

3ª semana do desenvolvimento

Prof^a. Marta G. Amaral, Dra.
Embriologia molecular

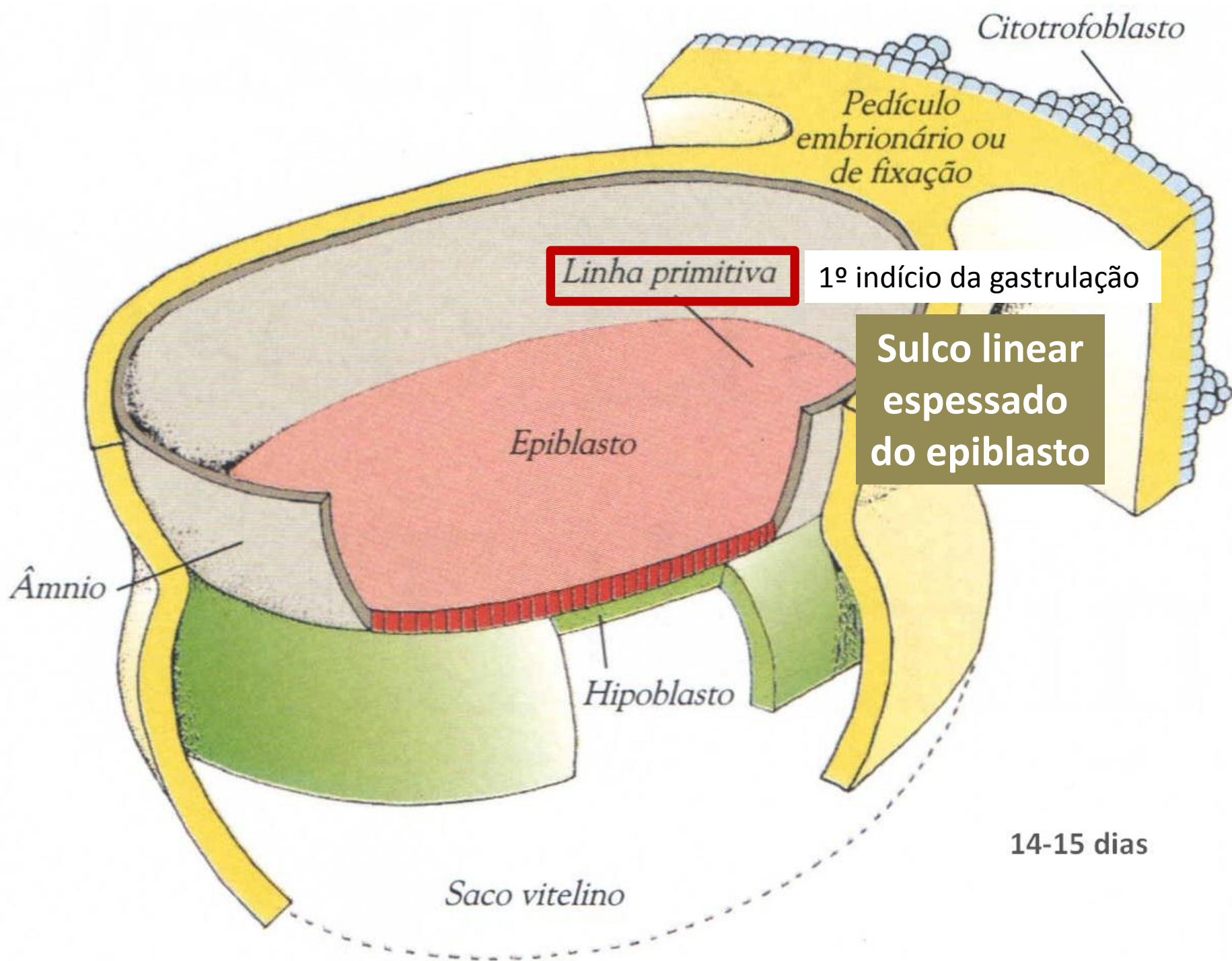
O que é gastrulação?

Gastrulação é um conjunto de movimentos celulares que levarão a formação das camadas germinativas: ectoderma, mesoderma e endoderma;

É ESTABELECID A ORIENTAÇÃO AXIAL DO EMBRIÃO

Disco tridérmico

- 1. Ectoderma** : epiderme e anexos, SNC, SNP, epitélios sensoriais do olho, orelha e nariz, glândulas mamárias, hipófise, esmalte dentário, medular da supra renal, meninges, etc.
- 2. Mesoderma**: tecido conjuntivo, cartilagem, osso, músculos estriados e liso, coração, endotélios, rins, ovários, testículos, ductos genitais, serosas, baço, cortical da supra renal.
- 3. Endoderma**: epitélio gastrointestinal e respiratório, parênquima das tonsilas, tireoide e paratireoide, timo, fígado, pâncreas, epitélio da bexiga e da maior parte da uretra, revestimento timpânico e da tuba auditiva.

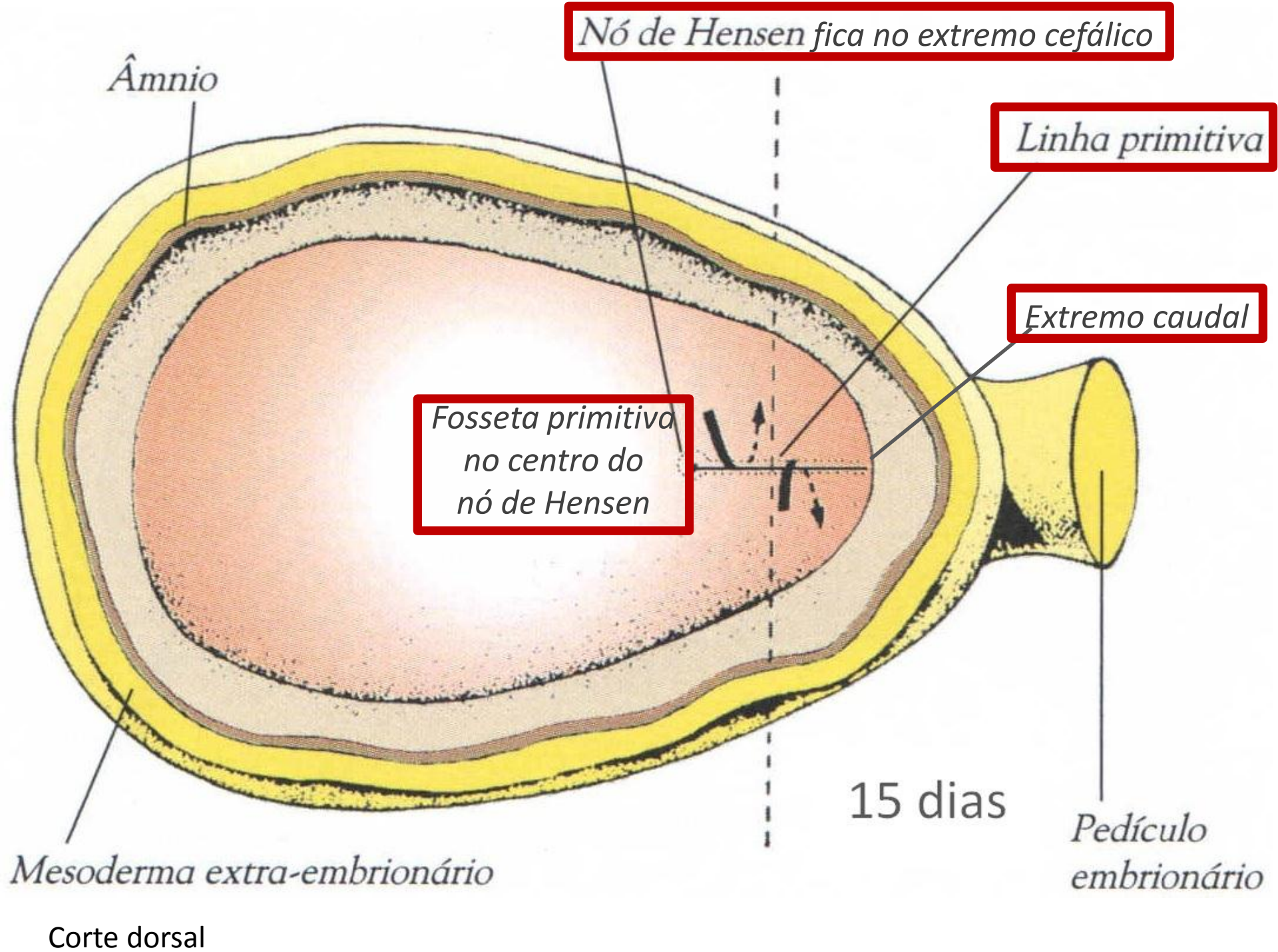


Linha primitiva

1º indício da gastrulação

Sulco linear espessado do epiblasto

14-15 dias



Ectoderma do embrião

Placa precordial

Borda cortada do âmnio

Saco vitelino coberto pelo mesoderma extra-embriônico

Nó primitivo

Fosseta primitiva

Nível da secção B

Sulco prim na linha pr

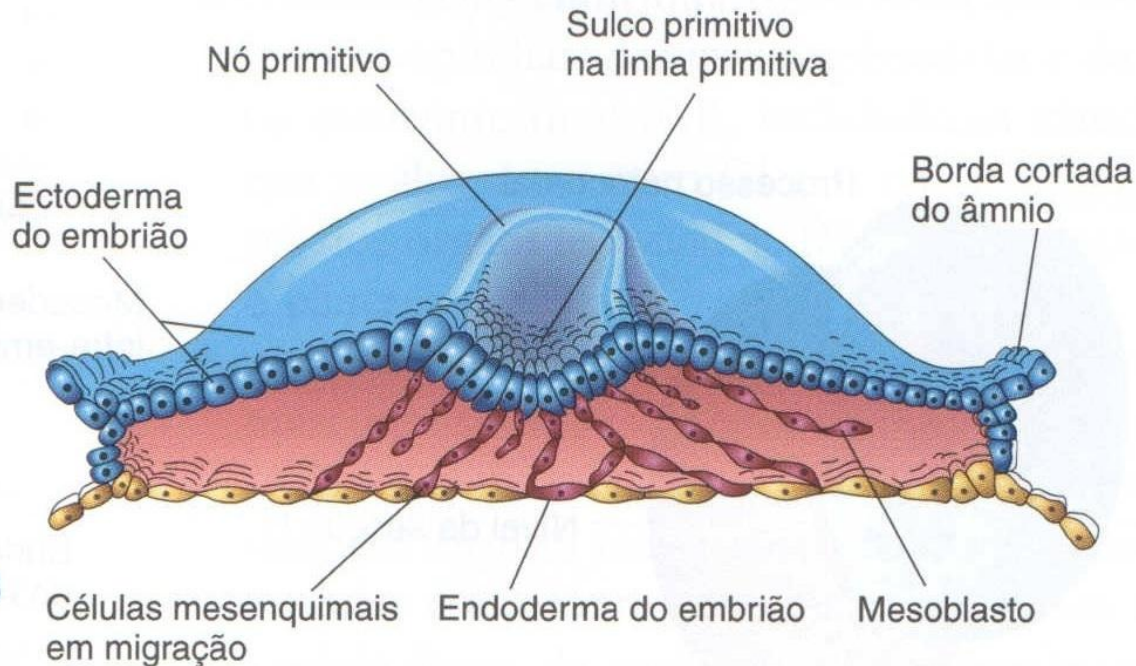
Pedículo do embrião

A

Nó primitivo ocorre a expressão dos genes: **Gene Lim-1 é um homeobox (caixa homeótica), nefrogênese e oncogene renal**

Gene T age nos eventos iniciais da formação da mesoderme e na morfogênese da notocorda

Gene SHH (Sonic Hedgehog, ouriço) desenvolvimento do SNC e controla o tempo de formação dos somitos

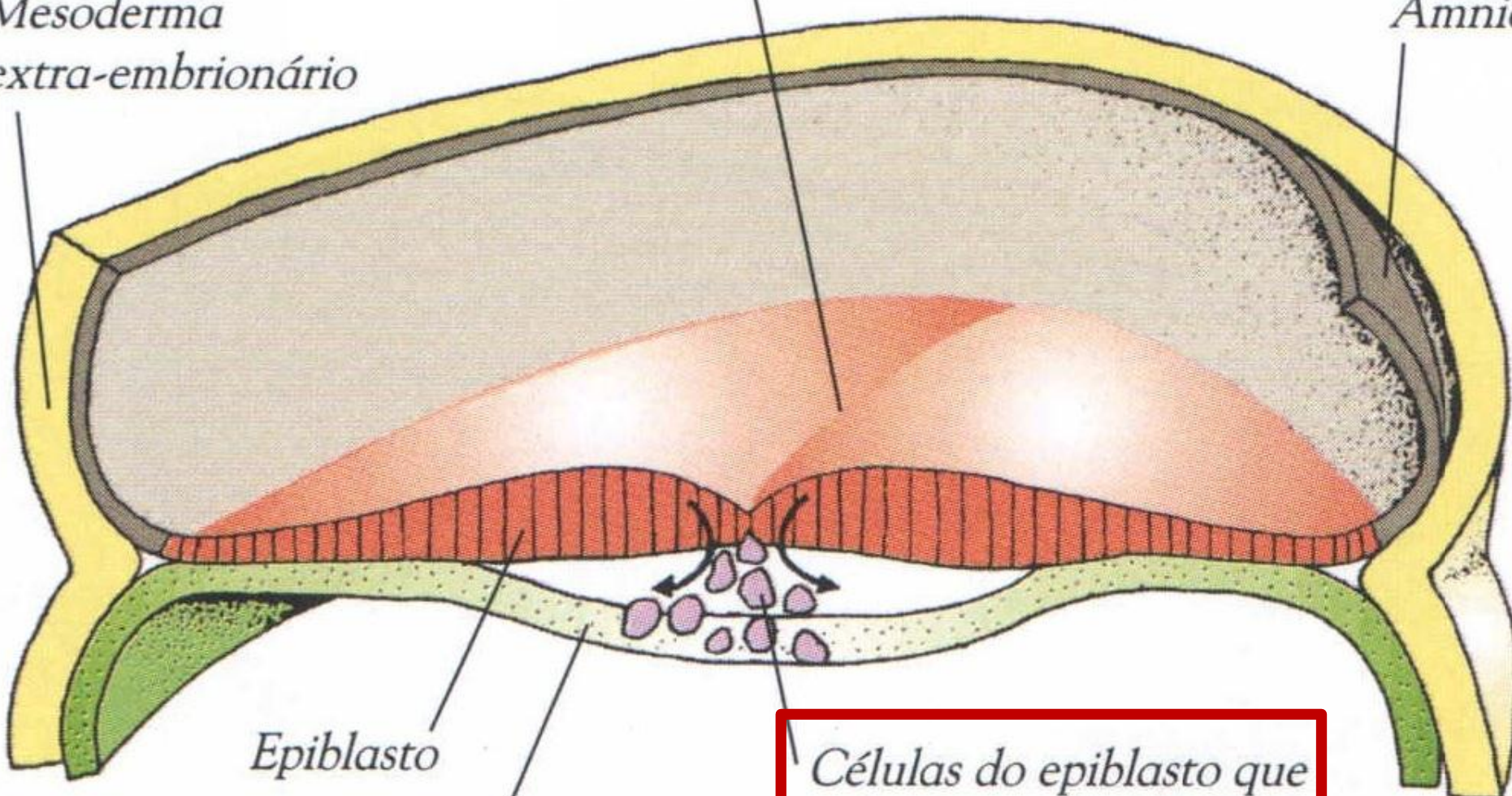


B

Mesoderma
extra-embriônico

Linha primitiva

Âmnio



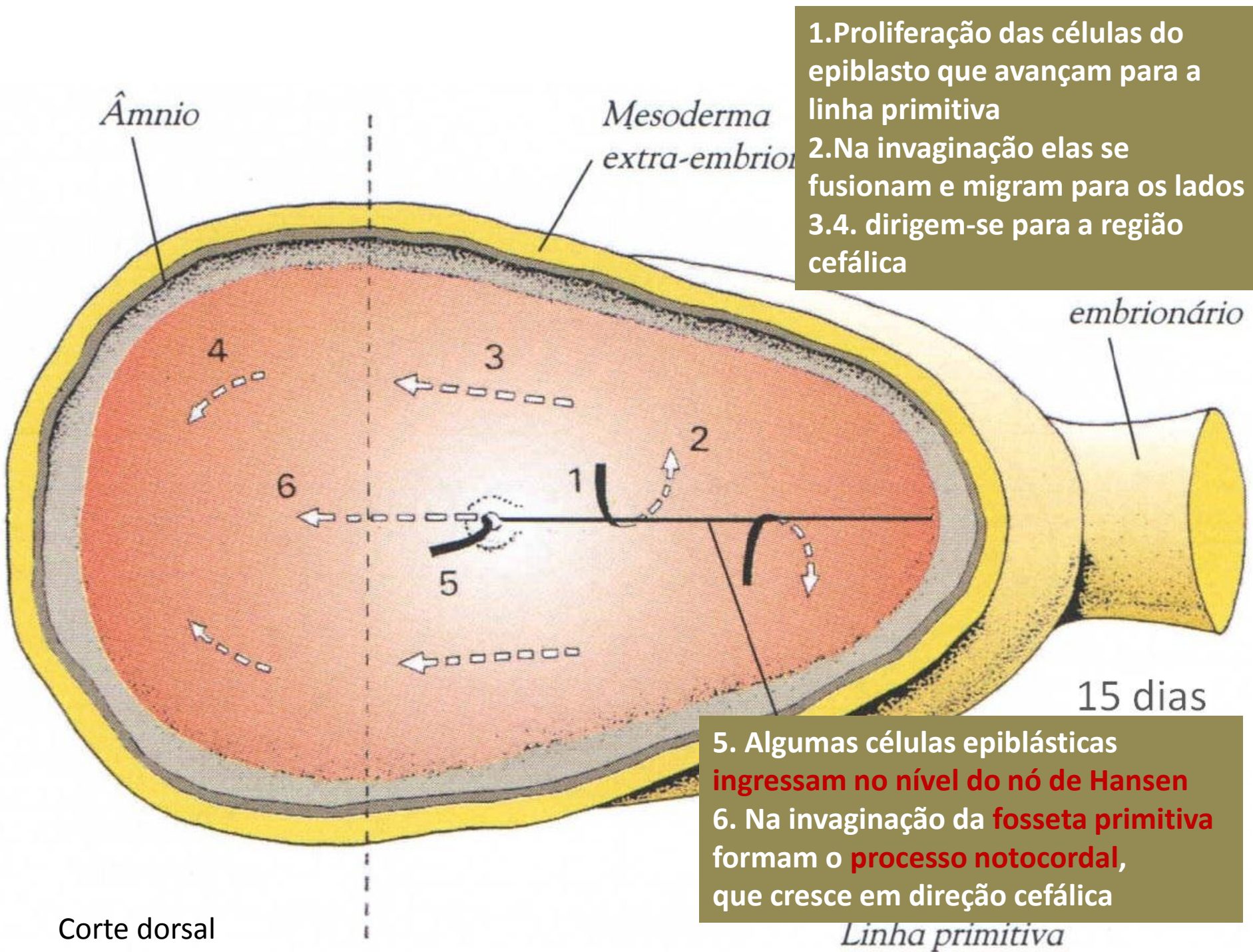
Epiblasto

Hipoblasto

Células do epiblasto que substituem o hipoblasto irão formar o endoderma embrionário (mesênquima)

15 dias

Corte transversal



1. Proliferação das células do epiblasto que avançam para a linha primitiva
2. Na invaginação elas se fusionam e migram para os lados
3, 4. dirigem-se para a região cefálica

5. Algumas células epiblasticas **ingressam no nível do nó de Hansen**
6. Na invaginação da **fosseta primitiva** formam o **processo notocordal**, que cresce em direção cefálica

Corte dorsal

Linha primitiva

embrionário

15 dias

As células epiblasticas mudam de forma no momento da invaginação (garrafa), adquirem características de células mesênquimais, perdem as moléculas de adesão e formam o mesoderma intraembrionário

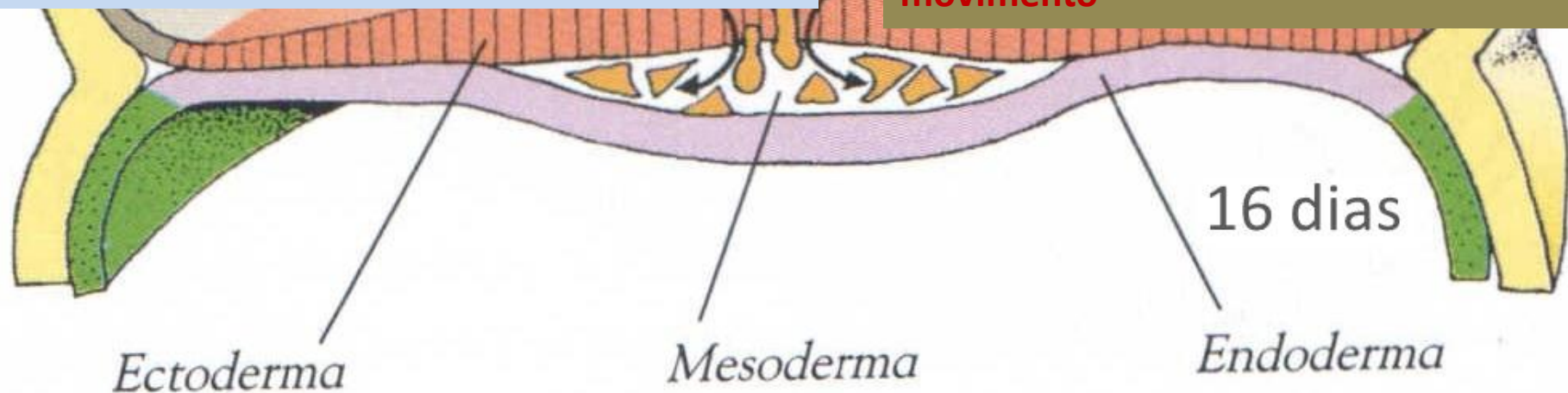
Participação de fatores nodais:

Fator de crescimento transformante ($TGF-\beta$) age no mesênquima, alongamento dos brotos dos membros

Fator de transcrição *T-box* (*vegT*)

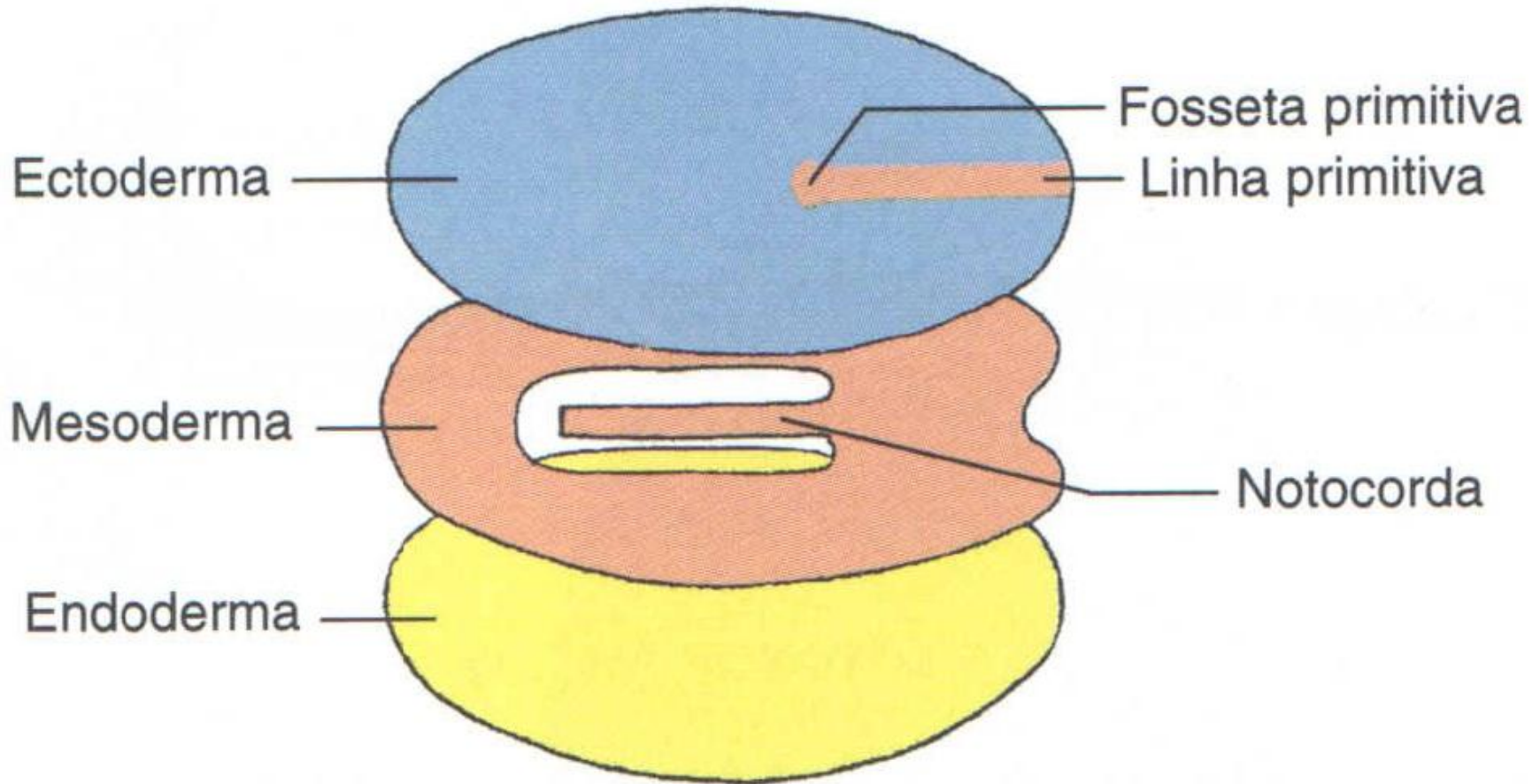
Via de sinalização *Wnt* (*Wingless*), mantém a expressão do *SHH* (*Hedgehog*)

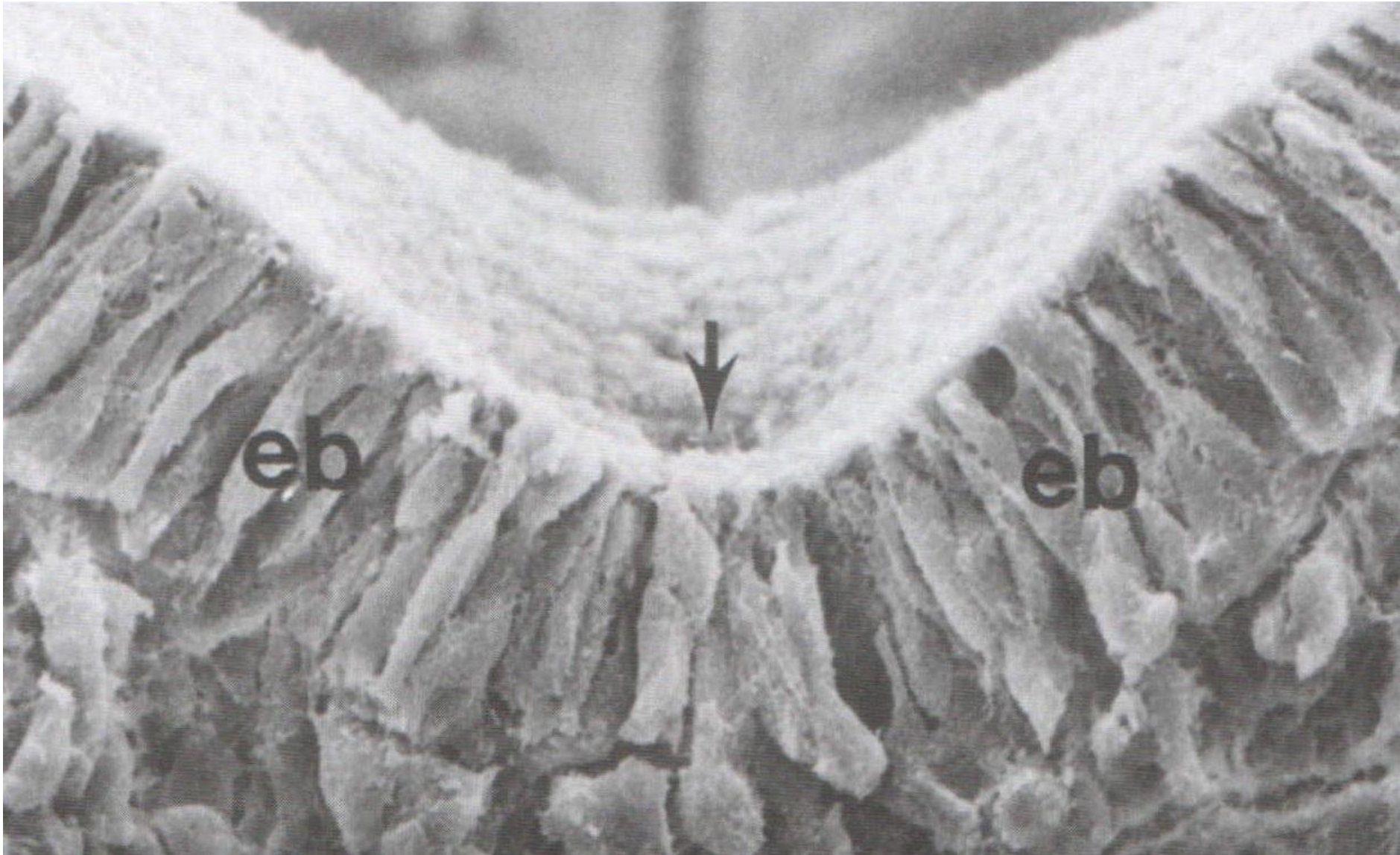
Inicia a produção de ácido hialurônico, que irá permitir a fixação da água, mantendo as células separadas e em movimento



Invaginação de células do epiblasto
Formação dos 3 folhetos embrionários

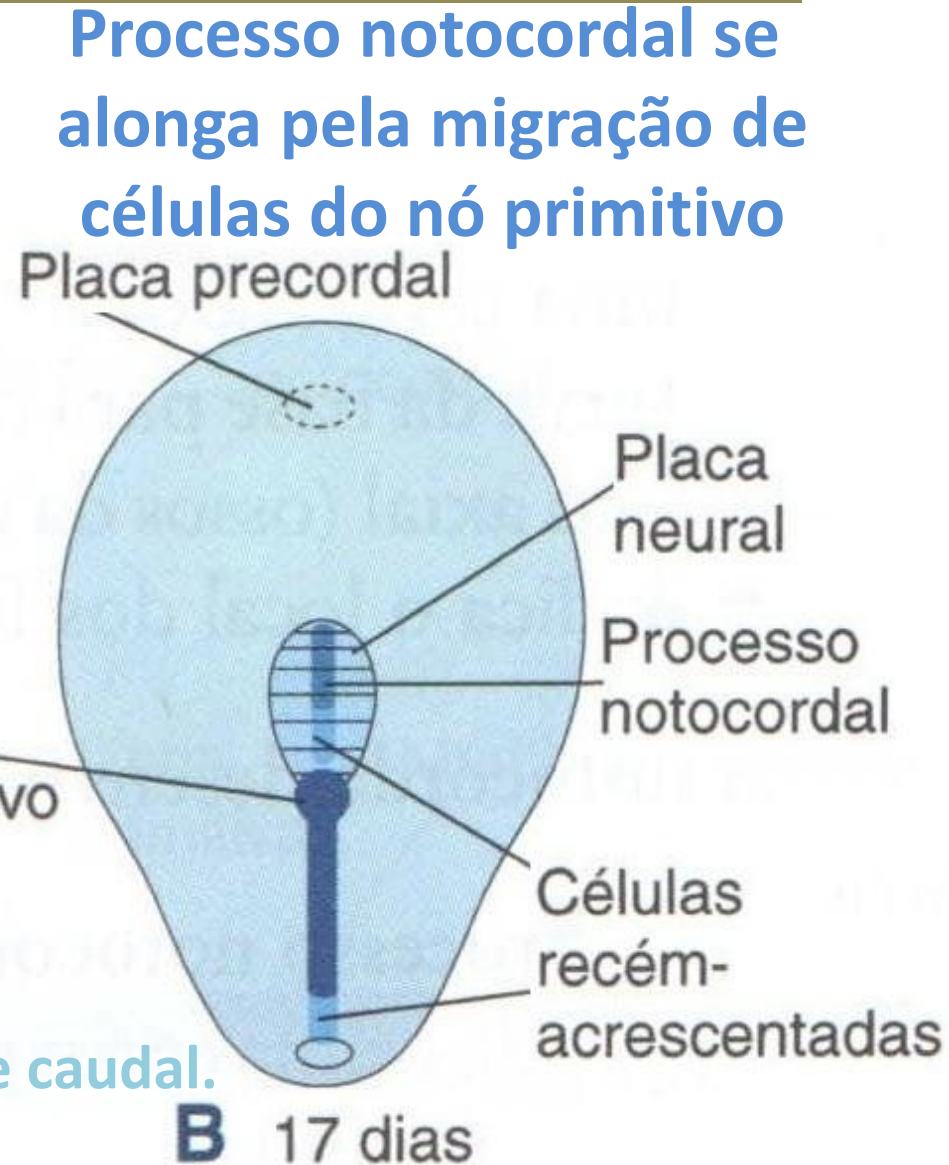
Disco tridérmico





Eletromicrografia de varredura da linha primitiva de um embrião de camundongo, mostrando a migração das células do epiblasto (eb), região do nó de *Hensen* forma uma fossa rasa (seta)

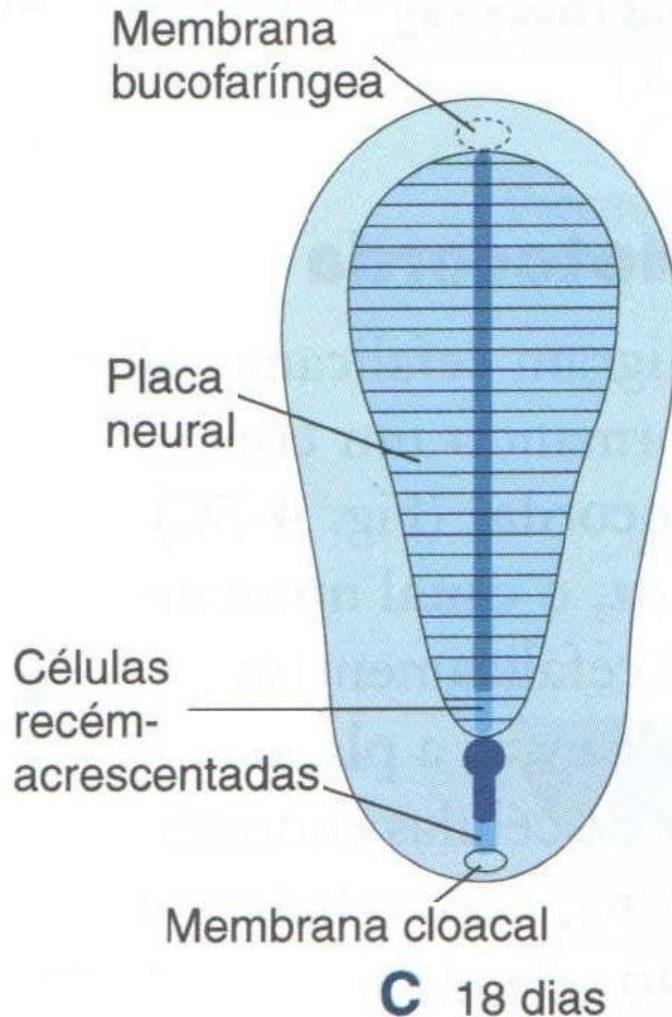
Alongamento do disco embrionário na 3ª semana



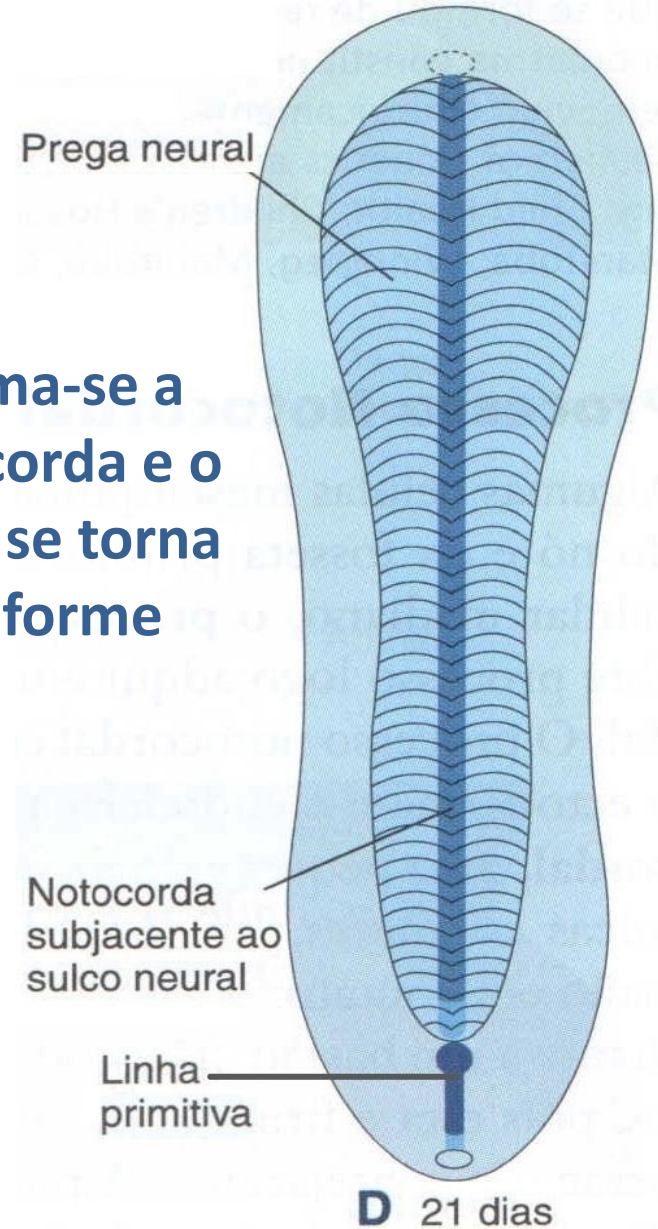
Adição células na extremidade caudal.

