

CAPÍTULO 8



Mecanismos celulares do desenvolvimento embrionário

Nos capítulos anteriores, vimos a formação e a importância dos folhetos embrionários, bem como a relação entre eles e a organogênese e a morfogênese externa. Agora, vamos estudar de que modo estas células, utilizando um verdadeiro “kit de ferramentas embriológicas” (mecanismos celulares e moleculares), cumprirão o seu papel na embriogênese.

Este capítulo levará a você conceitos básicos sobre alguns dos mecanismos celulares do desenvolvimento embrionário, como a proliferação, adesão, migração e morte celular programada (apoptose).

8.1 Introdução

As modificações graduais que ocorrem no organismo em desenvolvimento podem ser denominadas, genericamente, de processos de **morfogênese** (origem da forma) e de **organogênese** (origem dos órgãos e sistemas), os quais, inter-relacionados, resultam do **comportamento celular**.

As células diferenciadas não são distribuídas ao acaso. Pelo contrário, elas se organizam em tecidos e órgãos, em um arranjo complexo. Os tecidos, órgãos ou estruturas se distribuem de acordo com um padrão: por exemplo, em animais vertebrados, dedos ou garras estão na extremidade dos membros, nunca no meio destes. Os olhos estão posicionados na cabeça; não nos dedos, nem nos intestinos. Relembrando o capítulo 7 (“Organogênese e Morfogênese”) a **formação de um padrão** pode ser definida como a especialização de diferentes tecidos e a formação de órgãos, em regiões específicas e numa ordem particular. Essa organização é típica da morfogênese.

A morfogênese e a organogênese são mediadas por movimentos celulares (movimentos morfogenéticos) (Figura 8.1) que são responsáveis pelo processamento da **morfologia externa e organização interna dos sistemas** do organismo do animal, em cada fase do seu desenvolvimento.

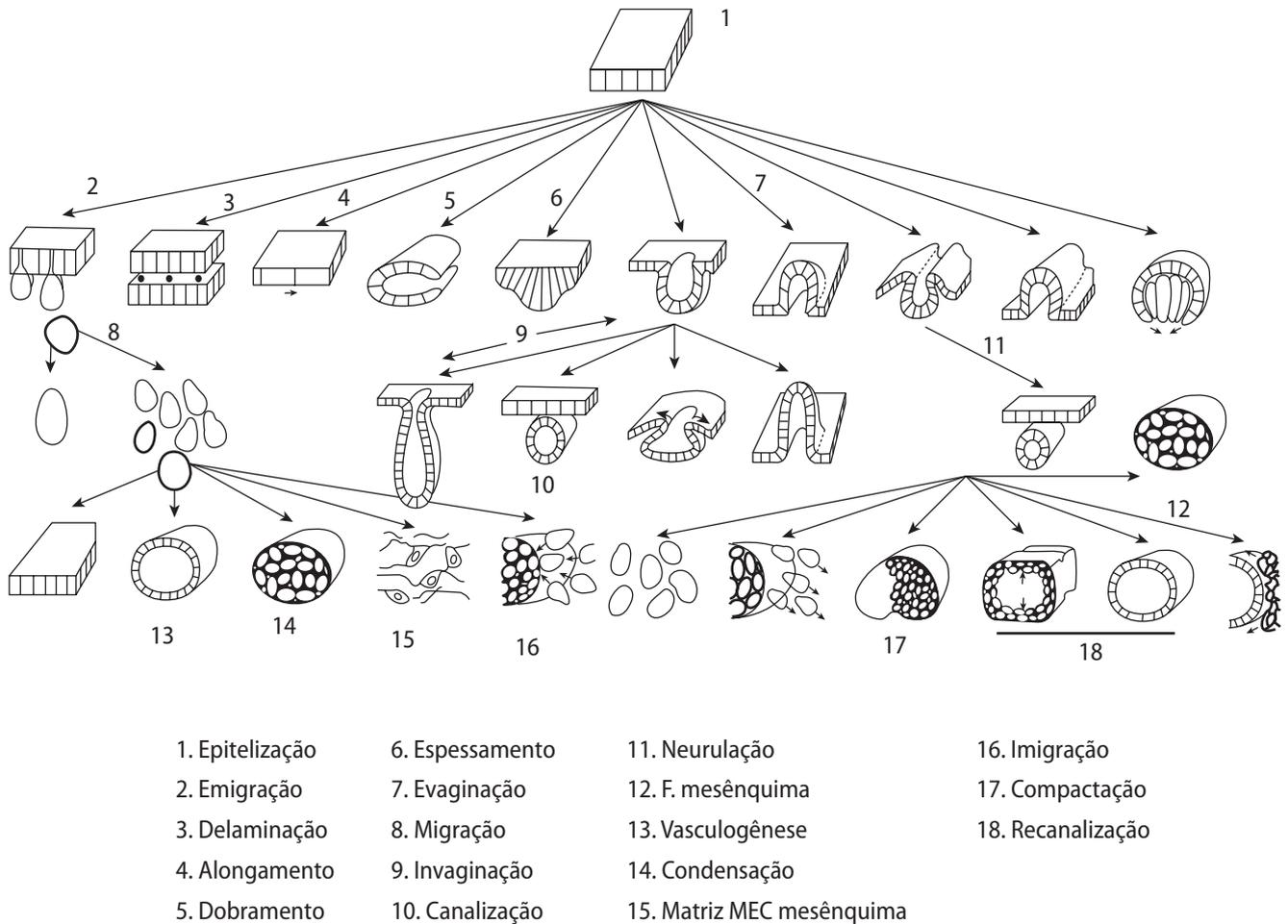


Figura 8.1 - Tipos de movimentos morfogênicos observados em epitélios, tecidos conjuntivos (mesênquima) e na associação desses dois tipos básicos de tecidos (f. – formação de parênquima) (FIORONI, 1992).

