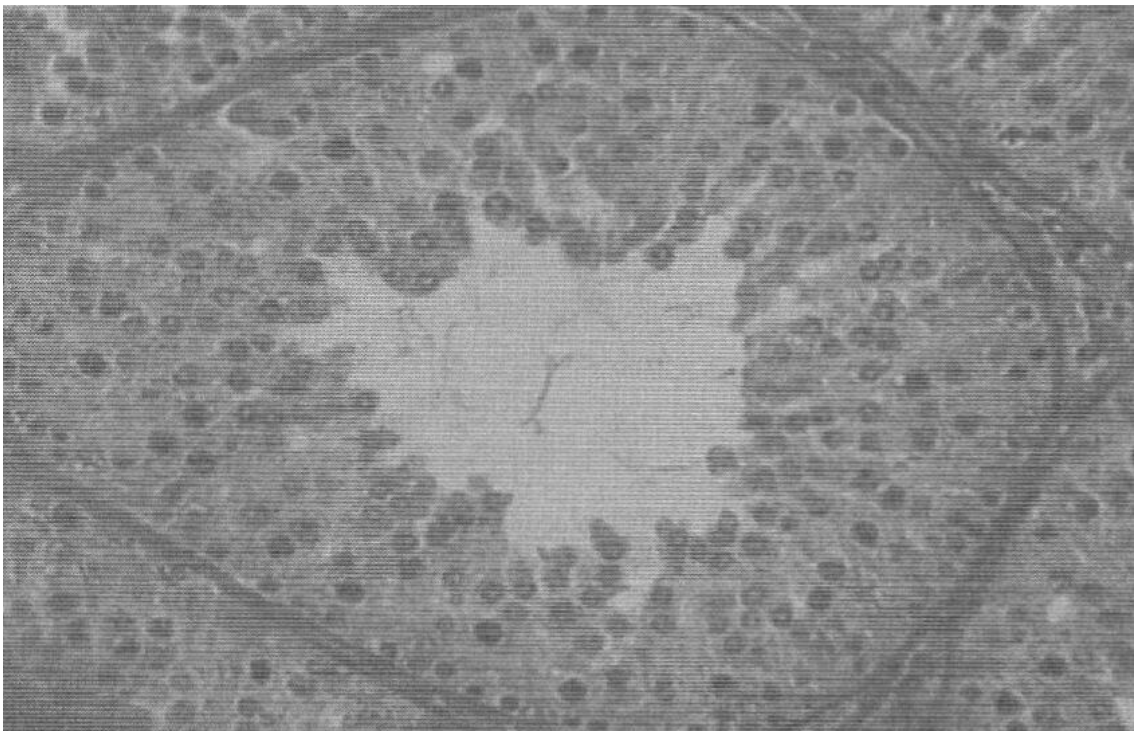


**Figura 7:** espermatogonias marcadas por imuno-histoquímica, [anticorpo monoclonal TGFa](#) (400 x).





**Figura 8:** fases de divisões meióticas (M), espermatócitos em paquíteno (PA) e espermatócitos secundários (ES).



**Figura 9:** estágio posterior a liberação dos espermatozoides na luz do túbulo. Hematoxilina-eosina (400 x).

Mediante as seis divisões mitóticas que ocorrem durante a espermatocitogênese se forma potencialmente um clone de 64 espermatócitos primários a partir de cada espermatogonia A que ingressa sobre o processo. Não obstante, algumas células sofrem apoptose em cada uma das etapas do processo, ao qual o número real formado é menor. Em outras espécies produzem-se um transcurso similar de divisões mitóticas sucessivas durante a espermatocitogênese, embora a nomenclatura utilizada possa ser distinta, por exemplo nos bovinos as duas últimas divisões mitóticas dão origem as espermatogonias de tipo B1 e B2.

## Meiose

Uma vez que as espermatogonias B se diferenciam em espermatócitos primários, esses iniciam a *etapa de meiose*, com uma nova divisão; desta vez a divisão é do tipo meiótica. Ao completar-se a primeira divisão meiótica (meiose I) se obtém os espermatócitos secundários, que ao sofrer a segunda divisão meiótica (meiose II) dão origem as espermátides. Vale salientar que a meiose é o processo mediante o qual reduz-se a metade do número de cromossomos, pelo que as espermátides que se obtém são células haploides (1n). Os espermatócitos secundários que se formam depois da primeira divisão meiótica contém a metade do número normal de cromossomos, porém a mesma quantidade de DNA já que cada cromossomo é duplo. As espermátides formadas na conclusão da segunda divisão meiótica (figura 7), por sua vez, contém a metade dos cromossomos, e esse já não são duplos, já que se trata de células 1n. Também deve-se enfatizar que durante a meiose é relevante o entrecruzamento dos cromossomos homólogos, pelo que cada espermátide possui uma combinação única e diferente de genes paternos e maternos. Outro ponto que deve ser levado em consideração é que cada espermátide somente possui um cromossomo sexual; a metade das espermátides contém o cromossomo X herdado da mãe do macho que está levando a cabo a espermatogênese e a outra metade contém o cromossomo Y herdado de seu pai. Para cada espermatócito primário que entra no processo de meiose obtém-se cerca de quatro espermátides, pelo qual ao ser completada a meiose potencialmente se poderiam formar até 256 espermátides por cada espermatogonia que abandona a reserva e ingressa na espermatocitogênese.

## Espermio gênese

Durante a espermio gênese, também chamada de *fase de diferenciação*, as espermátides sofrem, sem se dividir, uma metamorfose que as transforma em espermatozoides, os quais finalmente são liberados das células de Sertoli em direção ao lúmen do túbulo seminífero.

A espermio gênese é um processo complicado e longo já que a espermátide deve sofrer complexas trocas nucleares, citoplasmáticas e morfológicas que resultam na formação dos espermatozoides. Algumas dessas mudanças incluem a condensação do material nuclear para formação de um núcleo plano e denso, a eliminação do citoplasma para a constituição de uma célula pequena, a formação de uma estrutura especializada denominada acrossomo ou tampa cefálica, e a formação do pescoço e da cauda (flagelo) do esper-

matozoide, do que depende a sua motilidade. Durante a maior parte da espermiogênese, as espermátides se mantêm com uma estreita associação com as células de Sertoli; logo, chega-se a observar, então, flagelos que se projetam em direção a luz do túbulo que parecem sair das células de Sertoli, sendo na realidade os flagelos dos espermatozoides que ainda não tinham sido liberados pelo lúmen.

Ao liberar os espermatozoides em direção a luz do túbulo, as células de Sertoli realizam a fagocitose de parte do citoplasma dos espermatozoides (corpos residuais). Também fagocitam os restos de todas as células germinais que sofrem apoptose ou degeneram-se durante a espermatogênese. Credita-se que ao realizar essas funções as células de Sertoli podem fazer uma monitoração eficiente da espermatogênese, o que lhes permitiria emitir sinais para colaborar na regulação desse processo em nível gonadal e a nível sistêmico através da secreção de hormônios como a inibina e o estradiol.

Além da inibina e activina, as células de Sertoli sintetizam outras proteínas, como a ABP (proteína ligadora de andrógenos) que serve como uma molécula de transporte de andrógenos dentro dos túbulos seminíferos, ductos deferentes e epidídimo, ou a transferina, que transporta o ferro necessário para a respiração celular.

