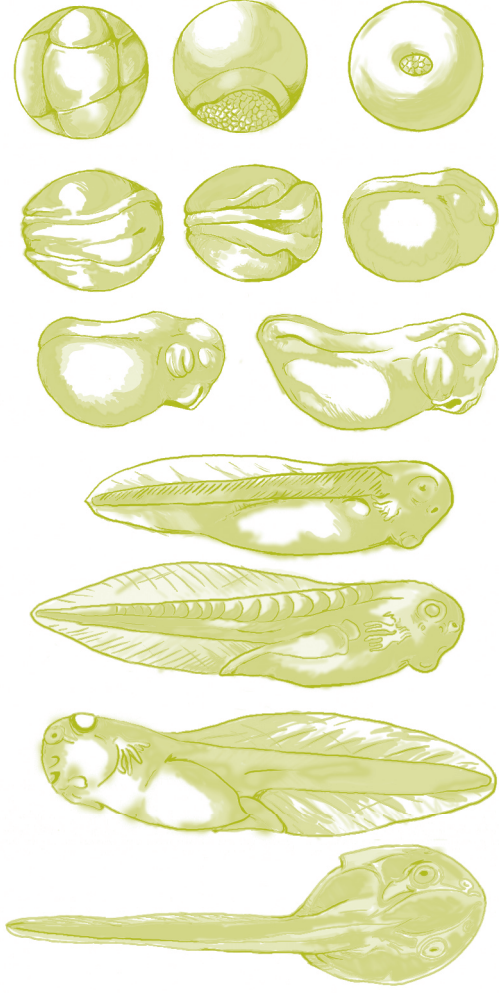


CAPÍTULO 7



Organogênese e Morfogênese

Conforme estudamos no capítulo anterior, a gástrula é formada pelos folhetos embrionários, que correspondem aos tecidos primordiais no embrião em desenvolvimento. Qual é a importância do estudo destes folhetos? Há uma relação entre eles e a organização dos órgãos e sistemas (organogênese) e aquisição da morfologia externa (morfogênese) do embrião?

O presente capítulo lhe apresentará o destino final dos folhetos embrionários formados no estágio de gástrula, ou seja, o que cada folheto embrionário da gástrula irá formar no corpo do indivíduo adulto. Você também entrará em contato com conceitos referentes aos processos de organogênese e morfogênese embrionária.

7.1 Organogênese

7.1.1 Introdução

Os folhetos germinativos ou embrionários formados no processo da gastrulação são fonte dos materiais necessários para originar os diferentes tecidos, que se agrupam para formar órgãos e as demais estruturas do animal. Geralmente, um órgão é formado por mais de um tipo de **tecido**, como por exemplo, o estômago possui tecido epitelial, conjuntivo, e muscular, como também as terminações nervosas. Lembra-se do que foi estudado na disciplina de Histologia? **Tecido** é definido como um conjunto de células especializadas que realiza determinada função em um indivíduo multicelular. O termo **sistema** pode ser utilizado para um conjunto de órgãos com papéis funcionais semelhantes ou inter-relacionados e que funcionam de maneira integrada, como por exemplo, os rins, a pelve, os ureteres e a bexiga, os quais integram o sistema urinário.

Um indivíduo multicelular possui trilhões de células que, por se originarem da célula ovo ou zigoto, possuem o mesmo genoma ou conjunto de genes. As células variam consideravelmente em sua morfologia e função. O que diferencia uma célula da outra é o fato de que alguns genes se encontram ativos (se expressam) em algumas células e inativos em outras, apesar delas terem uma mesma informação genética. Assim, através da diferenciação, cada célula se desenvolve morfológica e estruturalmente para se adequar as suas funções levando e gerando **diversidade celular**.

A organogênese inicia após a gastrulação quando os folhetos embrionários interagem entre si (indução embrionária) por meio de moléculas de sinalização, levando a diferenciação dos tecidos específicos e sistemas de órgãos. As primeiras evidências do desenvolvimento dos órgãos são as **mudanças morfogênicas** (dobras, fendas, condensações de células, etc.) que ocorrem no ectoderma, mesoderma e endoderma.

A ativação de genes no início da gastrulação e a consequente síntese de novos tipos de proteínas constituem um passo importante no desenvolvimento. Contudo, somente isso não é o suficiente para iniciar a formação dos diferentes órgãos e sistemas de órgãos do embrião. Para que isso aconteça, as novas proteínas devem situar-se em diferentes partes do embrião, fazendo com que estas diferentes partes possam sofrer um tipo particular de diferenciação. O deslocamento das massas celulares do embrião é um meio de alcançar o mesmo resultado, permanecendo algumas das células na superfície (ectoderma) e outras se deslocando até o interior (mesoderma e endoderma). Posições em regiões diferentes no embrião constitui fator que induz as células a metas ou destinos diferentes. Além disso, a mudança das posições relativas das células faz com que alguns grupos de células se aproximem de outros grupos, que inicialmente estavam distantes antes da gastrulação. A mudança de posição possibilita novas interações de partes do embrião.

Os tecidos e órgãos adquirem forma no interior do embrião em desenvolvimento como resultado da mudança na forma das células e mecanismos de migração, proliferação, adesão, diferenciação e morte celular programada (apoptose) além da indução embrionária. Estes assuntos serão abordados mais detalhadamente nos capítulos 8: “Mecanismos celulares do desenvolvimento embrionário” e capítulo 9: “Diferenciação celular na morfogênese”.

O sistema nervoso é o primeiro sistema a se desenvolver. Com a continuidade da organogênese, outros órgãos e tecidos são formados a partir dos folhetos embrionários.

7.1.2 Neurulação

Neurulação é o processo pelo qual uma camada epitelial de células ectodérmicas dorsais é transformada em um **tubo neural**, o qual dará origem ao **sistema nervoso central**. Um embrião nesta fase é denominado de **nêurula**. Este processo se inicia logo após a formação dos folhetos embrionários (glastrulação) e é característico dos cordados.

Em vertebrados, a neurulação resulta na formação de um tubo neural após a indução do ectoderma dorsal mediano pela notocorda. A **notocorda** é um cordão semirígido de células mesodérmicas que se encontra situado logo abaixo do ectoderma dorsal mediano. A função básica da notocorda é interagir com o ectoderma sobrejacente, levando-o a se diferenciar em **ectoderma neural**. Esta interação entre a notocorda e as células ectodérmicas sobrejacentes é denominada de **indução embrionária** (este processo será abordado mais detalhadamente no capítulo 9: “Diferenciação celular na morfogênese”). O restante do ectoderma que não interage com a notocorda é denominado de **ectoderma superficial** e formará a porção mais externa do sistema de revestimento da superfície do corpo (epiderme).

