

ATIVIDADE 4 – BLOCO 4

EVENTOS CELULARES E MOLECULARES DO DESENVOLVIMENTO

Autoria:

Evelise Maria Nazari (UFSC)

Helena Araújo (UFRJ)

Objetivos:

- Reconhecer os eventos celulares inerentes e fundamentais para o desenvolvimento embrionário;
- Identificar as principais moléculas de sinalização celular reconhecidas durante o desenvolvimento;
- Caracterizar as células tronco embrionárias e seu potencial de diferenciação.

Os eventos celulares, como proliferação, diferenciação, migração, reconhecimento, diferenciação, adesão e morte por apoptose, ocorrem de forma sequenciada e integrada durante as etapas/fases do desenvolvimento animal (clivagem, blastulação, gastrulação, neurulação, morfogênese e organogênese). Assim, é fundamental para a compreensão da Biologia do Desenvolvimento saber identificar/caracterizar os eventos celulares envolvidos na aquisição da multicelularidade, na formação e diferenciação dos folhetos embrionários, bem como na modelagem das diferentes estruturas e órgãos dos embriões. Em conjunto, os eventos celulares que ocorrem durante o desenvolvimento contribuem para a aquisição da funcionalidade dos tecidos, órgãos e sistemas orgânicos.

- Diferenciação Celular

A diferenciação celular é um evento fundamental pois é através dela que se formam os diferentes tipos celulares, organizados em tecidos e, portanto, a origem dos órgãos e sistemas. Assim, vamos aprender um pouco mais sobre a diferenciação celular, analisando os experimentos realizados com anfíbios (*Xenopus*) pelo pesquisador britânico John Gurdon, em artigo publicado em 1962. Após discutir os resultados do artigo vamos refletir sobre as células tronco.

- Sinalização Celular

Desde a segunda metade do século XX, muitos estudos sobre a diferenciação celular vêm sendo realizados, considerando que, para que a morfogênese e organogênese ocorram de acordo com o padrão esperado para cada espécie, há mecanismos complexos, os quais são regulados e altamente conservados nos grupos animais. Neste contexto, destaca-se a **sinalização celular**, evento fundamental que

envolve a comunicação entre as células e que estimula ou inibe os eventos celulares mencionados no parágrafo anterior (Figura 1).

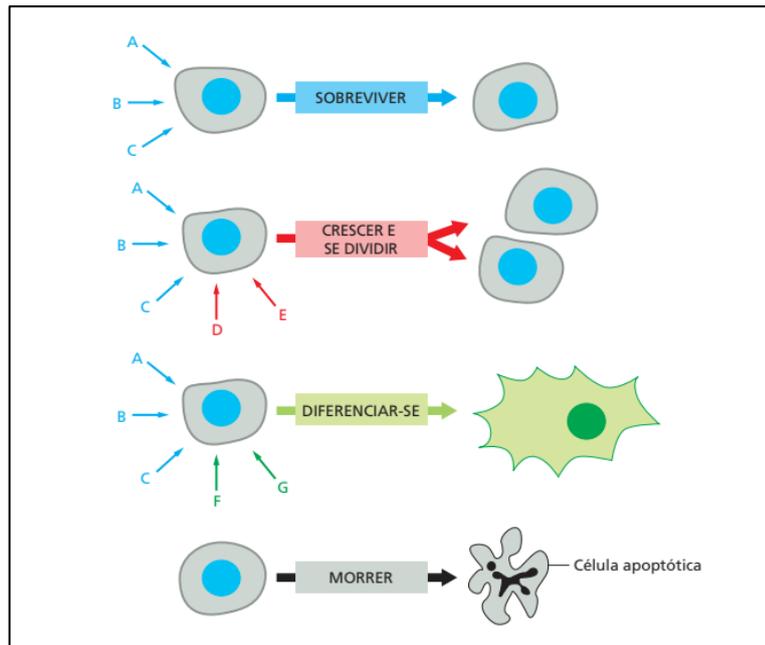


Figura 1 - A célula animal depende de múltiplos sinais extracelulares

Cada tipo celular exibe um conjunto de receptores que a torna capaz de responder a um conjunto correspondente de moléculas de sinalização produzidas por outras células. Essas moléculas de sinalização agem em várias combinações para regular o comportamento da célula. Como está mostrado na figura, uma célula requer múltiplos sinais para sobreviver (setas azuis), e sinais adicionais para crescer e se dividir (setas vermelhas) ou se diferenciar (setas verdes). Se a célula for privada dos sinais de sobrevivência apropriados, ocorre a apoptose. Apesar de não mostrado, algumas moléculas de sinalização extracelular atuam na inibição destes e de outros comportamentos celulares, ou mesmo na indução do apoptose. Fonte: Alberts, 2019 (fig. 15-4).

