

NEURULAÇÃO, SOMITOGÊNESE E FORMAÇÃO DO TUBO DIGESTIVO

META

Apresentar os primórdios do sistema nervoso, digestivo e órgãos associados; apresentar o processo de diferenciação dos distintos tipos de vértebras existente nos organismos vertebrados.

OBJETIVOS

Ao final desta aula, o aluno deverá:

Conhecer os principais processos do desenvolvimento que permitem a formação do sistema digestivo, das glândulas associadas a este sistema, do sistema nervoso, dos músculos e das vértebras.

PRÉ-REQUISITOS

Conhecimento básico de Biologia Celular, Histologia, Genética e Anatomia Comparada.

INTRODUÇÃO

A partir e após a gastrulação, o corpo dos organismos passa a ter um nível maior de estruturação, por exemplo, os vertebrados tornam-se padronizados ao longo dos eixos ântero-posteriores e dorsoventrais. Em ouriço-do-mar (equinodermos) forma-se o tubo digestivo, cujo início dar-se na parte ventral e o término na dorsal. Essa padronização é produzida por uma combinação de sinais provenientes de células existentes em várias regiões do embrião e conseqüentemente da interação posicional entre tais células. A expressão de genes envolvido na codificação posicional, ao longo do eixo ântero-posterior, é fundamental para esse processo, já que é o mecanismo que auxilia os padrões espaciais de expressão gênica, são especificados inicialmente. Um dos eventos morfogenéticos decisivos, nesse estágio, é a formação dos somitos, que originaram músculos, esqueleto e derme, através da segmentação de blocos de células de origem mesodérmica, ao longo do eixo ântero-posterior. Outro exemplo é a formação do sistema nervoso, que é induzido na ectoderme dorsal, por sinais de tecidos adjacentes. Os dois eventos anteriores só foram conhecidos graças à observação do desenvolvimento de quatro organismos representantes das classes de vertebrados. Tais representantes são chamados de organismos modelos e são eles os seguintes animais: peixe representado pela espécie *Zebra fish*, mamífero representado por uma espécie de camundongo - *Mus muscula*, ave representado pela espécie de galinha - *Gallus gallus* e anfíbio representado por uma espécie de sapo - *Xenopus laevis*. Outro importante processo observado é a diferenciação da endoderme, que irá ocorrer quase paralelamente aos eventos citados anteriormente. É graças a esta diferenciação que o tubo digestivo se formará e será possível a existência dos órgãos acessórios (fígado, rim, pâncreas, etc.), além dos primórdios do sistema respiratório.

Na aula anterior, vimos o início do estabelecimento dos três folhetos germinativos, especificados inicialmente no embrião. E observamos que durante a gastrulação, as células que compõe estes folhetos (conhecidos como mesoderme, endoderme e ectoderme) movem-se para as posições nas quais elas se diferenciarão e se desenvolverão em estruturas do corpo.

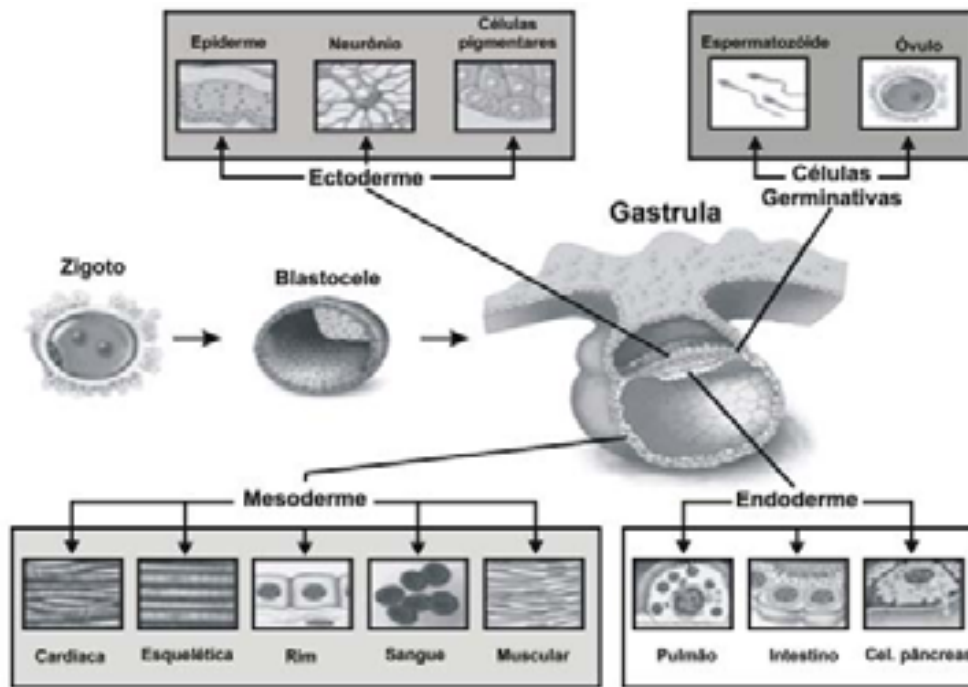


Figura 1. Imagem esquematizando o estabelecimento e especificação dos três folhetos germinativos.

Vale ressaltar, que a partir desta aula daremos ênfase à formação do sistema nervoso a partir padronização do ectoderme, principalmente, dos vertebrados, que é dorsal em relação ao tubo digestivo e se estende entre as extremidades posteriores e anteriores dos organismos. Vamos voltar nossa atenção também, para a padronização do mesoderme que dará origem a várias estruturas do corpo, entretanto daremos ênfase a formação dos **somitos**. E observar ainda, a padronização da endoderme que se desenvolverá no sistema digestivo e respiratório. A partir desse momento, os movimentos celulares observados durante a gastrulação, são cruciais para o estabelecimento do plano corporal desses organismos.

Vamos começar a visualizar o processo observando a parte do mesoderme que se posiciona ao longo da **linha primitiva** do embrião, que está abaixo do ectoderme, e que originará a **notocorda**, os somitos e o mesoderme cefálico anterior à notocorda.

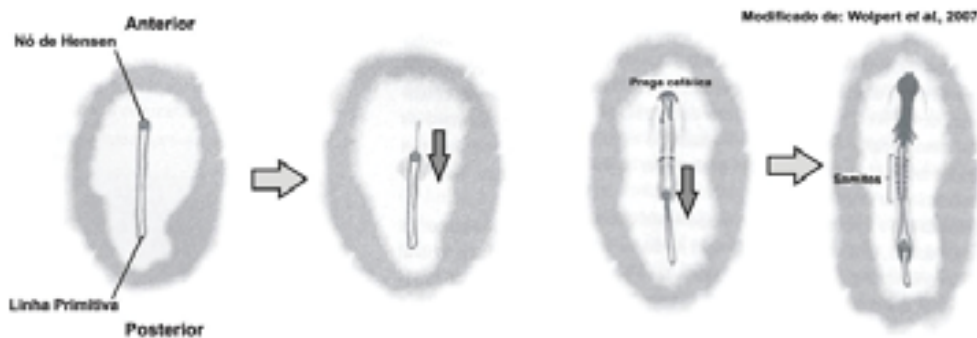


Figura 2. Representação do Nó de Hensen e da linha primitiva, em embriões de aves. (Fonte: Modificado de Wolpert et al. 2007).

Somitos

São blocos de células que dão origem ao esqueleto e aos músculos do tronco.

Linha primitiva

É uma faixa de células que se estende internamente ao longo da parte dorsal do embrião e é a precursora do eixo anterior-posterior.

Notocorda

É uma estrutura celular em forma de bastão que se estende da cabeça à cauda. É também uma estrutura muito usada para separar o grupo de vertebrados dos invertebrados

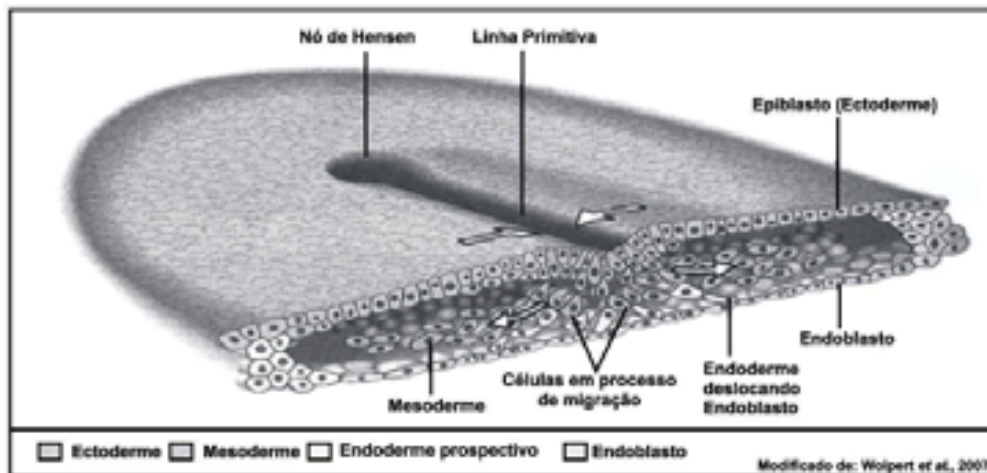


Figura 3. Representação do movimento celular ao longoda linha primitiva e após o Nó de Hensen. (Fonte: Modificado de Wolpert et al. 2007).