O processo notocordal e o mesoderma adjacente induzem o ectoderma embrionário subjacente a formar a placa neural.

Quando o processo notocordal se alonga, a linha primitiva fica mais curta.



Forma-se a notocorda e o disco se torna piriforme



Destino da linha primitiva

- 1. É ativa até o início da 4ª semana**
- 2. Forma o mesoderma**
- 3. Depois da 4ª semana a linha primitiva regride e torna-se uma estrutura insignificante na região sacrococcígea do embrião, até desaparecer no final da 4ª semana**

Teratoma sacrococcígeo

Geralmente são benignos, se formam dos restos da linha primitiva (pluripotentes) 80% são em meninas

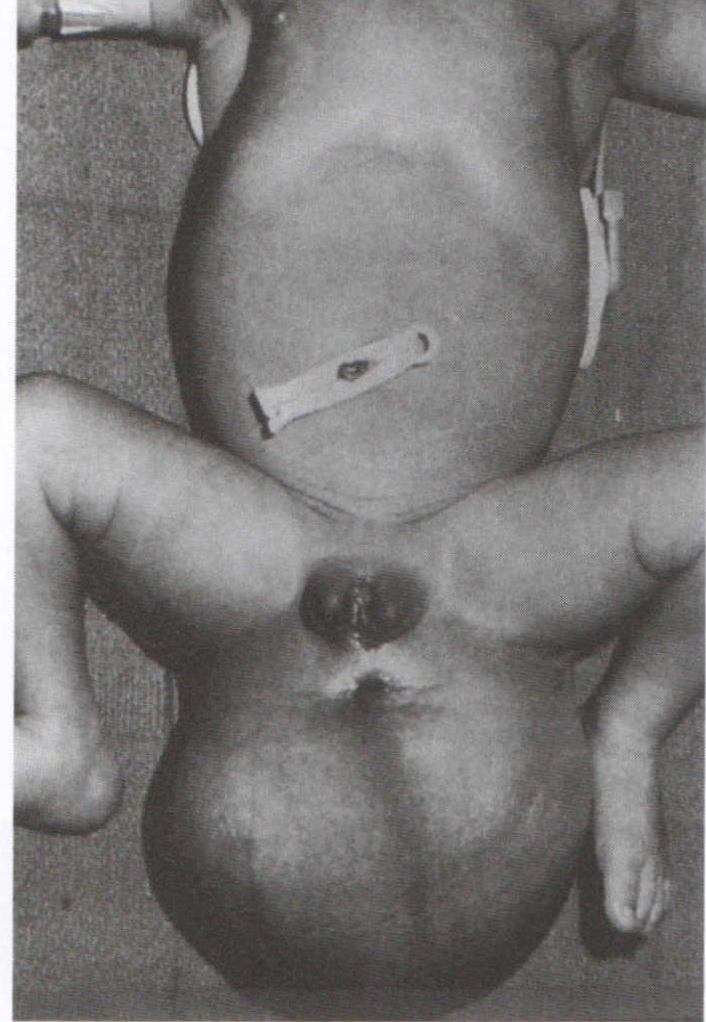
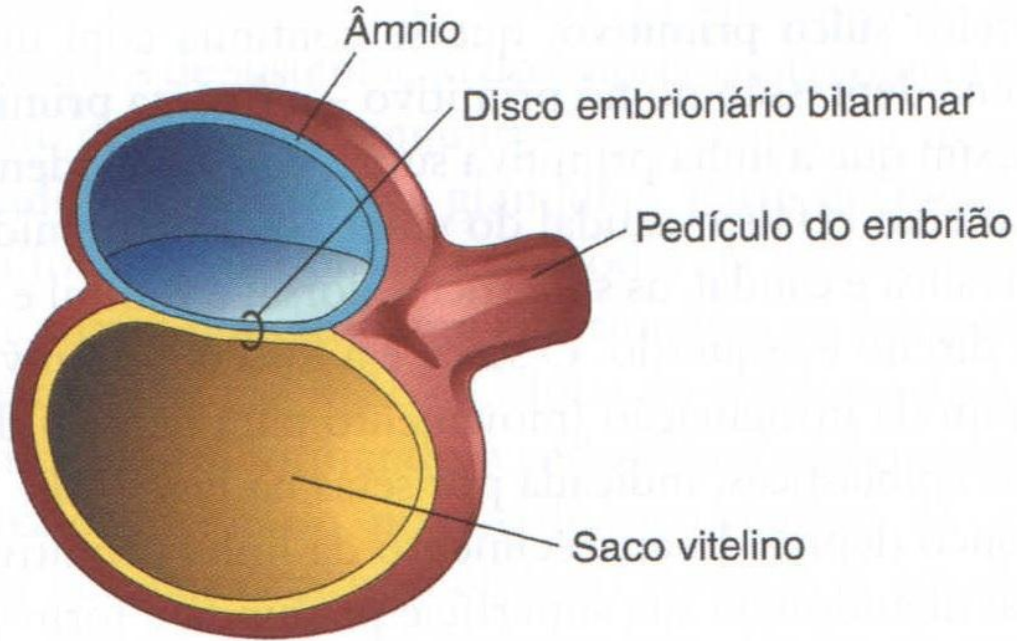
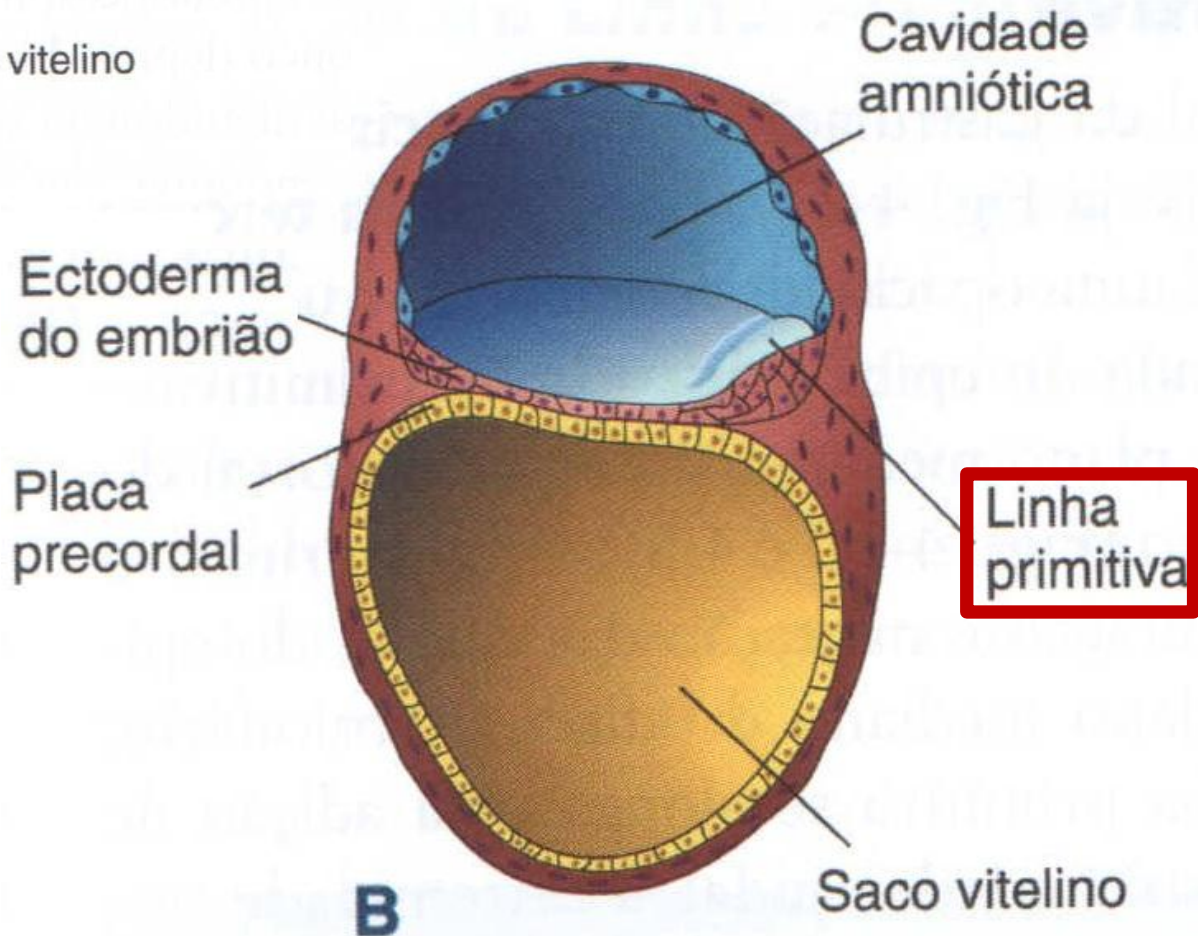


Figura 4-6 Menina com um grande teratoma sacrococcígeo que se formou de restos da linha primitiva. O tumor, um neoplasma constituído de vários tipos diferentes de tecido, foi removido cirurgicamente. (Cortesia de AE Chudley, MD, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.)

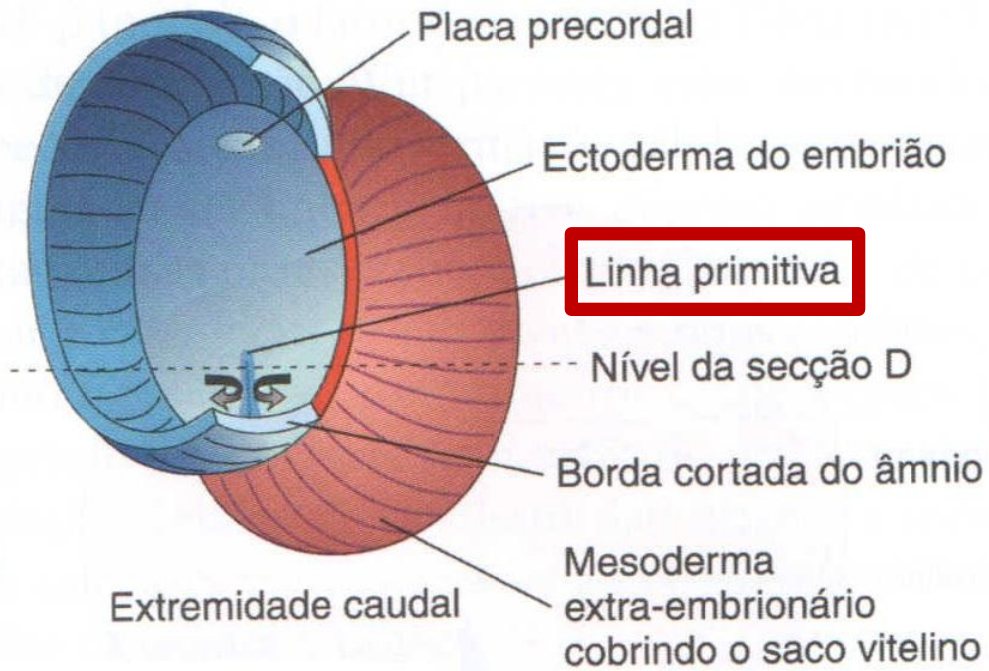
Fig. 4.14 Teratoma sacrococcígeo decorrente dos restos da linha primitiva. Estes tumores podem se tornar malignos e são mais comuns em mulheres.



Células germinativas do epiblasto dão origem as 3 camadas



Extremidade cefálica



Linha primitiva

Nível da secção D

Borda cortada do âmnio

Mesoderma extra-embriónico cobrindo o saco vitelino

Placa precordial

Extremidade caudal

Âmnio

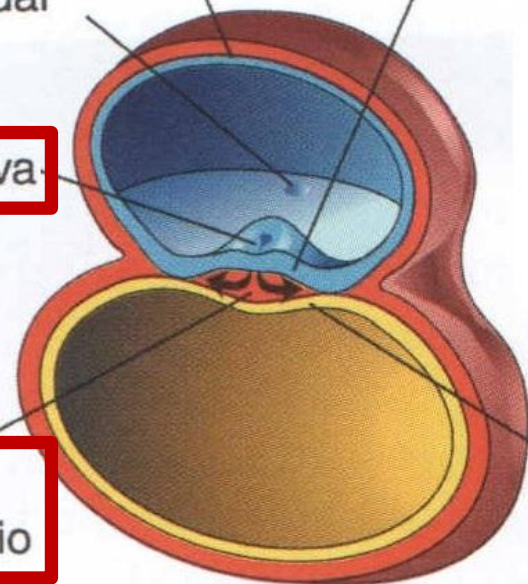
Ectoderma do embrião

Linha primitiva

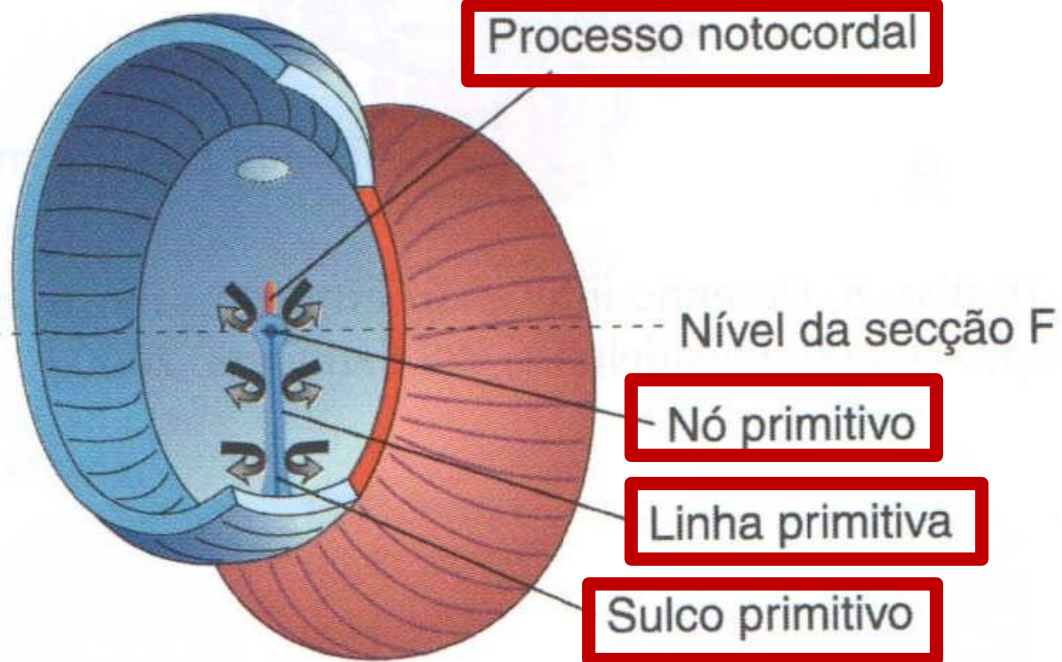
Mesoderma intra-embriónico

Endoderma do embrião

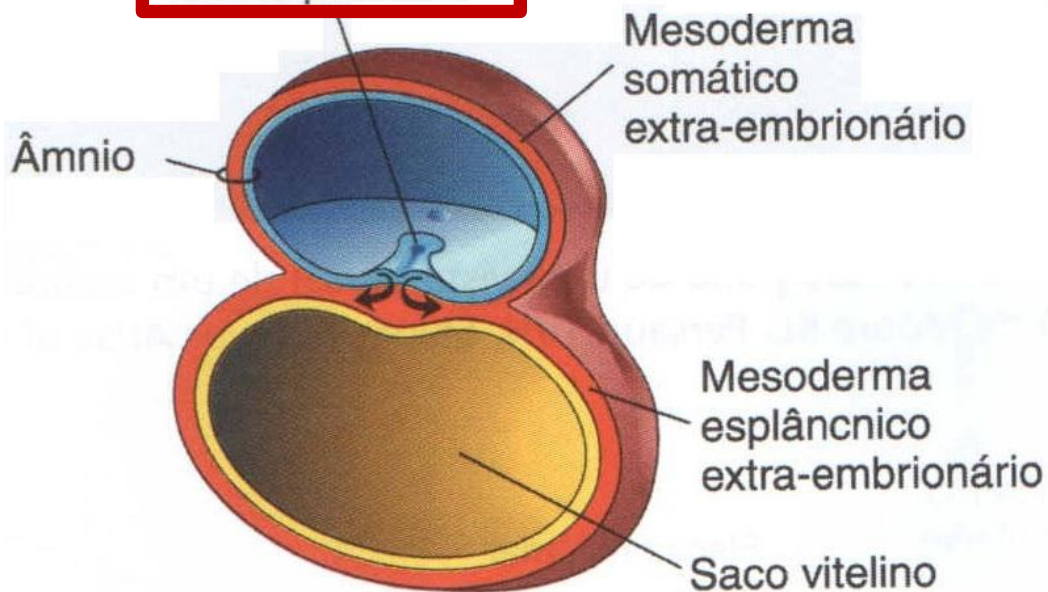
D



E

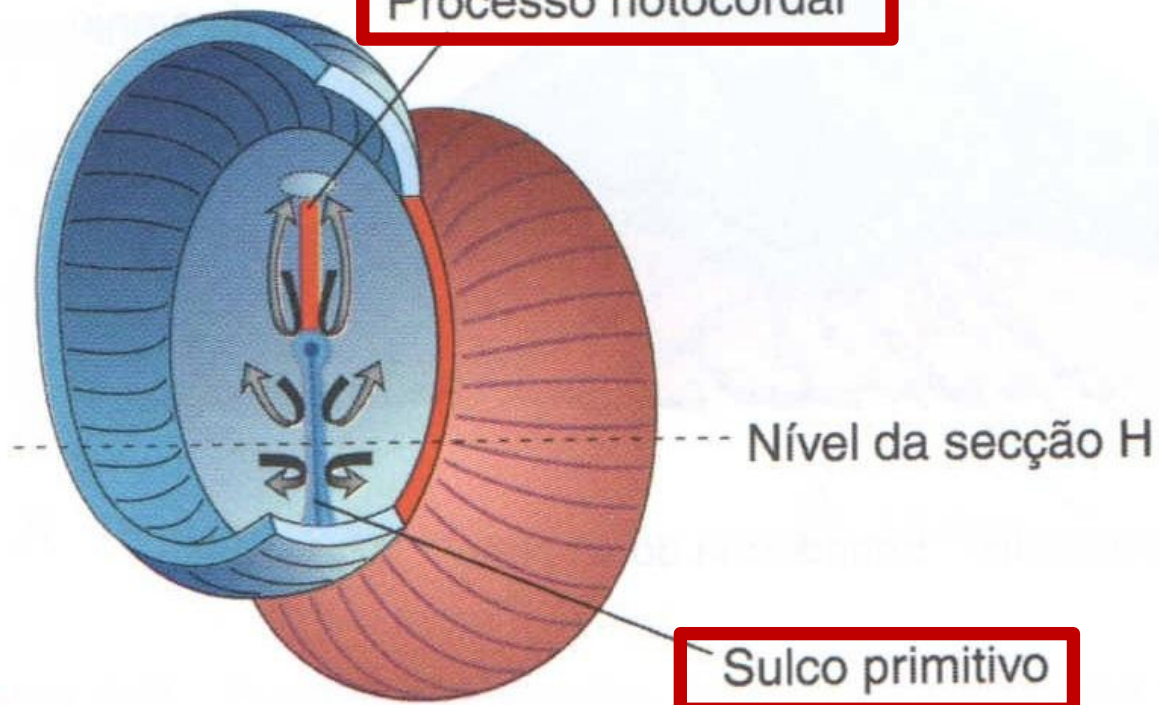


Fosseta primitiva no nó primitivo



F

Processo notocordal



Nível da secção H

Sulco primitivo

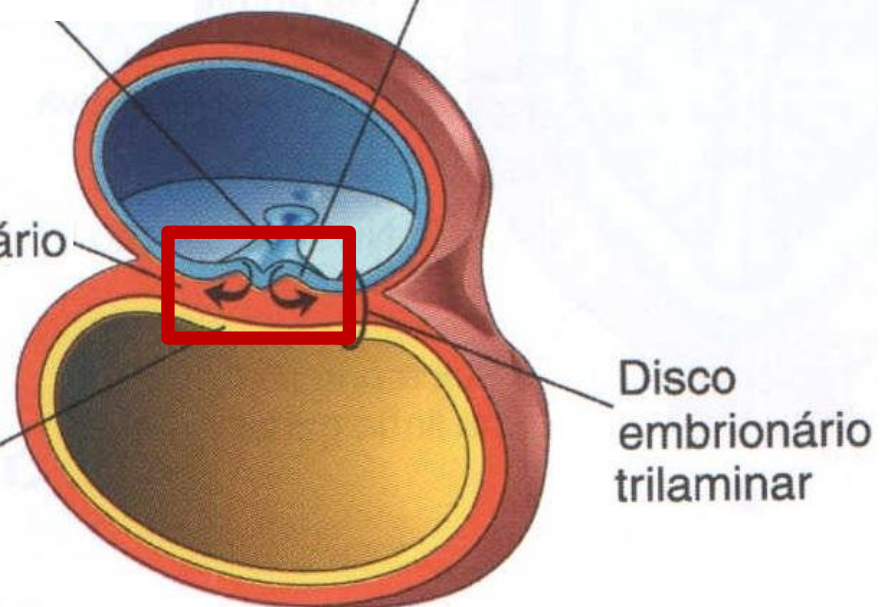
Ectoderma do embrião

Mesoderma intra-embriónico

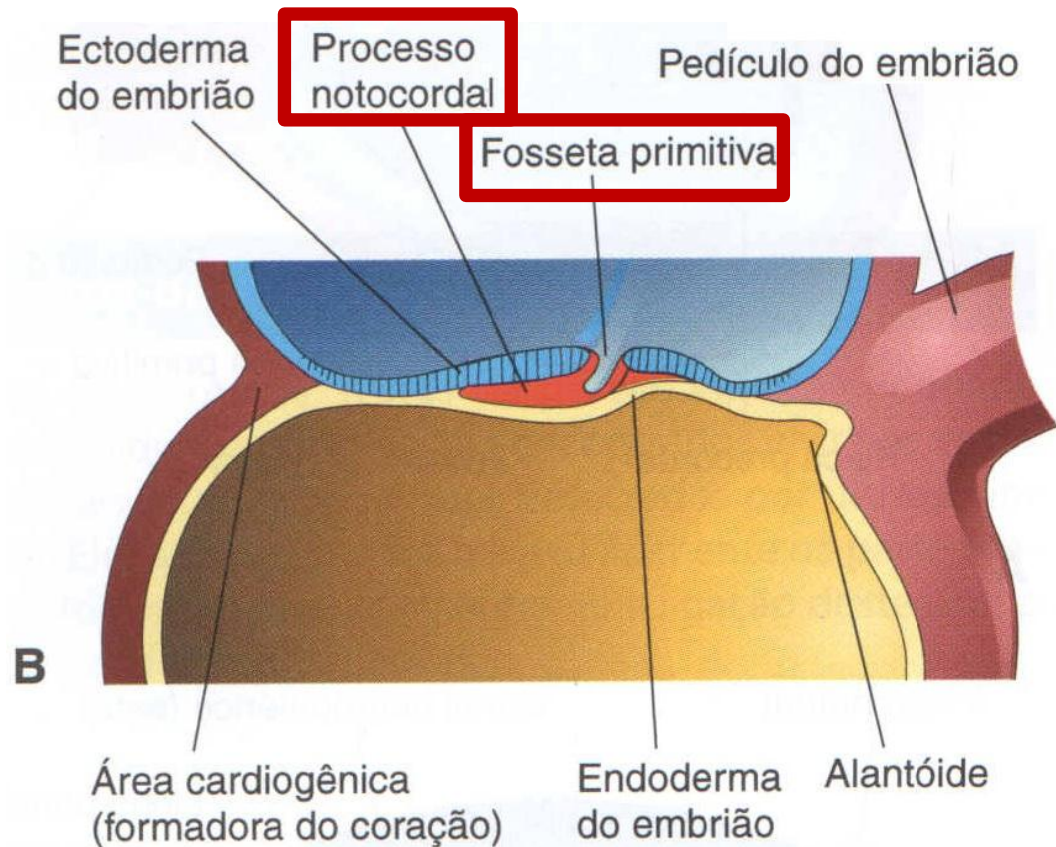
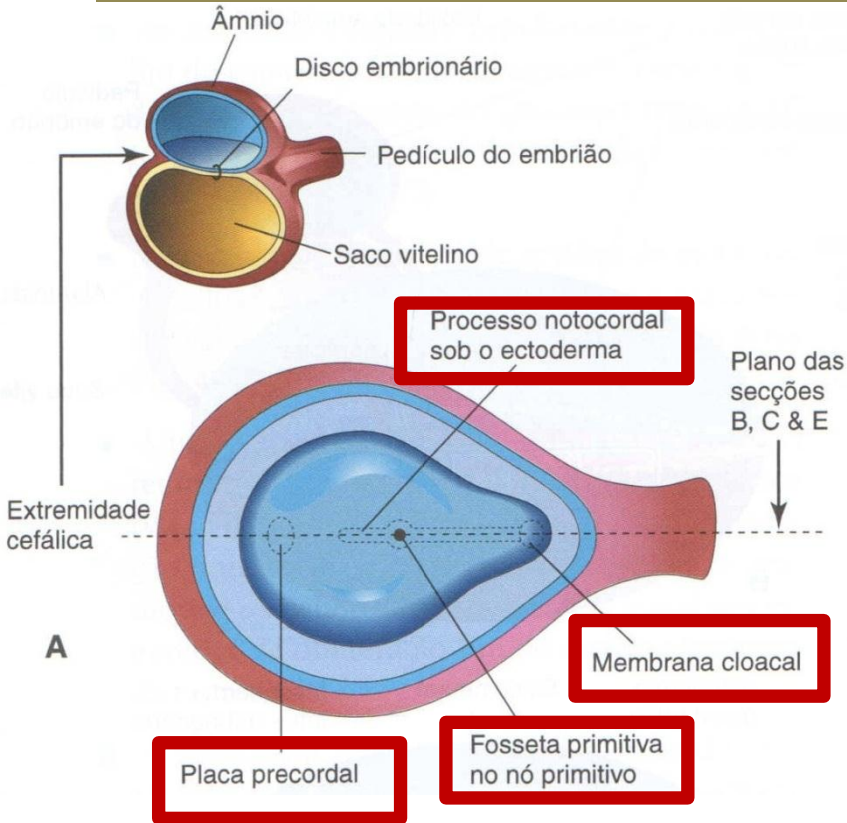
Endoderma do embrião

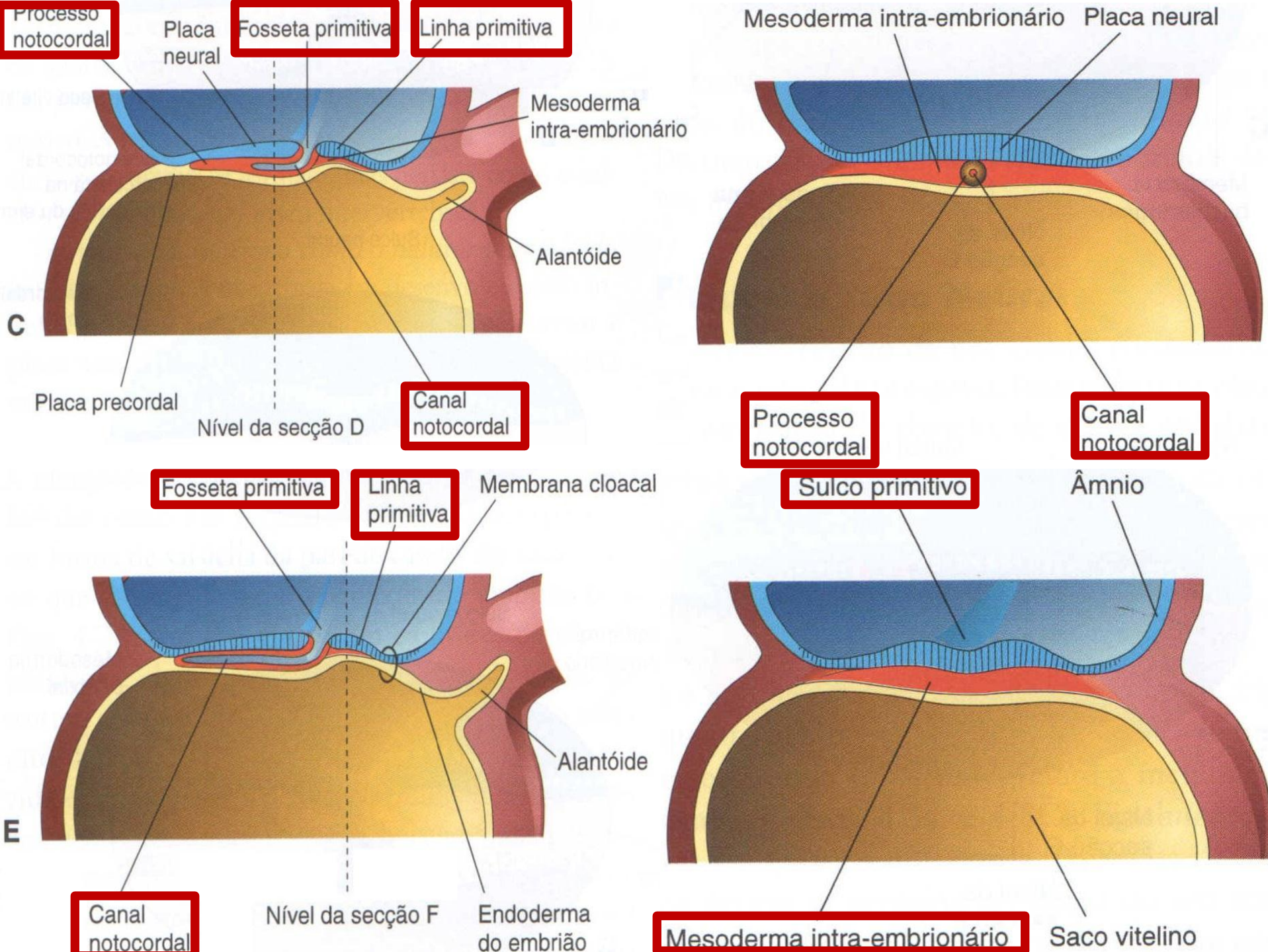
Disco embrionário trilaminar

H



Processo notocordal





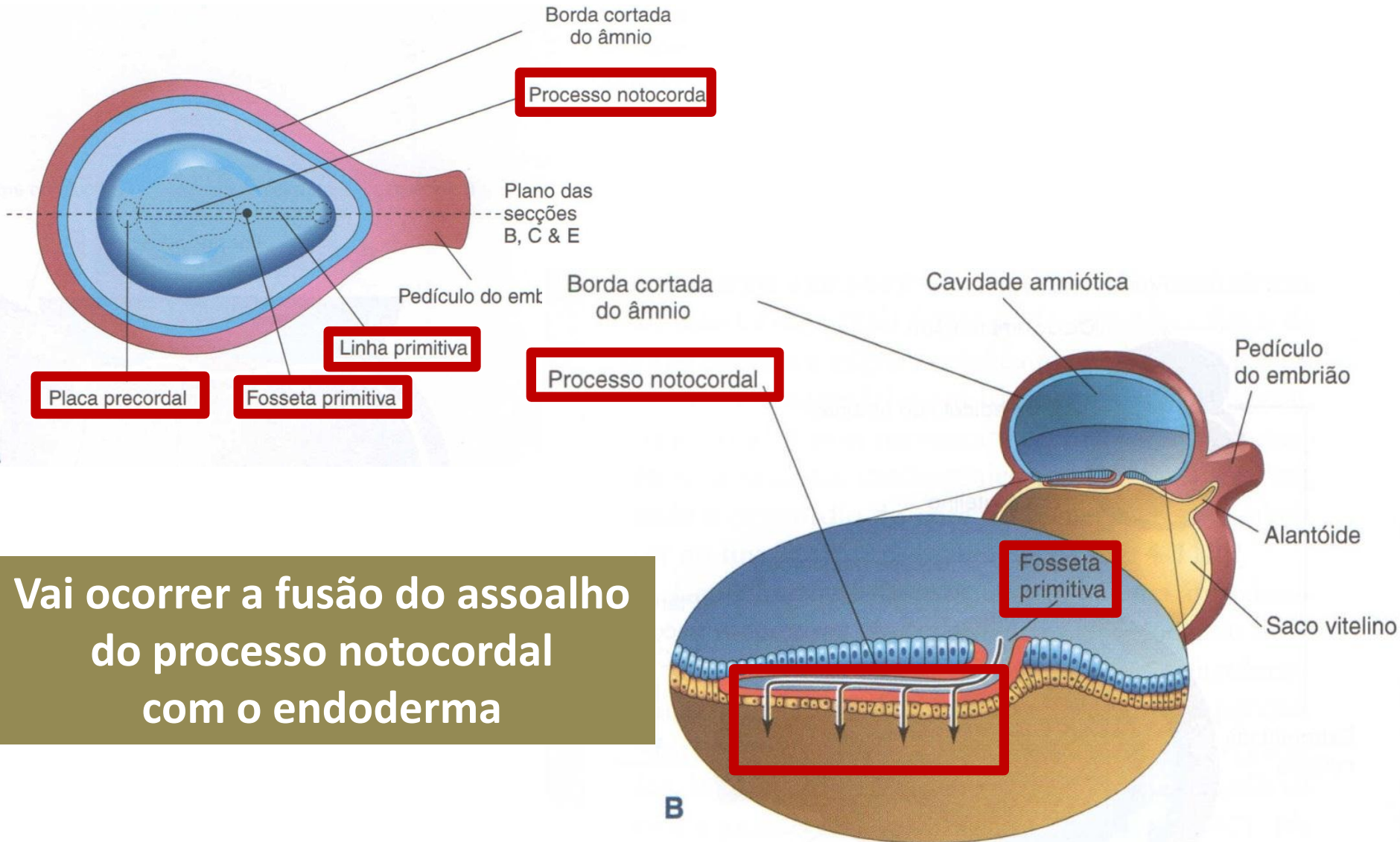
Notocorda

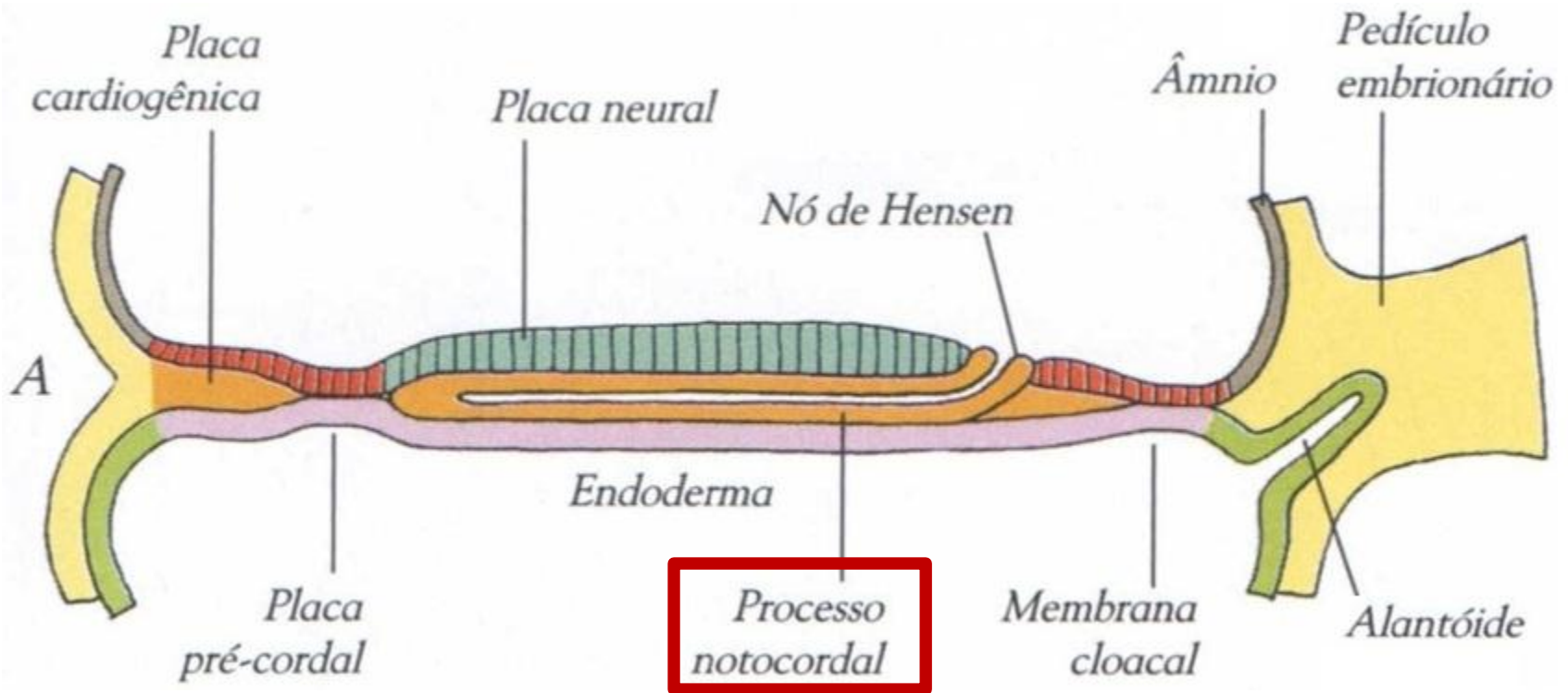
É um bastão celular que se forma a partir do **processo notocordal**, por estímulos de sinais indutores na **linha primitiva**.