A comunicação entre as células é realizada por moléculas que são sintetizadas ou estão posicionadas de maneira geral na membrana celular. Assim, durante a sinalização celular são reconhecidas as células que produzem o sinal (proteína) e as células que reconhecem o sinal (presença de receptores específicos dispostos na superfície da célula que recebe o sinal) (Figura 2).

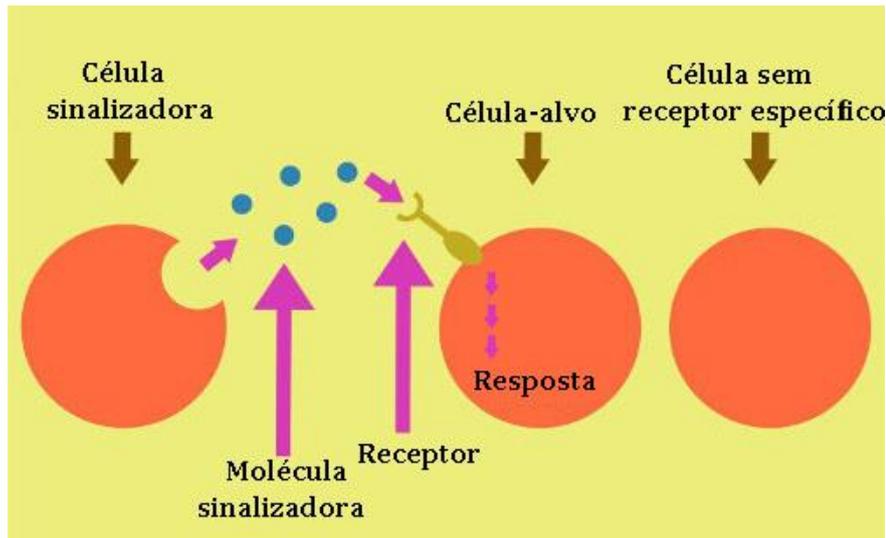


Figura 2:

<https://mundoeducacao.uol.com.br/biologia/sinalizacao-celular.htm>

1) Elaborar uma legenda autoexplicativa, que contemple todos os elementos apresentados na figura 2.

- Etapas da Sinalização Celular

A sinalização pode ser dividida em cinco etapas (Figura 3):

- 1- Síntese e liberação da molécula sinalizadora (proteína) pela célula sinalizadora;
- 2- Transporte da molécula sinalizadora até a célula-alvo;
- 3- Célula-alvo reconhece a molécula sinalizadora por meio de receptores transmembrana na sua superfície celular;
- 4- Um sinal é emitido no domínio intracitoplasmático do receptor da célula-alvo;
- 5- Ativação de novas proteínas no citoplasma da célula-alvo, que geram uma resposta celular, por meio da ativação de fatores de transcrição.

2) Identificar na Figura 2 as cinco etapas acima descritas.