Indução embrionária

É o mecanismo pelo qual um grupo de células influencia o destino celular de outro grupo

Em cordados considerados mais primitivos, como é o caso do anfioxo (cefalocordado), a notocorda formada durante o período embrionário permanece durante toda a vida do animal. No entanto, na maioria dos cordados (vertebrados) a notocorda formada na vida embrionária já não está mais presente na vida adulta.

A primeira indicação de que uma região do ectoderma está destinada a tornar-se tecido neural consiste em uma mudança na forma das células. As células sofrem contrações em seus ápices e alargamento em suas bases mediadas por microtúbulos e filamentos de actina. Quando a célula sofre esta mudança na forma, passa a ser chamada de *células em forma de garrafa* (Figura 7.1). As células ectodérmicas da região mediana tornam-se alongadas, enquanto que as células destinadas a formar a epiderme tornam-se mais achatadas, pavimentosas. O alongamento das células ectodérmicas dorsais sobrejacentes à notocorda faz com que essa região se torne mais espessa, formando a **placa neural**. Logo em seguida, as bordas da placa neural se erguem acima da superfície,

formando duas dobras neurais paralelas, as **pregas neurais**, com uma depressão em forma de U entre elas chamada de **sulco neural**. As pregas neurais acabam se encontrando ao longo da linha média dorsal do embrião e se fusionam para formar o tubo neural que, em seguida, se separa do ectoderma (ectoderma superficial). As células da porção mais dorsal do tubo neural transformam-se na população células das **cristas neurais** (Figura 7.2). Estas células migrarão através do embrião e darão origem a várias populações celulares, inclusive às células do sistema nervoso periférico. Esse mecanismo de formação do tubo neural é conhecido como **neurulação primária**.

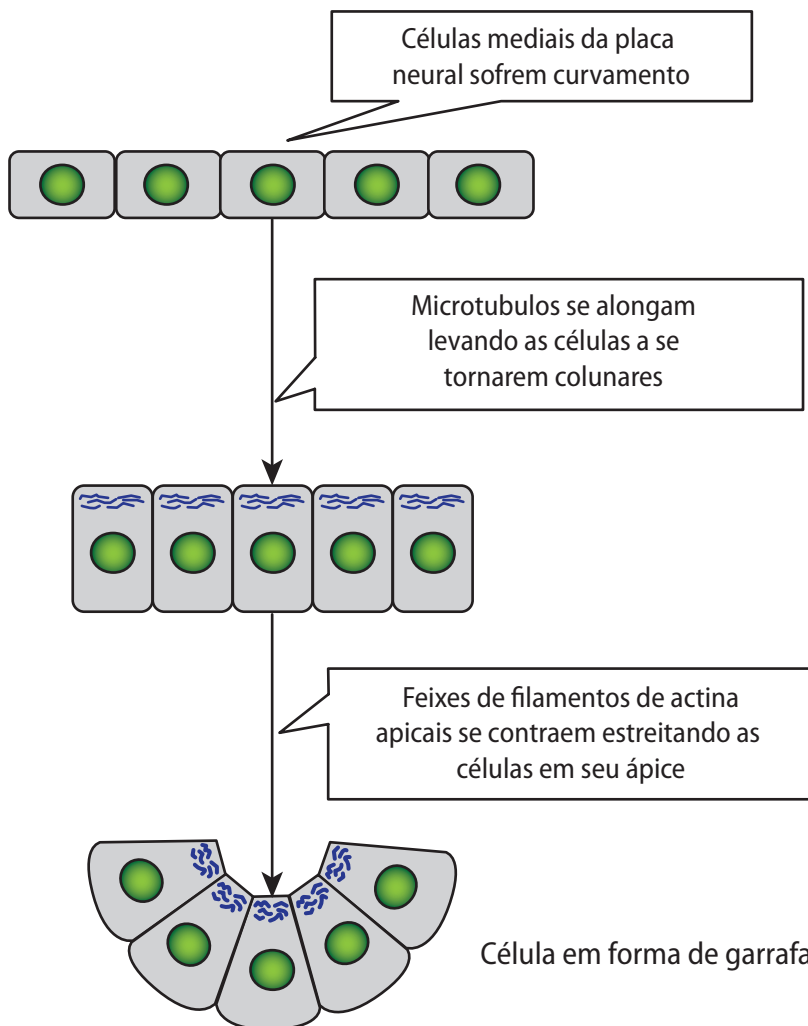


Figura 7.1 - Esquema mostrando o mecanismo da neurulação: ocorre mudança na forma das células - células em forma de garrafa.

