

## Biologia do Desenvolvimento v. 2.0

Carlos E. Winter - e-mail: [cwinter@icb.usp.br](mailto:cwinter@icb.usp.br)

| AULA  | SLIDES  | OBJETIVOS                   |
|---|---|-----------------------------|
|   |   | <b>Glossário</b> (600K)     |
| História e conceitos básicos                      | aula_01.ppt (~3.0MB)  | objetivos_aula_01.pdf (43K) |
| Plano Básico do corpo de Drosófila I              | aula_02.ppt (~3.0 MB)<br>filme (~4.0MB)   | objetivos_aula_02.pdf (56K) |
| Plano Básico do corpo de Drosófila II             | aula_04.ppt (~3.0 MB)<br>aula_06.ppt (~4.0 MB)  | objetivos_aula_04.pdf (55K) |
| Nematóides, ouriços-do-mar, ascídias, mixomicetos | Filmes: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Movimentos grânulos P de <i>C. elegans</i></li> <li>▪ Desenvolvimento de <i>C. elegans</i></li> <li>▪ Gastrulação ouriço-do-mar -&gt; 1</li> <li>▪ Gastrulação ouriço-do-mar -&gt; 2</li> <li>▪ <i>D. discoideum</i>: migração da lesma</li> <li>▪ <i>D. discoideum</i>: culminação</li> </ul> | objetivos_aula_06.pdf (55K) |
| Morfogênese: mudança de forma no embrião inicial  | aula_09.ppt (~4.0 MB)<br>Gastrulação <i>Xenopus</i> (~2.0 MB)   | objetivos_aula_09.pdf (55K) |
| Diferenciação celular e células-tronco            | aula_10.ppt (~2.0 MB)   | objetivos_aula_10.pdf (59K) |
| Organogênese                                      | aula_12.ppt (~3.7 MB)   | objetivos_aula_12.pdf (55K) |
| Células germinativas, fertilização e sexo         | aula_14.ppt (~5.0 MB)   | objetivos_aula_14.pdf (58K) |
| Evolução e Desenvolvimento                        | aula_16.ppt (~3.0 MB)   | objetivos_aula_16.pdf (56K) |

**Livro Texto:** WOLPERT, L. et al. (2007) Principles of Development - 3rd. Edition - Oxford University Press - ISBN: 0-19-927536-X

<http://www.cecm.usp.br/~cwinter/aulas/>

## Vejam os artigos na página

<http://www.cecm.usp.br/~cwinter/aulas/artigos/>

### Artigos Complementares - 2015

[Matemática, Biologia & Física](#) <- Leia este artigo

[Life is Physics](#) <- E este também!

|  |
|--|
| <a href="#">1. The Renaissance of Developmental Biology</a>  |
| <a href="#">2. The evolutionary diversity of insect retinal mosaics: common design principles and emerging molecular logic</a> |
| <a href="#">3. Deciphering Complexity in Biology: Induction of Embryonic Cell Differentiation by Morphogen Gradients</a>       |
| <a href="#">4. Paeon to a founder of heredity</a>  |
| <a href="#">5. Programming the <i>Drosophila</i> embryo</a>  |
| <a href="#">6. An unusual role for doublesex in sex determination in the dipteran <i>Sciara</i></a>                            |

## Cronograma 2015

| AULA | DIA        | ASSUNTO   |
|------|------------|---|
| 01   | 05/10 (2a) | História e conceitos básicos                      |
| 02   | 07/10 (4a) | DISCUSSÃO + prova 1 ←                             |
| 03   | 14/10 (4a) | Plano Básico do corpo de Drosófila I              |
| 04   | 19/10 (2a) | DISCUSSÃO + prova 2 ←                             |
| 05   | 21/10 (4a) | Plano Básico do corpo de Drosófila II             |
| 06   | 26/10 (2a) | DISCUSSÃO + prova 3 ←                             |
| 07   | 04/11 (4a) | Nematóides, ouriços-do-mar, ascídias, mixomicetos |
| 08   | 09/11 (2a) | DISCUSSÃO + prova 4 ←                             |
| 09   | 11/11 (4a) | Morfogênese: mudança de forma no embrião inicial  |
| 10   | 16/11 (2a) | DISCUSSÃO + prova 5 ←                             |
| 11   | 18/11 (4a) | Diferenciação celular e células-tronco            |
| 12   | 23/11 (2a) | DISCUSSÃO + prova 6 ←                             |
| 13   | 25/11 (4a) | Organogênese                                      |
| 14   | 30/11 (2a) | DISCUSSÃO + prova 7 ←                             |
| 15   | 01/12 (3a) | Células germinativas, fertilização e sexo         |
| 16   | 02/12 (4a) | Evolução e Desenvolvimento                        |
| 17   | 07/12 (2a) | DISCUSSÃO (aula 15) + prova 8 ←                   |
| 18   | 09/12 (4a) | DISCUSSÃO (aula 16) + prova 9 ←                   |

Wolpert et al:

| CAPÍTULO | TÍTULO  | NÚMERO DE PP. | AULAS    | AULAS    |
|----------|---|---------------|----------|----------|
| 1        | História e conceitos básicos  | 30 pp.        | 1        |          |
| 2        | Desenvolvimento do plano básico do corpo de Drosófila   | 58 pp.        | 2        |          |
| 3        | Padrão do plano do corpo vertebrado I: eixos e camadas germinativas                                 | 60 pp.        | -        | 2        |
| 4        | Padrão do plano do corpo vertebrado II: os somitos e o início do desenvolvimento do sistema nervoso | 36 pp.        | -        | 4        |
| 5        | Desenvolvimento de nematóides, ouriços-do-mar, ascídias e mixomicetos                               | 40 pp.        | 1        |          |
| 6        | Desenvolvimento de plantas  | 32 pp.        | -        | 4        |
| 7        | Morfogênese: mudança de forma no embrião inicial  | 40 pp.        | 1        |          |
| 8        | Diferenciação celular e células-tronco  | 42 pp.        | 1        |          |
| 9        | Organogênese  | 48 pp.        | 1        |          |
| 10       | Desenvolvimento do sistema nervoso  | 34 pp.        | -        | 4        |
| 11       | Células germinativas, fertilização e sexo   | 30 pp.        | 1        |          |
| 12       | Crescimento e desenvolvimento pós-embriológico  | 24 pp.        | -        | 4        |
| 13       | Regeneração   | 22 pp.        | -        | 4        |
| 14       | Evolução e Desenvolvimento  | 28 pp.        | 1        |          |
|          | <b>TOTAL</b>  |               | <b>9</b> | <b>7</b> |