Nó de Hensen

É uma condensação de células na extremidade anterior a linha primitiva e as células existentes neste nó dão origem a notocorda, a partir das concentrações de morfógeno e/ou sinais químicos.

Segundo a literatura, a notocorda dos vertebrados é uma estrutura transitória e suas células acabam sendo incorporadas às vértebras, que por sua vez são derivadas dos somitos. Em alguns embriões, a notocorda forma-se na linha média dorsal anterior ao **nó de Hensen**, a partir do mesoderme axial deixado para trás quando o nó e a linha primitiva regridem.

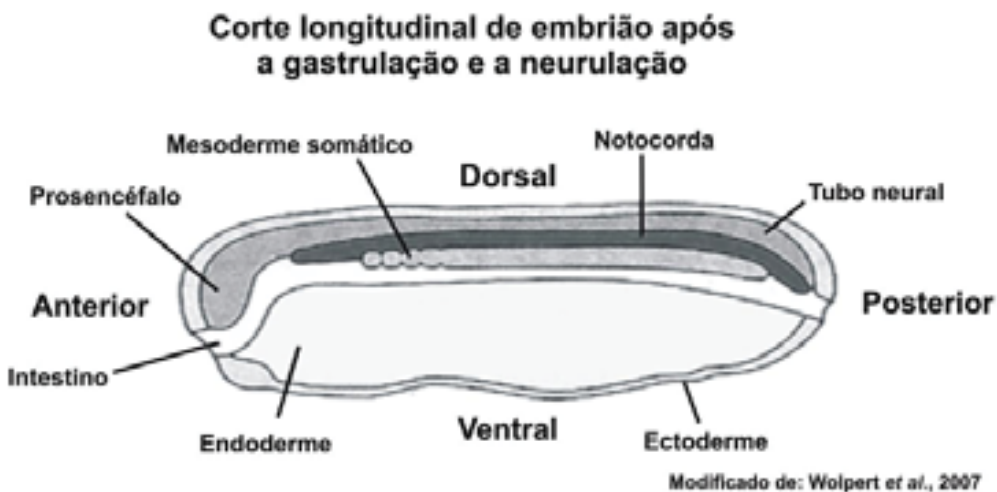


Figura 4. Localização da notocorda no embrião. (Fonte: Modificado de Wolpert et al. 2007).

Não podemos deixar de mencionar que o mesoderma, neste momento, será diferenciado e classificado, de acordo com sua localização no embrião. Ou seja, dependendo da região do corpo teremos diferentes tipos de mesoderme, conseqüentemente originando diferentes estruturas. Após a formação da notocorda, os somitos são formados a partir do mesoderme existente em ambos os lados dessa estrutura. Com o desenrolar da gastrulação, observa-se o começo da neurulação. Este processo tem início no ectoderme localizado acima da notocorda e através dele forma-se o tubo

neural, com os somitos posicionados de ambos os lados. As principais estruturas que podem ser identificadas nesse estágio são:

- Tubo neural;
- Notocorda;
- Somitos;
- Mesoderme da parte lateral (também chamada de placa lateral) no interior do corpo do embrião, formação do celoma;
- Endoderme revestindo o intestino.

Para um melhor entendimento, nos próximos parágrafos, serão descritos os processos de diferenciação e especificação dos três folhetos mencionados anteriormente e a primeira abordagem será feita através da análise da diferenciação do mesoderma para a formação da notocorda e dos somitos.

Diferenciação do mesoderma e suas especificidades: padronização ântero-posterior

Na literatura é fácil encontrar os mapas de destino celulares das diferentes classes de vertebrados mostrando que a notocorda se desenvolve a partir da região mais dorsal do mesoderme e que os somitos desenvolvem-se a partir do mesoderme mais ventrolateral, existente em cada lado da linha primitiva, que é conhecido como mesoderme paraxial.

Inicialmente, a notocorda ou cordomesoderma é uma estrutura oca, parecida com um dedo de luva, e sua formação é conhecida como processo notocordal. Ela normalmente se forma embaixo da linha primitiva, que é local onde as células invaginam. Neste ponto abre-se um espaço entre as células do endoderma, e se forma o canal, o qual comunica temporariamente algumas estruturas do embrião, que posteriormente desaparecerão, quando o desenvolvimento da notocorda terminar. A notocorda também é chamada de organizador primário porque pode influenciar o desenvolvimento do ectoderme que se encontra sobre ela e que dará origem ao sistema nervoso.

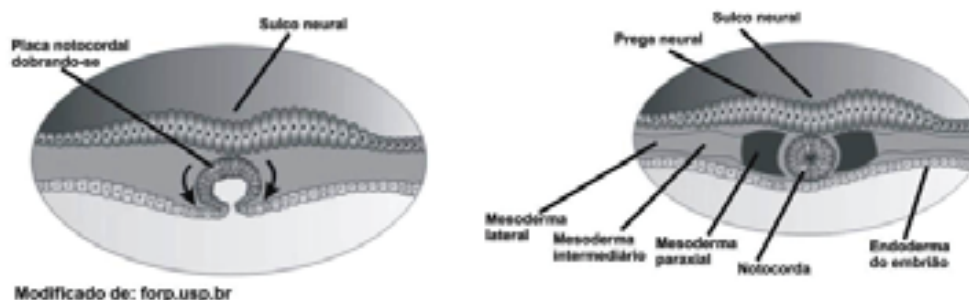


Figura 5. Formação da notocorda.
(Fonte: <http://www.forp.usp.br/mef/embriologia/geral.htm>).

A partir deste ponto, nosso interesse se voltará para formação dos somitos. Os somitos dão origem aos ossos e cartilagens do tronco, aos músculos esqueléticos e à derme da pele no lado dorsal do corpo. A padronização deles é responsável por grande parte da organização ântero-posterior do corpo. E um exemplo claro, são as vértebras que têm formas características nas diferentes posições ao longo da coluna.



Figura 6. Visualização dos somitos em um embrião humano.
(Fonte: http://embriologiahumanapedagogia2.blogspot.com/2009_10_01_archive.html).

O tempo de formação dos somitos varia de organismo para organismo (90 minutos em aves, 120 minutos em camundongo, 45 minutos em anfíbios e 30 minutos em peixes). E o número também é variável, por exemplo, as aves e os seres humanos têm em torno de 50, enquanto que serpentes têm até várias centenas. Para entender o processo de diferenciação dos somitos vamos tomar as aves como organismo modelo. Nestes embriões, sua formação começa na extremidade anterior ou cefálica e estende-se na direção posterior ou caudal. Dois aspectos mencionados anteriormente, também são observados aqui: um é que a formação ocorre em ambos os lados da notocorda, (sendo cada par sendo formado simultaneamente) e outro é que a diferenciação ocorre a partir do mesoderme lateral, anterior ao nó de Hensen que neste ponto está em processo de regressão.

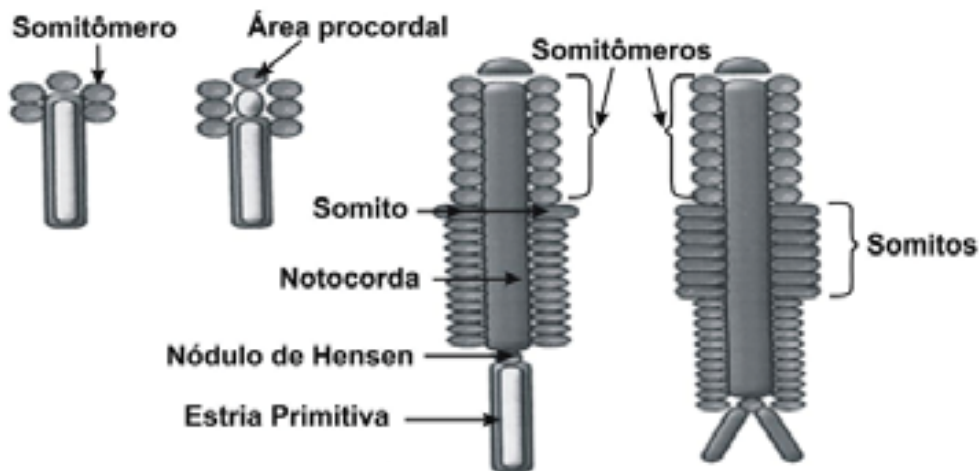


Figura 7. Esquema visualizando os somitos, a notocorda, o nódulo de Hensen e a regressão da linha primitiva.

(Fonte: Romero, M. E.C. et al. 2005).