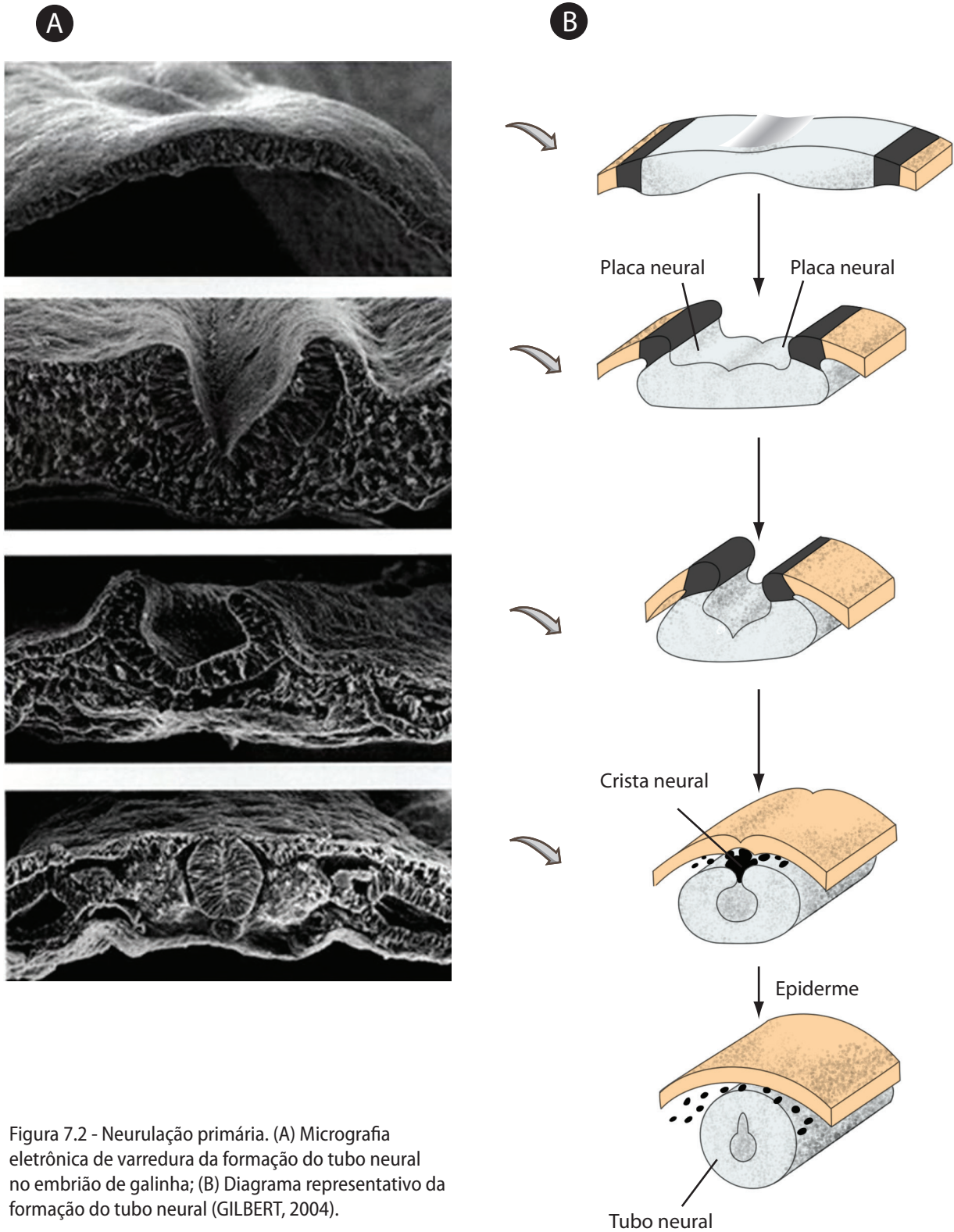


Figura 7.2 - Neurulação primária. (A) Micrografia eletrônica de varredura da formação do tubo neural no embrião de galinha; (B) Diagrama representativo da formação do tubo neural (GILBERT, 2004).

Existe outro mecanismo de formação do tubo neural que pode ocorrer em alguns vertebrados, como em algumas espécies peixes, conhecido como **neurulação secundária**. Neste mecanismo, o tubo neural se origina por meio de um cordão sólido de células que se aprofunda no embrião e, subsequentemente, ocorre à formação de um lúmen ou cavidade, formando assim o tubo neural. Contudo, o tubo neural de mamíferos, aves e anfíbio pode ser formado tanto pela neurulação primária como secundária, dependendo da região do corpo (Figura 7.3).

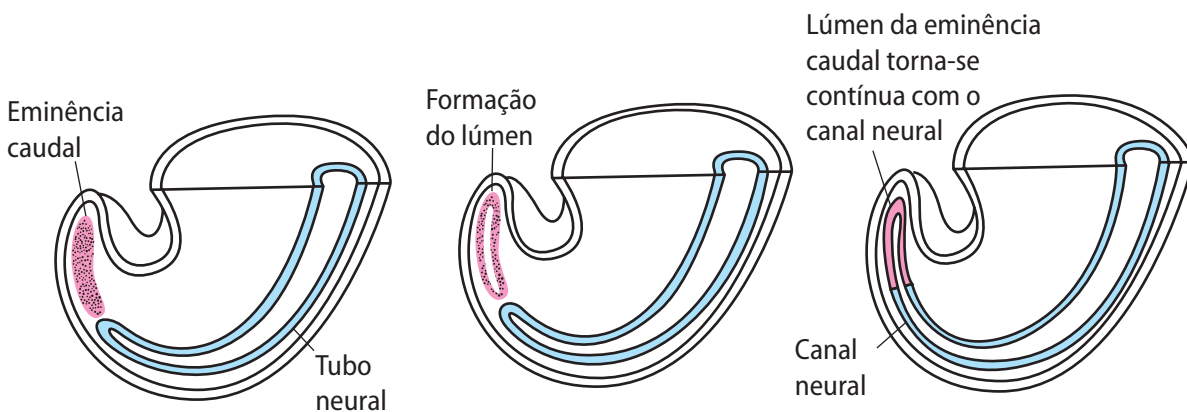


Figura 7.3 - Diagrama representativo da formação do tubo neural através da neurulação secundária.

A separação do tubo neural recém formado do ectoderma sobrejacente envolve mudanças na adesão celular. Pesquisas realizadas nos últimos anos forneceram uma base molecular para os processos de agregação e separação celular. Foram caracterizadas várias famílias de moléculas de adesão celular (CAMs - sigla do inglês cell adhesion molecule). Essas mudanças na adesividade podem tornar o tubo neural capaz de se separar do ectoderma circundante e permitem que ele aprofunde sob a superfície, sendo que o restante do ectoderma forma uma camada contínua. O mecanismo de adesão celular será abordado mais detalhadamente no capítulo 8: “Mecanismos celulares e do desenvolvimento embrionário”.

7.1.3.Somitogênese

Este processo ocorre em paralelo à neurulação e diferenciação do sistema nervoso. A **somitogênese** consiste na formação dos **somit** como resultado da segmentação do mesoderma paraxial. Por esse

- **Somit**
- Somitos são condensações de células mesodérmicas formando pares de blocos cuboides

motivo, o mesoderma paraxial também pode ser chamado de mesoderma somítico. Os somitos encontram-se dispostos de forma regular ao longo dos dois lados do tubo neural do embrião em desenvolvimento (Figura 7.4).