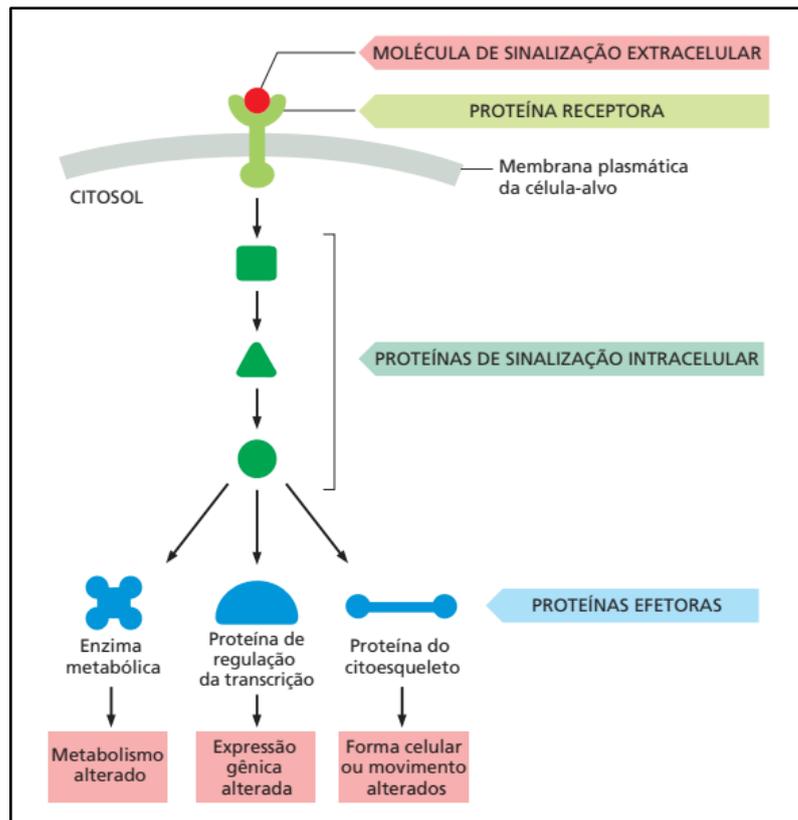


Figura 3: Vias de sinalização intracelular simples, ativada por uma molécula de sinalização extracelular.

A molécula de sinalização geralmente se liga a uma proteína receptora que está inserida na membrana plasmática da célula alvo. O receptor ativa uma ou mais vias de sinalização intracelular, envolvendo uma série de proteínas de sinalização. No final, uma ou mais dessas proteínas alteram a atividade de proteínas efetoras, modificando assim o comportamento da célula. Fonte: Alberts, 2019 (fig.15.1).

- Como atua a sinalização celular na morfogênese embrionária?

Há três tipos básicos de sinalização celular observados durante o desenvolvimento: (i) sinalização parácrina, (ii) sinalização autócrina e (iii) sinalização justácrina (Figura 4), para que a célula-alvo adquira um novo fenótipo.

Parácrina - tipo de sinalização, na qual as células se comunicam em distâncias relativamente curtas, por meio da condução das moléculas sinalizadoras pela matriz extracelular. Esse tipo é considerado o mais comum, sendo que os sinais parácrinos (moléculas sinalizadoras) são reconhecidos por receptores na membrana plasmática da célula-alvo.

Justácrina - a sinalização ocorre através das junções comunicantes, pequenos canais que conectam diretamente células vizinhas. Estes canais cheios de água permitem que pequenas moléculas sinalizadoras se difundam entre as duas células.

Autócrina – tipo de sinalização onde os receptores estão na superfície da célula ou, dependendo do tipo de sinal, em receptores dentro da célula. A sinalização autócrina é importante durante o desenvolvimento, pois reforça a identidade correta da célula.

