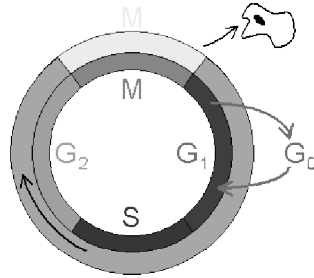




# CICLO CELULAR II

## Controle Genético



Prof<sup>a</sup> Ana Luisa Miranda Vilela

# CICLO CELULAR

-  e  adultos → aproximadamente 100 trilhões de células, todas derivadas do ovo fertilizado.



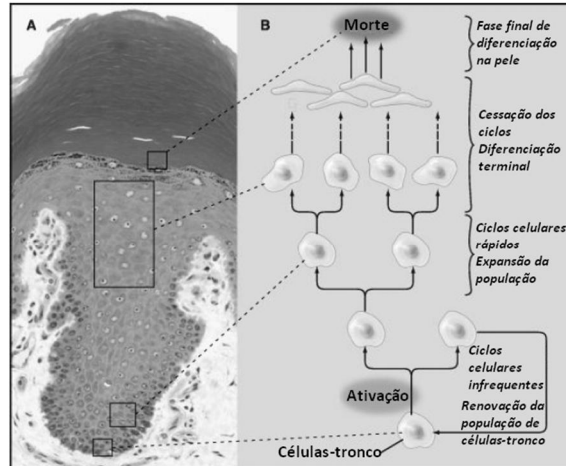
Grande número de células se dividem continuamente, substituindo as que morrem



**CICLO CELULAR**

# CICLO CELULAR

- Sequência de eventos controlados que leva ao crescimento e divisão celular.



O ciclo celular compreende o conjunto de transformações pelas quais a célula passa desde a sua formação até sua divisão ou morte.

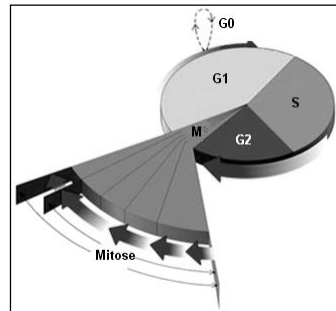
# CICLO CELULAR

- Célula encaminhada à progressão no ciclo por mecanismos de regulação relacionados a:

- crescimento
- multiplicação
- diferenciação celular
- condição de latência

- Falhas nos mecanismos:

- apoptose
  - morte celular programada
- desenvolvimento de tumores



# CICLO CELULAR

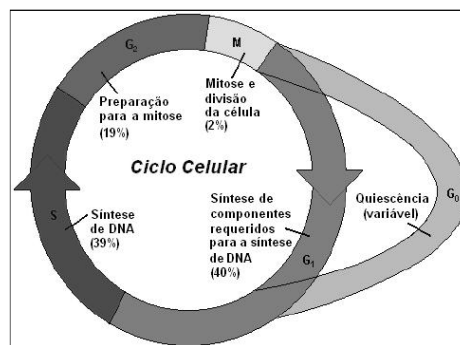
## *Estímulos e Estágios*

- **Estímulos**

- Crescimento
- Reparo
- Morte celular

- **Estágios**

- Quiescência
- Intérfase
- Divisão celular



# CICLO CELULAR

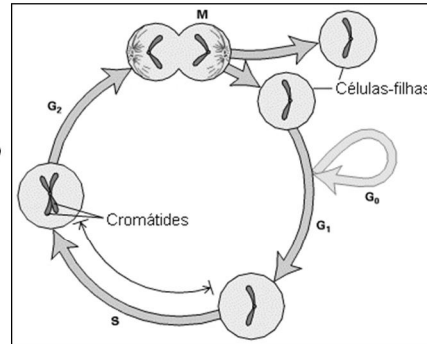
## Fases

### 1- Intérfase

- **G<sub>1</sub>**
  - Crescimento celular
  - Metabolismo normal
- **S**
  - Replicação do DNA → duplicação dos cromossomos
- **G<sub>2</sub>**
  - Crescimento celular
  - Preparação para mitose