## Resultados da espermatogênese

O resultado da espermatogênese não significa apenas uma simples multiplicação das células germinais (até 256 espermatozoides a partir de cada espermatogonia A1), senão que através dela são produzidos gametas haploides pequenos, móveis e com grande diversidade genética entre eles, ao mesmo tempo que se mantêm uma reserva de células mãe (espermatogonias A0) a partir das quais se poderiam originar novos ciclos de espermatogênese durante o resto da vida do animal.

## Controle hormonal da espermatogênese

Como mencionado, o FSH reproduz um importante papel para o estabelecimento das células de Sertoli durante a vida fetal e início da vida pós-natal. O começo da espermatogênese também é estimulado pelo FSH, que atua sobre as células de Sertoli para estimular sua função e a ativação de sinais dessas células em direção as células germinais, incluindo-as a abandonar a reserva e ingressar na espermatogênese. O FSH, assim mesmo, estimula a mitose durante o resto da espermatogênese e aumenta a eficiência do processo, já que reduz a apoptose e a degeneração de espermatogonias intermediárias e do tipo B. O FSH também estimula as células de Sertoli para produzirem inibina e ABP. Uma vez iniciada a espermatogênese somente requerem níveis baixos de FSH para se mantê-la.

As células de Sertoli também devem ser estimuladas pela testosterona para funcionar de maneira adequada; se requer também do LH hipofisário: hormônio que estimula as células de Leydig para produzir testosterona. Por sua vez, a secreção de LH e FSH é regulada pelo GnRH hipotalâmico: esse neurohormônio também faz parte do mecanismo de regulação da espermatogênese.

A espermatogênese também é modulada em nível local mediante a produção de determinados fatores e interações entre as células. Dentro dos fatores locais podemos

mencionar o fator de crescimento parecido com a insulina 1 (IGF-1), o fator de crescimento transformante beta (TGF- $\beta$ ), activina, ocitocina e diversas citocinas. Entre as interações celulares existem tanto uniões de comunicação entre as células de Sertoli e as células germinais, como pontes citoplasmáticas entre todas as células germinais que formam o clone de células descendentes de uma espermatogonia A1.

Uma vez que as células de Sertoli iniciam sua função na puberdade é possível manter experimentalmente a espermatogênese somente com testosterona, sem ser requeridos nenhum outro hormônio. A quantidade de espermatozoides produzidos, no entanto, é maior quando há presença do FSH. Abaixo do estímulo do FSH as células de Sertoli produzem estradiol e inibina, hormônios que geram uma retroalimentação sobre o eixo hipotálamo-hipofisário para a regulação da secreção de gonadotropinas. Em particular, a inibina reduz a secreção de FSH, pelo qual é factível que sirva como um sinal que evite uma excessiva estimulação as células de Sertoli.

### Ciclo do epitélio seminífero

Em cada espécie as espermatogonias de reserva iniciam um novo processo de divisões celulares em intervalos fixos: a cada 14 dias no touro; 12 dias no garanhão e a cada 9 dias no cachaço (reprodutor suíno). A nova geração de células que começam a proliferar sobre a base do tubo deslocam-se em direção ao centro do túbulo a geração anterior, que por sua vez deslocam-se as gerações anteriores. Devido as mudanças que vão sofrendo cada geração celular se ajustam a tempos característicos de cada etapa, já que rodas as células em uma determinada secção do túbulo estão sincronizadas entre si pelas células de Sertoli; em cada espécie somente é possível encontrar um certo número de combinações celulares: 14 diferentes combinações no caso da rata, 8 no touro e 6 no ser humano. A sucessão de possíveis combinações até regressar a primeira combinação se conhece como o *ciclo do epitélio seminífero*. Na maioria das espécies os espermatozoides que são liberados em direção a luz do túbulo provém das células que entraram no processo de espermatogênese quatro gerações antes que a geração que está ingressando nesse momento, pelo que a espermatogênese no touro dura ao redor de 60 dias e um pouco menos em outras espécies domésticas. Significa que os efeitos negativos das alterações na espermatogênese podem estar presentes até dois meses depois de que se produziram essas alterações.

Como supracitado, geralmente se observa a mesma combinação celular em toda a área de uma determinada secção transversal do túbulo seminífero. No entanto, se fizermos uma série de secções, observa-se que ao longo do túbulo há uma sucessão ordenada de combinações (a primeira em uma determinada secção; a segunda combinação na seguinte secção, e assim sucessivamente em secções subsequentes até regressar a primeira combinação. Teremos, então, que ao início da divisão das espermatogonias A1 se produz de forma sincronizada em uma secção do túbulo, e vai-se transmitindo como uma onda peristáltica as secções adjacentes. Esse processo é denominado como *onda do epitélio seminífero* e graças à esse túbulo seminífero sempre tem secções em todas as etapas da espermatogênese, com o que se alcança uma produção constante de espermatozoides.

## Alterações da espermatogênese

Nas espécies estacionais a espermatogênese, como já mencionado, pode reduzir-se ou inclusive suspender sua atividade fisiológica durante a época não reprodutiva dessas espécimes, porém esse processo fisiológico não pode ser considerado como uma alteração. No entanto, a espermatogênese só pode ser alterada pelas enfermidades ou por fatores externos.

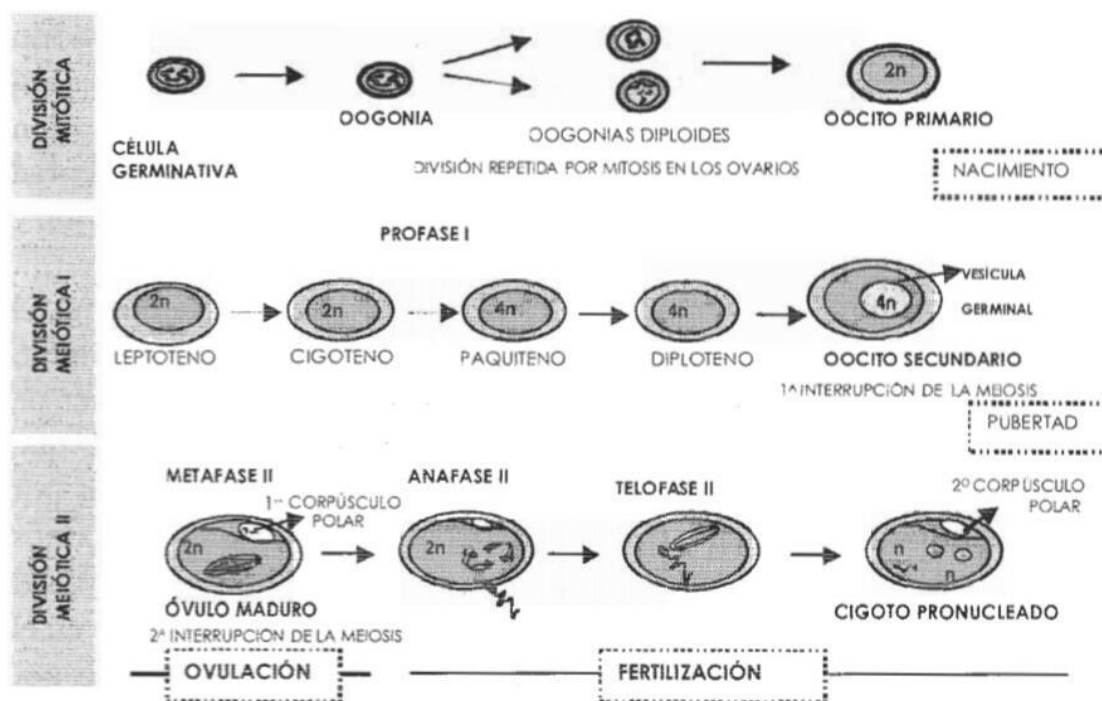
A principal causa de alterações na espermatogênese é o aumento da temperatura testicular. Por isso, os testículos são localizados na saco escrotal e são “caídos” para fora do corpo como pode-se observar nos bovinos, caprinos, ovinos, caninos e no próprio homem. A temperatura testicular deve estar cerca de 2 a 6 °C abaixo da temperatura corporal normal. As células germinais masculinas são sensíveis ao calor, pelo qual na maioria dos mamíferos os testículos se encontram fora da cavidade abdominal e existe um sofisticado sistema de termorregulação para mantê-los a uma temperatura menor que a corporal. Se a temperatura corporal for elevada ou se os testículos permanecerem na cavidade abdominal, ou ainda se os sistemas termorreguladores do testículo sejam afetados por fatores inflamatórios como edema ou falta de mobilidade testicular dentro do escroto, a temperatura do tecido testicular aumentará e a espermatogênese sofrerá alterações proporcionais ao excesso de temperatura e a duração da elevação.