Sabemos que as **células** são as **unidades morfofuncionais** de um organismo. E quando consideramos a formação do organismo (embriogênese), podemos concluir que as células são as unidades básicas da morfogênese. Mas, de que modo as populações ou **linhagens de células** e os tecidos são capazes de exercer o papel de construtores do organismo de um determinado animal multicelular? A resposta a esta questão certamente não é simples, porém o “trabalho realizado pelas células”, individual e coletivamente, facilita o nosso entendimento do processo de desenvolvimento. As atividades celulares que definem o comportamento celular podem ser relacionadas como **mecanismos celulares**, os quais em conjunto, viabilizam os processos de morfogênese dos diversos tecidos do corpo, conferindo aos mesmos, gradualmente, a forma e a função específicas.

É possível considerar que o comportamento celular forma um elo entre a ação dos genes (**ação gênica**) e os processos de desenvolvimento.

Os mecanismos celulares produzindo mudanças na forma e nos movimentos das células (Figura 8.2) e que estão envolvidos na morfogênese, organogênese e maturação de uma estrutura, órgão ou sistema consistem na: **proliferação** (divisão), **adesão**, **migração**, **diferenciação** e **metabolismo celular**, além da **morte celular programada** (apoptose) e da **indução embrionária** (reconhecimento e ou sinalização celular extra e intra). Isoladamente ou em conjunto esses mecanismos constituem a base do comportamento celular, formando um elo na ligação entre a **ação gênica** e a efetivação dos processos de desenvolvimento.

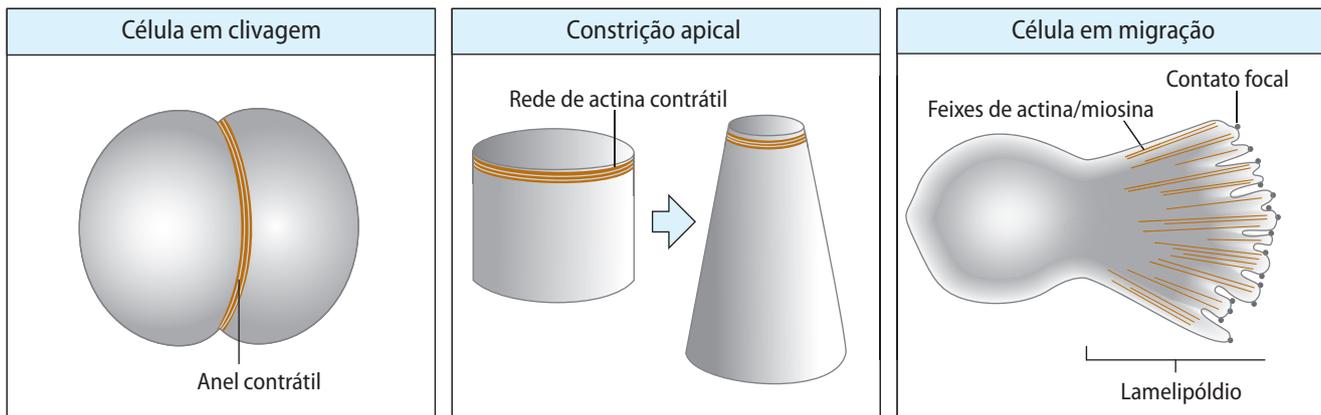


Figura 8.2 - Mecanismos celulares produzindo mudanças na forma e nos movimentos celulares (WOLPERT et al., 2000).

8.2 Proliferação celular

Matriz extracelular
A matriz extracelular se constitui de macromoléculas secretadas pelas células no seu próprio microambiente. Essas moléculas se organizam para formar uma região variável de material acelular nos interstícios celulares

Como um organismo multicelular cresce? Um determinado órgão, assim como um organismo, pode crescer por meio da **proliferação** (multiplicação, aumento do número de células), pelo **aumento de tamanho** das células (aumento de volume celular) ou, ainda, por **acrescimento** (crescimento por acréscimo; agregação de células, mediada por **matriz extracelular** (Figura 8.3).