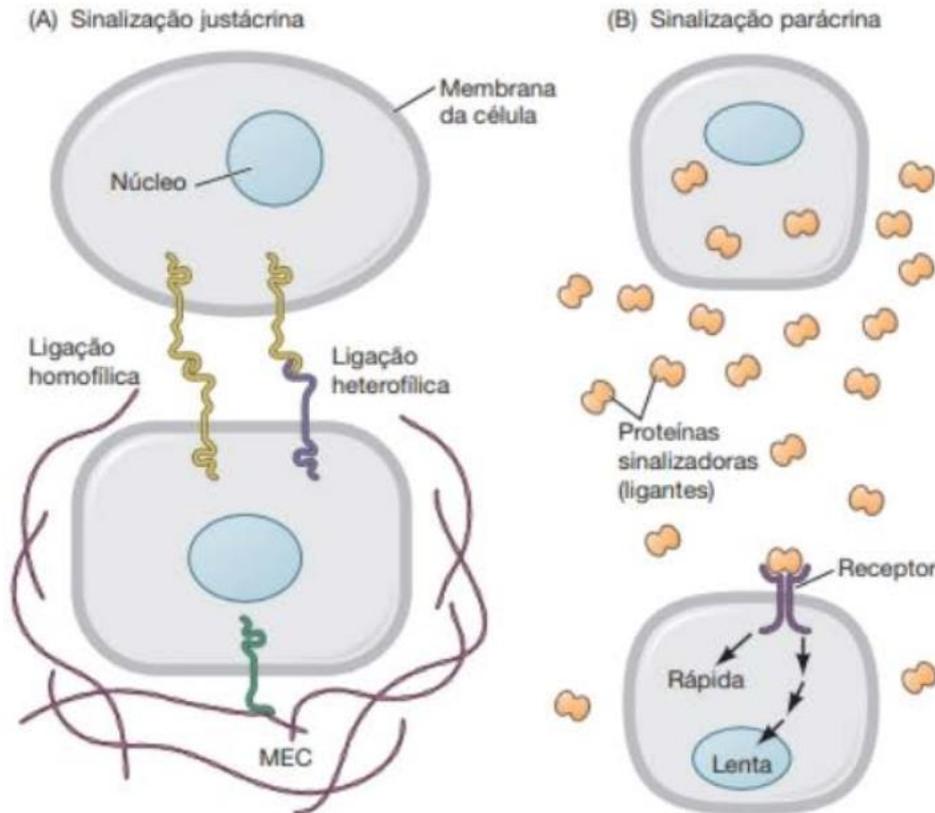


Figura 4: Os tipos de comunicação célula a célula local e a longa distância.

(A) A sinalização celular local é feita por receptores de membrana que se ligam a proteínas na matriz extracelular (EMC) ou diretamente a receptores de uma célula vizinha, em um processo chamado de sinalização justácrina. (B) Um mecanismo para sinalização a longa distância é a sinalização parácrina, em que uma célula secreta uma proteína sinalizadora (ligante) no ambiente e por uma distância de muitas células. Apenas as células que expressam o receptor correspondente a esse ligante podem responder, seja rapidamente, por meio de reações químicas no citosol, ou mais lentamente, por meio de processos no processamento de expressão gênica e proteica. Fonte: Gilbert, 2019 (fig. 4.1).

Como acima afirmado, as moléculas envolvidas na comunicação célula-célula são geralmente proteínas e podem ser denominadas de moléculas sinalizadoras ou **morfógenos** ou ligante, pois podem determinar o fenótipo de uma célula.

As células expostas a altas quantidades de morfógenos se diferenciam de maneira distinta daquelas células expostas a baixas quantidades de morfógenos. Os morfógenos

estão em maior concentração na microrregião mais próxima das células que os produzem e à medida que se difundem pela matriz extracelular, torna-se menos concentrados. Assim, surgem os **gradientes de concentração** dessas moléculas (Figura 5).

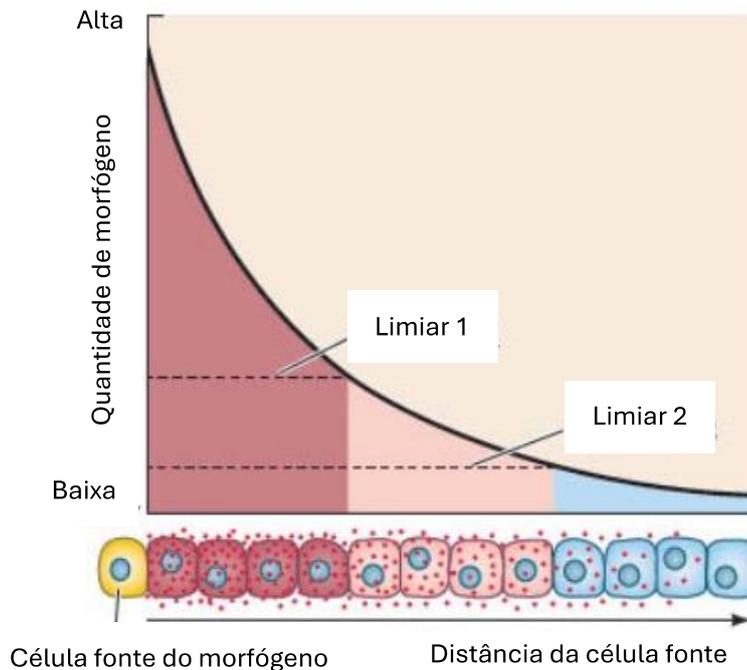


Figura 5 – Diferenciação de células por gradiente de morfógeno.