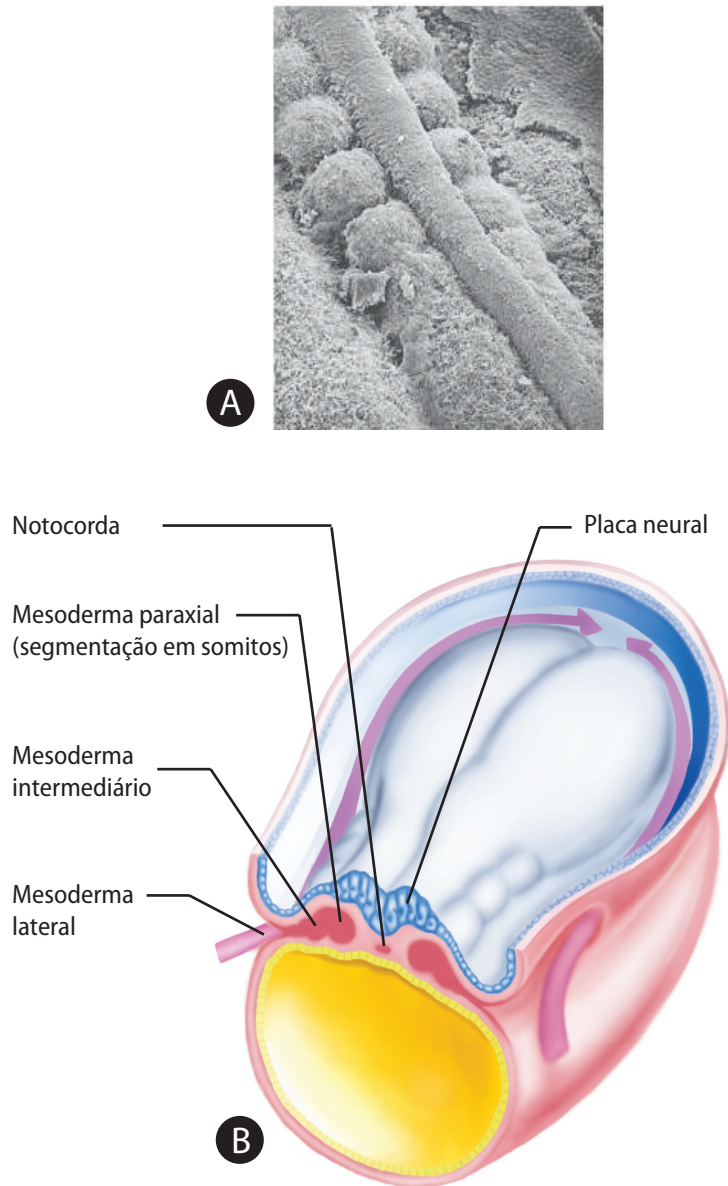


Figura 7.4 - Formação dos pares de somitos. (A) Micrografia eletrônica de varredura, mostrando os somitos já formados e o mesoderma paraxial que ainda não se segmentou para formar os somitos distintos (em baixo à direita). (B) Mesoderma paraxial ou somítico se segmentando ao lado do tubo neural em formação (COCHARD, 2003; GILBERT).

Em cada par de somitos é possível a distinção de três regiões celulares que realizam ações distintas e possuem destinos diferentes:

- Esclerótomo:** células situadas na região ventromedial do somito, as quais migrarão para a região que circunda a notocorda (Figura 7.5).
- Dermátomo:** é constituído por células que se localizam no bordo dorsal da região mediodorsal. As células do dermatômo migram por baixo do ectoderma (Figura 7.5).
- Miótomo:** suas células formam a parte mais interna da região mediodorsal e migram para a região do tronco (Figura 7.5).

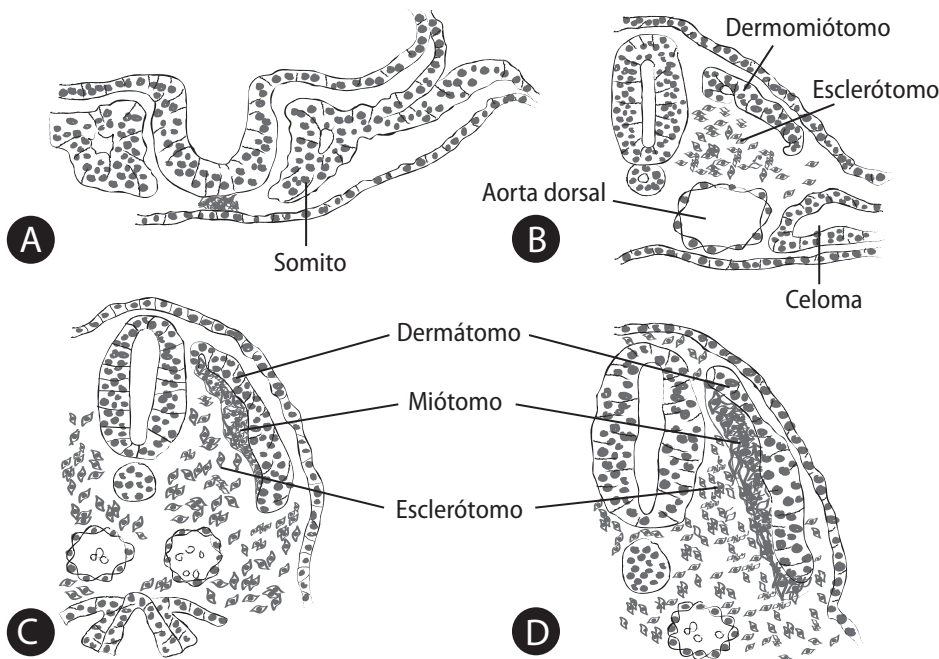


Figura 7.5 - Regiões celulares de cada somito.

Os pares de somitos são visíveis externamente como pares de elevações que se destacam na superfície dorsal do corpo dos embriões de vertebrados. O número de pares de somitos pode ser usado como um dos vários critérios para determinar a idade do embrião. Em embriões de vertebrados, no estágio de broto caudal, também denominado **estágio filotípico** (Figura 7.6), ocorre a formação de um número variado de somitos durante o seu desenvolvimento, como por exemplo, 40 pares na lampreia, 44 na raia, 15 no peixe zebra (*zebrafish*), 15 na rã, 35 na codorna e 33 no camundongo (Figura 7.7).

Estágio filotípico
Estágio no qual embriões dos diferentes grupos de vertebrados são muito parecidos uns com os outros

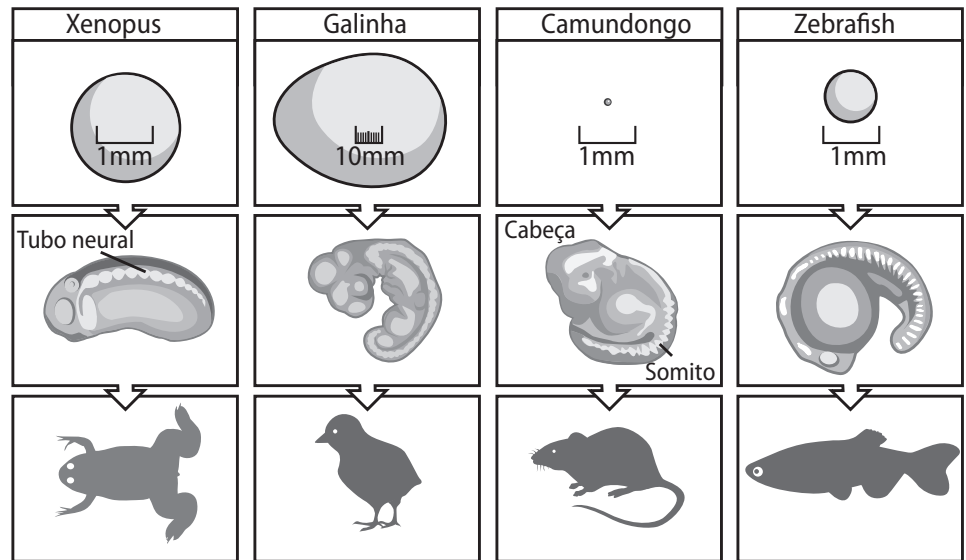


Figura 7.6 - Embriões de vertebrados. Todos os embriões de vertebrados passam por um estágio flotípico comum (WOLPERT et al, 2008).