## Aula 01

### História e conceitos básicos

QUARTA-FEIRA, 24 DE MARÇO DE 2010 | **Vida** | A19

CHINA DAILY



ção do medicamento para disfunção erétil. Para o Instituto Nacional de Propriedade Industrial (Inpi), a fórmula e o processo de fabricação do Viagra caem em domínio público no Brasil no próximo dia 20 de junho, mas a companhia americana conseguiu na Justiça o direito de manter a patente até 7 de junho de 2011. O julgamento do

recurso do INPI para declarar extinta a patente este ano está marcado para hoje, no Superior Tribunal de Justiça (STJ).

#### GENÉTICA

### Menino com 16 dedos nos pés é operado

Um menino chinês de 6 anos, com 16 dedos nos pés e 15 nas

mãos, tinha marcada para ontem, em Shenyang, na província de Liaoning, cirurgia para corrigir a má-formação, causada por mutação genética. /REUTERS

#### SAÚDE

### Estudo sobre câncer de rim busca voluntários

O Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Icesp) busca voluntários com câncer de rim para estudos de eficiência de novas drogas. Os interessados devem ligar para (11) 3893-2652.

#### EDUCAÇÃO

### Programa que ensina nutrição é ampliado

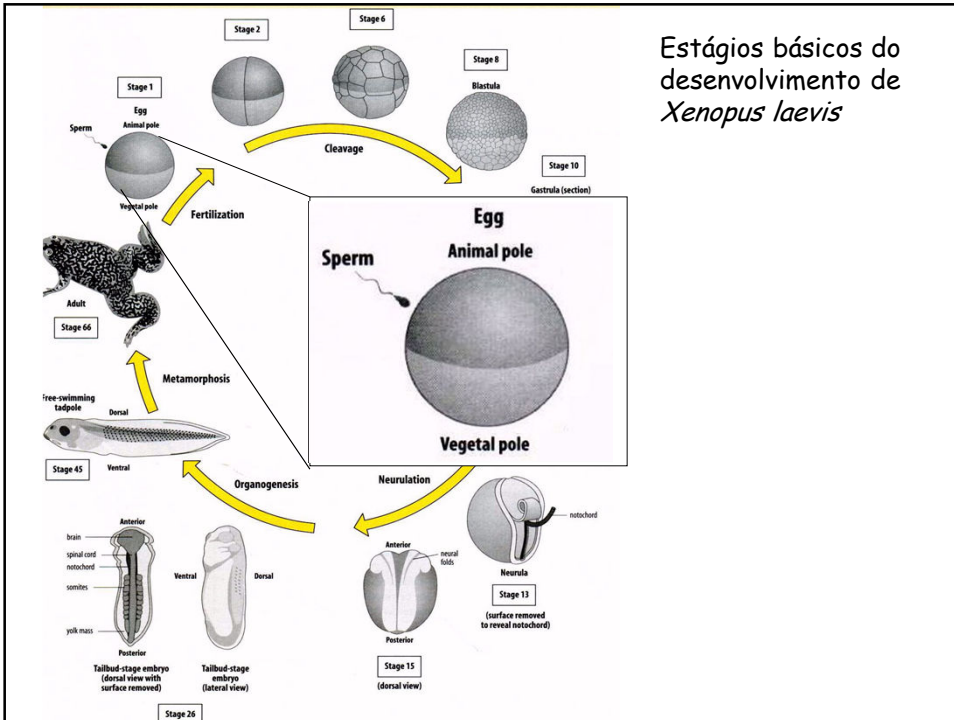
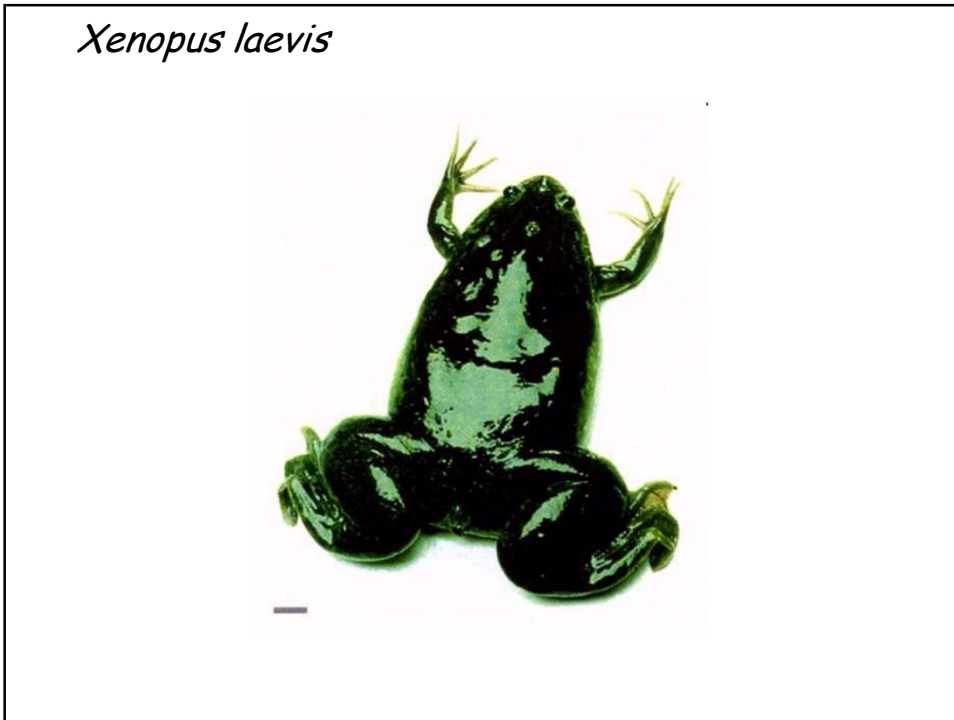
O governador José Serra assina hoje decreto que amplia o programa Consciência Alimentar, que dá cursos a crianças de 5 a 6 anos nas escolas municipais da capital, para todo o Estado.