Entre o nó e o local onde o somito se formará, há uma região não segmentada, chamada de mesoderme pré-somítico, a qual ao final do processo se segmentará completamente e finalmente formará o somito. Isto só é possível graças às mudanças na forma das células e nos contatos intercelulares, os quais são responsáveis pela formação de blocos distintos de células, os futuros somitos. Neste ponto, em cada região, existem aglomerados de células considerados agora como um somito individual, que se desenvolve de maneira praticamente independente e pode ser considerado como um módulo de desenvolvimento. A modelagem dos somitos é um processo bastante complexo e envolve separação de tecidos e mais uma vez movimentos celulares. Para que as futuras diferenciações ocorram é necessário que as células no interior dos blocos sofram mudanças morfológicas e rearranjos. Vale ressaltar que antes do início da formação dos somitos, já foi estabelecido no mesoderme pré-somítico, um padrão molecular que especifica o momento de formação de cada um.

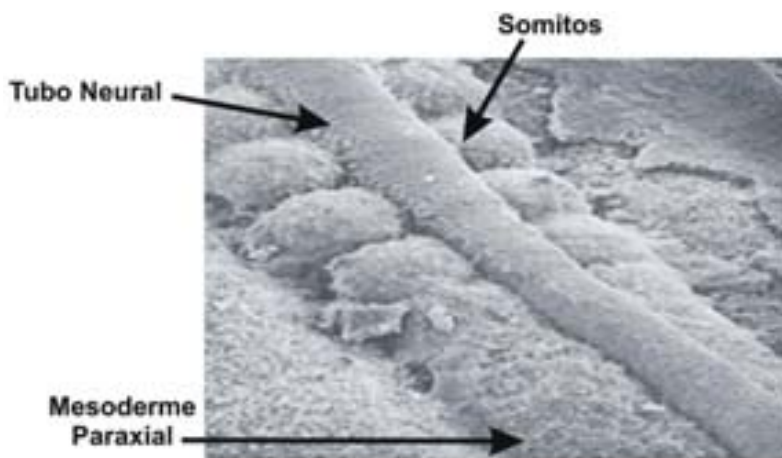


Figura 8. Micrografia eletrônica de um embrião humano, com a visualização do tubo neural e os pares de somitos ao lado do tubo. (Fonte: modificada de http://embriologiahumanapedagogia2.blogspot.com/2009_10_01_archive.html)

Craniocaudal

Craniocaudal estende-se do ponto de interseção das diagonais do plano cranial ao ponto correspondente do plano caudal.

DIFERENCIAÇÃO DOS SOMITOS

Esse processo constitui o primeiro nível de segmentação **craniocaudal** do embrião. Os somitos diferenciam-se em determinadas estruturas axiais dependendo de suas posições ao longo do eixo ântero-posterior. Sendo assim, os somitos mais anteriores contribuem para a formação do crânio e da face, os intermediários formarão as vértebras cervicais e os mais posteriores se desenvolverão em vértebras torácicas, como as costelas. A padronização do esqueleto ao longo do eixo corporal está baseada na aquisição, pelas células mesodérmicas, de um valor posicional, que reflete suas posições ao longo do eixo e, assim, determina seu desenvolvimento subsequente. Células mesodérmicas que formarão vértebras torácicas, por exemplo, têm valores posicionais diferentes daqueles de células que formarão vértebras cervicais. A padronização ao longo do eixo ântero-posterior em todos os vertebrados obedece uma ordem temporal e envolve a expressão de um conjunto de genes que especificam a identidade posicional ao longo do eixo.

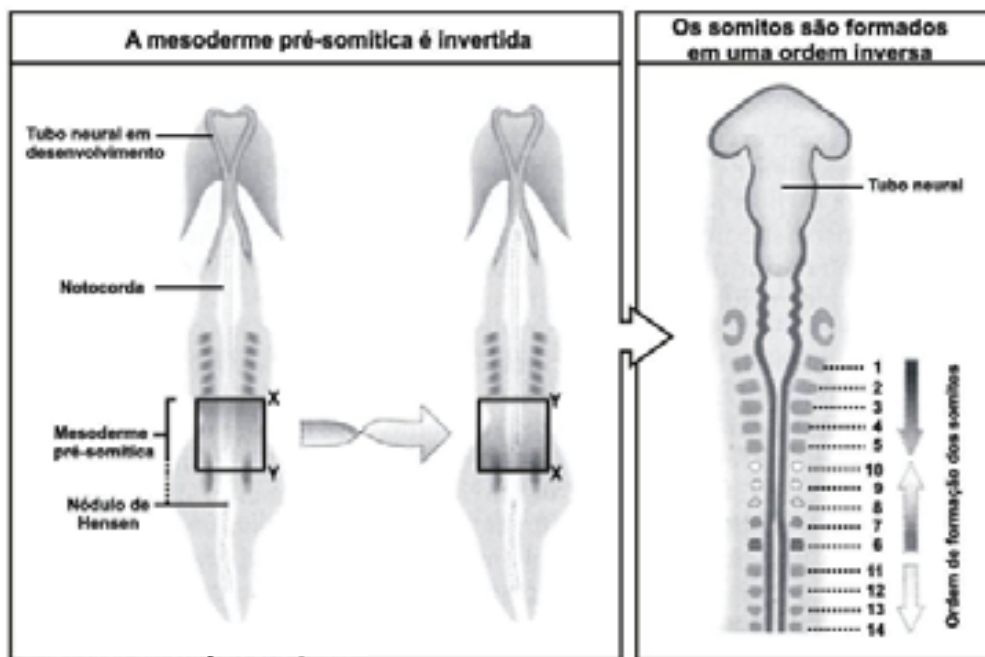


Figura 9. Ordem temporal de formação dos somitos, na direção ântero-posterior, em embriões de galinha. (Fonte: Modificado de Wolpert et al. 2007).

Esses são os genes Hox, membros da grande família de genes de homeobox, que estão envolvidos em muitos aspectos do desenvolvimento de vários organismos. A maioria dos vertebrados tem quatro agrupamentos separados de genes Hox, que, acredita-se, surgiram por duplicação de genes. E graças aos experimentos feitos durante o desenvolvimento dos organismos modelos (mencionados na introdução da aula), observou-se que

a deleção ou a super expressão de genes Hox causa alterações na padronização dos eixos corporais. Já sabemos que os genes Hox fornecem valores posicionais que determinam o desenvolvimento de uma região e, sendo assim, ocorrerão mudanças morfológicas caso os padrões de expressão desses genes sejam alteradas.

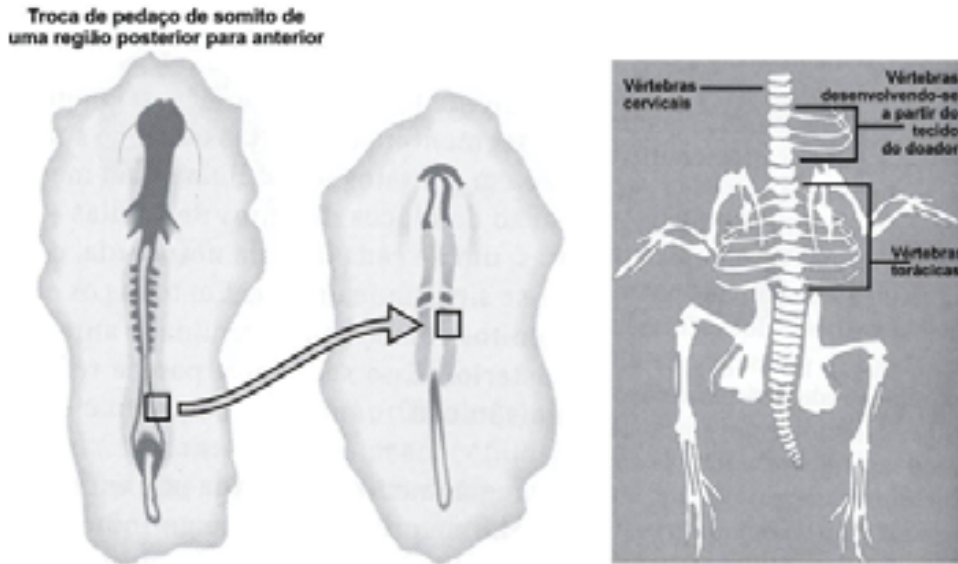


Figura 10. Esquema demonstrando um experimento de troca de posição dos somitos e como consequência o aparecimento de vértebras torácicas no lugar de cervicais. (Fonte: Modificado de Wolpert et al. 2007).

Tais observações demonstram um princípio geral da expressão de genes Hox, e o que se sabe é que tais genes expressos mais posteriormente tendem a inibir a ação de outros genes Hox expresso em posições anterior à dele; esse fenômeno é conhecido como dominância posterior ou prevalência posterior.

