

Biologia

Divisão Celular (mitose e meiose)

CICLO CELULAR - MEIOSE E MITOSE.

Divisão Celular

Sabemos que a reprodução é uma propriedade fundamental das células. As células se reproduzem através da duplicação de seus conteúdos e posterior divisão em duas células filhas, este processo é a garantia de uma sucessão contínua de células identicamente dotadas.

Em organismos unicelulares, existe uma pressão seletiva para que cada célula cresça e se divida o mais rápido possível, porque a reprodução celular é responsável pelo aumento do número de indivíduos. Nos organismos multicelulares, a produção de novas células através da duplicação permite a divisão do trabalho, no qual grupos de células tornam-se especializados em determinada função. Essa multiplicação celular porém, tem que ser regulada porque a formação de novas células tem que compensar a perda de células pelos tecidos adultos.

Um indivíduo adulto possui 10×10^{13} , todas derivadas de uma única célula, o óvulo fecundado. Mesmo em um organismo adulto, a multiplicação celular é um processo contínuo. O homem possui $2,5 \times 10^{13}$ eritrócitos, cujo tempo de vida médio e de 107 segundos (120 dias) para manter esses níveis constantes são necessárias 2, 5 milhões de novas células pôr segundo. Apesar de inúmeras variações existentes, os diferentes tipos celulares apresentam um nível de divisão tal que é ótimo para o organismo como um todo, porque o que interessa é a sobrevivência do organismo como um todo e não de uma célula individual. Como resultado as células de um organismo dividem -se em níveis diferentes. Algumas, como os neurônios nunca se dividem. Outras, como as epiteliais, dividem-se rápida e continuamente.

CICLO CELULAR OU CICLO DE DIVISÃO CELULAR

O ciclo celular compreende os processos que ocorrem desde a formação de uma célula até sua própria divisão em duas células filhas. A principal característica é sua natureza cíclica. O estudo clássico da divisão celular estabelece duas etapas no ciclo celular; de um lado aquela em que a célula se divide originando duas células descendentes e que é caracterizada pela divisão do núcleo (mitose) e a divisão do citoplasma (citocinese). A etapa seguinte, em que a célula não apresenta mudanças morfológicas, é compreendida no espaço entre duas divisões celulares sucessivas e foi denominada de intérfase.

Pôr muito tempo os citologistas preocuparam-se com o período de divisão, e a interfase

era considerada como uma fase de repouso. Mais tarde observou-se, no entanto, que a interfase era uma fase de atividade biossintética intensa, durante a qual a célula duplica seu DNA e dobra de tamanho. O estudo do ciclo celular sofreu uma revolução nos últimos anos. No passado o ciclo era monitorado através de M.O e o foco de atenção era a segregação dos cromossomos que é a parte microscopicamente visível.

Técnicas especiais de estudo como a radiofotografia permitiram demonstrar que a duplicação do DNA ocorre em determinado período da interfase o que permitiu a divisão da interfase em 3 estágios sucessivos, **G1, S e G2**, o que compreende em geral cerca de 90% do tempo do ciclo celular. Onde G1 compreende o tempo decorrido entre o final da mitose e início da síntese. O período S corresponde ao período de duplicação do DNA e o período G2, o período entre o final da síntese e o início da mitose.

Período G1: Este período se caracteriza por uma intensa síntese de RNA e proteínas, ocorrendo um marcante aumento do citoplasma da célula - filha recém formada. É nesta fase que se refaz o citoplasma, dividido durante a mitose. No período G1 a cromatina está esticada e não distinguível como cromossomos individualizados ao MO. Este é o estágio mais variável em termos de tempo. Pode durar horas, meses ou anos. Nos tecidos de rápida renovação, cujas células estão constantemente em divisão, o período G1 é curto; como exemplo temos o epitélio que reveste o intestino delgado, que se renova a cada 3 dias. Outro tecido com proliferação intensa é a medula óssea, onde se formam hemácias e certos glóbulos brancos do sangue. Todos estes tecidos são extremamente sensíveis aos tratamentos que afetam a replicação do DNA (drogas e radiações), razão pela qual são os primeiros a serem lesados nos tratamentos pela quimioterapia do câncer ou na radioterapia em geral. Outros tecidos não manifestam tão rapidamente lesões por apresentarem proliferação mais lenta, tal como ocorre na epiderme (20 dias) e no testículo (64 dias). Tecidos cujas células se reproduzem muito raramente, como a fibra muscular, ou que nunca se dividem, como os neurônios do tecido nervoso, o ciclo celular está interrompido em G1 em um ponto específico denominado G0.

