



EDUCAÇÃO A DISTÂNCIA

BIOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO

EDITORA
UFMG

BIOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora: Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-Reitoria de Graduação

Pró-Reitor: Mauro Braga

Pró-Reitora Adjunta: Carmela Maria Pólito Braga

Coordenadora do Centro de Apoio à Educação a Distância:

Maria do Carmo Vila

EDITORA UFMG

Diretor: Wander Melo Miranda

Vice-Diretora: Silvana Cóser

Conselho Editorial

Wander Melo Miranda (presidente)

Carlos Antônio Leite Brandão

José Francisco Soares

Juarez Rocha Guimarães

Maria das Graças Santa Bárbara

Maria Helena Damasceno e Silva Megale

Paulo Sérgio Lacerda Beirão

Silvana Cóser

CLÁUDIA ROCHA CARVALHO

BIOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO

Belo Horizonte
Editora UFMG
2006

© 2006, OS AUTORES

© 2006, Editora UFMG

Este livro ou parte dele não pode ser reproduzido por qualquer meio sem autorização escrita do Editor.

C331b	Carvalho, Cláudia Rocha Biologia do desenvolvimento embrionário / Cláudia Rocha Carvalho . – Belo Horizonte : Editora UFMG, 2006. 72 p. : il. – (Educação a Distância)
	Inclui referências ISBN: 85-7041-541-9 ISBN: 85-7041-542-7 (da série)
	1. Embriologia. 2. Biologia do desenvolvimento. 3. Biologia celular I. Título. II. Série.
	CDD: 570 CDU: 57

Ficha catalográfica elaborada pela CCQC - Central de Controle de Qualidade da Catalogação da Biblioteca Universitária da UFMG

Este livro recebeu o apoio financeiro da Secretaria de Educação a Distância do MEC.

COORDENAÇÃO DE PRODUÇÃO DE TEXTOS DE BIOLOGIA: Gleydes Gambogi Parreira

EDITORACÃO DE TEXTOS: Ana Maria de Moraes

REVISÃO E NORMALIZAÇÃO: Maria do Carmo Leite Ribeiro

REVISÃO DE PROVAS: Eduardo Martins e Pricilla I. Felipe

PRODUÇÃO GRÁFICA: Warren M. Santos

PROJETO GRÁFICO e CAPA: Eduardo Ferreira

FORMATAÇÃO: Luiz Flávio Pedrosa

ILUSTRAÇÕES: Sérgio Luz

EDITORA UFMG

Av. Antônio Carlos, 6.627 - Ala direita da Biblioteca Central - Térreo

Campus Pampulha - 31270-901 - Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3499-4650 - Fax: (31) 3499-4768

www.editora.ufmg.br - editora@ufmg.br

PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO

Av. Antônio Carlos, 6.627 - Reitoria - 6º andar

Campus Pampulha - 31270-901 - Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3499-4654 - Fax: (31) 3499-4060

www.ufmg.br - info@prograd.ufmg.br - educacaoa distancia@ufmg.br

O Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas da UFMG, modalidade a distância, foi concebido tendo em vista dois princípios fundamentais. O primeiro deles se refere à democratização do acesso à educação superior; o segundo consiste na formação de professores de alto nível, comprometidos com a qualidade da educação no país.

A coletânea da qual este volume faz parte visa dar suporte aos estudantes do Curso. Cada volume está relacionado com um tema, eleito como estruturante na matriz curricular. Ele apresenta os conhecimentos mínimos que são considerados essenciais no estudo do tema. Isto não significa que o estudante deva se limitar somente ao estudo do volume. Ao contrário, ele é o ponto de partida na busca de um conhecimento mais amplo e aprofundado sobre o assunto. Nessa direção, cada volume apresenta uma bibliografia, com indicação de obras impressas e obras virtuais, que deverá ser consultada à medida que se fizer necessário.

Cada volume da coletânea está dividido em aulas, que consistem em unidades de estudo do tema tratado. Os objetivos, apresentados em cada início de aula, indicam as competências e habilidades que o estudante deve adquirir ao término de seu estudo. As aulas podem se constituir em apresentações, reflexões e indagações teóricas, em experimentos ou em orientações para atividades a serem realizadas pelos estudantes.

Para cada aula ou conjunto de aulas foi elaborada uma auto-avaliação, com o objetivo de levar o estudante a avaliar o seu progresso e a desenvolver estratégias de metacognição ao se conscientizar dos diversos aspectos envolvidos em seus processos cognitivos. A auto-avaliação auxiliará o estudante a tornar-se mais autônomo, responsável, crítico, capaz de desenvolver sua independência intelectual. Caso ela mostre que as competências e habilidades indicadas nos objetivos não foram alcançadas, ele deverá estudar com mais afinco e atenção o tema proposto, reorientar seus estudos ou buscar ajuda dos tutores, professores especialistas e colegas.

Agradecemos a todas as instituições que colaboraram na produção desta coletânea. Em particular, agradecemos às pessoas (autores, coordenador da produção gráfica, coordenadores de redação, desenhistas, diagramadores e revisores) que dedicaram seu tempo e esforço na preparação desta obra que, temos certeza, em muito contribuirá para a educação brasileira.

Maria do Carmo Vila

Coordenadora do Centro de Apoio à Educação a Distância

UFMG

Aos professores Gerluza Borges Silva, Valéria Ruiz de Souza e Nelson Vaz que, através de críticas e sugestões, contribuíram muito para o desenvolvimento deste trabalho.

SUMÁRIO

	Apresentação da disciplina	11
Aula 1	Fertilização.....	13
Aula 2	Clivagem	19
Aula 3	Implantação e formação dos anexos embrionários	23
Aula 4	Gastrulação	29
Aula 5	Diferenciação do ectoderma	35
Aula 6	Diferenciação do mesoderma.....	43
Aula 7	Diferenciação do endoderma	49
Aula 8	Desenvolvimento do tubo gastrointestinal	55
Aula 9	Arcos faríngeos.....	59
Aula 10	Desenvolvimento da face, cavidade oral, palato, língua	63
	Bibliografia complementar	70

Apresentação da disciplina

Uma das perguntas mais fascinantes na biologia é como, a partir de uma célula, é formado um indivíduo multicelular, com muitos tipos celulares diferentes constituindo todos os seus tecidos e órgãos. Esta pergunta está na base da embriologia, que é a área da biologia mais diretamente ligada ao tema. Através do estudo do desenvolvimento embrionário de diferentes espécies foi possível caracterizar estádios do desenvolvimento (por exemplo zigoto, blástula, gástrula); estabelecer como são formados os folhetos embrionários (ectoderma, endoderma, mesoderma); conhecer o que cada um dos folhetos origina no decorrer do desenvolvimento. Também muitos mecanismos de diferenciação celular são atualmente conhecidos, mas ainda são bastante obscuros os mecanismos envolvidos no estabelecimento da forma de cada órgão ou do indivíduo de cada espécie. Estas questões atuais estão sendo abordadas através de uma cooperação entre a embriologia e várias outras áreas da biologia como genética, biologia celular, biologia molecular e evolução. Dessa cooperação advém a *biologia do desenvolvimento*, termo que se refere a uma área da biologia que estuda o desenvolvimento embrionário usando ferramentas teóricas e metodológicas de disciplinas antes separadas.

Fertilização

A fertilização é o processo em que os dois gametas (masculino e feminino) se fundem e originam um novo indivíduo. O estudo da diferenciação dos gametas a partir de células tronco germinativas e das diferenças que existem entre a formação do gameta feminino (ovogênese) e masculino (espermatogênese) é muito interessante, mas não será abordado neste capítulo. Partiremos de um ponto mais adiante, onde estas células especiais já foram formadas.

O processo em que o gameta feminino é liberado do ovário é denominado ovulação, mas seria mais apropriado denominá-lo ovocitação, uma vez que na maioria das espécies a célula liberada ainda é um ovócito cuja divisão meiótica foi interrompida antes da ovulação. Na maioria dos mamíferos, o ovócito é liberado na fase de metáfase da segunda divisão meiótica.¹ Em volta do ovócito liberado está a zona pelúcida, uma camada de glicoproteínas sintetizada durante a ovogênese.² Nos mamíferos, em volta do ovócito encontram-se também algumas células foliculares (também chamadas granulosas) que formam a coroa radiada (também chamada de *corona radiata*). Este conjunto de células é, então, captado pelas fímbrias da tuba uterina. Normalmente, apenas um ovócito é liberado em cada ciclo sexual da mulher. Se este ovócito não for fertilizado ele morrerá em pouco tempo e será reabsorvido pelo organismo.

Em mamíferos, a fertilização do ovócito ocorre após o transporte dos espermatozoides desde o local da ejaculação (vagina) até o local onde se encontram os ovócitos. Além de movimentos ativos dos espermatozoides, através do batimento do flagelo, o transporte destas células é facilitado pelo movimento de líquidos promovido por contrações musculares das vias genitais femininas. Embora os espermatozoides liberados durante a ejaculação sejam capazes de se mover eles ainda não são capazes de fertilizar o ovócito. Esta capacidade é

¹ Também nos peixes e anfíbios o ovócito liberado encontra-se na fase de metáfase da segunda divisão meiótica, mas em outros animais pode ser em diferentes fases da primeira divisão meiótica. Em poucas espécies, como por exemplo no ouriço do mar, ocorre a ovulação após o término da meiose.

² Na maioria das espécies a camada de glicoproteínas em volta da membrana plasmática do ovócito denomina-se membrana (ou envelope) vitelínica(o). Nos mamíferos ela é denominada zona pelúcida.

adquirida durante o trajeto pelo trato genital feminino num processo denominado capacitação. Durante a capacitação, são removidas da membrana plasmática do espermatozóide proteínas que impediriam sua ligação à zona pelúcida do ovócito.

Os detalhes do processo de fertilização variam de espécie para espécie e a maioria dos eventos que conhecemos derivam de estudos com invertebrados, principalmente ouriço do mar, e também com camundongos e *hamster*, como modelos de fertilização em mamíferos. Em geral o processo de fertilização envolve: (a) contato e reconhecimento entre espermatozóide e ovócito; (b) impedimento da fertilização do ovócito por mais de um espermatozóide; (c) fusão do material genético do espermatozóide e óvulo; (d) ativação do metabolismo do óvulo e início do desenvolvimento embrionário.

Após passarem pelo útero e tuba uterina, os espermatozóides capacitados podem encontrar o ovócito na ampola da tuba uterina, envolvido pela zona pelúcida e ainda rodeado por algumas células da coroa radiada (Figura 1). Os espermatozóides capacitados passam pelas células da coroa radiada antes de contactar a zona pelúcida, que é uma estrutura muito importante no processo de fertilização. Ela é uma camada composta por um conjunto de três diferentes glicoproteínas chamadas ZP1, ZP2 e ZP3. Os estudos atuais, principalmente

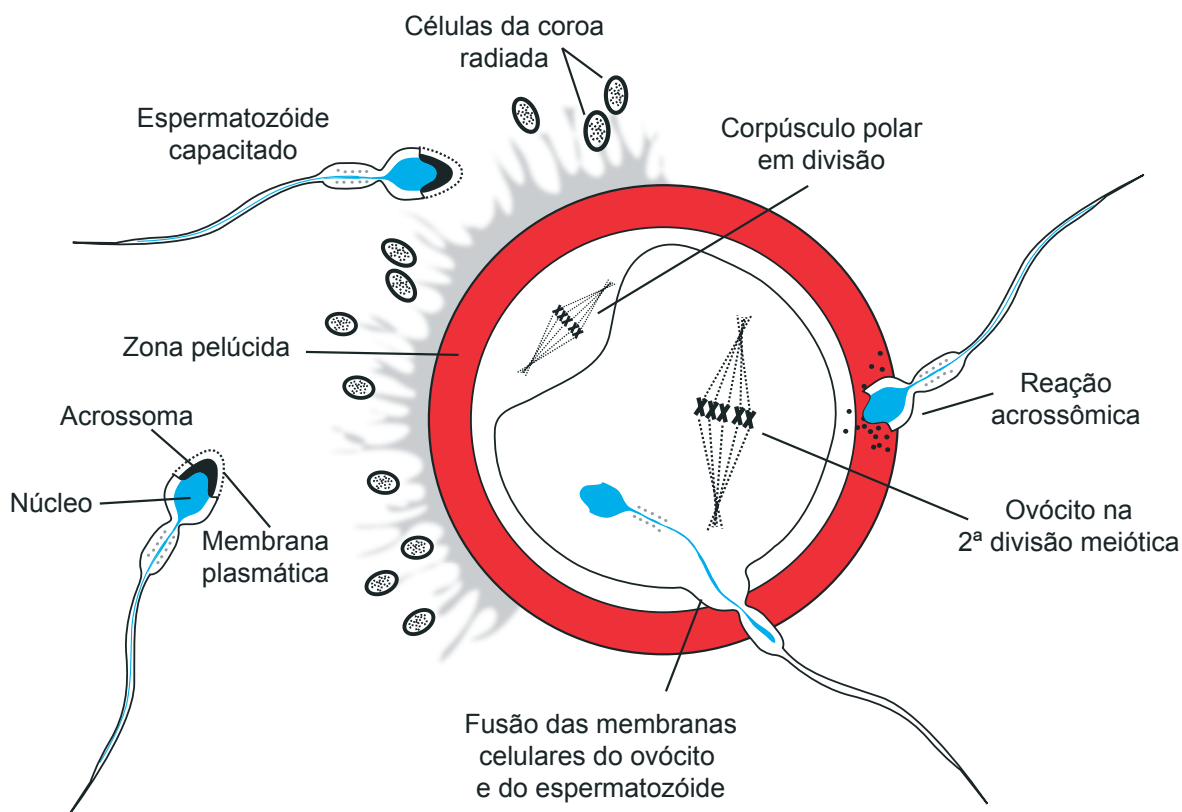


Figura 1 - Fases da interação entre espermatozóide e ovócito durante a fertilização. Na cabeça do espermatozóide estão presentes o núcleo compactado e o acrossoma. O espermatozóide capacitado passa pelas células da coroa radiada e interage com a zona pelúcida. Esta interação desencadeia a reação acrossômica e a passagem do espermatozóide pela zona pelúcida. Em seguida ocorre fusão das membranas plasmáticas do ovócito e espermatozóide.

com camundongos, sugerem que espermatozoides possuem na sua membrana plasmática receptores que se ligam à ZP3 e estas ligações levam à “ativação do espermatozoide” com conseqüente desencadeamento de uma reação chamada de reação acrossômica (Figura 2). Ao falar da “ativação do espermatozoide” estamos simplificando uma série de eventos bioquímicos intracelulares, alguns dos quais já são conhecidos, que culminam com o evento celular observado, neste caso a reação acrossômica. Esta, por sua vez, é o evento onde ocorre rompimento do acrossoma e a liberação de enzimas contidas nele. As enzimas liberadas no local em que o espermatozoide aderiu à zona pelúcida promovem uma abertura por onde o espermatozoide pode passar (Figura 1). Após passar pela zona pelúcida, o espermatozoide adere à membrana plasmática do ovócito e então ocorrerá a fusão entre as membranas plasmáticas destas duas células. Após a fusão, o núcleo, mitocôndria, centríolo e o flagelo do espermatozoide entram no citoplasma do ovócito. Destas estruturas derivadas do espermatozoide, o núcleo (denominado pró-núcleo masculino) contribuirá para a formação do núcleo diplóide do zigoto, e o centríolo irá se dividir e

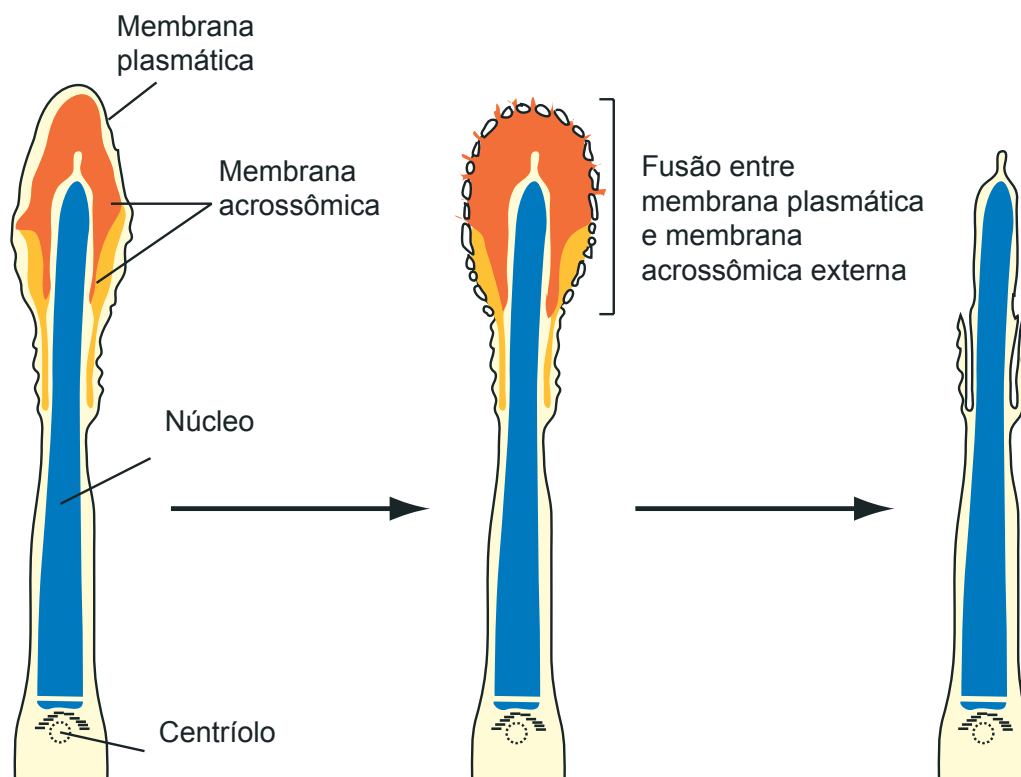


Figura 2 – Esquema ilustrando a fusão da membrana plasmática e membrana acrossômica externa do espermatozoide durante a reação acrossômica. Esta figura ilustra apenas a região da cabeça do espermatozoide onde se encontra também o núcleo compactado. O acrossoma é uma vesícula formada durante a espermiogênese, ou seja, quando a espermatide que já é uma célula haplóide sofre várias transformações originando o espermatozoide. Ele é derivado do complexo de Golgi e contém enzimas necessárias para a passagem do espermatozoide pela zona pelúcida.

fará parte do centrossoma que forma o fuso mitótico durante as primeiras divisões mitóticas (etapa de clivagens). As outras estruturas se desintegram.