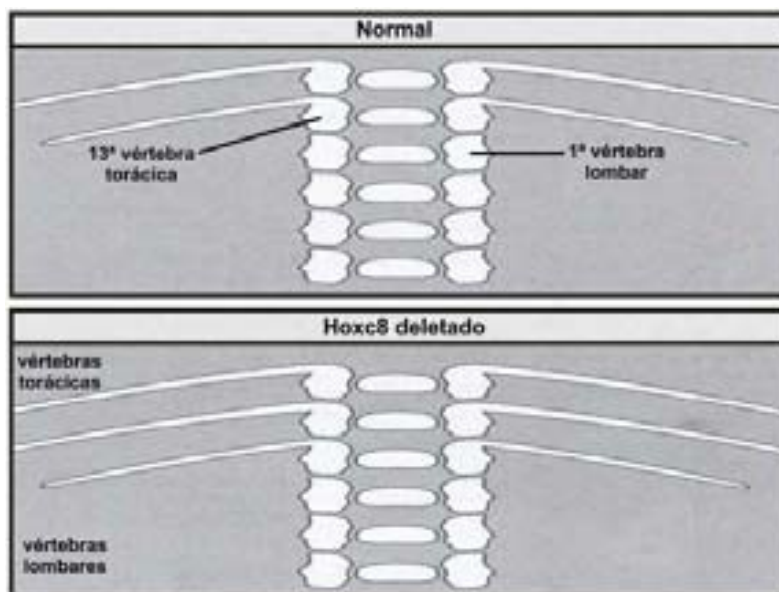


Figura 11: Efeito da deleção do gene Hoxc8 em vértebras de camundongos, demonstrando a dominância posterior. (Fonte: Modificado de Wolpert et al. 2007).

Outro aspecto importante, em relação aos genes Hox, é que a perda de sua função frequentemente resulta em transformação homeótica, que é a conversão de uma parte do corpo em outra, mas que veremos mais detalhes em outra aula. Como dito anteriormente, o destino de células somáticas é determinado por sinais oriundos de tecidos adjacentes. E, sendo assim, agora vamos ver como os somitos individuais são padronizados.

REGIÕES ESPECÍFICAS DOS SOMITOS

Durante este estágio e como resultado do processo de diferenciação celular, partes dos somitos, localizadas nas diferentes regiões da referida estrutura, podem ser observadas de forma distintas.

Uma coisa deve ficar clara, esse processo de padronização é independente da padronização ântero-posterior. Normalmente o que se observa é que as células localizadas nas regiões dorsais e laterais, de um somito recém-formado, constituem o dermomiótomo, que futuramente será subdividido em miótomo e dermatomo. E na região mais ventral encontramos as células que fazem parte do esclerótomo. Sendo assim podemos distinguir nos somitos três regiões celulares, que realizam ações distintas e têm destinos diferentes, a saber:

1. Esclerótomo – constituído por células localizadas na região mais ventral do somito, as quais migrarão para a região que rodeia a notocorda e formarão as vértebras e as costelas.
2. Dermatomo – constituído por células que permanecem na região dorsal. Tais células perdem suas características epiteliais e migram por baixo do ectoderme para formar a derme.
3. Miótomo – constituído por células da parte mais interna e que migram para formar grande parte da musculatura esquelética do tronco e das extremidades.

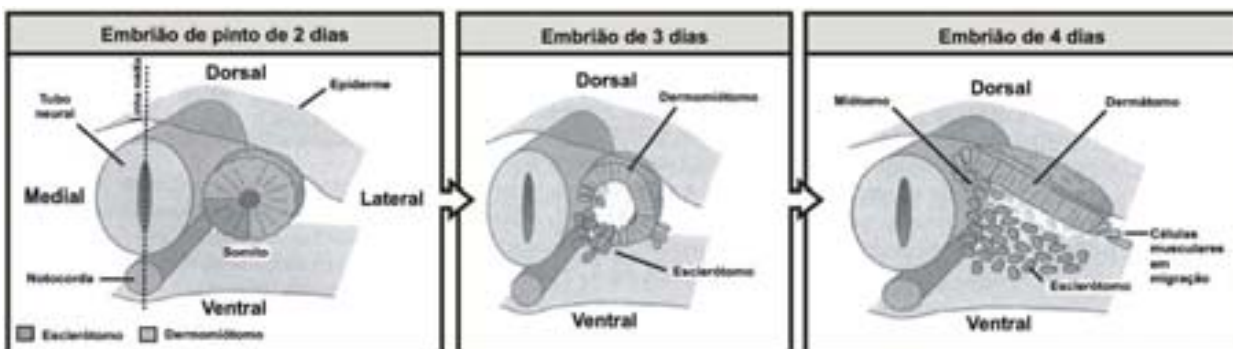


Figura 12. Esquema das diferentes partes e/ou regiões do somito, onde futuramente a partir da migração das células presentes nestas partes, diferentes estruturas surgirão. (Fonte: Modificado de Wolpert et al. 2007).

Particularidades: As células da região medial do somito que formam os músculos axiais das costas, expressam o fator de transição músculo-específico chamado de MyoD e proteínas relacionadas. Enquanto as células laterais migram e formam os músculos abdominais e dos membros, também estimulados por este fator.

ANOMALIAS QUE OCORREM NA DIFERENCIAÇÃO DO MESODERME

Algumas anomalias são observadas quando não ocorre a total diferenciação do mesoderme e entre elas vamos listar três das mais comentadas:

- Teratoma sacrococcígeo: resquícios da linha primitiva persistem (região sacrococcígea) como agrupamentos de células pluripotentes que proliferam formando tumores com derivados dos 3 folhetos.

- Sirenomelia: formação insuficiente de mesoderma na porção mais caudal do embrião. Como o mesoderma contribui para a formação dos membros inferiores, sistema urogenital e vértebras lombo-sacrais, o resultado é o aparecimento de anomalias nessa região.



Figura 13. Imagem de embrião com sirenomelia. (Fonte: <http://www.oprah.com/oprahshow/Against-the-Odds/9>).

- Evisceração: causada pela falta de mesoderma na parede abdominal.



Figura 14. Imagem de embrião com evisceração. (Fonte: <http://felipebatistela.wordpress.com/2309-terceira-semana-do-desenvolvimento-embriionario/>).

NEURULAÇÃO OU FORMAÇÃO DO TUBO NEURAL

Desde sua etapa tubular (processo notocordal), a notocorda produz substâncias que atuam como fatores morfogenéticos ou estimuladores de células do ectoderma que se localiza acima dela, conseqüentemente influenciando a expressão gênica de tais células e auxiliando na transformação da neuroectoderma ou ectoderma neural. Após os respectivos sinais, o ectoderma gera duas linhas celulares:

1. Neural – que dá origem ao sistema nervoso
2. Não-neural – que forma o ectoderma superficial ou da parede corporal, de onde surgirão a epiderme e seus derivados.

De forma bem resumida, o que acontece é que a ectoderme acima da notocorda transforma-se na placa neural, em respostas a numerosas moléculas sinalizadoras secretadas pela mesoderme e outros tecidos.

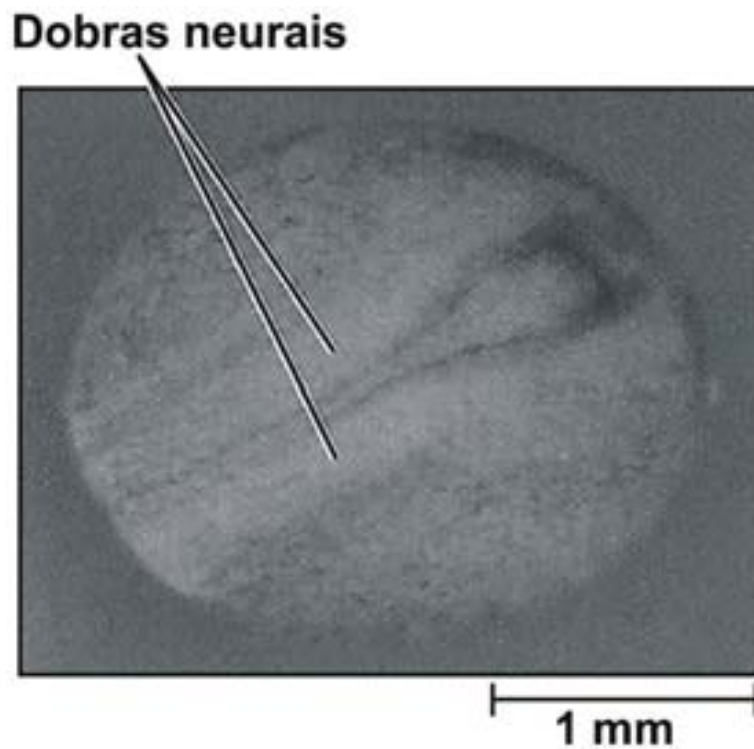


Figura 15. Imagem microscopia eletrônica das dobras neurais de um embrião de anfíbio. (Fonte: Modificada de Campbell, et al. 2010).