1. Define o eixo primitivo do embrião, dando uma certa rigidez.
2. Serve de base para o desenvolvimento do esqueleto axial (ossos da cabeça e da coluna vertebral)
3. Indica o local dos futuros corpos vertebrais

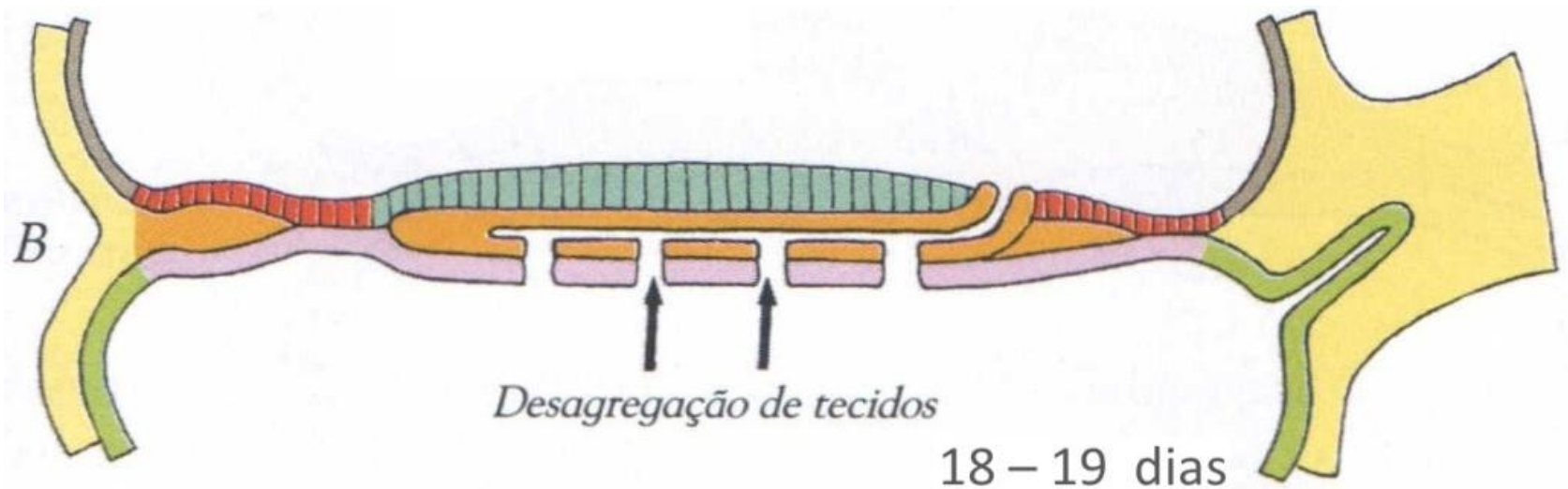
A notocorda é a estrutura básica dos vertebrados lhes conferindo o nome de Cordados (*Chordata*).

Desenvolvimento da notocorda



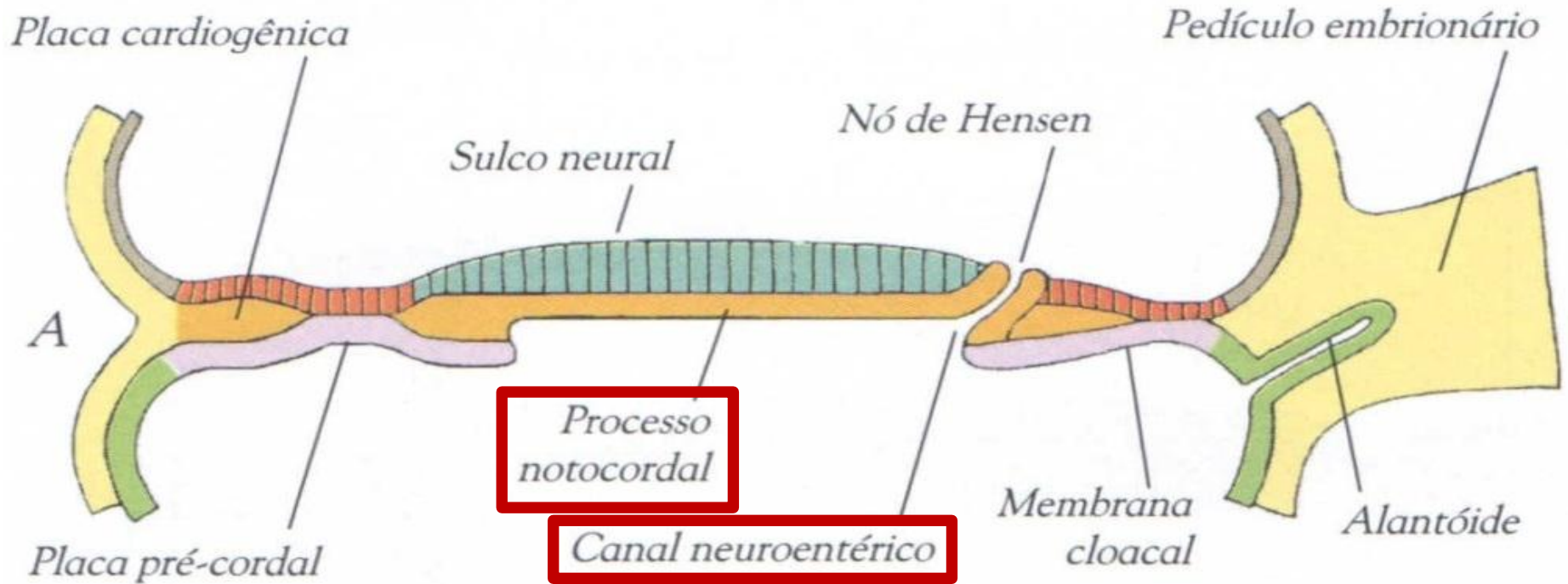


O processo notocordal continua se desenvolvendo. Primeiro forma um tubo entre o neuroectoderma e o endoderma.

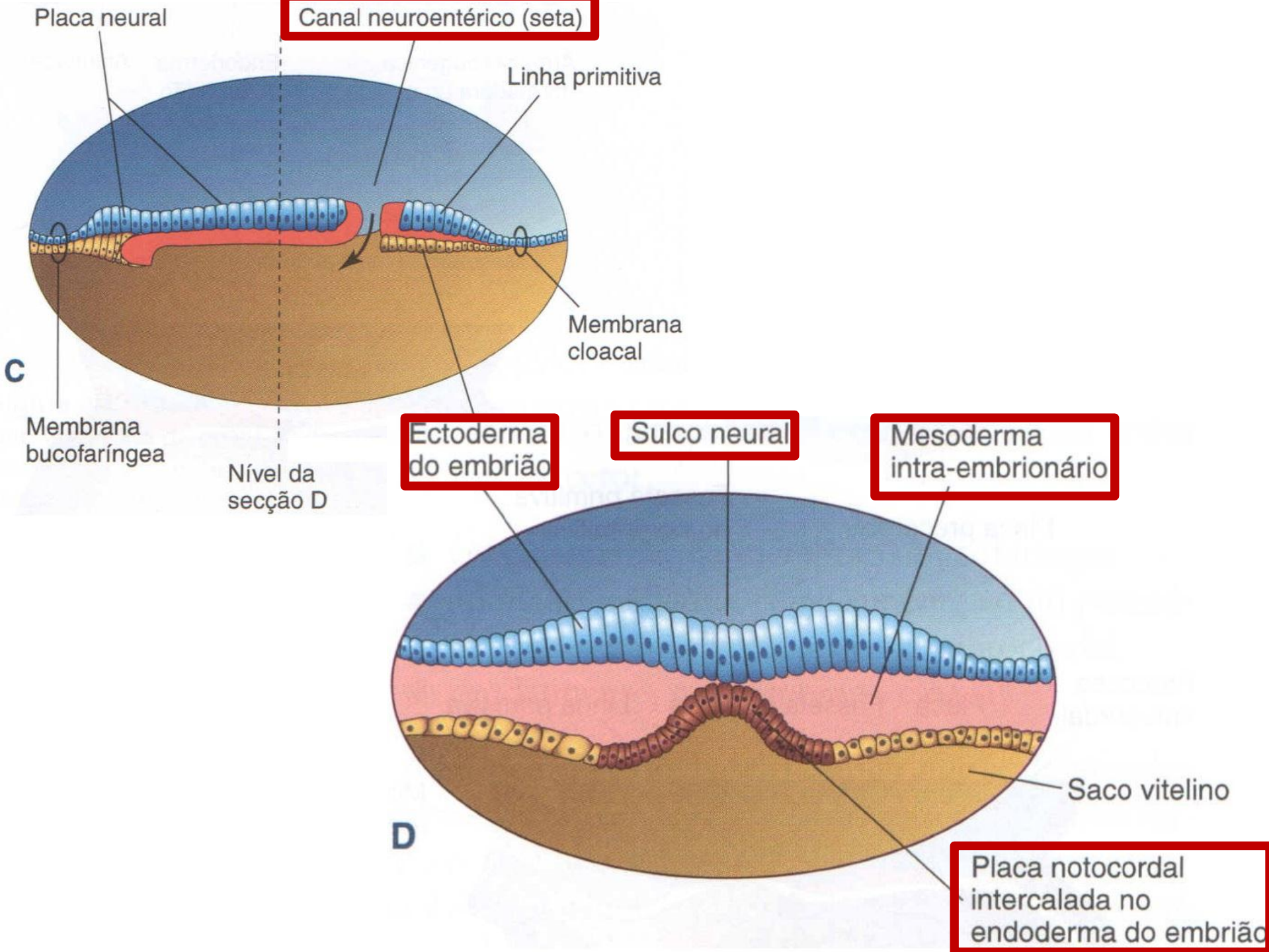


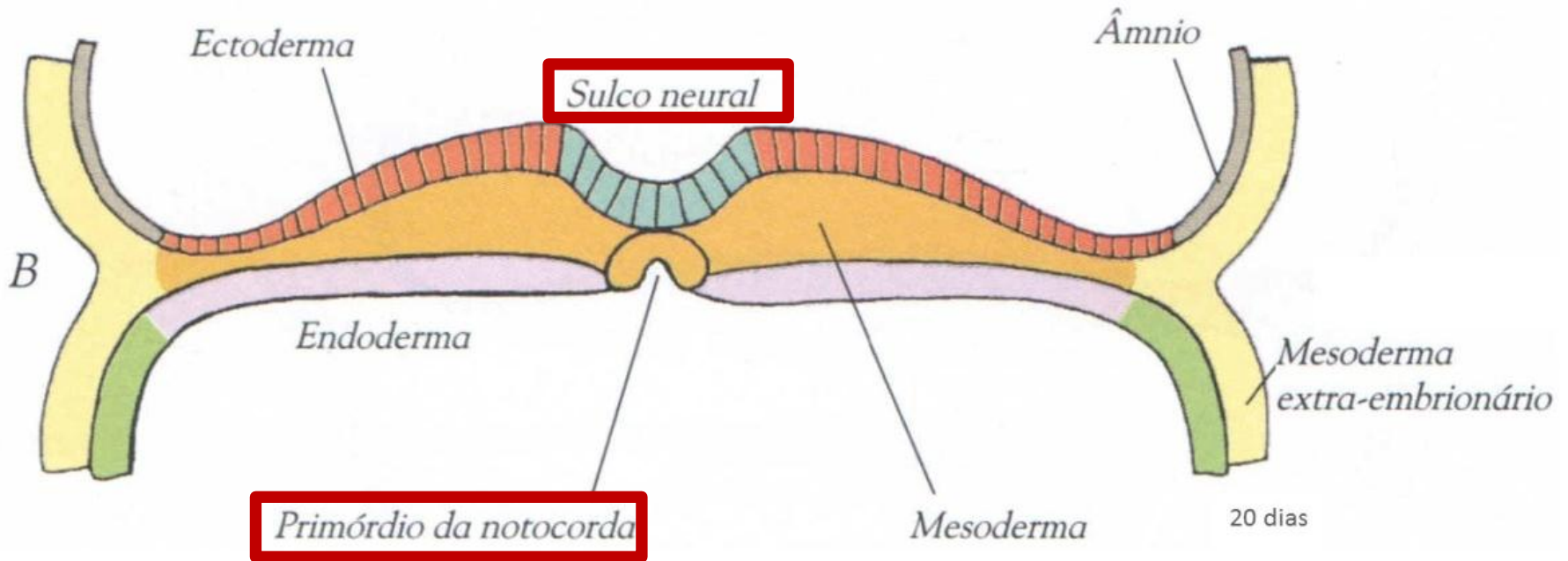
A porção ventral do processo notocordal se funde com o endoderma.

As 2 camadas começam a desagregar, formando canais de comunicação entre o canal notocordal e o saco vitelino

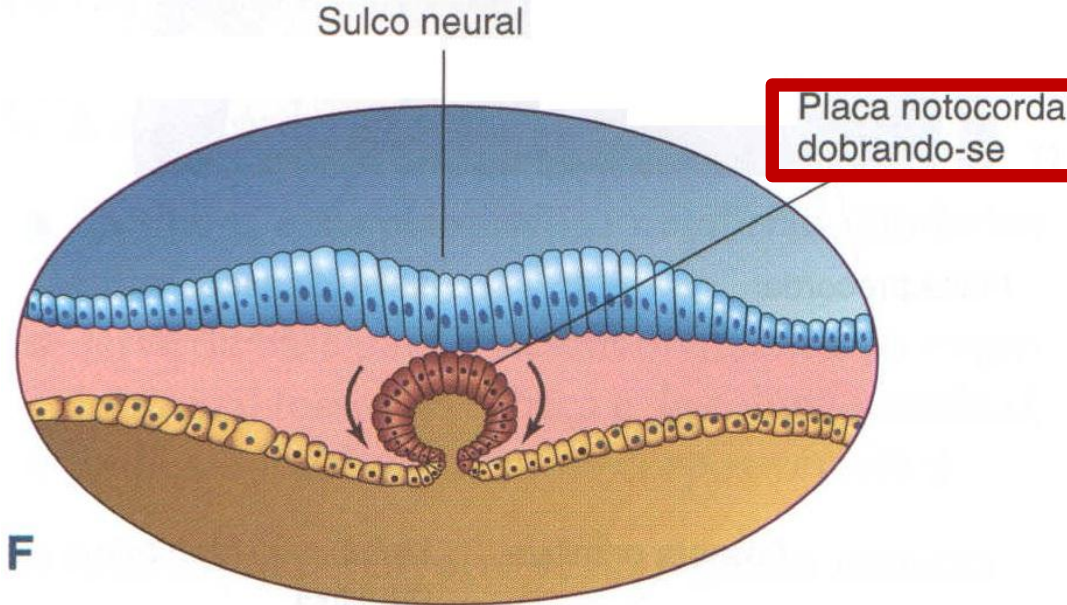
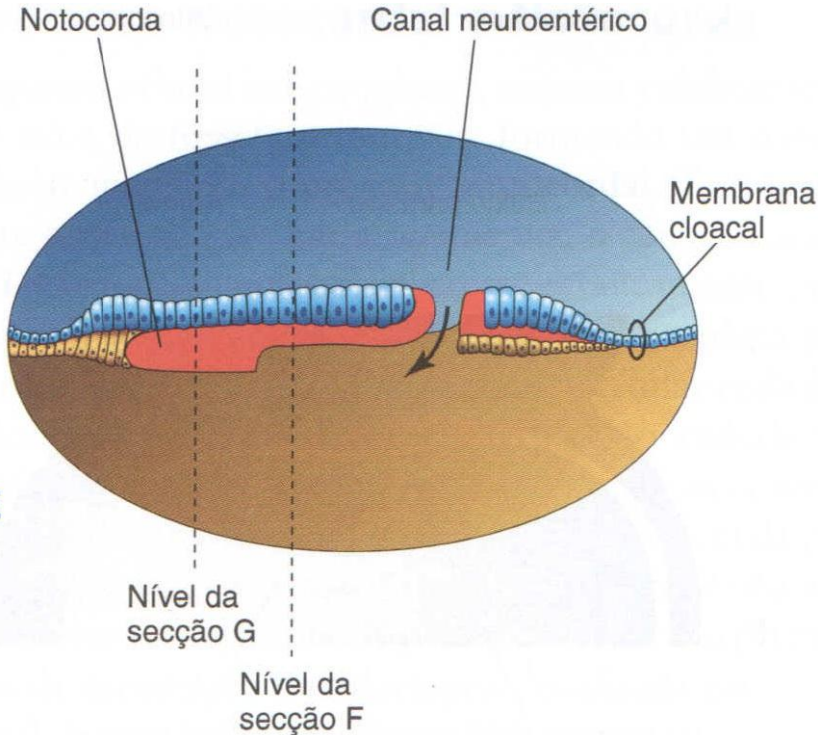


O assoalho do conduto notocordal desaparece. A cavidade amniótica comunica-se transitoriamente com o saco vitelino, por meio do canal neuroentérico, que se fecha no final do desenvolvimento da notocorda





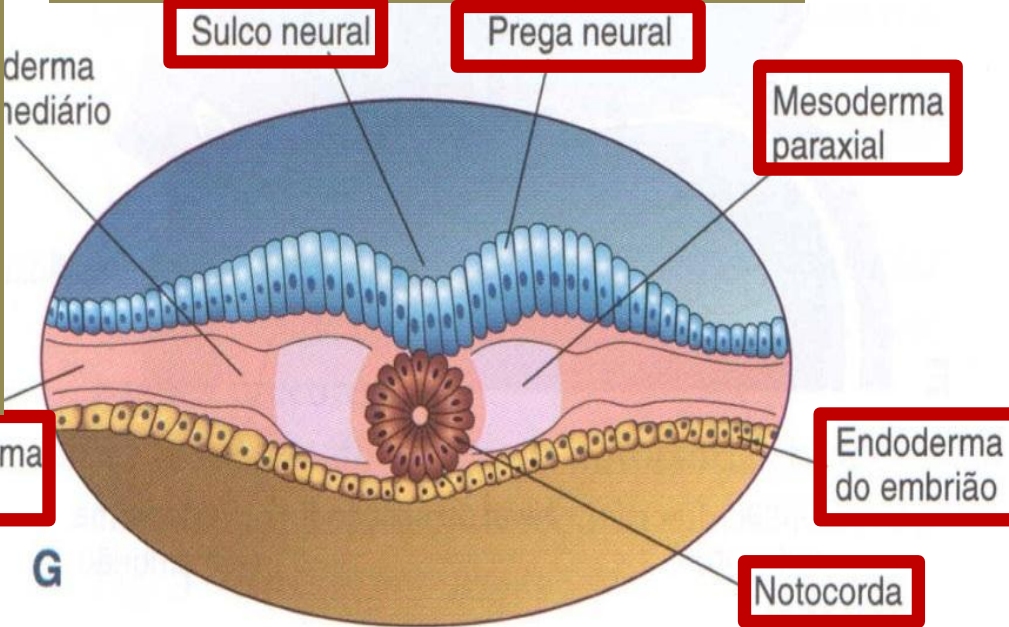
O processo notocordal é uma lâmina achatada, em baixo do neuroectoderma (sulco neural)



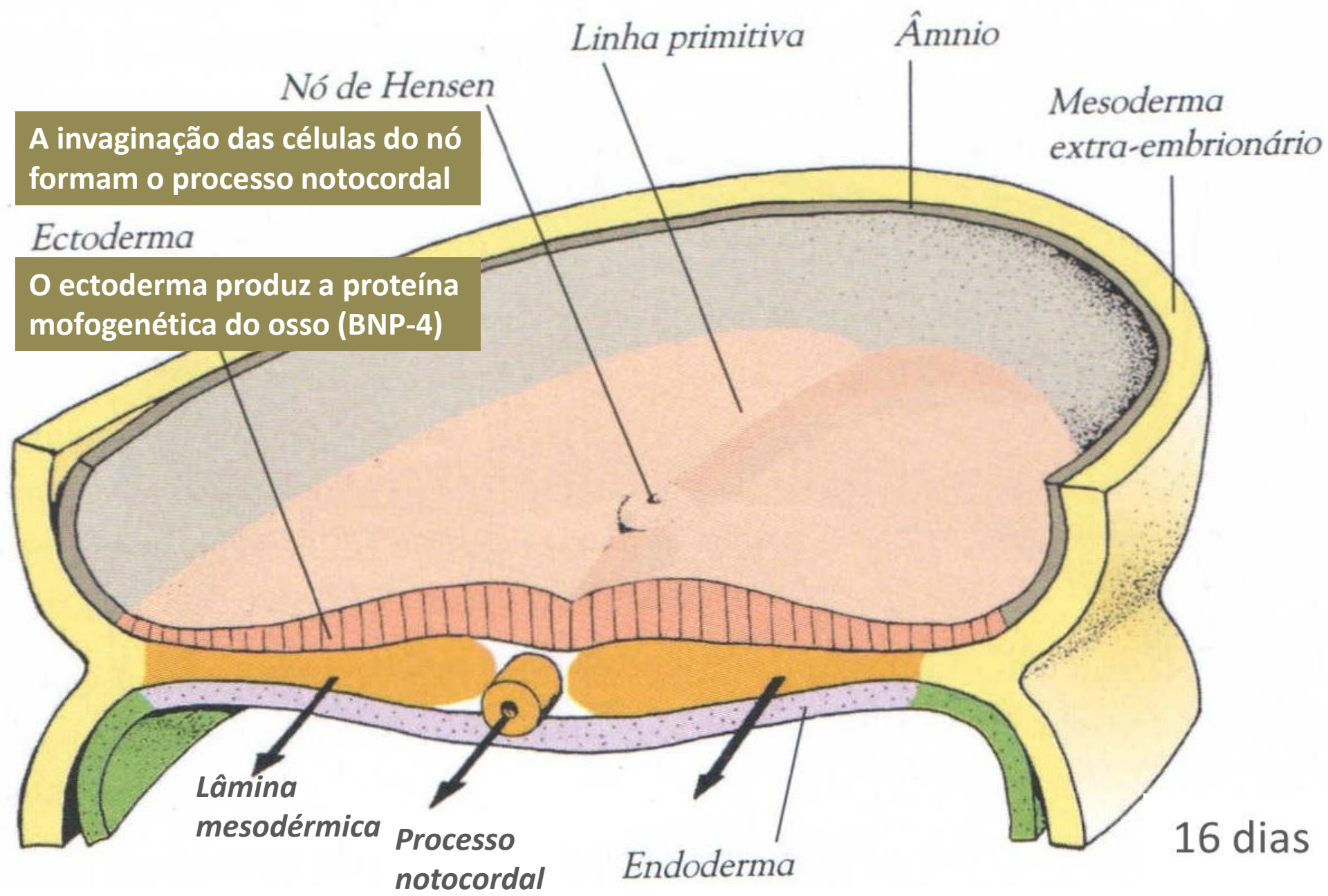
O processo notocordal dobra-se até se fechar e formar a notocorda. O endoderma se reconstitui.

A notocorda emite sinais que estimulam:

- A transformação do ectoderma superficial em tecido neural,
- Controlam a identidade de células do tubo neural,
- Induzem a formação dos corpos vertebrais
- Estimulam os primeiros eventos do desenvolvimento do pâncreas.



G

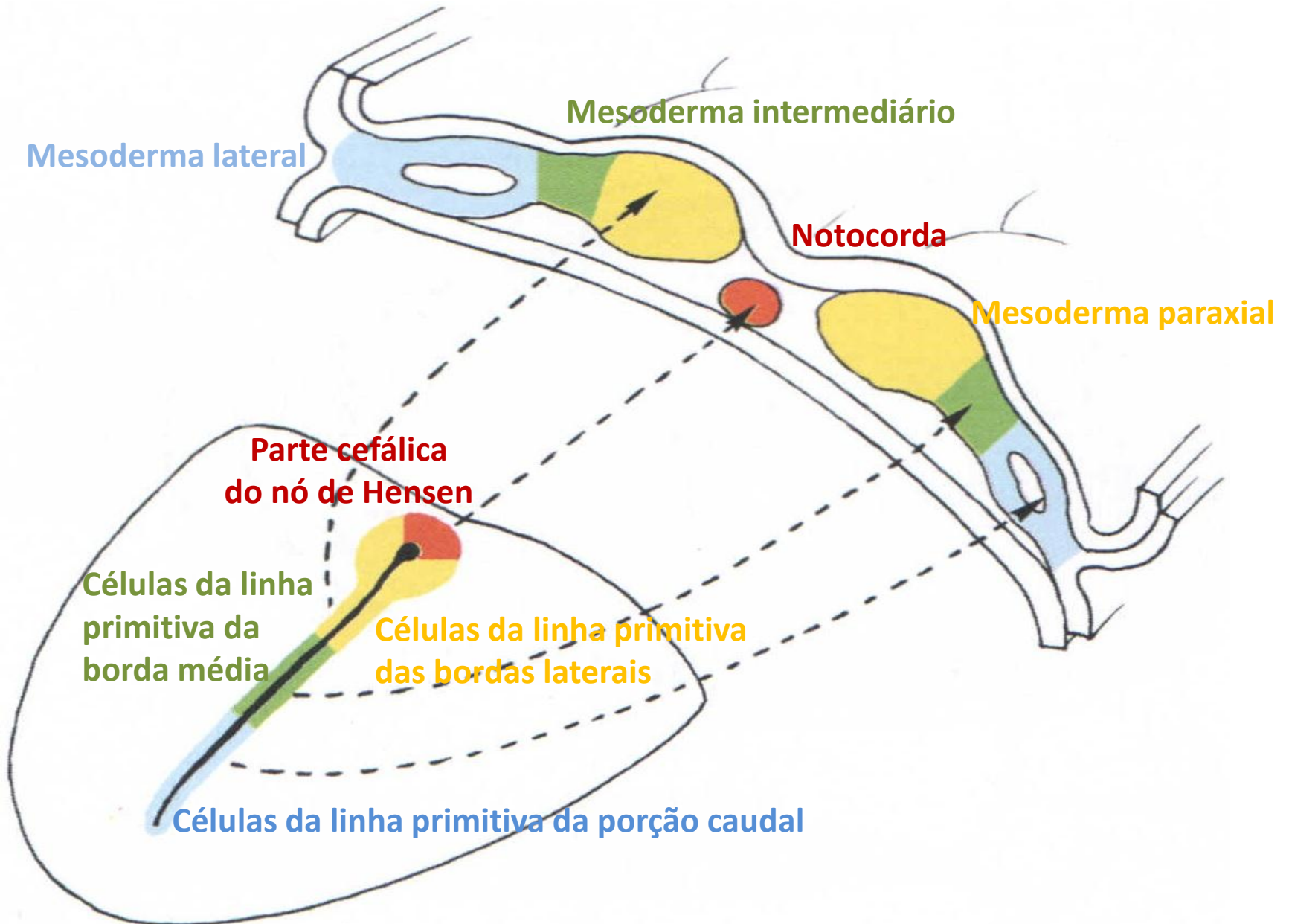


A invaginação das células do nó formam o processo notocordal

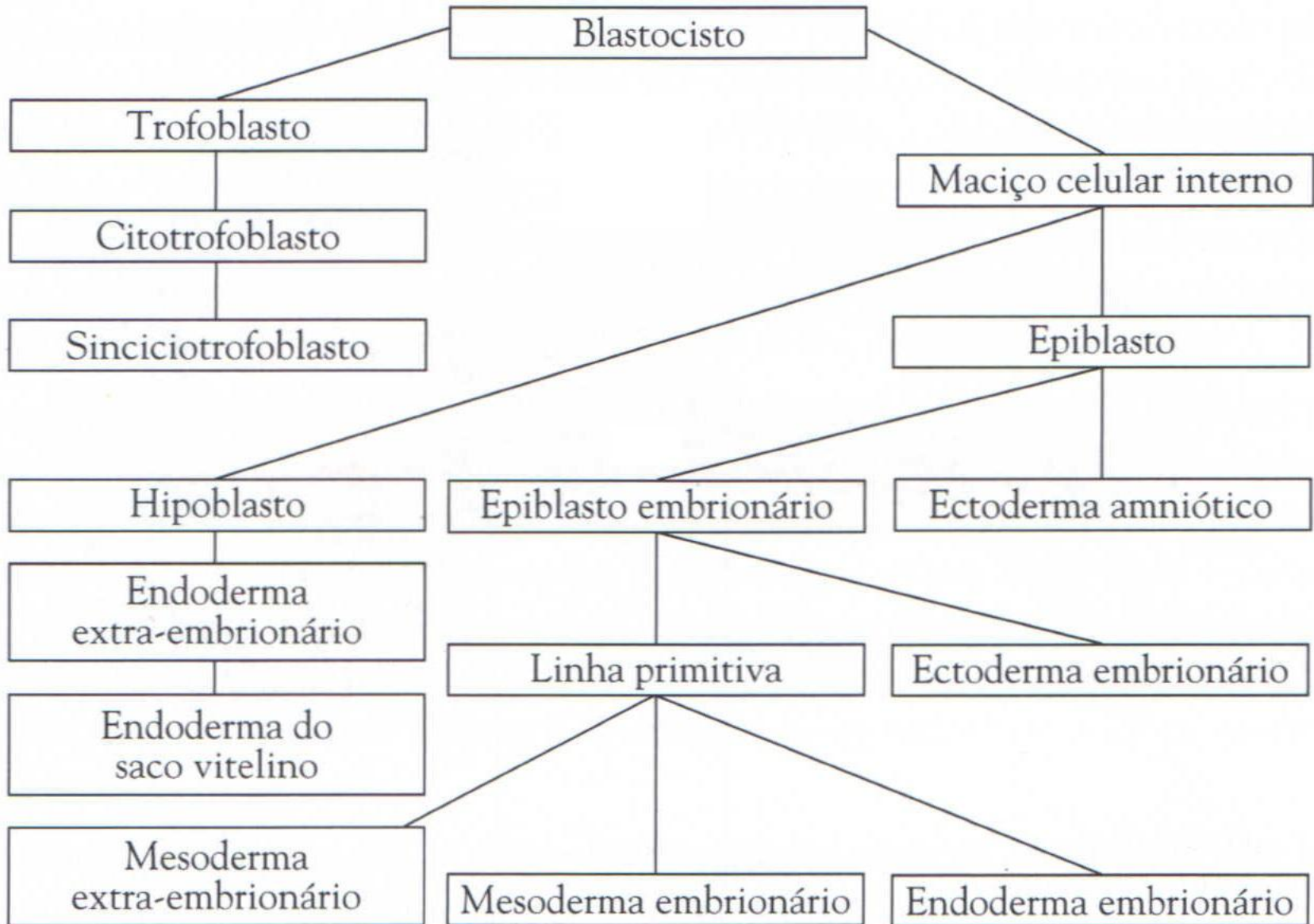
O ectoderma produz a proteína morfogenética do osso (BNP-4)

O crescimento do mesoderma é induzido por fatores de crescimento (Vg1 e ativina)

Zonas do nó de Hensen e linha primitiva



Linhas celulares embrionárias e seus derivados



Alantoide

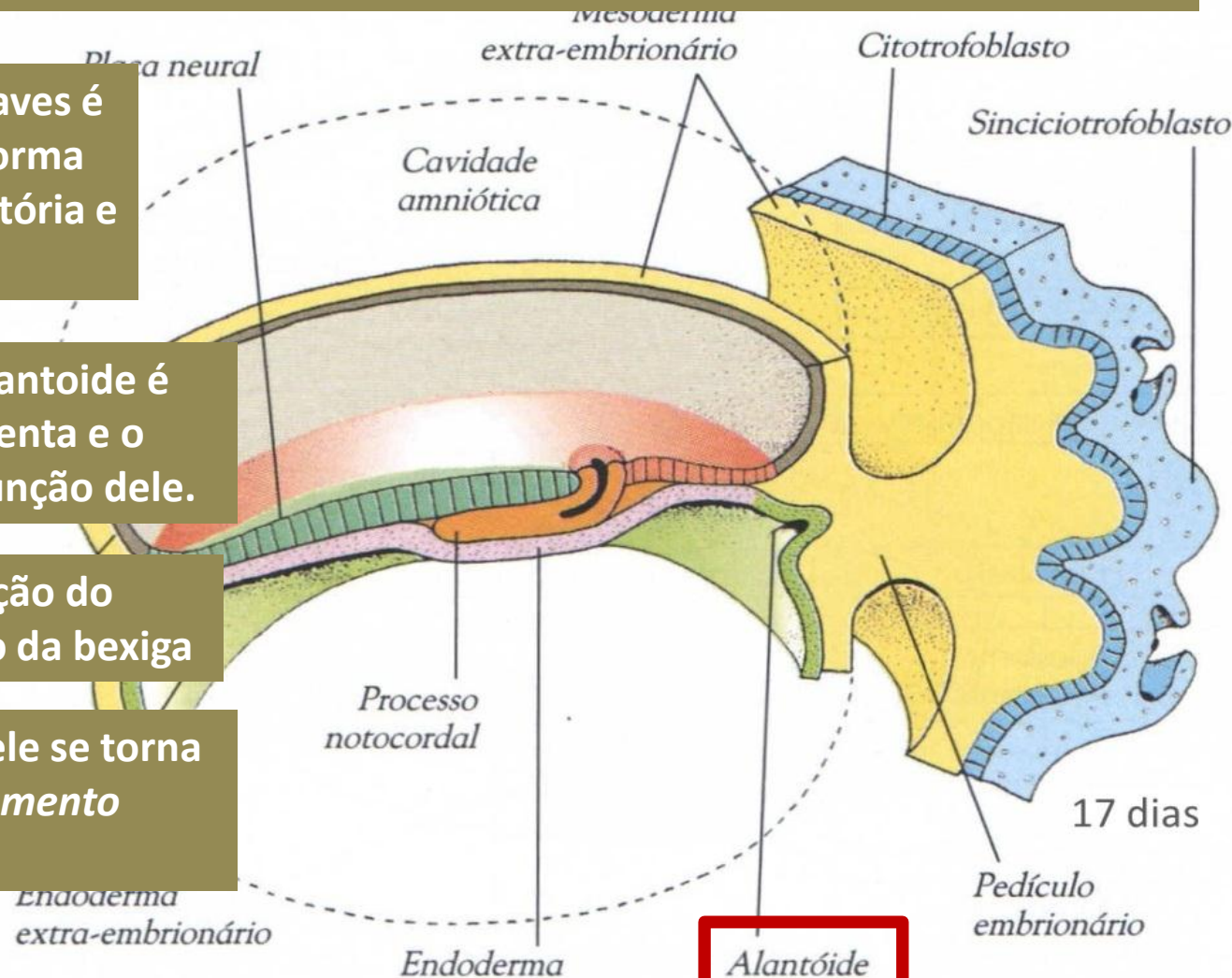
O endoderma forma uma evaginação tubular na região caudal do saco vitelino, que é o alantoide (**pouco desenvolvido nos humanos**).

Em outros em mamíferos e aves é uma estrutura grande, em forma de saco, tem função respiratória e de reservatório de urina.

Nos embriões humanos o alantoide é pouco desenvolvido. A placenta e o saco amniótico exercem a função dele.