**Perguntas que devem ser respondidas para entender como um organismo multicelular surge a partir de uma única célula:**

1. Como as células, que surgem da divisão do ovo fertilizado, ficam diferentes umas das outras?
2. Como elas se organizam em estruturas como membros e cérebros?
3. O que controla o comportamento de células individuais para que surjam padrões tão organizados?
4. Como os princípios de organização do desenvolvimento estão embutidos dentro do ovo, e em particular dentro do material genético?

*Drosophila melanogaster*





## História da Embriologia

**Hipócrates** - Grécia - século 5 AEC

Calor, umidade e solidificação

**Aristóteles** - Grécia - século 4 AEC

Como o embrião se forma:

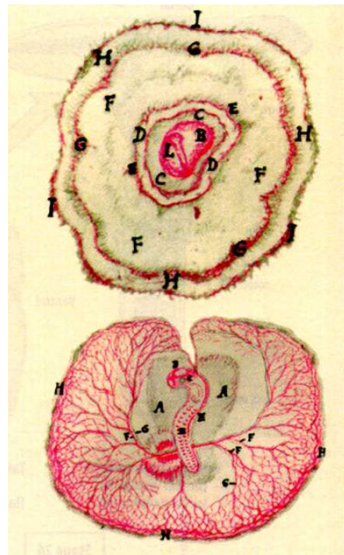
- a. Preformado -> só cresce
- b. Epigênese -> novas estruturas surgem progressivamente - "entrelaçamento de uma rede" ←

## Embriogênese segundo Aristóteles:

1. "Coagulação" da semente feminina sob ação da semente masculina
2. O "coágulo" se estrutura por ação do calor e do frio (qualidades ativas) que modificam a consistência das diferentes partes, principalmente secando-as mais ou menos (a umidade e a secura são qualidades passivas).
3. O todo é "comandado" pela alma nutritiva que preside a embriogênese.

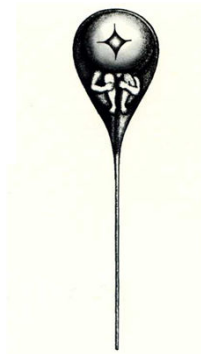
Pichot A (1993) - *Histoire de la notion de vie* - Gallimard - p.117

Século XVII



Descrição de um embrião de galinha por Marcello Malpighi em 1673

Malpighi acreditava na preformação





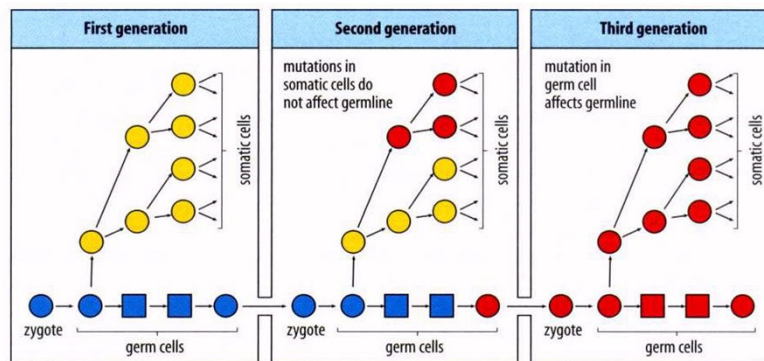
Teoria celular entre 1820 e 1880 -> mudou tudo!

Botânico alemão Matthias Schleiden

Fisiologista alemão Theodor Schwann

Organismos multicelulares -> comunidades de células

August Weismann -> século XIX - soma e germe



### OBSERVAÇÃO:

Ôvo fertilizado de ouriço-do-mar possui dois núcleos

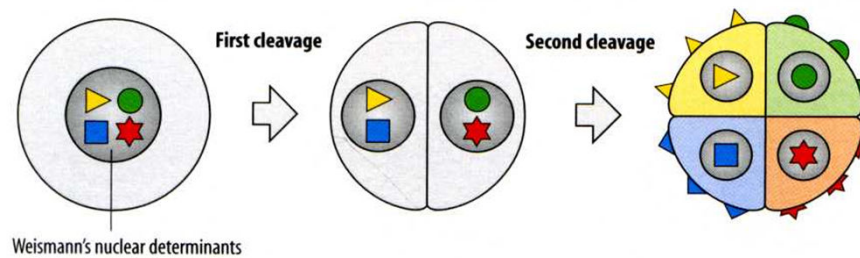
### Final do século XIX

Cromossomos no núcleo do ovo fertilizado - o ZIGOTO -  
derivados dos pais.