Muitos espermatozoides podem chegar próximos ao ovócito e mais de um pode sofrer a reação acrossômica e passar pela zona pelúcida. Entretanto, em mamíferos, normalmente apenas um entra no ovócito e isto garante a formação de um zigoto diplóide, pela junção dos núcleos haplóides do óvulo e do espermatozoide. A entrada de mais de um espermatozoide produziria uma célula inviável, poliplóide e com mais de um fuso mitótico, já que cada espermatozoide adicional contribuiria com o pró-núcleo e o centríolo. No entanto, ao se ligar à membrana plasmática do ovócito, o espermatozoide desencadeia uma série de eventos bioquímicos no citoplasma do ovócito que, na maioria das espécies, depende do aumento da concentração de íons cálcio livres no citoplasma. Estes eventos bioquímicos irão resultar, entre outras coisas, no bloqueio à poliespermia, ou seja, fecundação por mais de um espermatozoide. Dois mecanismos de bloqueio à poliespermia descritos em outras espécies, e que podem ocorrer também em humanos, envolvem: (1) a alteração rápida do potencial elétrico da membrana plasmática do ovócito pela abertura de canais iônicos; (2) a alteração da estrutura da zona pelúcida pela ação de enzimas que são excitadas dos grânulos corticais que se situam no córtex citoplasmático do ovócito.

Outra consequência da ativação do ovócito pela ligação ao espermatozoide é o término da segunda divisão meiótica do ovócito que então libera o segundo corpúsculo polar e passa a ter um núcleo haplóide, denominado pró-núcleo feminino. Neste momento esta célula poderia ser chamada de óvulo, mas é importante lembrar que o pró-núcleo masculino já se encontra no seu citoplasma. Então a célula já é diplóide e poderia ser chamada de zigoto. Nos mamíferos, a duplicação do DNA, que antecede a primeira mitose embrionária, começa enquanto os pró-núcleos masculino e feminino migram em direção um ao outro. Quando os dois pró-núcleos se encontram (processo denominado anfimixia), ocorre rompimento do envelope nuclear, e em vez de formar um zigoto com um verdadeiro núcleo diplóide, ocorre condensação da cromatina dos cromossomos duplicados e arranjo do fuso mitótico da primeira mitose embrionária.

AUTO-AVALIAÇÃO

1. Descrever as etapas da fertilização desde a capacitação do espermatozóide até a anfimixia.
2. Descrever os mecanismos de bloqueio à poliespermia.
3. Identificar a importância da zona pelúcida durante a fertilização.

Clivagem

O desenvolvimento embrionário começa com o ovo fertilizado, que é uma única célula a partir da qual, através de sucessivas mitoses, serão formadas várias células menores, denominadas blastômeros (Figura 3). As primeiras divisões celulares do embrião não demandam crescimento celular e são, portanto, diferentes das divisões celulares que estão associadas ao crescimento e multiplicação. Nesta fase do desenvolvimento (denominada fase de clivagem) não há aumento do volume do embrião. Como o crescimento não é requerido, as divisões de clivagem são mais rápidas do que normalmente as mitoses o são e rapidamente ocorre a formação de uma estrutura multicelular, denominada mórula (Figura 3). Quando chegam a oito células, os blastômeros aumentam a área da superfície celular de contato uns com os outros, num processo chamado compactação (Figura 3). Assim, formam-se firmes adesões entre as células da superfície externa mantidas pela formação de zônulas de oclusão. As células internas ficam frouxamente ligadas umas às outras e ocorre formação de junções comunicantes entre elas. Durante a compactação as células tornam-se polarizadas: na superfície externa formam-se microvilosidades, enquanto a superfície interna fica lisa, e moléculas de adesão acumulam-se na superfície de contato entre as células. Desta maneira as células embrionárias vão se diferenciando. Estas modificações no embrião ocorrem enquanto ele ainda está passando pela tuba uterina em direção ao útero e ainda está envolvido pela zona pelúcida (Figura 4). A zona pelúcida, que é importante no processo de fertilização, é também importante durante a clivagem. Ela mantém os blastômeros próximos uns dos outros enquanto ainda não há firme adesão entre eles e também evita a adesão destas células ao epitélio da tuba uterina.

Após a compactação, e por volta da chegada do embrião à cavidade uterina, há acúmulo de líquido entre os blastômeros formando uma cavidade no interior do embrião, denominada blastocele (Figura 3). No embrião, agora denominado blastocisto, as células externas formam uma camada com características epiteliais que passa a se chamar trofoblasto. As células internas deslocadas para um dos pólos do blastocisto formam a massa celular interna, também denominada

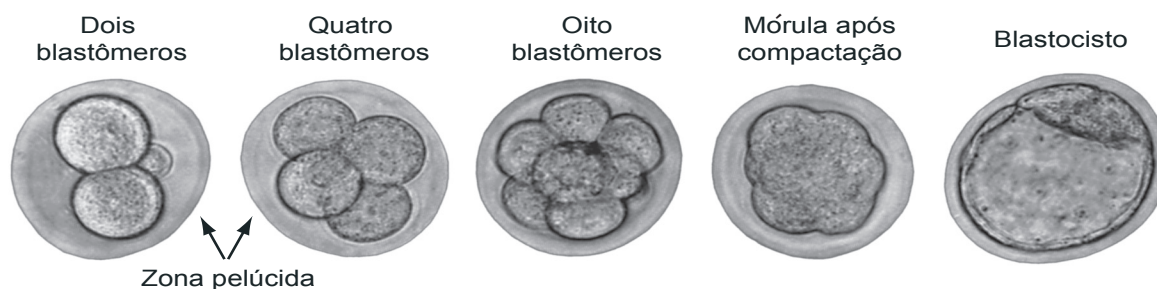


Figura 3 – Fotografias de embrião de camundongo mostrando a clivagem desde o estágio de duas células até a formação do blastocisto. Notar a presença da zona pelúcida em volta do embrião. Fotografado por T. Fleming, adaptado de: Wolpert, L. Principles of Development, 2nd edition. Oxford University Press, New York, 2002.

embrioblasto. Nesta fase de blastocisto há uma clara diferenciação de dois grupos celulares que originarão estruturas diferentes: a partir do trofoblasto formar-se-ão estruturas extra-embriônicas relacionadas com a implantação e formação da placenta; as células da massa celular interna formarão o embrião e algumas outras estruturas extra-embriônicas.

Até que o blastocisto seja formado não há especificação do destino das células do embrião. Um blastômero retirado de uma determinada posição e colocado em outra posição diferenciará de acordo com a sua nova posição. Cada uma das células é totipotente, de tal forma que poderá se diferenciar em qualquer outra célula de nosso organismo ou em estruturas extra-embriônicas essenciais para o desenvolvimento embrionário. A especificação das células ou como massa celular interna ou como trofoblasto depende da posição delas em relação umas às outras. As células localizadas internamente formarão a massa celular interna, mas se forem movidas para uma posição externa formarão o trofoblasto. Entretanto, mesmo com a diferenciação dos blastômeros em massa celular interna e trofoblasto, na fase de blastocisto, ainda existe a possibilidade das células da massa celular interna mudarem o seu processo de diferenciação dependendo de alterações na relação de uma célula com as outras. Ou seja, nesta etapa não existe uma pré-especificação do destino celular e a diferenciação celular depende da relação entre as células do embrião.

Desta maleabilidade quanto ao processo de diferenciação celular decorrem alguns fatos interessantes. Primeiro, gêmeos monozigóticos (aqueles formados a partir de um zigoto e, portanto, geneticamente idênticos) podem ser formados numa fase precoce do desenvolvimento, pela segregação dos blastômeros antes da formação da blastocelule. Se isso ocorrer, serão formados dois embriões cada um com seu trofoblasto e, portanto, cada um com sua placenta. Gêmeos monozigóticos podem também ser formados pela segregação das células da massa celular interna numa fase mais adiantada do desenvolvimento. Neste último caso eles compartilharão o trofoblasto e, portanto, apenas uma placenta será formada. Segundo, esta maleabilidade quanto ao processo de diferenciação celular também permitiu aos cientistas a produção de camundongos transgênicos que expressam genes que outros animais da mesma espécie não expressam ou que, ao contrário, não expressam genes que outros animais expressam.

A produção destes camundongos transgênicos (Figura 5) foi, e ainda é, muito importante para estudo dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento embrionário e também para estudo em outras áreas da biologia.

Por último, exatamente por terem esta capacidade de diferenciação em qualquer outra célula do nosso organismo, são as células da massa celular interna, e também os blastômeros, que estão em foco na discussão mundial sobre a liberação, ou não, do uso de células tronco embrionárias humanas para a pesquisa.

No decorrer do desenvolvimento e com o acúmulo de líquido na blastocela, o blastocisto começa a aumentar de volume, as células externas produzem uma protease e ele rompe a zona pelúcida. Quando isto ocorre o blastocisto normalmente se encontra na cavidade uterina (Figura 4). Desta forma, o trofoblasto entra em contato com as células do epitélio uterino e inicia o processo de implantação.

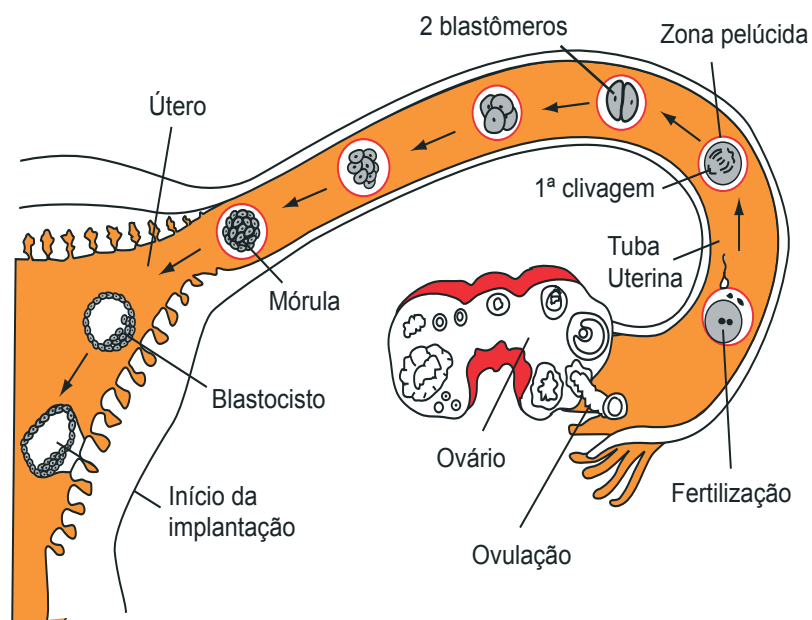


Figura 4 – Etapas do desenvolvimento do embrião humano desde a fertilização na parte mais larga da tuba uterina (ampola da tuba uterina) até a formação do blastocisto e adesão ao epitélio uterino, dando início à implantação.

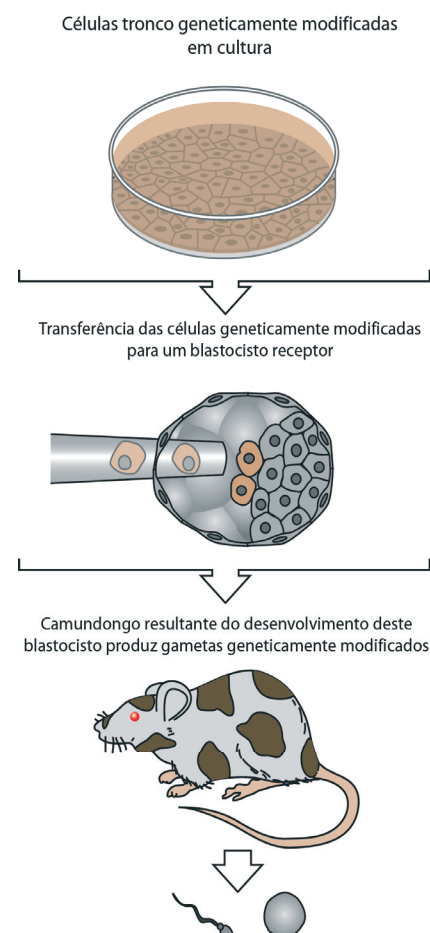


Figura 5 – Produção de camundongos transgênicos. O processo para a produção dos transgênicos envolve a transferência para um blastocisto receptor de células de outro embrião que foram geneticamente modificadas. Estas células transferidas serão incorporadas pelo embrião e formarão parte de diferentes tecidos podendo, inclusive, originar gametas geneticamente modificados. Dai, ao se cruzar os animais que têm o gameta geneticamente modificado, obtêm-se um animal transgênico.

AUTO-AVALIAÇÃO

1. Relacionar as características que identificam o embrião durante a fase de clivagem.
2. Co-relacionar o evento da compactação embrionária com a formação do blastocisto e diferenciação inicial das células dos mamíferos.
3. Descrever em que fase do desenvolvimento os gêmeos monozigóticos podem ser formados com placentas distintas ou compartilhando a mesma placenta.
4. Identificar em que fase do desenvolvimento e onde se localizam as células tronco embrionárias.
5. Identificar a importância da zona pelúcida durante a fase de clivagem embrionária.

Implantação e Formação dos Anexos Embrionários

Os ovócitos humanos, como de todos os mamíferos Eutéria, contêm quantidade mínima de vitelo (ovos oligolécitos) e o desenvolvimento do embrião depende dos nutrientes supridos pela mãe. Neste caso, uma etapa importante para garantir a continuidade do desenvolvimento é a fase de interação do embrião com o organismo materno. Isto requer o desenvolvimento de estruturas extra-embrionárias especializadas, que têm início numa fase bem precoce do desenvolvimento, mesmo antes de começar a diferenciação das estruturas embrionárias. A interação materno-fetal requer a implantação do embrião no útero e a formação da placenta que é uma estrutura de dupla origem constituída por células derivadas do embrião e células derivadas do endométrio. A implantação inicia-se no final da primeira semana do desenvolvimento humano e ao final da segunda semana o blastocisto encontra-se totalmente envolvido pelas células do endométrio. A implantação neste caso é classificada como intersticial.

Esta etapa do desenvolvimento também é muito interessante porque evidencia que interações celulares entre indivíduos diferentes podem ocorrer beneficiando ambas as partes. Mesmo sendo imunologicamente competente, a mãe, normalmente, não rejeita o embrião, que é um indivíduo geneticamente diferente dela. Por outro lado, algumas características invasivas que o blastocisto desenvolve nesta fase, essenciais para a sua implantação, podem ser comparadas às de um tumor mas, ao ser envolvido por células maternas, estas contrabalançam a invasão embrionária restringindo-a ao endométrio. As Figuras 6 a 10 ilustram o processo de implantação que começa após o rompimento da zona pelúcida quando as células externas do blastocisto, ou seja, o trofoblasto, entram em contato com as células epiteliais que revestem a cavidade uterina (Figura 6). Então, ocorrerá a adesão entre estes dois tipos celulares e a ativação recíproca. Uma das conseqüências da ativação do trofoblasto será a ocorrência de replicação de seu DNA e divisão nuclear, sem que ocorra a divisão celular, formando células gigantes multinucleadas.