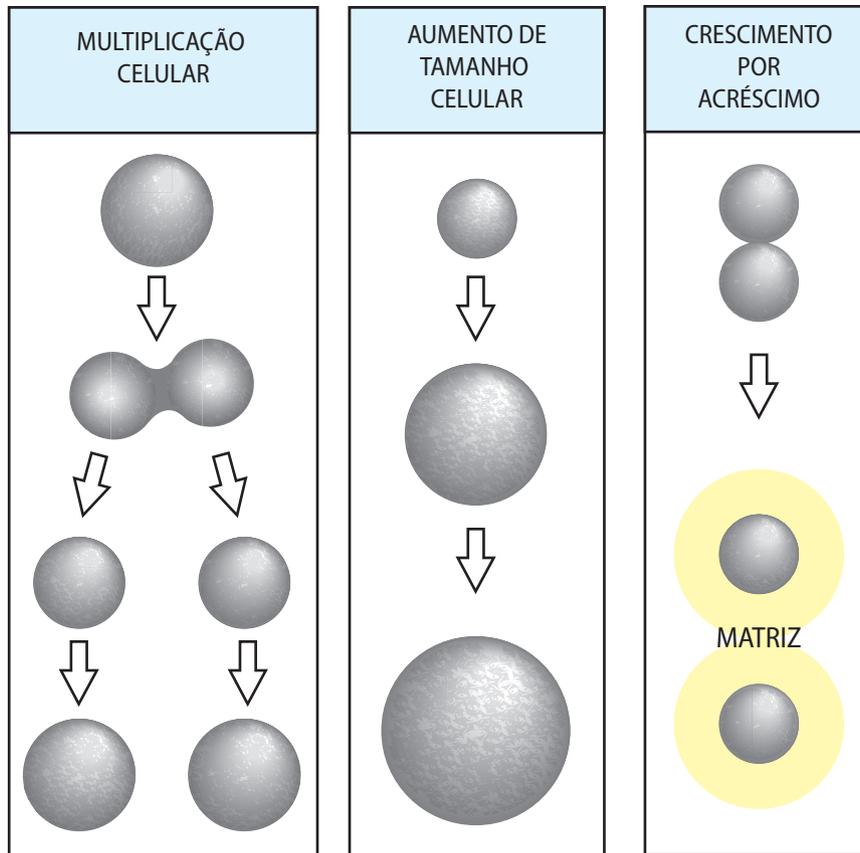


Figura 8.3 - Principais estratégias de crescimento em vertebrados. O mecanismo mais comum é a proliferação celular (crescimento seguido de divisão). Uma segunda estratégia é o aumento de tamanho da célula, sem ocorrência de divisão. A terceira estratégia é o aumento de tamanho por acréscimo e secreção de matriz extracelular (WOLPERT et al., 2000).

Durante a proliferação celular, quando uma célula eucariótica se duplica, ela passa por uma sequência de eventos denominada de **ciclo celular**. Durante a **mitose** a célula aumenta de volume, o DNA (replicado) é segregado em dois núcleos filhos, e o restante do conteúdo celular é distribuído em duas células filhas, que podem então passar por toda a sequência repetidamente. O ciclo celular mitótico está dividido em fases bem definidas. A fase **M** da mitose, de divisão propriamente dita do conteúdo celular, conclui-se com a citocinese, que resulta em duas novas células. O restante do ciclo, entre uma fase M e a seguinte, é chamado de **interfase**. Este período é dividido em uma fase **G₁** (intervalo ou *gap* 1), que antecede uma fase de síntese (**S**) em que ocorre a síntese do DNA. Subsequentemente, **sobrevém** a fase conhecida como **G₂**, e as células entram novamente em mitose (fase M). Nas fases **G₁**

- **Sobrevém**
- sobrevém (do verbo
- sobrevir): que vem ou
- acontece depois (de algo)

e G_2 as células sintetizam proteínas e aumentam em massa (crescem). Ainda, uma fase G_0 , designaria um período de repouso ou ausência dos processos de síntese. Esta fase é característica de tipos celulares que deixam de realizar divisões mitóticas (cessando a proliferação) a partir de um determinado momento, ou permanecem longos períodos sem realizá-las (tornando-se **quiescentes**), tal como ocorre com neurônios e células endoteliais vasculares. As diferentes fases da mitose são reguladas por um conjunto específico de moléculas, tais como as **ciclases**.

É possível generalizar que nas divisões mitóticas, as células filhas apresentam volume e forma iguais ou semelhantes aos da célula progenitora. Contudo, determinadas fases do ciclo celular padrão podem estar ausentes em algumas células. Por exemplo, em glândulas salivares de insetos não existe fase M, pois o DNA replica repetidas vezes sem a ocorrência de divisão celular, o que leva à formação de cromossomos politênicos (cromossomos gigantes) (Figura 8.4).

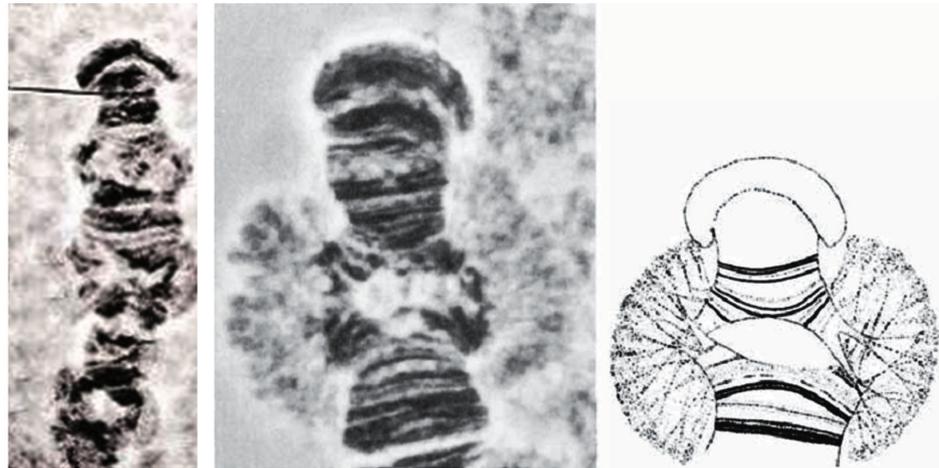


Figura 8.4 - Padrão de estufamento (*puff; puffing*) devido à ausência da fase M da mitose. Fotografias e representação esquemática da porção terminal do cromossomo politênico 4 de células da glândula salivar do mosquito da espécie *Chironomus pallidivitatus* (GILBERT, 2004).