Está envolvido com a formação do sangue e o desenvolvimento da bexiga

Quando a bexiga se forma, ele se torna o *úraco*, nos adultos é o *ligamento umbilical mediano*



Resumo da 3ª semana

- 1. Aparecimento da linha primitiva**
- 2. Formação da notocorda**
- 3. Formação do tubo neural**
- 4. Formação da crista neural**
- 5. Formação dos somitos**
- 6. Formação do celoma intraembrionário**
- 7. Formação de vasos sanguíneos e do sangue**
- 8. Término da formação das vilosidades coriônicas**

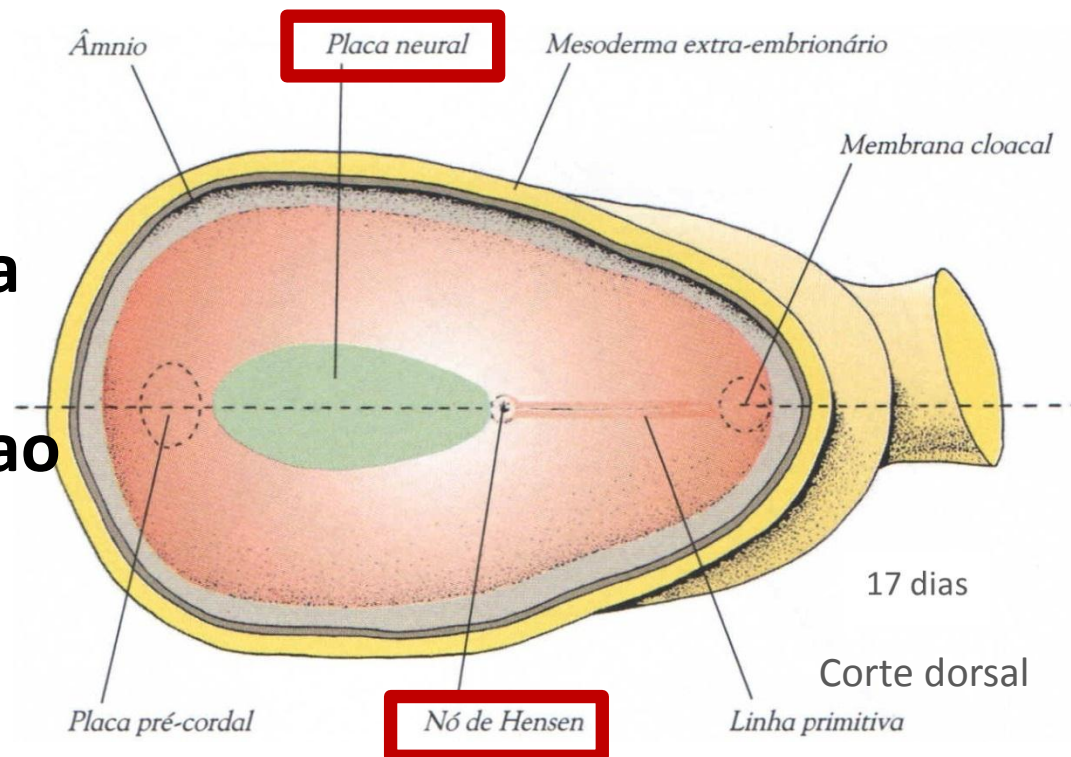
Continua na próxima aula.....

Neurulação

É a formação da placa neural, pregas neurais, fechamento das pregas e formação do tubo neural.

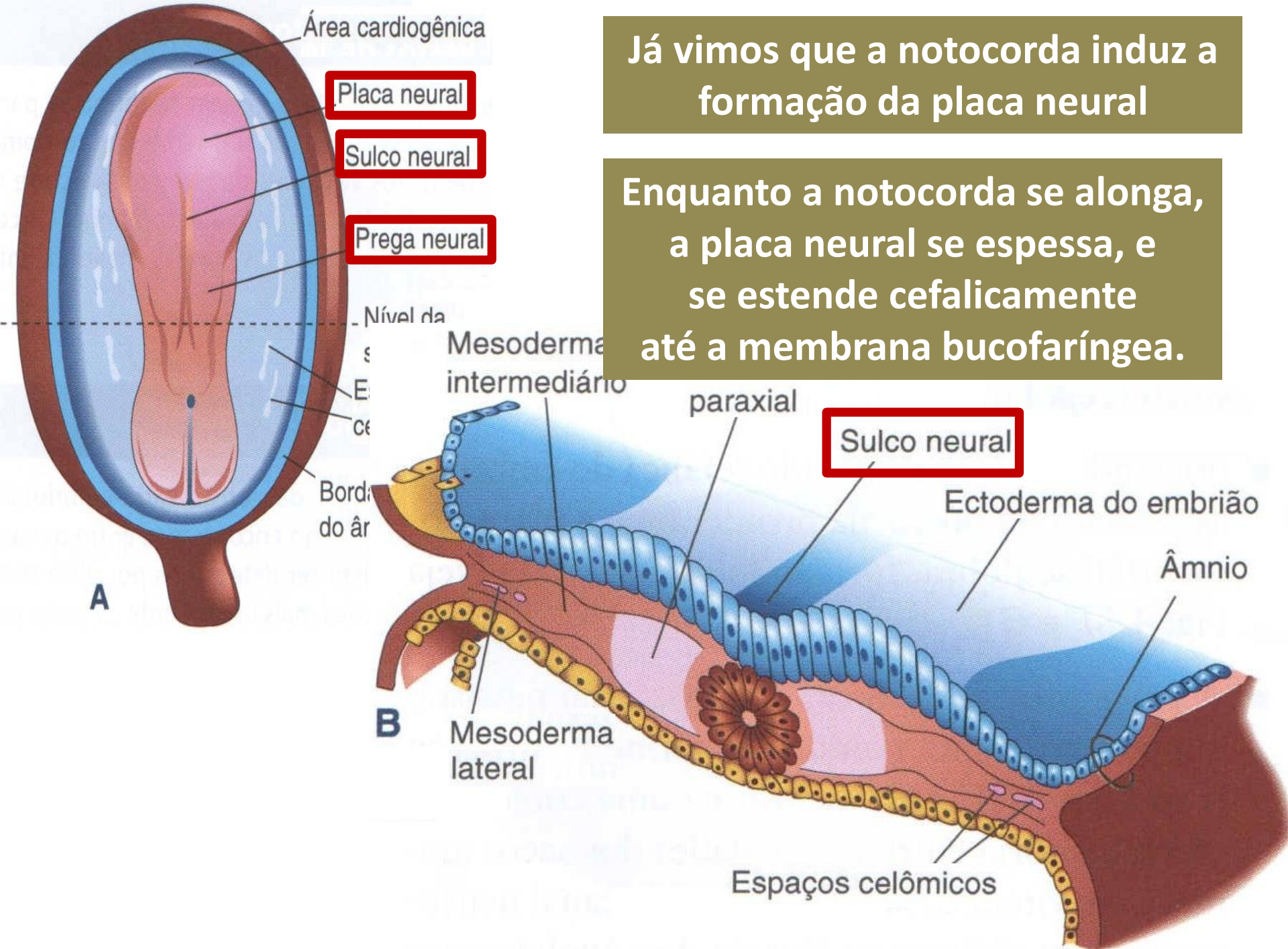
A placa neural se forma a partir do ectoderma, que fica **mais espesso**.

Simultaneamente, a placa neural **se estende cranialmente** em relação ao *nó de Hensen*

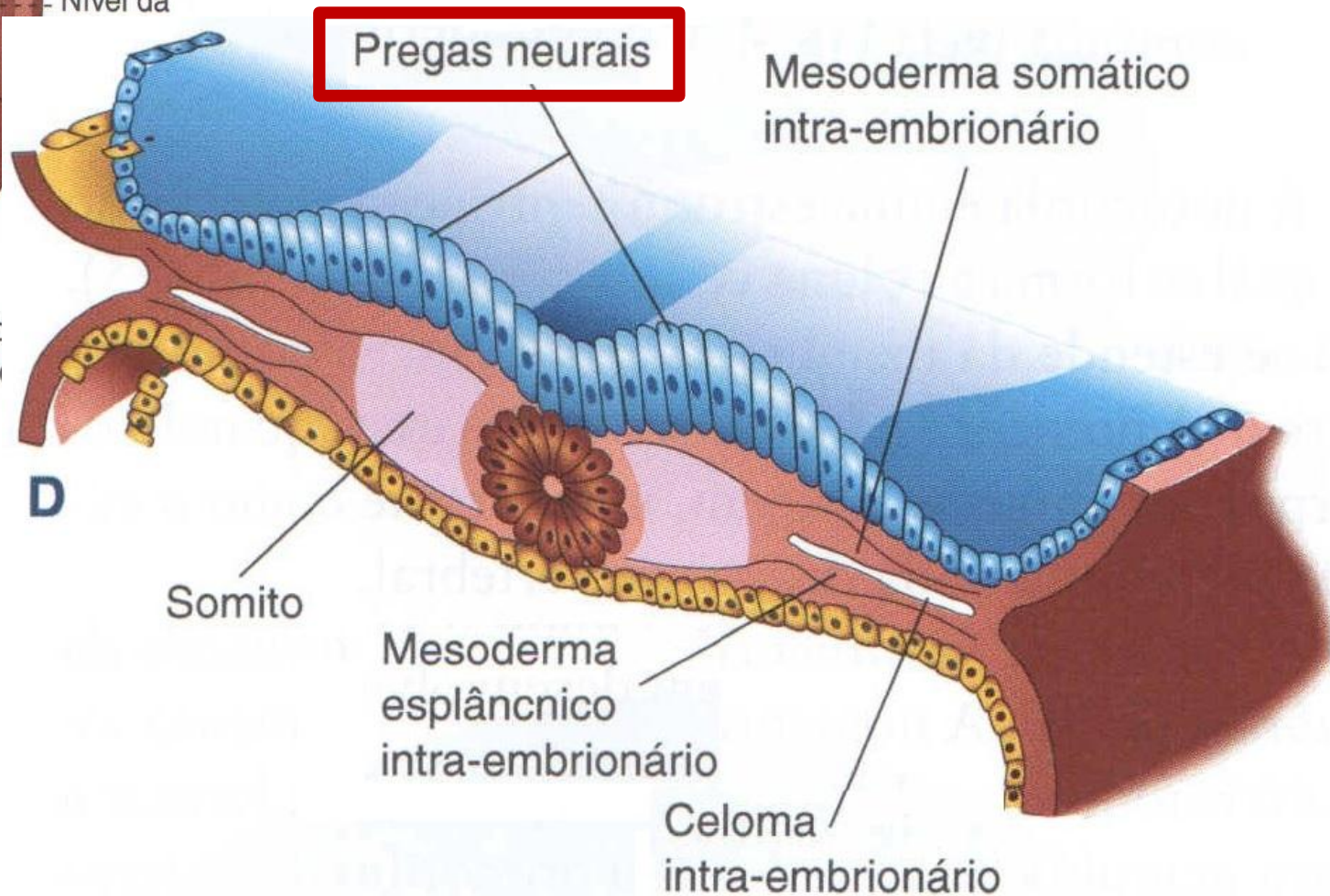
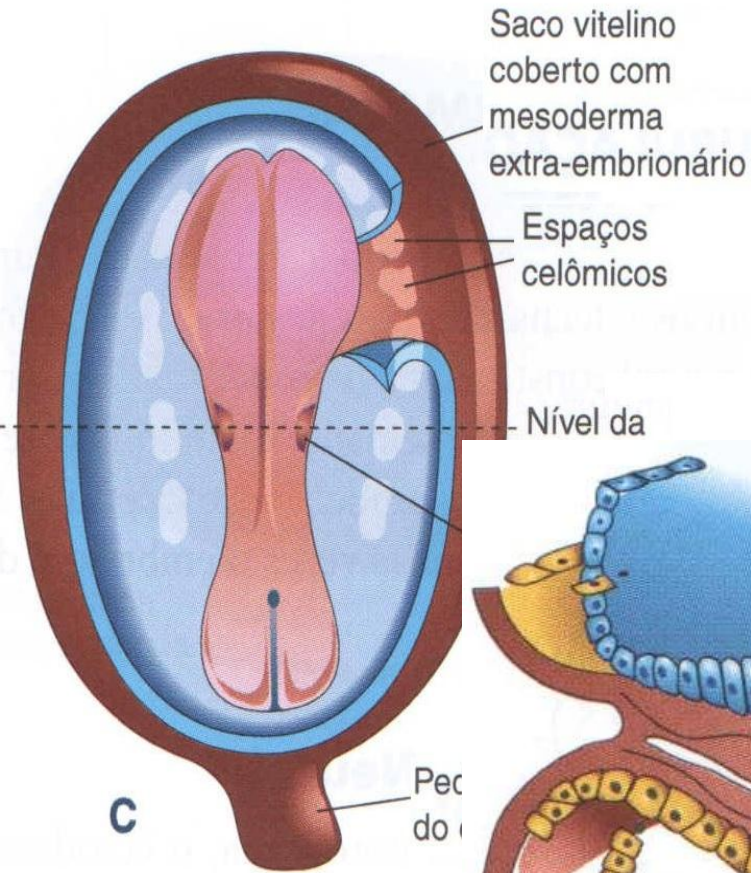


Já vimos que a notocorda induz a formação da placa neural

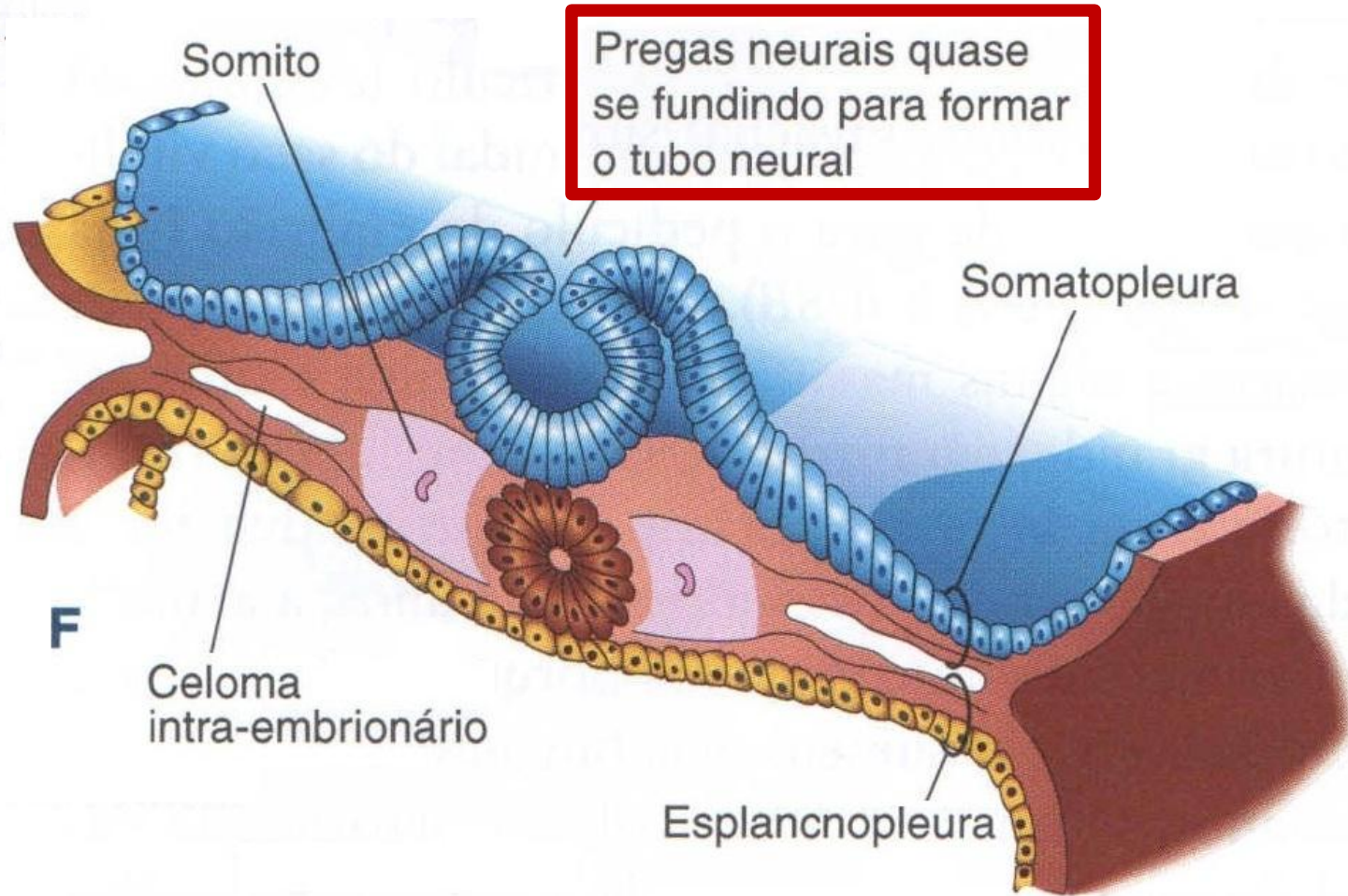
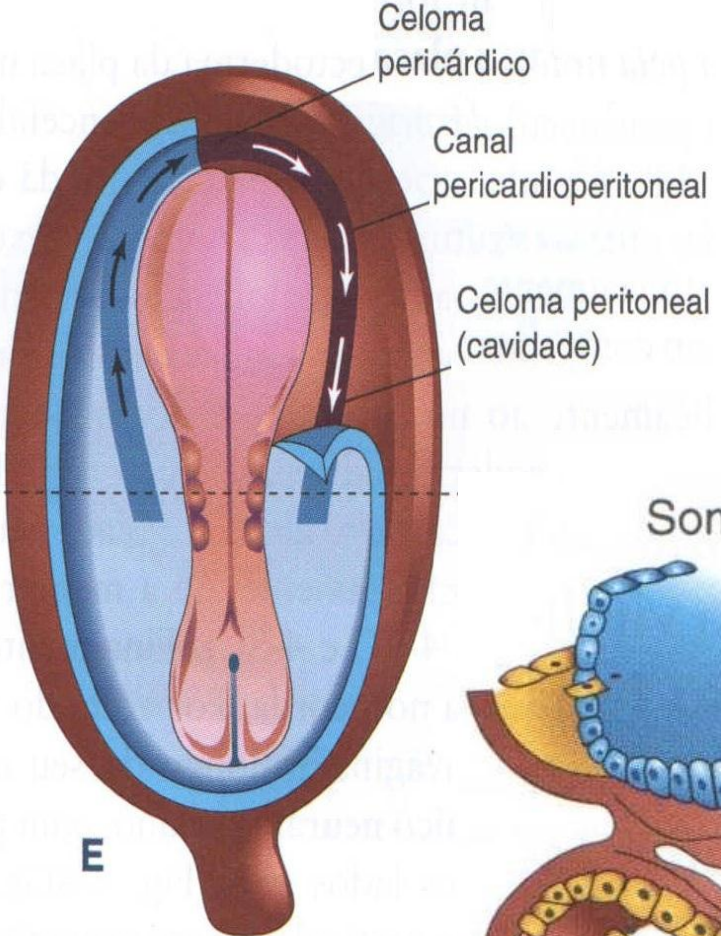
Enquanto a notocorda se alonga, a placa neural se espessa, e se estende cefalicamente até a membrana bucofaringea.



As pregas neurais se tornam proeminentes na extremidade cefálica e formam os primeiros sinais do desenvolvimento do encéfalo.



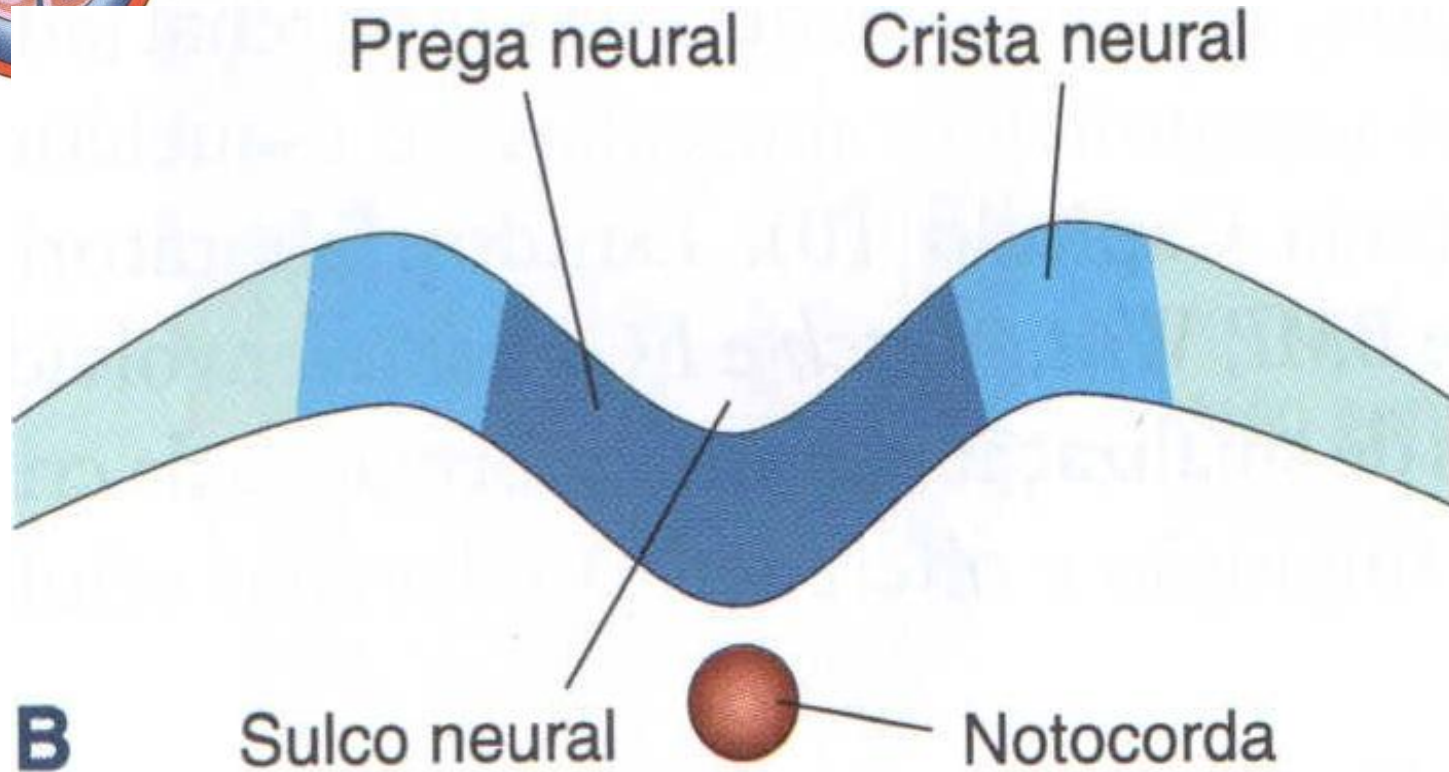
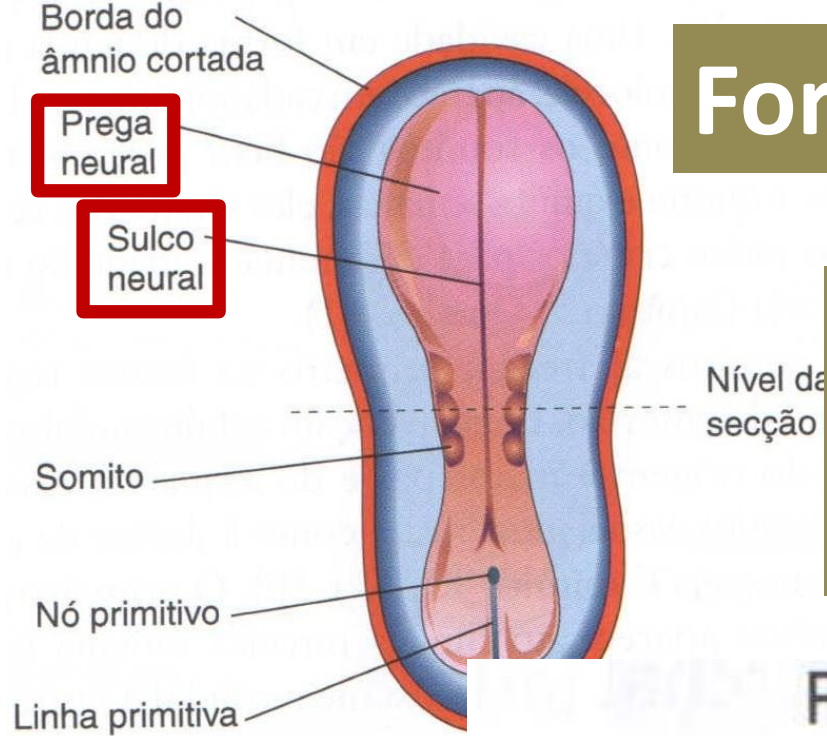
Final da 3ª semana as pregas neurais se aproximam para formar o tubo neural

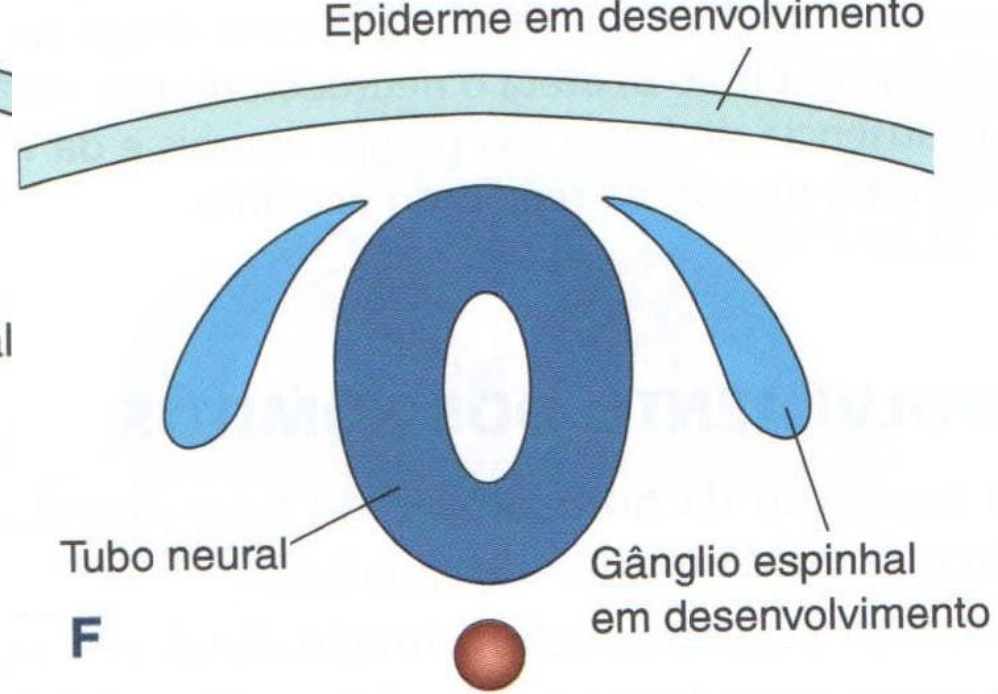
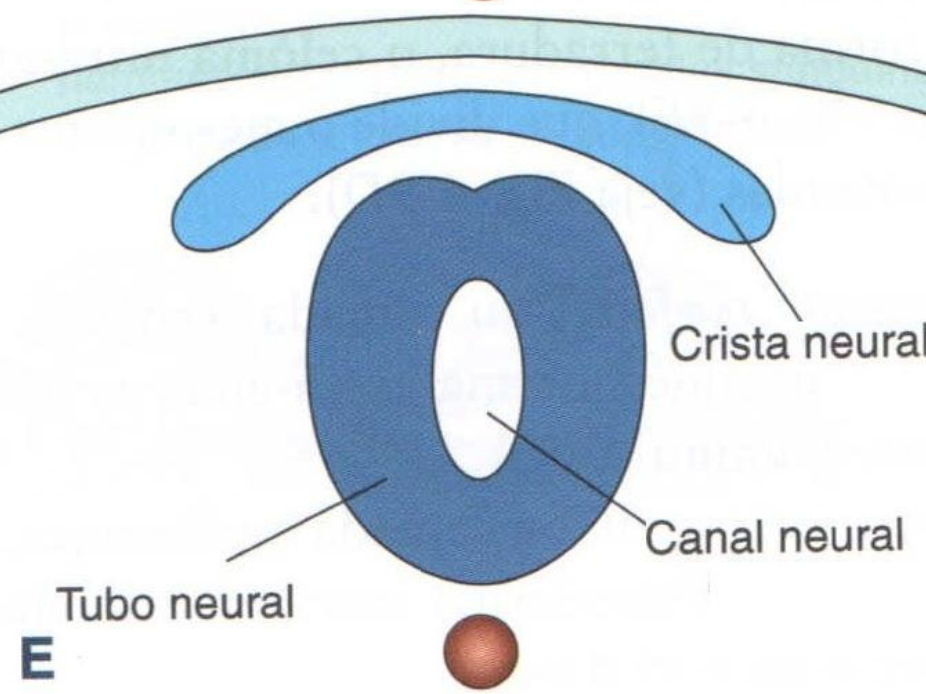
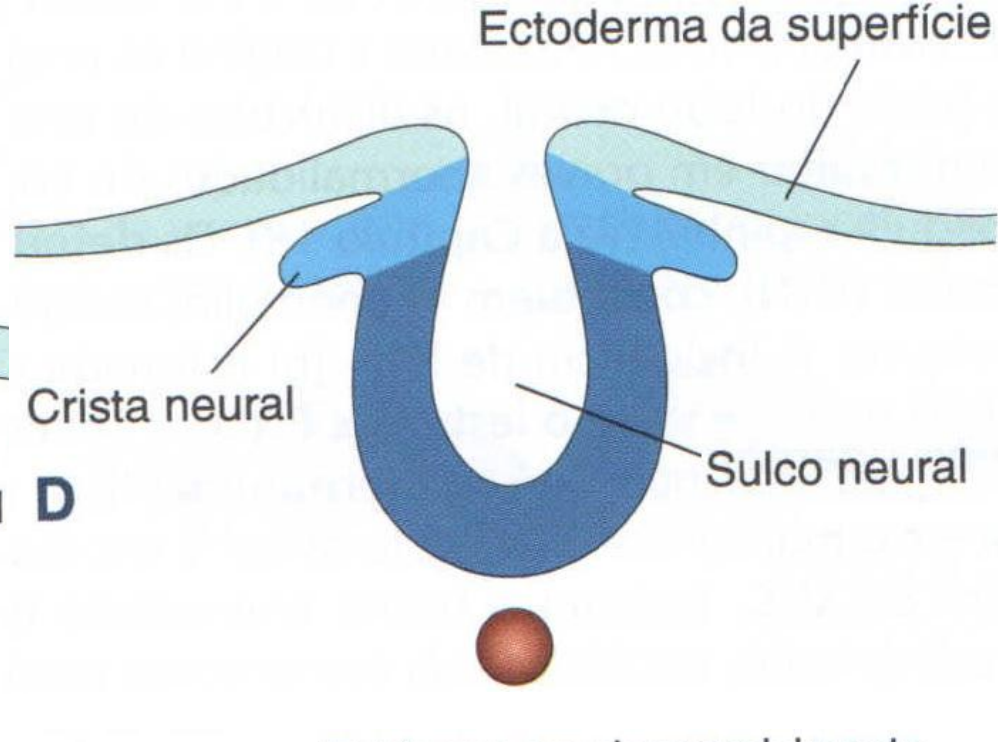
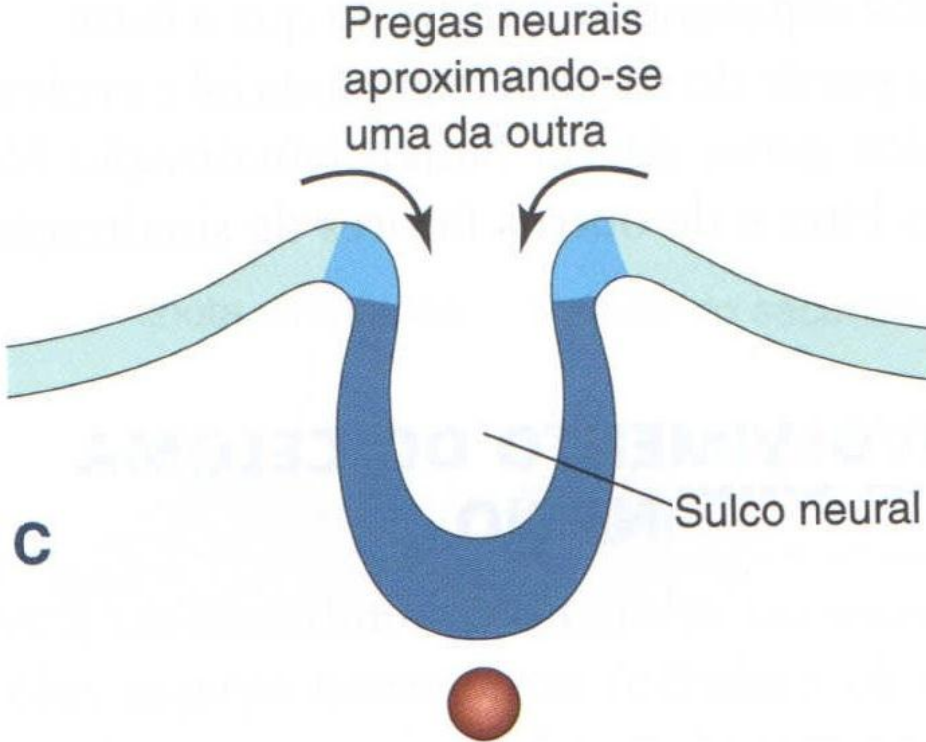


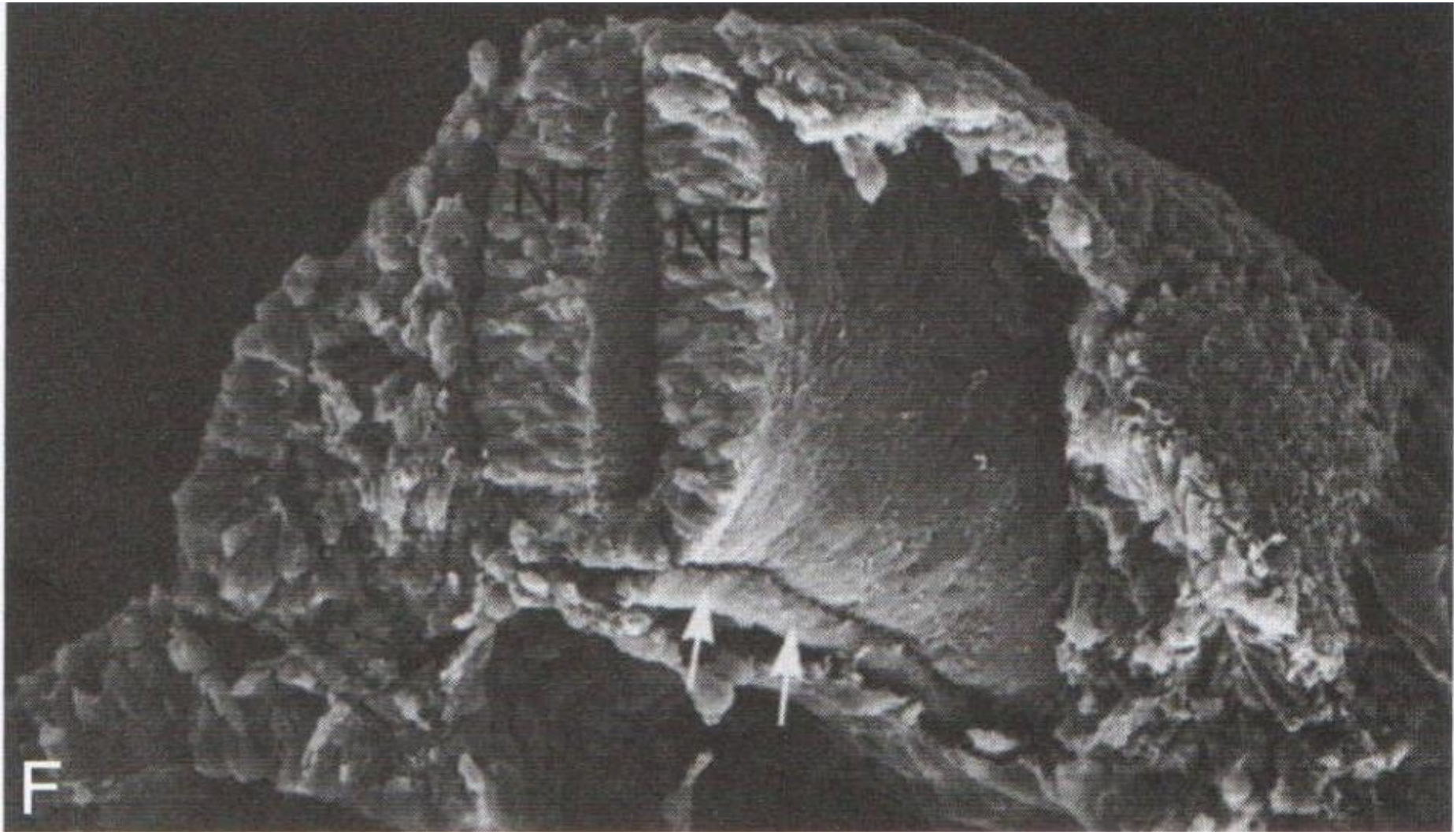
Pregas neurais quase se fundindo para formar o tubo neural

