

UNIDADE 8 CICLO CELULAR

1. VISÃO GERAL

Os eventos celulares e bioquímicos responsáveis pela geração de duas células filhas, a partir de uma célula-mãe, são conhecidos como ciclo celular. A divisão celular e a geração de novas células são fundamentais para diversos processos celulares, tais como: o desenvolvimento embrionário; o crescimento do organismo; a regeneração ou a renovação tecidual; a reprodução assexuada, e a formação de gametas.

O ciclo celular da maioria das células eucarióticas passa por uma sequência comum de eventos: crescimento celular; replicação do material genético (DNA); distribuição do material genético para as células filhas (cromossomos); e divisão celular (citocinese). O ciclo celular é dividido em duas fases distintas: intérfase e mitose. Cada uma destas fases apresenta características morfológicas e bioquímicas típicas. Tanto a interfase quanto a mitose são divididas em subfases. A intérfase é dividida em três subfases: G1, S e G2. A mitose é dividida em prófase, pró-metáfase, metáfase, anáfase e telófase (figura 8.1). O estado quiescente, no qual uma célula não está em processo de divisão celular, é denominado G0.

A duração do ciclo celular depende, essencialmente, do tipo celular. Células embrionárias possuem um ciclo celular extremamente curto, que em alguns casos pode levar apenas 30 minutos. Por outro lado, uma célula de mamífero em cultura pode levar até 24 horas para completar o ciclo celular. A fase mais demorada do ciclo celular é a fase S (Síntese), onde ocorre a duplicação do material genético. As fases G1 e G2 recebem este nome por representarem um intervalo (em inglês, *gap*) entre a fase S e a fase M (Mitose).

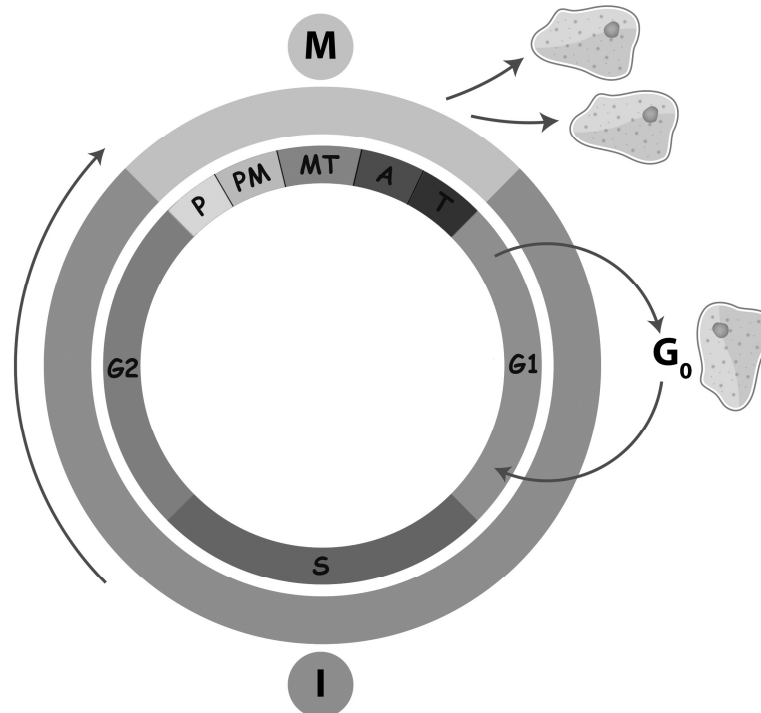


Figura 8.1 – Fases e subfases do ciclo celular. I - Intérfase; M - Mitose; P - Prófase; PM - Pró-metáfase; MT - Metáfase; A - Anáfase; T – Telófase. Modificado de

http://en.wikipedia.org/wiki/File:Cell_Cycle_2.svg

A divisão celular de organismos procariotos segue outro padrão, tendo em vista que tais organismos não possuem um sistema de endomembranas, e, portanto, não apresentam núcleo. Nestes organismos, a divisão celular é conhecida como fissão binária (uma forma de reprodução assexuada), sendo caracterizada pela duplicação do material genético, crescimento celular, e divisão celular.