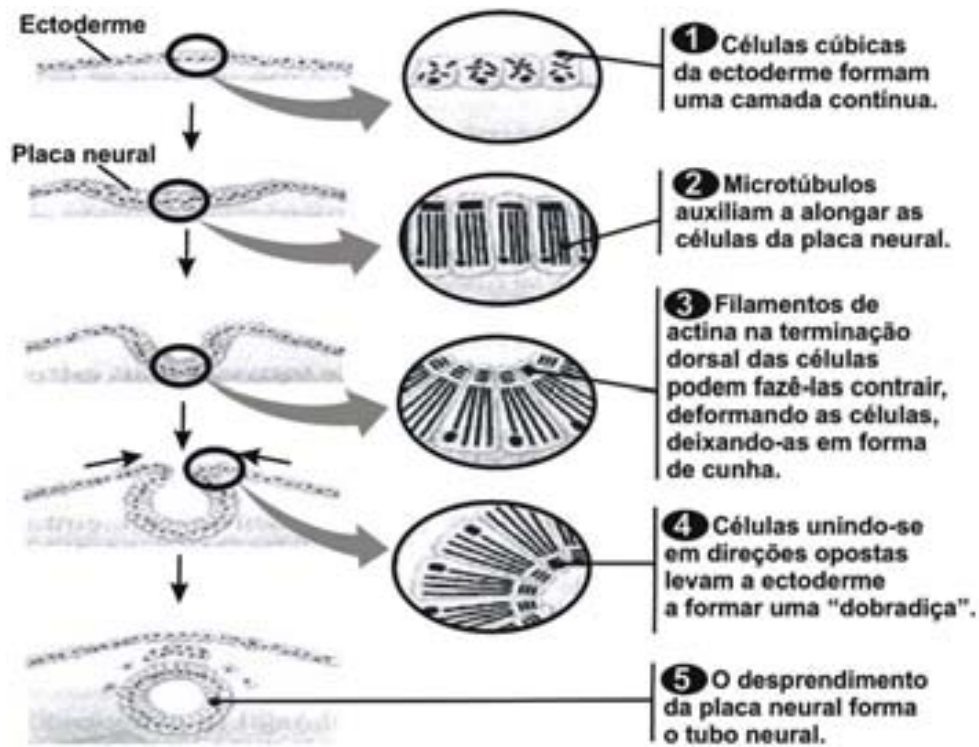


Figura 16. Descrição do processo de constrição apical das células presente na ectoderme, responsáveis pela formação do tubo neural. 9v).

Não podemos esquecer que a transformação dessa camada embrionária, em ectoderma neural, requer uma expressão diferencial de genes e após tais estímulos as células não expressarão suas características anteriores, se tornando cada vez mais determinadas e/ou diferenciadas.

PROCESSO DETALHADO DA FORMAÇÃO DO TUBO NEURAL

Inicialmente, o neuroectoderma modifica sua morfologia por influência da notocorda para converter-se em epitélio cilíndrico e formar a placa neural, cujas partes dão origem às células das cristas neurais na superfície dorsal do embrião. As células da placa proliferam e formam duas pregas nos lados do sulco neural, que se estendem através da linha primitiva.

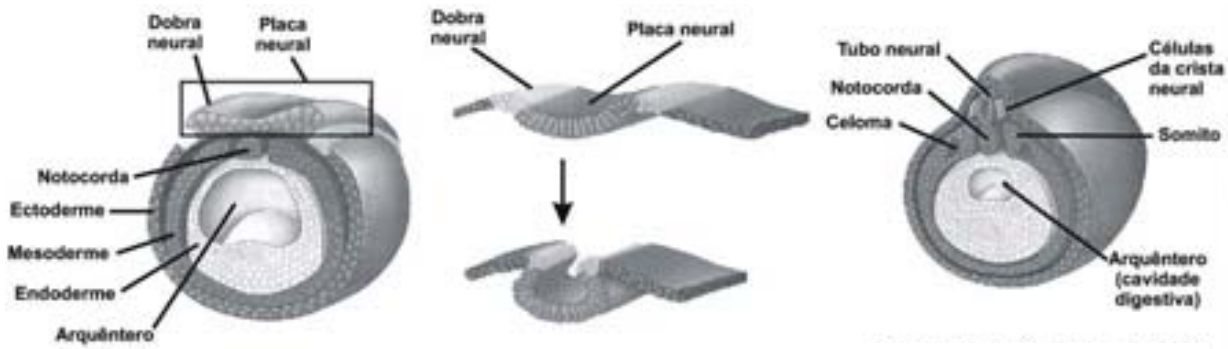


Figura 17. Formação da dobra e da placa neural a partir da ectoderme (camada mais externa do embrião). (Fonte: Modificada de Campbell, et al. 2010).

Tais células são responsáveis pelo crescimento e futuramente o fechamento do tubo neural. Acima do tubo se forma o ectoderme, que juntamente com células provenientes dos somitos, dará origem à pele. A partir da formação da placa neural, em uma região existente entre esta e a ectoderma, ocorre à diferenciação de células que constituirão as células das cristas neurais, as quais acompanham o tubo neural em seu fechamento e serão importantes na formação de neurônios, cartilagem, células pigmentares e componentes dos tecidos conjuntivo e esquelético da cabeça.

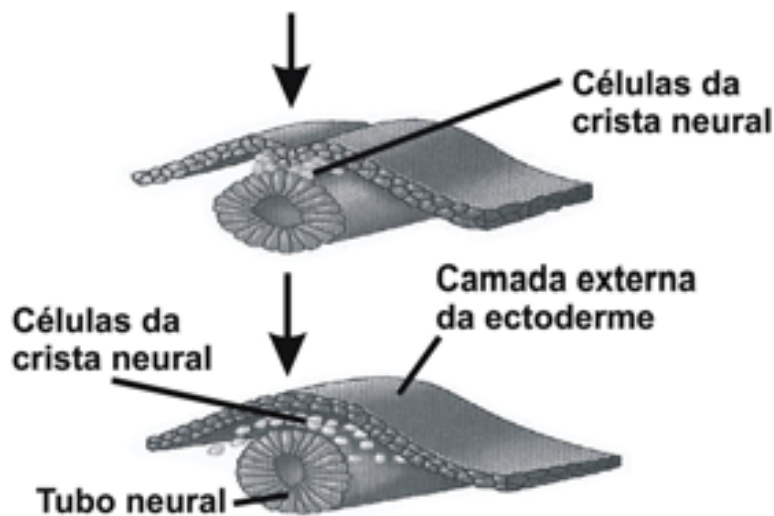


Figura 18. Esquema dando ênfase a separação das células da crista neural da ectoderme e do tubo neural. (Fonte: Modificada de Campbell, et al. 2010).

Atualmente, alguns cientistas consideram as células da crista neural como um quarto folheto germinativo, por conta do seu processo de diferenciação ser semelhantes aos dos outros folhetos. Na imagem 19 podemos observar tal processo para formação de estruturas da face e da cabeça de organismos humanos. E tais organismos são chamados de quadriblásticos e não mais triblásticos.



Figura 19. Esquema demonstrando um dos destinos finais do processo de diferenciação das células da crista neural. (Fonte: Modificada de Campbell, et al. 2010).

O tubo neural tem que se fechar e à medida que o fechamento prossegue, tanto no extremo cefálico como no caudal, persistem dois orifícios conhecidos como neuróporos anterior e posterior, respectivamente, e que acabam sendo fechados quando o processo de neurulação termina. Quando esse fechamento não acontece ocorrem anomalias conhecidas como: *Espinha Bífida* (não fechamento do neurópodo posterior) e *Anencefalia* (não fechamento do neurópodo anterior).



Figura 20. Embrião com anomalia: Espinha bífida.
(Fonte: http://sistemanervosoembrio.blogspot.com/2009/06/anomalias-congenitas-da-medula-espinhal_15.html).



Figura 21. Embrião com anomalia: Anencefalia.
(Fonte: <http://embriologiasistemalnervoso.wordpress.com/anomalias-congenitas-do-sistema-nervoso/>).

A informação que as células da notocorda possuem constitui sinais de diferenciação básica e comum a toda escala evolutiva dos vertebrados. Descobriu-se que a notocorda está dividida em duas regiões, chamadas de organizadores cefálicos e troncocaudal. São assim chamados por promoverem o crescimento diferencial do tubo neural na região cefálica, que darão origem às vesículas cerebrais, enquanto o organizador troncocaudal atua sobre o resto do corpo embrionário. Tanto o tubo neural como a notocorda produzem sinais que padronizam o somito e são requeridos para o seu futuro desenvolvimento. Se a notocorda e o tubo neural são removidos, as células nos somitos sofrem **apoptose** e nem vértebras e músculos se desenvolvem, embora a musculatura dos membros ainda se forme.

Papel das moléculas de adesão celular e da matriz extracelular

A formação de tecidos e órgãos é mediada por eventos que ocorrem na superfície de células adjacentes. A superfície celular inclui a membrana plasmática, as moléculas diretamente abaixo dela e a ela associadas, e as moléculas encontradas nos espaços extracelulares. A membrana plasmática é uma bicamada fluida lipídica que contém proteínas capazes de interagir com o ambiente externo. Certas proteínas têm seus sítios ativos, fora da membrana, que auxiliam na ligação com outras células. Como integrantes desse processo, existem ainda três classes de moléculas da membrana celular (principalmente proteínas), que estão particularmente envolvidas no

Apoptose

Morte celular programada.

Mesenquimatosas

Células de origem mesodérmica capazes de migração, ainda indiferenciadas.