Durante o desenvolvimento embrionário inicial, outro tipo de modificação no padrão de fases da mitose origina um tipo diferente de mitose, em que as células filhas diferem em suas características da célula que entrou em divisão: a **clivagem** (ou **segmentação**). Durante a clivagem do **zigoto** (célula ovo), as fases G_1 e G_2 estão

virtualmente ausentes. Nesse processo que resolve essencialmente o maior problema no início da vida do animal, isto é, “aumentar número de células”, a primeira célula do animal multicelular, o zigoto, sofre divisão rapidamente de modo que as células filhas de cada divisão (**blastômeros**) são menores, equivalendo a aproximadamente a metade do volume presente na célula progenitora.

8.3. Adesão celular

Como células isoladas se posicionam juntas para formar uma camada ou organismo coeso? Duas propriedades celulares cruciais estão envolvidas em mudanças na forma dos embriões animais: a adesão (adesividade) e a migração (mobilidade) celulares. As células também são portadoras de moléculas de adesão nas suas superfícies, que as mantêm unidas como tecidos e podem também guiar e viabilizar e orientar a migração de células, a exemplo das **cristas neurais** em vertebrados.

As células animais aderem-se umas as outras e aos componentes da matriz extracelular por meio de interações que envolvem proteínas e glicoproteínas da **superfície celular**. As mudanças no conteúdo dessas proteínas podem, portanto, determinar tanto a intensidade da **adesão celular** como a sua **especificidade**. Além disso, enquanto as células realizam mitoses e proliferam, elas geralmente não aderem. Entretanto, tão logo cessa a divisão celular, as células se tornam progressivamente aderentes, alcançando um máximo de conectividade em cerca de 8 horas. O embrião tardio é composto por uma variedade de tipos celulares diferenciados que são agrupados em tecidos, como pele e cartilagem.

A **sobrevivência** das células e a integridade dos tecidos são mantida pelas interações adesivas entre células e a matriz extracelular e as diferenças na adesão celular também exercem uma função na manutenção dos limites entre os tecidos ou as estruturas. As células ficam aderidas umas às outras pela ação das **moléculas de adesão celular**, constituídas por proteínas da superfície celular que podem unir-se a outras moléculas de superfícies celulares (à exemplo das moléculas de **caderina** e **imunoglobulina**) ou da

- **Cristas neurais**
- Crista neural: População de
- células multipotentes que
- deixam a região adjacente
- ao tubo neural para formar
- tecidos e estruturas, em
- diferentes partes do corpo

matriz (exemplo das **integrinas**, que ligam em proteínas e glicoproteínas como colágeno, fibronectina, laminina e tenascina, e em proteoglicanas). As moléculas de adesão expressas por uma célula determinam a que tipo celular ela poderá aderir.

Modificações na expressão das moléculas de adesão estão diretamente envolvidas nos processos do desenvolvimento, como a neurulação, nos vertebrados. A adesão celular estável feita por caderinas envolve domínios de ligação externos às células (na matriz extracelular) e interações intracelulares com o **citoesqueleto**. Neste arranjo, domínios citoplasmáticos das moléculas de caderina ligam-se, por exemplo, a complexos que contêm moléculas de **catenina**, as quais também atuam como **fatores de transcrição**.

Existem três tipos principais de polímeros proteicos no citoesqueleto – filamentos de actina (microfilamentos) microtúbulos e filamentos intermediários – além de muitas outras proteínas que interagem com essas estruturas

Outro grupo de proteínas que pode aderir células a proteínas da matriz extracelular são as **glicosiltransferases** da superfície celular. Essas enzimas ligadas à membrana são rotineiramente encontradas no retículo endoplasmático e nas vesículas de Golgi, onde elas são responsáveis por adicionar resíduos de carboidratos a peptídeos para produzir glicoproteínas. Existem numerosas moléculas de glicosiltransferases, cada qual específica para um determinado açúcar e algumas apresentando ainda especificidade para o substrato.

As glicosiltransferases de membrana reconhecem o carboidrato receptor presente em proteínas da matriz extracelular tal como a laminina. E isso causa adesão. Quando um segundo substrato aparece, essas adesões podem ser quebradas por **catálise**. Em alguns casos, como ocorre em camundongos durante a fertilização, as galactosiltransferases presentes na membrana celular do espermatozoide interagem com carboidratos da matriz extracelular do ovócito. Essa reação é crítica para a adesão dos gametas, a catálise não ocorre. Já em processos de migração celular, se observa tanto adesão, como catálise, de um modo intercalado.

Citoesqueleto

O citoesqueleto é uma estrutura interna da célula que controla a sua forma e está também envolvido no movimento celular

Catálise

A catálise é a mudança de velocidade de uma reação química devido à adição de uma substância (catalisador) que praticamente não se transforma ao final da reação

8.4. Migração celular

A migração celular é um evento importante na morfogênese animal, no qual as células, ao interagirem com o **substrato**, podem mover-se por distâncias relativamente longas no organismo. Embora todas as células possuam o aparato para movimentarem-se, poucos tipos celulares migram, em um embrião, atingindo grandes extensões nesse organismo. Durante o desenvolvimento, a rota de migração de células individuais varia consideravelmente de embrião para embrião. Como exemplos, entre as células com maiores trajetórias de migração, estão as células da crista neural e a dos somitos durante a sua dissociação.

A migração de células da crista neural é controlada por **sinais** do microambiente do próprio tecido e por diferenças específicas na **adesão ao substrato**. O movimento das células se deve à organização de arranjos temporários do citoplasma e da membrana celular, com a forma de lâminas ou camadas finas, os **lamelipódios**, bem como de delicados **filopódios** os quais podem estender-se em diversas direções. Como exemplo, as células do **mesênquima** primário da blástula de ouriço do mar podem apresentar, em um determinado momento, seis filopódios em média, a maioria, ramificados.