2. DIVIDIR OU NÃO DIVIDIR? EIS A QUESTÃO!

Em condições fisiológicas, a entrada no ciclo celular depende, fundamentalmente, de sinais extracelulares. Em organismos multicelulares, a divisão celular requer sinais extracelulares que promovam alterações bioquímicas e fisiológicas na célula alvo. Estes sinais, conhecidos como fatores de crescimento, através da sua interação com receptores de superfície celular, disparam uma cascata de sinalização intracelular, que responderá pelas mudanças morfofisiológicas responsáveis pela divisão celular. Entre os mais diversos fatores de crescimento, podemos citar: fator de crescimento epidermal (EGF); fator de crescimento de fibroblasto (FGF); fator de crescimento semelhante à insulina (IGF); fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF); fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF); e fator de crescimento neuronal (NGF), entre outros.

Em organismos unicelulares, além de sinais extracelulares, as condições do meio também são determinantes para a entrada de uma célula no processo de divisão celular, principalmente a disponibilidade de nutrientes, como no caso da levedura *Saccharomyces cerevisiae*, onde até mesmo o tamanho da célula determina a sua entrada no ciclo celular.

Ao receber o sinal extracelular a célula alvo altera o seu perfil de expressão gênica, dando início ao que chamamos de ciclo celular. Os sinais extracelulares, normalmente são responsáveis pela entrada da célula na fase G1 da intérfase, fazendo com que a mesma prossiga para a fase S. O prosseguimento da fase G1 para a fase S requer que uma série de requisitos seja satisfeita, tais como integridade do DNA, tamanho celular e conteúdo protéico, por exemplo. O conjunto destes requisitos é conhecido como ponto de restrição. Assim, o sinal extracelular deve propiciar, à célula alvo, condições necessárias para que a mesma preencha todos os requisitos exigidos no ponto de restrição de G1 para S.

A necessidade de sinais extracelulares não é restrita somente à entrada na fase G1. Oócitos de vertebrados podem permanecer em repouso na fase G2 por longos períodos de tempo, até que a progressão para a fase M seja disparada por estímulos hormonais, como no caso de oócitos humanos.

3. O CONTROLE BIOQUÍMICO: CICLINAS E CINASES DEPENDENTES DE CICLINAS

As mudanças fisiológicas que determinam a entrada na fase G1 dependem da expressão da proteína ciclina D, que é ativada pela cascata de sinalização mediada pelos fatores de crescimento (via de sinalização da proteína ras). As ciclinas são proteínas fundamentais na regulação do ciclo celular das células eucarióticas, tendo sido descritas, pela primeira vez, no ano de 1982 em células embrionárias de ouriços-do-mar. Essa descoberta valeu o Prêmio Nobel em Medicina e Fisiologia para o pesquisador Tim Hunt, no ano de 1991.

As ciclinas sofrem um ciclo de síntese e degradação durante as diferentes fases do ciclo celular. Assim, temos ciclinas presentes em diferentes fases do ciclo celular. Estas ciclinas são

divididas em duas classes: ciclinas G1/S, que inclui as ciclinas D, A e E; e a ciclina G2/M, que inclui a ciclina B.

As ciclinas formam dímeros funcionais com proteínas cinases específicas, conhecidas como “cinases dependentes de ciclina” (cdks). A formação do dímero ativa as proteínas cdk que passam a adicionar grupamentos fosfato em seus substratos (fosforilação). A adição destes grupamentos, em proteínas-alvo específicas, é responsável pela progressão do ciclo celular, regulando desde a replicação do DNA, na fase S, até a condensação da cromatina, o desarranjo do envelope nuclear e a formação do fuso mitótico na fase M.

Já foram descritas mais de 10 ciclinas diferentes em células animais. A figura 8.2 ilustra a expressão e formação dos dímeros ciclina-cdk nas diferentes fases do ciclo celular de mamíferos.