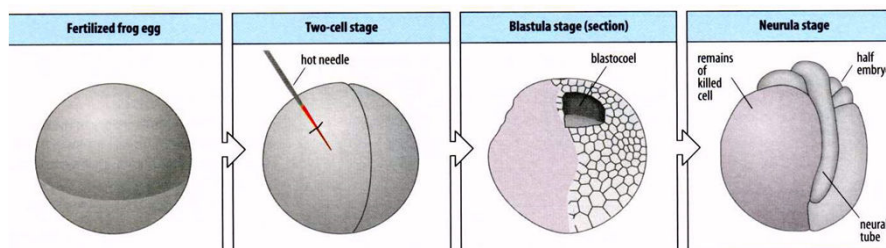
Mitose - meiose - diplóide - haplóide



## Determinantes de Weismann - 1880s



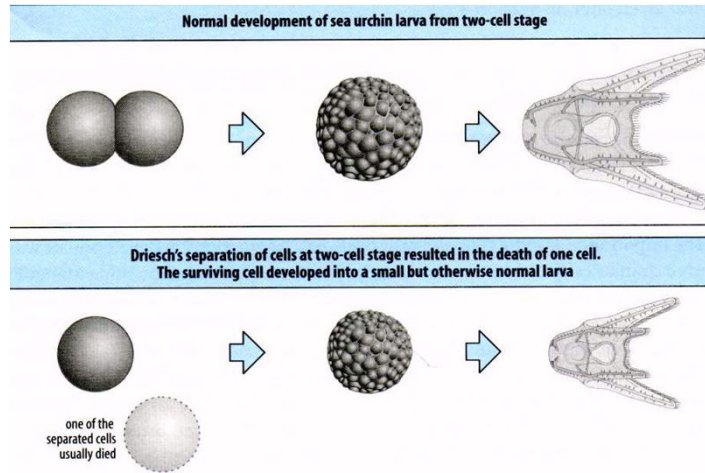
## Wilhelm Roux - embriologista alemão - final dos 1880s



A célula restante se transforma numa meia larva bem formada

**Conclusão:** "o desenvolvimento da rã se baseia num mecanismo de mosaico, as células têm caracteres e destino determinado em cada clivagem"

## Hans Driesch - repetiu experimentos em ouriço-do-mar

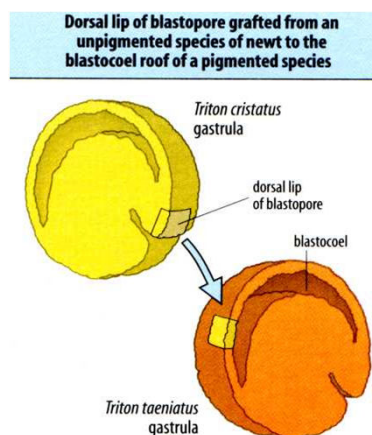


**Conclusão:** demonstração do processo conhecido como **REGULAÇÃO**

Regulação -> interação célula-célula

Estabelecido somente com definição de **INDUÇÃO** = uma célula ou tecido dirige o desenvolvimento de outro tecido vizinho.

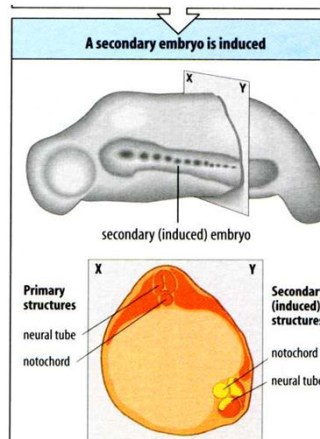
**1924** - Hans Spemann e sua aluna de doutorado Hilde Mangold - realizaram experimentos de transplante em embriões de anfíbios



Regulação → interação célula-célula

Estabelecido somente com definição de **INDUÇÃO** = uma célula ou tecido dirige o desenvolvimento de outro tecido vizinho.

**1924** - Hans Spemann e sua aluna de doutorado Hilde Mangold - realizaram experimentos de transplante em embriões de anfíbios



Organizador de Spemann-Mangold

## Genética e Desenvolvimento

1909 - Genótipo e Fenótipo → botânico dinamarquês Wilhelm Johannsen



Gêmeos idênticos diferem devido a influências ambientais

1940s - genes codificam proteínas

1960s - alguns genes codificam proteínas que controlam a atividade de outros genes.

**Desenvolvimento é estudado principalmente pela seleção de organismos modelo**

*Xenopus laevis*  
*Mus musculus*  
*Gallus gallus*  
*Danio rerio*

*Drosophila melanogaster*  
*Caenorhabditis elegans*

*Strongylocentrotus purpuratus*

*Arabidopsis thaliana*

O principal objetivo da biologia do desenvolvimento é compreender como os genes controlam o desenvolvimento embrionário

**GENES HOMÓLOGOS**

Primeiros genes do desenvolvimento foram identificados como mutações espontâneas

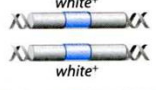

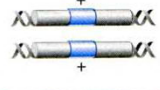

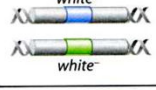

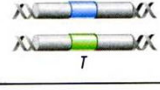


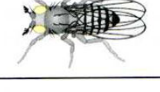
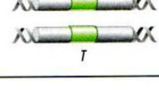

Em espécies diplóides uma cópia de cada gene vem do macho e outra da fêmea. **ALELO**

Mutações nesses genes são classificadas como **dominantes** ou **recessivas**.

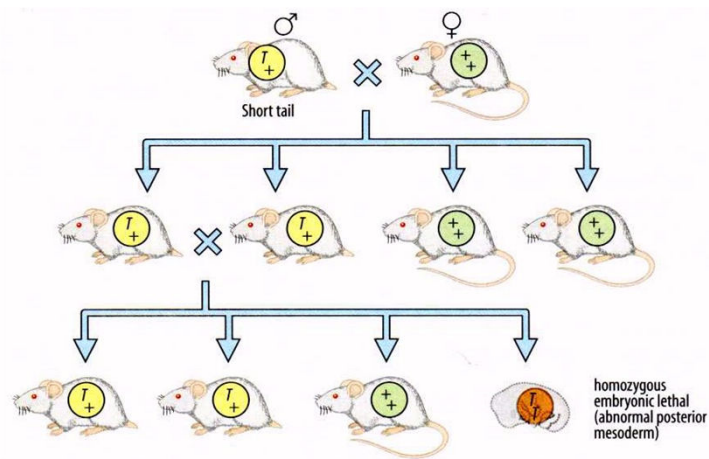
As duas cópias podem ser iguais = **homozigoto**