Estas células gigantes formam uma estrutura denominada sinciotrofoblasto (Figura 7).

Outras células do trofoblasto que continuam a se dividir normalmente e apresentam limites celulares definidos passam a ser denominadas citotrofoblasto. Algumas características fazem do sinciotrofoblasto o tecido essencial ao processo de implantação. Ele possui integrinas, que são moléculas de superfície celular, que permitem a sua adesão às proteínas de matriz extracelular do endométrio. O sinciotrofoblasto também secreta enzimas proteolíticas que permitem a implantação do embrião no endométrio e produz hormônios essenciais ao desenvolvimento, como a gonadotrofina coriônica, progesterona e o lactogênio placentário.

O sinciotrofoblasto localiza-se externamente em relação ao citotrofoblasto e fica em contato direto com o endométrio que, neste momento, apresenta suas glândulas no pico da fase secretora, vasos sanguíneos dilatados e células típicas repletas de glicogênio e lipídio. O espaço entre as células endometriais também aumenta pelo acúmulo de líquido extravasado e por todas estas alterações o endométrio passa a ser denominado decídua (Figura 8). Também ocorre rompimento de vasos sanguíneos maternos na região da decídua próxima ao sinciotrofoblasto, de tal modo que ele ficará em contato direto com o sangue materno. No decorrer do processo de formação da placenta o sangue materno irá circular em espaços abertos no sinciotrofoblasto sem, no entanto, se misturar ao sangue fetal. Embora o processo de implantação inicie por volta do final da primeira semana do desenvolvimento humano, a atividade proteolítica do trofoblasto ainda continua até a décima segunda semana. Portanto, a remodelação do endométrio e a formação da placenta é um processo longo.

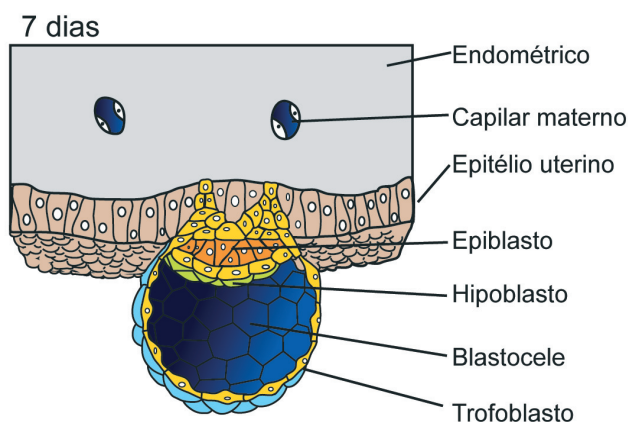


Figura 6 - Embrião humano com cerca de 7 dias. As células do trofoblasto entram em contato com as células epiteliais que revestem a cavidade uterina, proliferam e começam a invadir o endométrio. As células da massa celular interna delaminam formando o disco embrionário bilaminar constituído por epiblasto e hipoblasto.

Também no final da primeira semana do desenvolvimento humano e concomitante com a implantação, algumas células da massa celular interna segregam e formam uma camada voltada para a blastocele denominada hipoblasto (também chamada de endoderma primitivo) (Figura 8). As outras células remanescentes da massa celular interna

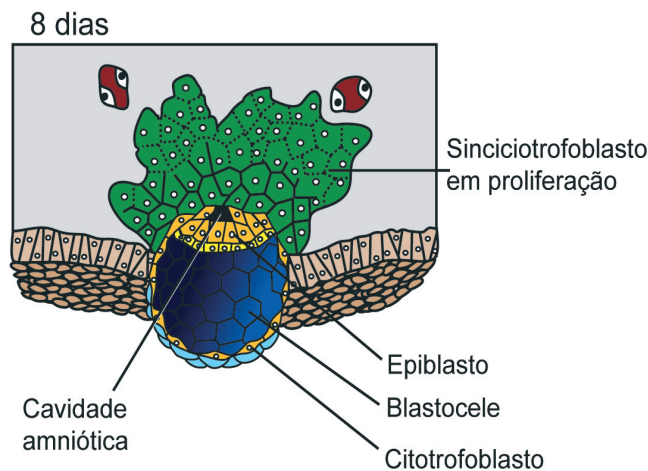


Figura 7 - Embrião humano com cerca de 8 dias. O sinciotrofoblasto formado a partir do trofoblasto continua a proliferar e penetrar no tecido uterino. Entre o disco embrionário bilaminar e o sinciotrofoblasto começa a ser formada a cavidade amniótica.

constituem o epiblasto que contém células pluripotentes, as quais originarão os três folhetos embrionários (ectoderma, endoderma e mesoderma).

As células do hipoblasto proliferam e revestem a blastocele formando o saco vitelino primário (Figura 8) e não formarão nenhuma estrutura embrionária. Na seqüência do desenvolvimento parte do saco vitelino, que em mamíferos Eutéria não contém vitelo, será incorporada ao cordão umbilical.

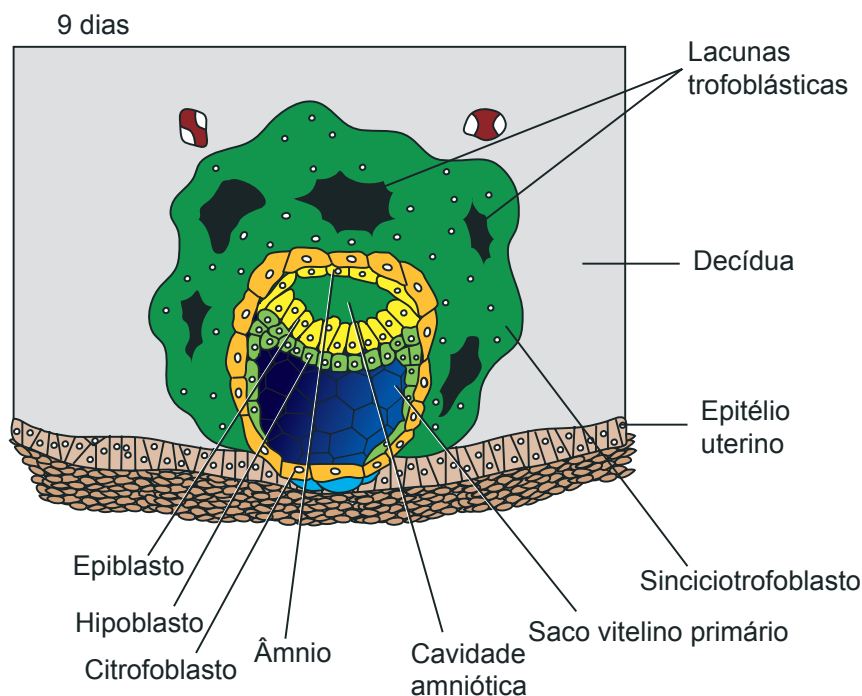


Figura 8 - Embrião humano com cerca de 9 dias. O sinciotrofoblasto em proliferação está envolvendo quase toda a superfície embrionária e nele formam-se lacunas que serão preenchidas com sangue materno. As células do epiblasto proliferam e parte delas reveste a cavidade amniótica formando o âmnio. As células do hipoblasto proliferam em direção à blastocele que passa a ser chamada de saco vitelino primário.

³ A parte materna da placenta é formada a partir do endométrio, no local onde ocorreu a implantação. Esta região do endométrio que forma a parte materna da placenta é denominada decídua basal.

⁴ O alantóide está presente nos répteis, aves e mamíferos. Nos animais que não possuem placenta o alantóide é o local onde são armazenados produtos de excreção e também onde podem ocorrer trocas gasosas, portanto ele tem função excretora e respiratória.

A partir do hipoblasto forma-se também o mesoderma extra-embriônico (Figura 9) responsável pela formação de vasos sanguíneos na área extra-embriônica. Uma parte das células do mesoderma extra-embriônico associa-se ao citotrofoblasto e sinciotrofoblasto de tal maneira que estes três tecidos constituirão o córion. O córion é o anexo embrionário mais externo do embrião e uma parte dele forma a parte fetal da placenta. ³A parte do córion que participa da formação da placenta possui inúmeras vilosidades formando uma extensa área de contato materno-fetal. A presença do mesoderma extra-embriônico neste anexo é essencial, pois formará os vasos sanguíneos no interior das vilosidades coriônicas, onde ocorrem as trocas entre mãe e filho. Outra parte das células do mesoderma extra-embriônico formará o pedículo mesodérmico, área que nesta etapa faz a conexão entre o córion e o embrião (Figura 10). Nesta área do pedículo mesodérmico ocorre a formação do alantóide, ⁴ anexo embrionário onde se formam os vasos sanguíneos do cordão umbilical que farão o transporte de gases e nutrientes entre a placenta e o embrião.

Como foi dito anteriormente as células da massa celular interna formam o hipoblasto e o epiblasto. Entre as células do epiblasto forma-se uma cavidade que se expande e se torna a cavidade amniótica (Figura 7). As células do epiblasto que permanecem adjacentes ao citotrofoblasto e revestem a cavidade amniótica formam o âmnio (Figura 8). Na cavidade amniótica acumula-se uma secreção que constituirá o líquido amniótico. Este líquido é muito importante durante o desenvolvimento impedindo o ressecamento do embrião, permitindo o movimento do feto e absorvendo eventuais choques mecânicos. Por sua vez, as células do epiblasto que ficam sobrejacentes ao hipoblasto e no assoalho da cavidade amniótica sofrerão gastrulação e formarão os três folhetos embrionários.

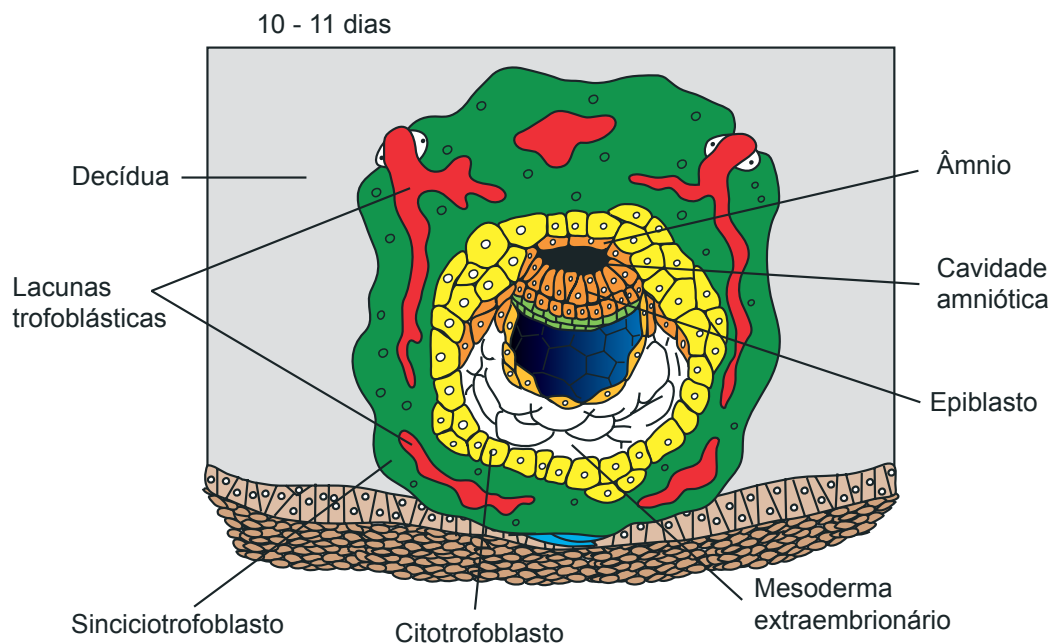


Figura 9 - Embrião humano com cerca de 10-11 dias. O embrião está quase completamente envolvido pelas células uterinas. As células do hipoblasto formam o mesoderma extra-embriônico.

13 dias

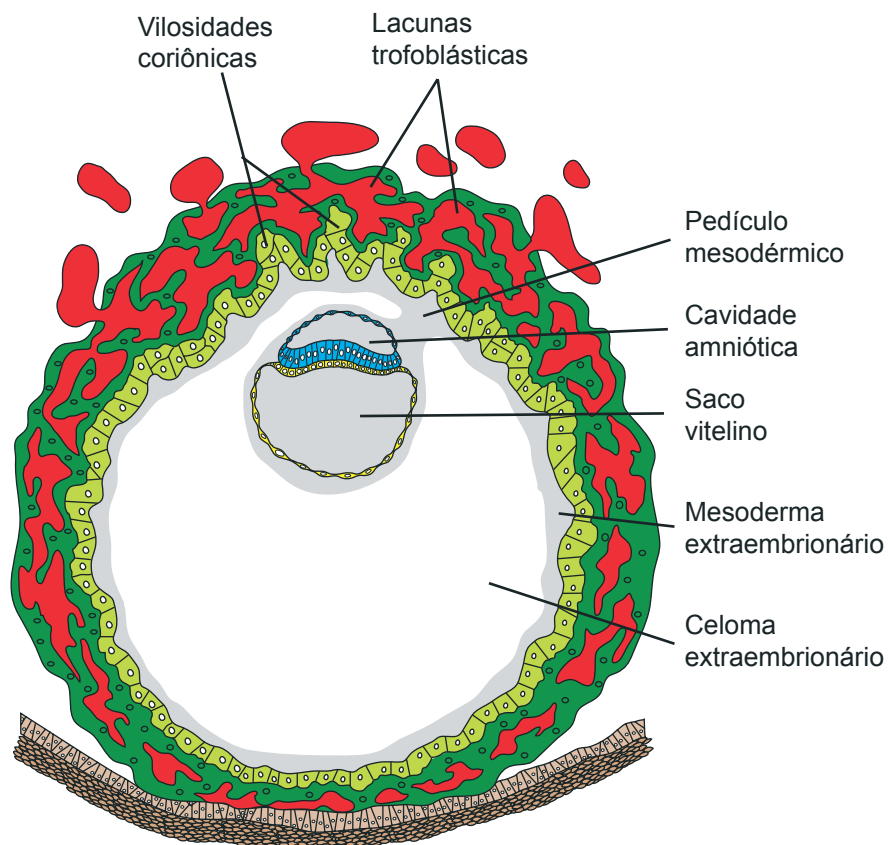


Figura 10 - Embrião humano com cerca de 13 dias. O epitélio uterino está reconstituído no local de implantação do embrião. No mesoderma extra-embriônico formou-se uma cavidade, o celoma extra-embriônico, exceto na região em que se localiza o pedículo mesodérmico. O citotrofoblasto começou a proliferar, em regiões localizadas, em direção ao sinciotrofoblasto, formando as vilosidades coriônicas.

AUTO-AVALIAÇÃO

1. Co-relacionar a adesão do blastocisto ao epitélio uterino com a implantação embrionária e formação da decídua.
2. Relacionar as estruturas resultantes da diferenciação do trofoblasto e da massa celular interna durante a implantação do embrião no endométrio.
3. Descrever o processo de formação dos anexos embrionários encontrados nos mamíferos.

Gastrulação

It is not birth, marriage, or death, but gastrulation which is truly the important event in your life. (Wolpert, Lewis. *The triumph of the embryo*. New York: Oxford University Press, 1992. p. 211. Cap. 2) [Não é o nascimento, casamento ou morte, mas é a gastrulação o evento mais importante na sua vida.]

Não é exagerado afirmar que uma das fases mais importantes da nossa vida é a gastrulação. Este é o processo que ocorre quando as células do epiblasto reorganizam-se e migram resultando na formação da linha primitiva e do nó primitivo, que são estruturas transitórias, características desta fase, e na formação dos três folhetos embrionários: ectoderma, mesoderma e endoderma, além da formação da notocorda (Figuras 11 e 12). Portanto, é durante a gastrulação que as células que formarão o intestino, a coluna vertebral e os músculos movem-se da superfície dorsal/externa para uma posição interna e ventral.

A gastrulação ocorre durante a terceira semana do desenvolvimento humano, ou seja, por volta da quinta semana após a última menstruação. Nesta fase, na maioria das vezes a mulher ainda não se deu conta de que está grávida, podendo supor que esteja ocorrendo um atraso na sua menstruação. Entretanto, esta é uma etapa do desenvolvimento muito sensível à ação de agentes teratogênicos.