Nº de somitos

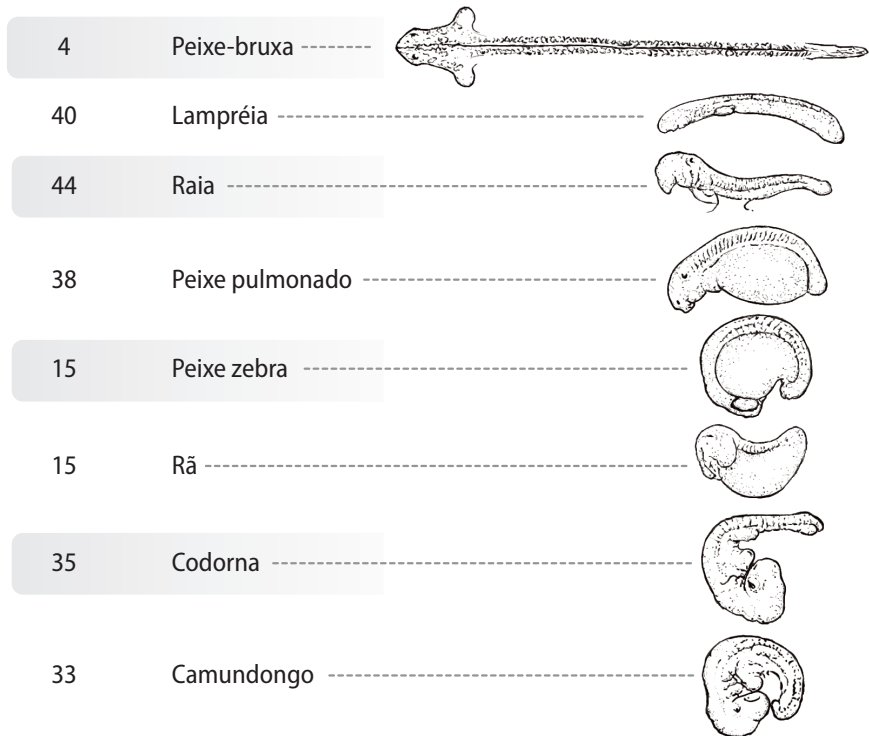


Figura 7.7 - Embriões de vertebrados no estágio flotípico mostrando uma ampla variação no número de somitos (RICHARDSON et al., 1998).

Todos os embriões de vertebrados passam por um estágio filotípico que depois dará origem às formas diversas das diferentes classes de vertebrados. Porém, o próprio estágio filotípico é variável, no que se refere ao número de somitos (que pode ser muito diferente entre as espécies) e a formação de alguns apêndices, como os rudimentos de membros, que estão em estágios diferentes de desenvolvimento nesse período. A razão pela qual os embriões de vertebrados passam por um estágio filotípico similar pode estar relacionada ao fato de que neste estágio são expressos os genes Hox, que controlam o padrão ao longo do eixo corporal principal. Tais genes (Hox) são um subgrupo de genes evolutivamente conservados, os homeoboxes, que codificam fatores de transcrição e que funcionam como um “interruptor”, ativando e desativando genes que determinam a localização e a forma de estruturas do corpo de animais invertebrados e vertebrados. Além disso, é o estágio que se desenvolve as estruturas comuns a todos os vertebrados, como os somitos, a notocorda, o tubo neural.

7.1.4 Destino dos folhetos embrionários

Como já vimos anteriormente, através dos movimentos morfogenéticos se organizam os folhetos embrionários na gástrula circular ou plana, que correspondem aos primeiros tecidos do corpo do animal, com potencialidades distintas para originar todos os tecidos e sistemas do organismo.

A seguir são resumidas as potencialidades de cada folheto embrionário, indicando quais tecidos e/ou sistemas são formados a partir de cada um deles (Figura 7.8; Figura 7.9):

d) Ectoderma:

- **Ectoderma neural:** sistema nervoso central e cristas neurais (sistema nervoso periférico) (Figura 7.8; Figura 7.9).
- **Ectoderma superficial:** sistema de revestimento da superfície externa do corpo (a epiderme da pele), anexos epidérmicos (pêlos, unhas, cornos e cascos) e glândulas e placoides sensoriais (Figura 7.8; Figura 7.9; Figura 7.10).

- e) **Endoderma:** Epitélio de revestimento interno (reveste a cavidade ou luz) do sistema digestório e do respiratório, bem como das glândulas digestórias (Figura 7.8; Figura 7.9; Figura 7.10).
- f) **Mesoderma:** forma todos os tipos de tecidos conjuntivos especializados (cartilaginoso, ósseo, sanguíneo), os tecidos musculares e os tecidos conjuntivos propriamente ditos (onde inclui a derme da pele). O mesoderma se divide nos seguintes tipos:
- **Mesoderma paraxial ou somítico:** se segmenta formando os somitos (Figura 7.8; Figura 7.9) que possuem três partes funcionais:
 - » *Esclerótomo (porção ventromedial):* forma as costelas, coluna vertebral e musculatura dos membros e parte da musculatura da parede corporal (tronco);
 - » *Miótomo (porção dorsal):* forma a grande parte da musculatura do tronco;
 - » *Dermátomo (porção dorsomedial):* forma a derme da pele (camada interna do sistema de revestimento).
 - **Mesoderma intermediário:** forma o sistema urinário e o sistema genital (Figura 7.8; Figura 7.9).
 - **Mesoderma lateral**
 - » *somático ou parietal:* lâmina mesodérmica que reveste a cavidade intraembrionária (celoma intraembrionário). O mesoderma parietal juntamente com o ectoderma sobrejacente formará a **parede corporal lateral e ventral**. As células do mesoderma parietal que circundam o celoma intraembrionário formarão as **membranas serosas** que irão revestir as cavidades peritoneal, pleural e pericárdica, bem como secretar líquido seroso. Também forma os ossos e tecidos conjuntivos dos membros. A combinação de ectoderma com a lâmina de mesoderma somático é referida como somatopleura (Figura 7.8; Figura 7.9B).
 - » *esplâncnico ou visceral:* lâmina mesodérmica que circunda externamente os órgãos. O mesoderma visceral e o endoderma embrionário formarão a **parede do intestino primitivo**. As células do mesoderma visceral formarão uma fina **membrana serosa** em torno de cada órgão. A combinação

de endoderma com a lâmina de mesoderma esplâncnico é referida como esplancnopleura (Figura 7.8; Figura 7.9B).