A espermatogênese também pode ser afetada pela exposição a hormônios ou a outras substâncias. É possível que a causa mais comum (sobretudo no homem) seja o uso de esteroides anabólicos, que elevam a concentração de andrógenos na circulação, provocando um feedback negativo sobre a secreção de gonadotropinas. Ao deixar de estimular-se o testículo pelas gonadotropinas, este deixará de produzir testosterona, e as concentrações de andrógeno exógeno nunca alcançará as altíssimas concentrações de testosterona que normalmente estão presentes a nível do tecido testicular por ser o local onde se produz o hormônio. Também se supõe que diversas substâncias com propriedades estrogênicas derivadas de processos industriais (indústria dos plásticos, hidrocarbonetos etc.) e presentes no ambiente (fatores xenobióticos) podem ser responsáveis pelas alterações na espermatogênese em diversas espécies, entre as quais se inclui o ser humano.

## • OVOGÊNESE E FOLICULOGÊNESE

A ovogênese é o processo seguido pelas células germinais da fêmea para a formação dos óvulos, que são células haploides. Durante a vida fetal as células germinais proliferam-se no ovário por mitose, formando um grande número de ovogonias, algumas das quais se diferenciam em ovócitos primários que iniciam sua primeira divisão meiótica para deter-se na prófase da divisão. Somente alguns desses ovócitos primários retornarão e concluirão a primeira divisão meiótica em algum momento da vida adulta do animal, dando origem a um ovócito secundário e a um corpo polar. O ovócito secundário inicia a sua segunda divisão meiótica, a qual volta a ficar suspensa até receber um estímulo apropriado, já que somente os ovócitos secundários que são ovulados e penetrados por um espermatozoide retornam e concluem a segunda divisão meiótica, dando origem a um óvulo (figura 10).

O processo de ovogênese é realizado dentro dos folículos ovarianos, que também tem que sofrer um longo transcurso de desenvolvimento e diferenciação denominado foliculogênese pelo que a ovogênese como tal realiza-se dentro do marco desse último processo. Por essa razão, na seguinte seção descreverei tanto a ovogênese como a foliculogênese, e a relação que existe entre ambos.



**Figura 10:** representação da ovogênese. Na etapa de proliferação, as células germinais se diferenciam por mitose. A meiose I se caracteriza por uma prófase prolongada, ocorrendo a duplicação do DNA. Nas duas divisões, que ocorrem antes da ovulação e depois da fertilização, a quantidade de DNA é reduzida a 1n, com o fim de que a fusão dos pronúcleos (singamia) pós-fertilização, seja gerado um zigoto com um número de cromossomos de 2n (diploide).

### Geração de ovócitos primários e folículos primordiais

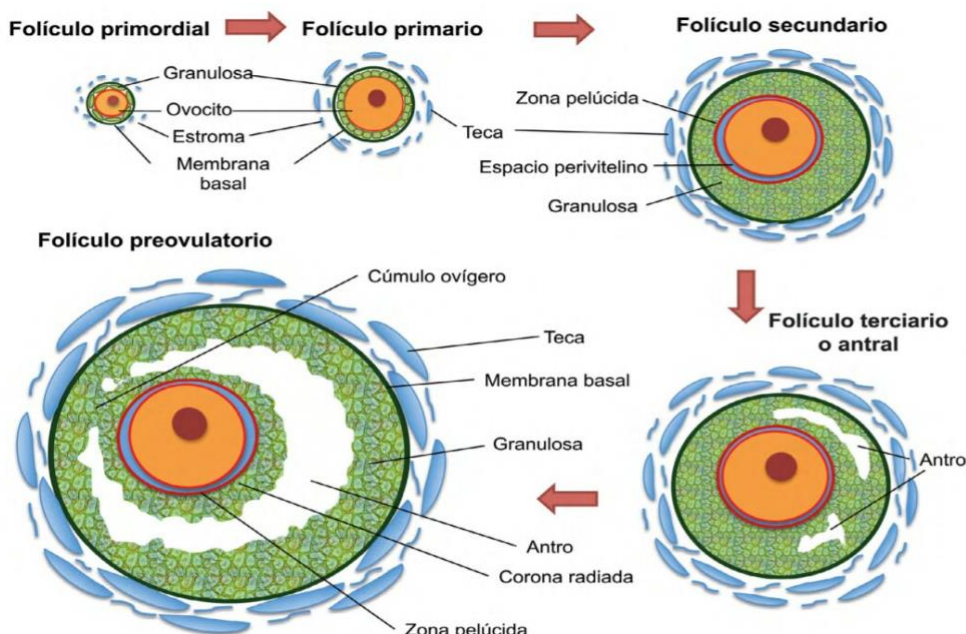
Tanto a ovogênese como a foliculogênese iniciam-se durante a vida fetal, quando as células germinais primordiais provenientes do saco vitelino colonizam a gônada primitiva e, junto com as células somáticas, organizam-se para a formação dos cordões sexuais secundários, que se desenvolvem principalmente no córtex do ovário. Nesse período, as células germinais que colonizaram o ovário sofrem até 30 divisões mitóticas, proliferando-se até formar milhares ou milhões de ovogonias, que inicialmente formam “ninhos” constituídos cada um deles por um clone de várias ovogonias que descendem da mesma célula precursora e que se mantêm unidas por pontes citoplasmáticas, sincronizando suas divisões mitóticas. Nessa etapa alcança-se a máxima população de células germinais no ovário, que antes de nascer se reduzirá drasticamente por apoptose.

No ovário do feto humano chegam a haver até sete milhões de células germinais que ao nascimento se reduzem a dois milhões. Os ovários fetais do bovino, de maneira análoga, chegam a ter até 2.100.000 células germinais, que ao nascimento reduzem para 130.000 aproximadamente.

A redução no número de ovogonias produz-se ao mesmo tempo que essas células, que vêm dividindo-se por mitose e estão agrupadas em ninhos, iniciam sua primeira divisão meiótica para se transformarem em ovócitos primários: células germinais que se encontram em uma etapa de suspensão (diplóteno) da prófase da primeira divisão meiótica. Nesse período produz-se uma grande proporção de células germinais; as células somáticas dos cordões sexuais, por sua vez, emitem projeções citoplasmáticas que separam e isolam os ovócitos primários sobreviventes, ficando cada um deles rodeado por uma capa de células aplanadas da (pré) granulosa. Ao mesmo tempo em que se forma uma membrana basal entre as células da granulosa e o tecido intersticial do ovário. Ao ovócito primário rodeado de uma capa de células da (pré) granulosa aplanadas e delimitadas por uma membrana basal denomina-se de folículo primordial (figura 11). Nas vacas os folículos primordiais bem formados já estão presentes nos ovários a partir do dia 90 da gestação.