Durante a gastrulação tornam-se visíveis os eixos corporais do embrião, tais como os eixos antero-posterior e dorso-ventral. O primeiro sinal visível dos eixos embrionários aparece no início da gastrulação, pela formação da linha primitiva. Esta linha aparece como um aglomerado de células do epiblasto na futura região posterior do embrião, que vai se estendendo em direção anterior como resultado da migração das células do epiblasto para a região mediana (Figura 11). Na porção mais anterior da linha primitiva há uma condensação maior de células formando o nó primitivo (também conhecido como nó de Hensen). Ao mesmo tempo em que as células do epiblasto migram para a região mediana do embrião formando a linha e o nó primitivos, estas células migram através destas estruturas em direção ventral (Figura 12). Algumas células do epiblasto que migram através

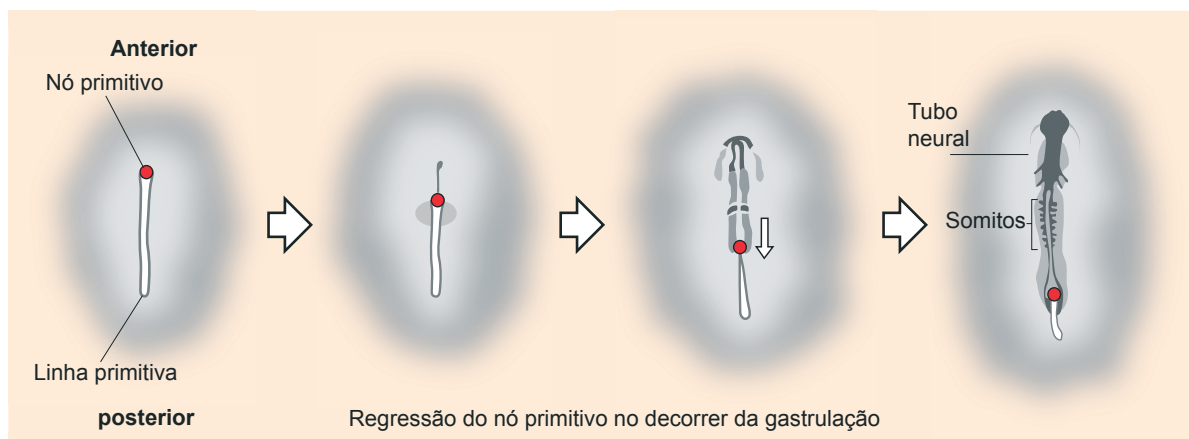


Figura 11 – Regressão do nó primitivo durante a gastrulação. Enquanto a linha primitiva e nó primitivo regridem em direção posterior, estão se formando a notocorda e placa neural na parte anterior do embrião. Os somitos vão se formando ao lado da notocorda.

da linha primitiva e espalham-se lateralmente e anteriormente entre o epiblasto e o hipoblasto formam o mesoderma (Figura 12). Algumas outras células derivadas do epiblasto chegam à região mais profunda e ventral do embrião deslocando as células do hipoblasto e formando, gradualmente, o endoderma (Figura 12). As células do epiblasto que migram através do nó primitivo em direção ventral e anterior formam a notocorda. As células do epiblasto que não migram através da linha ou nó primitivos, permanecendo na região dorsal, formam o ectoderma. Portanto, todos os três folhetos embrionários e, por conseguinte, todos os tecidos e órgãos do animal são derivados do epiblasto. A notocorda também é derivada do epiblasto.

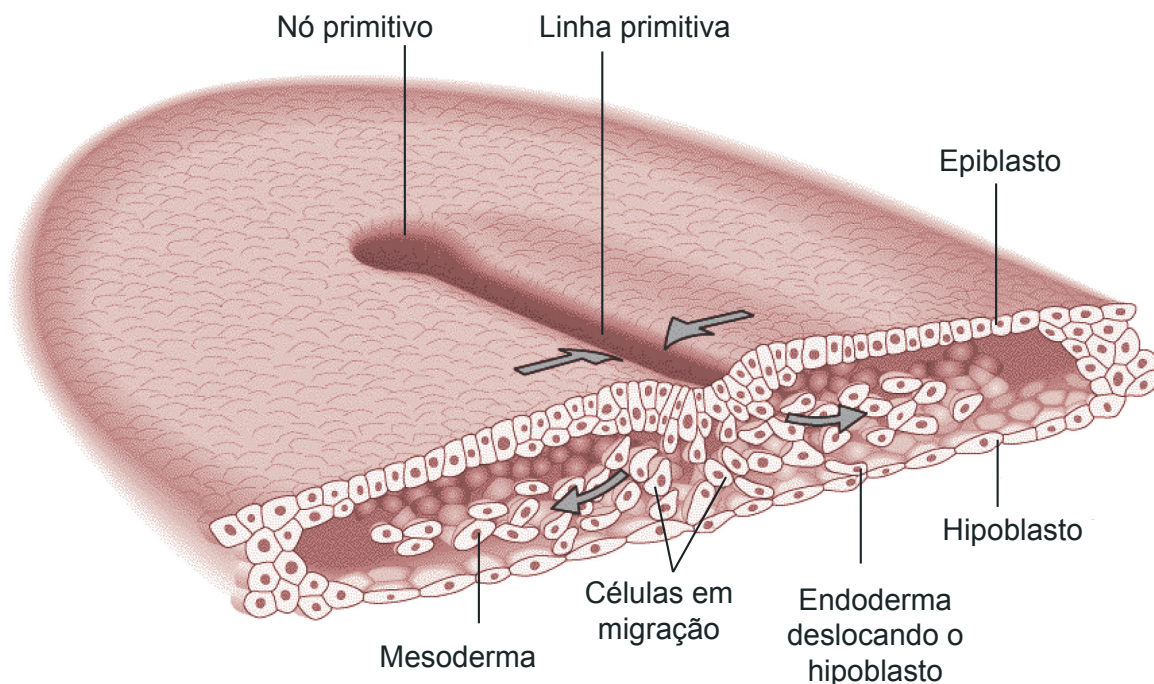


Figura 12 – Migração de células do endoderma e mesoderma durante a gastrulação. As setas indicam o sentido de migração das células originadas do epiblasto.

ESTABELECIMENTO DOS EIXOS CORPORAIS

Todos os vertebrados têm um plano corporal básico. As estruturas que definem um vertebrado compreendem a coluna vertebral segmentada envolvendo a medula espinhal, com o encéfalo na parte anterior envolvido pelos ossos do crânio. Estas estruturas definem o eixo antero-posterior. A cabeça está na parte mais anterior deste eixo, seguida pelo tronco, onde se encontram os membros e, na parte mais posterior, a cauda pós-anal que persiste no adulto da maioria dos vertebrados. O corpo dos vertebrados tem também um eixo dorso-ventral, com o intestino definindo a região ventral e a medula espinhal na região dorsal. O estabelecimento dos eixos antero-posterior e dorso-ventral define os lados direito e esquerdo do animal. Os vertebrados apresentam simetria bilateral com muitas estruturas ocorrendo aos pares, uma em cada lado do corpo mas, por outro lado, órgãos internos como coração e fígado são estabelecidos de maneira assimétrica. Este plano corporal básico é estabelecido durante o desenvolvimento embrionário de tal forma que todos os vertebrados passam por um estágio do desenvolvimento denominado estágio filotípico onde os embriões de diferentes classes de vertebrados são similares. No estágio filotípico os embriões de vertebrados apresentam a cabeça distinta, o tubo neural dorsal, a notocorda abaixo do tubo neural e, ao lado da notocorda, os somitos.

Diferentes vertebrados usam diferentes estratégias para estabelecer os eixos embrionários. Por exemplo, em um anfíbio amplamente estudado (*Xenopus*) a fêmea produz algumas proteínas e mRNA que são depositados assimetricamente no ovócito durante a ovogênese. Alguns destes mRNA codificam proteínas reconhecidamente importantes em eventos de diferenciação celular. Esta distribuição assimétrica está relacionada com o eixo antero-posterior. No momento da fertilização ocorre um deslocamento de proteínas e mRNA na região cortical do citoplasma do ovócito e o local da entrada do espermatozóide define a região ventral do embrião. A região oposta à entrada do espermatozóide será a região dorsal onde durante a gastrulação se formará o blastóporo, estrutura equivalente à linha e nó primitivos presentes nas aves e mamíferos. Através do blastóporo ocorre a migração das células que formarão a notocorda e os folhetos embrionários. A região dorsal do blastóporo, denominada lábio dorsal, é considerada um centro organizador pois, se transplantada para a região ventral de um outro embrião na mesma fase do desenvolvimento, induz a formação de um segundo blastóporo. Conseqüentemente este embrião receptor terá duas notocordas, dois tubos neurais e formará dois indivíduos compartilhando a região ventral. Portanto, em anfíbios já se tem evidências de que o estabelecimento de dois eixos corporais do embrião ocorre durante a fertilização e é influenciado por fatores maternos produzidos durante a ovogênese. Em mamíferos não há evidência clara de polaridade no ovo ou de fatores maternos localizados em regiões específicas do ovo, que possam afetar o desenvolvimento posterior. No entanto, o local da formação do segundo

polócito (também denominado corpúsculo polar) e o local de entrada do espermatozóide podem definir eixos no ovo fertilizado relacionados a futuros eixos no embrião. Por outro lado, a definição precoce dos eixos embrionários não significa uma predeterminação da especificidade celular. Como dito anteriormente, na seção sobre clivagem, as células iniciais do embrião podem mudar a sua especificação, mudando seu fenótipo de acordo com a sua posição, se houver uma alteração ou ruptura na organização destas células.

Nas aves e mamíferos o nó primitivo é a estrutura equivalente ao lábio dorsal do blastóporo e é também considerado um centro organizador embrionário. A importância destes organizadores para a diferenciação e organização das células embrionárias foi reconhecida através de experimentos envolvendo a sua transplantação e muito antes de se saber como isso ocorria a nível molecular. Atualmente sabe-se que eles secretam várias proteínas que especificam a região dorsal do embrião, ou que impedem que a região onde eles se encontram adquiram características ventrais. Entre as proteínas conhecidas produzidas pelas células destes organizadores encontram-se: cordina, noguina, folistatina, sonic hedgehog, nodal e cerberus. Todas estas proteínas, se forem isoladas e injetadas na região ventral do embrião, podem fazer com que uma região que teria características ventrais adquira características dorsais.

AUTO-AVALIAÇÃO

1. Identificar as estruturas características da fase de gastrulação.
2. Descrever o processo de formação da notocorda e dos três folhetos embrionários (ectoderma, mesoderma e endoderma) em mamíferos.
3. Explicar como são formados os eixos corporais antero-posterior, dorso-ventral e direito-esquerdo, em anfíbios.

Diferenciação do ectoderma

A notocorda formada a partir das células do epiblasto que migraram através do nó primitivo em direção ventral e anterior é como um bastão de células que se localiza entre o ectoderma e o endoderma, ladeada pelo mesoderma para-axial. A interação entre a notocorda e os folhetos embrionários que a envolvem é uma das mais importantes interações durante o desenvolvimento embrionário, uma vez que esta interação desencadeia a neurulação (processo que leva à formação do tubo neural) e influencia também a diferenciação dos somitos, como será descrito adiante. Embora seja muito importante na diferenciação das estruturas que a envolvem, a maior parte da notocorda desaparecerá durante o desenvolvimento, ficando apenas resquícios que darão origem ao núcleo pulposo dos discos intervertebrais.

NEURULAÇÃO

A interação da notocorda com o ectoderma situado acima dela desencadeia a formação do tubo neural que formará o sistema nervoso central. Uma das primeiras evidências da diferenciação de parte do ectoderma em neuroectoderma é a mudança da forma das células que se tornam mais colunares enquanto o restante das células do ectoderma que formarão a epiderme permanecem mais alongadas. Com isso, a região do neuroectoderma torna-se distinguível do restante do ectoderma formando uma estrutura denominada placa neural (Figura 13). Em seguida as células da borda da placa neural contraem-se e movem-se em direção à linha mediana de tal maneira que a região do neuroectoderma adquire a forma de U e passa a se chamar goteira neural. As células da goteira neural continuam a mover-se em direção à linha mediana até que as bordas se aproximam, as células aderem umas às outras e formam o tubo neural. Enquanto isso as células do restante do ectoderma também movem-se em direção à linha mediana e, após o fechamento do tubo neural, recobrem a superfície dorsal do embrião formando o ectoderma de revestimento. No final do processo que leva ao fechamento do tubo neural algumas células

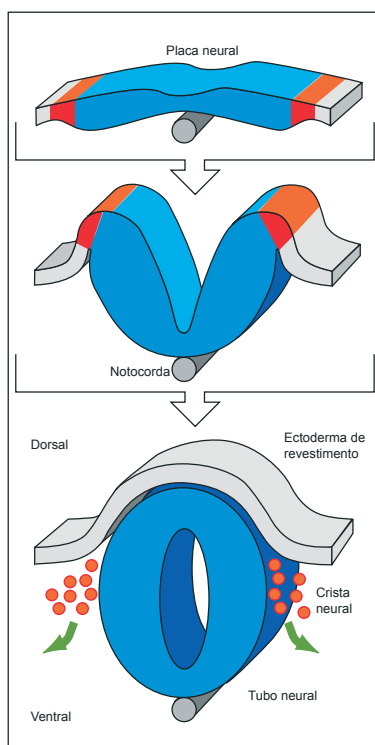


Figura 13 – Etapas da formação do tubo neural a partir da placa neural. O ectoderma acima da notocorda diferencia formando a placa neural. Esta invagina em direção ventral formando a goteira neural. As bordas da goteira neural se fundem, separando-se do ectoderma de revestimento, e originando o tubo neural. Da região de junção entre goteira neural e ectoderma de revestimento diferenciam-se as células da crista neural.

das bordas laterais da goteira neural desprendem-se das demais, porque perdem a sua afinidade epitelial e deixam de expressar moléculas de adesão que as mantinham ligadas a células vizinhas, e formam as cristas neurais. Portanto, a partir do ectoderma original ocorre a diferenciação de três estruturas: o tubo neural, as cristas neurais e o ectoderma de revestimento (Figura 13).

FORMAÇÃO E DIFERENCIAÇÃO DO TUBO NEURAL

A formação do tubo neural não ocorre simultaneamente em todo o ectoderma. Enquanto a neurulação está ocorrendo na região céfalica do embrião, na região caudal ainda está ocorrendo a gastrulação (Figura 11). À medida que vai ocorrendo a neurulação, a gastrulação vai se tornando restrita à parte mais posterior do embrião até que termine e, então, desaparecem a linha primitiva e o nó primitivo. Desta maneira, a formação do embrião se dá no sentido céfalo-caudal.

O fechamento do tubo neural envolve uma série de interações celulares que, como em outros eventos que ocorrem ao longo do desenvolvimento, dependem de interações entre fatores genéticos e ambientais. Inicialmente as células que irão formar o tubo neural expressam uma molécula de adesão chamada E-caderina que permite a ligação de uma célula a outra. Quando o tubo vai se formando as células deixam de expressar E-caderina e passam a expressar N-caderina. Com isso, as células que formam o tubo neural deixam de aderir às células do restante do ectoderma e continuam aderidas umas às outras através de novas moléculas, as N-caderinas. Diferentes defeitos no tubo neural podem decorrer do não fechamento de diferentes partes. Por exemplo, espinha bifida e anencefalia são condições resultantes do não fechamento do tubo neural na região posterior ou anterior, respectivamente. Evidências importantes mostram que cerca de 50% dos casos de não fechamento do tubo neural podem ser prevenidos pela suplementação alimentar com ácido fólico (vitamina B12). O colesterol também parece ser importante para o fechamento do tubo neural por ser um co-fator na produção da forma ativa da proteína sonic hedgehog, que por sua vez é essencial para a formação do tubo neural.

O tubo neural, inicialmente, apresenta uma forma relativamente simples com a parte anterior, mais larga, onde irá se formar o cérebro, e a parte posterior mais estreita, onde se formará a medula espinhal. Em seguida, a parte anterior sofre algumas dilatações dando origem às vesículas encefálicas primárias: prosencéfalo, mesencéfalo e rombencéfalo. Depois o prosencéfalo irá se diferenciar em telencéfalo (que forma os hemisférios cerebrais) e diencéfalo, o mesencéfalo continuará sendo uma vesícula única e o rombencéfalo irá se diferenciar em metencéfalo e mielencéfalo. Veja os derivados das vesículas encefálicas na Tabela 1.

TABELA 1
Vesículas encefálicas e seus derivados

Vesículas encefálicas		Derivados
Primárias	Secundárias	
Prosencéfalo	Telencéfalo	Hemisférios cerebrais Hipocampo Bulbos olfatórios
	Diencéfalo	Retina Neuro-hipófise Glândula pineal Tálamo Hipotálamo
Mesencéfalo	Mesencéfalo	Encéfalo médio
Rombencéfalo	Metencéfalo	Cerebelo Ponte
	Mielencéfalo	Medula oblonga

A luz do tubo neural anterior formará os ventrículos encefálicos e na parte posterior formará o canal central da medula espinhal. Ao se fechar, a parede do tubo neural é constituída por uma camada de células neuroepiteliais que formam um epitélio pseudo-estratificado. Em seguida, as células neuroepiteliais dividem-se rapidamente e se diferenciam em neuroblastos ou glioblastos que darão origem, respectivamente, aos neurônios e células da glia, que são células de sustentação. A migração e diferenciação das células neuroepiteliais resultam na formação das camadas típicas do sistema nervoso central: substância cinzenta, onde se acumulam os corpos de neurônios e substância branca, onde ficam os prolongamentos celulares e células da glia.