Um fator parácrino morfogenético (pontos vermelhos) é secretado a partir de células fonte (em amarelo) e forma um gradiente de concentração dentro do tecido responsivo. As células expostas ao morfógeno acima do limiar 1 ativam certos genes (rosa forte). As células expostas a concentrações intermediárias (entre o limiar 1 e 2) ativam um conjunto diferente de genes (rosa pálido) e também inibem os genes induzidos a concentrações mais altas. As células encontrando baixas quantidades de morfógeno (abaixo do limiar 2) ativam o terceiro conjunto de genes (em azul). Fonte: Gilbert, 2019 (fig.4,22).

Exemplificando as famílias de moléculas sinalizadoras (morfógenos)

As moléculas de sinalização (proteínas) pertencem às famílias **FGF, Hedgehog, Wnt e BMP** (Quadro 1), que podem induzir a diferenciação (fenótipo), dependendo de suas concentrações. A atuação conjunta dessas moléculas é responsável pela diversidade de tipos celulares durante o desenvolvimento embrionário.

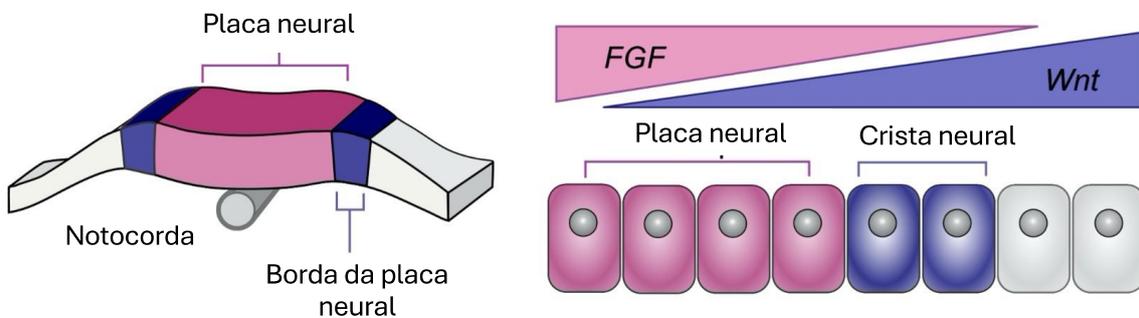
Quadro 1:

Famílias moléculas sinalizadoras	Exemplos de atuação
Fator de Crescimento de Fibroblasto (FGF)	Diferenciação mesoderma, indução SN, formação de membros
Superfamília TGF- β , incluindo a família TGF- β , a família activina, a família da proteína morfogenética do osso (BMP), as proteínas Nodal e várias outras proteínas relacionadas	Diferenciação do mesoderma, indução do sistema cardiovascular,...
Família Hedgehog	Sinalização posicional tubo neural e membros
Família Wnt	Estabelecimento eixo dorso-ventral e desenvolvimento de membros

Fonte: modificado de Wolpert, 2018

3) Analise a figura abaixo e explique a seguinte afirmativa: A atuação conjunta de moléculas sinalizadoras é responsável pela diversidade de tipos celulares, durante o desenvolvimento embrionário.

4) Qual tipo celular está representado na figura abaixo pela cor cinza claro? Qual condição de gradiente de molécula que define esse fenótipo celular?



Fonte: Jacqueline Copeland and Marcos Simões-Costa (2021).

THE NODE The community site for and by developmental and stem cell biologists

Home About Events Jobs Archive Resources Network

Home / Research / Reshaping morphogen gradients, one miRNA ...

Reshaping morphogen gradients, one miRNA at a time

Posted by [Marcos Simoes-Costa](#), on 15 March 2021

Jacqueline Copeland and Marcos Simoes-Costa

Department of Molecular Biology and Genetics, Cornell University, Ithaca, NY, USA

Referências:

ALBERTS, B. *Biologia Molecular da Célula*, 6ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

GILBERT, S.F. *Biologia do Desenvolvimento*, 11ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

Gurdon, J.B. The Development Capacity of Nuclei taken from Intestinal Epithelium Cells of Feeding Tadpoles. *J. Embryol. Exp. Morph.* 10 (4), 1962.

Wolpert, L; Tickle, C; Aria, A.M. *Principles of Development*. 6ª ed. Londres: Oxford, 2019.