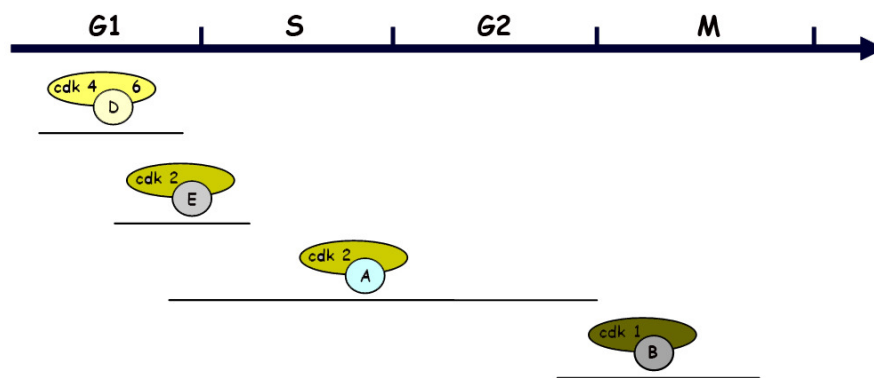


Figura 8.2 – Esquema representando a expressão das ciclinas e a dimerização dos complexos ciclina-Cdk durante as fases do ciclo celular de mamíferos. Em G1, a ciclina D pode se associar tanto com a cdk 4 ou a cdk 6.

4. INTÉRFASE

A intérfase começa com a fase G1, que é caracterizada, morfológicamente, por um crescimento celular. Nesta fase ocorre uma intensa atividade biossintética, com geração de novas organelas e a síntese de proteínas que serão fundamentais para a replicação do DNA que ocorrerá na fase subsequente do ciclo. A progressão para a fase S só ocorre após a verificação da integridade do DNA (primeiro ponto de restrição ou verificação). Esta verificação é de suma importância para o sucesso do ciclo celular, pois a célula filha precisa apresentar as mesmas características genóticas e fenotípicas da célula mãe, garantindo o exercício de todas as atividades fisiológicas inerentes ao tipo celular original.

Em casos de danos no DNA, proteínas responsáveis pelo sistema de reparo do DNA irão promover a ativação de uma proteína denominada p53. A p53 atua como um fator de transcrição (proteína responsável por induzir a expressão de um determinado gene), levando à expressão da proteína p21. Esta proteína forma um trímero com o complexo ciclina D/cdk 4 ou 6, inibindo a atividade cinase da cdk. Desta forma, o ciclo celular é interrompido até que o dano possa ser reparado. Caso o dano não seja passível de reparo, a proteína p53 irá induzir a expressão de proteínas pró-apoptóticas, como a proteína bax ou NOXA, que serão responsáveis pela indução da morte celular daquela célula.

:: ARREGAÇANDO AS MANGAS!! ::

Faça uma pesquisa e descubra a relação entre mutações nas proteínas p53, Rb e ras e o desenvolvimento de tumores humanos!

Após a verificação da integridade do DNA, a célula progride para a fase S, onde o DNA será, finalmente, replicado. Diversas enzimas são importantes nesta etapa, com destaque para a DNA polimerase, enzima responsável pela catálise da polimerização dos dextrorribonucleotídeos em uma fita de DNA. Durante a fase S, a taxa de transcrição e tradução é drasticamente reduzida, mantendo-se apenas a síntese de proteínas (histonas) que serão importantes para a montagem da cromatina a partir do DNA recém sintetizado.

Ao entrar na fase G₂, a célula verifica, através de um sistema enzimático extremamente qualificado, a integridade do DNA recém-sintetizado (segundo ponto de restrição ou verificação). Nesta fase inicia-se a síntese de proteínas que serão fundamentais para a mitose, como as tubulinas, que constituem o microtúbulo, estrutura responsável pela formação do fuso mitótico.