PERÍODO S: Este é o período de síntese. Inicialmente a célula aumenta a quantidade de DNA polimerase e RNA e duplica seu DNA. As duas cadeias que constituem a dupla hélice separam-se e cada nucleotídeo serve de molde para a síntese de uma nova molécula de DNA devido a polimerização de desoxinucleotídeos sobre o molde da cadeia inicial, graças a atividade da DNA polimerase. Esta duplicação obedece o pareamento de bases onde A pareia com T e C com G e como resultado teremos uma molécula filha que é a réplica da molécula original. A célula agora possui o dobro de quantidade de DNA.

PERÍODO G2: O período G2 representa um tempo adicional para o crescimento celular, de maneira que a célula possa assegurar uma completa replicação do DNA antes da mitose. Neste período ocorre uma discreta síntese de RNA e proteínas essenciais para o início da mitose. É considerado o segundo período de crescimento. Apesar desta divisão nos períodos de crescimento, atualmente sabe-se que ele é um processo contínuo, sendo interrompido apenas brevemente no período de mitose. A célula agora está preparada para a mitose, que é a fase final e microscopicamente visível do ciclo celular.

CONTROLE DO CICLO CELULAR

O ciclo celular é regulado pela interação de proteínas. Essas proteínas compõem o Sistema de Controle que conduz e coordena o desenvolvimento do ciclo celular. Essas proteínas surgiram a bilhões de anos e tem sido conservadas e transferidas de célula para célula ao longo da evolução.

O ciclo celular em organismos multicelulares, é controlado por proteínas altamente específicas, denominadas de fatores de crescimento. Os fatores de crescimento regulam a proliferação celular através de uma rede complexa de cascatas bioquímicas que por sua vez regulam a transcrição gênica e a montagem e desmontagem de um sistema de controle. São conhecidas cerca de 50 proteínas que atuam como fatores de crescimento, liberados por vários tipos celulares. Para cada tipo de fator de crescimento, há um receptor específico, os quais algumas células expressam na sua superfície e outras não.

Os fatores de crescimento podem ser divididos em duas grandes classes: 1) Os fatores de crescimento de ampla especificidade, que afetam muitas classes de células, como por exemplo o PDGF (fator de crescimento derivado das plaquetas) e o EGF (fator de crescimento epidérmico). A segunda classe de fatores de crescimento são os Estreita especificidade, que afetam células específicas. A proliferação celular depende, de uma combinação específica de fatores de crescimento. Alguns FC estão presentes na circulação, porém a maioria dos FC é originada das células da vizinhança da célula afetada e agem como mediadores locais. Os FC além de serem responsáveis pela regulação do crescimento e da divisão celular estão também envolvidos em outras funções como: sobrevivência, diferenciação e migração celular.

FATORES DE CRESCIMENTO E CONTROLE DO CICLO CELULAR

Os fatores de crescimento liberados ligam-se a receptores de membrana das células alvo. A formação do complexo receptor - ligante, dispara a produção de moléculas de sinalização intracelular. Essas moléculas são responsáveis pela ativação de uma cascata de fosforilação intracelular, que induz a expressão de genes.

O produto da expressão destes genes são os componentes essenciais do Sistema de Controle do Ciclo celular, que é composto principalmente por duas famílias de proteínas:

1. CdK (cyclin - dependent protein Kinase) que induz a continuidade do processo através da fosforilação de proteínas selecionadas
2. Cyclins que são proteínas especializadas na ativação de proteínas. Essas proteínas se ligam a CdK e controlam a fosforilação de proteínas alvo. São reconhecidas duas famílias de Cyclins: Cyclins G1 e Cyclins G2

O ciclo de montagem, ativação e desmontagem do complexo cyclin-CdK são os eventos bases que dirigem o ciclo celular.

O ciclo é regulado para parar em pontos específicos. Esses pontos permitem que o sistema de controle sofra influência do meio.

Nesses pontos de parada são realizados check up. São reconhecidos dois pontos de Check point:

- Em G1 - antes da célula entrar na fase S do ciclo
- Em G2 antes da célula entrar em mitose. Nestes pontos são checados as condições do

meio extracelular e da própria célula.