Quando os filopódios fazem contato com o substrato e o reconhecem, aderindo-se a ele, eles se contraem puxando a célula no sentido do ponto de contato (**adesão focal**). As superfícies sobre as quais as células do mesênquima se movem, são normalmente revestidas por uma **lâmina basal** (Figura 8.5).

- **Filopódios**
- Filopódios são
- especializações de
- citoplasma e membrana
- com a forma de filamentos
- longos e delgados, cujo
- comprimento alcança cerca
- de 40 μm ,

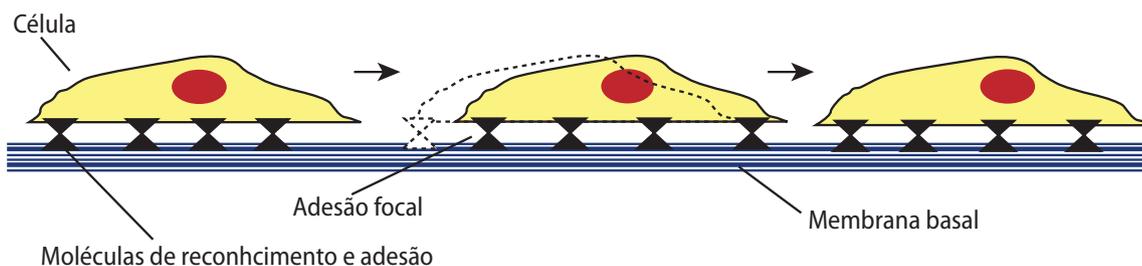


Figura 8.5 - Representação de uma célula hipotética migrando sobre um substrato de membrana basal. Note as moléculas de adesão estabelecendo e desfazendo a ligação entre a superfície da membrana celular e o substrato.

quimiotaxia

É o mecanismo pelo qual células se movem no sentido de um gradiente crescente de concentração molecular, até atingirem o "alvo" que é a fonte do estímulo quimioatrativo (quimiotático)

Neoangiogênese

A capacidade de difusão de nutrientes e oxigênio em tecidos animais é limitada a cerca de 150 – 200 μm . Portanto, a maioria das células do organismo está localizada dentro de um raio de até 200 μm em torno de um vaso capilar. De fato, o crescimento de uma massa tumoral além de 1 mm^3 de volume não é geralmente possível sem a neovascularização

O **estímulo intrínseco** mais provável, a partir do qual uma célula inicia e controla o seu movimento, é chamado de **quimiotaxia**. Um exemplo bem conhecido deste tipo de controle da migração celular é o observado durante a formação de vasos sanguíneos em tecidos tumorais (**neoangiogênese** ou **neovascularização de tumor**), em resposta a atração provida por **fatores angiogênicos**, como o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), expressos na massa tumoral (Figura 8.6).

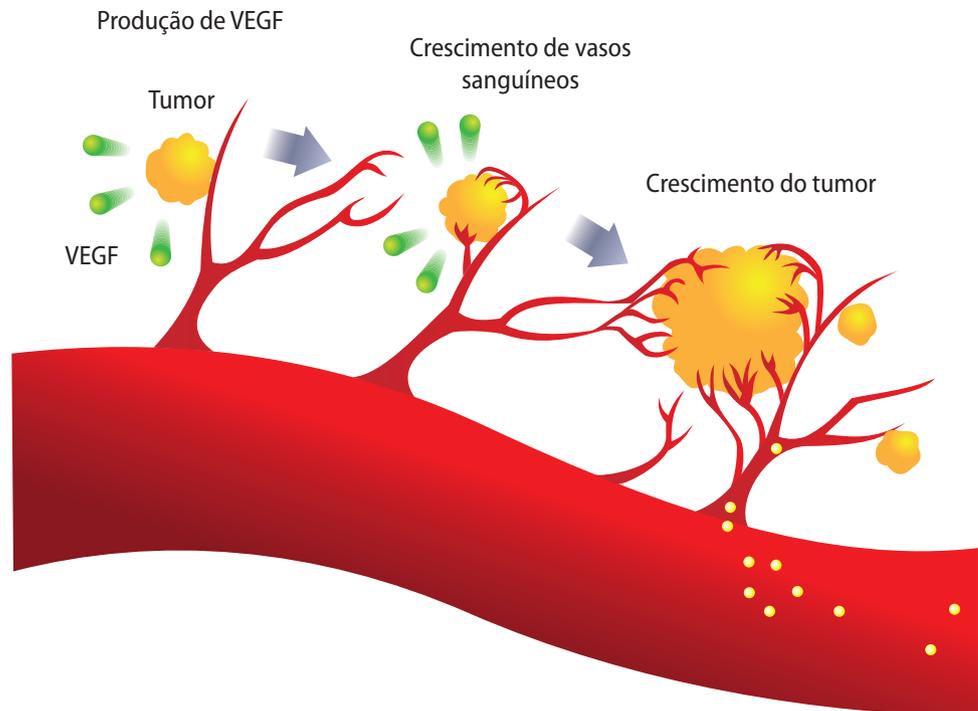


Figura 8.6 - Angiogênese de tumor (neoangiogênese). Inicialmente, as células que formam o tumor crescem nutrindo-se por difusão, como as demais células, a partir de um vaso capilar que se encontra a uma distância menor que 150 μm . Quando o tumor atinge um tamanho um pouco maior que uma ervilha, ele pode romper a lâmina basal e libera fatores pró-angiogênicos, os quais são capazes de promover o aporte de novos vasos especialmente para nutrir a massa tumoral, que então, acentua o seu crescimento para atingir um volume que pode exceder vários centímetros.