A maioria dos folículos primordiais com os que nasce uma fêmea se manterão inativos durante um longo tempo; muitos deles durante toda a vida do animal. Nos folículos primordiais inativos tanto os ovócitos primários como as células da granulosa conservam sua forma original e mantêm um metabolismo reduzido estritamente ao mínimo necessário para manter-se viáveis. Por essa razão, ao realizar um corte histológico de qualquer ovário as estruturas mais numerosas que se observam serão os folículos primordiais.

No entanto, cada dia da vida de um animal, inclusive desde a vida fetal, um certo número de folículos primordiais reiniciam seu desenvolvimento, e a partir desse momento um folículo exclusivamente pode ter dois destinos: o primeiro, prosseguir seu desenvolvimento até chegar a ovular, e o segundo (que é muito mais frequente) encontrar em algum momento condições inadequadas que fazem fronteira com ele para parar seu desenvolvimento, levando-o a sofrer atresia e degenerar até desaparecer do ovário.



**Figura 11:** sequência da foliculogênese apresentando as diferentes estruturas que podemos encontrar em cada fase. **Fonte:** ZARCO, 2018.

## Culminação da ovogênese

A ovogênese somente se completará quando um ovócito primário reinicia a meiose; completa sua primeira divisão meiótica para formar um ovócito secundário e um primeiro corpo polar e, quando, finalmente sofrer uma segunda divisão meiótica para formar um óvulo e um segundo corpo polar. Os óvulos são as células 1n que constituem os gametas femininos, pouco numerosos, grandes e imóveis. A grande maioria dos ovócitos primários, como veremos mais adiante, nunca retomam a meiose e, em consequência, não chegam a formar ovócitos secundários, e muitos dos ovócitos secundários tampouco sofrem uma segunda divisão meiótica, pelo que não chegam a formar os óvulos. Ao longo da vida de uma fêmea, na maioria das espécies, menos de 0,1% dos ovócitos primários (um a cada mil) chega a terminar a ovogênese, dando origem a um óvulo.

O supracitado deve-se a que a ovogênese somente pode retomar-se e ser completada em ovócitos primários que se encontram dentro dos folículos primordiais que (uma vez ativados) vão alcançando diversas etapas de seu desenvolvimento em momentos precisos aos que encontram as condições ideais de oxigenação, nutrição, vascularização e exposição a fatores parácrinos e a exposição a concentrações de hormônios que se requerem para que o folículo continue em cada etapa de seu desenvolvimento com o processo de foliculogênese até chegar a ovular. Qualquer folículo que não esteja nessas condições ao longo do desenvolvimento sofrerá degeneração e atresia, pelo que o ovócito primário em seu interior nunca chegará ao ponto em que pode retomar a primeira divisão meiótica.

No que resta da presente seção revisaremos o processo de foliculogênese em cujo marco se desenvolve a ovogênese; havemos que tomar de conta que essa última se limita ao que ocorre nas células germinais (ovogonia, ovócito primário, secundário e óvulo), pelo qual depende intimamente do desenvolvimento do folículo de que essas células formam parte.

Em um princípio a ativação do folículo primordial e o desenvolvimento folicular são independentes das gonadotropinas: não se conhecem os mecanismos precisos mediante os quais um folículo primordial se ativa e reinicia seu desenvolvimento, nem como se decide quais folículos, dentre as dezenas de milhares de ou centenas de milhares presentes em um ovário se reativarão em um dia em particular. A reativação trata-se de uma liberação de influência de fatores inibidores, já que os folículos primordiais se reativam espontaneamente quando cultivados *in vitro*, isolados do resto do tecido ovariano. Uma vez que um folículo primordial se ativa, inicia-se um longo processo de desenvolvimento que somente depois de vários meses (ao redor de cinco meses no caso dos bovinos) o levará a um estágio em que seu desenvolvimento posterior requer a presença das gonadotropinas; daí que se diz que as primeiras etapas do desenvolvimento são independentes das gonadotropinas.

Durante a fase *independente de gonadotropinas*, um folículo primordial que tenha sido ativado e tenha começado a crescer; passará primeiro para a etapa de folículo primário, caracterizada por conter um ovócito primário que está rodeado, por sua vez, por uma capa de células da granulosa, que não são planas, e sim cúbicas. Depois, se o folículo continuar crescendo se transformará em um folículo secundário, ao qual as células da



granulosa começam a proliferar (aumentando em número) e se organizam em duas ou mais capas que rodeiam o ovócito primário. Entre o ovócito e as células da granulosa que o rodeiam se forma nesta uma zona pelúcida; ainda assim o ovócito mantém contato direto com essas células, mediante o estabelecimento de pontes citoplasmáticas que atravessam a zona pelúcida. Através dessas pontes citoplasmáticas as células da granulosa podem passar nutrientes e informação ao ovócito primário. O volume e o diâmetro do ovócito primário aumentam ao mesmo tempo que as células da granulosa proliferam-se, para incrementar as capas ao redor do ovócito. De maneira gradual o citoplasma do ovócito primário aumenta até 50 vezes seu volume e a proliferação das células continua. Esses folículos que possuem cada vez mais células e portanto mais capas de células da granulosa se denominam folículos secundários. Para evitar confusões, há a necessidade de nomenclatura ao qual o folículo vá mudando de nome de primordial a primário e logo, de secundário, a terciário, por sua vez, o ovócito que encontra-se em seu interior, a todo momento, segue sendo um ovócito primário.

Durante a etapa *dependente de gonadotropinas*, os folículos secundários começam a formar um espaço cheio de líquido, o antro folicular, desse modo se convertem em folículos terciários. Com a utilização de outra nomenclatura, a formação do antro marca a transição entre folículos pré-antrais (sem antro) e folículos antrais (com antro). Em algum momento dessa transição entre folículo secundário e terciário, também aparece a dependência de folículos em direção as gonadotropinas, pelo qual somente podem seguir crescendo na presença do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo estimulante (FSH).

Nos bovinos e em outras espécies (para seu estudo), os folículos antrais são divididos em pequenos, médios e grandes. Embora todos eles possuam um antro folicular, dependendo do seu grau de desenvolvimento requerem diferentes concentrações de gonadotropinas para continuar o crescimento. Os folículos antrais mais pequenos somente requerem concentrações baixas de LH e FSH, pelo qual podem continuar crescendo em qualquer momento do ciclo estral inclusive em animais que não estão ciclando (fêmeas em anestro pré-puberal, gestacional, lactacional, estacional). Nas etapas posteriores os folículos antrais requerem primeiro concentrações elevadas de FSH, e nas etapas finais somente podem continuar crescendo na presença de pulsos frequentes de LH, pelo qual somente os folículos que encontram-se sob concentrações apropriadas desses hormônios podem seguir crescendo. Por essa razão, nos animais que se encontram em anestro de qualquer tipo somente é possível encontrar folículos antrais pequenos ou médios, segundo a espécie, e nos animais que se encontram ciclando (estro) o maior tamanho folicular encontrado em um determinado dia do ciclo dependerá das concentrações de FSH e LH presentes nesse momento e nos dias anteriores. Um folículo que chega ao estado máximo de desenvolvimento, conhecido como folículo pré-ovulatório, ao final, somente chegará a ovular se for exposto a um pico pré-ovulatório de LH.