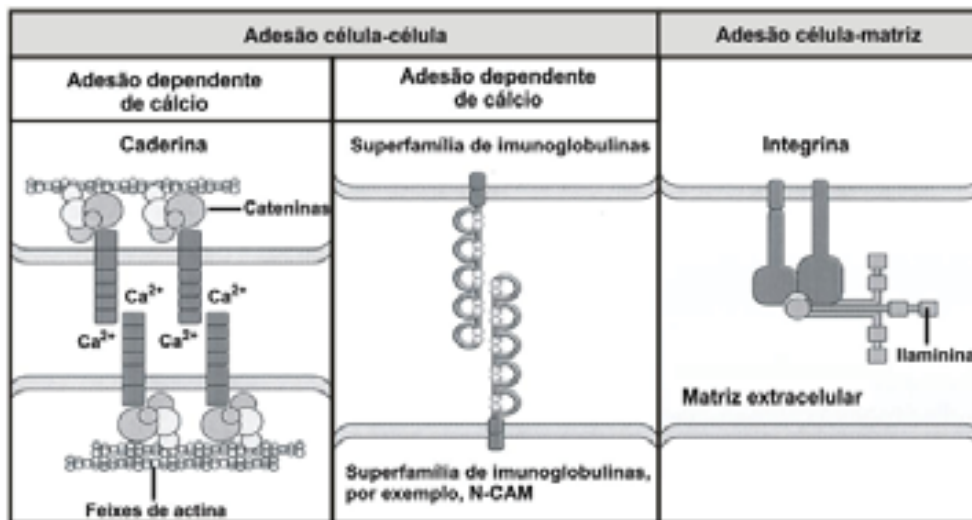
controle de interações específicas com outras células, sendo assim, temos:

- Moléculas de adesão celular – são proteínas participam da adesão célula-célula. Elas podem unir células às lâminas epiteliais e condensar células **mesenquimatosas** em agregados coesos. Elas têm um papel crítico na separação de diferentes tecidos entre si.

- Moléculas da junção celular - são moléculas que fornecem vias de comunicação entre o citoplasma de células adjacentes e fornecem barreiras de permeabilidade, promovendo a força mecânica entre às lâminas epiteliais.

- Moléculas de adesão a substrato - são moléculas que permitem a ligação das células às suas matrizes extracelulares. Elas incluem componentes da matriz extracelular e seus receptores situados na superfície da célula.

Essas moléculas de adesão permitem o movimento de células indiferenciadas e conseqüentemente do rearranjo celular. Aqui não podemos esquecer o papel da expressão gênica.



]Figura 22. Esquema geral das proteínas adesivas, responsáveis pela união célula/célula e célula/matriz extracelular. (Fonte: Modificado de Wolpert et al. 2007).

FORMAÇÃO DO TUBO DIGESTIVO

A função do endoderma embrionário é construir o revestimento de dois tubos dentro do organismo. O primeiro se estende através do comprimento do corpo e é o tubo digestivo. Brotos desse tubo formam o fígado, vesícula biliar e o pâncreas. O segundo é o tubo respiratório, que cresce a partir do tubo digestivo, através da bifurcação e futuramente se transformaram em dois pulmões.

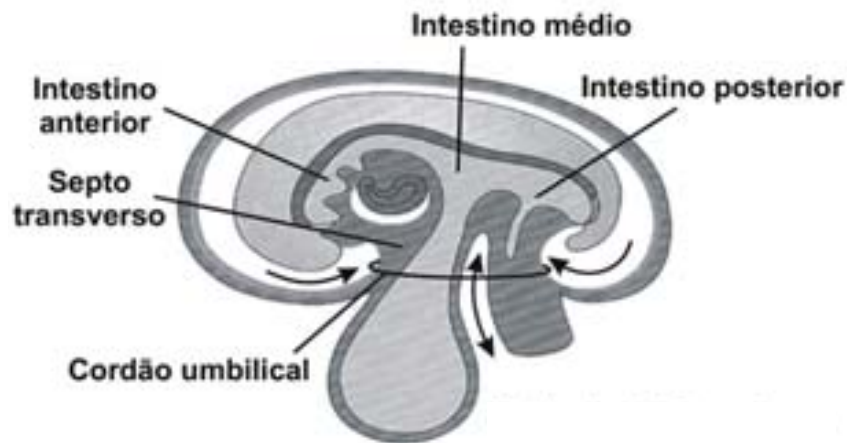


Figura 23. Esquema demonstrando a extensão da endoderme no sentido ântero-posterior, para formação do tubo digestivo e derivados. (Fonte: <http://www.infoescola.com/biologia/desenvolvimento-embriionario-e-organogenese/>).

Os tubos digestivos e respiratórios dividem uma câmara comum, na região anterior do embrião e essa região é chamada de faringe. Na parte mais externa da faringe existem bolsões celulares epiteliais que dão origem as amígdalas, as glândulas tireóide, timo e paratireóide. Ambos os tubos são derivados do intestino primitivo. E com o avanço do endoderma em direção ao centro do embrião, é formado o intestino anterior e posterior.

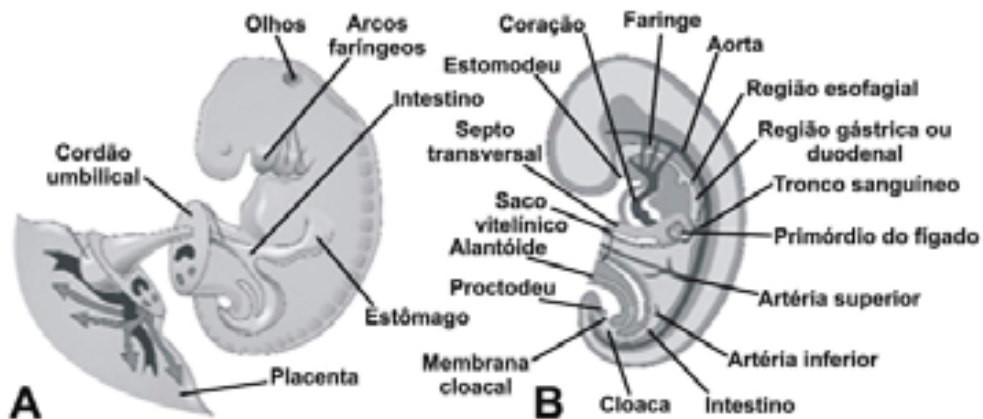


Figura 24. Esquema geral de um embrião, com a visualização do tubo digestivo. Na imagem A observamos uma visão externa e em B interna. (Fonte: <http://centroavida.wordpress.com/2009/06/16/intestino-primitivo/>).

A parte mais anterior (inicial) é bloqueada por uma região do ectoderma chamada placa oral, ou estomodeu. Finalmente (aproximadamente após 22 dias nos embriões humanos), o estomodeu se rompe, criando a abertura oral do tubo digestivo. Essa abertura é revestida por células ectodérmicas. As duas regiões interagem mutuamente uma com a outra. Partes dessa camada dão origem à glândula pituitária.



Figura 25. Esquema da região do ectoderma chamada placa oral ou estomodeu. (Fonte: Modificado de Moore, K.L & Persaud, T.V.N. 2008).

Na faringe, em embriões de mamífero, há produção de quatro pares de bolsas faríngeas situados nos arcos faríngeos. Em vertebrados aquáticos, essas estruturas produzem as guelras, porém, no ambiente terrestre essas bolsas sofreram intensas modificações.

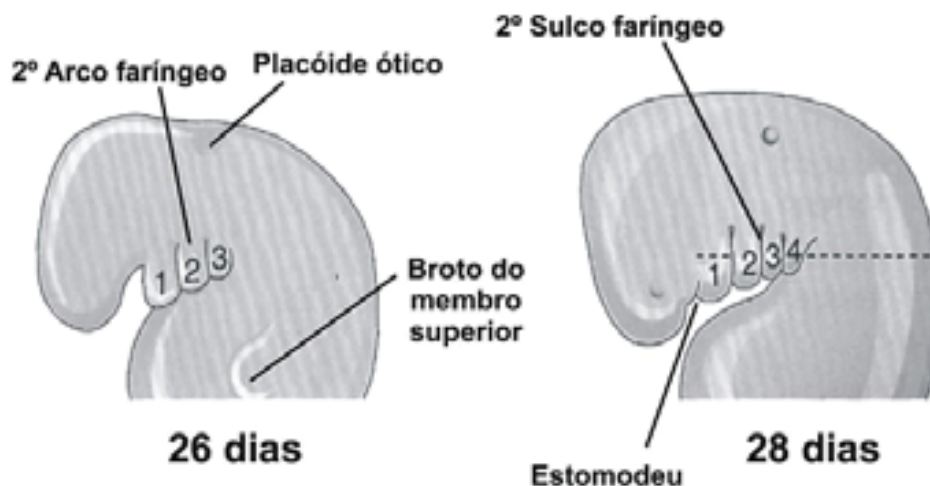


Figura 26. Esquema dos quatro arcos faríngeos e do aparecimento do estomodeu, 28 dias após a fecundação. (Fonte: Modificado de Moore, K.L & Persaud, T.V.N. 2008).