Como foi visto anteriormente, encontra-se uma relação direta e ao mesmo tempo complexa entre os mecanismos de migração e adesão celular. A mobilidade *in vivo* pode refletir um equilíbrio dinâmico (balanço) entre a capacidade intrínseca de uma célula para se movimentar e a resistência das adesões que ela faz com o seu substrato acelular e/ou com outras células. O movimento requer que a célula exerça, de modo interdependente, a capacidade de aderir (uma propriedade da membrana) e mantenha a integridade do seu

citoesqueleto. Assim é possível assumir que uma vez que a célula assumia uma forma **espraiada** (plana ou espalhada, de modo a também reduzir a sua espessura), a força para o seu movimento advém somente do meio intracelular, isto é, a atividade do **citoesqueleto**.

A função de adesão determina se uma célula vai se espriar, se alongar ou se permanecerá esférica, em um determinado meio. Se a célula assumir a forma espraiada, isto significa que as forças de interação adesivas (com base na superfície da membrana) devem se sobrepôr às forças de tensão sobre a membrana, as quais manteriam a célula esférica.

8.5. Morte celular programada

A morte pode estar relacionada aos eventos do início da vida do organismo? A resposta a essa questão aparentemente paradoxal é sim, a morte faz parte da vida, desce cedo. Mas, há diferentes conceitos para as modalidades de morte. A **morte celular programada (apoptose)** é particularmente importante, pois está envolvida no processo de desenvolvimento embrionário e será a única abordada no presente capítulo. O papel direto da apoptose (ou aqui, também morte celular) na morfogênese é evidente no desenvolvimento de mãos e pés, onde ela colabora para a formação dos dedos a partir de uma lâmina inicial e contínua de tecido (Figura 8.8).

Apoptose

O termo, que vem do grego, designava o processo natural da queda das folhas ou pétalas de flores das árvores. É um processo fisiológico (normal; que evoluiu com o organismo), ou seja, desencadeado a partir de fatores internos; do próprio organismo. Diferentemente, outro processo de morte celular, a necrose (Figura 8.7), é uma forma de morte patológica (deletéria, presente no contexto de algumas doenças), causada por fatores externos, como toxinas ou lesões.

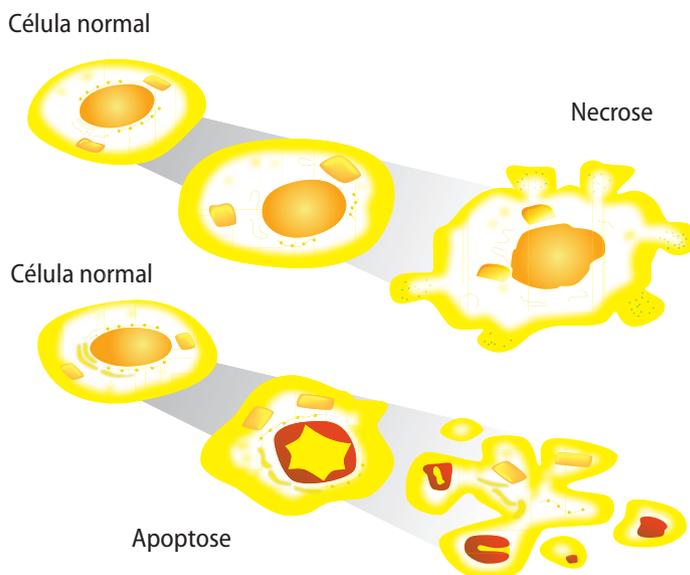


Figura 8.7 - Na **necrose** as organelas citoplasmáticas aumentam anormalmente de volume enquanto o núcleo se mantém relativamente intacto. Em seguida a célula se rompe liberando o conteúdo de seu citoplasma. Na **apoptose**, a célula encolhe, vesículas se formam e acromatina é compactada, formando massas concentradas nas bordas internas do núcleo, que se fragmenta, levando à formação de corpos apoptóticos (HORTA & YOUNG, 1999).

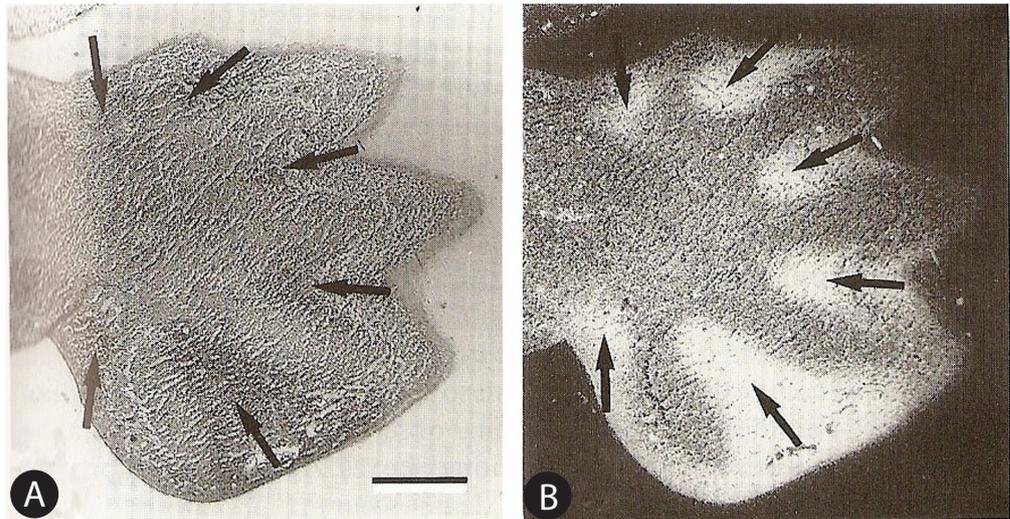


Figura 8.8 - Membro superior de um embrião de camundongo (*Mus musculus*) com 13,5 dias de desenvolvimento. As setas mostram os locais, na placa digital, em que está ocorrendo morte celular apoptótica entre as chanfraduras dos raios digitais (BARD, 1989).