Como supracitado, cada dia na vida de uma fêmea inicia seu desenvolvimento um certo número de folículos; a grande maioria sofrem atresia, mas depois da puberdade em cada dia do ciclo estral um ou vários folículos vão encontrando ao longo do seu desenvolvimento concentrações hormonais que lhes permite chegar na etapa de folículo pré-ovulatório. Somente nestes folículos, e como consequência de um pico pré-ovulatório de LH,

se reinicia e completa-se a primeira divisão meiótica do ovócito primário, produzindo duas células distintas. Uma delas é o ovócito secundário, que retém praticamente todo o citoplasma. Contém, assim mesmo, em seu núcleo um par de cromossomos duplos, a outra é o primeiro corpo polar, que é exclusivamente um núcleo com uma quantidade mínima de citoplasma.

Na maioria das espécies ovula-se um ovócito secundário que se encontra, então, suspenso na segunda divisão meiótica. Esta segunda divisão meiótica somente reiniciará e completará-se uma vez que o espermatozoide começa a penetrar sob o ovócito secundário. Ao concluir-se a divisão se forma o segundo corpo polar e completa-se a ovogênese com o qual se obtém o óvulo, célula 1n que constitui o gameta feminino. No entanto, o óvulo existe pouco tempo como tal, já que em poucos minutos/horas (dependendo da espécie) se produzirá a fusão do núcleo do mesmo (pró-núcleo feminino) com o do espermatozoide (pró-núcleo masculino), com o qual se completa a fertilização e se forma um novo indivíduo (o ovo ou zigoto).

### **Ondas foliculares**

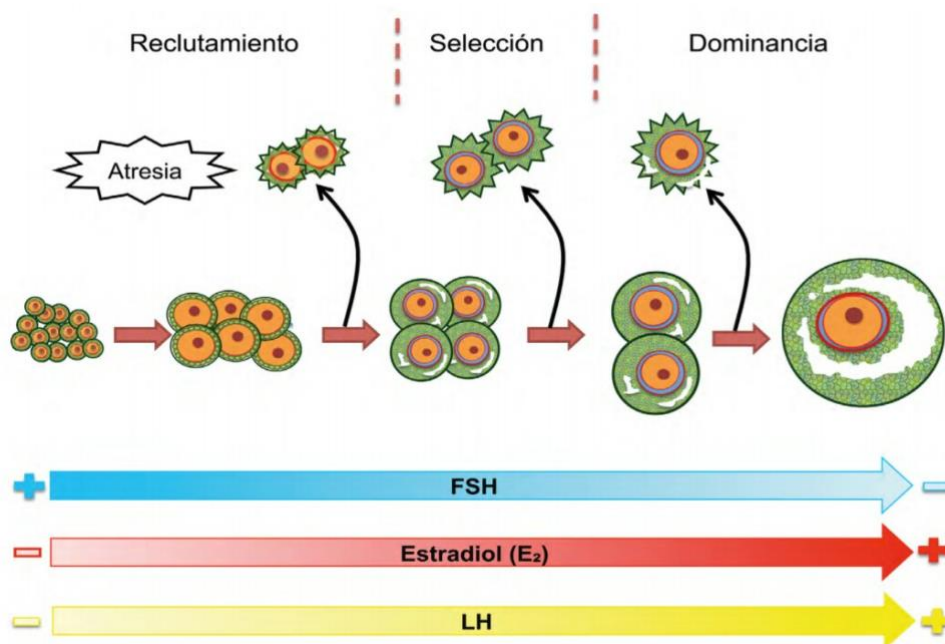
Como mencionado supra, todos os dias um determinado número de folículos primordiais se ativam e começam a crescer, os quais crescem em um ritmo característico em cada espécie. Isso provoca que em qualquer momento existam nos ovários folículos primordiais (que começam a crescer em alguns dias ou semanas), assim como folículos secundários em diversas etapas do desenvolvimento, os quais iniciaram seu desenvolvimento em semanas ou inclusive meses (segundo o grau de desenvolvimento atual). Também em qualquer momento poderá haver folículos antrais nas etapas iniciais de seu desenvolvimento (com antros que já se podem detectar em cortes histológicos mas não são visíveis macroscopicamente). Todos esses folículos chegaram até seu estado de desenvolvimento atual (primário, secundário ou antral pequeno), independente da etapa do ciclo estral em que sejam observados ou encontrados. Nos bovinos, os folículos que chegam ao início da etapa antral iniciaram seu desenvolvimento cinco meses antes, e ainda requerem ao redor de 42 dias para chegar ao estado pré-ovulatório.

Para continuar seu desenvolvimento, os folículos antrais pequenos devem encontrar concentrações altas de FSH, que os estimulam para prosseguir o crescimento. Cada vez que se produz uma elevação nas concentrações de FSH, esse hormônio estimula o desenvolvimento de um grupo de folículos antrais pequenos, que começaram a crescer muito tempo antes e que o dia da elevação de FSH tenha alcançado o grau de desenvolvimento preciso para responder com eficiência a este hormônio, o qual atuará através de seus receptores nas células da granulosa para estimular a produção de estradiol, a secreção de inibina, a produção de líquido folicular e a proliferação das células da granulosa. Um grupo de folículos antrais pequenos é assim recrutado pelo FSH para acelerar seu crescimento e aumentar sua produção de estradiol e inibina (figura 12).

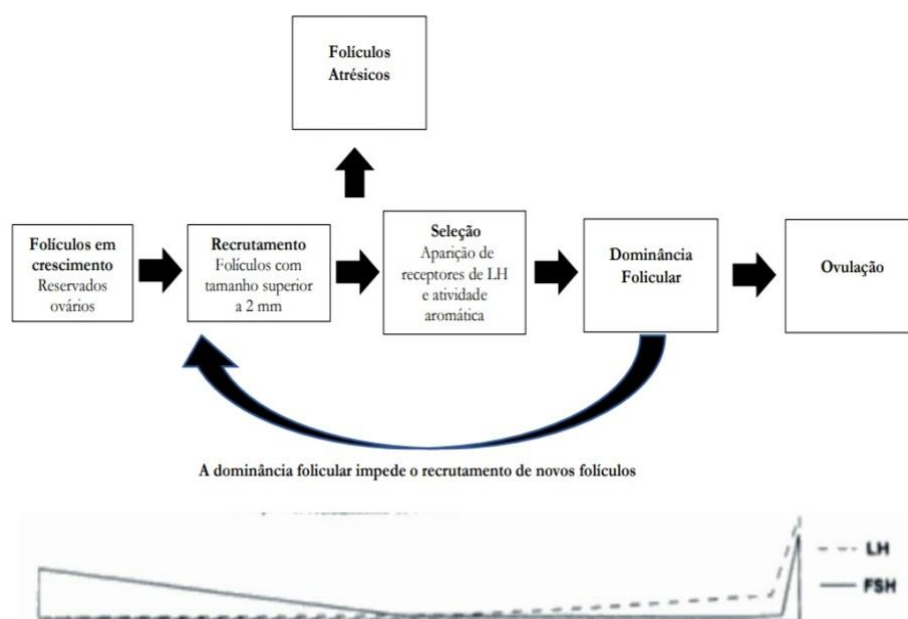
Mediante um seguimento ultrassonográfico dos ovários é possível identificar poucos dias depois um certo número de folículos, que por haver sido recrutados começam um período de crescimento acelerado. Durante alguns dias vários folículos crescem juntos, porém depois um deles é selecionado para continuar crescendo, enquanto que o

restante do grupo deixam de fazê-lo e terminam sofrendo atresia. Através da ultrassom é possível identificar o folículo selecionado, agora chamado folículo dominante, já que sua trajetória de crescimento sofre um desvio com respeito a seguida pelo restante do grupo.