5. MITOSE

Apesar de ser a fase mais curta do ciclo celular, a mitose é um das fases mais fascinantes do processo de divisão celular, tendo em vista as evidentes alterações morfológicas que representam esta fase. As diversas fases da mitose podem ser visualizadas, com o auxílio de corantes, sob microscopia óptica comum. Uma das preparações mais usuais é feita a partir do esmagamento da raiz de *Allium cepa* (cebola) e posterior coloração com azul de metileno. Como vimos anteriormente, a mitose é sub-dividada em diversas fases, que passaremos a estudar agora.

5.1 PRÓFASE

A entrada na mitose é marcada pelo início da condensação da cromatina, dando origem aos cromossomos, e pela duplicação dos centrossomos, que serão responsáveis pela organização do fuso mitótico. Os cromossomos duplicados são unidos por estruturas protéicas (complexo de coesão) em uma região denominada centrômero. As proteínas envolvidas na união das cromátides irmãs (como são chamados os cromossomos após a formação dos pares) são as coesinas. Já a condensação da cromatina é regulada pelas proteínas chamadas condensinas.

É importante ressaltarmos, aqui, que todas as feições morfológicas da mitose dependem diretamente, ou indiretamente, da atividade do complexo ciclina B/cdk1, que também é conhecido como fator promotor da maturação (MPF) por ter sido descoberto na maturação de oócitos de anfíbios durante a meiose.

5.2 PRÓ-METÁFASE

A entrada na pró-metáfase é caracterizada pelo desarranjo do envelope nuclear, fruto da fosforilação das laminas nucleares pelo complexo ciclina B/cdk1. Assim, o material genético tem acesso ao citoplasma, onde os cromossomos poderão se unir aos polímeros do microtúbulo, em uma região localizada no centrômero e denominada cinetócoro, para dar início à formação do fuso mitótico. Em alguns eucariotos unicelulares, como as leveduras, por exemplo, o envelope nuclear permanece íntegro durante a mitose. Neste caso, os cromossomos migram para os pólos opostos do núcleo, onde se ligam à porção interna do envelope nuclear. Este tipo de mitose é denominado mitose fechada em contraposição à mitose aberta, onde o envelope nuclear é desfeito.

5.3 METÁFASE

A metáfase é marcada pela localização dos centrômeros nos pólos da célula e pelo alinhamento das cromátides irmãs no plano equatorial da mesma. O alinhamento das cromátides na placa metafásica, através do fuso mitótico, garante, ao processo de divisão celular, que o conteúdo genético, duplicado na intérfase, seja distribuído de forma homogênea para ambas as células filhas. O alinhamento das cromátides irmãs no plano equatorial é uma condição essencial para o prosseguimento do ciclo celular. Este requisito é considerado o terceiro ponto de restrição (ou verificação) do ciclo.

5.4 ANÁFASE

Caso as cromátides irmãs estejam devidamente alinhadas no plano equatorial da célula, um complexo protéico, denominado Complexo Promotor da Anáfase, será ativado. Este complexo é responsável pela degradação das coesinas, e conseqüente separação das cromátides irmãs, além de induzir a degradação proteolítica da ciclina B, dando início ao processo de inativação do complexo ciclina B/cdk1.

A separação das cromátides irmãs marca o início da anáfase. Logo em seguida, tem-se início o processo de encurtamento dos microtúbulos ligados aos cinetócoros. Este encurtamento, alvo da instabilidade dos microtúbulos e que parece estar associado à inativação parcial dos complexos ciclina B/cdk1, é responsável pela movimentação dos cromossomos em direção aos pólos da célula, o que é reforçado, ainda mais, pelo movimento dos centrômeros em direção às extremidades celulares por meio dos microtúbulos astrais, que os conectam à membrana plasmática. Assim, no final da anáfase, os cromossomos duplicados na fase S estão dispostos nos pólos opostos da célula. Cada extremidade celular, contém, assim, uma cópia idêntica do material genético da célula mãe.