Os neuroblastos darão origem a uma grande variedade de neurônios de tamanhos diferentes e que formarão conexões com outros neurônios ou outros tipos celulares. Os neurônios também se diferenciam uns dos outros pela produção de diferentes neurotransmissores, como serotonina, dopamina, epinefrina, etc. A diferenciação das células envolve a expressão de diferentes genes envolvidos tanto na morfogênese quanto na produção de substâncias específicas de cada uma.

O desenvolvimento do sistema nervoso depende, além da diferenciação dos neurônios, do estabelecimento de conexões cujos mecanismos ainda não são bem definidos. Um dos mecanismos que parece estar envolvido no posicionamento dos jovens neurônios

durante o desenvolvimento envolve a interação deles com as células da glia. Ou seja, as células da glia podem servir de guia durante o trajeto migratório dos neurônios. Por outro lado, o estabelecimento de conexões efetivas, ou seja, que resultam em passagem de estímulos neurais, reforça estas conexões e impede a morte do neurônio. Portanto, a sobrevivência dos neurônios e o estabelecimento de conexões depende de interações efetivas entre eles.

É interessante observar que o cérebro humano continua a se desenvolver em ritmo fetal mesmo após o nascimento. Estima-se que até um ano após o nascimento a criança poderia ser considerada um feto extra-uterino e que a estimulação do sistema nervoso durante este primeiro ano seria essencial para o seu amplo desenvolvimento. Por exemplo, durante o primeiro ano de vida, os neurônios corticais continuam a formar dendritos de tal maneira que ocorre um aumento do número de regiões receptivas para conexões com outros neurônios.

Outro aspecto importante do desenvolvimento do sistema nervoso é a formação da bainha de mielina que envolve os axônios e evita a dispersão dos impulsos elétricos transmitidos pelos neurônios. No sistema nervoso central esta bainha de mielina é produzida pelos oligodendrócitos, um tipo de célula da glia, que se enrolam em torno dos axônios e produzem uma membrana rica em proteína básica de mielina. No sistema nervoso periférico a célula da glia que produz a mielina é a célula de Schwann derivada das cristas neurais.

CRISTAS NEURAIS

Além de serem as responsáveis pela formação do sistema nervoso periférico, as células das cristas neurais migram extensivamente e diferenciam-se em uma grande variedade de estruturas (Tabela 2). Devido a esta ampla capacidade de diferenciação considera-se que o aparecimento das cristas neurais durante a filogênese foi um evento de grande importância na diversificação dos vertebrados.

A diferenciação destas células depende da posição em que surgem ao longo do tubo neural e/ou de seu destino após a migração. Algumas células da crista neural migram lateralmente e dão origem aos neurônios dos gânglios sensoriais dos nervos espinhais. Outras migram ventralmente e dão origem aos neurônios simpáticos ou parassimpáticos (entéricos). Outras migram dorsolateralmente, abaixo da epiderme, e se diferenciam em melanócitos. Na porção anterior do embrião algumas células das cristas neurais irão formar estruturas com características mesenquimais na região da cabeça e face. Outras irão compor os arcos faríngeos⁵ e contribuirão para a formação dos derivados destes arcos, dentre os quais podemos citar: cartilagens da laringe, ossos da maxila e mandíbula, e todas as estruturas que compõem o dente, exceto o esmalte.

⁵ Os arcos faríngeos são estruturas características de embriões vertebrados que surgem aos pares nas regiões laterais do corpo do embrião na altura da faringe. Nos peixes eles participarão da formação das brânquias, daí serem também chamados de arcos branquiais. Nos vertebrados com mandíbula o primeiro arco forma dois processos (processos maxilar e mandibular) que participam da formação da face.

TABELA 2
Estruturas derivadas das cristas neurais

Derivados das cristas neurais	
Sistema nervoso periférico	<ul style="list-style-type: none"> - Neurônios, incluindo gânglios sensitivos, gânglios simpáticos e parassimpáticos - Células da glia - Células de Schwann
Meninges	<ul style="list-style-type: none"> - Aracnóide - Pia-mater
Componentes endócrinos e paraendócrinos	<ul style="list-style-type: none"> - Medula da supra-renal - Células secretoras de calcitonina (células C da tireóide) - Células do tipo I do corpo carotídeo
Células pigmentares	<ul style="list-style-type: none"> - Melanócitos
Tecido conjuntivo e ossos	<ul style="list-style-type: none"> - Cartilagem e ossos da face e crânio - Componentes do dente (exceto o esmalte) - Derme, músculo liso e tecido adiposo da pele da cabeça e pescoço - Estroma das glândulas salivares, lacrimais, timo, tireóide e pituitária - Tecido conjuntivo e músculo liso das artérias que derivam dos arcos aórticos

ECTODERMA DE REVESTIMENTO

As células que revestem o embrião após a neurulação formarão a epiderme e os anexos ectodérmicos como pêlos, unhas, glândulas sudoríparas, sebáceas, salivares, lacrimais ou mamárias. A interação da epiderme com a derme (que é derivada do mesoderma) será essencial para a diferenciação dos derivados ectodérmicos. Embora a organogênese destes derivados do ectoderma tenha início durante o período embrionário, alguns destes derivados continuam a se desenvolver após o nascimento e outros só se formarão muitos anos após o nascimento, como as glândulas mamárias e alguns dentes (apenas o esmalte dentário é derivado do ectoderma).

Apesar da diversidade na forma destes órgãos eles apresentam características comuns durante o desenvolvimento. Eles se formam a partir da interação de duas camadas adjacentes de tecido epitelial (ectoderma) e mesenquimal (mesoderma típico ou mesoderma derivado da crista neural). O primeiro sinal visível do desenvolvimento

deles é um espessamento local da camada epitelial seguida de uma condensação das células mesenquimais em volta das células epiteliais. A morfogênese subsequente depende do crescimento diferencial dos dois componentes que resulta em ramificação ou bifurcação com a aquisição da forma final do órgão. Durante a morfogênese de todos eles, moléculas da família do fator de crescimento de fibroblastos (FGF, *fibroblast growth factor*), hedgehog, fator de crescimento transformador (TGF, *transforming growth factor*) e fator de necrose tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) estão envolvidas. Então, se os mesmos fatores estão envolvidos na morfogênese de diferentes órgãos, o que faz a diferença entre eles? É provável que a diferença esteja relacionada com interações anteriores que estabeleceram a identidade corporal antero-posterior, dorso-ventral e direita-esquerda. Portanto, quando um mesmo fator é produzido no tecido epitelial que ao interagir com o mesênquima subjacente dará origem a dentes ou glândula salivar, a diferença na morfogênese destas estruturas deve ser estabelecida por outras características presentes em ambos os tecidos.

Na região da cabeça, espessamentos localizados no ectoderma, denominados placódios, formam estruturas dos órgãos sensitivos. Os placódios óticos dão origem a estruturas do ouvido interno. Os placódios ópticos formam o cristalino (ou lente) do olho e os placódios olfatórios formam as regiões sensitivas do nariz localizadas na área posterior e superior das fossas nasais. Outro derivado do ectoderma de revestimento é a adenoipófise, que se forma pela invaginação do ectoderma que reveste a cavidade oral.

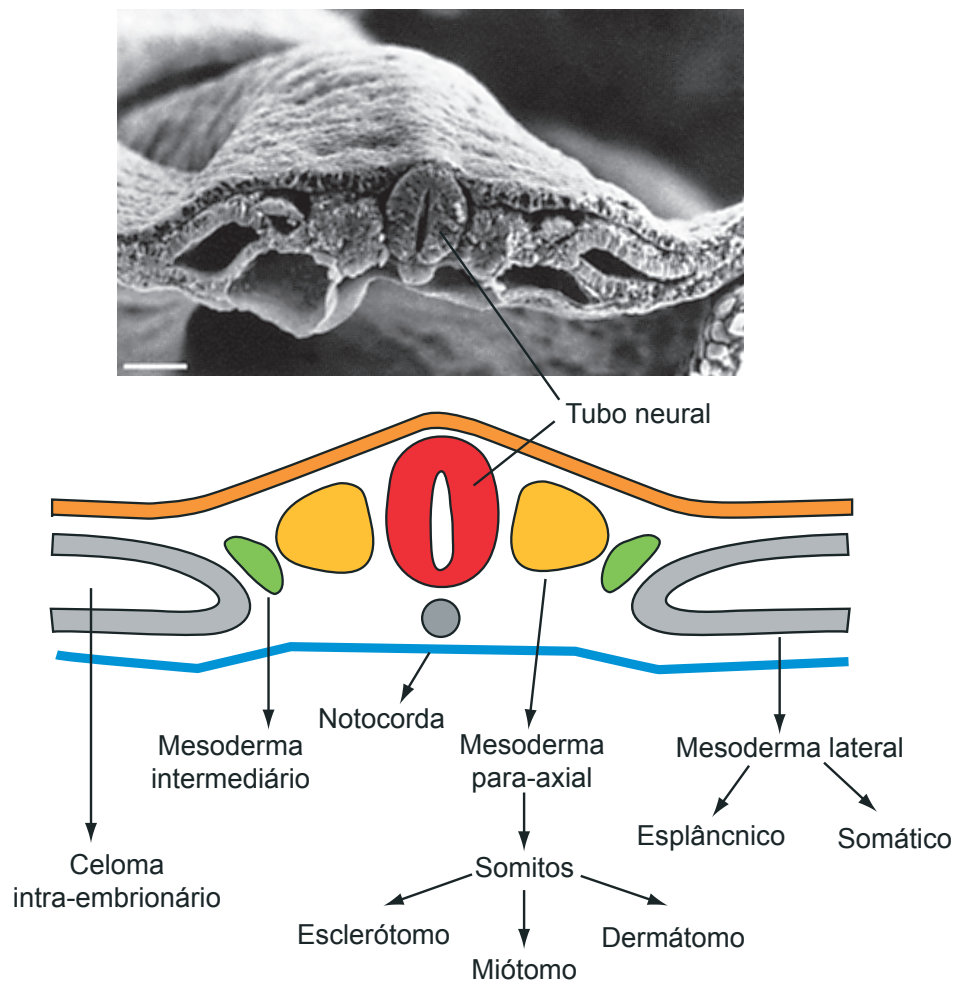


Figura 14 – Micrografia eletrônica de varredura de um embrião de galinha com o tubo neural e regiões do mesoderma. No esquema abaixo da fotografia estão representadas diferentes partes do embrião que podem ser observadas nesta fase. Fotografia de J. Wilting, adaptado de: Wolpert, L. Principles of Development, 2nd edition. Oxford University Press, New York, 2002.

AUTO-AVALIAÇÃO

1. Citar a importância da notocorda para a diferenciação dos folhetos embrionários, e em especial para a diferenciação do neuroectoderma.
2. Descrever o processo de neurulação.
3. Relacionar as estruturas derivadas do tubo neural.
4. Relacionar as estruturas derivadas das cristas neurais.
5. Relacionar as estruturas derivadas do ectoderma de revestimento.
6. Identificar a importância dos placódios na formação de estruturas dos órgãos sensitivos.

Diferenciação do Mesoderma

Durante a gastrulação, as células que constituirão o mesoderma movem-se para o interior do embrião e, logo após, aquelas que se situam ao lado da notocorda começam a formar um aglomerado ao longo do eixo antero-posterior dando origem a uma região denominada mesoderma para-axial (Figura 14). Lateralmente ao mesoderma para-axial as células mesodérmicas constituem o mesoderma intermediário e ainda mais lateralmente o mesoderma irá sofrer uma cavitação formando o celoma intra-embriônico. O mesoderma no qual esta cavidade se situa, denominado mesoderma lateral, terá então duas lâminas: (1) a lâmina dorsal que se situa próxima ao ectoderma, denominada mesoderma lateral somático; (2) a lâmina ventral que se situa próxima ao endoderma, denominada mesoderma lateral esplâncnico. Portanto, o mesoderma, logo após a gastrulação, apresenta três subdivisões que são bilateralmente simétricas: mesoderma para-axial, mesoderma intermediário e mesoderma lateral (Figura 14).

MESODERMA PARA-AXIAL

Mudanças na forma e adesão entre as células do mesoderma para-axial resultam na formação de distintos blocos de células, os somitos, que são formados aos pares, um de cada lado da notocorda e do tubo neural, no sentido antero-posterior (Figura 15). Cada par de somito é formado simultaneamente e em intervalos de tempo definidos. Por exemplo, em humanos o primeiro par de somitos surge por volta do 20º dia do desenvolvimento e a partir daí 3 pares de somitos são formados por dia até que se formem um total de 42 a 44 pares. Devido a esta temporalidade definida durante a somitogênese, a idade do embrião neste período pode ser expressa pelo número de somitos já formados.

A partir dos somitos serão formados o esqueleto axial (vértebras e costelas), músculos esqueléticos, inclusive os músculos dos membros, e a derme da região dorsal. Em cada somito é possível mapear a localização das células que posteriormente irão dar origem a cada



Figura 15 - Micrografia eletrônica de varredura mostrando tubo neural, somitos e também uma região de mesoderma para-axial que ainda não se segmentou em somitos. Fotografia de K.W. Tosney, adaptado de: Gilbert, SF. *Developmental Biology*. 6th edition. Sinauer Associates, Massachusetts, 2000

uma destas estruturas (Figura 16). Daí cada somito pode ser dividido em três regiões: (1) esclerótomo, que dará origem a células cartilaginosas do esqueleto axial; (2) miótomo, que dará origem aos músculos esqueléticos e (3) dermatomo, que dará origem a parte da derme.

A especificação da identidade de cada região dos somitos depende muito da interação deles com as outras estruturas próximas. Por exemplo, a notocorda e o tubo neural são importantes na diferenciação das células do esclerótomo. Em experimentos com embriões de galinha demonstrou-se que o implante de uma notocorda extra acima do mesoderma para-axial, antes da sua segmentação em somitos, faz com que os somitos se diferenciem quase completamente em esclerótomo. De novo, *sonic hedgehog*, uma molécula secretada pela notocorda, parece ser importante nesta interação entre a notocorda e os somitos.

Ao longo do eixo antero-posterior cada somito tem uma identidade particular, sendo que os somitos mais anteriores contribuirão para formação do mesênquima da cabeça, os que vêm em seguida formarão vértebras cervicais, depois vértebras torácicas e daí por diante até a formação das vértebras caudais nos animais que as possuem. A diferenciação dos somitos em cada estrutura com característica específica ao longo do eixo antero-posterior depende da sua posição ao longo deste eixo. Por exemplo, se somitos da região torácica são transplantados para a região cervical eles darão origem a vértebras com costelas na região cervical. A especificação da identidade dos somitos ao longo do eixo antero-posterior é diferente da especificação das regiões de cada somito e dá-se antes que ocorra a segmentação do mesoderma para-axial, provavelmente durante a gastrulação. Esta padronização do eixo antero-posterior em todos os vertebrados depende da expressão de uma família de genes chamada **Hox**, que codificam fatores de transcrição e, portanto, influenciam a expressão de vários outros genes. Mutações nos genes Hox

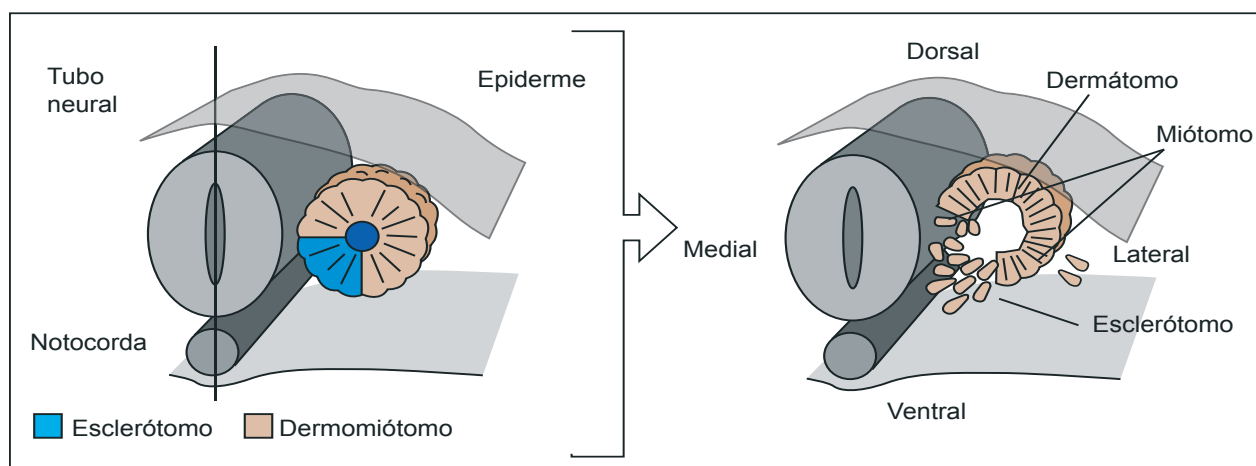


Figura 16 – Esquema mostrando a região dos somitos ao lado do tubo neural e notocorda. Nos somitos é possível mapear a localização das células que posteriormente irão dar origem ao esclerótomo, dermatomo e miótomo.

podem resultar na alteração da forma das vértebras. Os genes Hox também especificam a identidade antero-posterior do tubo neural. Isto é importante porque o cérebro e a medula espinhal devem se desenvolver em congruência com as outras estruturas corporais, especialmente aquelas derivadas dos somitos que originarão o sistema músculo-esquelético axial. Como a especificação da identidade antero-posterior dos somitos e do tubo neural pela expressão dos genes Hox tem início durante a gastrulação, especialmente por fatores presentes no nó primitivo e na notocorda, a harmonia no desenvolvimento das estruturas é obtida.