O controle do ciclo nesses pontos é realizado por duas famílias de proteínas: No período G1 ocorre a montagem do complexo Cyclin-CdK que fosforiliza proteínas específicas induzindo a célula a entrar no período S. O complexo se desfaz com a desintegração da cyclin. No período G2 as cyclins mitóticas ligam-se a proteínas Cdk formando um complexo denominado de MPF (M.phase Promiting Factor) que é ativado por enzimas e desencadeiam eventos que levam a célula a entrar em mitose. O complexo é desfeito pela degradação da cyclin mitótica quando a célula esta entre a metáfase e anáfase induzindo a célula a sair da mitose. Assim cada passo da ativação ou desativação marca uma transição no ciclo celular. Essa transição por sua vez iniciam reações que servem de gatilhos para a continuidade do processo.

Existem duas preposições para explicar a atuação do sistema de controle:

Cada bloco indica um processo essencial no ciclo (Replicação do DNA, síntese de proteínas, formação do fuso..)

Na hipótese A, cada processo ativa o processo seguinte, num efeito dominó. A hipótese B ajusta-se melhor ao ciclo celular onde os sistemas de controle do ciclo ativam a continuidade do processo.

MITOSE

A mitose (do grego: mitos = filamento) é um processo de divisão celular, característico de todas as células somática vegetais e animais. É um processo continuo que é dividido didaticamente em 5 fases: Prófase, metáfase, anáfase, telófase, nas quais ocorrem grande modificações no núcleo e no citoplasma. O desenvolvimento das sucessivas fases da mitose são dependentes dos componentes do aparelho mitótico.

Aparelho Mitótico.

O aparelho mitótico é constituído pelos fusos, centríolos, ásteres e cromossomos. O áster é um grupo de microtúbulos irradiados que convergem em direção do centríolo.

As fibras do fuso são constituídas por:

1. microtúbulos polares que se originam no pólo.
2. Microtúbulos cinetecóricos, que se originam nos cinetecóro
3. Microtúbulos livres.

Cada cromossomo é composto por duas estruturas simétricas: as cromátides, cada uma delas contém uma única molécula de DNA. As cromátides estão ligadas entre si através do centrômero, que é uma região do cromossomo que se liga ao fuso mitótico, e se localiza num segmento mais fino denominado de constricção primária.

FASES DA MITOSE

PROFÁSE: Nesta fase cada cromossomo é composto pôr 2 cromátides resultantes da duplicação do DNA no período S. Estas cromátides estão unidas pelos filamentos do centrômero. A Profáse caracteriza-se pela contração dos cromossomas, que tornam-se mais curtos e grossos devido ao processo de enrolamento ou helicoidização.

Os nucléolos se desorganizam e os contríolos, que foram duplicados durante a interfase, migram um par para cada pólo celular.

O citoesqueleto se desorganiza e seus elementos vão constituir -se no principal componente do fuso mitótico que inicia sua formação do lado de fora do núcleo. O fuso mitótico é uma estrutura bipolar composta por microtúbulos e proteínas associadas. O final da Profase, também é denominada de pré-metáfase, sendo a principal característica desta fase, o desmembramento do envoltório nuclear em pequenas vesículas que se espalham pelo citoplasma.

O fuso é formado por microtúbulos ancorados nos centrossomas e que crescem em todas as direções. Quando os MT dos centrossomas opostos interagem na Zona de sobreposição, proteínas especializadas estabilizam o crescimento dos MT. Os cinetocoros ligam-se na extremidade de crescimento dos MT.

O fuso agora entra na região do núcleo e inicia-se o alinhamento dos cromossomos para o plano equatorial.

METÁFASE: Nesta fase os cromossomas duplos ocupam o plano equatorial do aparelho mitótico.

Os cromossomas adotam uma orientação radial, formando a placa equatorial. Os cinetocoros das duas cromátides estão voltados para os polos opostos. Ocorre um equilíbrio de forças.

ANÁFASE: Inicia-se quando os centrômeros tornam-se funcionalmente duplos. Com a separação dos centrômeros, as cromátides separam-se e iniciam sua migração em direção aos polos. O centrômero precede o resto da cromátide. Os cromossomas são puxados pelas fibras do fuso e assumem um formato característico em V ou L dependendo do tipo de cromossomo. A anáfase caracteriza-se pela migração polar dos cromossomas.