5.5 TELÓFASE

Podemos conceber a telófase como um processo reverso àquele iniciado na mitose: o envelope nuclear é reorganizado, o fuso mitótico é desfeito e os cromossomos são descondensados. O envelope nuclear é reorganizado a partir da fusão das vesículas originadas do seu desarranjo durante a pró-metáfase. Acredita-se que estas vesículas se liguem aos cromossomos através das laminas nucleares, dando início a um processo de fusão vesicular que

culmina com a regeneração do envelope nuclear e o confinamento do material genético no interior do núcleo recém formado. A inativação das condensinas promove a descondensação dos cromossomos e o retorno da cromatina como a configuração estrutural do material genético. Por fim, o nucléolo é reorganizado, restabelecendo as feições originais do núcleo interfásico.

A divisão celular termina, no entanto, com a divisão do citoplasma em um processo conhecido como citocinese. A citocinese tem início na anáfase, terminando na telófase. Em células animais, um anel contrátil formado por filamentos de actina e miosina é responsável pela compressão da membrana plasmática de forma a gerar as duas células filhas. Em plantas superiores, a citocinese é resultado da formação de uma nova membrana e parede celular por uma estrutura denominada fragmoplasto, um complexo formado pelo microtúbulo, microfilamentos e elementos do retículo endoplasmático. Inicialmente, vesículas oriundas do complexo golgiense se alinham no meio da célula formando uma estrutura denominada placa celular, que com o auxílio do fragmoplasto se projeta em direção à superfície celular, levando à divisão da célula e à formação das duas células filhas. A figura 8.3 ilustra as fases da mitose.

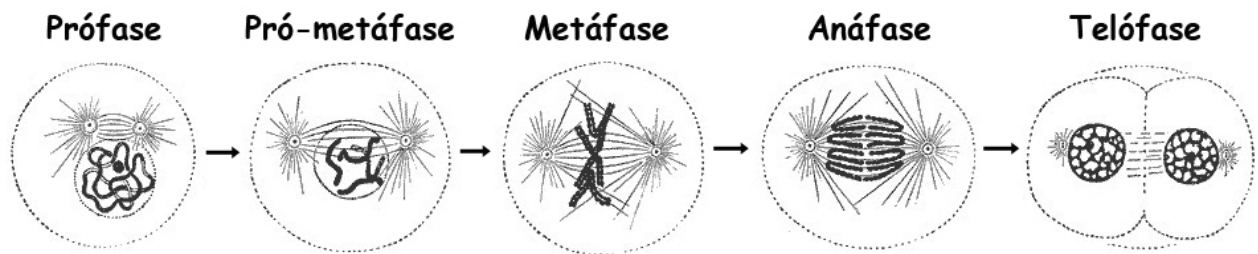


Figura 8.3 – Fases da Mitose. Modificado de <http://en.wikipedia.org/wiki/Mitosis>.

:: SAIBA MAIS... ::



Uma das formas mais comuns de anormalidade cromossômial é a aneuploidia, onde o número de cromossomos de um indivíduo não corresponde ao encontrado na sua espécie. Na aneuploidia pode ocorrer tanto uma subtração quanto uma adição no número de cromossomos originais. A aneuploidia é gerada durante o processo de divisão celular meiótico do zigoto, quando as cromátides irmãs não são corretamente segregadas para os pólos da célula. Dois motivos principais parecem estar correlacionados com a geração da aneuploidia: a preservação do centrômero no início da anáfase ou ausência de ligação de algum cromossomo ao fuso mitótico. A aneuploidia mais comum em humanos é a trissomia do cromossomo 21, que é encontrada na Síndrome de Down. A aneuploidia também é encontrada em algumas patologias humanas, como em determinados tipos de cânceres, onde os tumores são aneuplóides.

Se você quer conhecer mais sobre a Síndrome de Down visite o endereço <http://www.fsdn.org.br>

6. MEIOSE

A meiose é um tipo especial de divisão celular, essencial para a reprodução sexuada, e que ocorre apenas nas células germinativas. A meiose é responsável pela formação de gametas haplóides, ou seja, com a metade do conteúdo cromossômial das células somáticas. Ao final da

meiose, quatro células filhas haplóides são geradas a partir de uma única célula mãe, em duas divisões celulares seqüenciais (figura 8.4).