Os folículos que não foram selecionados deixam de crescer e sofrem atresia já que deixam de possuir o suporte gonadotrópico de FSH, uma vez que as concentrações desse hormônio são suprimidos pela inibina e o estradiol produzidos pelo conjunto de folículos que conformam a onda folicular (figura 12), porém o folículo mais desenvolvido do grupo se converterá em dominante. A inibina atua diretamente a nível hipofisário para reduzir a secreção de FSH.



**Figura 12:** onda folicular e relação dos níveis de FSH, estradiol e LH. **Fonte:** ZARCO, 2018.



**Figura 13:** Recrutamento, seleção e dominação folicular na espécie ovina e influência do FSH e LH nas fases. **Fonte:** SILVA, E. I. C. da, 2019.

A razão pela qual o folículo dominante é capaz de continuar seu desenvolvimento apesar da baixa nas concentrações de FSH é que o folículo é o único que alcançou o grau de progresso necessário para que apareçam os receptores para LH em suas células da granulosa. Esse processo permite ao folículo dominante ser estimulado pela LH, e que requeira baixas concentrações de FSH para manter seu desenvolvimento.

A secreção de LH em forma de pulsos de baixa frequência (um pulso a cada quatro a seis horas), característica da fase lútea do ciclo estral; é suficiente para permitir que um folículo dominante continue crescendo por mais dias depois da sua seleção e que mais tarde mantenha-se viável durante alguns dias embora não aumentem de tamanho. Contudo, se durante o período viável desse folículo não seja finalizada a fase lútea e não diminuam as concentrações de progesterona, o folículo terminará sofrendo atresia devido a exigência de um padrão de secreção acelerada de LH (aproximadamente um pulso por hora) durante o desenvolvimento pré-ovulatório, que somente pode ser produzido com a ausência da progesterona. Uma vez que um folículo dominante sofre atresia deixa de produzir inibina, pelo qual as concentrações de FSH podem elevar-se novamente para iniciar o recrutamento de outro grupo de folículos a partir da qual se origina uma nova onda folicular.

Durante o ciclo estral de uma vaca podem gerar-se dois ou três ondas foliculares; somente em raros casos quatro. A etapa de dominância folicular da primeira onda na grande maioria dos casos não coincide com a regressão do corpo lúteo, pelo qual o primeiro folículo dominante quase invariavelmente termina em atresia. Em algumas vacas o folículo dominante da segunda onda ainda está viável quando se produz a regressão do corpo lúteo e acelera-se a secreção de LH, pelo qual esse segundo folículo dominante se converte em folículo pré-ovulatório e, ao final ovula. Em outros animais o segundo folículo dominante também perde a sua viabilidade antes da regressão do corpo lúteo, por onde nesses animais se inicia uma terceira onda folicular, da qual surge o folículo que finalmente ovulará depois de produzir-se a regressão do corpo lúteo.

Sem importar a onda em que se origina, uma vez que um folículo dominante é exposto a alta frequência de secreção de LH que se produz depois da regressão do corpo lúteo, aumenta ainda mais sua secreção de estradiol até que as altas concentrações desse hormônio comecem a exercer um feedback positivo para a secreção do LH. Isso provocará a aceleração da frequência de secreção do LH até que os pulsos são tão frequentes que começam a ficar por cima e produzir-se o pico pré-ovulatório de LH, que é responsável pela realização da ovulação e a maturação final do ovócito.

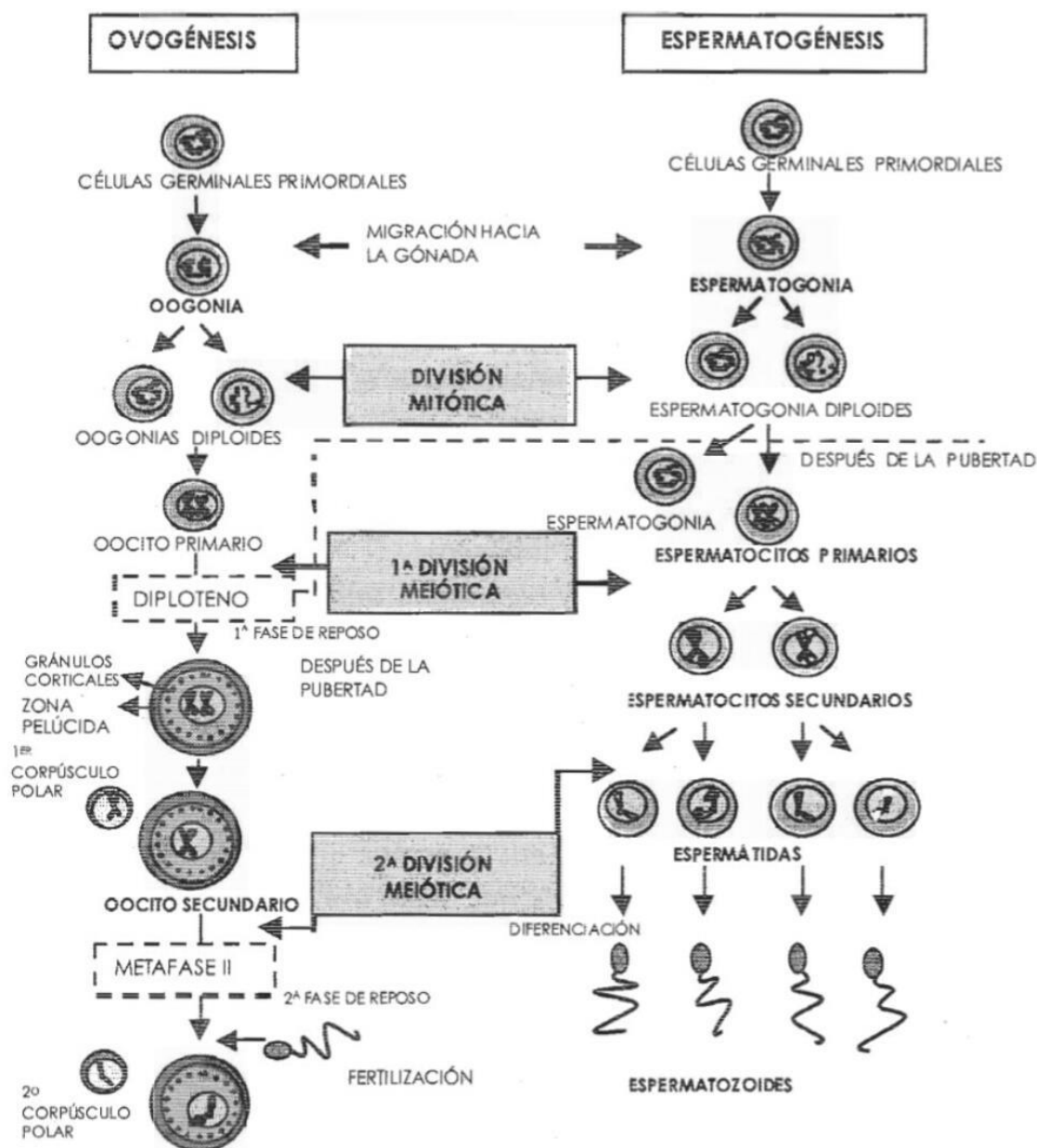
## • DIFERENÇAS ENTRE ESPERMATOGÊNESE E OVOGÊNESE

Enquanto que na fêmea a ovogênese inicia-se durante a vida fetal, no macho a espermatogênese começa na puberdade. Na fêmea, a partir de um ovócito primário se origina um óvulo; no macho, de um espermátócito primário se produzem, teoricamente, quatro espermatozoides.