Como observado anteriormente, células da crista neural craniana têm a capacidade de migração e normalmente vão para essas bolsas, para formar o componente cartilaginoso dessas estruturas revestidas de endoderma. Tais estruturas são chamadas de arcos faríngeos e se diferenciam da seguinte forma:

- O primeiro par das bolsas faríngeas se torna as cavidades auditivas do ouvido médio e os tubos associados;
- O segundo par dá origem às paredes das amígdalas;
- O timo é derivado do terceiro par e ele irá direcionar a diferenciação dos linfócitos T durante os estágios tardios do desenvolvimento. Um par das

glândulas paratireóides também deriva do terceiro par das bolsas faríngeas e outro par é derivado do quarto.

Além disso, ocorre a diferenciação das células desses arcos em cartilagem, músculos e nervos, como pode ser observado na sequência de imagens a seguir.

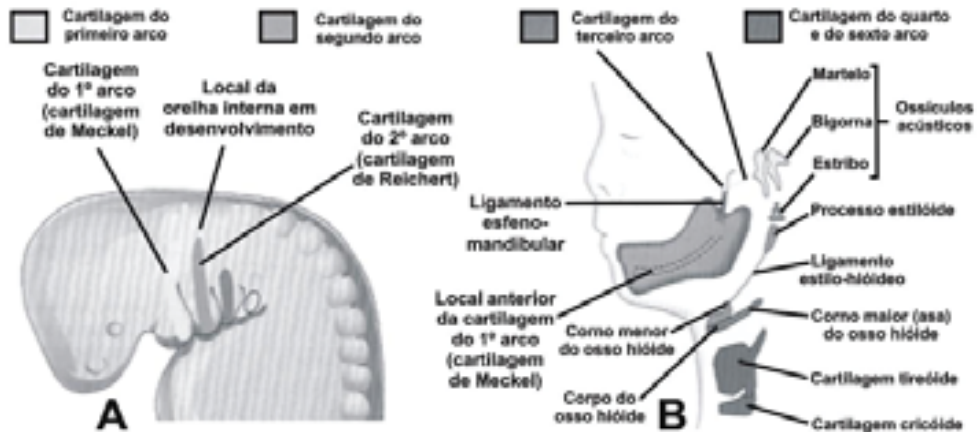


Figura 27. Diferenciação das células presentes nos arcos faríngeos em diferentes tipos de cartilagem presentes na face. (Fonte: Modificada de Campbell, et al. 2010).

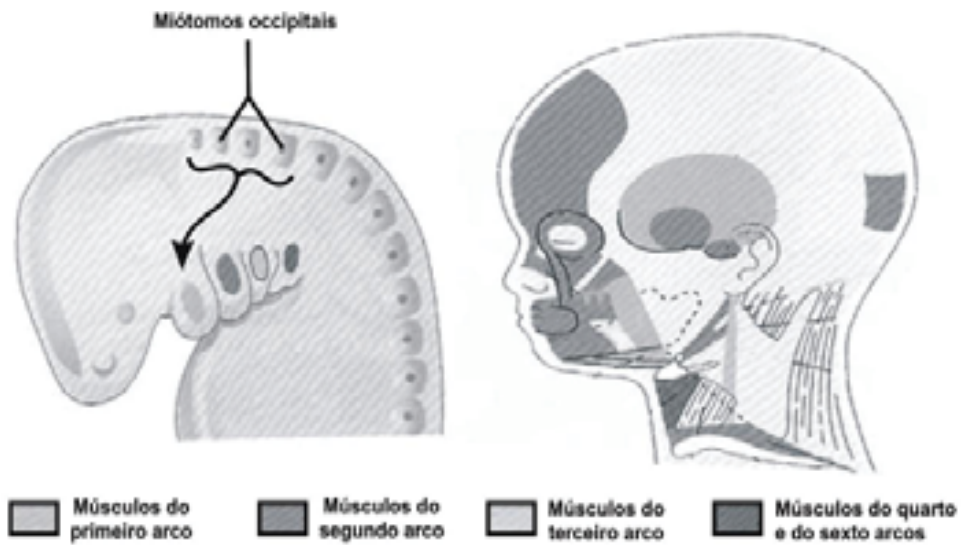


Figura 28. Diferenciação das células presentes nos arcos faríngeos em diferentes tipos de músculo presentes na face. (Fonte: Modificada de Campbell, et al. 2010).

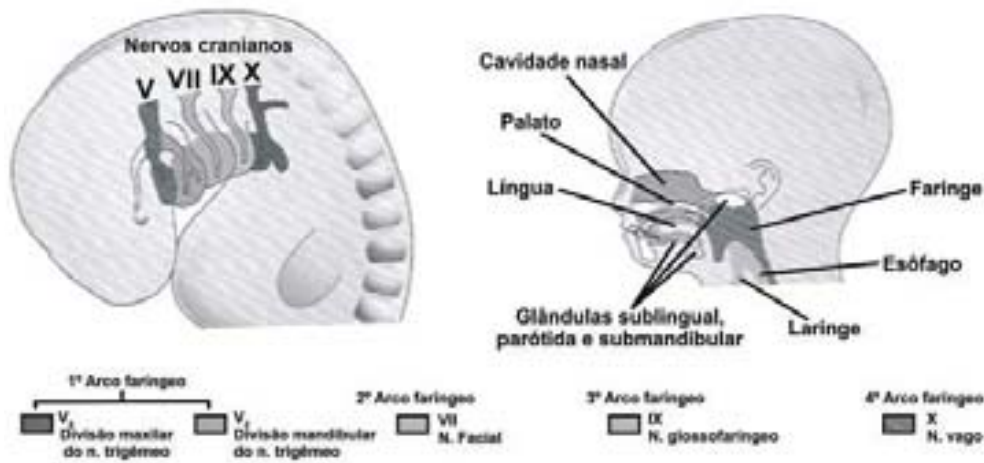
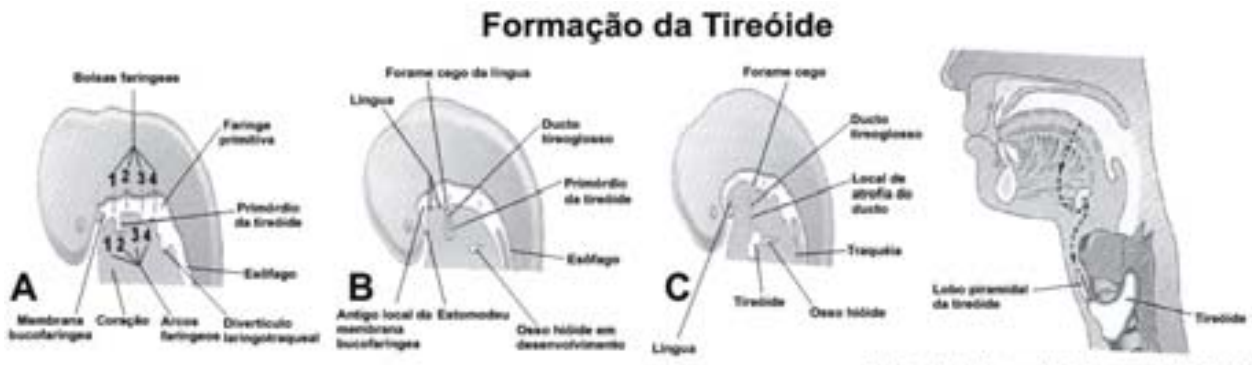


Figura 29. Diferenciação das células presentes nos arcos faríngeos em diferentes tipos de nervos presentes na face. (Fonte: Modificada de Campbell, et al. 2010).

Uma bolsa de origem endoderma e mesenquimatosa brotará da faringe e migrará descendo pelo pescoço, para se tornar a glândula tireóide.



O TUBO DIGESTIVO E SEUS DERIVADOS

Posteriormente à faringe, o tubo digestivo se constrixe para formar o esôfago, o qual é seguido na seqüência pelo estômago, intestino menor e intestino maior. As células endodérmicas geram somente o revestimento do tubo digestivo e de suas glândulas, pois células mesenquimatosas mesodérmicas irão rodear esse tubo provendo os músculos para o **peristaltismo**. A Figura 30 mostra que o estômago se desenvolve como uma região dilatada próxima à faringe.

Peristaltismo

Uma série de contrações musculares rítmicas e coordenadas que ocorrem automaticamente para movimentar o alimento pelo trato digestivo.



Figura 31. Esquema geral do tubo digestivo.
(Fonte: <http://centrodavida.wordpress.com/2009/06/16/intestino-primitivo/>).

Na parte caudal do intestino forma-se uma depressão onde o endoderma encontra o ectoderma sobrejacente, nesta área uma fina membrana cloacal separa os dois tecidos. Essa por fim se rompe, formando a abertura que irá originar o ânus.



Figura 32. Esquema geral da parte final do tubo digestivo, evidenciando o rompimento da membrana anal.
(Fonte: Modificado de Moore, K.L & Persaud, T.V.N. 2008).