- **Mesoderma cardiogênico:** o mesoderma esplâncnico da área cardiogênica formará o coração e vasos sanguíneos (Figura 7.10).

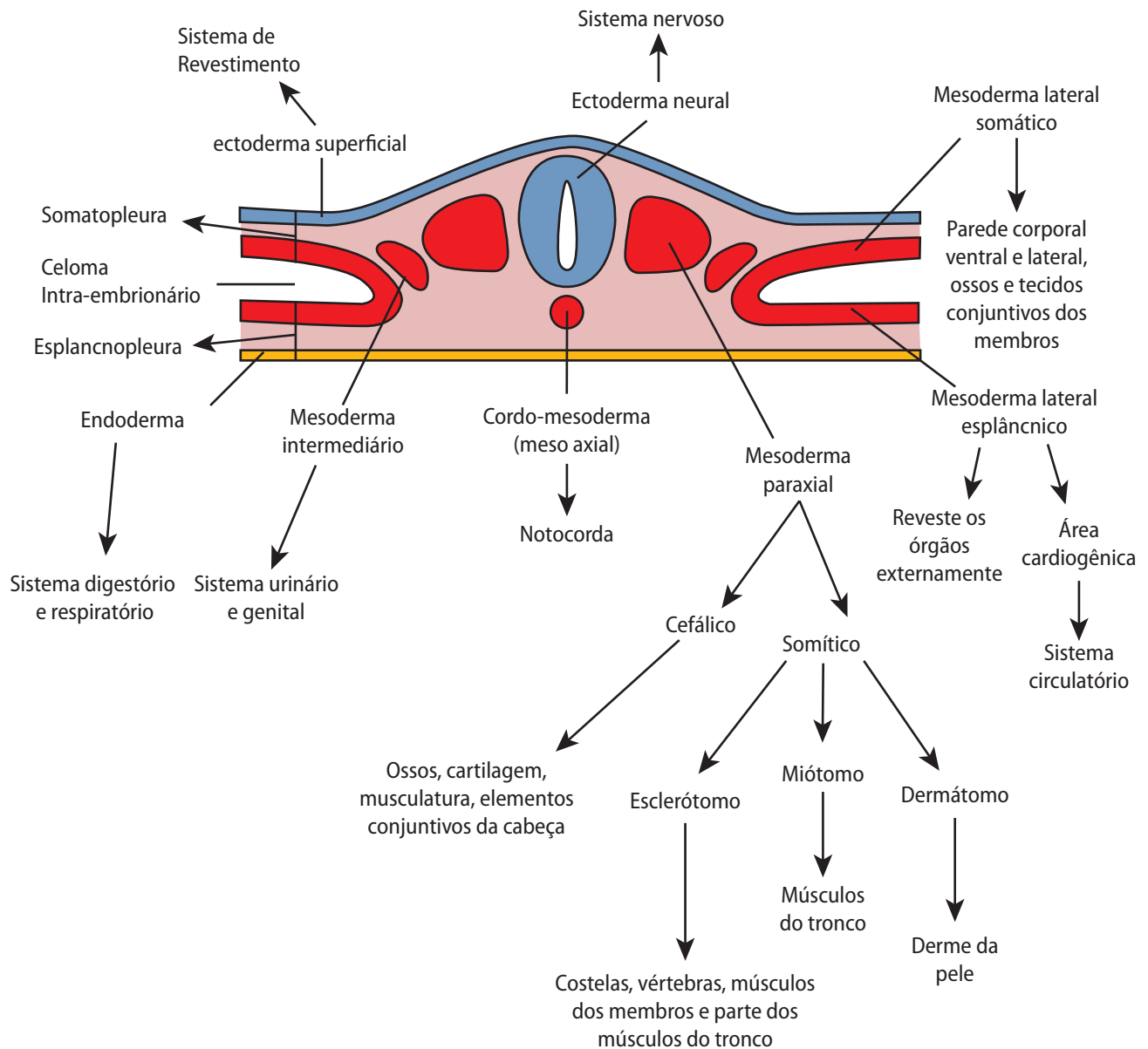


Figura 7.8 - Sumário do destino das camadas germinativas em uma gástrula plana de mamífero.