### 2- Divisão celular

- Mitose ou meiose



**G<sub>0</sub>** é um estado quiescente no qual as células adultas maduras podem ficar por tempo indeterminado. Nesse estágio, as células permanecem metabolicamente ativas, mas não se dividem ou, então, se dividem apenas quando estimuladas por sinais extracelulares, com a finalidade de renovação tecidual após morte ou lesão celular (hepatócitos por exemplo, que entram em G<sub>0</sub>, mas após dano ao órgão podem voltar a G<sub>1</sub> e continuar o ciclo celular). G<sub>0</sub> depende da história da célula a longo prazo: em cada tipo celular, cada fase do desenvolvimento do animal obedece a leis distintas, o que reflete as diferenças em sua maquinaria de controle interno. Por exemplo, no corpo humano algumas células como os neurônios que não continuam se replicando e sim se mantendo e criando comunicações intercelulares. O estado G<sub>0</sub> está muito relacionado com a redução progressiva das sequências teloméricas do DNA durante as sucessivas divisões celulares, sugerindo que G<sub>0</sub> pode ser provocado pela incapacidade de manter o comprimento dos telômeros (ou porque as células são deficientes em telomerase).

**G<sub>1</sub>** ("Gap 1") – Intervalo após a mitose durante o qual as células se preparam para iniciar a síntese de DNA. Este período é caracterizado pela transcrição gênica e tradução, levando à síntese de proteínas necessárias para a síntese de DNA.

**S** – Período no qual ocorre a duplicação do DNA celular.

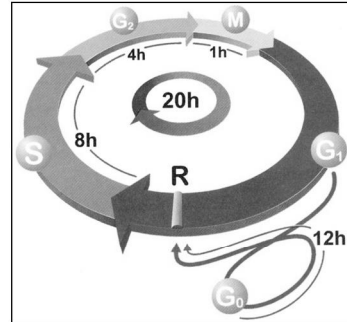
**G<sub>2</sub>** ("Gap 2") – Intervalo após a síntese de DNA, durante o qual as células se preparam para a divisão.

**M** – Período de divisão celular (mitose ou meiose).

# CICLO CELULAR

## Fases

- **Início de  $G_1$** 
  - Em resposta a sinais externos, a célula “decide” se continua em ciclo ou se assume o estado quiescente ( $G_0$ ):
  - pode voltar ao ciclo mediante estímulo.
- **Final de  $G_1$  → Ponto de restrição (R):**
  - Impede a progressão do ciclo em condições desfavoráveis ou insatisfatórias.
  - Ponto R ultrapassado → célula atravessa as demais fases do ciclo celular até a formação das células-filhas.



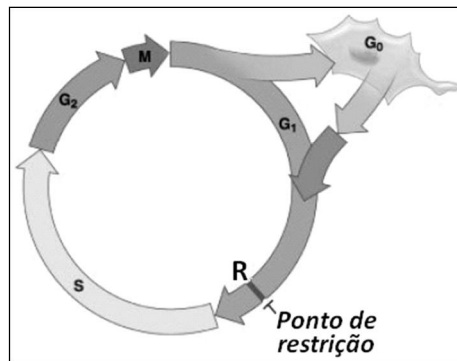
As quatro fases do ciclo de divisão de uma célula eucariótica típica

Uma vez que tenha passado pelo ponto de restrição (ponto R), a célula está comprometida a prosseguir até o final da divisão, mesmo na ausência de estímulos adicionais.

# CICLO CELULAR

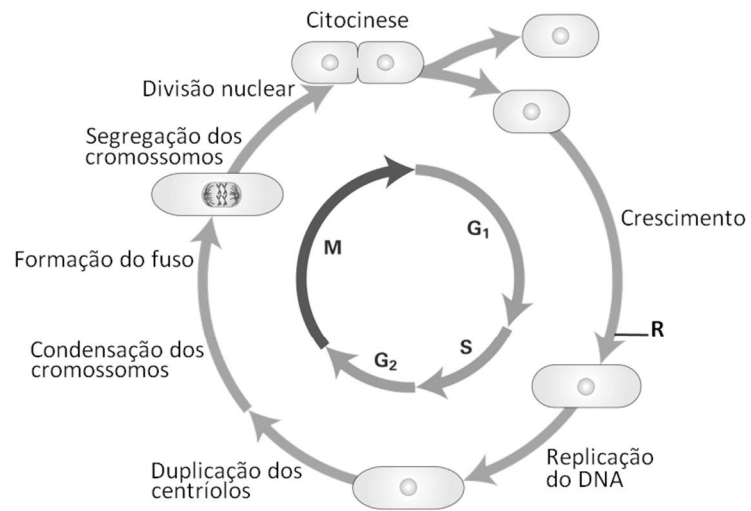
## *Ponto de restrição*

- Ponto crítico a ser vencido pela célula para que a fase S possa ser iniciada.
  - Transposto apenas quando determinadas proteínas sintetizadas em G1 são acumuladas e alcançam uma quantidade crítica.