A morte celular é crucial durante a morfogênese dos derivados dos **folheto** (camadas germinativas ou tecido) embrionários e se constitui em uma complexa sequência de eventos multifatoriais. Ela atua “esculpindo” os detalhes finais da morfogênese e/ou da organização dos tecidos, em locais específicos nos quais o programa de morte celular é ativado.

De fato, a morte celular apoptótica está comumente associada com a remoção de células as quais, conforme o desenvolvimento prossegue, passariam a ser redundantes ou mesmo contraproducentes, por ocuparem espaços desnecessariamente. Como exemplo de tecido supérfluo, o **ducto paramesonéfrico** (ou ducto de **Muller**) inicialmente está presente em embriões tanto do sexo feminino (nas fêmeas essa estrutura é integralmente necessária, pois origina a trompa uterina e o útero) como masculino. No organismo do macho, as células constituintes de do ducto paramesonéfrico, um derivado do mesoderma, entram em apoptose em resposta à produção, de uma substância inibidora, o **fator antimulleriano** (um membro da superfamília de fatores de crescimento transformante). Este mesmo fator dá origem a uma sequência de eventos de morte, mediados pelo mesênquima. Por exemplo, como os testículos também estão em processo de desenvolvimento e precisam de espaço na cavidade geral do corpo, as suas células passam a se aglomerar

então em torno do ducto paramesonéfrico. Tão longo as células do ducto iniciam o processo de morte, essa estrutura começa a se degenerar. A sua lâmina basal desaparece, o epitélio se desestrutura, a maioria das células começa então a morrer e os seus restos celulares (debris) são finalmente **fagocitados** por lisossomos, que se convertem em **corpos apoptóticos**.

Em mamíferos a apoptose é primordial na eliminação de células mal formadas (defeituosas), na liberação de espaços e na orientação da morfogênese de inúmeros tecidos e sistemas, como o sistema nervoso central (muitos **neurônios** efetivamente morrem, em grande quantidade durante neurogênese, para que outros possam sobreviver e se diferenciar normalmente).

Durante a fase de vida intrauterina, células são constantemente formadas e destruídas. São formados três vezes mais neurônios, se não mais, em comparação com o número total dessas células com o qual o indivíduo nasce. A morte também é necessária para a eliminação de estruturas vestigiais para a disponibilização de espaços durante a formação do **ouvido interno**, e uma na abertura das **membranas orofaríngea e anal** (extremidades do tubo digestivo, inicialmente fechado), assim como a membrana urogenital (**abertura vaginal**).

Em seres humanos adultos, um número em torno de 1011 células morre a cada dia, sendo repostas diariamente. Surpreendentemente, a massa de células que um ser humano perde, a cada ano, por meio da ação de apoptose, corresponde a aproximadamente o peso total de nosso corpo!

Além da sua importância durante o desenvolvimento embrionário, o processo de apoptose continua ativo durante toda a vida, como uma importante defesa do organismo, e conseqüentemente, da espécie. A apoptose é responsável pela eliminação de células defeituosas, ou que venham a apresentar inadequações (erros) na expressão de seus programas; um fato comum em diversos tipos de **câncer** (A tumorigênese é um processo multifatorial, onde cada evento resulta de alterações **epigenéticas**) que transformam células de linhagem normal em derivados malignos.

- **Epigênese**
- Epigenética é um termo
- usado para se referir a
- características de organismos
- unicelulares e multicelulares
- (como as modificações na
- cromatina ou DNA) que são
- estáveis ao longo de diversas
- divisões celulares mas que
- não envolvem mudanças
- na sequência de DNA do
- organismo

No verme nematódeo *C. elegans*, no qual nós podemos contar o número total de células, 131 dessas células morrem durante o desenvolvimento normal – padrão, desta espécie. Todas as células do nematódeo estão programadas para morrer. E isso aconteceria; a menos que elas se mantenham opondo-se ativamente aos estímulos internos que ativam o programa de morte (estímulos pró-apoptóticos). A necessidade de resistir aos fatores de morte é uma característica também das células ou tecidos de vertebrados, principalmente durante a embriogênese.

Como vimos acima, a apoptose é um processo muito **conservado** na escala evolutiva dos animais. Outra evidência disto é o fato de as **vias de sinalização apoptóticas** apresentam grande similaridade entre os diferentes grupos de invertebrados e vertebrados

Mas de que modo um processo de morte celular, potencial, torna-se um fato real e iminente para uma célula? Geralmente, a partir de um determinado **dano induzido** direta ou indiretamente ao seu **DNA**. Existem diversos sistemas de checagem citoplasmática e nuclear (uma verdadeira rede de “fiscais e dedo duros” moleculares) constantemente conferindo a adequação dos componentes das células. Quando uma anomalia importante é detectada, o “interruptor de morte” pode vir a ser ligado no citoplasma e diversas ferramentas de execução passam a ser então mobilizadas no citossol. Os eventos assim iniciados logo repercutirão no núcleo (no DNA nuclear) e um programa de suicídio celular é ativado.