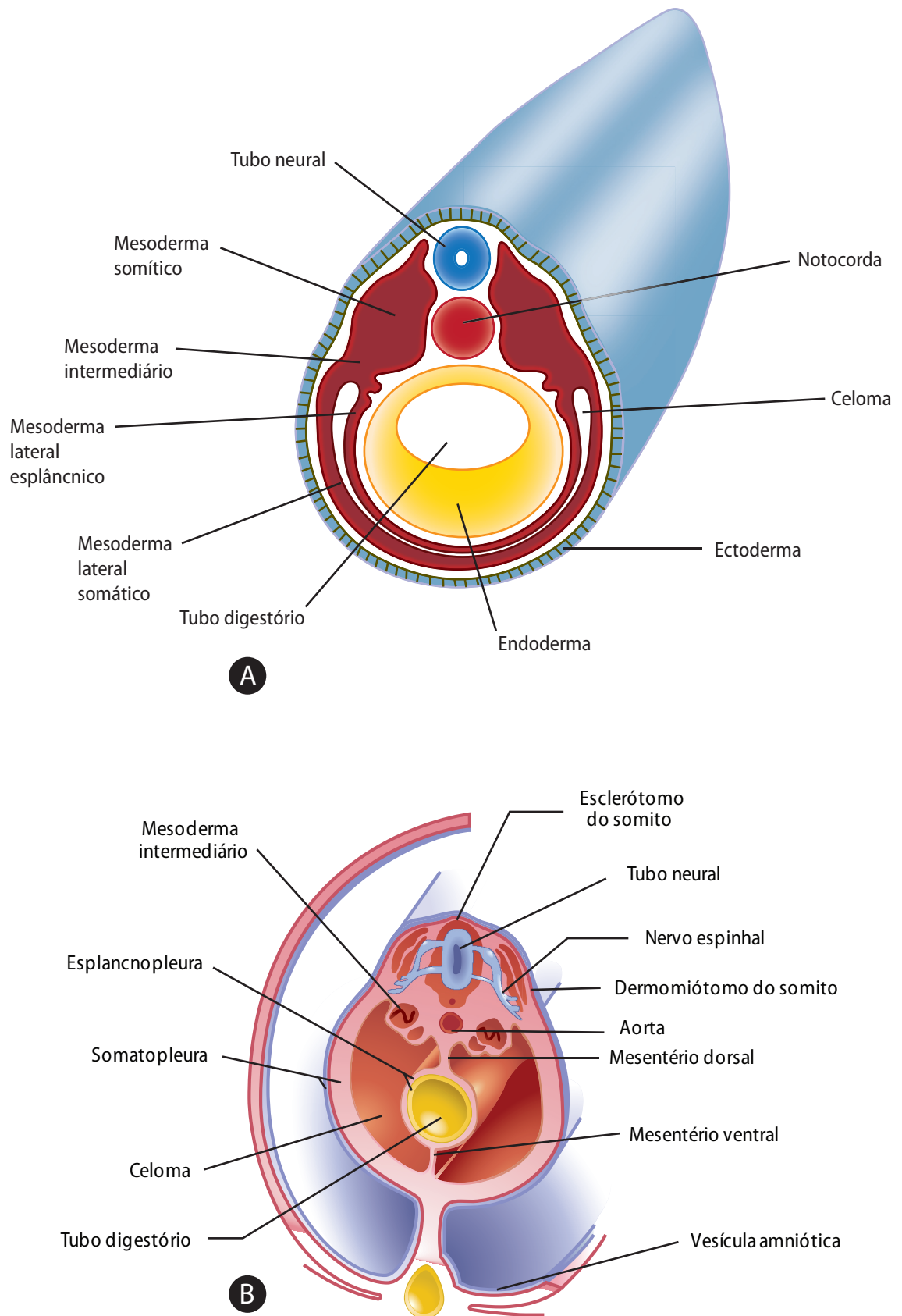


Figura 7.9 - Secção transversal do embrião. (A) Embrião de anfíbios, após a gastrulação; (B) Embrião de mamífero (humano) com corpo cilíndrico, após 4 semanas (COCHARD, 2009).

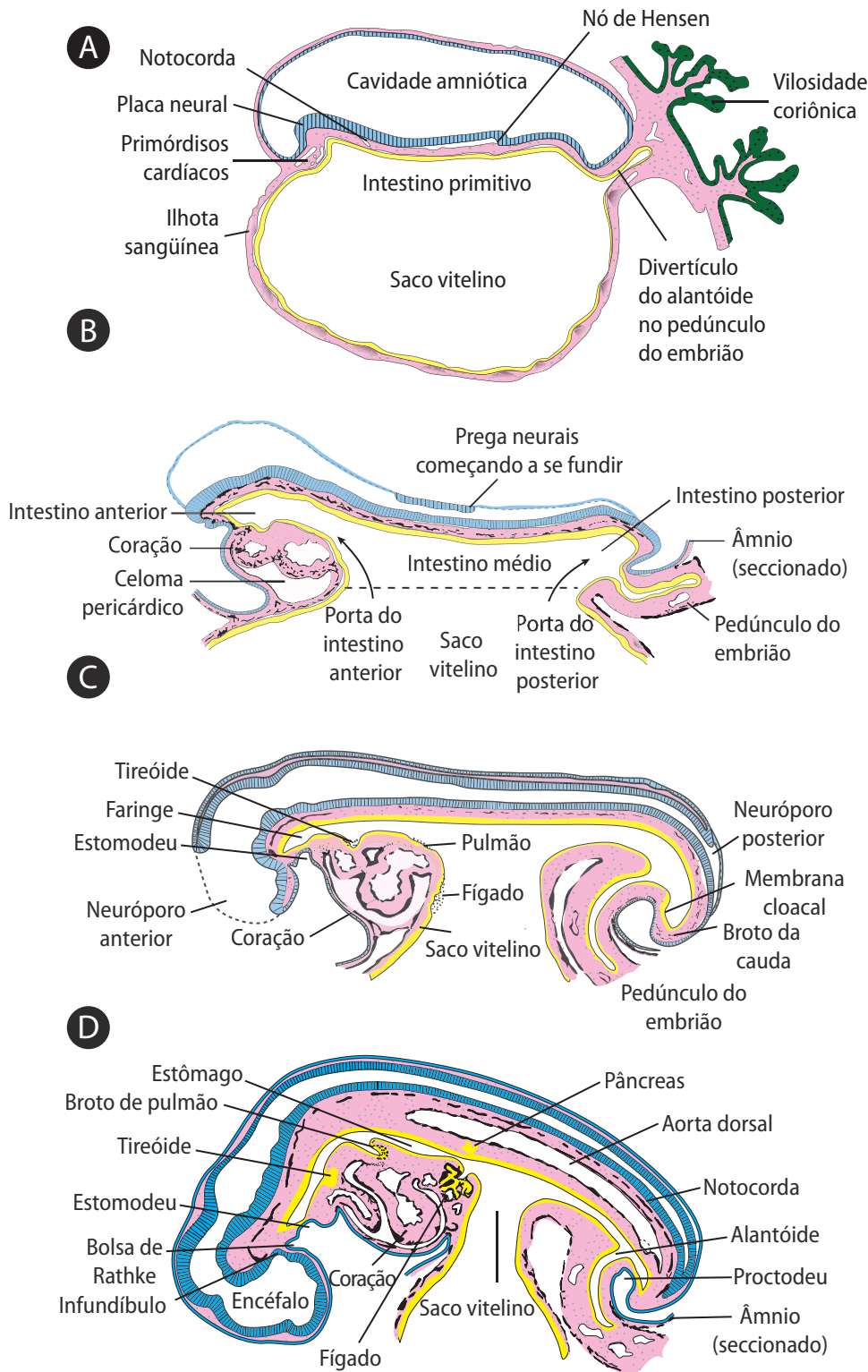


Figura 7.10 - Secções sagitais de embriões de mamífero (humano). (A) Com 16 dias; (B) Com 18 dias; (C) Com 22 dias; (D) Após 4 semanas (CARLSON, 1996).