As duas cópias são diferentes = **heterozigoto**

## TIPOS DE MUTAÇÕES

| Recessive mutation (e.g. <i>white</i> <sup>-</sup> )   |   | Semi-dominant mutation (e.g. <i>Brachyury</i> )  |  |
|--|---|--|--|
| Genotype   | Phenotype   | Genotype   | Phenotype  |
| wild type<br><i>white</i> <sup>+</sup><br><br><i>white</i> <sup>+</sup>             | normal<br>     | wild type<br>+<br><br>+                         | normal<br>           |
| heterozygous mutation<br><i>white</i> <sup>+</sup><br><br><i>white</i> <sup>-</sup> | normal<br>     | heterozygous mutation<br>+<br><br><i>T</i>      | deformed tail<br>    |
| homozygous mutation<br><i>white</i> <sup>-</sup><br><br><i>white</i> <sup>-</sup>   | white eyes<br> | homozygous mutation<br><i>T</i><br><br><i>T</i> | embryonic lethal<br> |

O gene *Brachyury* foi mapeado por técnicas de genética clássica



**Conceitos Básicos para  
compreensão do Desenvolvimento**

**Development into a multicellular organism is the most complicated fate a single living cell can undergo; in this lies both the fascination and the challenge of developmental biology.**

Genes -> onde e quando proteínas são sintetizadas

Atividade gênica -> redes intracelulares de interações entre proteínas e genes e entre proteínas e proteínas -> propriedades das células

Capacidade das células de comunicar e responder a outras células de maneira específica -> **interações célula-célula**

**Desenvolvimento envolve:**

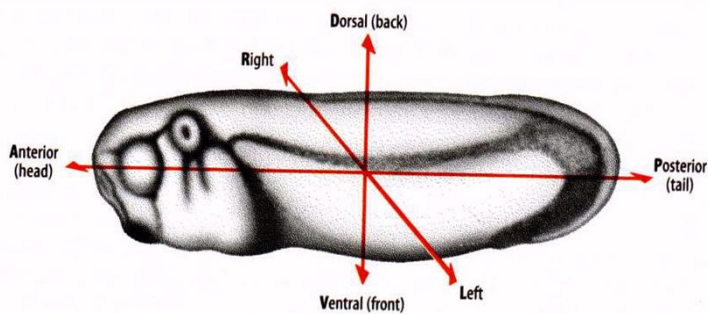
- 1. Divisão celular**
- 2. Emergência do padrão**
- 3. Mudança de forma**
- 4. Diferenciação celular**
- 5. Crescimento**

1. Clivagem -> divisão do ovo fertilizado em muitas células menores

2. Formação do padrão -> desenvolvimento de uma estrutura ordenada. Como a célula "sabe" que será um braço ou dedos.



Montagem do plano do corpo -> definir os principais eixos



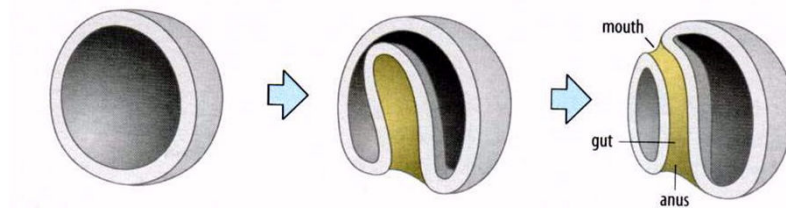
Alocação de células às diferentes camadas germinativas

Animais triploblásticos

| Germ layers |  |                         |
|-------------|--|-------------------------|
| Dorsal      | Vertebrates                            | Insects Dorsal          |
|             |  |                         |
| Ventral     |  | Ventral                 |
| Germ layers | Organs                                 |                         |
| Endoderm    | gut, liver, lungs                      | gut                     |
| Mesoderm    | skeleton, muscle, kidney, heart, blood | muscle, heart, blood    |
| Ectoderm    | skin, nervous system                   | cuticle, nervous system |

### 3. Morfogênese -> embriões sofrem mudanças na forma 3D

**Gastrulação** é a mudança mais importante -> todos os animais sofrem gastrulação -> formação do tubo digestivo e surgimento do plano principal do corpo.



Transforma uma **blástula** oca numa **gástrula** com um buraco no meio

### 4. Diferenciação celular -> células ficam estruturalmente e funcionalmente diferentes umas das outras.

Formação do padrão e diferenciação celular estão intimamente relacionados.

Um braço e uma perna têm essencialmente os mesmos tipos de células.

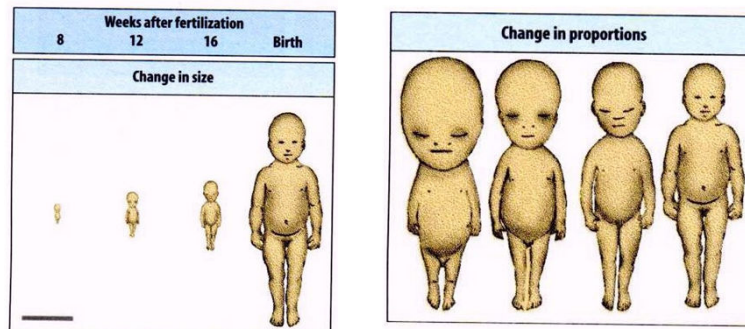
É o padrão que nos torna diferentes de elefantes e chimpanzés.

### 5. Crescimento -> aumento de tamanho

Há pouco crescimento durante o desenvolvimento embrionário.

Inclui:

1. Multiplicação celular
2. Aumento de tamanho celular
3. Depósito de materiais extracelulares -> ossos e conchas



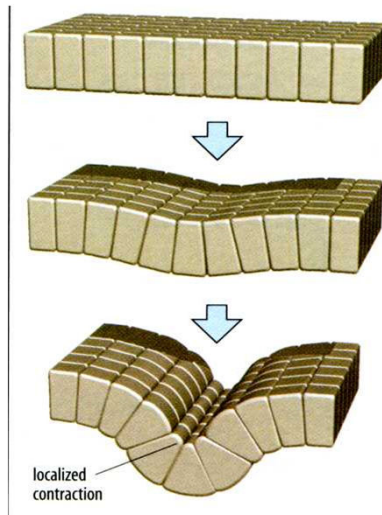
### **Comportamento celular fornece a conexão entre atividade gênica e processos do desenvolvimento**

"The past and current pattern of gene activity confers on a cell a certain state, or identity, at any given time, which is reflected in its molecular organization - in particular which proteins are present."