No final do processo, o DNA e os demais constituintes moleculares da célula serão gradualmente empacotados em vesículas (corpos apoptóticos), onde serão desmontados e reciclados dentro do próprio ambiente celular, e sem que haja comprometimento ou dano sobre as demais células do tecido. Desse modo, se uma ou mais células não funcionar normalmente ou proliferar descontroladamente (o que é evidenciado por forças de **atrito**) ou ainda, se não **reconhecer** o seu ambiente (por exemplo, não aderindo, não migrando, ou não **interagindo**, com suas congêneres) elas seriam detectadas e suprimidas do organismo, por meio da apoptose.

De que modo é executado o repertório da sinalização pró-apoptótica e antiapoptótica? Os dois principais compartimentos envol-

vidos na execução da apoptose são a **membrana plasmática** (onde existem ambos: receptores envolvidos na sobrevivência e na indução da morte) e organelas, como as **mitocôndrias**. Adicionalmente, outros compartimentos podem ser resultado do processo, como o **retículo endoplasmático**.

Diversos sinais pró-apoptóticos iniciam uma cascata de ativação dos respectivos receptores. Isto desencadeia o recrutamento de proteínas que formam um conjunto cada vez maior de **sinais indutores** de morte celular, culminando na dimerização e ativação de uma sequência de isoformas de enzimas **caspases** (uma família de **proteases** - específicas de morte celular).

A decisão de “vida ou morte” da célula é uma verdadeira “via de mão-dupla” de sinalizações simultâneas. Ou seja, concomitantemente aos **eventos pró-apoptóticos** pode ser desencadeada uma cascata de **sinalização antiapoptótica**, por meio da ativação de diversas outras classes de moléculas.

Foi observado em experimentos com culturas que o tratamento com diversos tipos celulares com altas concentrações de óxido nítrico pode lesar as células e levá-las à morte. O óxido nítrico parece matar as células ao formar ânions peroxinitrito. É importante notar, que uma grande quantidade desses ânions leva rapidamente à morte **necrótica**, enquanto pequenas quantidades promoveria apoptose (Quadro 1).

Quadro 1: Diferenças entre os processos de apoptose e necrose.

Diferenças entre os processos de apoptose e necrose

Apoptose	Necrose
Programa de morte coordenado pela célula (demanda várias horas);	Processo de morte descontrolado (se processa rapidamente);
Atinge células individualmente;	Atinge grupos de células;
Ocorre fragmentação do DNA e perda do contato da célula com células vizinhas;	A célula aumenta de volume de modo anormal (incha);
Ocorre fagocitose dos corpos apoptóticos;	Ocorre lise e liberação do conteúdo celular;

Apoptose	Necrose
Organelas citoplasmáticas permanecem íntegras e o núcleo se condensa e fragmenta;	Organelas citoplasmáticas e núcleo são indistintamente danificados e degeneram-se;
Os lisossomos permanecem intactos;	Os lisossomos são igualmente rompidos (lise);
O processo é dependente de ATP;	O processo independe de ATP;
ocorre ativação de enzimas proteolíticas (caspases, calpaína e endonucleases);	Ocorre degradação inespecífica de substratos proteicos e ácidos nucleicos;
Ocorre stress oxidativo brando;	O stress oxidativo é severo;
É formada uma pequena quantidade de ONOO ⁻ (peroxinitrito).	É formada uma grande quantidade de ONOO ⁻ (peroxinitrito).

De fato, a decisão de “vida ou morte” ou de “suicídio celular”, é em grande parte uma questão de “tempo”, pois depende diretamente da quantidade de resíduos de ADP-ribose acumulados e disponíveis para reparos na célula. Contudo, como essa reação de polimerização consome energia (podendo levar a depleção do estoque de ATP da altura) o sistema “decide” em função do tempo, e das próprias condições das mitocôndrias, se realmente há energia (ATP) suficiente para efetuar o reparo do DNA. Se esta ação for confirmada, silenciam as vias pró-apoptóticas, determinando a sobrevivência da célula. Em caso contrário, ao se depletar o estoque de ATP, acentuando-se o *stress* mitocondrial e do retículo endoplasmático, as vias antiapoptóticas é que silenciam e o processo de morte celular então se conclui, de acordo com a sequência programada.

Resumo

As modificações graduais que ocorrem na **forma** no organismo em desenvolvimento podem ser denominadas genericamente de processos de **morfogênese** e de **organogênese**, os quais, inter-relacionados, resultam do **comportamento celular**. Os **processos morfogenéticos** referem-se às modificações graduais na forma de células, de um tecido ou camada celular (morfogênese). Estes processos de morfogênese resultam na formação de sistemas de órgãos (organogênese), como o sistema nervoso e o cardio-

vascular. A morfogênese externa também é resultado da organogênese (que ocorre no interior do organismo), no transcorrer do desenvolvimento.

As atividades celulares que definem o comportamento celular podem ser relacionadas como **mecanismos celulares**, os quais em conjunto, viabilizam os processos de morfogênese dos diversos tecidos do corpo, conferindo aos mesmos, gradualmente, a forma e a função específicas. Os mecanismos celulares envolvidos na morfogênese, organogênese e maturação de uma estrutura, órgão ou sistema consistem na **proliferação** (divisão celular), **adesão**, **migração**, **diferenciação** e **metabolismo** celular, além da morte celular programada (**apoptose**) e da **indução** embrionária (reconhecimento e ou sinalização celular extra e intra). Esses mecanismos, que constituem a base do comportamento celular, formam um elo entre a **ação gênica** e a efetivação dos processos de desenvolvimento.