Caso a célula não receba os estímulos necessários para romper o ponto de restrição, ela entra em G<sub>0</sub>.

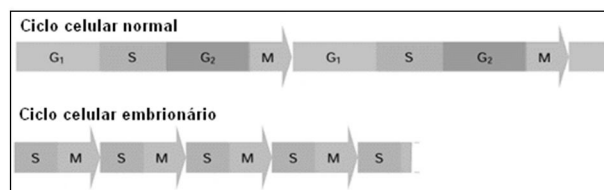
# CICLO CELULAR



# CICLO CELULAR

## *Duração das Fases*

- Varia com:
  - condições fisiológicas da célula
  - entre os organismos
  - entre diferentes estágios do desenvolvimento de um mesmo indivíduo



Antes que a célula possa se dividir ela tem que crescer até alcançar um tamanho adequado e constante. Em função disto, cerca de 95% do ciclo são gastos em intérfase, mas o tempo médio total desta fase é variável de tipo celular para tipo celular. A duração varia também com as condições fisiológicas em que a célula se encontra, como idade celular, disponibilidade de hormônios e de fatores de crescimento, temperatura, pressão osmótica, pressão hidrostática e pressão de oxigênio externas, e mesmo com o ritmo circadiano que ocorre em animais. Existem também notáveis diferenças quanto à duração do ciclo celular entre os organismos. Em geral o ciclo dura 12 horas, em tecidos de mamíferos com crescimento muito rápido, e 24 horas em tecidos com crescimento mais lento. Em eucariotos unicelulares (leveduras, por exemplo) o tempo de geração é bem mais curto (aproximadamente 1 hora e meia para a formação de duas células-filhas). Nas células embrionárias, G<sub>1</sub> é ausente ou tem duração negligenciável logo após a fertilização. Neste caso, não ocorre crescimento celular.

De todas as fases do ciclo, G<sub>1</sub> é a mais variável na maioria das células de animais e plantas. Em geral ocupa muitas horas, durante as quais as células crescem. Esse período pode variar individualmente de célula para célula, pois é o que mais sofre influência de fatores extracelulares. Também é o período em que vários inibidores e mutações são capazes de bloquear a proliferação. Depois que as células entram na fase S, fatores extracelulares não mais determinam os eventos do ciclo celular, os quais passam a depender de controles disparados intracelularmente. Portanto, as demais etapas do ciclo, incluindo a mitose, têm tempos de duração mais constantes. A mitose dura mais ou menos 1 hora. G<sub>2</sub> em geral tem duração de 2 a 4 horas e o período S dura de 7 a 8 horas. Apesar dessas fases serem mais constantes, a duração de cada uma varia entre espécies e também entre diferentes estágios do desenvolvimento de um mesmo indivíduo.

Nas células embrionárias, G<sub>1</sub> é ausente ou tem duração negligenciável logo após a fertilização. Neste caso, não ocorre crescimento celular.



# CICLO CELULAR

## *Duração das Fases*

- Intérfase → fase mais demorada
  - 90% a 95% do tempo total gasto durante o ciclo
  - atividade biossintética intensa

TIPO	MITOSE	G <sub>1</sub>	S	G <sub>2</sub>
Epitélio intestinal de rato	1 h	9 h	7 h	1 a 5 h
Células osteoprogenitoras	3 h	25 h	8 h	2,5 a 3 h
Fibroblastos em cultivo	0,5 a 2 h	6 h	8 h	5 h
Meristema da raiz	1 a 6 h	5 a 15 h	10 a 30 h	3 a 9 h

Fonte: Junqueira, LC; Carneiro, J. *Biologia Celular e Molecular*. 7ª ed. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan, 2000.