Comunicação intercelular -> sinalização célula-célula

Alterações de atividade gênica durante o desenvolvimento são essenciais para a formação do padrão. -> o organizador do Spemann é um exemplo disso.

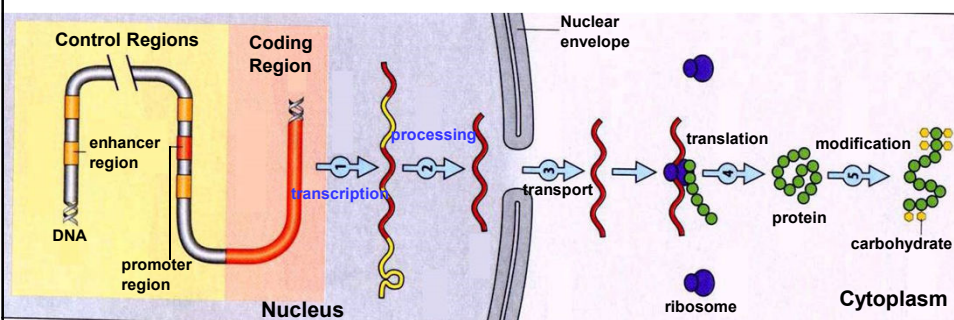
Movimento ou mudança de forma faz as células gerarem forças físicas que levam à morfogênese.



Mais tarde no desenvolvimento, crescimento envolve proliferação, que influencia a forma final. A morte de células (como morte celular programada e apoptose) também faz parte do desenvolvimento.

Como os genes controlam o comportamento celular?

## Genes controlam o comportamento celular especificando que proteínas são produzidas



Alguns genes, como os genes de rRNA e tRNAs não codificam proteínas

Recentemente foi descoberta uma nova categoria de genes que produzem microRNAs (miRNAs), pequenas moléculas que inibem a tradução de mRNAs específicos.

?

**Quantos genes dentro do genoma são genes do desenvolvimento** -> genes necessários especificamente para o desenvolvimento embrionário.

*Drosophila* -> pelo menos 60 genes envolvidos no desenvolvimento do padrão.

*C. elegans* -> 50 genes são necessários para especificar a vulva.

Análise sistemática de aproximadamente 90% dos genes de *C. elegans* mostrou que pelo menos 1722 genes estão envolvidos no desenvolvimento deste nematóide.

Alguns destes genes são utilizados durante toda a vida do organismo, mas outros são ativos somente durante a embriogênese.

**Se:**

As diferenças entre células são geradas por diferenças na atividade gênica que leva à síntese de diferentes proteínas

**Então:**

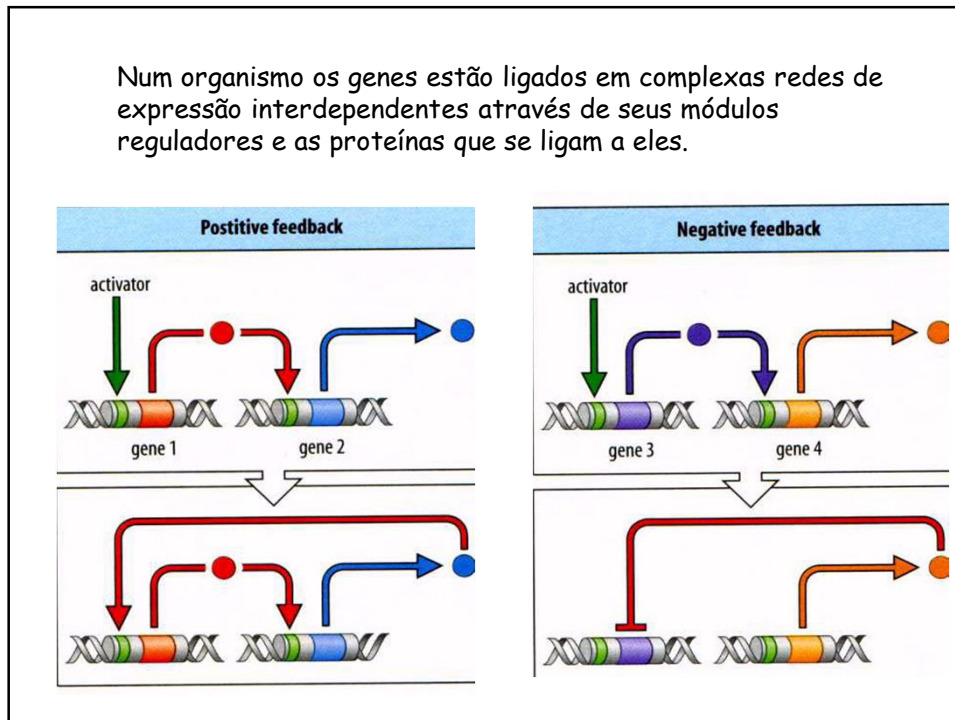
Ligar e desligar os genes nas células corretas no momento correto é crucial para o desenvolvimento.

Os genes não possuem um plano para o desenvolvimento, mas sim um conjunto de instruções (um algoritmo?)

Proteínas reguladoras de genes ou fatores de transcrição, ligam e desligam os genes interagindo com as regiões reguladoras dos genes.

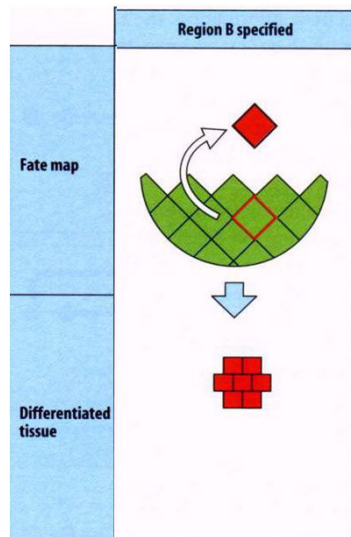
Para evitar expressão em local ou momento errado, genes do desenvolvimento possuem regiões reguladoras extremamente complexas, chamadas **módulos de regulação em cis**

Num organismo os genes estão ligados em complexas redes de expressão interdependentes através de seus módulos reguladores e as proteínas que se ligam a eles.