Formação da crista neural

Algumas células neuroectodérmicas **se desprendem do tubo neural e do ectoderma de superfície** e formam a **crista neural**

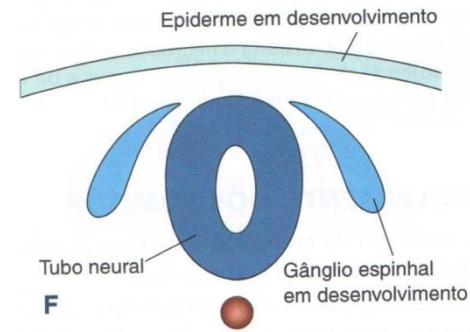






Eletromicrografia em varredura de um embrião de camundongo mostrando a notocorda (setas) e o tubo neural (NT)

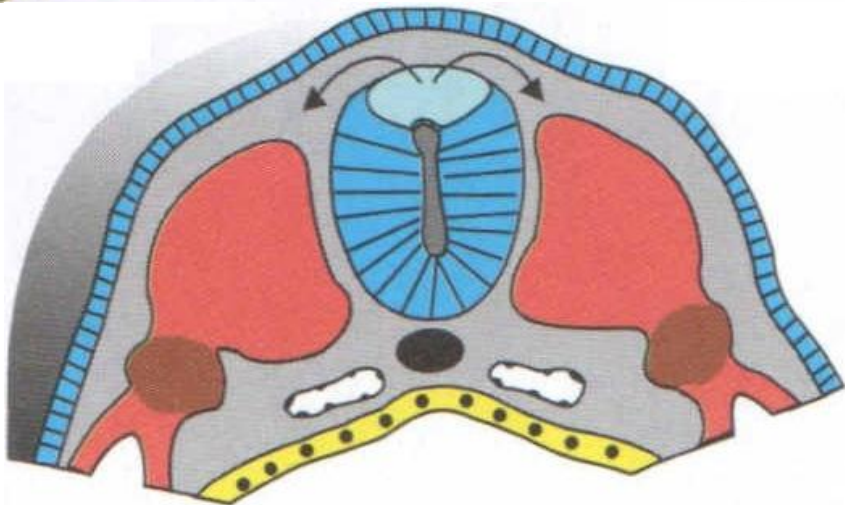
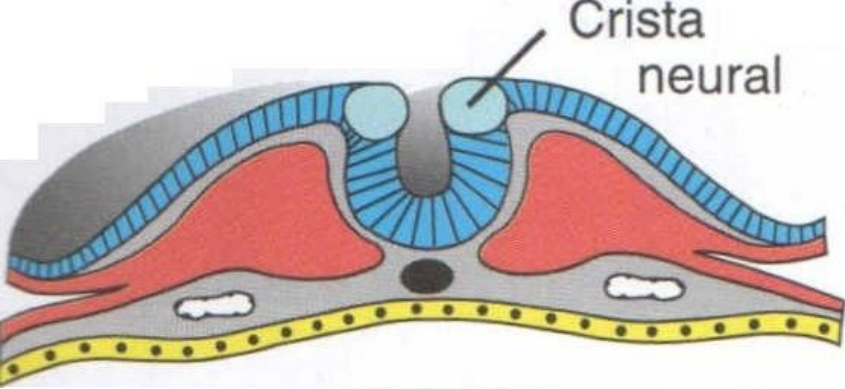
Crista neural



As cristas neurais se dispersam no interior do mesênquima e migram em 2 direções

1. Via ventral pela metade anterior de cada somito:

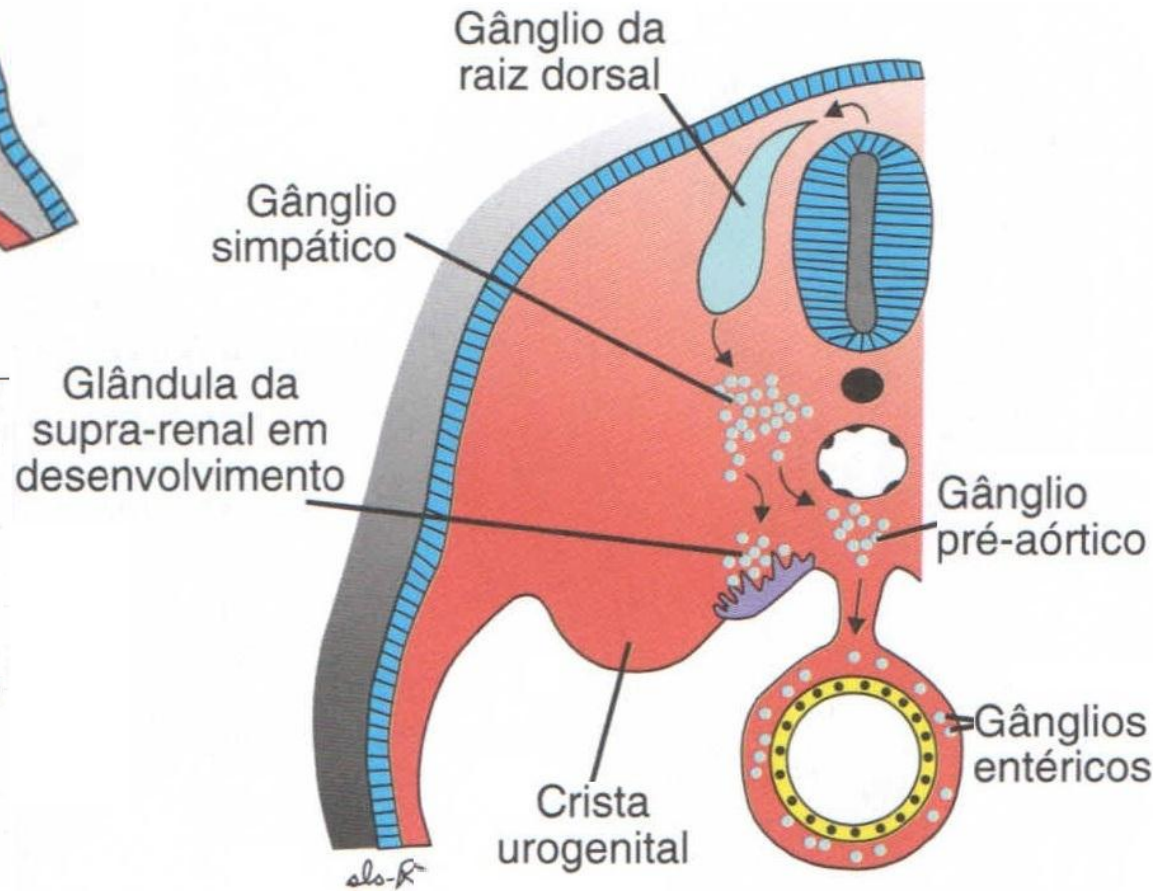
- Gânglios espinhais
 - Gânglios do SNA
 - Bainhas de neurilema dos nervos periféricos
 - Meninges (pia-máter e aracnoide = leptomeninges)
 - Células da medula da supra-renal
 - Vários componentes musculares e esqueléticos da cabeça
- Neurônios e células de *Schwann*

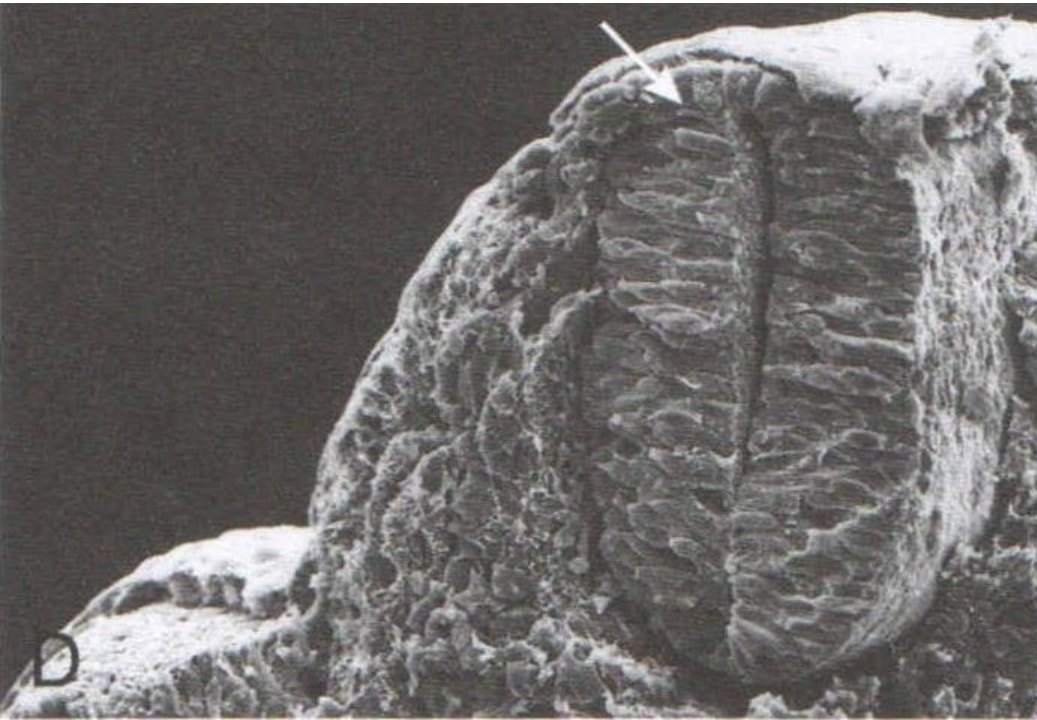


Derivados da crista neural

- Tecido conjuntivo e ossos da face e do crânio
- Gânglios dos nervos cranianos
- Células C (ou parafoliculares) da tireóide
- Septo conotruncal do coração
- Odontoblastos
- Derme da face e do pescoço
- Gânglios espinhais (da raiz dorsal)
- Gânglios da cadeia simpática e pré-aórticos
- Gânglios parassimpáticos do trato gastrintestinal
- Medula da supra-renal
- Células de Schwann
- Células gliais (ou da glia ou gliócitos)
- Aracnóide e pia-máter (leptomeninges)
- Melanócitos

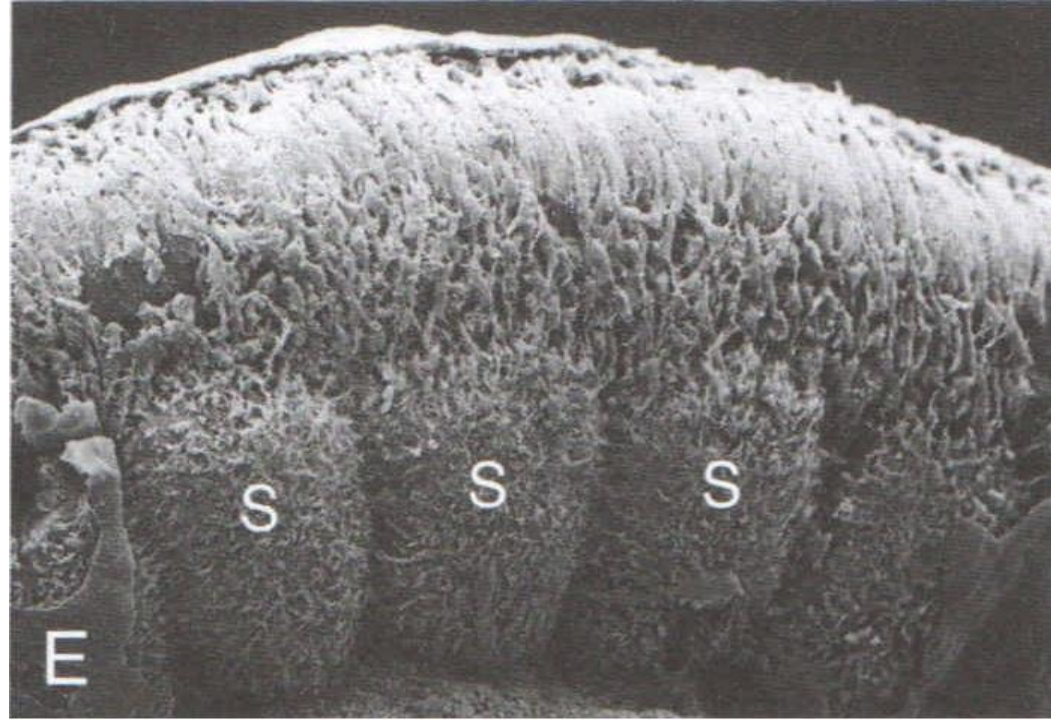
2. Via dorsal através da derme:
 Chegam ao ectoderma por orifícios na lâmina basal dando origem aos melanócitos na pele e do folículo piloso





MEV embrião , na parede superior as células da crista neural (seta) migrando para fora do tubo neural tubo neural

MEV vista lateral da crista neural com aparência fibroblástica descendo pelas laterais do tubo neural



Mecanismos biológicos do desenvolvimento embrionário

Os mesmos genes podem ter diferentes funções em diferentes etapas do desenvolvimento

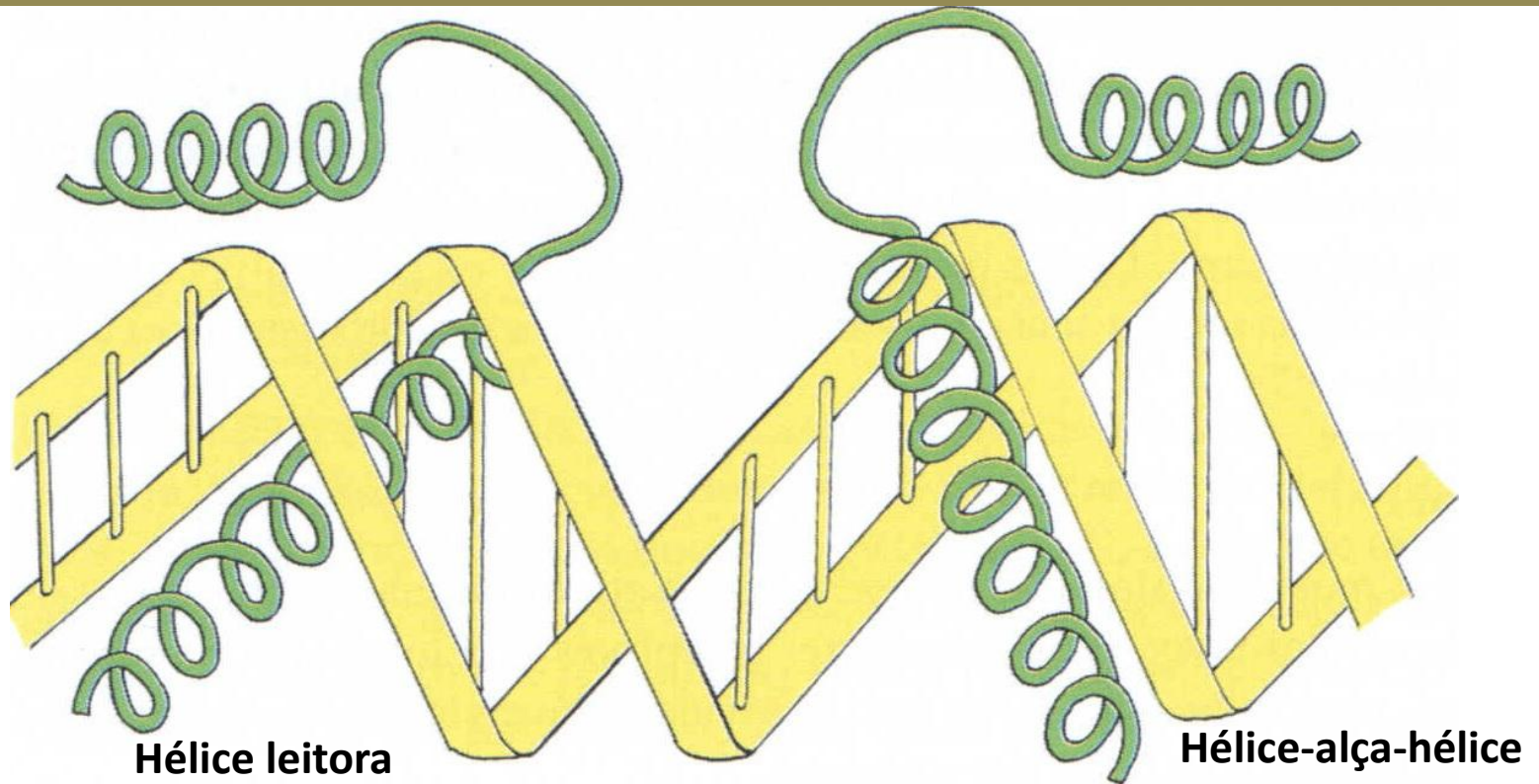
1. Fatores de transcrição:

Proteínas que se unem ao *promotor ou ao intensificador* do DNA de genes específicos

Apresentam um *domínio* que interage com a *polimerase II do RNA, regulando a quantidade de mRNA produzido por esses genes.*

- a) Gerais: em todos os tipos celulares
- b) Específicos: em determinadas células e em determinadas fases do desenvolvimento

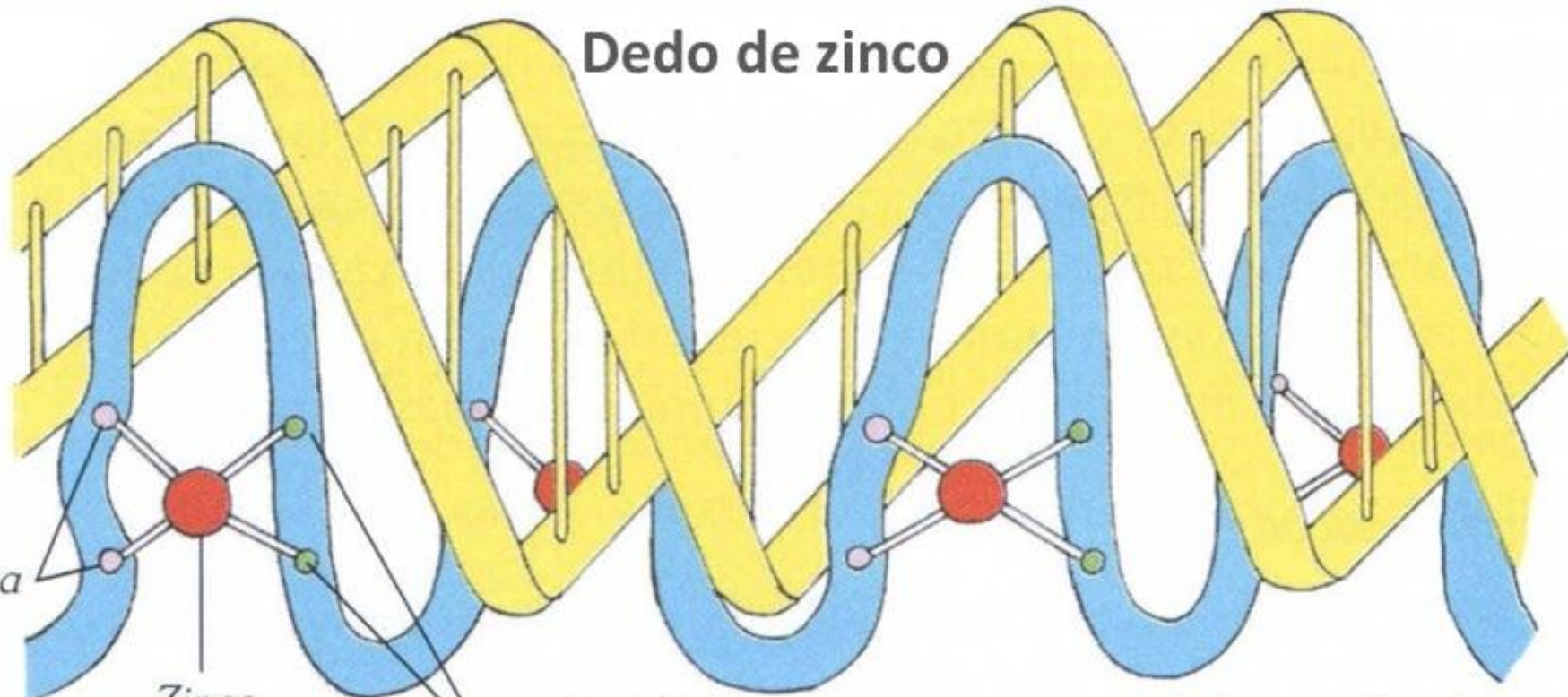
Formas das proteínas que se ligam ao DNA



Genes POU tem caixa homeótica e uma região de 75 aa que se unem ao DNA pela hélice-alça-hélice

Genes PAX são associados as mal formações. Tem uma sequência denominada “caixa pareada”, que codifica 130 aa que se unem ao DNA por alfa hélice

Dedo de zinco



Cisteína

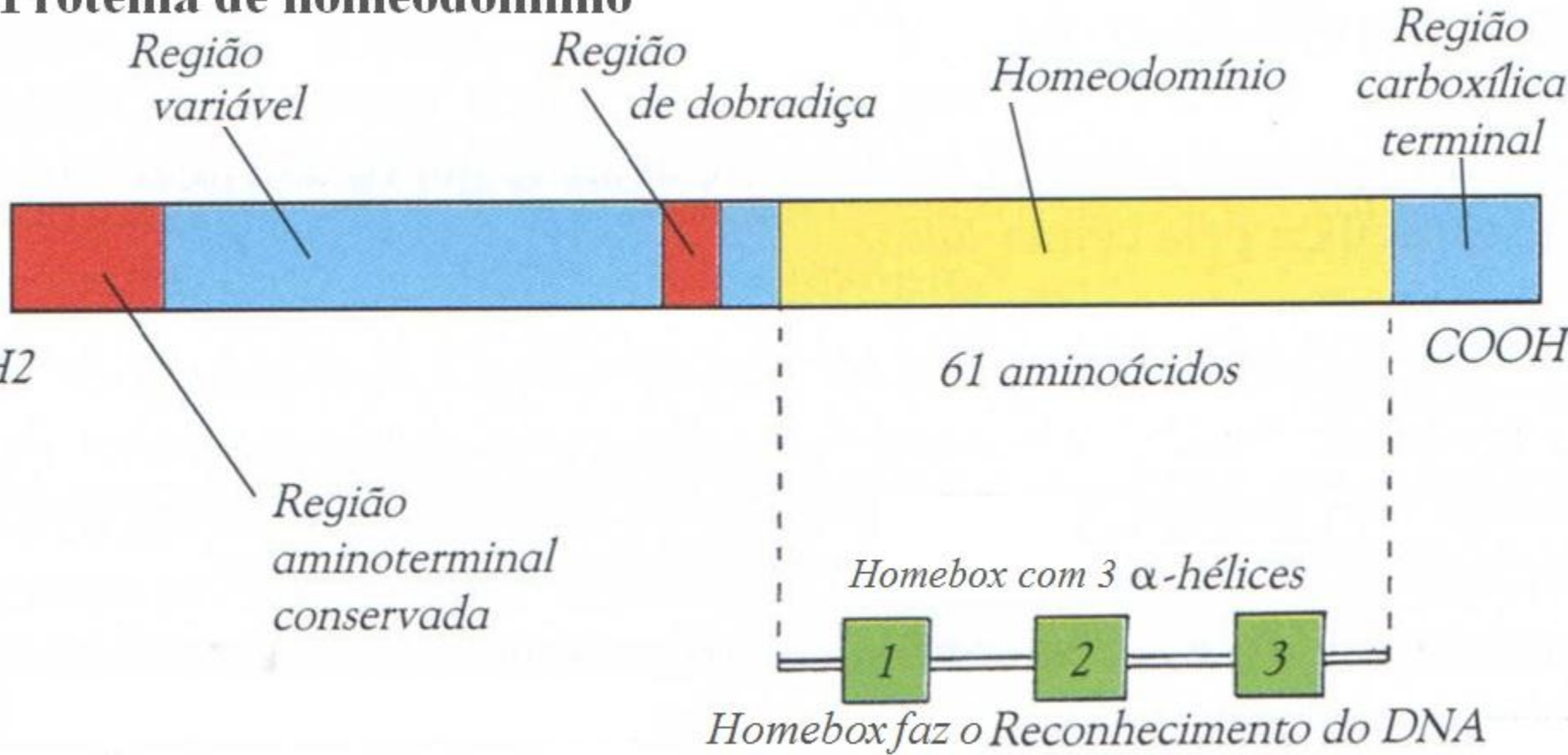
Zinco

Histidina

Cada dedo faz contato com uma sequência específica de DNA

Genes HOX são homólogos com a caixa homeótica: nos vertebrados agem na segmentação céfalocaudal do corpo. Os genes HOX se ativam gradativamente em segmentos do tubo e cristas neurais e no esclerótomo dos somitos

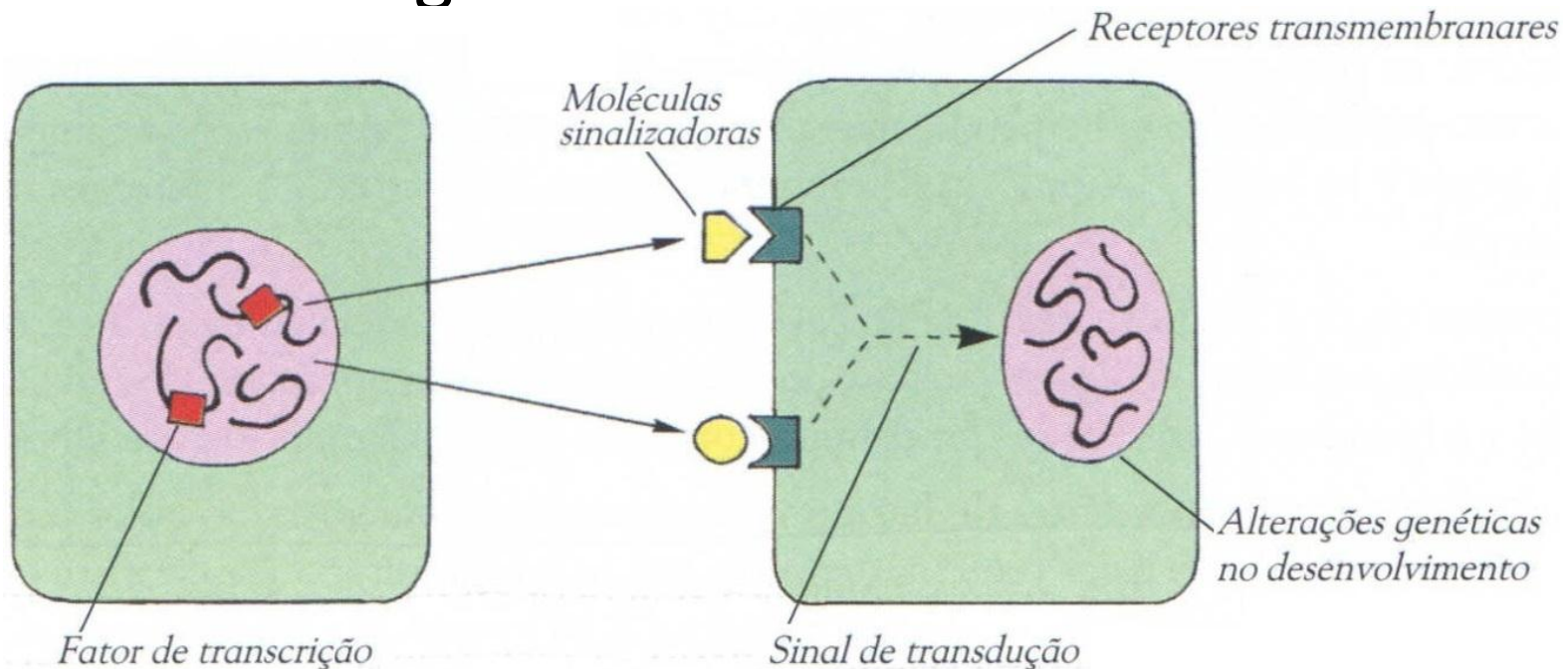
Proteína de homeodomínio



2. Moléculas sinalizadoras: são produzidas por uma célula e **agem nos receptores de outra célula.**

Provocam reação em cascata, transmitindo o sinal até o núcleo para orientar a produção genética

A molécula sinalizadora age no gene sobre a **região do promotor ou na região intensificadora-silenciadora** do gene.



As moléculas sinalizadoras, mais importantes, formam 3 grandes famílias:

1. **TGF- β** (*fator de crescimento transformante β*): agem na embriogênese e na vida pós natal
2. **FGF** (*fator de crescimento fibroblástico*): agem na embriogênese estimulam a proliferação celular do mesênquima, indução do alongamento dos brotos dos membros, estimulação do crescimento capilar e sobrevivência de alguns neurônios
1. **Proteínas *hedgehog* SHH** (ouriço) : originam de genes distintos
 - a) Sonic
 - b) Indian
 - c) Desert

A proteína *SHH* se une a célula alvo e estimula a célula para produzir novos produtos genéticos ou iniciar novas vias de diferenciação.

3. Receptores: São proteínas transmembrana com domínios extracelulares, transmembranares e citoplasmáticos

a. Receptores de superfície: são proteínas transmembrana com domínios extracelulares que tem um sítio de ligação para o ligante. Ex. hormônio, citocina ou fator de crescimento.

1. Com atividade intrínseca: Receptores para FGF com domínios citoplasmáticos para atividade *tirosina-quinase*.

2. Com segundo mensageiro: quando a proteinoquinase está separada do receptor, que só se ativa quando ocorre a união com o ligante

b. Receptores intracelulares: são para moléculas solúveis em lipídios (esteróides, retinóides e hormônios tireoidianos)

4. Sinal de transdução:

a) Receptores **com** atividade proteinoquinase intrínseca:

O ligante se une ao receptor, e ele altera a sua conformação. Inicia com o **estímulo do primeiro mensageiro**.

b) Receptores **sem** atividade proteinoquinase intrínseca:

O ligante se une ao receptor e estimula uma reação em cascata, para produzir um **segundo mensageiro** que irá ativar as proteinoquiases intracitoplasmáticas

Diferenciação celular

A célula desenvolve especialização:
morfológica,
bioquímica e
funcional.

Nos vertebrados a especialização celular é do tipo ***condicional***

Regulação: Quando um blastômero é retirado do embrião, as outras células podem modificar o seu destino para substituir o papel que seria da célula retirada.

A diferenciação celular nos mamíferos, começa só após a terceira divisão celular (8 células). Todas as 8 células podem originar um indivíduo completo.

Indução e competência

Indução celular é o processo onde algumas células incitam células de outros tecidos a se diferenciarem. Podem influenciar na apoptose, para adquirir movimento ou modificar a sua replicação.

1.Cascata de indução: eventos indutivos sequenciais e recíprocos

Quando um tecido é induzido a formar outro. Este segundo tecido induz a formação de um terceiro tecido.

2. Interações epitélio-mesenquimais: especificidade regional e genética

Há interação das células dos folhetos epiteliais com as células do mesênquima adjacente.

a. Especificidade regional: a epiderme envia sinais (*SHH* e *TGF-β2*) para a derme, onde o mesênquima responde com outros fatores que levam a epiderme a formar os anexos.

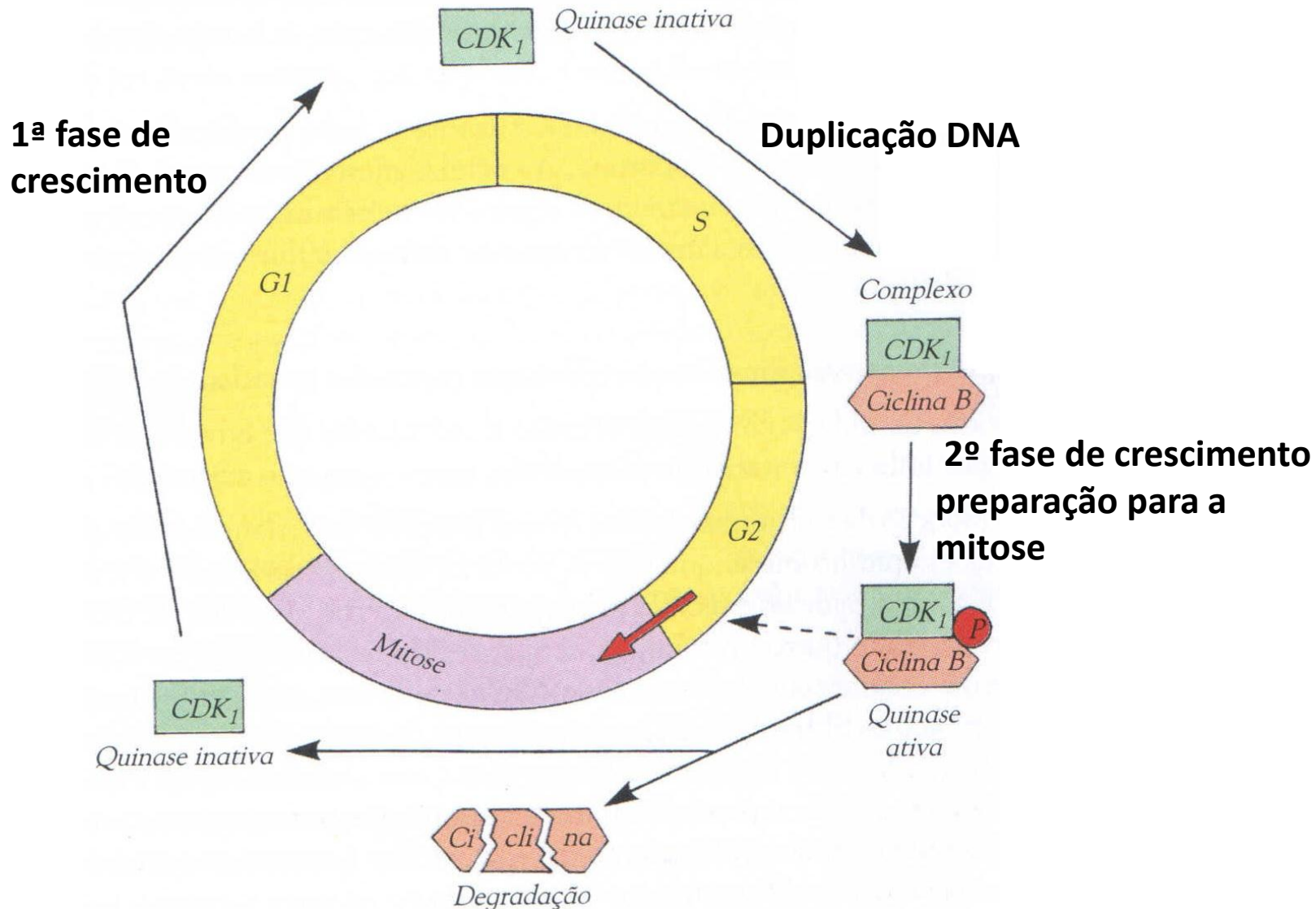
b. Especificidade genética: o mesênquima pode estimular o epitélio mas, **ele só vai responder se o seu genoma permitir.**

Proliferação celular

Há mecanismos que regulam o ritmo da divisão celular, regulam o crescimento atuando sobre **genes que controlam a mitose.**

- a. Mitógenos:** ativam vias de sinalização intracelular, regulando o ciclo da divisão celular
- b. Inibidores da proliferação:** ativam vias de sinalização que bloqueiam o ciclo celular, geralmente na fase G1.

Proteinoquinases dependentes de ciclinas CDKs



A ciclina ativa a CDK1

Eixos do corpo

- Ocorre antes e durante a gastrulação.
- A formação do eixo é complexa.
- É coordenada pela interação de diferentes genes expressados pelas células do **endoderma visceral anterior (EVA)**.