MESODERMA INTERMEDIÁRIO

A partir do mesoderma intermediário forma-se parte do sistema urogenital. Esta região do mesoderma também tem uma diferenciação que segue uma direção antero-posterior. Na parte mais anterior do embrião forma-se o pronefro, na parte média, o mesonefro e na parte posterior, o metanefro. O pronefro é rudimentar e não funcional. O mesonefro forma um rim funcional por algum tempo durante o período fetal e o metanefro forma o rim definitivo. Simultaneamente ao surgimento dos rins definitivos, aqueles anteriores, pronefro e mesonefro, desaparecem. Na região do mesonefro, enquanto ocorre a degeneração dos túbulos excretores do rim temporário, formam-se as gônadas cujo processo de diferenciação inicial é muito parecido seja em indivíduos do sexo feminino ou masculino. No decorrer do desenvolvimento as diferenças aparecem levando à formação do ovário e tuba uterina ou testículo e ducto deferente.

MESODERMA LATERAL

No mesoderma lateral situa-se o celoma intra-embriônico e esta cavidade divide-o em duas regiões: (1) mesoderma lateral somático ou parietal e (2) mesoderma lateral esplâncnico ou visceral. O mesoderma lateral somático associa-se ao ectoderma de revestimento, formando a somatopleura que formará a parede corporal lateral e ventral. Do ectoderma, como já descrito acima, derivam a epiderme e anexos da pele, e do mesoderma, a derme. O mesoderma lateral esplâncnico associa-se ao endoderma formando a esplancnopleura, que formará a parede do intestino primitivo. O mesoderma da esplancnopleura origina o tecido conjuntivo e as camadas musculares do intestino e vias respiratórias. O endoderma da esplancnopleura origina o epitélio de revestimento e glândulas destas regiões.

O celoma intra-embriônico formará as cavidades peritoneal, pleural e pericárdica. As células mesodérmicas que revestem estas cavidades formarão as membranas mesoteliais ou serosas que revestem as cavidades ou recobrem os órgãos que nelas se localizam.

Também a partir do mesoderma, em toda a extensão do embrião formam-se os vasos sanguíneos e vasos linfáticos. As células sanguíneas, hemácias e leucócitos, também são formadas por células mesodérmicas que se diferenciam inicialmente em células tronco hematopoéticas. O coração, também derivado do mesoderma, forma-se bem precocemente, na fase de disco embrionário, em uma região bem cranial denominada área cardiogênica, adiante da placa pré-cordal (Figura 17).

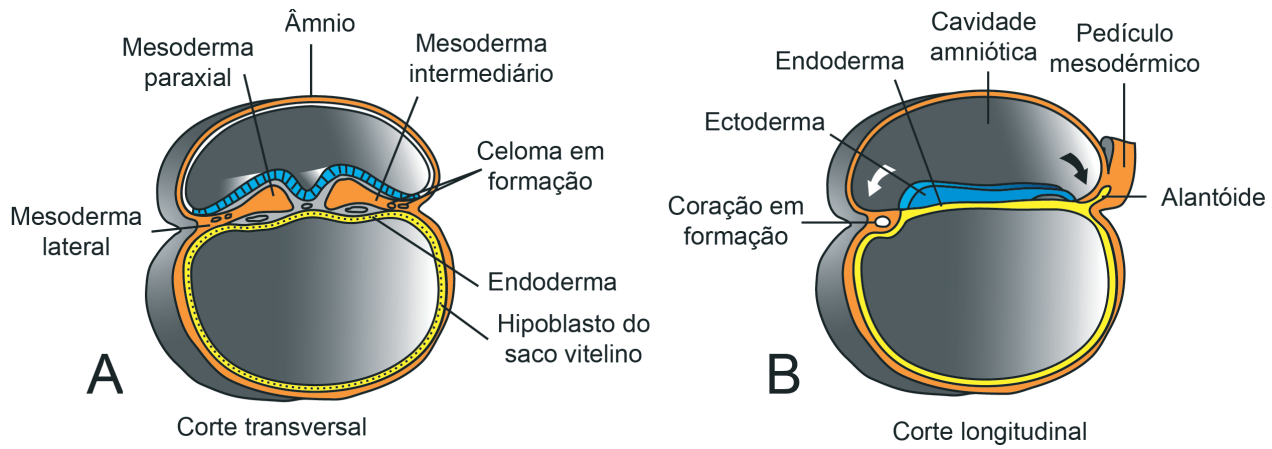


Figura 17 – Cortes transversal (A) e longitudinal (B) em embriões ainda com a forma discóide, após a gastrulação. Nestas figuras o córion não foi representado.

AUTO-AVALIAÇÃO

1. Identificar as subdivisões do mesoderma embrionário.
2. Descrever o processo de formação dos somitos e relacionar as estruturas formadas a partir deles.
3. Co-relacionar a expressão de genes Hox com a especificação da identidade dos somitos ao longo do eixo corporal antero-posterior.
4. Relacionar as estruturas que se diferenciam a partir do mesoderma intermediário.
5. Especificar a região do mesoderma em que se forma o celoma intra-embrionário e as cavidades corporais formadas a partir dele.

Diferenciação do endoderma e fechamento ventral do embrião

Por volta da quarta semana de desenvolvimento, após passar pelos processos de gastrulação e neurulação, o embrião humano tem a forma de um disco. Na seqüência do desenvolvimento ele passará a ter uma forma tubular ou cilíndrica (Figuras 17 a 19). Para entendermos a dinâmica do processo que resulta na mudança de forma do embrião, é importante localizar algumas estruturas no disco embrionário, que serão tomadas como referência durante a descrição deste processo.

No início de sua formação, o endoderma, nas suas laterais, fica em continuidade com o hipoblasto que reveste o saco vitelino (Figura 17a). No seu limite anterior e posterior, o endoderma junta-se ao ectoderma, sem interposição do mesoderma, e nestas regiões de membranas ectodérmico-endodérmicas serão formadas, respectivamente, as membranas bucofaríngea e cloacal (Figuras 17b e 18c). À frente da membrana bucofaríngea situa-se uma região de mesoderma onde será formado o coração. Atrás da membrana cloacal situa-se uma área de mesoderma extra-embriônico, o pedículo mesodérmico onde se localiza o alantóide.

A formação e crescimento das vesículas encefálicas e a formação dos somitos resulta num crescimento maior do embrião na sua região dorsal e tem como conseqüências: (1) a formação de duas curvaturas no eixo antero-posterior, sendo uma curvatura cefálica com o mesencefalo no seu ápice e outra curvatura caudal (Figura 18); (2) o dobramento lateral do embrião sobre a cavidade do saco vitelino (Figura 19). Com a formação das curvaturas cefálica e caudal, o coração e o alantóide são levados para a região ventral do embrião (Figura 18). Simultaneamente, com o dobramento lateral, as duas bordas laterais do endoderma junto com o mesoderma lateral esplâncnico, ou seja, a esplancnopleura, são levadas para a região mediana do embrião e constroem o saco vitelino, formando o pedículo vitelínico (Figura 19). As duas bordas do ectoderma junto com o mesoderma lateral somático, a somatopleura, acompanham o movimento da esplancnopleura e fecham na região ventral, formando a parede corporal

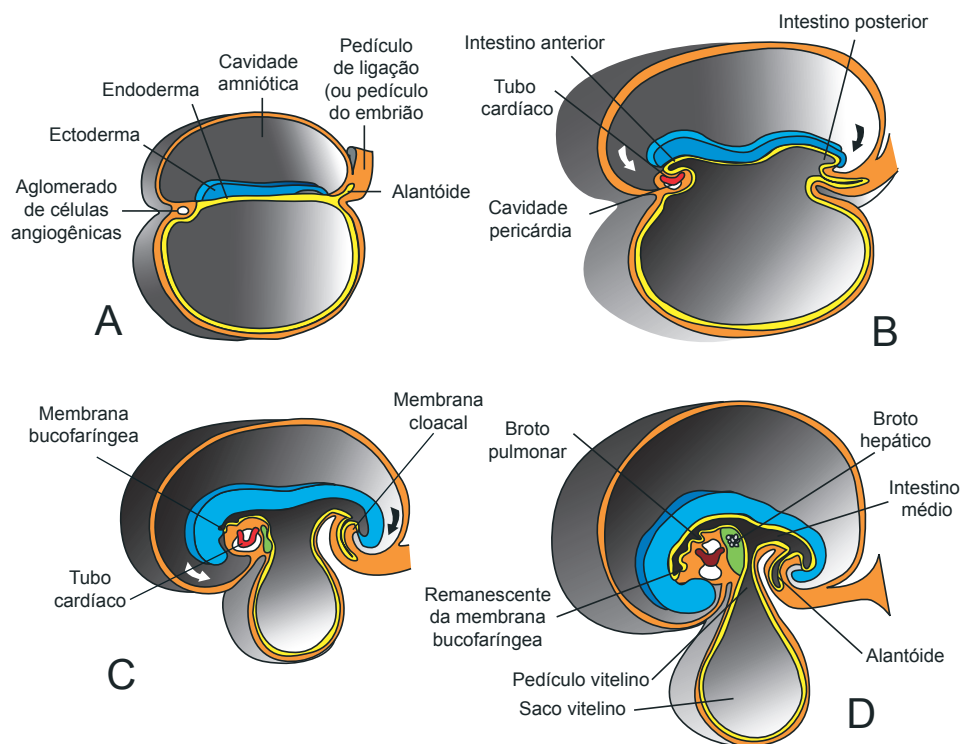


Figura 18 - Cortes longitudinais na linha média do embrião em diferentes fases do desenvolvimento. Notar a formação de duas curvaturas no eixo antero-posterior, sendo uma curvatura cefálica com o mesencéfalo no seu ápice e outra curvatura caudal.

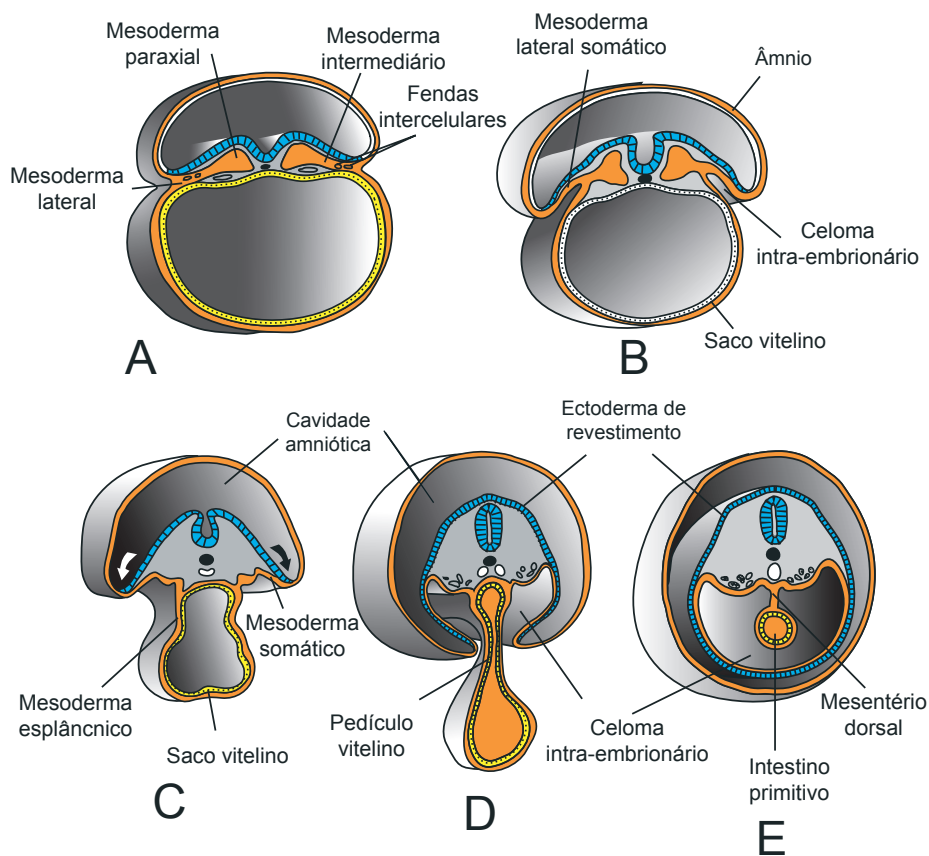


Figura 19 – Cortes transversais em embriões em diferentes fases do desenvolvimento mostrando o dobramento lateral do embrião sobre a cavidade do saco vitelino.

lateral e ventral e delimitando a cavidade celomática intra-embriônica (Figura 19). Com estes movimentos a cavidade amniótica se expande e o embrião passa a ter uma forma cilíndrica (ou tubular) revestido externamente pelo ectoderma de revestimento e envolvido pelo líquido amniótico. Estas mudanças na forma do embrião resultam na formação do intestino primitivo e do cordão umbilical.

O cordão umbilical, que liga o embrião à placenta, é formado pela união do pedículo mesodérmico contendo o alantóide com o pedículo vitelínico, revestidos por parte do âmnio. No mesoderma do cordão umbilical formam-se os vasos sanguíneos, duas artérias e uma veia, que se comunicam com os vasos sanguíneos do córion (parte fetal da placenta). No decorrer do desenvolvimento, o cordão umbilical passa a ter apenas os vasos sanguíneos, envoltos por tecido conjuntivo, ou seja, o alantóide e pedículo vitelínico regridem. No cordão umbilical, as duas artérias transportam o sangue pouco oxigenado, vindo do embrião, para a placenta. Por outro lado, a veia do cordão umbilical transporta o sangue oxigenado e rico em nutrientes, proveniente da mãe, para o embrião.

O intestino primitivo, formado pela esplancnopleura, fica suspenso, preso à parede corporal pelos mesentérios, onde se situam vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos (Figuras 19 e 20). O mesentério dorsal estende-se inicialmente da extremidade distal do esôfago até a parte proximal do canal anal (Figura 20). Na região do estômago ele forma o mesogástrio dorsal, também chamado de omento maior; na região do duodeno ele forma o mesoduodeno dorsal; na região do colo intestinal ele forma o mesocolo dorsal. O mesentério dorsal das alças jejunais e ileais forma o mesentério propriamente dito. O mesentério ventral existe apenas onde o fígado se forma e a parte que prende o fígado ao estômago e parte inicial do duodeno é chamado de omento menor, enquanto a que prende o fígado à parede corporal ventral é chamado ligamento falciforme (Figura 20).

DIVISÕES DO INTESTINO PRIMITIVO

O intestino primitivo é arbitrariamente dividido em três partes: intestino anterior, médio e posterior. A parte média do intestino é a que se comunica temporariamente com o saco vitelino por meio da parte proximal do pedículo vitelínico. As membranas bucofaríngea e cloacal delimitam as extremidades anterior e posterior do intestino primitivo. Quando estas membranas se rompem cria-se uma abertura entre o intestino anterior e a boca e o intestino posterior e o ânus, e estabelece-se uma conexão aberta entre o intestino e a cavidade amniótica⁶.

O intestino anterior forma a faringe primitiva, esôfago, estômago e parte do duodeno. Também no intestino anterior formam-se brotos que originam o fígado, pâncreas e vesícula biliar. O intestino médio começa caudalmente ao broto hepático onde, no adulto, insere-se o

⁶ A boca e o ânus são revestidos por epitélio derivado de ectoderma, e não endoderma.

ducto biliar. Ele forma parte do duodeno, jejuno, íleo, ceco, apêndice, colo ascendente e os dois terços proximais do colo transverso. O intestino posterior diferencia-se em parte do colo transverso, colo descendente, sigmóide, reto, parte do canal anal, bexiga urinária e maior parte da uretra. O intestino anterior é suprido pela artéria celiaca, o intestino médio é todo ele suprido pela artéria mesentérica superior e o intestino posterior, pela artéria mesentérica inferior (Figura 20).