A expressão gênica é somente o primeiro passo numa cascata de processos celulares que levam a mudanças no comportamento da célula, via biossíntese de proteínas, e assim dirigem o curso do desenvolvimento embrionário.

## O desenvolvimento é progressivo e o destino das células fica determinado em diferentes momentos



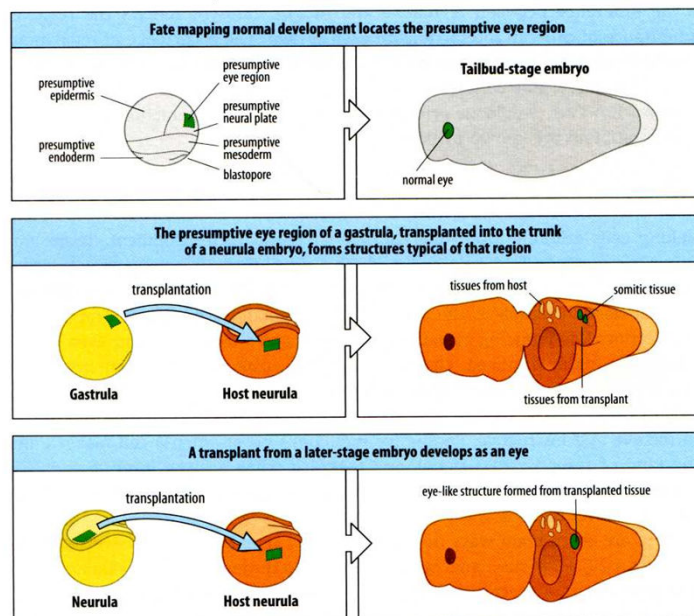
Inicialmente o embrião é dividido em regiões amplas.

As células dentro destas regiões têm seus destinos mais e mais determinados.

**Determinação** é uma mudança estável no estado interno de uma célula.

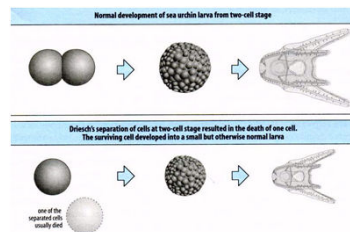
Um grupo de células está **especificado se**, quando isolados e cultivados em ambiente neutro eles se desenvolvem mais ou menos como seu destino final

Estado de determinação das células pode ser demonstrado por experimentos de transplante.

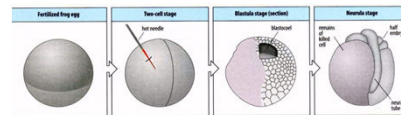




No embrião de ouriço-do-mar mesmo no estágio de duas células as células não estão determinadas → desenvolvimento **regulado**.



Outros embriões possuem células já determinadas em estágios iniciais → desenvolvimento em **mosaico**



Embriões em mosaico possuem pouca interação celular.

Não existem embriões só em mosaico ou só regulados. Há sempre uma mistura dos dois mecanismos.

## Interações indutivas tornam as células diferentes entre si

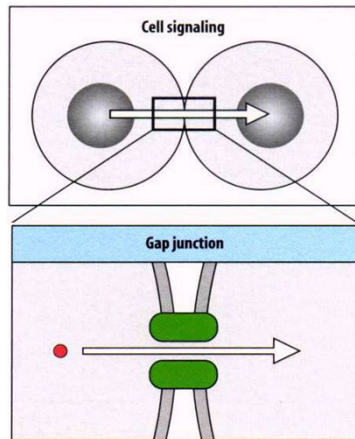
**Indução** ocorre quando um sinal de um grupo de células influencia o desenvolvimento de um grupo adjacente de células.

Há dois tipos de indução:

1. **PERMISSIVA** → uma célula só tem um tipo de resposta a um determinado nível de sinal.

2. **INSTRUTIVA** → células respondem diferentemente a diferentes níveis de sinal.

## Há três tipos principais de sinais indutores entre células

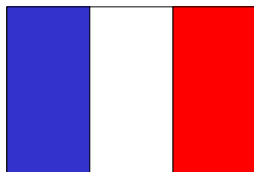


Nesses dois há geralmente uma proteína receptora na membrana que retransmite o sinal por sistemas de sinalização intracelular.

O sistema de sinalização pode alterar a expressão de genes no núcleo → **transdução de sinal**

Para que a célula responda a um sinal é preciso que ela seja **competente**.

## Formação do padrão pode envolver interpretação de informação posicional



Consideremos o padrão da bandeira francesa, que pode existir em diversos tamanhos.

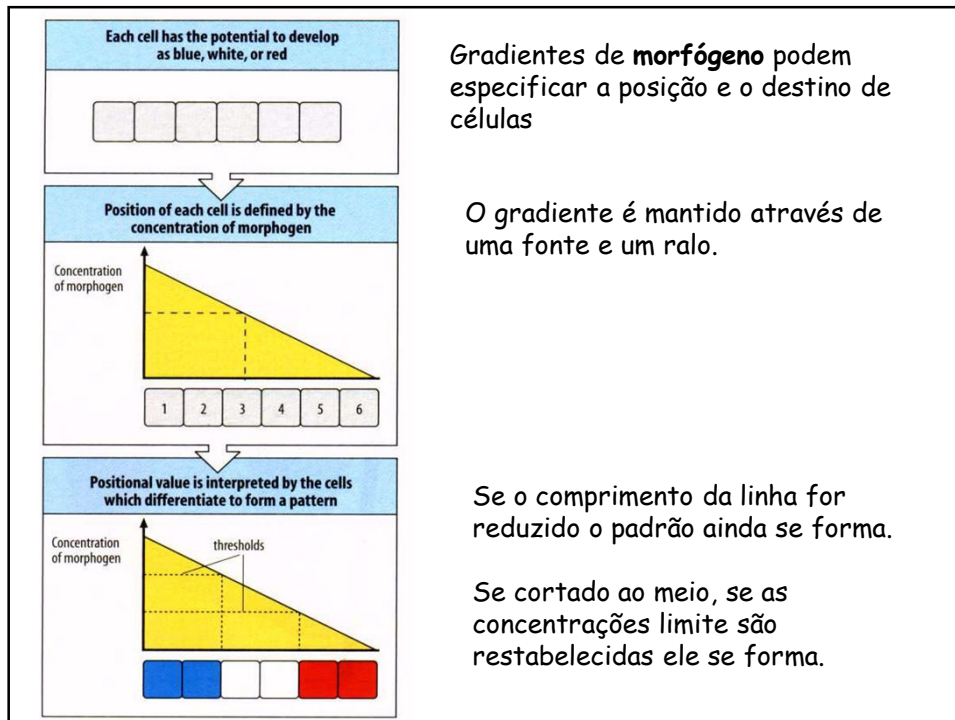
Imagine uma linha de células, em que qualquer uma pode ser azul, branca ou vermelha e com comprimento variável.