Outra característica interessante é que enquanto a fêmea já conta desde o nascimento com todos os ovócitos que necessitará na vida adulta, o macho necessitará chegar

a puberdade para iniciar o desenvolvimento das células sexuais, já que ao nascer somente possui gonócitos precursores das células germinais, células de Sertoli e intersticiais.

Na vida adulta de uma fêmea, o número de células germinais desaparece paulatinamente. Uma vez iniciada a espermatogênese no macho, a cada ciclo do epitélio seminífero as células germinais são renovadas mantendo a provisão para toda a vida reprodutiva. Na fêmea, a meiose sofre duas interrupções em seu transcurso, e no macho é ininterrupta.



**Figura 14:** representação em diagramação comparativa do desenvolvimento da gametogênese.

Principais pontos abordados sobre as diferenças entre a gametogênese masculina e feminina:

! Na ovogênese a meiose contém-se em duas ocasiões esperando acontecimentos externos para prosseguir. Já na espermatogênese não existe a suspensão da meiose.

! A espermatogênese é um processo contínuo, enquanto que a ovogênese pode completar exclusivamente um óvulo em cada ciclo estral; já que só pode ser completada

por mais de um nas espécies que ovulam vários ovócitos no caso das porcas, cadelas, gatas etc.

| Na espermatogênese existem células de reserva que permitem a continuação durante toda a vida, enquanto que na ovogênese o número de ovócitos primários é limitado. A fêmea somente conta com os que nasceu, e eles não se dividem.

| Na espermatogênese obtém-se até 256 espermatozoides para cada espermatogonia que inicia o processo, enquanto que na ovogênese somente se obtém um óvulo a partir de cada ovócito primário.

| Durante a espermatogênese se produz uma metamorfose que transforma as espermátides em espermatozoides. Na ovogênese não ocorre um processo análogo.

| Na espermatogênese, durante a meiose produzem-se quatro espermátides a partir de cada espermatócito primário. Na ovogênese se produz somente um óvulo a partir de cada ovócito primário; produz, ademais, dois corpos polares.

| Todos os óvulos que se produzem durante a ovogênese contém um cromossomo X, enquanto que a metade dos espermatozoides possuem um cromossomo Y e a outra metade um cromossomo X.

| Na espermatogênese produzem-se centenas ou dezenas de milhões de espermatozoides por dia, enquanto que na ovogênese se produz um ou alguns óvulos a cada ciclo estral.