DERIVADOS DO INTESTINO PRIMITIVO ANTERIOR

Inicialmente o intestino primitivo é desprovido de esôfago. Este surge pelo alongamento da parte inferior da faringe, ao mesmo tempo em que o sistema respiratório é formado. Da porção inferior da faringe surge um divertículo a partir do qual se forma o sistema respiratório. Este divertículo formará a traquéia. Um septo longitudinal será formado separando a traquéia do esôfago. Dois brotamentos epiteliais do endoderma do divertículo respiratório em direção ao mesoderma adjacente dão origem aos pulmões que, através de sucessivas ramificações, formam os brônquios, bronquíolos e, finalmente, dão origem a milhões de subdivisões, os alvéolos pulmonares.

Assim como no desenvolvimento de órgãos ectodérmicos, também no desenvolvimento de órgãos endodérmicos a interação epitélio-mesenquimal é muito importante para a morfogênese. A morfogênese do fígado, pâncreas ou pulmão depende desta interação. Por exemplo, se o mesoderma da região dos brotos pulmonares for transplantado para próximo ao endoderma que formará a traquéia,

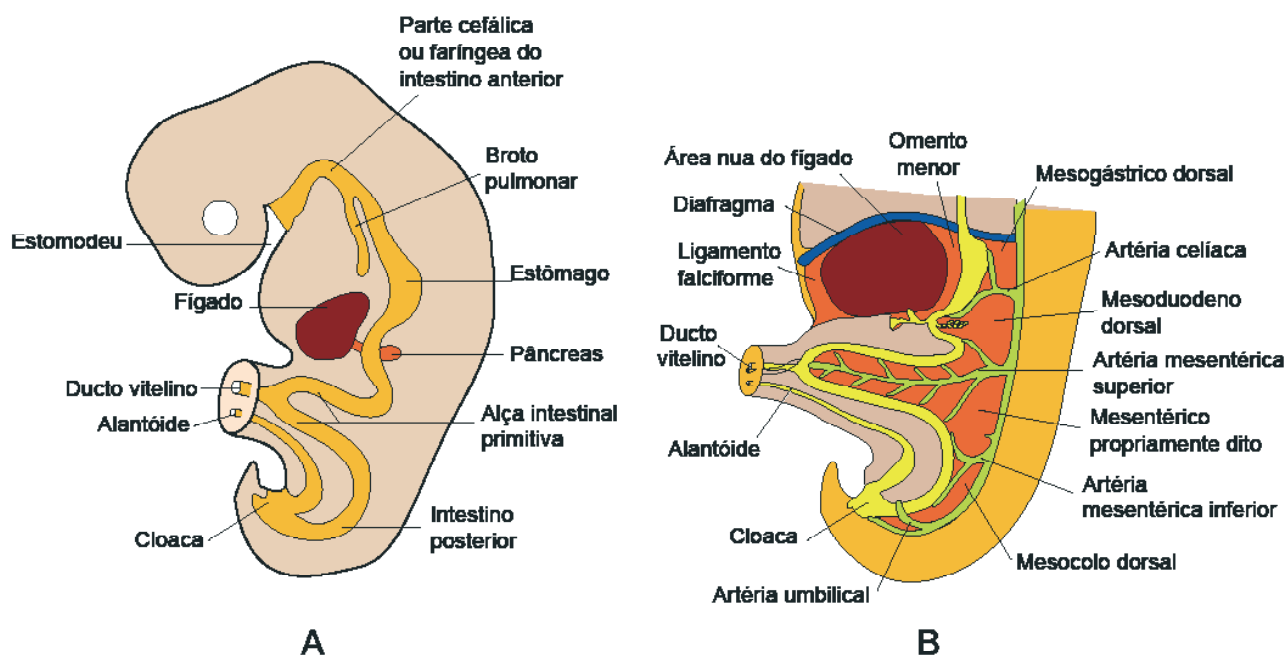


Figura 20 – Cortes sagitais em embriões mostrando (A) derivados do intestino primitivo e (B) o mesentério dorsal onde se situam as artérias que nutrem as diferentes partes do intestino.

ele desencadeará a ramificação do epitélio traqueal que normalmente não se ramifica. Pelo contrário, se o mesoderma da região da traquéia for transplantado para próximo ao epitélio dos pulmões ocorrerá naquele local uma inibição da ramificação dos brotos pulmonares.

A porção do intestino primitivo comum aos sistemas digestivo e respiratório é a faringe. Pela sua importância na formação de várias estruturas da cabeça e pescoço durante o desenvolvimento dos mamíferos e pela sua importância filogenética na diversificação dos vertebrados, o estudo do desenvolvimento desta região do intestino primitivo é muitas vezes tratado em um capítulo especial juntamente com o desenvolvimento dos arcos faríngeos. Entretanto, aqui descreveremos resumidamente os derivados desta região. Na faringe primitiva formam-se quatro pares de bolsas faríngeas (dilatações laterais). Estas bolsas faríngeas situam-se em correspondência com as fendas branquiais localizadas entre os arcos faríngeos vistos externamente na região cervical do embrião. Em peixes e outros vertebrados aquáticos que não apresentam respiração pulmonar as bolsas faríngeas formam as guelras. Nos mamíferos, a primeira bolsa faríngea forma a cavidade do ouvido médio e a tuba auditiva (ou trompa de Eustáquio). A segunda bolsa faríngea forma a tonsila palatina. A terceira forma a glândula paratireóide inferior e o timo. A quarta bolsa forma a paratireóide superior e o corpo ultimobranquial. As células do corpo ultimobranquial formam as células C da tireóide, que secretam calcitonina. Além destas estruturas que se formam aos pares, na faringe primitiva também se forma a tireóide, por meio da proliferação de um divertículo único, central, que brota do seu assoalho em direção ao pescoço. Durante a formação da tireóide forma-se temporariamente um ducto (ducto tireoglosso), no local onde as células estão migrando. Este ducto depois desaparece deixando apenas um pequeno forame cego no local de sua origem. Do intestino anterior, na área proximal do duodeno, surge também outro divertículo onde serão formados o pâncreas e o fígado.

AUTO-AVALIAÇÃO

1. Identificar a posição do mesoderma cardíaco e do pedículo mesodérmico antes e após o fechamento ventral do embrião.
2. Descrever o processo de formação do cordão umbilical.
3. Co-relacionar a formação do intestino primitivo com a formação dos mesentérios e das artérias que nutrem as diferentes regiões do mesmo.
4. Descrever o processo de formação da traquéia e pulmões.
5. Identificar a região do intestino primitivo onde se desenvolvem as bolsas faríngeas.
6. Relacionar os derivados de cada um dos pares de bolsas faríngeas.

Desenvolvimento do tubo gastrointestinal

O intestino primitivo, inicialmente uma estrutura relativamente simples composta por poucos tipos celulares envolvidos por uma camada muscular inervada, desenvolve-se numa das maiores e mais complexas estruturas do nosso corpo. Então durante o seu desenvolvimento o intestino primitivo passa por alterações morfogenéticas que dependem de uma padronização ao longo dos seus eixos longitudinal (ou antero-posterior), dorso-ventral, direito-esquerdo e também radial, uma vez que células situadas na luz ou na parede do intestino apresentam diferentes características. A identidade ao longo do eixo antero-posterior do intestino é estabelecida pela interação do endoderma com o mesoderma adjacente, que por sua vez expressa os genes Hox. Estes genes, como já descrito anteriormente, estão envolvidos na padronização do eixo antero-posterior do corpo do embrião numa fase bem precoce do desenvolvimento. O estabelecimento da identidade do intestino ao longo dos outros eixos envolve outros fatores ainda pouco conhecidos.

Durante a sua morfogênese o intestino médio sofre vários dobramentos que levam à formação das vilosidades intestinais que ampliam imensamente a sua superfície de absorção. Formam-se também as criptas intestinais na base das vilosidades, que contêm células tronco que servirão como fonte de células epiteliais por toda a vida do indivíduo. Estima-se que cada cripta contenha entre uma e seis células tronco. A vida média das células epiteliais do intestino é estimada em aproximadamente 4 dias, sendo que por volta de 1400 células por vilosidade são despreendidas na luz intestinal diariamente. São conhecidas quatro tipos diferentes de células do epitélio intestinal: enterócitos que secretam enzimas as quais auxiliam na digestão de açúcares e proteínas e absorvem nutrientes; células caliciformes que secretam muco e são mais abundantes no intestino posterior; células enteroendócrinas que são raras e secretam hormônios, tais como serotonina, substância P, colecistocinina, gastrina e secretina, e células de Paneth que secretam peptídeos antimicrobianos tais como as defensinas, e também enzimas tais como lisozima e fosfoli-

pase A2. Quase nada se sabe sobre as vias de sinalização ou fatores de transcrição envolvidos na diferenciação destas células a partir das células tronco intestinais. Também quase nada se sabe sobre como estas células migram e adquirem posições diferentes ao longo do eixo radial do intestino, como, por exemplo, o que faz com que as células de Paneth fiquem na base da cripta enquanto outras células adquirem outras posições.

O mesoderma lateral esplâncnico irá formar o tecido conjuntivo e as camadas musculares que envolvem o intestino, enquanto as células das cristas neurais irão formar os neurônios dos gânglios entéricos.

DESENVOLVIMENTO PÓS-NATAL DO INTESTINO

O desenvolvimento do intestino continuará mesmo após o nascimento sendo que interações com elementos da dieta e bactérias que o colonizarão terão grande influência na sua diferenciação.

Ao nascer, a superfície da mucosa intestinal será colonizada por bactérias e estima-se que seja atingida uma densidade de 10^{11} organismos por ml de conteúdo intestinal, especialmente no intestino grosso. As espécies bacterianas que colonizam o intestino são inicialmente anaeróbias facultativas e com o desmame há um contínuo aumento de espécies que são estritamente anaeróbias. Tanto a colonização bacteriana quanto alterações na dieta após o nascimento produzem alterações morfológicas e funcionais no intestino. Uma mudança morfológica importante no intestino após o nascimento decorre do desenvolvimento de uma extensa rede de capilares. Mostrou-se, em camundongos, que o desenvolvimento desta rede de capilares depende da colonização bacteriana: nos animais criados em ambiente isento de germe (*germ-free*), esta rede de capilares desenvolve-se pouco; mas se estes animais são colonizados por bactérias o desenvolvimento dos capilares então ocorre. A presença das células de Paneth também é necessária para o desenvolvimento desta rede de capilares, mas os mecanismos moleculares pelos quais as células de Paneth e as bactérias influenciam este desenvolvimento ainda não são conhecidos.

No intestino há também um grande número de células linfóides associadas constituindo agregados linfóides organizados, entre os quais destacam-se placas de Peyer e linfonodos mesentéricos, bem como nódulos linfáticos isolados ou um tecido linfóide difuso que engloba os linfócitos localizados entre as células epiteliais, denominados linfócitos intra-epiteliais e os linfócitos localizados na lâmina própria. Bactérias e proteínas da dieta também influenciam fortemente o desenvolvimento deste tecido linfóide associado ao intestino.

AUTO-AVALIAÇÃO

1. Co-relacionar a expressão dos genes Hox no mesoderma esplâncnico e o estabelecimento da identidade ao longo do eixo antero-posterior do intestino.
2. Discutir a importância das células tronco intestinais para a formação e manutenção do intestino ao longo da vida do indivíduo.
3. Discutir como as interações com o ambiente podem influenciar o desenvolvimento pós-natal do intestino.

Arcos faríngeos

Os arcos faríngeos são estruturas características de embriões vertebrados que se apresentam como elevações bilaterais vistas externamente no embrião na altura da faringe. Em geral formam-se seis pares de arcos faríngeos, numerados no sentido céfalo-caudal. Nos peixes eles participarão da formação das brânquias, daí serem também chamados de arcos branquiais. Nos vertebrados que possuem mandíbula o primeiro par de arcos faríngeos forma dois processos (processos maxilar e mandibular) que participam da formação da face.

Cada arco consiste de uma região central de tecido mesenquimal, revestido externamente de ectoderma. O tecido mesenquimal que compõe os arcos é derivado do mesoderma próprio da região e de células da crista neural. Neste último caso, este tecido é, às vezes, chamado de ectomesenquimal devido à origem ectodérmica das células da crista neural. O mesoderma original (próprio) dos arcos dá origem à musculatura da face e do pescoço, sendo que cada arco se caracteriza por ter seus próprios componentes musculares. Por sua vez cada componente muscular dos arcos recebe a inervação de um par de nervos cranianos (Tabela 3).

TABELA 3

Derivados esqueléticos, músculos e inervação de cada arco faríngeo

Arco faríngeo	Esqueleto	Músculos	Nervo
1 mandibular	Pré-maxila, maxila, osso zigomático, parte do osso temporal, cartilagem de Meckel, mandíbula, martelo, bigorna, ligamento anterior do martelo, ligamento esfenomandibular	Mastigação, milo-hióideo, ventre anterior do digástrico, tensor palatino, tensor do tímpano	V Trigêmeo
2 hióide	Estribo, processo estilóide, ligamento estilo-hióideo, corno menor do osso hióideo	Expressão facial, ventre posterior do digástrico, estilo-hióideo, estapédio	VII Facial
3	Corno maior do osso hióideo	Estilofaríngeo	IX Glossofaríngeo
4-6	Cartilagens laríngeas	Cricotireóideo, levantador do véu palatino, constritores da faringe, músculos intrínsecos da laringe	X Vago

AUTO-AVALIAÇÃO

1. Definir arcos faríngeos.
2. Definir tecido ectomesenquimal.
3. Citar as estruturas que compõem cada arco faríngeo.
4. Citar os derivados das cartilagens de cada arco faríngeo.

Desenvolvimento da face, cavidade oral, palato e língua

DESENVOLVIMENTO DA FACE E CAVIDADE ORAL

O desenvolvimento da cavidade oral envolve várias etapas que incluem a diferenciação de estruturas que irão delimitá-la e separar as cavidades oral e nasal. Simultaneamente ao desenvolvimento da cavidade oral ocorre a morfogênese da face e isto envolve a diferenciação e fusão de proeminências ou processos, uma parte deles derivados do primeiro par de arcos faríngeos.

Para facilitar o entendimento da formação da cavidade oral e da face vejamos a morfologia externa da face de um embrião humano logo após o fechamento do tubo neural e do intestino primitivo, por volta da quarta semana do desenvolvimento (Figura 21).

Numa vista frontal, neste momento cinco processos podem ser visualizados: um par de processos mandibulares, um par de processos maxilares e um processo fronto-nasal. Os processos maxilares e mandibulares são formados a partir da bifurcação do primeiro par de arcos faríngeos. Estes cinco processos delimitam uma cavidade denominada estomodeu (ou boca primitiva), no fundo da qual se situa a membrana bucofaríngea que separa o estomodeu da extremidade anterior do intestino primitivo. Subseqüentemente, o processo fronto-nasal subdivide-se em cinco processos: um par de processos nasais mediais, um par de processos nasais laterais e um processo frontal (Figura 22). O processo frontal forma a região frontal da cabeça e a parte superior ou ápice do nariz.

Os processos nasais laterais e nasais mediais formam-se em torno do placódio olfatório e subseqüentemente estas estruturas migram para a região mediana onde os dois processos nasais mediais se fundem formando o septo nasal (que separa as metades direita e esquerda da cavidade nasal), a parte do filtrum do lábio superior e a porção da gengiva onde se localizam os dentes incisivos superiores.

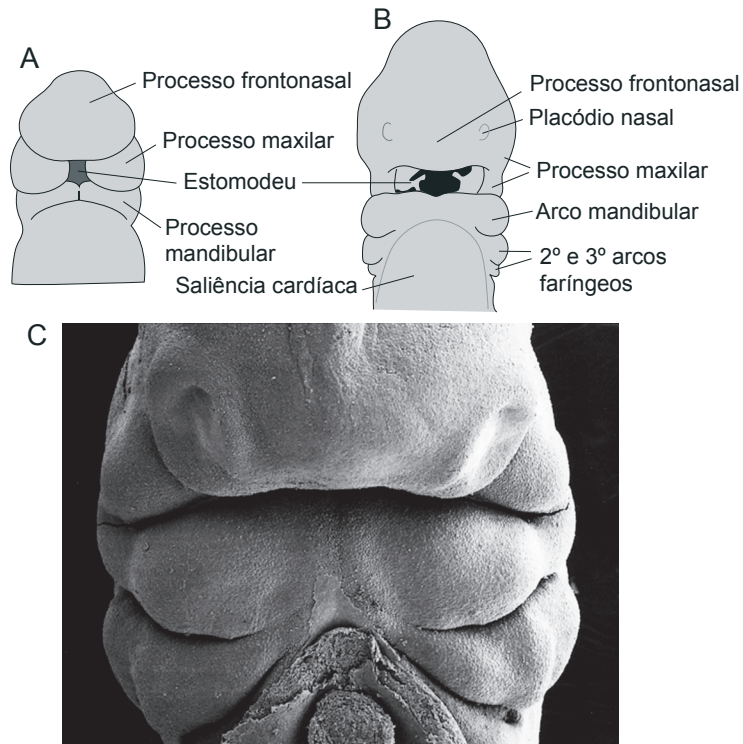


Figura 21 – Vista frontal de embriões humanos com 4 semanas (A) e 4,5 semanas (B) mostrando os processos frontonasal, maxilar e mandibular. Em (C) uma micrografia eletrônica de varredura de um embrião num estágio semelhante ao de (B) onde se pode ver também os placódios nasais.