Qual mecanismo é necessário para as células originarem uma bandeira francesa?

Cada célula adquire uma **informação posicional**. Isto é, cada célula adquire uma identidade, ou **valor posicional**, relacionado a sua posição.

Após isso as células interpretam esta informação diferenciando-se de acordo com seu programa genético.

Terço a esquerda: **azuis**; terço médio: **brancas** e terço a direita: **vermelhas**

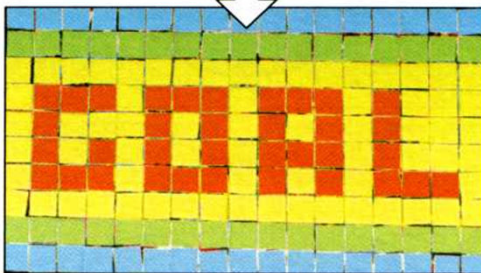


## O sistema funciona mesmo em duas dimensões

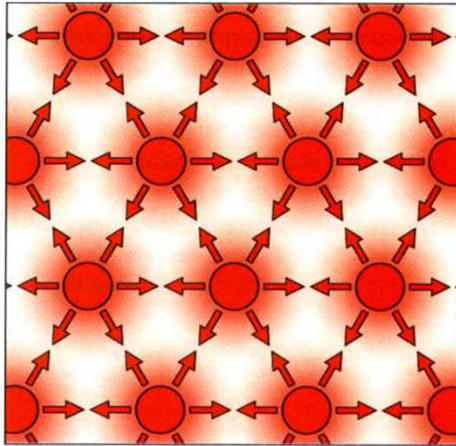


Cada pessoa é uma célula e segura um cartaz com uma cor.

Se a instrução é alterada o padrão também é alterado.

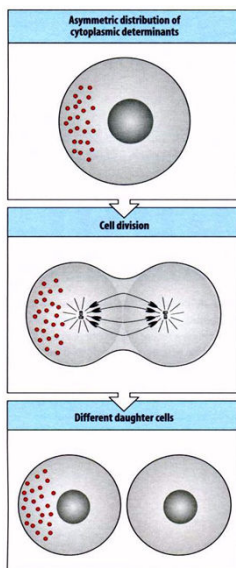


## Inibição lateral pode gerar padrões de espaçamento



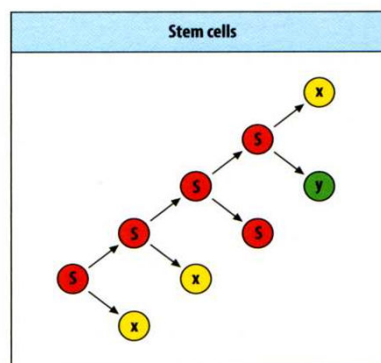
Células que vão se diferenciar em alguma coisa impedem que suas vizinhas tenham o mesmo destino.

Especificação posicional é só um dos modos pelos quais células podem ter uma certa identidade.



### Localização citoplasmática e divisão celular assimétrica

Um caso bastante particular de divisão assimétrica é o das **células tronco**.



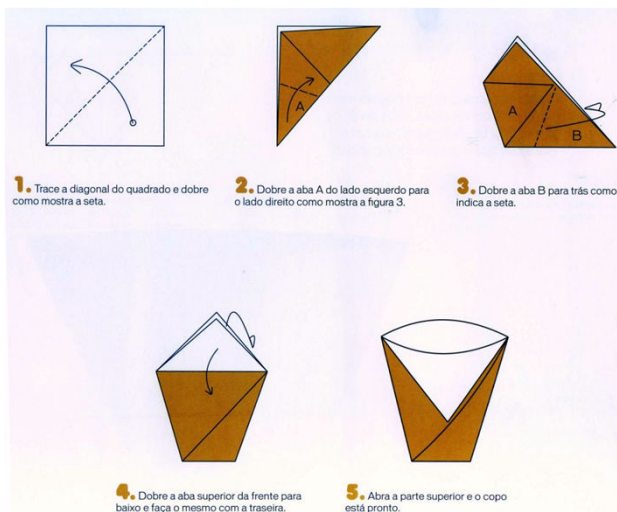
**O embrião contem um programa gerador e não descritivo**

Considere um origami.



Descrever em detalhes a forma final com as complexas relações entre as partes é muito difícil e não ajuda nada em explicar como chegar nele.

É muito mais útil e fácil formular as instruções de como dobrar o papel.



Isso por que instruções simples de dobramento tem conseqüências espaciais complexas.

## CONFIABILIDADE DO DESENVOLVIMENTO:

Observe que as suas pernas tem exatamente o mesmo comprimento!

Há duas maneiras para que isso ocorra

1. **Redundância** -> há duas ou mais maneiras para fazer alguma coisa.
2. **Feed-back negativo** -> O produto final inibe um estágio inicial e mantém o nível do produto constante.