Durante a organização dos sistemas ocorrem interações indutivas entre os folhetos embrionários, sendo extremamente importantes para a formação dos vários tecidos que constituem um órgão e/ou sistema. A especialização de diferentes tecidos bem como a formação de órgãos em regiões específicas e numa ordem particular é conhecida como **formação de um padrão**. Este padrão espacial e temporal das atividades celulares é organizado dentro do embrião de modo que ocorre o desenvolvimento de uma estrutura bem ordenada. Como, por exemplo: no desenvolvimento do braço, a formação de um padrão é o processo que capacita as células a “saber” se elas devem fazer parte do braço ou dedos, ou ainda onde os músculos devem ser formados. O mecanismo de padronização é conseguido por uma série de mecanismos celulares e moleculares em diferentes estágios do desenvolvimento.

A seguir são exemplificados alguns sistemas que envolvem interações indutivas entre diferentes folhetos embrionários:

- a) Sistemas com participação dos três folhetos embrionários, como por exemplo, no desenvolvimento do sistema digestório:
 - endoderma formará o tecido epitelial revestimento da luz (cavidade) dos órgãos e glândulas anexas do tubo digestório;
 - mesoderma dará origem aos músculos, tecido conjuntivo e vasos que revestem externamente os órgãos;
 - ectoderma participará formando o tecido epitelial de revestimento das cavidades orais e anais, além da formação das terminações nervosas presentes nos diferentes órgãos.
- b) Sistemas com a participação de dois folhetos embrionários, como por exemplo, no sistema nervoso:
 - ectoderma formará o tubo neural que dará origem as vesículas encefálicas e a medula espinhal;
 - mesoderma dará origem às meninges e aos vasos sanguíneos que irrigam este sistema.
- c) Sistemas com a participação de apenas um folheto embrionário, como por exemplo, no sistema cardiovascular:

- Mesoderma formará o coração, os vasos sanguíneos e as células sanguíneas, ou seja, todos os tecidos que compõem os órgãos e/ou estruturas deste sistema.

No desenvolvimento dos diferentes sistemas exemplificados acima a presença do mesoderma é de fundamental importância, pois ele dará origem a todos os tecidos de sustentação, vascularização e, essenciais para o funcionamento dos órgãos e sistemas.

7.2. Morfogênese

Enquanto se formam os esboços de todos os órgãos, a forma geral do embrião sofre importantes mudanças. O processo de **morfogênese** é o desenvolvimento da forma geral do corpo, sendo que ele inicia com a gastrulação.

*morphos: forma;
genesis: origem*

Durante este período, no caso dos embriões de vertebrados, as principais mudanças são: alongamento do corpo, formação da cauda, subdivisão da cabeça e tronco, desenvolvimento dos apêndices, distinção entre o embrião e as membranas extraembrionárias.

Alguns destes processos também se apresentam nos invertebrados, principalmente, o alongamento do corpo que ocorre também nos anelídeos e artrópodes. A subdivisão do corpo em regiões, como a cabeça, o tórax e o abdome, é típica dos insetos e com algumas modificações, de outros artrópodes.

Em alguns vertebrados, como, por exemplo, os anfíbios, o embrião conserva uma forma esférica até o final da gastrulação e início da neurulação. Na fase de nêurula, o embrião se alonga em direção anteroposterior devido ao desenvolvimento do sistema nervoso. No extremo posterior do corpo aparece o esboço da cauda, o botão caudal, que rapidamente se desenvolve dando origem a um apêndice alongado. O restante do corpo também se desenvolve, porém ocorre um achatamento ou aplanamento no sentido dorsoventral (Figura 7.11).

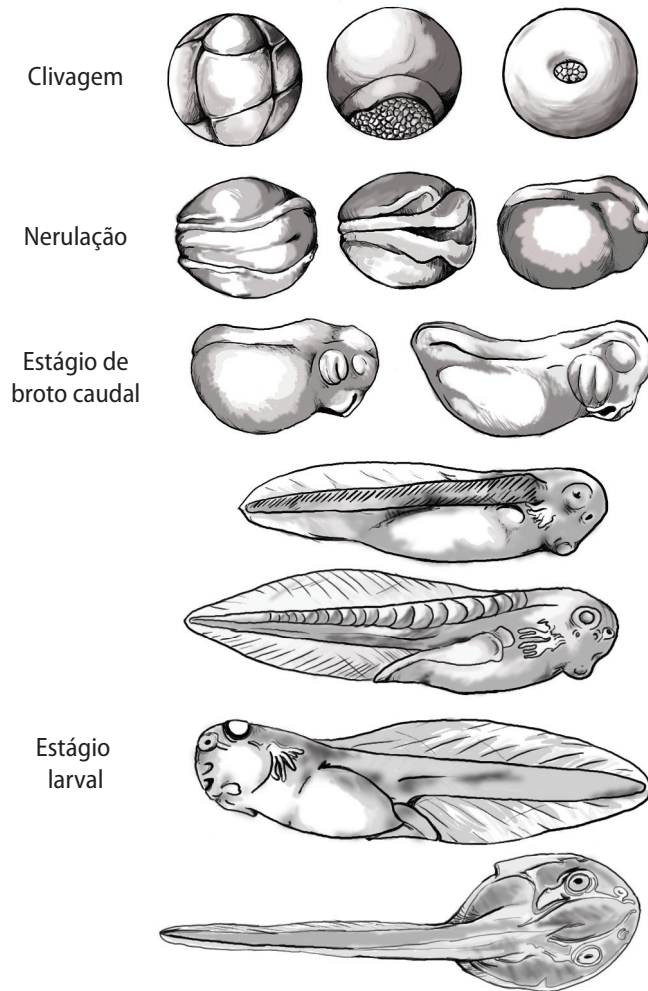


Figura 7.11 - Fases do desenvolvimento de um anfíbio (*Rana pipiens*) (BALINSKY, 1983).

A morfogênese em um animal envolve mudanças específicas na forma, posição e adesão celular, bem como a diferenciação e formação de um padrão nas estruturas (apêndices) e/ou regiões do corpo dos embriões. No desenvolvimento, o destino da célula depende de determinantes citoplasmáticos e de interações indutivas entre células. Na maioria das espécies de animais (os mamíferos constituem uma exceção), a distribuição heterogênea de determinantes citoplasmáticos no ovo não fertilizado leva a uma diferença regional no embrião inicial. Subsequentemente, na indução, a interação entre as próprias células embrionárias induzem mudança na expressão gênica, levando a diferenciação de tipos celulares especializados. A base celular e molecular da diferenciação e morfogênese nos animais será abordada mais detalhadamente no capítulo

Resumo

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and extend across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.