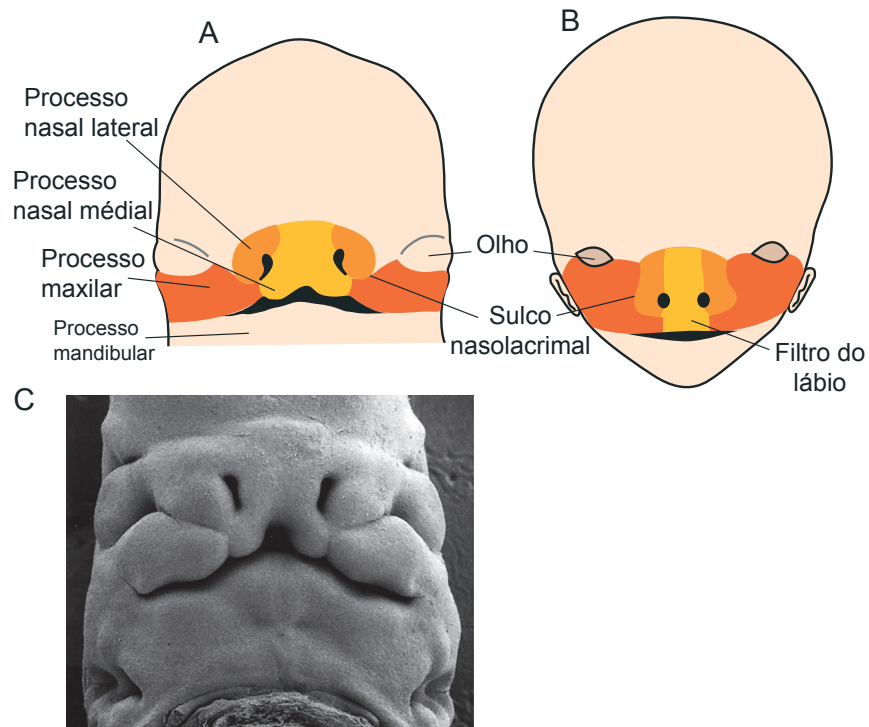
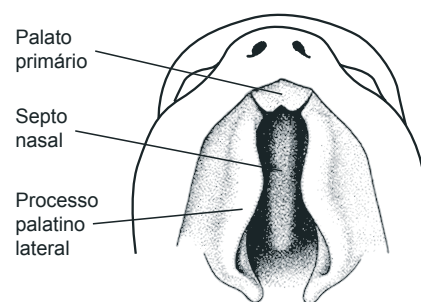


Figura 22 – Vista frontal de embriões humanos com cerca de 7 semanas (A) mostrando os processos nasais mediais, nasais laterais, maxilares e mandibulares. Vista frontal de embriões humanos com cerca de 10 semanas (B) mostrando a fusão dos processos nasais mediais formando o filtro do lábio e a formação do sulco nasolacrimar entre os processos nasais laterais e maxilares. Em (C) uma micrografia eletrônica de varredura de um embrião num estágio semelhante ao de (B) onde se pode ver também os olhos.

Os processos nasais laterais formam a cartilagem da asa do nariz e não participam da formação do lábio nem da gengiva. Na região do ectoderma em que os processos nasais laterais e maxilares se encontram formam-se os ductos naso-lacrimais. Por outro lado, os processos maxilares fundem-se aos processos nasais mediais e formam o restante do lábio e gengiva superiores. A mandíbula, lábio e gengiva inferiores derivam dos processos mandibulares que também se fundem na região mediana.



DESENVOLVIMENTO DO PALATO

A formação do palato resulta na separação das cavidades oral e nasal e sua extensão caudal, na região da faringe, separa a orofaringe da nasofaringe. O palato deriva do crescimento e fusão de três processos: um processo palatino mediano e um par de processos palatinos laterais. O processo palatino mediano resulta do crescimento dos processos nasais mediais, que se fundiram, formando o palato primário. Os processos palatinos laterais, derivados dos processos maxilares, formam o palato secundário (Figura 23).

Figura 23 – Vista ventral dos processos palatinos após a retirada da mandíbula e da língua. O crescimento e fusão destes processos resulta na separação entre as cavidades oral e nasal. Observar também a localização do septo nasal.

Em resumo, o palato pode ser dividido de acordo com sua origem em palato primário e secundário. Como resultado do desenvolvimento/crescimento dos palatos primário e secundário, ocorrerá a fusão destes e formação do palato duro. Uma extensão caudal do palato secundário, em direção à faringe, forma o palato mole e a úvula. A rafe palatina (que pode ser sentida passando a ponta da língua na região do palato) indica o local de fusão dos processos palatinos laterais entre si.

Observação: as fendas labiais e/ou palatinas são tipos de malformações congênitas que ocorrem devido a falhas durante o desenvolvimento e fusão dos processos que participam da formação da face e do palato. Elas podem ser unilaterais ou bilaterais. A ocorrência de fendas no palato é mais grave do que a fenda labial porque impede que a criança mame devido aos pontos de comunicação entre as cavidades oral e nasal. A maioria destas malformações podem ser corrigidas cirurgicamente.

DESENVOLVIMENTO DA LÍNGUA

A língua (Figura 24) desenvolve-se a partir de quatro brotos de origem mesodérmica que se formam no assoalho da faringe devido ao crescimento dos arcos faríngeos para o interior da cavidade orofaríngea. O corpo da língua que representa aproximadamente os seus dois terços anteriores, situada na cavidade oral, é formada predominantemente a partir de dois brotos laterais do primeiro par de arcos faríngeos (brotos linguais laterais). Estes dois brotos linguais laterais fundem-se na linha mediana e crescem em direção à cavidade oral. Como consequência deste crescimento na cavidade oral o corpo da língua,

embora de origem mesenquimal, tem um revestimento derivado de ectoderma. Mesmo que não seja consenso entre os pesquisadores, acredita-se que uma pequena parte na região central da língua seja formada a partir de um brotamento entre o primeiro e o segundo arcos branquiais, o tubérculo ímpar. A raiz da língua que se situa na região da faringe é formada a partir de um broto derivado predominantemente do terceiro par de arcos faríngeos (eminência hipobranquial) e seu revestimento é derivado de endoderma. No limite entre a parte oral e a parte faríngeica da língua, na região do sulco terminal (em forma de V), formam-se as papilas circunvaladas.

Apesar de toda essa complexidade de brotos ou proliferações mesenquimais durante a formação da língua, é importante ressaltar que este é um órgão muscular e os músculos aí presentes são derivados de miótomos (parte dos somitos) occipitais que migraram para esta região. Portanto, os brotos e epitélios aqui descritos formam apenas o arcabouço (estroma conjuntivo) e o revestimento da superfície lingual. Por sua vez, a epiglote é derivada do quarto arco branquial, no local onde inicialmente brotou o divertículo respiratório.

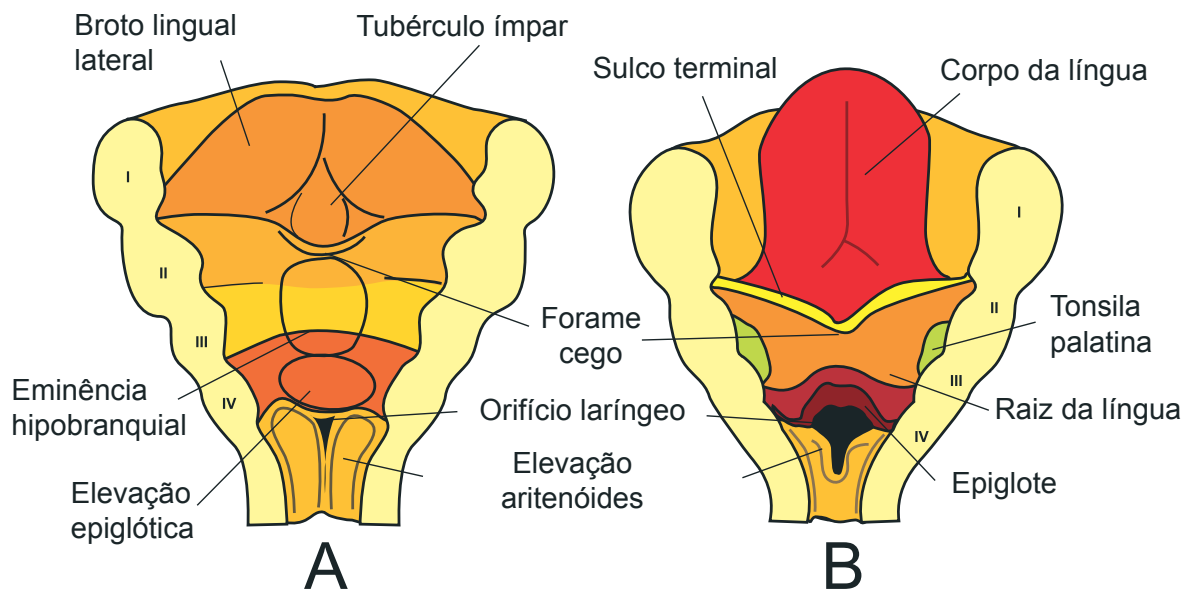


Figura 24 – Vista de cima da parte ventral dos arcos faríngeos, ilustrando o desenvolvimento da língua. Notar os arcos faríngeos cortados e numerados de I a IV.

DESENVOLVIMENTO DOS DENTES

Normalmente o desenvolvimento dos dentes decíduos (ou primários) inicia-se entre a sexta e oitava semanas do desenvolvimento humano, enquanto os dentes permanentes começam o desenvolvimento por volta da vigésima semana.

O processo do desenvolvimento dos dentes a partir de células embrionárias é muito interessante e é um excelente modelo para estudo da morfogênese, uma vez que diferentes tipos de dentes são formados em um indivíduo. O desenvolvimento do dente envolve a formação do germe dentário, o seu crescimento e erupção na cavidade oral.

Os dentes iniciam seu desenvolvimento com a proliferação do epitélio que reveste a cavidade oral para o interior do mesênquima subjacente. Formam-se cordões, chamados de lâminas dentárias, que interagem com o mesênquima derivado da crista neural nos locais de formação dos dentes. Desta interação surge o germe dentário constituído pela porção epitelial (chamada cordão do esmalte) e mesenquimal, chamados papila e folículo dentários. Para a formação dos dentes, assim como de outros derivados do ectoderma, existe uma importante interação epitélio-mesenquimal, cujo processo resulta na diferenciação e proliferação localizada das células epiteliais, no caso dos dentes, na cavidade oral primitiva. Neste momento estas células epiteliais produzem moléculas como, por exemplo, proteína morfogenética óssea-4 (BMP-4) que age nas células mesenquimais (na verdade ectomesenquimais) adjacentes produzindo a diferenciação e agregação das mesmas. As células ectomesenquimais agregadas passam a produzir outros fatores, como, por exemplo, fatores de crescimento de fibroblasto-3 (FGF-3), BMP-3, BMP-4 e activina. Estes sinais, por sua vez, levam à mudança de forma das células epiteliais, proliferação e invaginação da camada epitelial em torno das células ectomesenquimais como um capuz que envolve as células ectomesenquimais. Cada broto de um dente é organizado em três partes: o órgão do esmalte que é derivado do epitélio (ectoderma), a papila dentária e o folículo dentário que são derivados do ectomesênquima. As células epiteliais do broto do dente que formam o órgão do esmalte diferenciam-se em ameloblastos, que produzem o esmalte dentário. A papila dentária contém células que se diferenciam em odontoblastos e que formarão a dentina. Além da dentina a papila forma também a polpa dentária, tecido conjuntivo que contém vasos e nervos localizados no interior dos dentes. O folículo dentário contém células que se diferenciam em cementoblastos, osteoblastos e fibroblastos que formam os tecidos periodontais: (1) os cementoblastos formam o cimento, (2) os osteoblastos formam o osso alveolar em torno da raiz do dente e (3) os fibroblastos formam o ligamento periodontal que conecta o dente ao osso alveolar através do cimento.

Atualmente já se conhecem muitos fatores os quais influenciam a diferenciação das células que formarão as diferentes estruturas que compõem cada dente, como exemplificado acima. E é notável que

estes fatores são os mesmos envolvidos na diferenciação das células que compõem outros órgãos. Entretanto, uma pergunta interessante, ainda não respondida, é como as diferentes células interagem para produzir a forma característica de cada estrutura. Neste sentido a caracterização dos genes Hox foi um passo muito importante porque sabemos que em diferentes momentos do desenvolvimento eles são expressos e estão relacionados com o estabelecimento da identidade de cada segmento corporal. Durante a odontogênese a expressão combinatória de diferentes genes Hox no mesênquima do primeiro arco branquial está relacionada com a padronização dos dentes de incisivos a molares.

Durante o desenvolvimento dos dentes outro evento interessante, e muitas vezes bastante celebrado pelos pais, é a sua erupção, processo que o faz emergir na cavidade oral, tornando-se visível. Acredita-se que o ligamento periodontal participe de maneira importante no processo de erupção do dente através do intercruzamento das fibras de colágeno e contração dos fibroblastos. Normalmente a dentição primária, com a erupção dos dentes incisivos centrais da mandíbula, inicia em crianças com oito meses de idade, mas este período é bastante variável. Os brotos dos dentes secundários (ou permanentes) formam-se abaixo do dente primário e irão crescer durante a infância. Brotos de dentes secundários que não têm correspondentes primários desenvolvem-se após o nascimento.

Durante a gestação é preciso garantir uma dieta saudável e com todos os elementos necessários para a formação de todos os tecidos e órgãos do indivíduo. Deficiências nutritivas podem levar a malformações. No caso dos dentes, como o desenvolvimento deles começa na vida intra-uterina mas continua até a adolescência, é preciso que a gestante e depois a criança tenham uma dieta que garanta o suprimento de proteínas, e também cálcio, fósforo, flúor, vitaminas D, A, C, muito importantes na odontogênese.

AUTO-AVALIAÇÃO

1. Citar os processos que delimitam o estomodeu.
2. Citar os processos que participam da formação do lábio e gengiva superiores.
3. Citar os processos que participam da formação do lábio e gengiva inferiores.
4. Descrever o processo de formação do palato.
5. Descrever o processo de formação da língua.
6. Identificar a região em que se forma o ducto nasolacrimal.
7. Identificar a importância da interação epitélio-mesenquimal para a formação dos dentes.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTAR

GILBERT, SF. *Developmental Biology*. 6. ed. Massachusetts: Sinauer Associates, 2000.

HOOPER, LV. Bacterial contributions to mammalian gut development. *Trends in Microbiology*, v. 12, n. 3, p. 129-134, 2004.

MOORE, KL.; PERSAUD, TVN. *Embriologia Básica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

SADLER, TW. Langman. *Embriologia Médica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

STANIER, DYR. No organ left behind: tales of gut development and evolution. *Science*, v. 307, p. 1902-1904, 2005.

WOLPERT, L. *Principles of Development*. 2. ed. New York: Oxford University Press, 2002.

WOLPERT, L. *The triumph of the embryo*. New York: Oxford University Press, 1992.

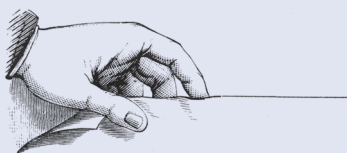
Sítios de pesquisa pela internet (URL)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>

<http://www.devbio.com>

<http://embryology.med.unsw.edu.au/embryo.htm>

http://www.ucalgary.ca/UofC/eduweb/virtualembryo/dev_biol.html



Para obter mais
informações sobre
outros títulos da
EDITORA UFMG,
visite o site

www.editora.ufmg.br

A presente edição foi composta pela Editora UFMG, em caracteres Chaparral Pro e Optima Std, e impressa pela Editora O Lutador, em sistema offset, papel offset 90g (miolo) e cartão supremo 250g (capa), em agosto de 2006.



CENTRO DE APOIO
À EDUCAÇÃO A
DISTÂNCIA UFMG

PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Secretaria de Ensino a Distância
Ministério da Educação

