



## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### **Citocromo P450 aromatase e a formação de estrógeno a nível celular no aparelho reprodutor dos machos**

<sup>1</sup>Arroyo, M. A. M.; <sup>1</sup>Santos, A. C.; <sup>1</sup>Santos, P. R. S.; <sup>1</sup>Bertassoli, B. M.; <sup>1</sup>Oliveira, F. D.; <sup>1</sup>Constantino, M. V. P.; <sup>1</sup>Oliveira, D. M.; <sup>2</sup>Luz, P. A. C.; <sup>3</sup>Assis Neto, A. C.

<sup>1</sup>Mestrandos do Programa de Pós-Graduação em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres – FMVZ/USP, Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87 – Cidade Universitária, São Paulo, SP. E-mail: arroyomam@usp.br

<sup>2</sup>Aluna de Graduação da Faculdade de Zootecnia – UNESP, Campus de Dracena, Rodovia SP 294, km 651, Dracena, SP

<sup>3</sup>Docente da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - FMVZ/USP, Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87 – Cidade Universitária, São Paulo, SP. E-mail: antonioassis@usp.br

#### **Introdução**

A importância do conhecimento do complexo enzimático P450, principalmente da enzima citocromo P450 aromatase, se dá pela sua influência na diferenciação das gônadas nos primeiros dias de vida, principalmente em mamíferos, e pela indução do comportamento de cópula. Em machos, essa enzima atua em diversos tipos celulares, em diferentes fases de desenvolvimento, principalmente nos testículos.

De forma geral, a principal função e atuação da enzima P450 aromatase em machos será o tema central desta revisão.

#### **Desenvolvimento**

A compreensão dos complexos enzimáticos aromatase em mamíferos é essencial para o desenvolvimento reprodutivo e da fertilidade. O desenvolvimento reprodutivo normal nos mamíferos é extremamente dependente do adequado regulamento da biossíntese de esteróides sexuais (CONLEY & HINSHELWOOD, 2001).

Os citocromos P450 são uma família de enzimas pertencentes ao grupo das heme-proteínas e residem no ambiente microssomal do retículo endoplasmático (CORBIN *et al.*, 2000).



VII SIMPÓSIO DE CIÊNCIAS DA UNESP – DRACENA  
VIII ENCONTRO DE ZOOTECNIA – UNESP DRACENA  
DRACENA, 05 E 06 DE OUTUBRO DE 2011



O complexo enzimático citocromo P450 aromatase, associado à enzima redutora NADPH-citocromo P450 redutase, é o responsável pela síntese de estrógeno a partir dos andrógenos. As enzimas aromatases citocromo P450 se expressam nas gônadas, cérebro e sistema nervoso de todos os vertebrados e até mesmo do protocordado anfioxo, regulando a produção de estrógenos e funções reprodutivas.

Nos testículos, a atividade da aromatase é encontrada nas células de Sertoli antes da puberdade e nas células de Leydig de roedores machos adultos (ABNEY, 1999), no qual corrobora com os achados de Carreau *et al.* (2008), que encontraram maiores concentrações de estrógeno nos mesmos tipos celulares de ratos, nas mesmas fases de desenvolvimento sexual. A atividade da aromatase e a transcrição também foram observadas em células germinativas testiculares de várias espécies, incluindo espermatócitos em paquíteno, espermatídes alongadas e espermatozóides do epidídimo.

Tipicamente, os citocromos P450 incorporam moléculas de oxigênio nos substratos por reações que são dependentes da eficiência de transferência de elétrons dos doadores de moléculas. No entanto, o principal processo catalítico para a aromatização de andrógenos não é tão complexo. De modo simplificado, requer uma transferência seqüencial de três pares de elétrons, o consumo de 3 moles de oxigênio, e 3 moles de NADPH redutase para a síntese de um mol de estrógeno (CONLEY & HINSHELWOOD, 2001).

Nos fetos, a produção de andrógenos e a interação com seus respectivos receptores nos testículos é a responsável pela masculinização da genitália externa nos machos. A falta da ação do hormônio anti-Mülleriano e a ausência da produção de testosterona no início da vida fetal, resulta na formação das tubas uterinas, útero e vagina, que caracteriza o animal fêmea, e com a regressão dos testículos ocorre a formação dos ovários e produção dos hormônios femininos pela formação dos folículos primordiais nas fêmeas de mamíferos (HAFEZ, 1995; GRUNERT *et al.*, 2005; REY, 2005; GLICKMAN *et al.*, 2006). Diversos trabalhos em uma variedade de aves e mamíferos mostraram que a ativação do comportamento de cópula pela testosterona requer a aromatização de esteróides em estrógenos (BALTHAZART *et al.*, 2002).

## Conclusão



VII SIMPÓSIO DE CIÊNCIAS DA UNESP – DRACENA  
VIII ENCONTRO DE ZOOTECNIA – UNESP DRACENA  
DRACENA, 05 E 06 DE OUTUBRO DE 2011



Com todos os conhecimentos, pode-se concluir que a enzima citocromo P450 aromatase tem influência significativa no processo de formação do aparelho reprodutor masculino. Bem como a síntese das células germinativas de machos, juntamente com as células de Sertoli e de Leydig, podem ser outra fonte importante de estrógeno no trato reprodutivo masculino.

### Referências

ABNEY, T. The potential roles of estrogen in regulating Leydig cell development and function: a review *Steroids*. vol. 64. p. 610–617. 1999.

BALTHAZART, J.; BAILLIEN, M.; BALL, G. F. Interactions between aromatase (estrogen synthase) and dopamine in the control of male sexual behavior in quail. **Comparative Biochemistry and Physiology**. Part B. vol. 132. p. 37-55. 2002.

CARREAU, C.; VIENNE, C.; GALERAUD-DENIS, I. Aromatase and estrogens in man reproduction: a review and latest advances. **Advances in Medical Sciences**. vol. 53, n. 2, p. 139-144. 2008.

CONLEY, A.; HINSHELWOOD, M. Mammalian aromatases. **Reproduction**. vol. 121, p. 685–695. 2001.

CORBIN, C. J.; TRANT, J. M.; CONLEY, A. J. Porcine gonadal and placental isozymes of aromatase cytochrome P450: sub-cellular distribution and support by NADPH-cytochrome P450 reductase. **Molecular and Cellular Endocrinology**. vol. 172. p. 115–124. 2000.

GLICKMAN, S. E.; CUNHA, G. R.; DREA, C. M.; CONLEY, A. J.; PLACE, N. J. Mammalian Sexual Diferenciation: Lesson from the Spotted Hyena. **Trends in Endocrinology and Metabolism**. vol 17, n. 1, p. 349-356, 2006.

GRUNERT, E.; BIRGEL, E. H.; VALE, N. G. **Patologia e Clínica da Reprodução dos Animais Mamíferos Domésticos (Ginecologia)**. São Paulo: Varela. 412p. 2005.



VII SIMPÓSIO DE CIÊNCIAS DA UNESP – DRACENA  
VIII ENCONTRO DE ZOOTECNIA – UNESP DRACENA  
DRACENA, 05 E 06 DE OUTUBRO DE 2011



HAFEZ, E. S. E. Reprodução Animal. 6ed. São Paulo: Manole. 582p. 1995.

REY, R. Anti-Müllerian Hormone in Disorders of Sex Determination and Diferenciation.  
**Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo.** vol. 49, n. 1, p. 26-36, 2005.