A meiose é dividida em duas fases distintas: meiose I e meiose II. A meiose I tem início logo após a duplicação do material genético na fase S da intérfase, e é dividida em quatro fases: prófase I, metáfase I, anáfase I e telófase I. Durante a prófase I, os cromossomos homólogos são pareados, ocorrendo a permuta de material genético (recombinação ou 'crossing-over') entre estes cromossomos. Essa permuta é responsável pela diversidade genética proporcionada pela reprodução sexuada. Ao fim da meiose I, cada uma das duas células filhas contém um membro de cada par de cromossomos homólogos, consistindo, estes, de duas cromátides irmãs.

A entrada na meiose II ocorre sem que as células geradas pela meiose I entrem na intérfase, ou seja, não ocorre uma nova duplicação do material genético. Ao término da telófase I, as células entram diretamente na prófase II, seguindo então para a metáfase II, anáfase II, e, finalmente, para a telófase II.

Na anáfase II, as cromátides irmãs são segregadas para os pólos da célula. Assim, cada célula deverá conter apenas uma cópia de cada cromossomo homólogo, ou seja, ao término da meiose teremos 4 células haplóides. A exceção fica por conta da formação dos oócitos, durante a oogênese, onde apenas 3 células são geradas. A diploidia é restaurada por ocasião da fertilização e formação de um novo indivíduo.

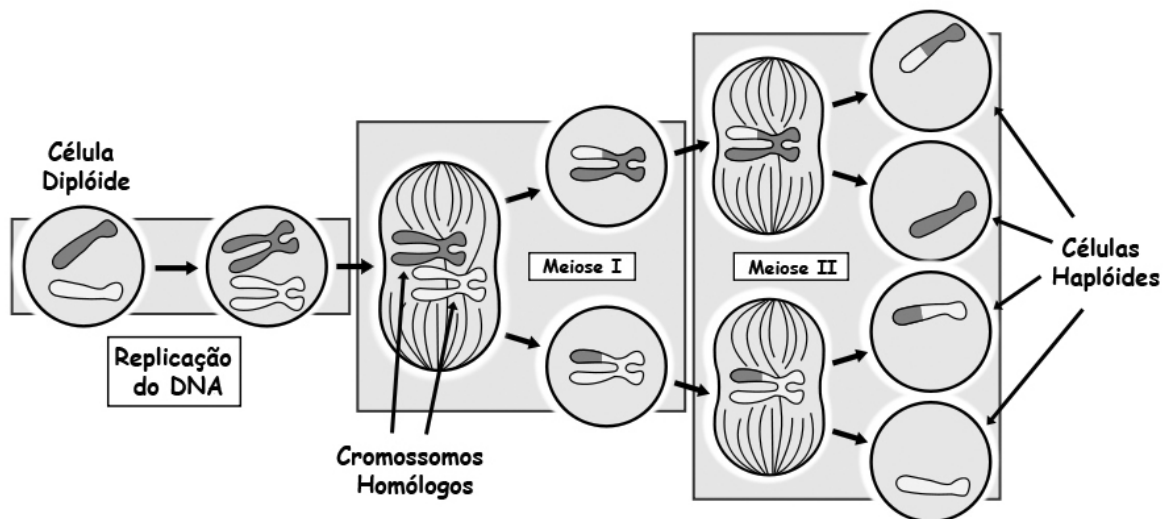
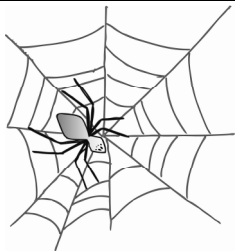


Figura 8.4 – Meiose. Modificado de

http://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:MajorEventsInMeiosis_variant_pt.svg

:: TA NA WEB!!! ::



Nos endereços abaixo você irá encontrar uma série de animações sobre o ciclo celular:

→ <http://www.johnkyrk.com/mitosis.pt.html> (em português)

→ http://www.cellsalive.com/cell_cycle.htm

→ <http://nobelprize.org/educational/medicine/2001/>