Eixo cefalocaudal

- ***OTX2***
- ***LIM1***
- ***HESX1***
- Fator segregado ***cerberus***
- Família do ***TGF-β*** (fator *Nodal*, ativina, BMP-4)
- Fator *de crescimento de fibroblastos*
- ***Cordina*** (regulada pelo fator de transcrição ***Gooseoid***)
- ***Noguina***
- ***Folistatina***
- Fator ***Brachyury (T)***

Eixo dorsoventral

- Fator ***Sonic hedgehog (SHH)***
- Fator ***de crescimento de fibroblastos 8 (FGF-8)***
- ***Lefty-1***
- ***Lefty-2***

Eixos do corpo

1. Eixo cefalocaudal ou anteroposterior :

Estabelecem a extremidade cefálica **antes da gastrulação**

OTX2

LIM1

HESX1

Fator segregado ***cerberus***

Inicia e mantém a atividade celular da **linha primitiva**, controlando sua posição correta no disco embrionário

Expressão de ***fator Nodal***

membro da família do ***fator de transformação do crescimento 8 (TGF-8)***

estímulo da linha primitiva { **ativina** (família do *TGF-β*)

estimula o **mesoderma** a formar estruturas derivadas de suas porções intermediárias (*gononefrótomo* -região das gônadas e rins).

proteína morfogenética óssea-4 (BMP-4) (família do *TGF-β*)

fator de crescimento de fibroblastos (FGF)

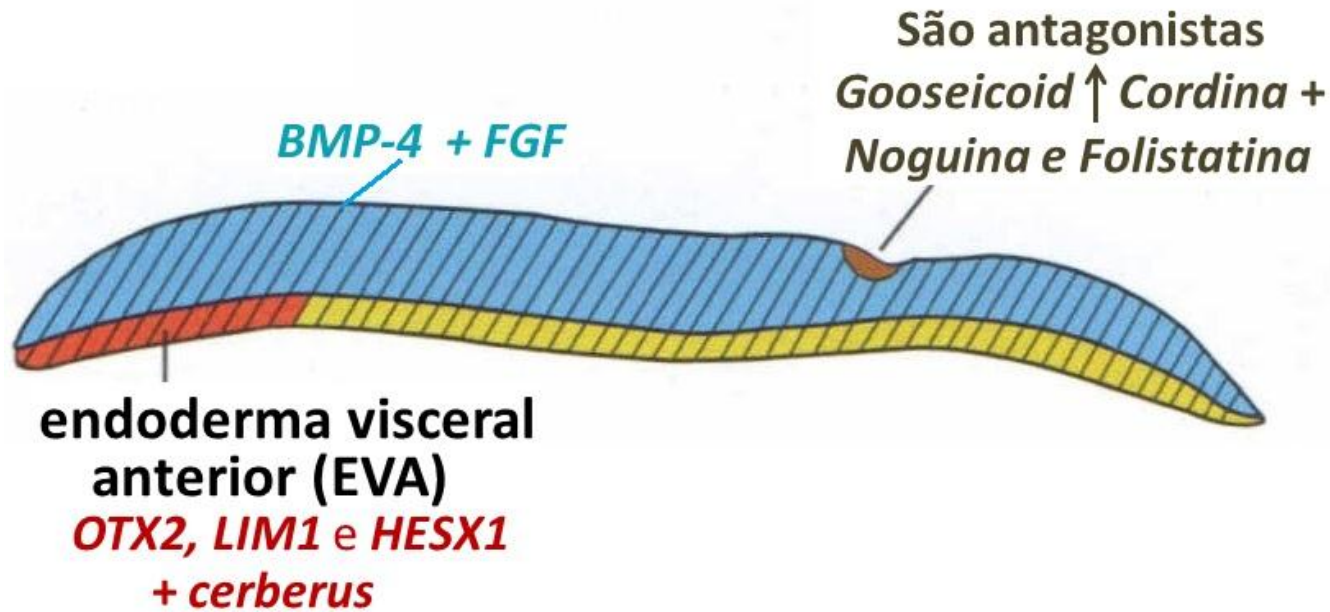
Bloqueiam a ação da ***BMP-4***

Cordina (regulada pelo fator de transcrição ***Goosecoid***)

Noguina

folistatina

Essas proteínas permitem que o mesoderma na porção cefálica, se diferencie nos somitos e na notocorda.



Corte sagital através do nó de Hensen e da linha primitiva, mostrando o padrão de expressão dos genes que regulam os eixos cefalocaudal e dorsoventral

Antagonista da *BMP-4*, controla o mesoderma na parte media e caudal para o desenvolvimento dos componentes paraxiais e da notocorda.

Expressão do fator *Brachyury (T)*

2. Dorsoventral

- Responsável pela assimetria direita-esquerda
- Na notocorda e nó de Hensen é expresso o **fator SHH**

Induz a produção de **Nodal**, só do lado esquerdo

Mantém a expressão de **Nodal** no mesoderma da placa lateral esquerda, junto com o **Lefty-2**

Regulam o fator de transcrição **PITX2**, que estabelece a lateralidade **esquerda**

Serve como barreira, impede que sinais de lateralidade esquerda passem para o outro lado

Inibe a repressão do gene do lado **DIREITO**

Expressão do **fator de crescimento de fibroblastos 8 (FGF-8)**

Expressão do **FGF-8 + Lefty-2**

Expressão do **Lefty-1** e do **Sonic hedgehog (SHH)**

Expressão do fator **Sonic hedgehog (SHH)**

Expressão do gene ***Brachyury (T)***

Regula a formação do mesoderma dorsal nas regiões média e caudal
É essencial para a expressão de ***Nodal, Lefty-1 e Lefty-2***

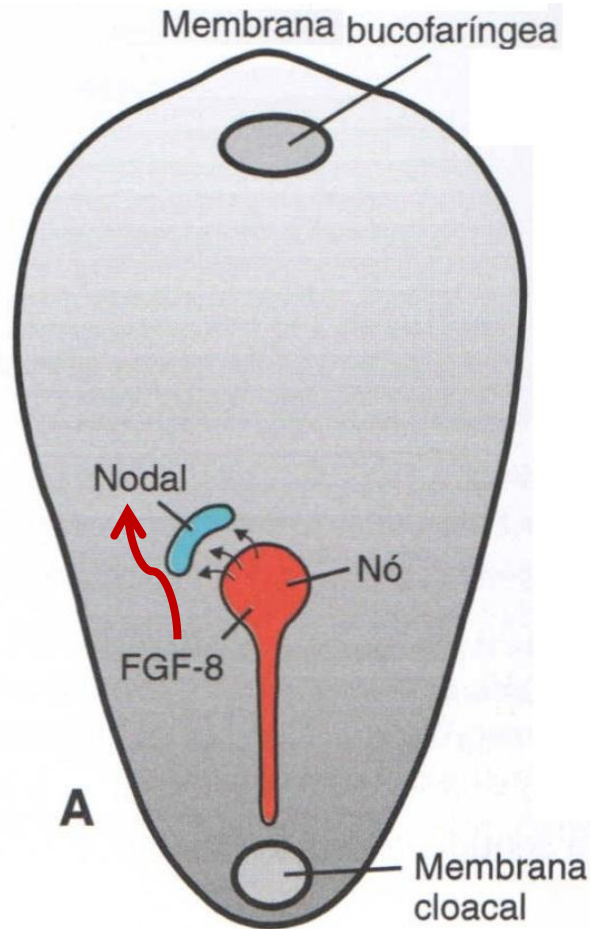
Bloqueio da ação do ***SHH***

União dos receptores ***IIa*** com a **ativina**

Restringe o mesoderma **DIREITO**, e regula os genes efetores responsáveis pelo lado **DIREITO**

Expressão do fator de transcrição ***NKX 3.2***

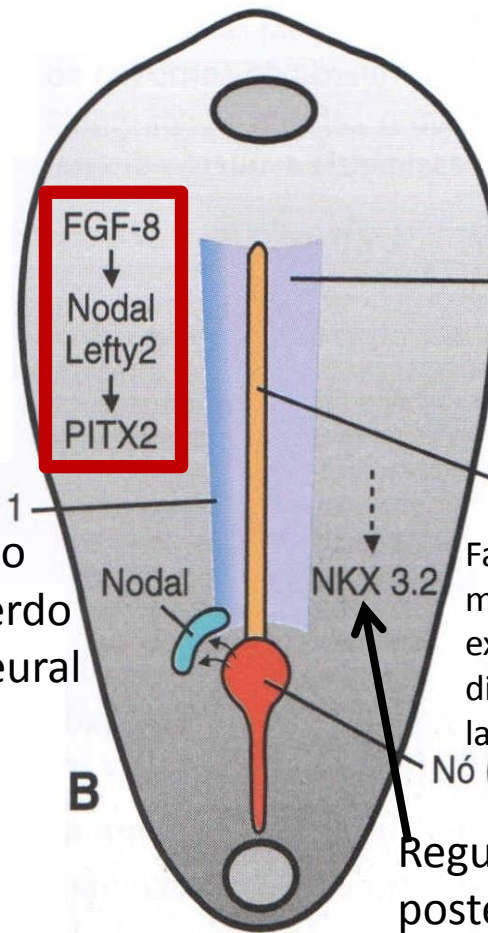
Ainda não se sabe o porquê da cascata de reações iniciar pelo lado esquerdo



FGF-8 do produzido pelo Nó e linha primitiva e estabelece a expressão de **Nodal**

Regulam a expressão do PITX2, que define o lado esquerdo

Expresso no lado esquerdo do tubo neural



Nodal, FGF-8, Lefty-2 fazem a indução da placa neural no mesoderma da **placa lateral**

Tubo neural

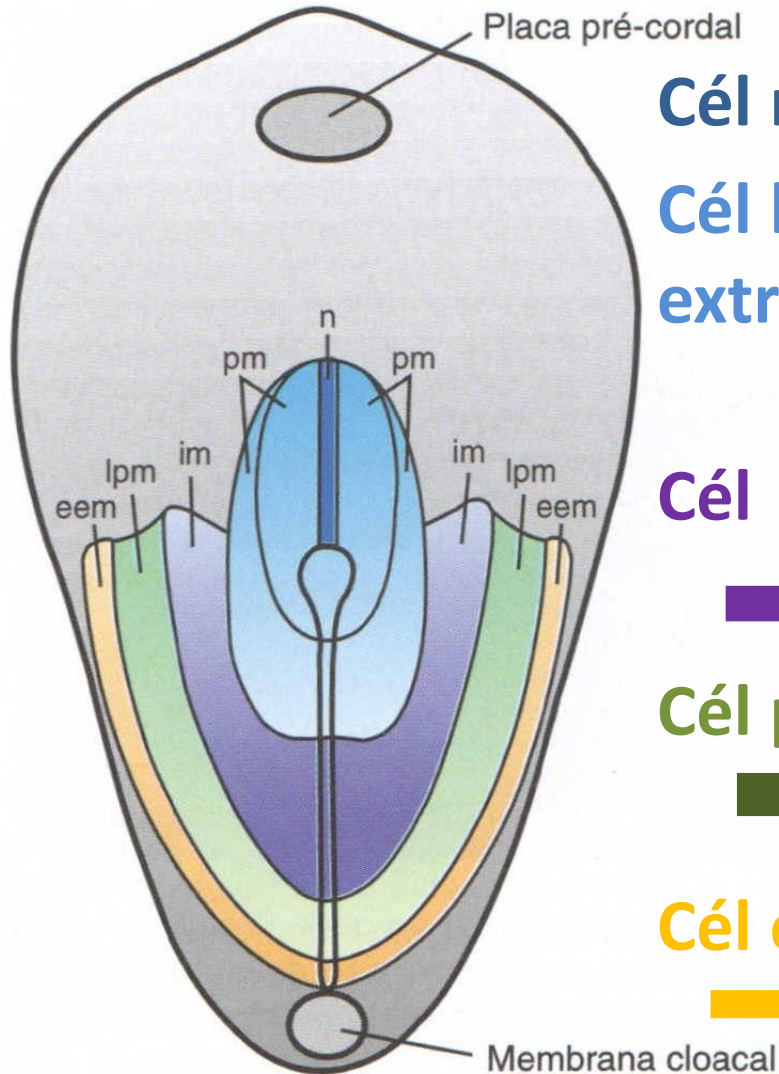
Notocórdio (SHH, T)

Fazem barreira na linha média e reprimem a expressão no lado direito dos genes do lado esquerdo

Nó (FGF-8)

Regula os genes posteriores para estabelecer a lateralidade direita

Destino estabelecido durante a gastrulação



Cél região cefálica do nó ➡ **Notocorda**

Cél bordas laterais do nó vão para a extremidade cefálica da linha

➡ **mesoderma paraxial**

Cél região média da linha

➡ **mesoderma intermediário**

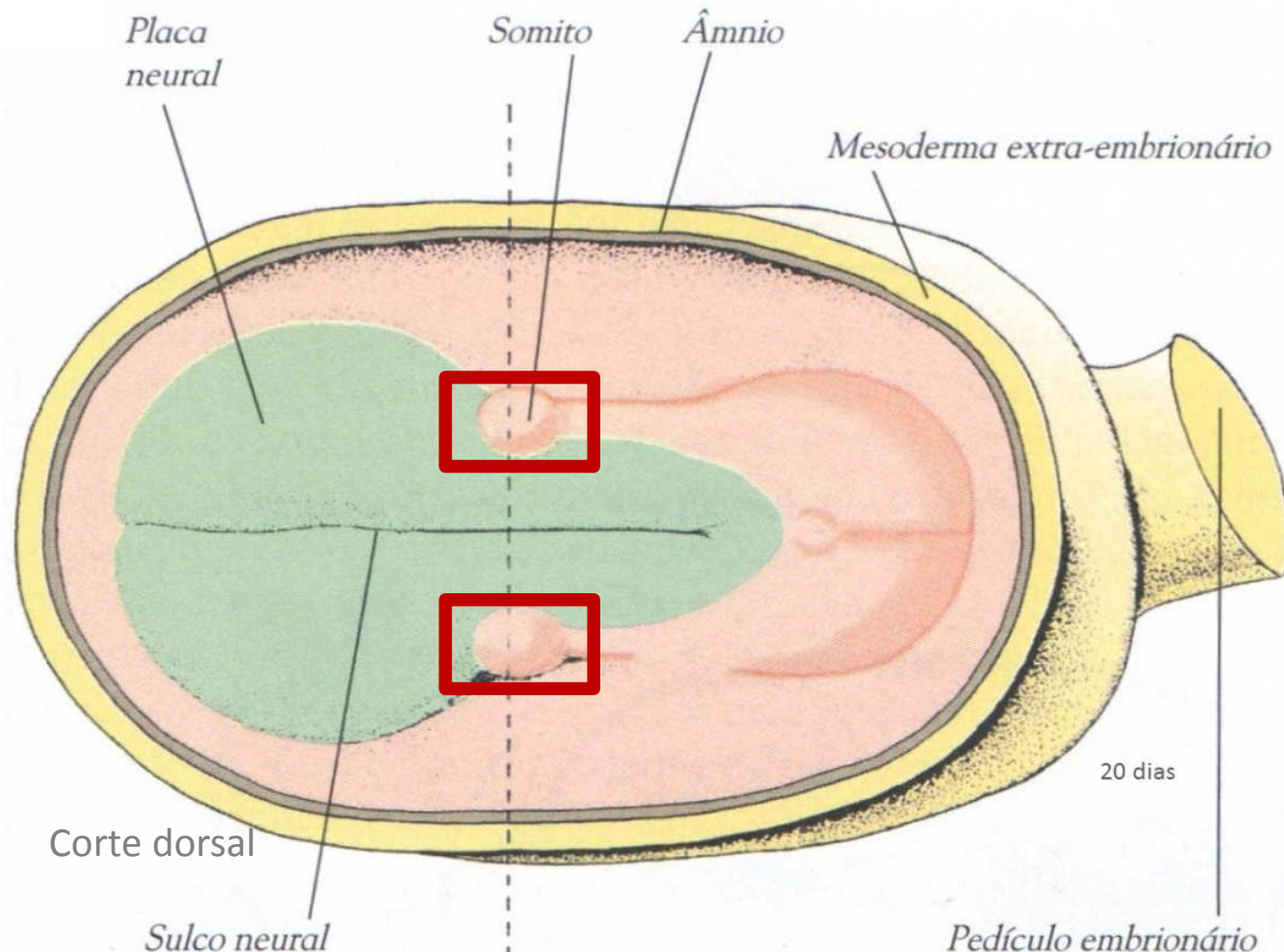
Cél parte caudal da linha

➡ **Mesoderma lateral**

Cél extremo caudal da linha

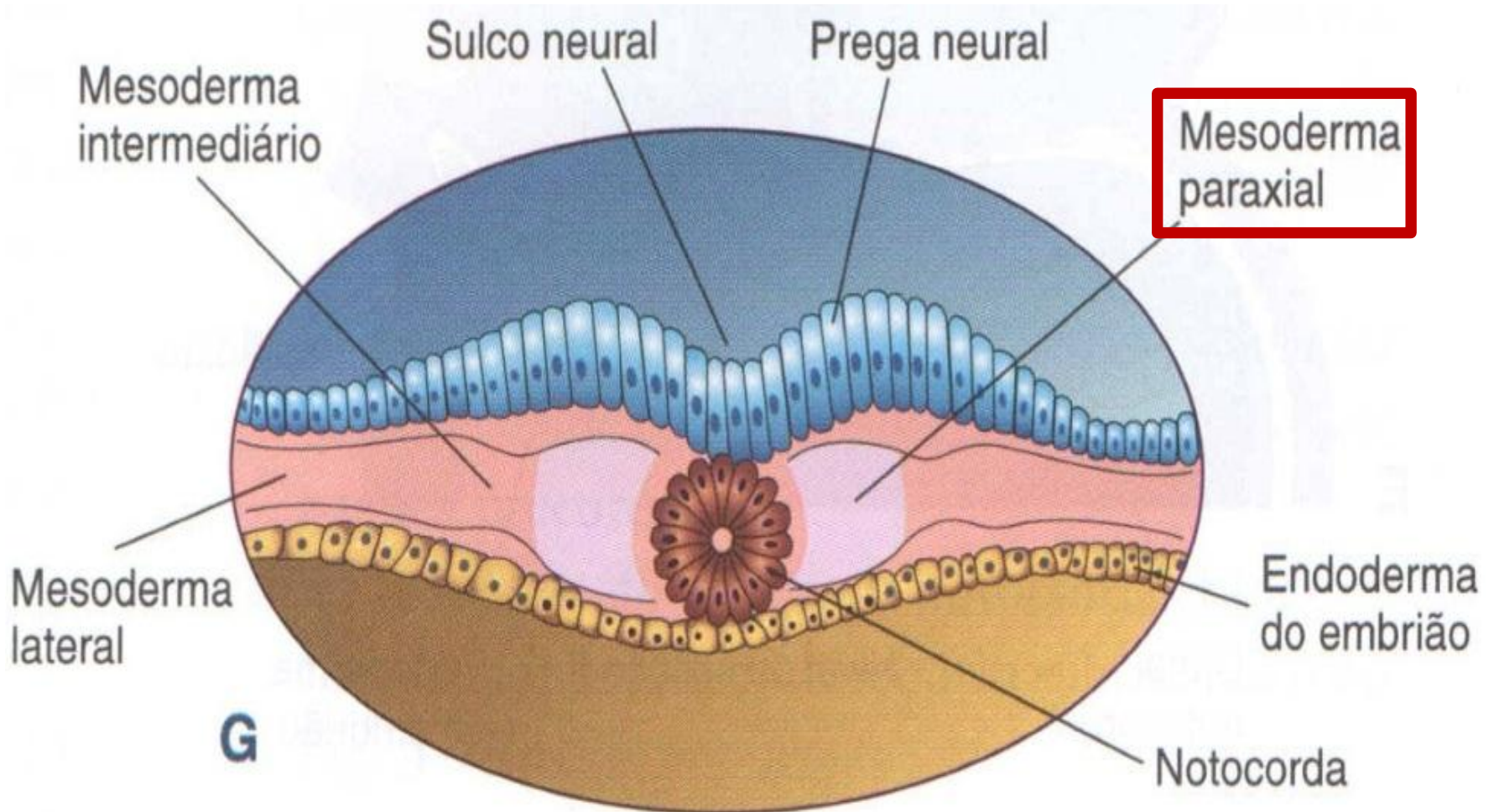
➡ **mesoderma extraembrionário**

Já vimos que placa neural dá origem ao *sulco neural* e que bordas elevadas do sulco, formam as pregas neurais.



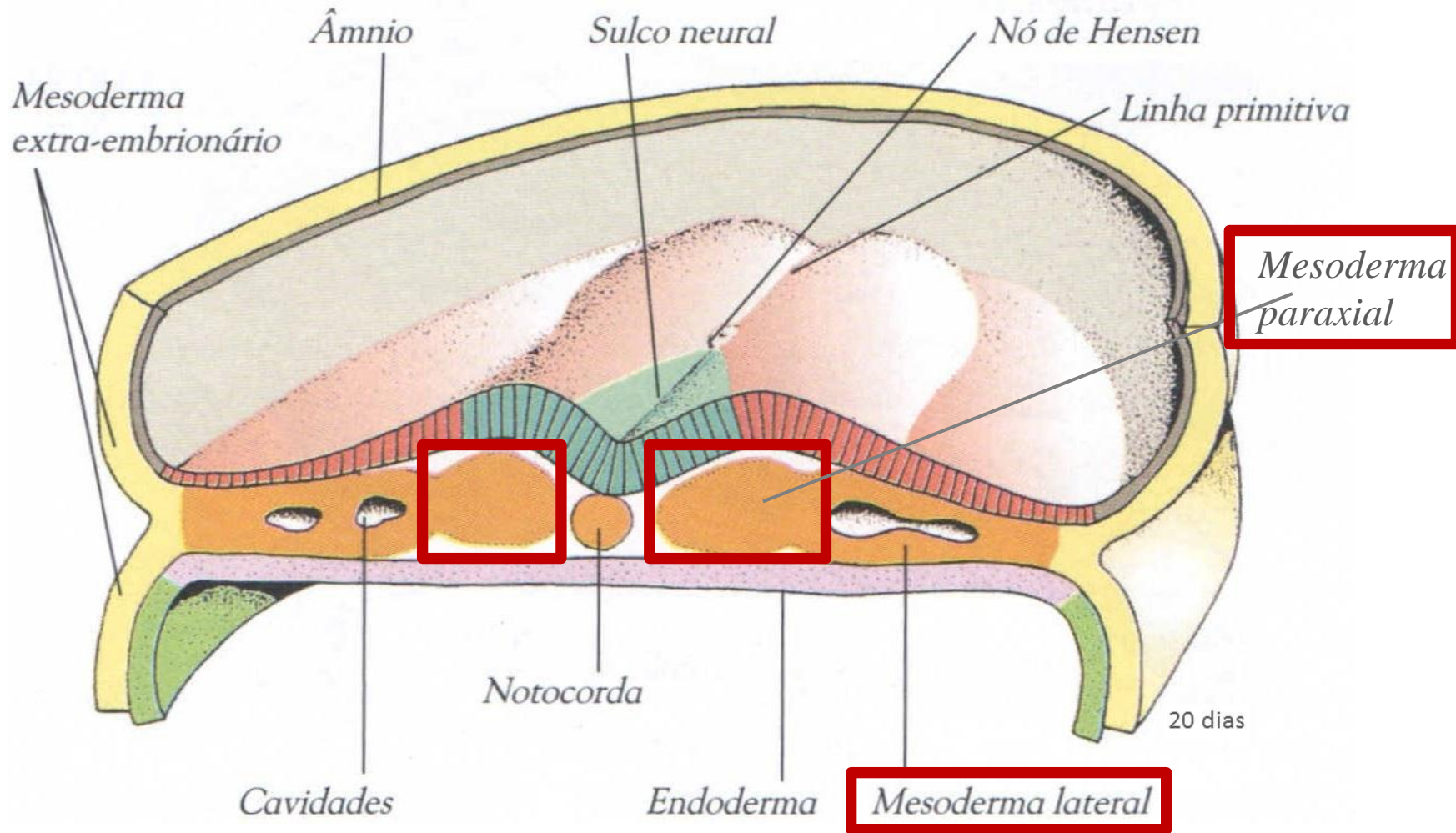
Simultaneamente em direção cefálica, elevações produzidas pelo mesoderma subjacente, dos dois lados da linha média, forma o primeiro par de *somitos*.

Desenvolvimento dos somitos



O mesoderma intraembrionário prolifera, formando uma coluna longitudinal denominada mesoderma paraxial

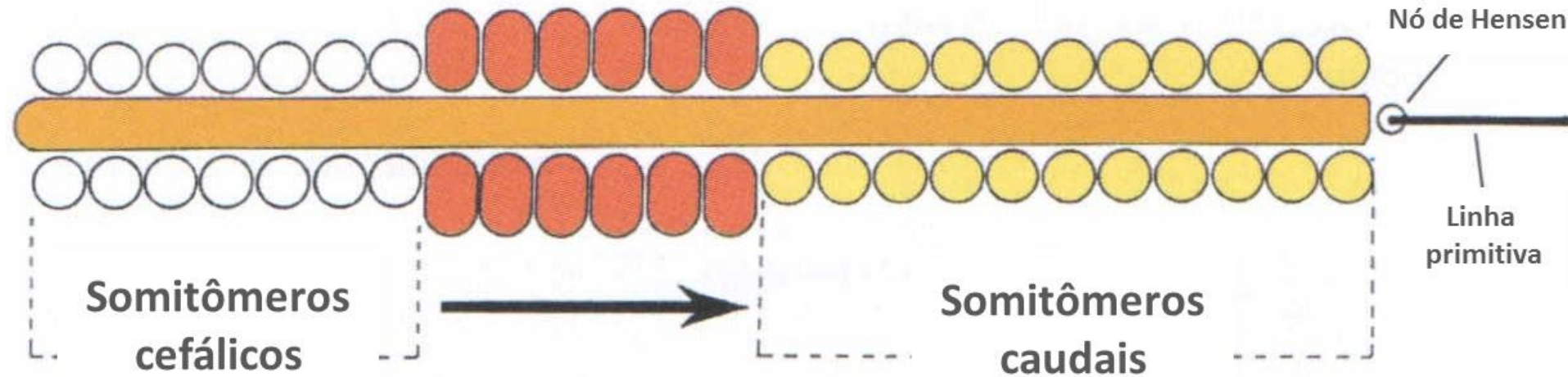
O mesoderma paraxial se segmenta em blocos ou massas que são os somitos.



Os somitos estão conectados com o mesoderma lateral de aspecto laminar. O mesoderma lateral apresenta cavidades que formarão o *celoma intraembrionário*.

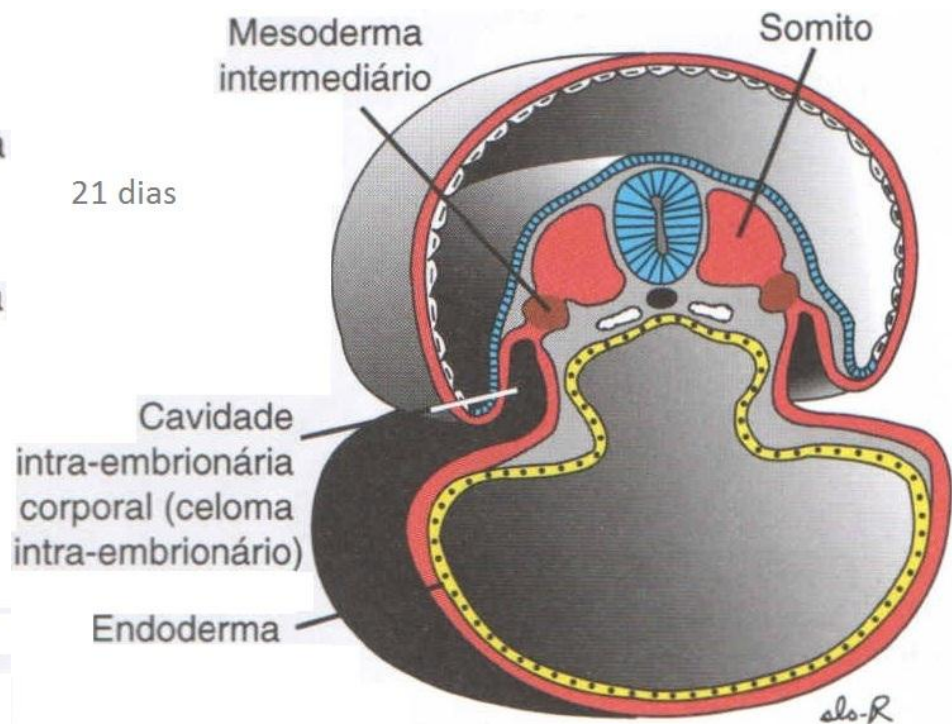
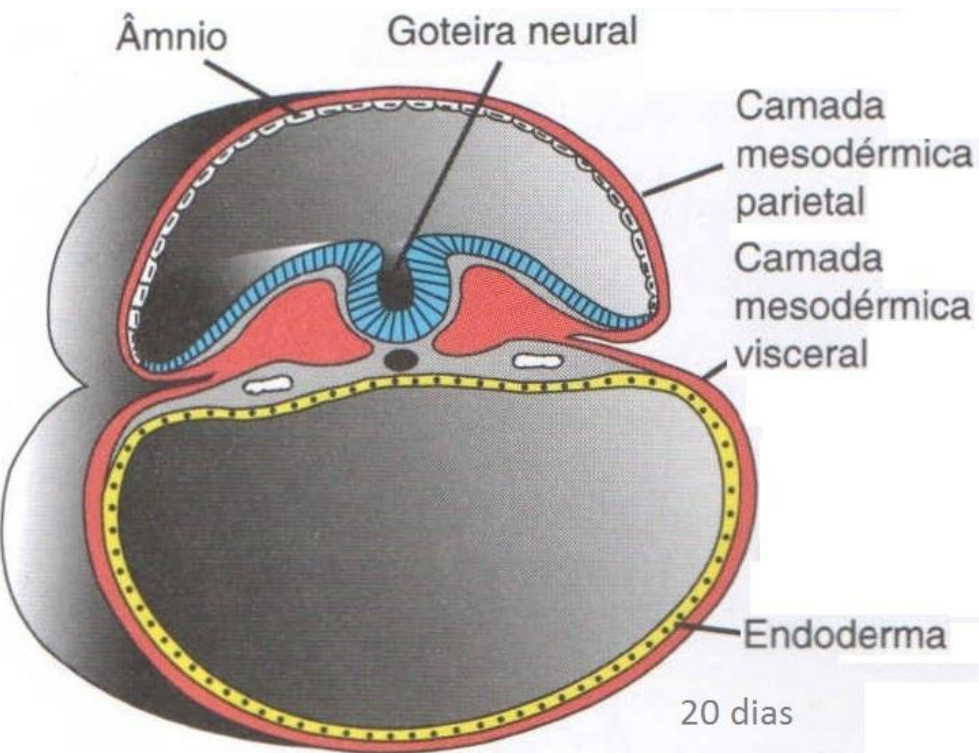
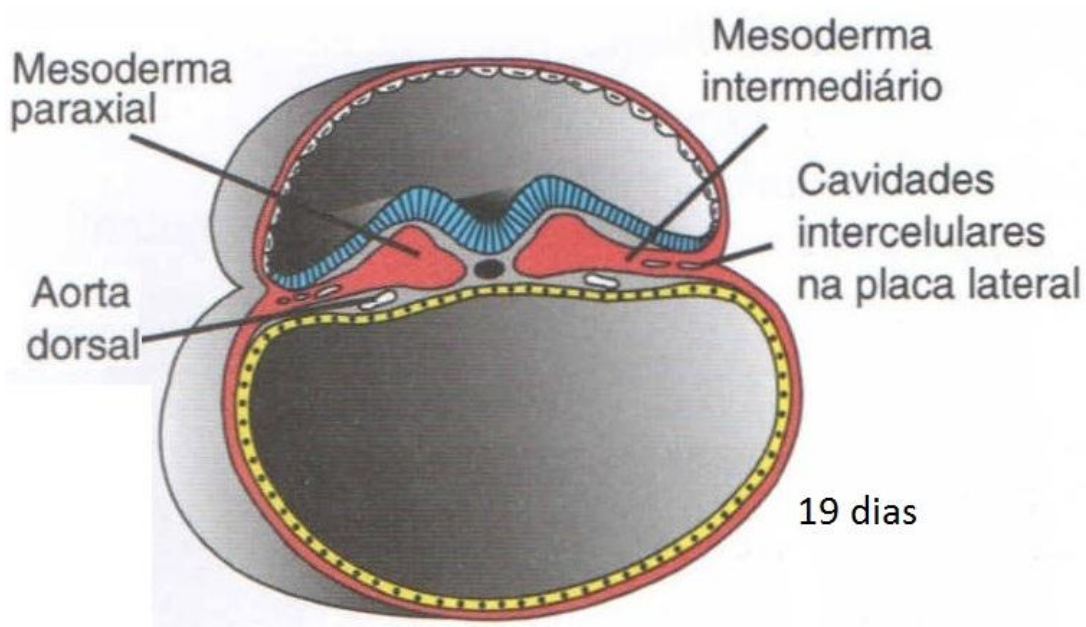
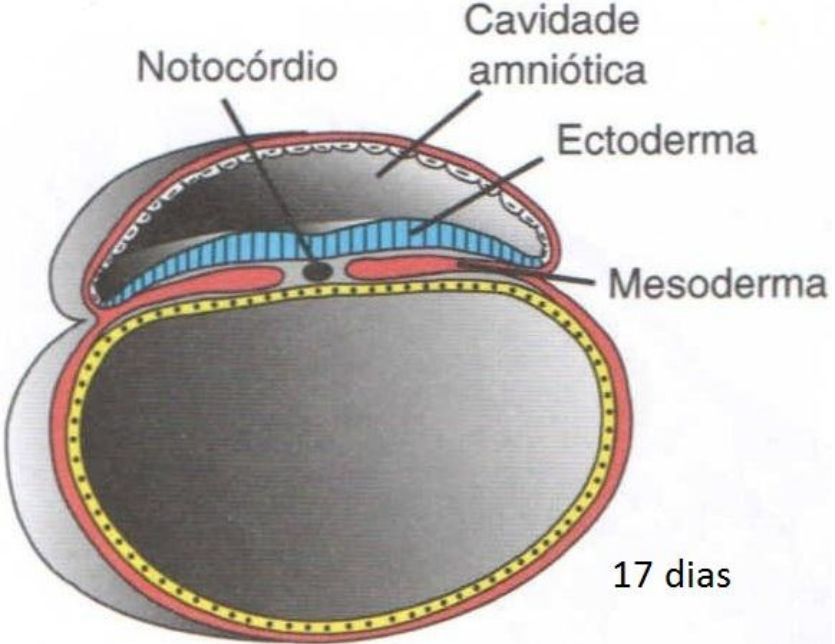
O mesoderma embrionário é contínuo com o mesoderma extraembrionário.

Somitômeros são segmentos pares do **mesoderma paraxial**, formado por **cordões de células mesênquimais densamente agrupadas**



O 1º par de somitos (região occipital) dá origem à cerca de 20 pares de somitômeros caudais, junto ao nó de Hensen.

Começa a regressão do nó de Hensen para a região caudal. Simultaneamente, novos pares de somitos aparecem. Quando termina a regressão do nó de Hensen, os somitômeros param de se formar.