Os cromossomos movem-se na mesma velocidade cerca de 1 micrômetro por minuto. Dois movimentos podem ser distinguidos.: Os MT cinetocóricos encurtam quando os cromossomos aproximam-se dos polos e

TELÓFASE: A telófase inicia-se quando os cromossomas-filhos alcançam os polos. Os MT cinetocóricos desaparecem e os MT polares alongam-se. Os cromossomas começam a se desenrolar, num processo inverso a Profase. Estes cromossomas agrupam-se em massas de cromatina que são circundadas por cisternas de RE, os quais se fundem para formar um novo envoltório nuclear.

CITOCINESE: É o processo de clivagem e separação do citoplasma. A citocinese tem início na anáfase e termina após a telófase com a formação das células filhas.

Em células animais forma-se uma constricção, ao nível da zona equatorial da célula mãe, que progride e estrangula o citoplasma. Esta constricção é devida a interação molecular de actina e miosina e microtúbulos. Como resultado de uma divisão mitótica teremos 2 células filhas com número de cromossomas iguais a da célula mãe.

ATIVIDADE DE SÍNTESE NO CICLO CELULAR

O conteúdo de proteínas total de uma célula típica aumenta mais ou menos continuamente durante o ciclo. Da mesma maneira a síntese de RNA continua constante, com exceção da Fase M, a maioria das proteínas são sintetizadas durante as diferentes fases do ciclo, portanto o crescimento é um processo contínuo e constante, interrompido brevemente na fase M, quando o núcleo e a célula se dividem.

O período mitótico caracteriza-se pela baixa atividade bioquímica; durante este período

a maior parte das atividades metabólicas, e em especial a síntese de macromoléculas, está deprimida. Neste sentido não se observou nenhuma síntese de DNA durante o período mitótico, enquanto que a intensidade da síntese de RNA e proteínas se reduz de maneira marcante na prófase, mantendo-se em níveis mínimos durante a metáfase e anáfase; com a telófase reinicia-se a síntese de RNA e no final desta etapa, com o começo de G₁, se restaura a intensidade de síntese de proteínas. É fácil compreender a queda de síntese de RNA que caracteriza a mitose, pois a condensação da cromatina para formar cromossomos deve bloquear a possibilidade de transcrição.

MEIOSE

Organismos simples podem reproduzir-se através de divisões simples. Este tipo de reprodução assexuada é simples e direta e produz organismos geneticamente iguais. A reprodução sexual por sua vez, envolve uma mistura de genomas de 2 indivíduos, para produzir um indivíduo que difere geneticamente de seus parentais.

O ciclo reprodutivo sexual envolve a alternância de gerações de células haplóides, com gerações de células diplóides. A mistura de genomas é realizada pela fusão de células haplóides que formam células diplóides. Posteriormente novas células diplóides são geradas quando os descendentes de células diplóides se dividem pelo processo de meiose.

Com exceção dos cromossomos que determinam o sexo, um núcleo de célula diplóide contém 2 versões similares de cada cromossomo autossomo, um cromossomo paterno e 1 cromossomo materno. Essas duas versões são chamadas de homologas, e na maioria das células possuem existência como cromossomos independentes. Essas duas versões são denominadas de homólogos. Quando o DNA é duplicado pelo processo de replicação, cada um desses cromossomos é replicado dando origem às cromátides que são então separadas durante a anáfase e migram para os polos celulares. Desta maneira cada célula filha recebe uma cópia do cromossomo paterno e uma cópia do cromossomo materno.

Vimos que a mitose resulta em células com o mesmo número de cromossomos, se ocorre - se a fusão dessas células, teríamos como resultado células com o dobro de cromossomos e isso ocorreria em progressão. Exemplificando: O homem possui 46 cromossomos, a fusão resultaria em uma célula com 92 cromossomos. A meiose desenvolveu-se para evitar essa progressão.

A meiose (meiom = diminuir) ocorre nas células produtoras de gametas. Os gametas masculinos e femininos (espermatozóides e óvulos) que são produzidos nos testículos e ovários respectivamente nas gônadas femininas e masculinas. Os gametas se originam de células denominadas espermatogônias e ovogônias.

A meiose é precedida por um período de interfase (G₁, S, G₂) com eventos semelhantes aos observados na mitose.