FÍGADO, PÂNCREAS E VESÍCULA BILIAR

O endoderma também forma o revestimento de três órgãos acessórios que se desenvolvem imediatamente em posição caudal ao estômago. O divertículo hepático é o tubo de endoderma que se estende do intestino anterior para dentro do mesênquima circunjacente. Essas células mesenquimatosas induzem o endoderma a se proliferar, ramificar e formar o epitélio glandular do fígado. Uma porção do divertículo hepático (aquela região mais próxima do tubo digestivo) continua a funcionar como um ducto de drenagem do fígado e um ramo desse ducto produz a vesícula biliar. O pâncreas se desenvolve da fusão dos divertículos dorsal e ventral existentes no tubo primitivo. Tal como outros órgãos endodérmicos, o pâncreas se desenvolve através de interações entre o epitélio e seu mesênquima associado. O gene *pdx-1* parece fornecer ao epitélio pancreático a capacidade de responder a seu mesênquima.

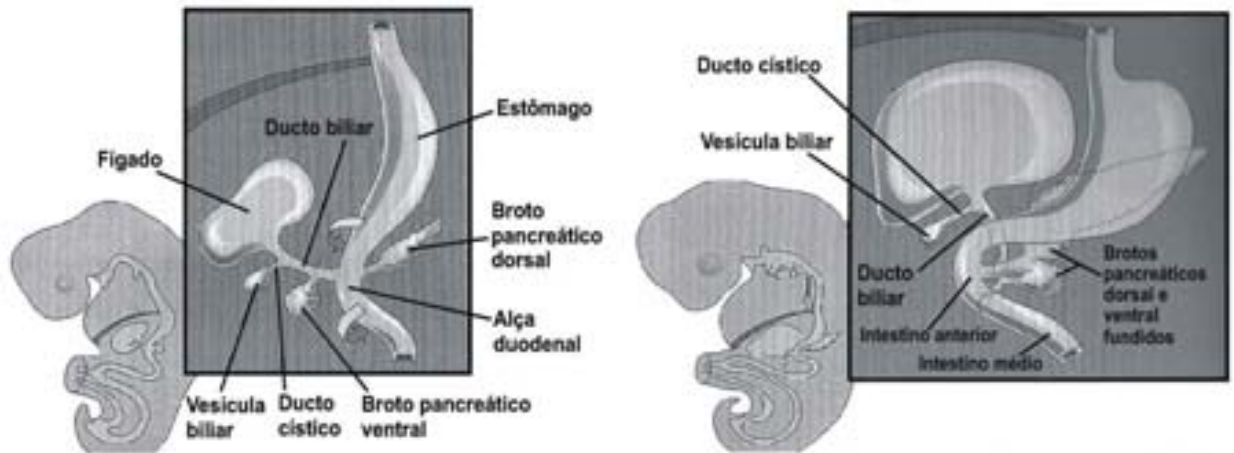


Figura 33. Esquema geral da formação do fígado, do pâncreas e da vesícula biliar. (Fonte: Modificado de Moore, K.L & Persaud, T.V.N. 2008).

O TUBO RESPIRATÓRIO

Os pulmões também são um derivado do tubo digestivo, embora não tenham papel na digestão. No meio faríngeo, entre o quarto par de bolsas faríngeas, aparece o sulco laringotraqueal. Esse sulco se bifurca em seguida em dois ramos, que formam o par de brônquios e pulmões. O endoderma, neste ponto é chamado de laringotraqueal, torna-se o revestimento da traquéia, dos dois brônquios e dos sacos aéreos (alvéolos) dos pulmões.

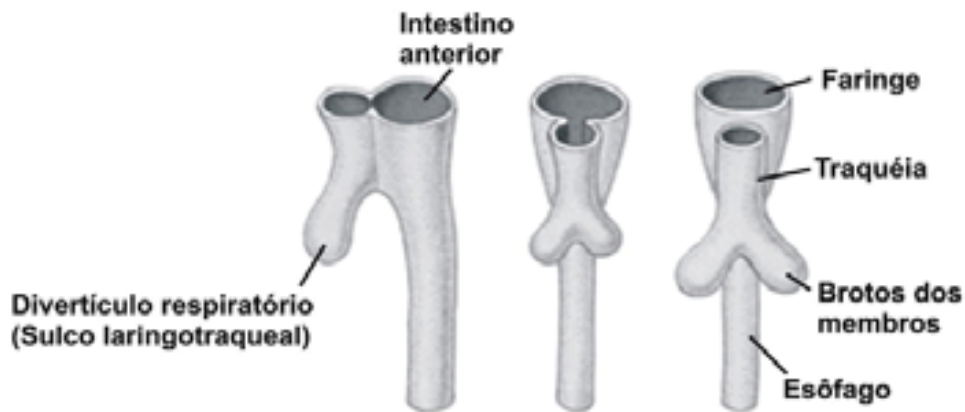


Figura 34. Esquema geral da formação do tubo respiratório. (Fonte: Modificado de Gilbert, S. F. 1997).

Os pulmões são uma novidade evolutiva, e estão entre os últimos órgãos do mamífero a se diferenciar totalmente. Os pulmões têm que ser capazes de recolher oxigênio no momento da primeira respiração do bebê. Para isso, é preciso que as células alveolares secretem **surfactante**. Esse surfactante, constituído por fosfolipídios, é secretado muito tardiamente na gestação e permitem às células alveolares tocarem-se mutuamente, sem se colarem. Assim, bebês nascidos prematuramente, freqüentemente têm dificuldade respiratória e têm que ser colocados em respiradores até o amadurecimento de suas células produtoras de surfactante.

Surfactante

É um fluido que banha os pulmões.

CONCLUSÃO

As informações necessárias para diferenciação dos folhetos germinativos são fornecidas pelas células adjacentes aos respectivos folhetos. Nesta fase é de fundamental importância a movimentação celular para o estabelecimento de células indiferenciadas. Podemos observar em alguns organismos movimento celular individual durante a gastrulação, já em outros é possível observar um conjunto de vários tipos de movimento, desde células isoladas até conjunto de células. O caráter regional do mesoderme que origina os somitos é especificado ainda antes de eles se formarem e a identidade posicional dos somitos é especificada pela expressão combinatória de genes do complexo Hox ao longo do eixo ântero-posterior. Além disso, a padronização ao longo do eixo ântero-posterior e dorsoventral está relacionada à ação do organizador de Spemann em mamíferos e ao nó de Hensen em aves e à sua morfogênese durante a gastrulação. O sistema nervoso dos vertebrados, que se forma a partir da placa neural, é induzido tanto por sinais iniciais dentro do ectoderme como por sinais provenientes do mesoderme que vem a se posicionar sob o ectoderme da placa neural durante a gastrulação.

RESUMO

Os folhetos germinativos especificados durante a formação da blástula tronam-se padronizados ao longo dos eixos ântero-posterior e dorsoventral durante a gastrulação. O organizador embrionário primário está envolvido na padronização inicial, que é a base da regionalização do eixo ântero-posterior. A identidade posicional das células ao longo do eixo é codificada pela expressão combinada de genes dos quatro complexos Hox, que fornecem um código para a identidade regional. Ao final da gastrulação, o plano corporal básico foi estabelecido e o sistema nervoso, induzido. Regiões específicas de cada somito dão origem a cartilagens, músculos e derme, e essas regiões são especificadas por sinais da notocorda, do tubo neural e da epiderme. A indução e padronização do sistema nervoso envolvem tanto sinais no embrião inicial como sinais do mesoderme subjacente. Este mesoderme também influencia na diferenciação do endoderme que por sua vez originará o tubo digestivo e as glândulas acessórias.



ATIVIDADES

Visto o conteúdo, vamos realizar um exercício aplicando os conceitos estudados nesta aula.



AUTOAVALIAÇÃO

Para um melhor entendimento desta e da próxima aula, procure em livros de biologia e histologia celular textos sobre padrões de diferenciação celular e sobre as principais estruturas celulares ligadas ao processo.



REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, J. M. de. Embriologia veterinária comparada. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 176p.
- CAMPBELL, N.A. REECE, J.B. & VILLELA, A.D. Biologia. 8ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. 1464p.
- CARVALHO, H.F. & RECCO-PIMENTEL, S.M. A Célula. 2ª ed. São Paulo: Manole, 2007. 380p.
- DE ROBERTIS, E. & ROBERTIS, M. F. Bases da biologia celular e molecular. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. 418p.
- GARCIA, S. M. L.; JECKEL NETO, E. & FERNANDEZ, C. G. Embriologia. 1ª ed. São Paulo: Artes Médicas, 1991. 350p.

JUNQUEIRA, L. C. & CARNEIRO, J. *Biologia celular e molecular*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. 332p.

MOORE, K. L. & PERSAUD, T. V. N. *Embriologia clínica*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. 607p.

WOLPERT, L.; JESSELL, T.; LAWRENCE, P.; MEYEROWITZ, E. ROBERTSON, E. & SMITH, J. *Princípios de Biologia do Desenvolvimento*. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed. 2008. 576p.