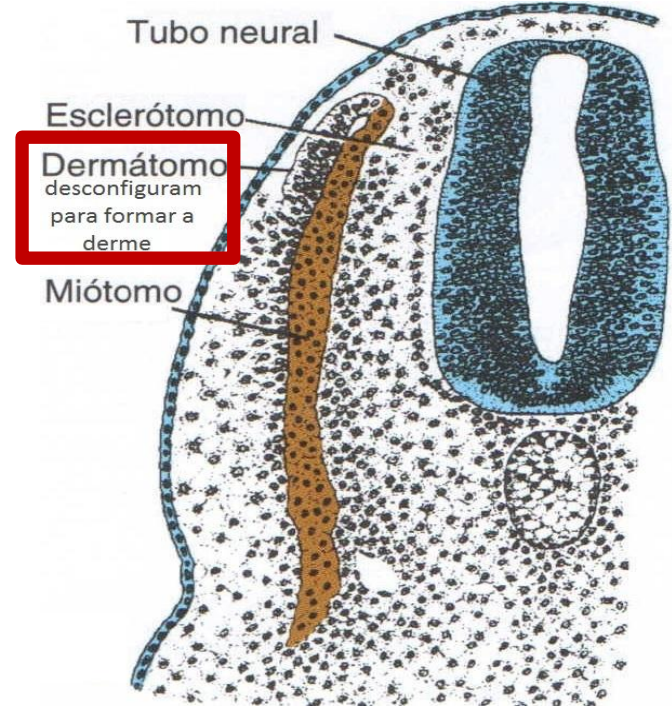
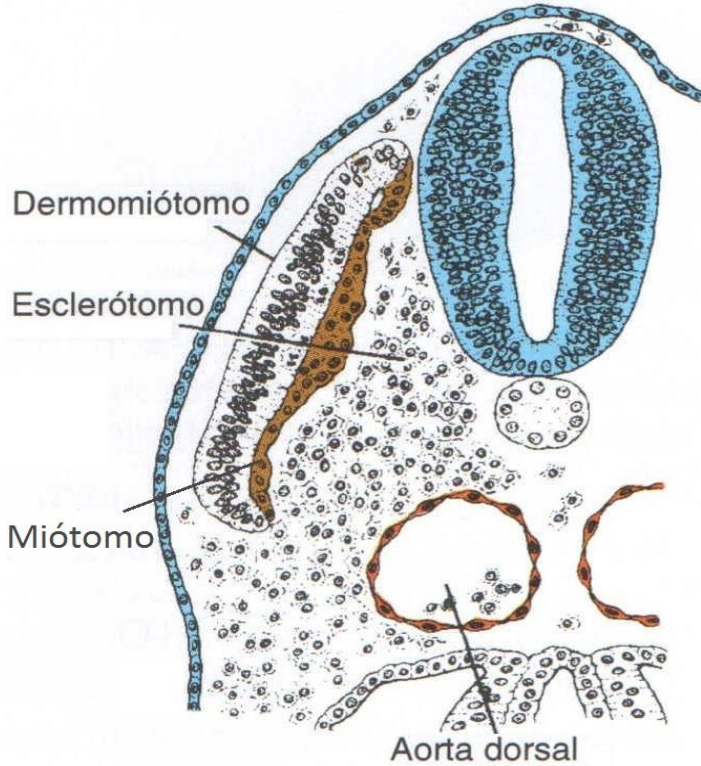
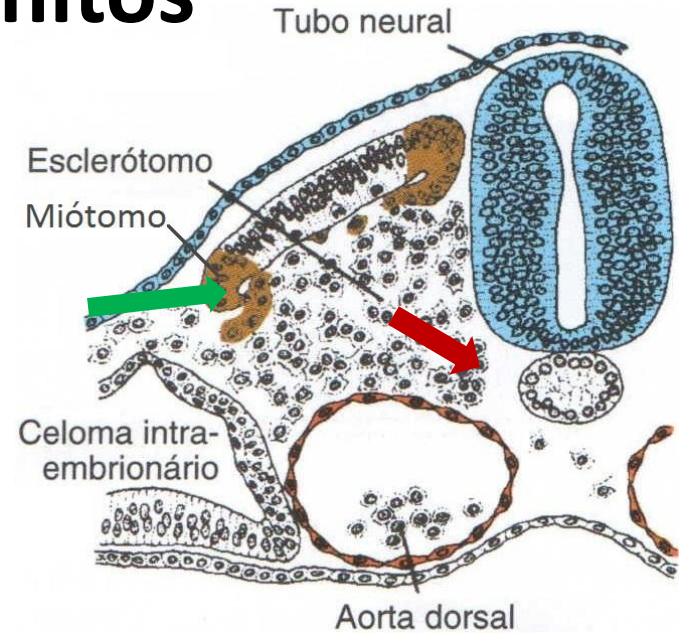
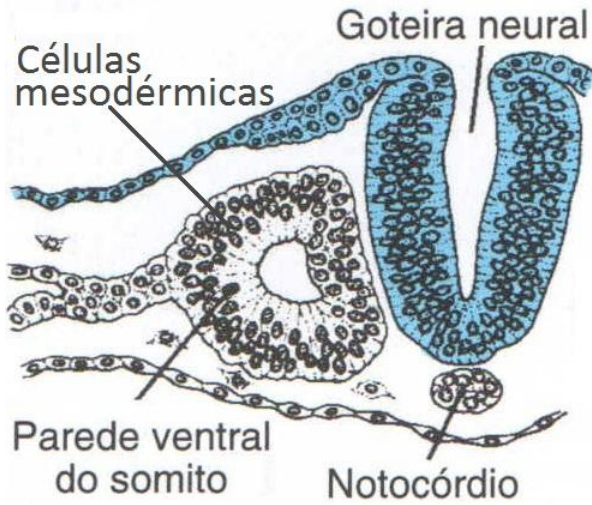


Nesse período a idade do embrião é expressa pelo número de somitos

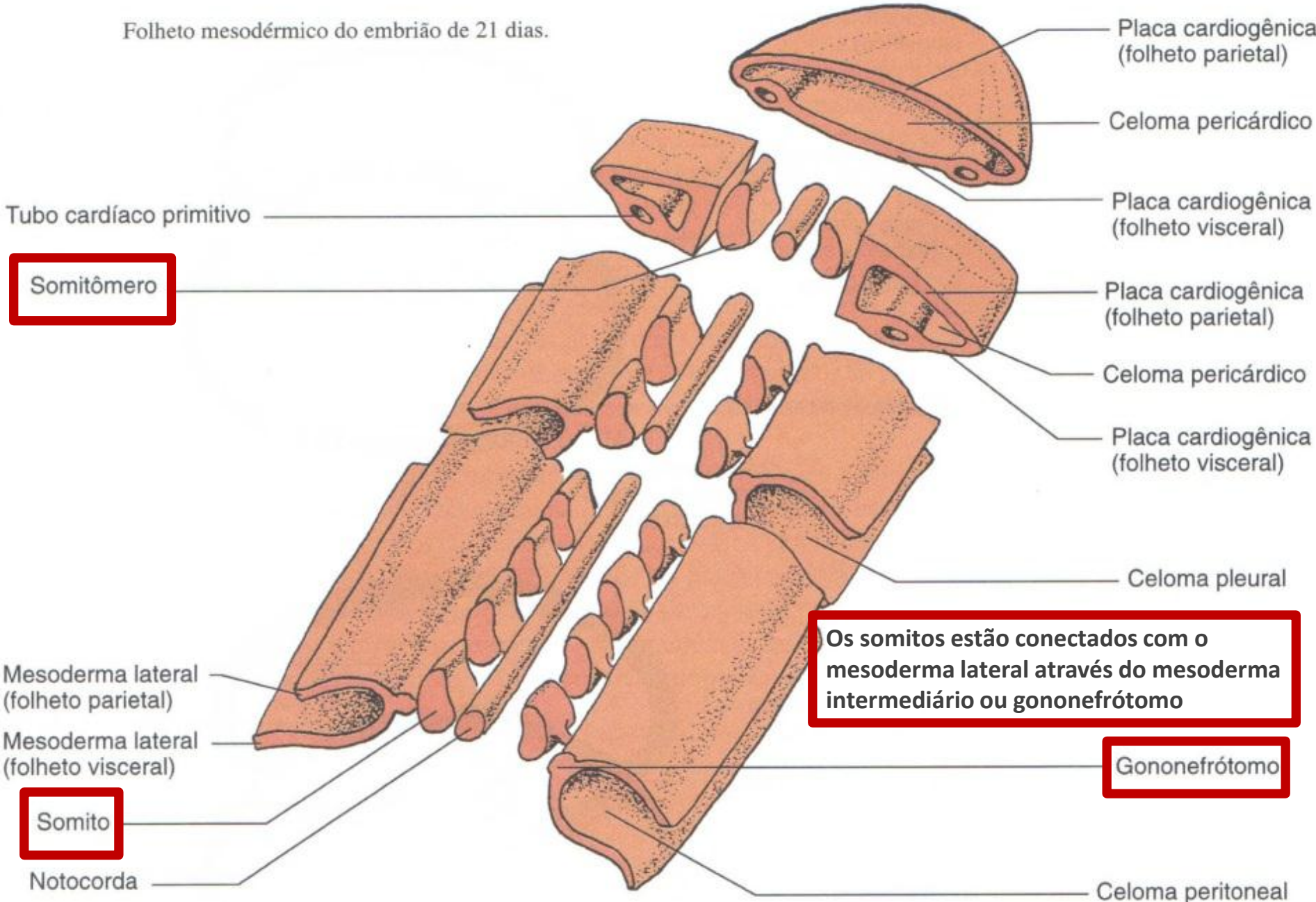
QUADRO 5.2 Número de somitos e sua correlação com a idade aproximada em dias

Idade Aproximada (dias)	N.º de Somitos
20	1-4
21	4-7
22	7-10
23	10-13
24	13-17
25	17-20
26	20-23
27	23-26
28	26-29
30	34-35

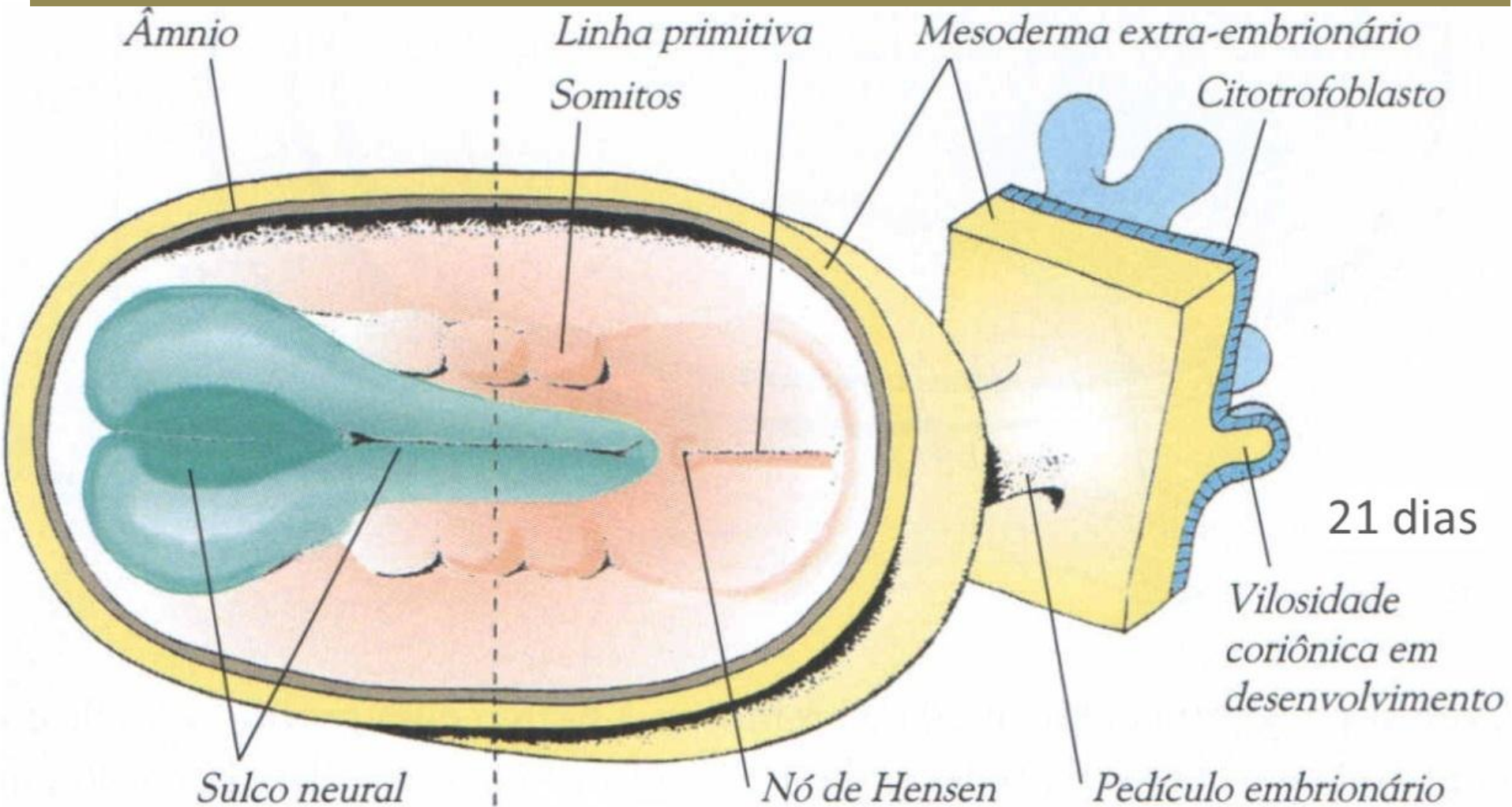
Desenvolvimento dos somitos



Folheto mesodérmico do embrião de 21 dias.



Os somitos continuam sua formação até substituir o último par de somitômeros.



Os somitos se formam no sentido cefalocaudal até completar 42- 44 pares ao final da 5ª semana.

Regulação molecular dos somitos

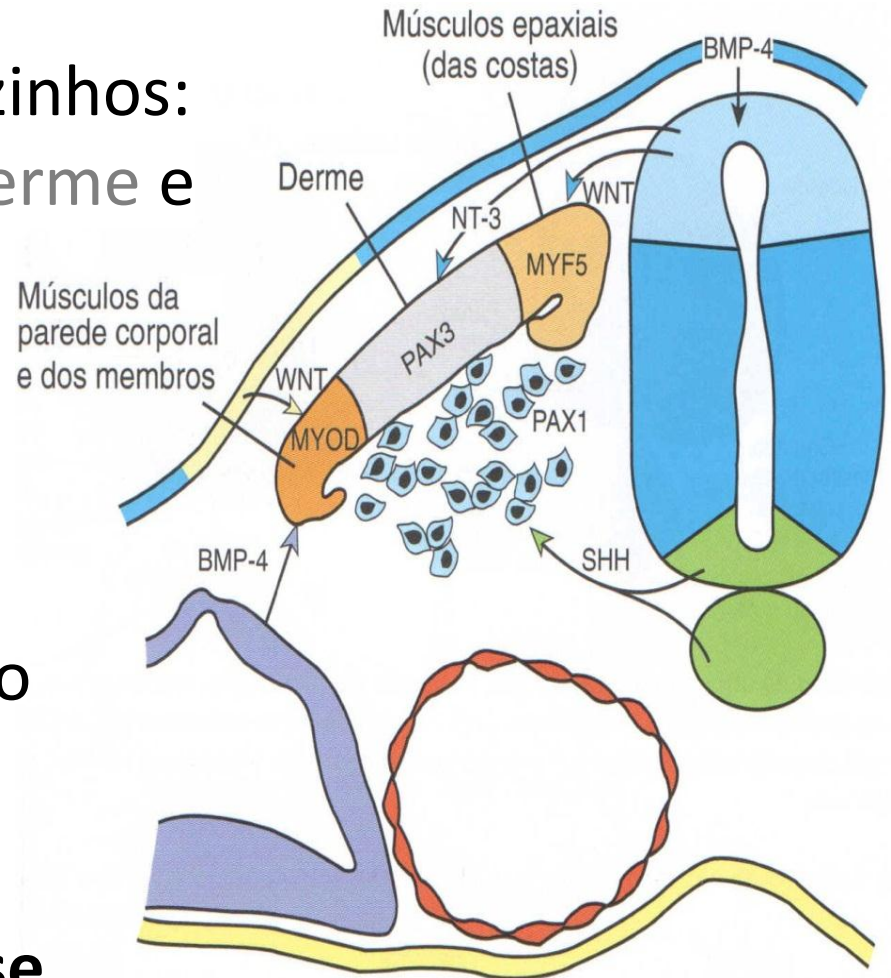
Os estímulos originam dos vizinhos:
notocorda, **tubo neural**, epiderme e
mesoderma lateral

Sonic hedgehog (SHH)

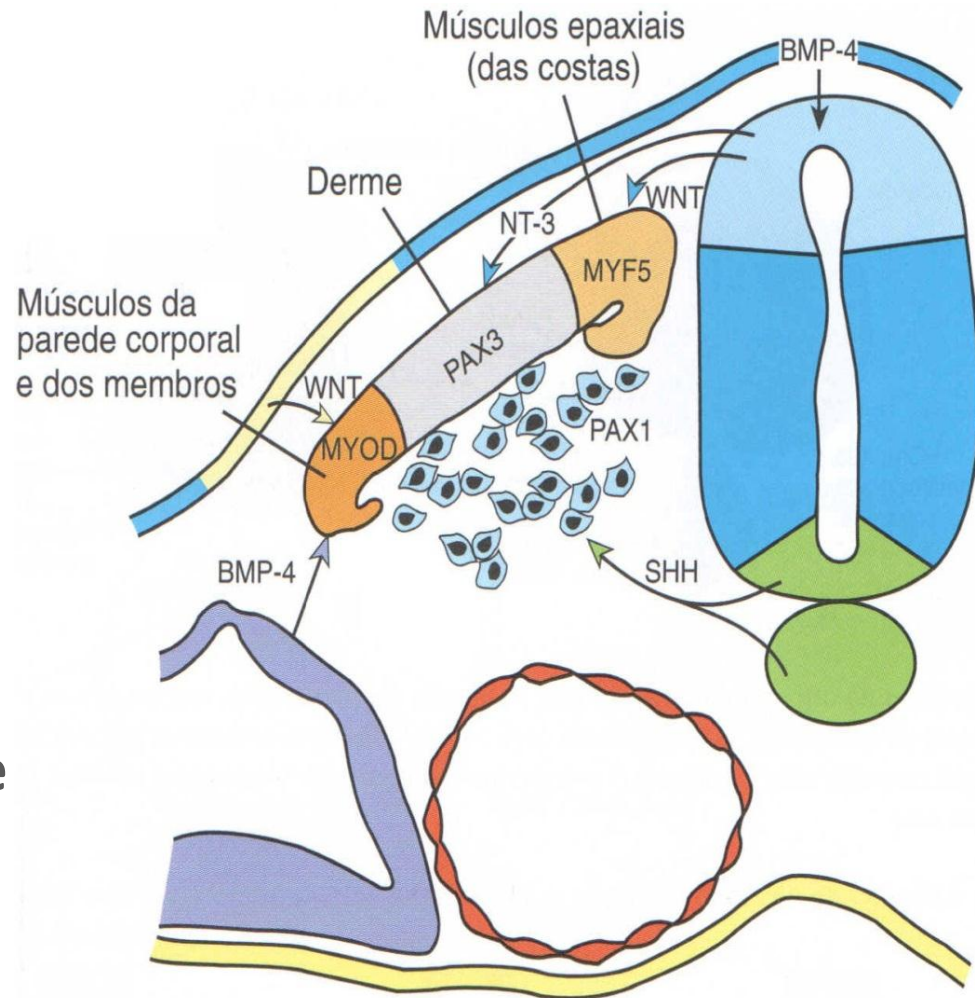
**Secretado pelo notocórdio e
assoalho do tubo neural**

Age na parte ventral do somito
para formar o **esclerótomo**
que irão expressar o ***PAX1***

PAX1 controla a **condrogênese**
e a formação das **vértebras**

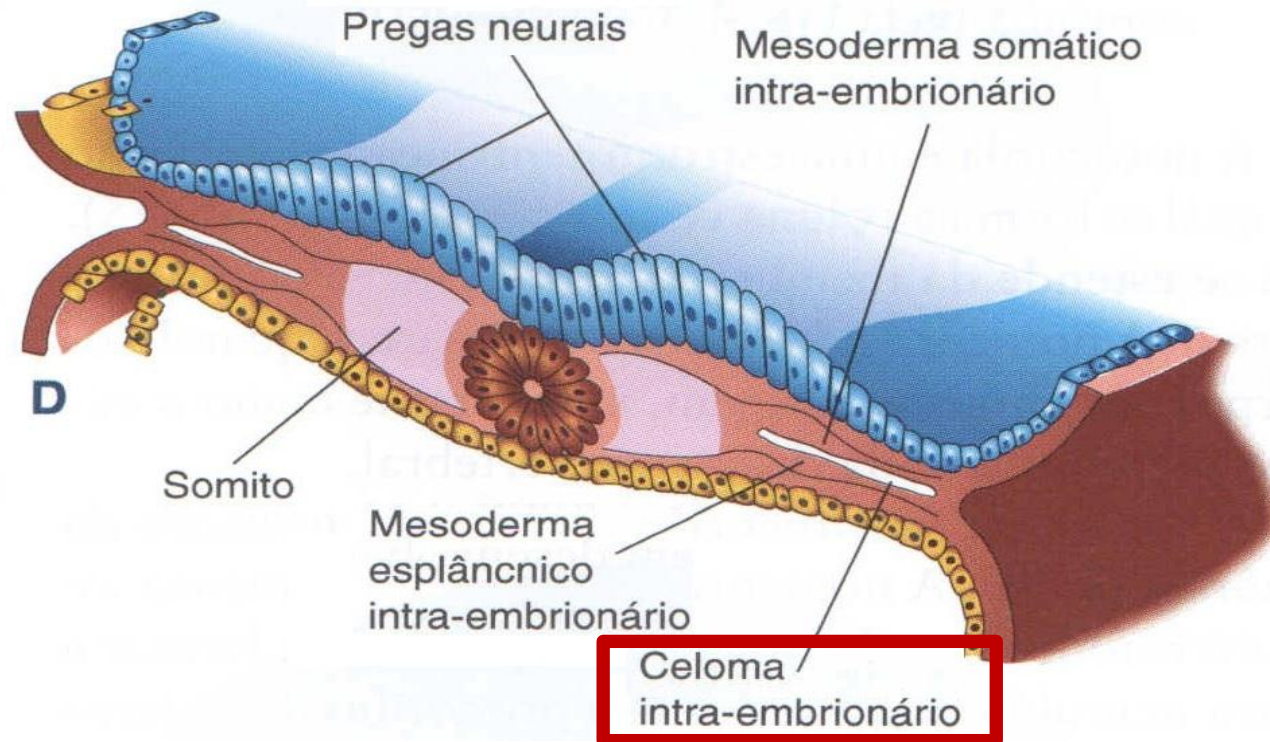
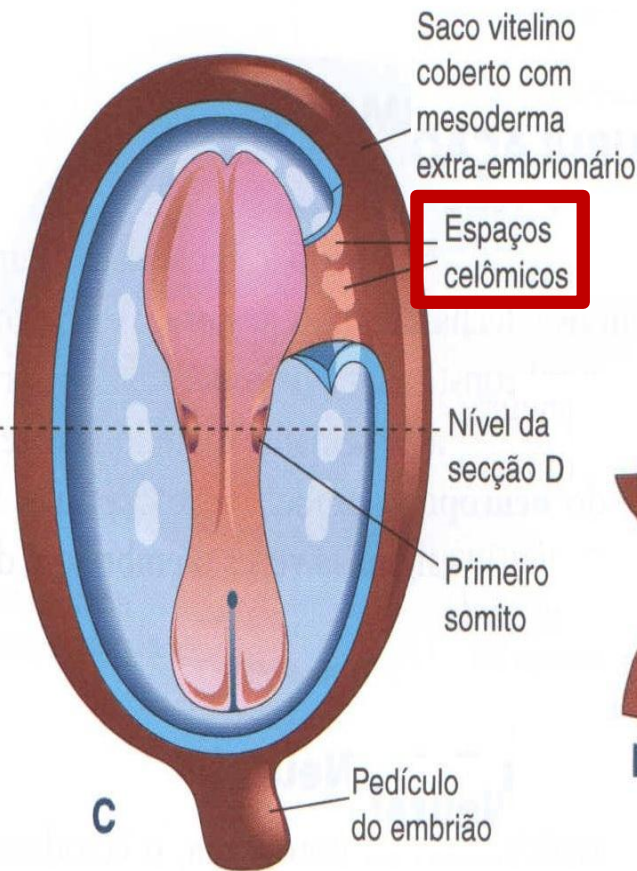


- A proteína **WNT** produzida pelo **tubo neural dorsal** ativa o **PAX3**, que demarca o **dermomiotônica** do somito
- A **WNT** dirige a parte **dorsomedial** do somito para formar os músculos epaxiais (das costas) e na expressão do gene específico de músculos **MYF5**.
- A **neurotrofina 3 (NT-3)** da porção **dorsal do tubo neural** direciona a parte **dorsal média do somito** para formar a **derme**
- A proteína **WNT** + **proteína inibitória BMP-4** da parte **dorsolateral** do somito ativam a expressão de **MYOD** (**gene específico dos músculos**)



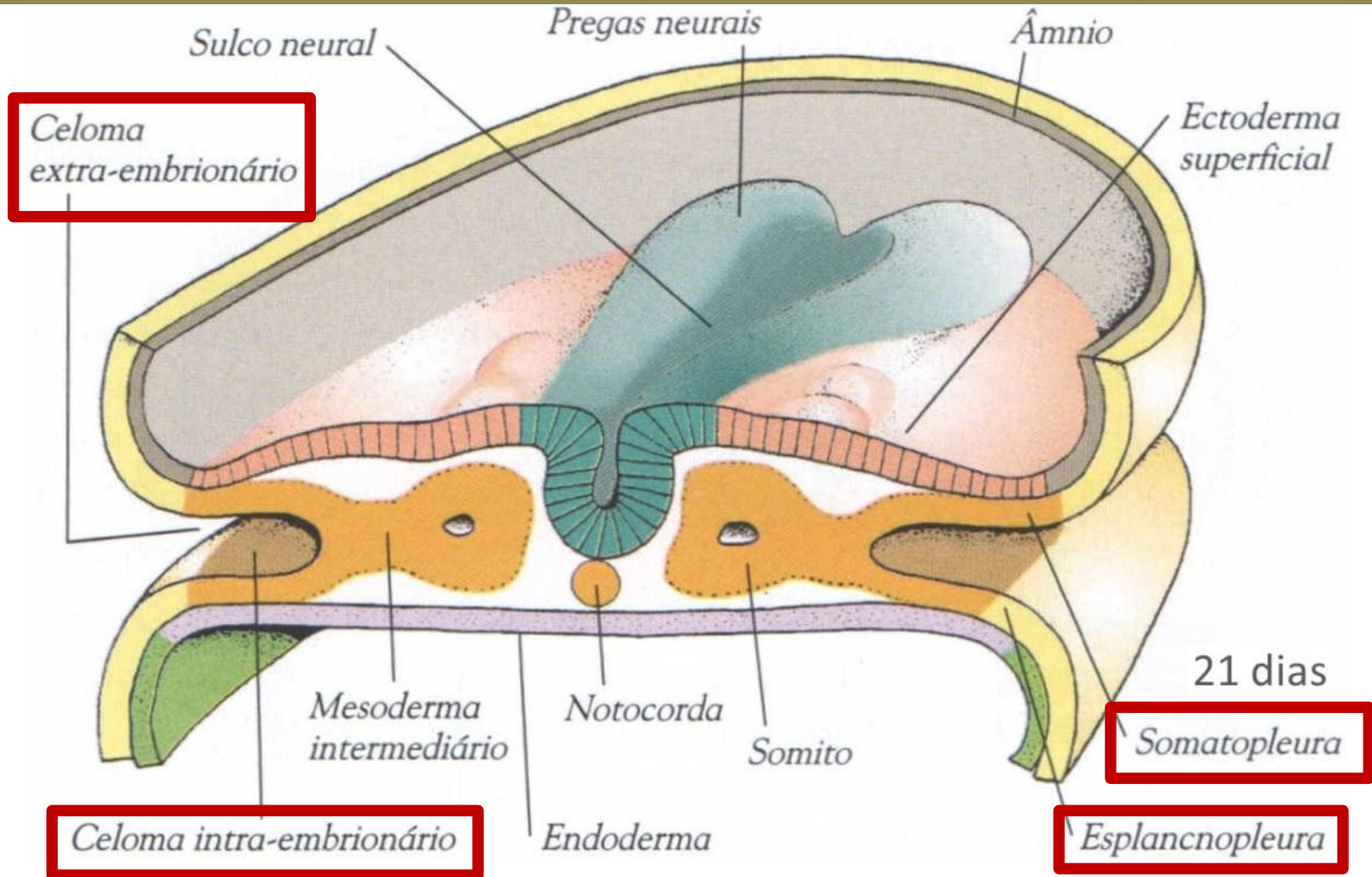
Desenvolvimento do celoma intra-embrionário

O celoma intra-embrionário surge como espaços celômicos isolados no **mesoderma lateral** e no **mesoderma cardiogênico**.



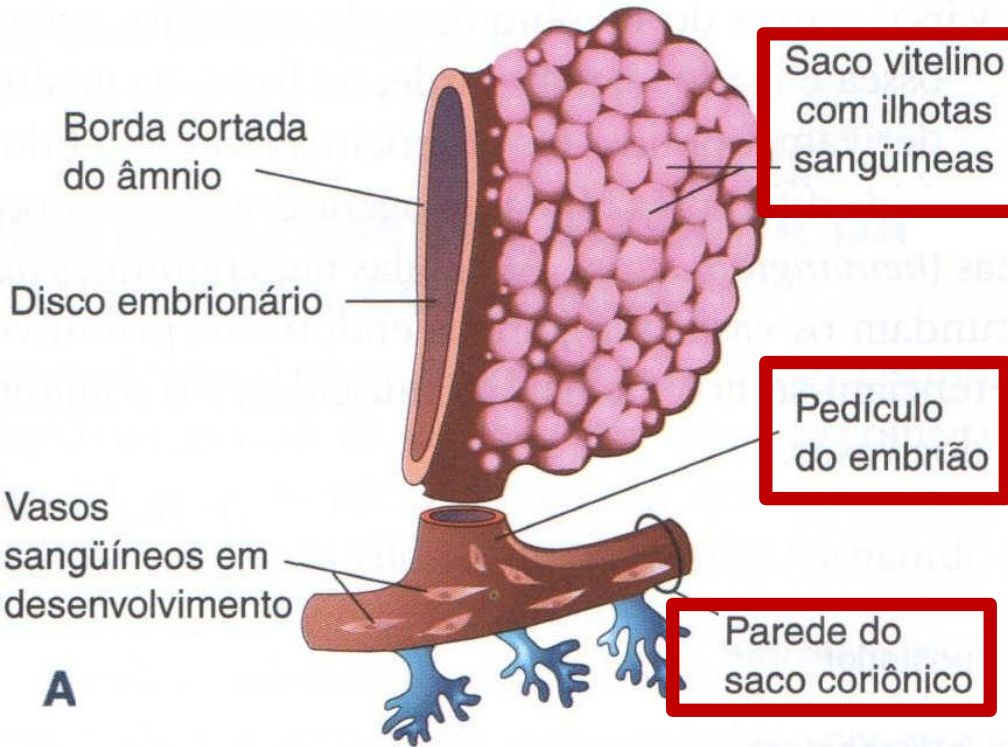
Celoma = cavidade

Termina a formação do **celoma intraembrionário**, que se comunica com o **celoma extraembrionário**.

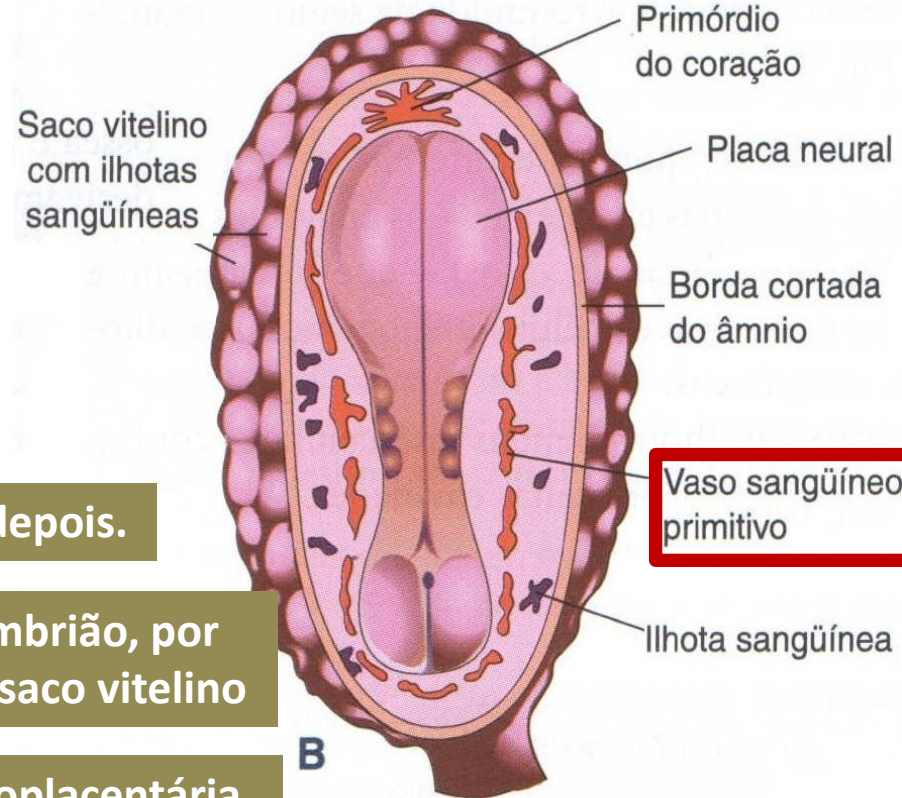


O **celoma intraembrionário** é limitado por 2 folhetos do mesoderma lateral. Da separação do mesoderma lateral: **somatopleura** (parede do corpo embrião), **esplancnopleura** (intestino do embrião).

Formação das ilhotas hemangiogênicas



A vasculogênese e angiogênese começam no início da 3ª semana no *Mesoderma extraembrionário* do saco vitelino, do pedículo do embrião e do córion

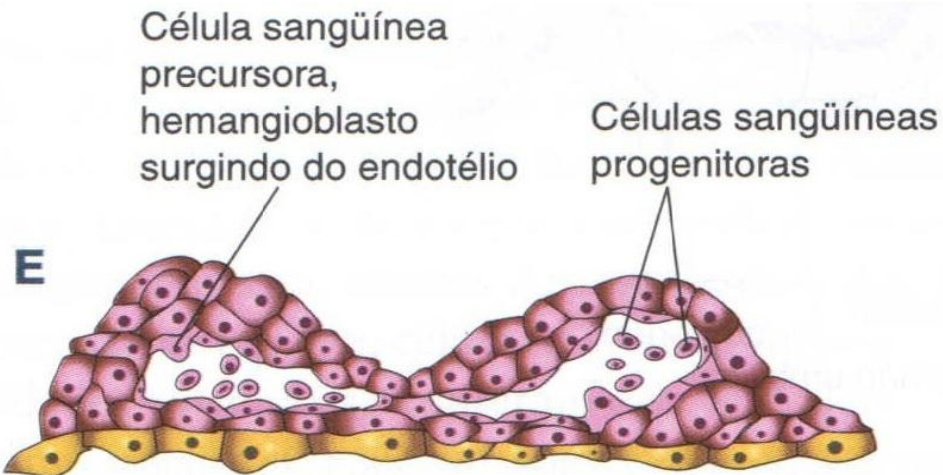
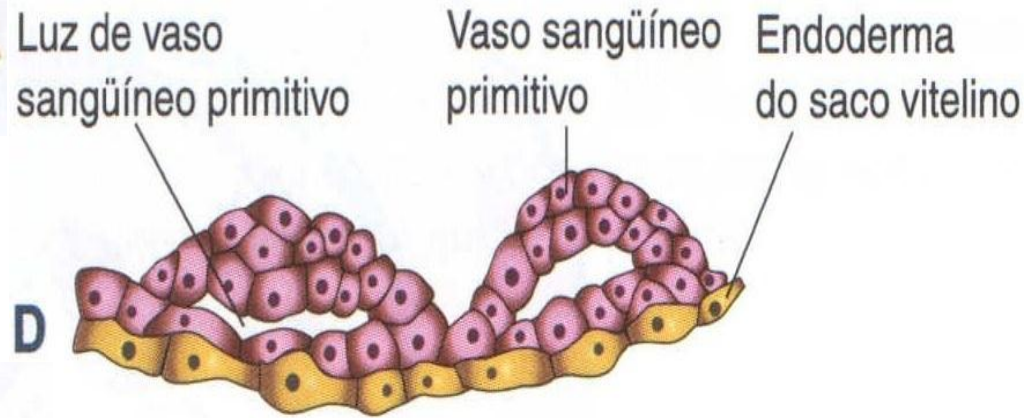
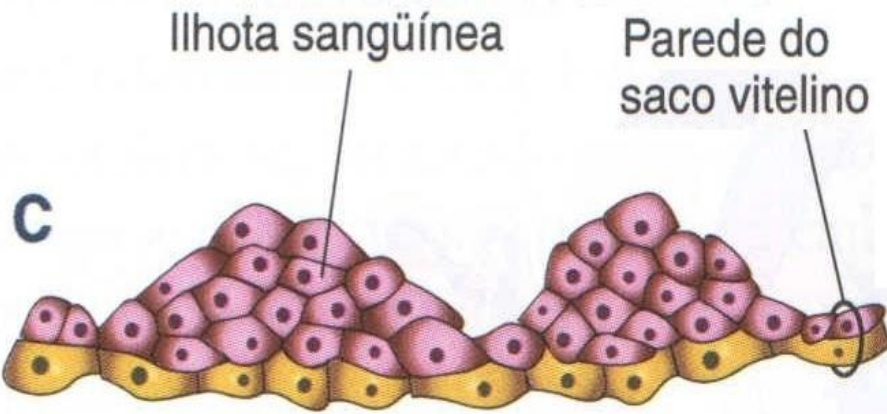


No embrião a formação dos vasos começa 2 dias depois.