| A espermatogênese produz gametas macroscópicos e com motilidade própria, enquanto que a ovogênese produz gametas grandes e imóveis.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDEL-RAOUF, Mohammed *et al.* The postnatal development of the reproductive organs in bullswith special reference to puberty.(Including growth of the hypophysis and the adrenals). **Acta endocrinologica**, n. Suppl No. 49, 1960.
- ADONA, Paulo Roberto *et al.* Ovogênese e foliculogênese em mamíferos. **Journal of Health Sciences**, v. 15, n. 3, 2013.
- AERTS, J. M. J.; BOLS, P. E. J. Ovarian follicular dynamics: a review with emphasis on the bovine species. Part I: Folliculogenesis and pre-antral follicle development. **Reproduction in domestic animals**, v. 45, n. 1, p. 171-179, 2010.
- AERTS, J. M. J.; BOLS, P. E. J. Ovarian follicular dynamics. A review with emphasis on the bovine species. Part II: Antral development, exogenous influence and future prospects. **Reproduction in domestic animals**, v. 45, n. 1, p. 180-187, 2010.
- ALBERTINI, David F.; CARABATSOS, Mary Jo. Comparative aspects of meiotic cell cycle control in mammals. **Journal of molecular medicine**, v. 76, n. 12, p. 795-799, 1998.
- AUSTIN, Colin Russell; SHORT, R. **Reproduction in mammals**. Cambridge, 1972.
- BAKER, T. G. Oogenesis and ovulation. *In*. **Reproduction in Mammals I Germ Cells and Fertilization**, p. 29-30, 1972.
- BEARDEN, Henry Joe *et al.* **Reproducción animal aplicada**. México: Manual Moderno, 1982.
- BIGGERS, John D.; SCHUETZ, Allen W. **Oogenesis**. University Park Press, 1972.
- BINELLI, Mario; MURPHY, Bruce D. Coordinated regulation of follicle development by germ and somatic cells. **Reproduction, Fertility and Development**, v. 22, n. 1, p. 1-12, 2009.
- CHIARINI-GARCIA, Helio; RUSSELL, Lonnie D. High-resolution light microscopic characterization of mouse spermatogonia. **Biology of reproduction**, v. 65, n. 4, p. 1170-1178, 2001.
- CHOUDARY, J. B.; GIER, H. T.; MARION, G. B. Cyclic changes in bovine vesicular follicles. **Journal of animal science**, v. 27, n. 2, p. 468-471, 1968.
- CLERMONT, Yves; PEREY, Bernard. Quantitative study of the cell population of the seminiferous tubules in immature rats. **American Journal of Anatomy**, v. 100, n. 2, p. 241-267, 1957.
- COSTA, DEILER SAMPAIO; PAULA, T. A. R. Espermatogênese em mamíferos. **Scientia**, v. 4, 2003.
- CUNNINGHAM, James. **Tratado de fisiologia veterinária**. Elsevier Health Sciences, 2011.
- CUPPS, Perry T. (Ed.). **Reproduction in domestic animals**. Elsevier, 1991.
- DA SILVA, Emanuel Isaque Cordeiro. Fisiologia Clínica do Ciclo Estral de Vacas Leiteiras: Desenvolvimento Folicular, Corpo Lúteo e Etapas do Estro. 2020. Acervo pessoal.
- DA SILVA, Emanuel Isaque Cordeiro. Fisiologia da Reprodução Animal: Ovulação, Controle e Sincronização do Cio. 2020. Acervo pessoal.
- DUKES, Henry Hugh; SWENSON, Melvin J.; REECE, William O. **Dukes fisiologia dos animais domésticos**. Editora Guanabara Koogan, 1996.
- EPIFANO, Olga; DEAN, Jurrien. Genetic control of early folliculogenesis in mice. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 13, n. 4, p. 169-173, 2002.
- ERICKSON, B. H. Development and senescence of the postnatal bovine ovary. **Journal of animal science**, v. 25, n. 3, p. 800-805, 1966.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- FELDMAN, Edward C. *et al.* **Canine and feline endocrinology-e-book**. Elsevier health sciences, 2014.
- FUSCO, Giuseppe; MINELLI, Alessandro. **The Biology of Reproduction**. Cambridge University Press, 2019.
- GALINA-HIDALGO, Carlos Salvador. **A study of the development of testicular function and an evaluation of testicular biopsy in farm animals**. 1971. Tese de Doutorado. Royal Veterinary College (University of London).
- GALLICANO, G. Ian. Composition, regulation, and function of the cytoskeleton in mammalian eggs and embryos. **Front Biosci**, v. 6, p. D1089-1108, 2001.
- GILBERT, Scott F. **Biología del desarrollo**. Ed. Médica Panamericana, 2005.
- GNESSI, Lucio; FABBRI, Andrea; SPERA, Giovanni. Gonadal peptides as mediators of development and functional control of the testis: an integrated system with hormones and local environment. **Endocrine reviews**, v. 18, n. 4, p. 541-609, 1997.
- HAFEZ, Elsayed Saad Eldin; HAFEZ, Bahaa. **Reprodução animal**. São Paulo: Manole, 2004.
- HEDGER, Mark P. Testicular leukocytes: what are they doing?. **Reviews of reproduction**, v. 2, n. 1, p. 38-47, 1997.
- HUTSON, James C. Testicular macrophages. *In: International review of cytology*. Academic Press, 1994. p. 99-143.
- HYTTEL, P. Gametogênese. *In: HYTTEL, Poul; SINOWATZ, Fred; VEJLSTED, Morten. Embriologia veterinária*. São Paulo: Elsevier Brasil, 2012.
- JOHNSON, Martin H. **Essential reproduction**. Nova Jersey: John Wiley & Sons, 2018.
- JONES, Richard E.; LOPEZ, Kristin H. **Human reproductive biology**. Academic Press, 2013.
- KIERSZENBAUM, Abraham L.; TRES, Laura L. Primordial germ cell-somatic cell partnership: A balancing cell signaling act. **Molecular Reproduction and Development: Incorporating Gamete Research**, v. 60, n. 3, p. 277-280, 2001.
- MATZUK, Martin M. *et al.* Intercellular communication in the mammalian ovary: oocytes carry the conversation. **Science**, v. 296, n. 5576, p. 2178-2180, 2002.
- MCLAREN, Anne. Germ and somatic cell lineages in the developing gonad. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 163, n. 1-2, p. 3-9, 2000.
- MCKINNON, Angus O. *et al.* (Ed.). **Equine reproduction**. John Wiley & Sons, 2011.
- MERCHANT-LARIOS, Horacio; MORENO-MENDOZA, Norma. Onset of sex differentiation: dialog between genes and cells. **Archives of medical research**, v. 32, n. 6, p. 553-558, 2001.
- MINTZ, Beatrice *et al.* Embryological phases of mammalian gametogenesis. **Embryological phases of mammalian gametogenesis.**, v. 56, n. Suppl. 1, p. 31-43, 1960.
- MORALES, M. E. *et al.* Gametogênese. I. Revisión de la literatura, con enfoque en la ovogênese. **Medicina Universitaria**, v. 8, n. 32, p. 183-9, 2006.
- NAKATSUJI, NORIO; CHUMA, SHINICHIRO. Differentiation of mouse primordial germ cells into female or male germ cells. **International Journal of Developmental Biology**, v. 45, n. 3, p. 541-548, 2002.
- NILSSON, Eric; PARROTT, Jeff A.; SKINNER, Michael K. Basic fibroblast growth factor induces primordial follicle development and initiates folliculogenesis. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 175, n. 1-2, p. 123-130, 2001.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- NORRIS, David O.; LOPEZ, Kristin H. The endocrinology of the mammalian ovary. In: **Hormones and reproduction of vertebrates**. Academic Press, 2011. p. 59-72.
- PEDERSEN, Torben. Follicle growth in the immature mouse ovary. **European Journal of Endocrinology**, v. 62, n. 1, p. 117-132, 1969.
- PINEDA, Mauricio H. *et al.* **McDonald's veterinary endocrinology and reproduction**. Iowa state press, 2003.
- ROSER, J. F. Endocrine and paracrine control of sperm production in stallions. **Animal Reproduction Science**, v. 68, n. 3-4, p. 139-151, 2001.
- RUSSELL, Lonnie D. *et al.* Histological and histopathological evaluation of the testis. **International journal of andrology**, v. 16, n. 1, p. 83-83, 1993.
- RÜSSE, I.; SINOWATZ, F. Gametogenesis. **Lehrbuch der Embryologie der Haustiere**, p. 42-92, 1991.
- SAITOU, Mitinori; BARTON, Sheila C.; SURANI, M. Azim. A molecular programme for the specification of germ cell fate in mice. **Nature**, v. 418, n. 6895, p. 293-300, 2002.
- SALISBURY, Glenn Wade *et al.* **Physiology of reproduction and artificial insemination of cattle**. WH Freeman and Company., 1978.
- SAWYER, Heywood R. *et al.* Formation of ovarian follicles during fetal development in sheep. **Biology of reproduction**, v. 66, n. 4, p. 1134-1150, 2002.
- SCARAMUZZI, R. J.; MARTENSZ, N. D.; VAN LOOK, P. F. A. Ovarian morphology and the concentration of steroids, and of gonadotrophins during the breeding season in ewes actively immunized against oestradiol-17 $\beta$  or oestrone. **Reproduction**, v. 59, n. 2, p. 303-310, 1980.
- SEIDEL JR, G. E. *et al.* Control of folliculogenesis and ovulation in domestic animals: puberal and adult function. In: **9th International Congress on Animal Reproduction and Artificial Insemination, 16th-20th June 1980. II. Round tables**. Editorial Garsi., 1980. p. 11-16.
- SKINNER, Michael K. Cell-cell interactions in the testis. **Endocrine Reviews**, v. 12, n. 1, p. 45-77, 1991.
- SMITZ, J. E.; CORTVRINDT, Rita G. The earliest stages of folliculogenesis in vitro. **Reproduction**, v. 123, n. 2, p. 185-202, 2002.
- SORENSEN, Anton Marinus. **Reproducción animal: principios y prácticas**. México, 1982.
- SUTOVSKY, Peter; MANANDHAR, Gaurishankar. Mammalian spermatogenesis and sperm structure: anatomical and compartmental analysis. In: **The sperm cell: Production, maturation, fertilization, regeneration**, p. 1-30, 2006.
- TAZUKE, Salli I. *et al.* A germline-specific gap junction protein required for survival of differentiating early germ cells. **Development**, v. 129, n. 10, p. 2529-2539, 2002.
- VAN STRAATEN, H. W. M.; WENSING, C. J. G. Leydig cell development in the testis of the pig. **Biology of Reproduction**, v. 18, n. 1, p. 86-93, 1978.
- TURNBULL, K. E.; BRADEN, A. W. H.; MATTNER, P. E. The pattern of follicular growth and atresia in the ovine ovary. **Australian Journal of Biological Sciences**, v. 30, n. 3, p. 229-242, 1977.
- WASSARMAN, Paul M. **Gametogenesis**. Londres: Academic Press, 2012.
- WROBEL, K.-H.; SÜß, Franz. Identification and temporospatial distribution of bovine primordial germ cells prior to gonadal sexual differentiation. **Anatomy and embryology**, v. 197, n. 6, p. 451-467, 1998.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ZARCO, L. Gametogénesis. *In*. PORTA, L. R.; MEDRANO, J. H. H. **Fisiología reproductiva de los animales domésticos**. Cidade do México: FMVZ-UNAM, 2018.
- ZIRKIN, Barry R. et al. Endocrine and Paracrine Regulation of Mammalian Spermatogenesis. *In*: **Hormones and Reproduction of Vertebrates**. Academic Press, 2011. p. 45-57.

## REALIZAÇÃO



**INSTITUTO AGRONÔMICO DE PERNAMBUCO**



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