As espermatogônias e ovogônias, que são células diplóides, sofrem sucessivas divisões mitóticas. As células filhas dessas células desenvolvem ciclo celular, e num determinado momento da fase G₂ do ciclo celular ocorrem alterações que levam as células a entrar em meiose e darem origem a células haplóides ou seja células que possuem a metade do número (n) de cromossomos da espécie. A regulação do processo meiótico inicia-se durante a fase mitótica, onde observam-se: 1) Período S longo; 2) aumento do volume nuclear. Experimentalmente demonstra-se que eventos decisivos ocorrem em G₂, devido à ativação de sítios únicos para a meiose. Podemos definir meiose como sendo o processo pelo qual o número de cromossomos é reduzido à metade. Na meiose o cromossomo produzido possui apenas a metade do número de

cromossomos, ou seja somente um cromossomo no lugar de um par de homólogos. O gameta é dotado de uma cópia do cromossomo materno ou paterno. A meiose é um processo que envolve 2 divisões celulares com somente uma duplicação de cromossomas.

Fases da Meiose

A meiose ocorre apenas nas células das linhagens germinativas masculina e feminina e é constituída por duas divisões celulares: Meiose I e Meiose II.

INTÉRFASE

Antes do início da meiose I as células passam por um processo semelhante ao que ocorre durante a intérfase das células somáticas. Os núcleos passam pelo intervalo G1, que precede o período de síntese de DNA, período S, quando o teor de DNA é duplicado, e pelo intervalo G2.

Meiose I

A meiose I é subdividida em quatro fases, denominadas: Prófase I, Metáfase I, Anáfase I, Telófase I

PRÓFASE I

A prófase I é de longa duração e muito complexa. Os cromossomos homólogos se associam formando pares, ocorrendo permuta (crossing-over) de material genético entre eles.

Vários estágios são definidos durante esta fase: Leptóteno, Zigóteno, Paquíteno, Diplóteno e Diacinese.

- **Leptóteno**
Os cromossomos tornam-se visíveis como delgados fios que começam a se condensar, mas ainda formam um denso emaranhado. Nesta fase inicial, as duas cromátides-irmãs de cada cromossomo estão alinhadas tão intimamente que não são distinguíveis.
- **Zigóteno**
Os cromossomos homólogos começam a combinar-se estreitamente ao longo de toda a sua extensão. O processo de pareamento ou sinapse é muito preciso.
- **Paquíteno**
Os cromossomos tornam-se bem mais espiralados. O pareamento é completo e cada par de homólogos aparece como um bivalente (às vezes denominados tétrade porque contém quatro cromátides)
Neste estágio ocorre o crossing-over, ou seja, a troca de segmentos homólogos entre cromátides não irmãs de um par de cromossomos homólogos.
- **Diplóteno**
Ocorre o afastamento dos cromossomos homólogos que constituem os bivalentes. Embora os cromossomos homólogos se separem, seus centrômeros permanecem intactos, de modo que cada conjunto de cromátides-irmãs continua ligado inicialmente. Depois, os dois homólogos de cada bivalente mantêm-se unidos apenas nos pontos denominados quiasmas (cruzes).
- **Diacinese**

Neste estágio os cromossomos atingem a condensação máxima.

METÁFASE I

Há o desaparecimento da membrana nuclear. Forma-se um fuso e os cromossomos pareados se alinham no plano equatorial da célula com seus centrômeros orientados para pólos diferentes.

ANÁFASE I

Os dois membros de cada bivalente se separam e seus respectivos centrômeros com as cromátides-irmãs fixadas são puxados para pólos opostos da célula.

Os bivalentes distribuem-se independentemente uns dos outros e, em consequência, os conjuntos paterno e materno originais são separados em combinações aleatórias.

TELÓFASE I

Nesta fase os dois conjuntos haplóides de cromossomos se agrupam nos pólos opostos da célula.

Meiose II

A meiose II tem início nas células resultantes da telófase I, sem que ocorra a Intérfase. A meiose II também é constituída por quatro fases:

PRÓFASE II

É bem simplificada, visto que os cromossomos não perdem a sua condensação durante a telófase I. Assim, depois da formação do fuso e do desaparecimento da membrana nuclear, as células resultantes entram logo na metáfase II.

METÁFASE II

Os 23 cromossomos subdivididos em duas cromátides unidas por um centrômero prendem-se ao fuso.

ANÁFASE II

Após a divisão dos centrômeros as cromátides de cada cromossomo migram para pólos opostos.

TELÓFASE II

Forma-se uma membrana nuclear ao redor de cada conjunto de cromátides.