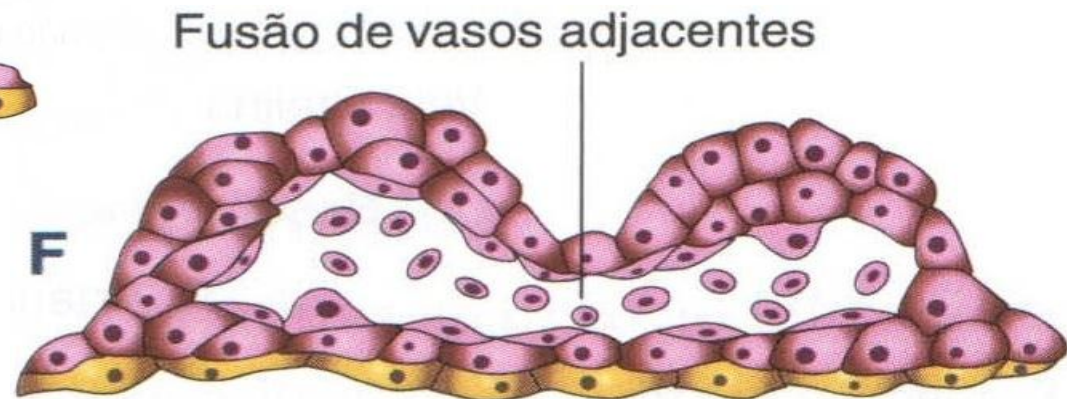
No final da 2ª sem o sangue materno já nutre o embrião, por difusão através do celoma extraembrionário e do saco vitelino

Na 3ª sem aparece o primórdio da circulação uteroplacentária

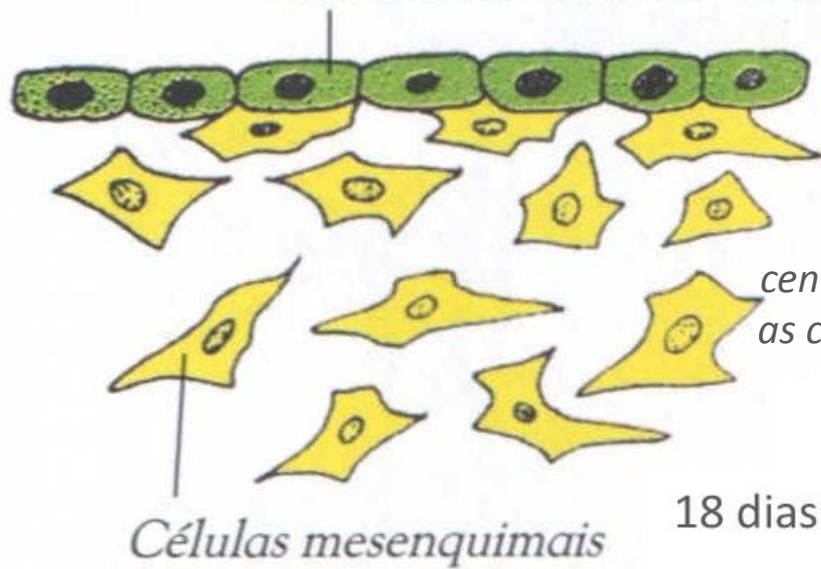
As Ilhotas sanguíneas são formadas por angioblastos que se diferenciam em hemangioblastos (endotélio)



A hematogênese começa na 5ª sem

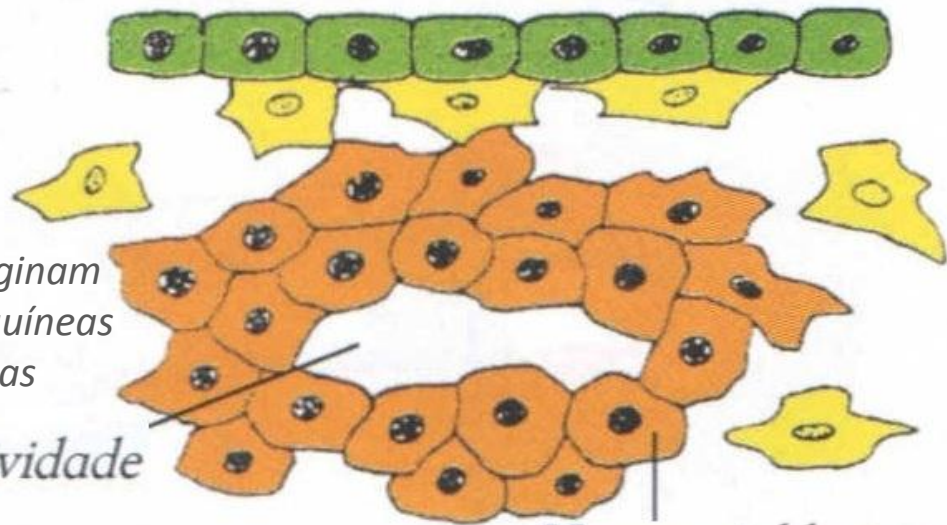


Endoderma do saco vitelino



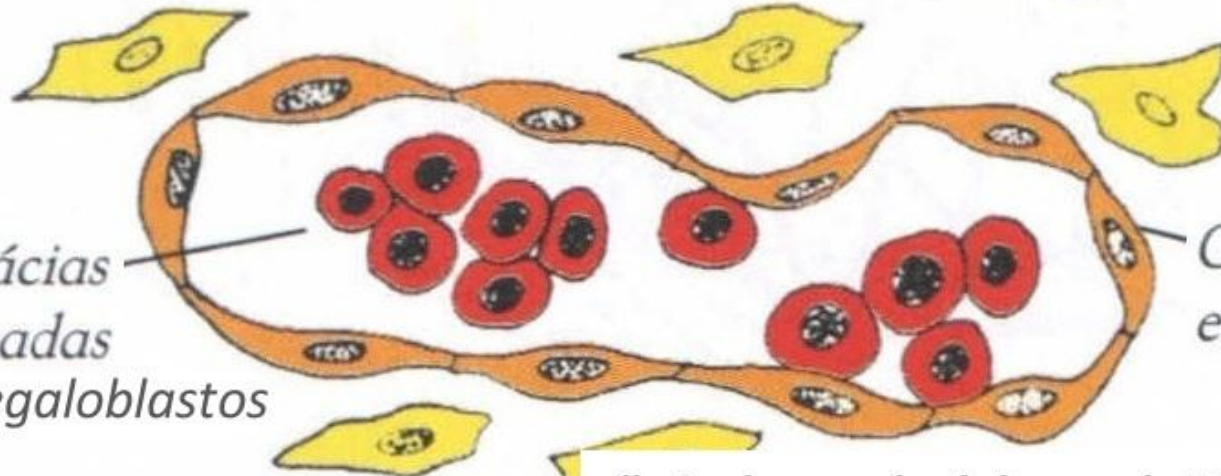
*centrais originam
as céls sanguíneas
primitivas*

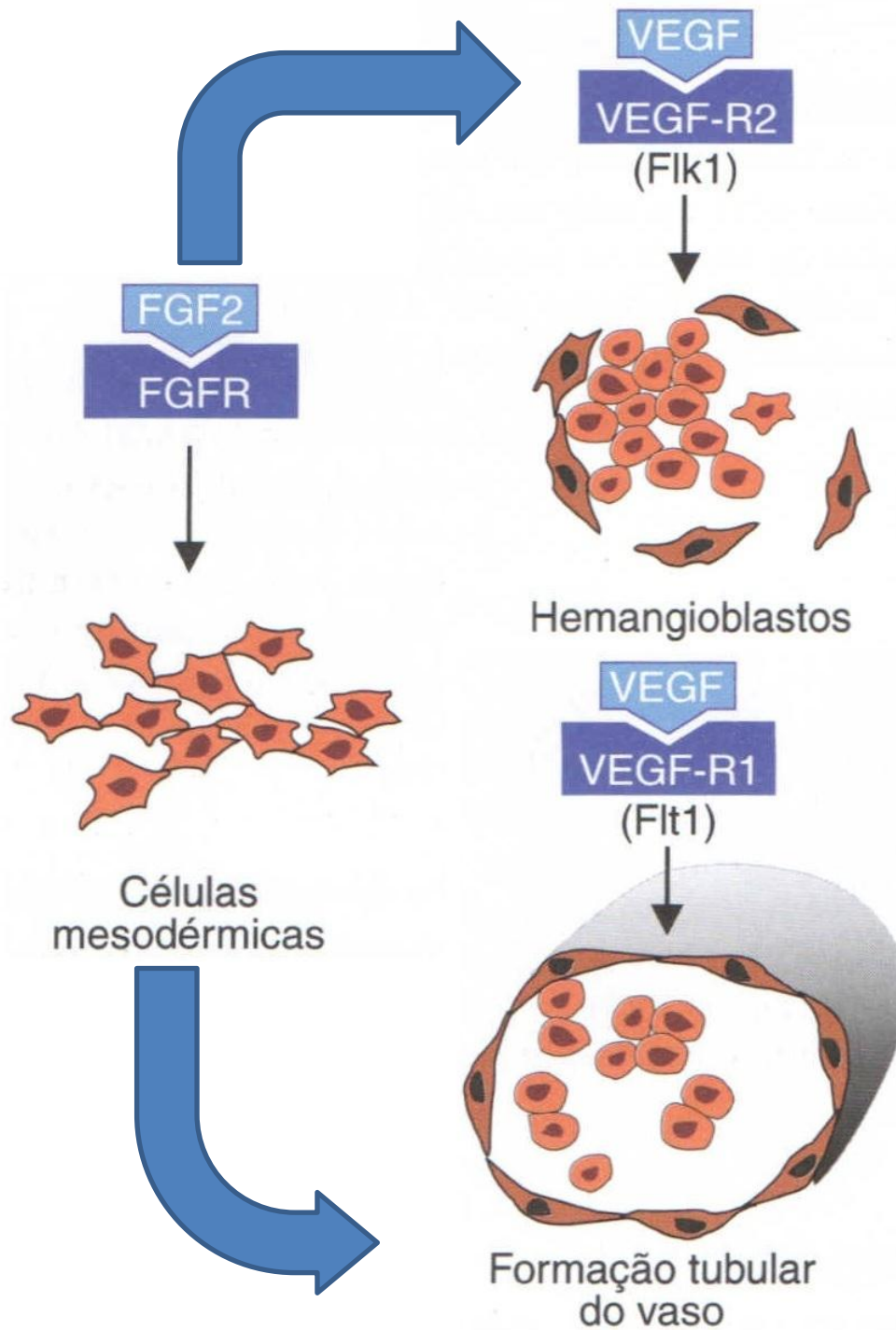
Cavidade



*Hemácias
nucleadas
ou megaloblastos*

*Células
endoteliais*



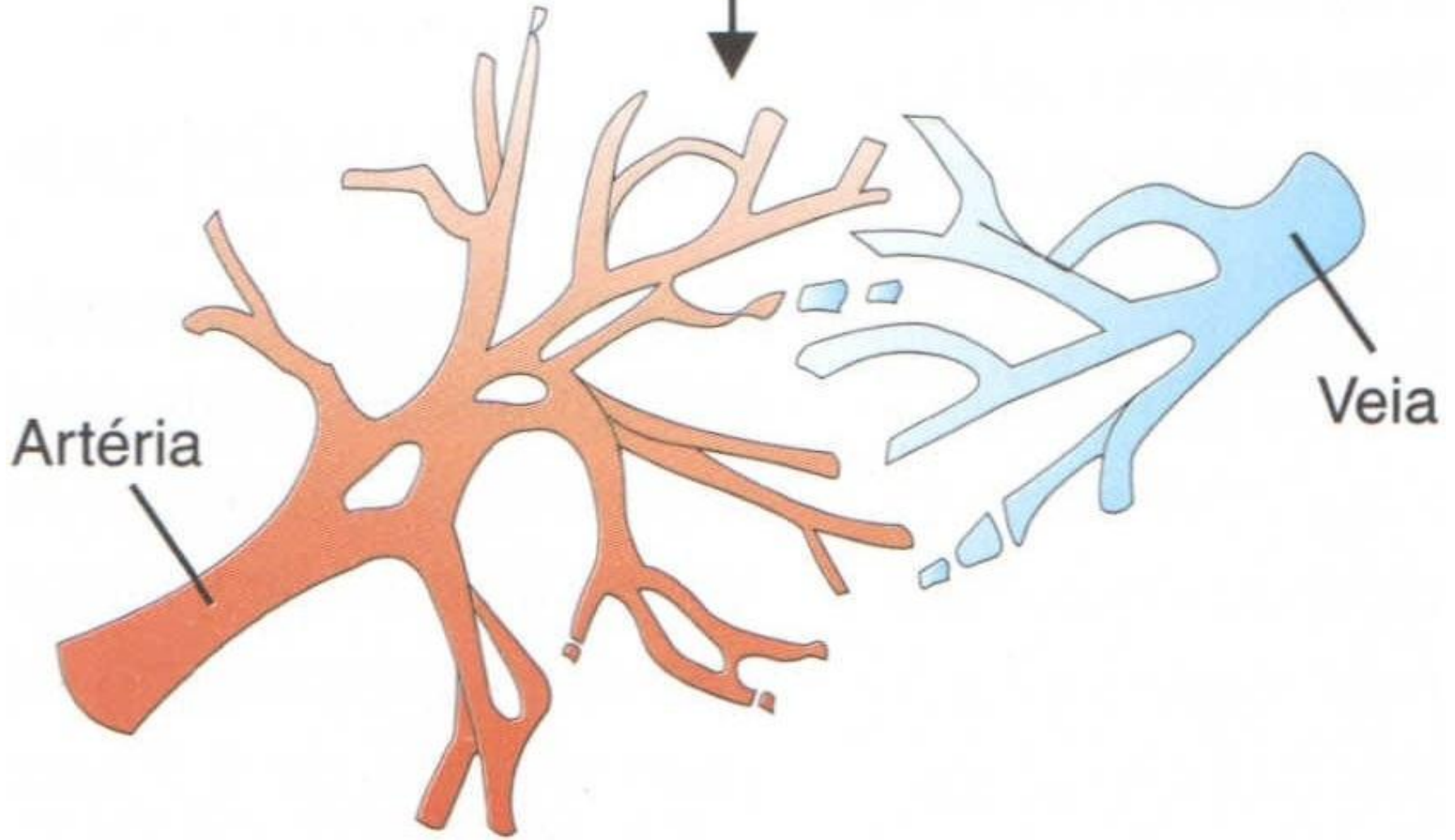


Angiogênese

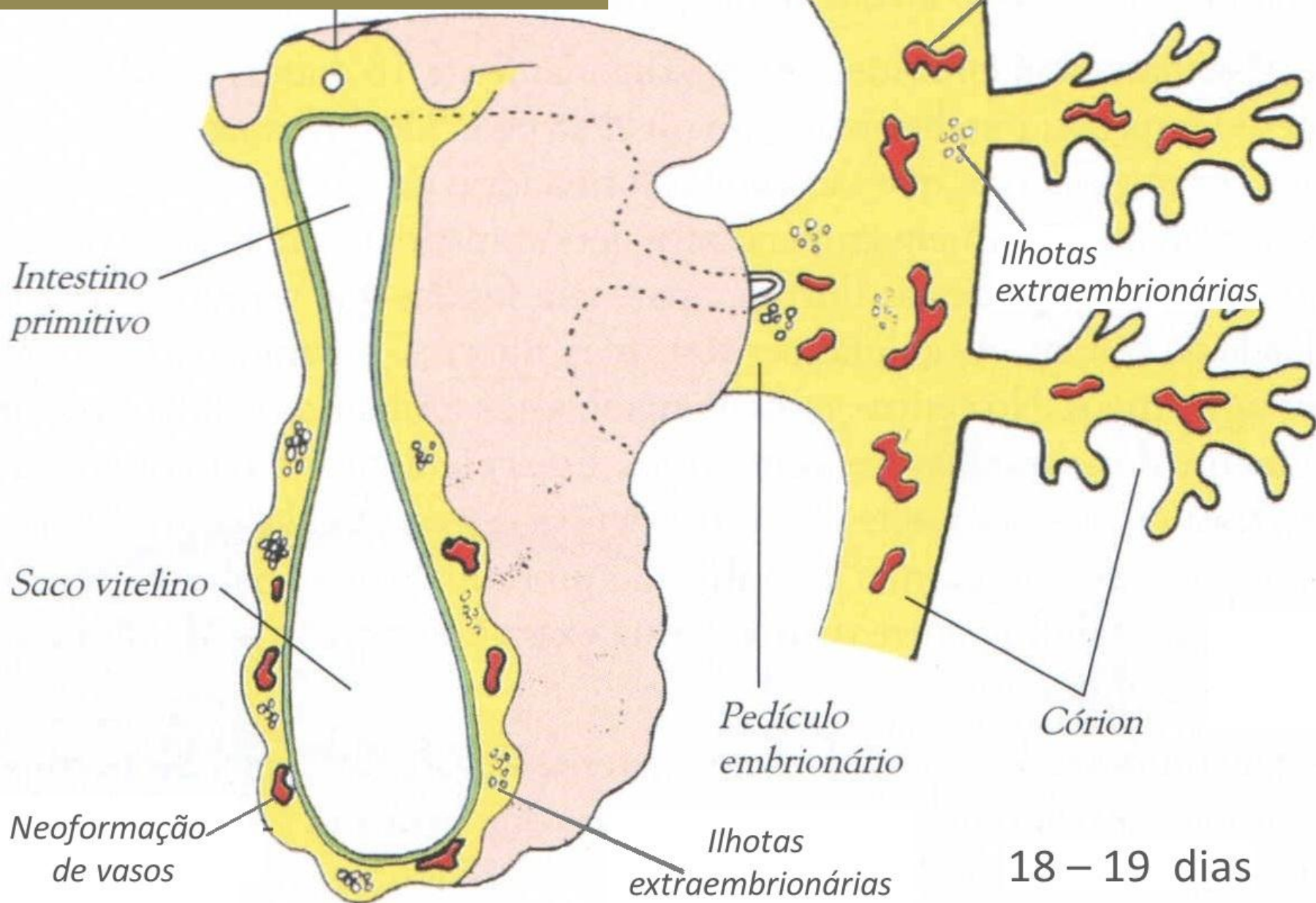
Brotamento a partir de vasos pré-existentes



+ PDGF
+ TGF- β



Ilhotas hemangiogênicas e vasos fora do embrião



Sistema cardiovascular primitivo

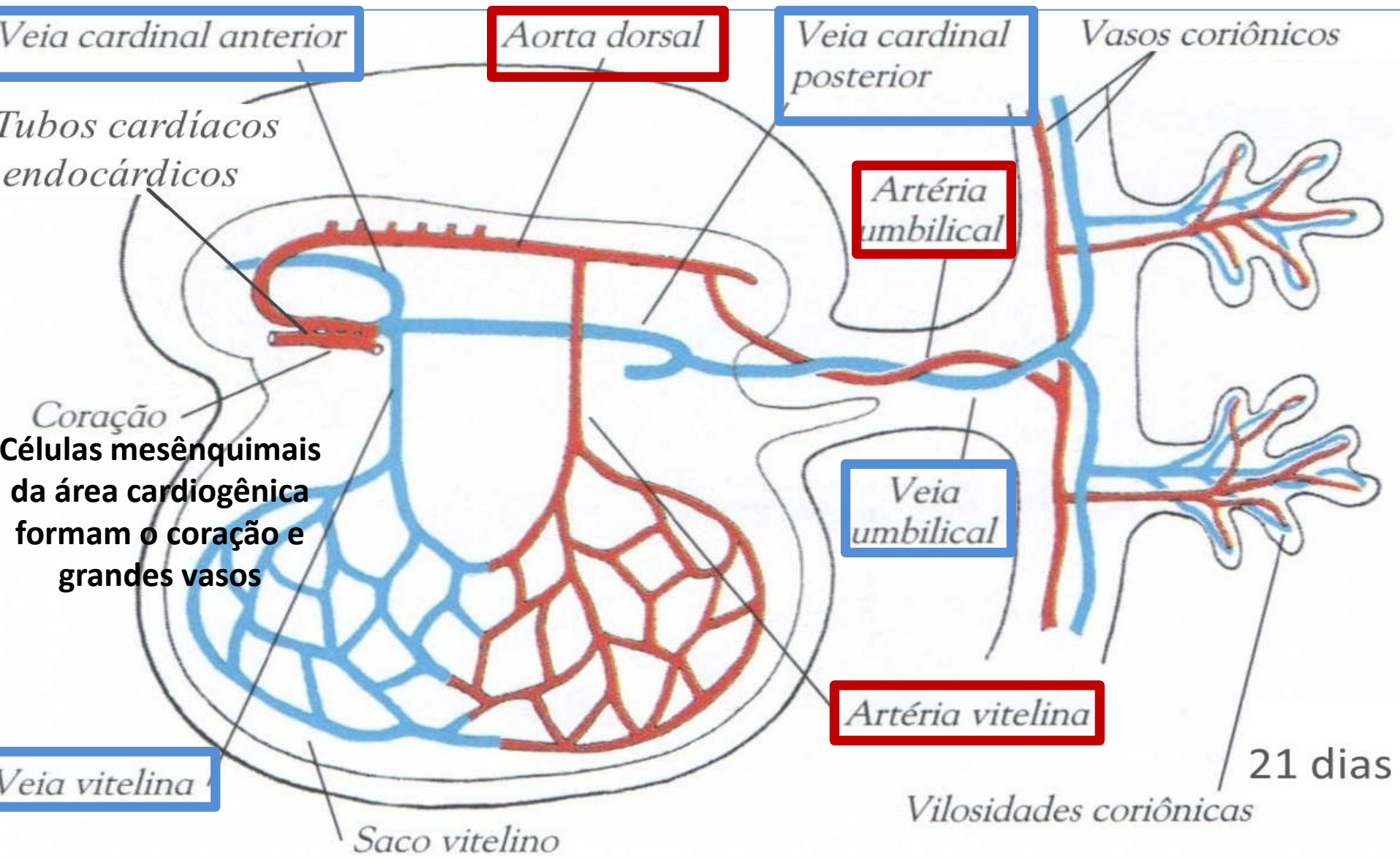
A fusão dos **tubos cardíacos** formam o **tubo cardíaco primitivo**.

No fim da 3^a sem o sangue circula e o coração começa a bater (21- 22^o dia)

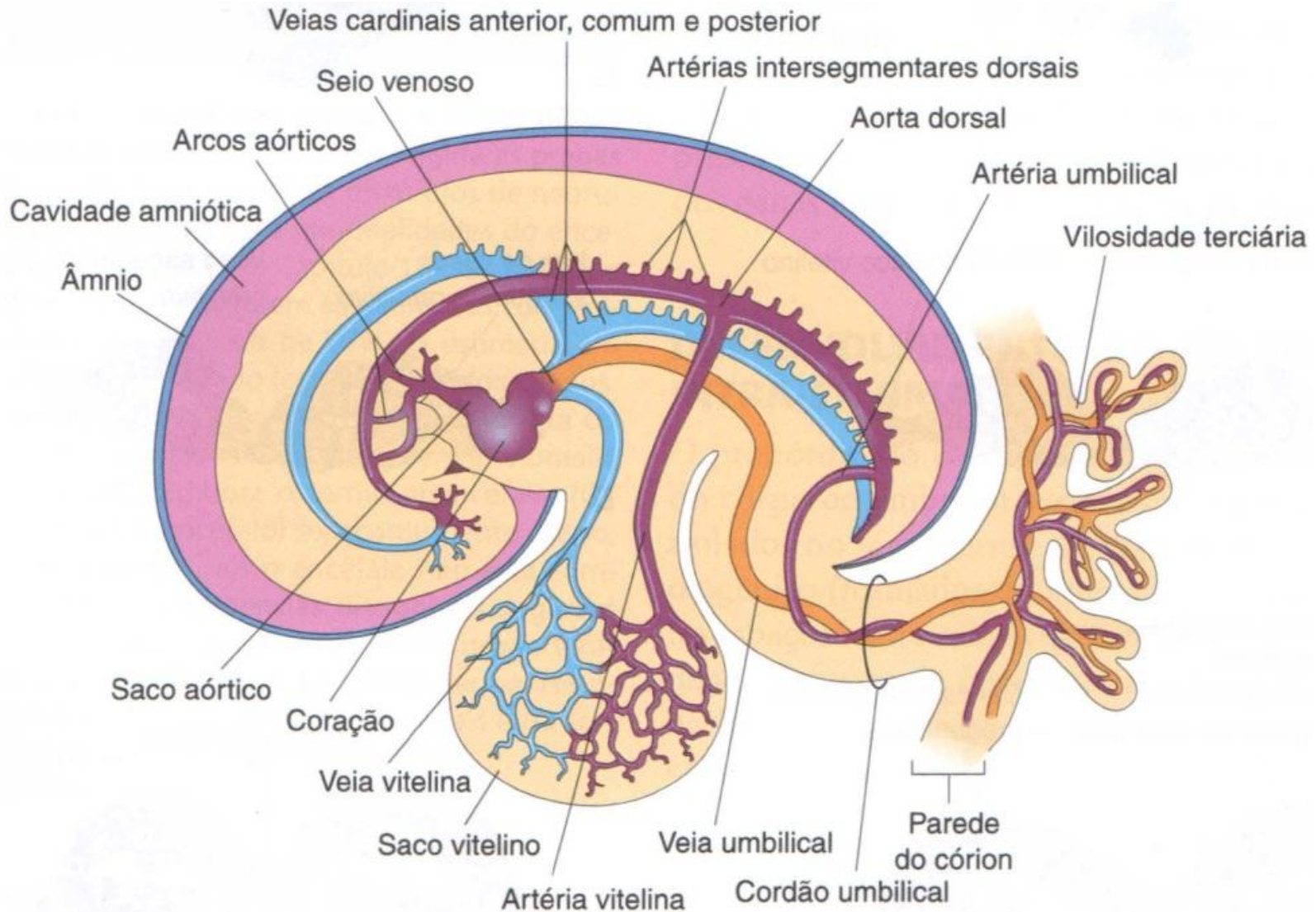
O sistema cardiovascular é o primeiro sistema de órgãos que alcança um estado funcional

Os batimentos cardíacos podem ser detectados por Doppler, durante a 5^a sem

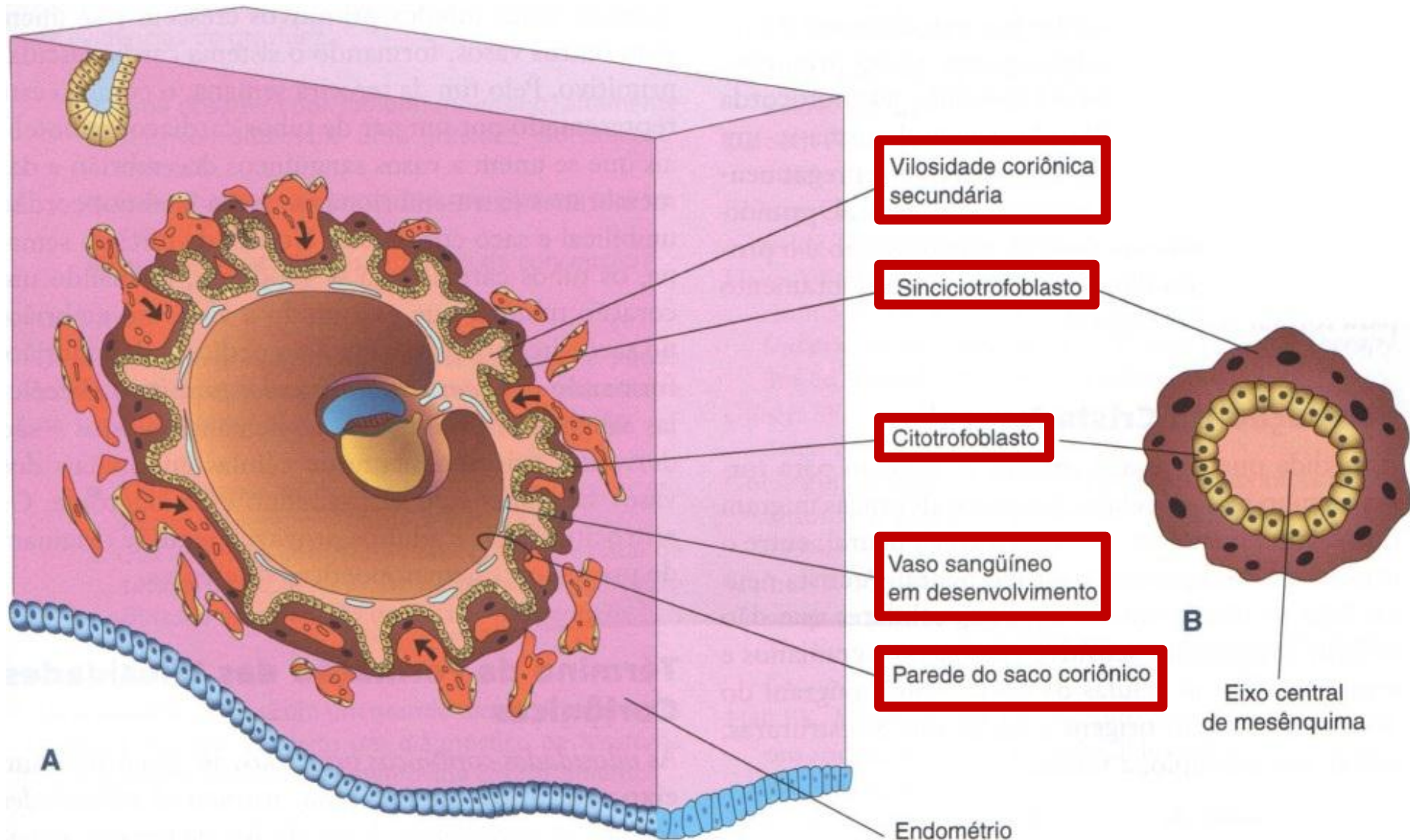
Primórdio cardíaco e vasos arteriais e venosos do embrião e anexos



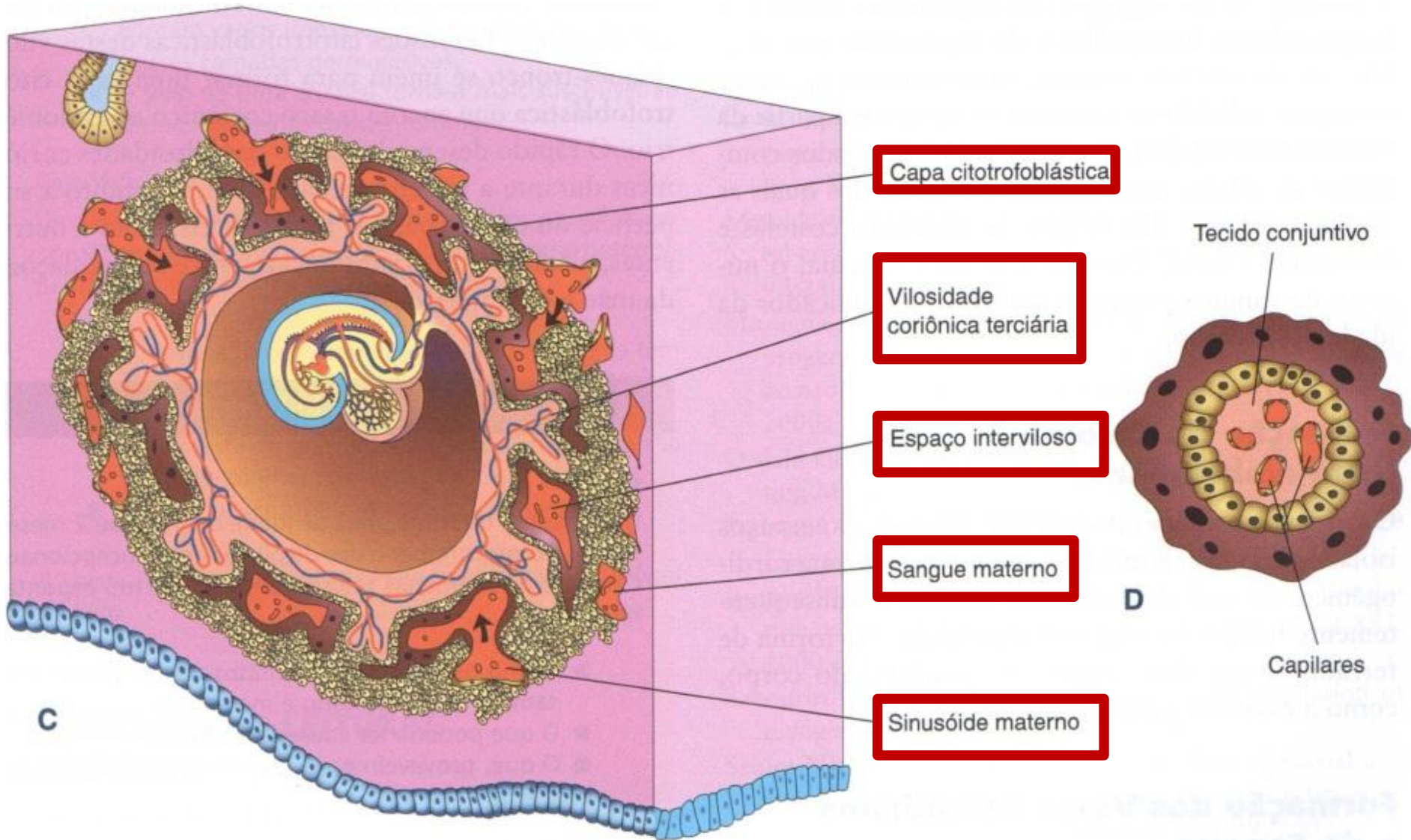
Sistema cardiovascular primitivo aos 21 dias



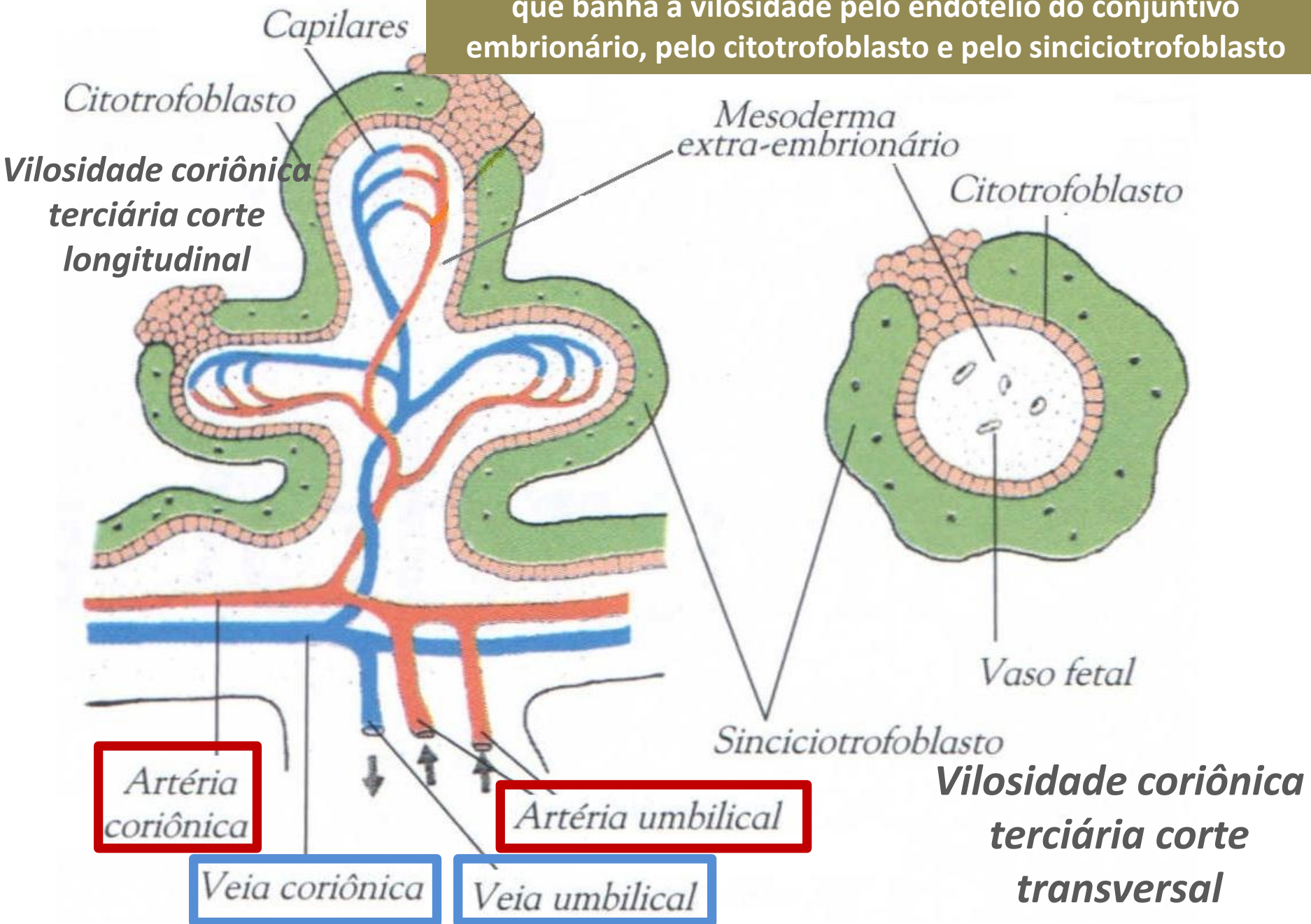
Anexos embrionários aos 16 dias



Anexos embrionários aos 21 dias



O sangue fetal nos capilares está separado do sangue materno que banha a vilosidade pelo endotélio do conjuntivo embrionário, pelo citotrofoblasto e pelo sinciciotrofoblasto



Resumo da 3ª semana

- 1. Aparecimento da linha primitiva**
- 2. Formação da notocorda**
- 3. Formação do tubo neural**
- 4. Formação da crista neural**
- 5. Formação dos somitos**
- 6. Formação do celoma intraembrionário**
- 7. Formação de vasos sanguíneos e do sangue**
- 8. Término da formação das vilosidades coriônicas**