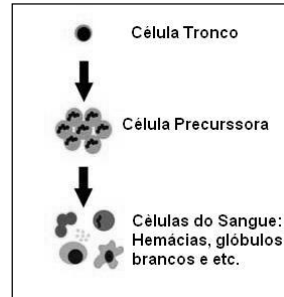
O ciclo pode durar algumas horas em tecidos de renovação rápida e até meses em outros tipos celulares. Alguns tipos de células (terminalmente diferenciadas) não se dividem e permanecem em G<sub>0</sub>. Outras entram em G<sub>0</sub> e, após um dano ao órgão, voltam a G<sub>1</sub> e continuam o ciclo celular (ex: células hepáticas)

# CICLO CELULAR

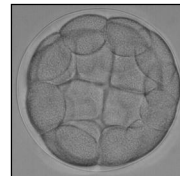
## Classificação das células quanto à proliferação

### a) células que se dividem continuamente

- células embrionárias
- células de tecidos de renovação rápida:
  - epitélio do intestino delgado
  - células dos folículos capilares
  - células do sistema linfático
  - células da medula óssea
- extremamente sensíveis a agentes mutagênicos.



Embrião em estágio de blástula



# CICLO CELULAR

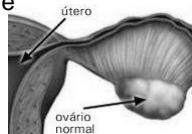
## Classificação das células quanto à proliferação

### b) células que originariamente não se dividem, mas que podem fazê-lo em resposta a estímulos

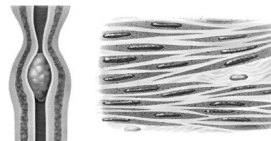
- podem permanecer sadias por longos períodos em estado de quiescência (G0)
- desprovidas de fatores de crescimento
  - baixo metabolismo
  - com estímulos apropriados (lesão, por exemplo) podem entrar em fase proliferativa
- Ex.: hepatócitos, células renais, pancreáticas, de ovário, do pulmão, da musculatura lisa, endoteliais, ósseas, da glândula supra-renal, fibroblastos da pele



Fígado



Ovário

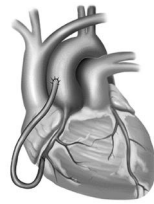
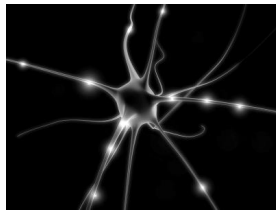


Musculatura lisa

# CICLO CELULAR

## *Classificação das células quanto à proliferação*

- **c) células terminalmente diferenciadas**
  - permanecem indefinidamente no período  $G_0$  e, no caso de perda celular por lesão, não poderão ser substituídas
  - Ex.: neurônios e células da musculatura esquelética e cardíaca



# ***O Ciclo Celular está sob Controle Epigenético e Genético***

## **Controle Epigenético**

- **1- Metilação do DNA**
  - inibe a expressão de genes da região metilada
- **2- Modificação das histonas**
  - Metilação/desacetilação/fosforilação → inibição da transcrição
  - Desmetilação/acetilação e ubiquitinação → ativação da transcrição

## **Controle Genético**

- **1- Expressão de genes:**
  - proto-oncogenes → induzem a proliferação celular
  - genes de supressão tumoral → inibem a proliferação celular
- **2- Indução do sistema de reparo do DNA**

Controle Epigenético: qualquer atividade reguladora de genes que não envolve mudanças na sequência do DNA (código genético) e que pode persistir por uma ou mais gerações. As histonas são suscetíveis a uma grande variedade de modificações pós-traducionais, tais como acetilação, fosforilação, metilação e ubiquitinação.

A maioria dessas modificações acontece no domínio N-terminal das histonas, que é rico nos aminoácidos básicos lisina e arginina (mas também podem ocorrer nos domínios globulares). Enzimas como a acetiltransferase, as quinases e as metiltransferases, que depositam marcadores químicos nas histonas (acetil, fosfato e metil, respectivamente), são reguladores importantes da atividade gênica, da dinâmica dos cromossomos, da regulação do ciclo celular e da organização do genoma.

Metilação: adição de radical metil ( $-CH_3$ ) nos resíduos de lisina e/ou arginina das histonas H3 e H4, realizada por metiltransferases: media o silenciamento da transcrição em locais de heterocromatina; afeta a regulação da transcrição em loci de eucromatina.

Acetilação e ubiquitinação: reduzem a carga positiva ou o caráter básico das histonas, reduzindo a interação eletrostática com o DNA → favorecem a transcrição

Desacetilação: aumenta a carga positiva das histonas, aumentando a interação eletrostática com o DNA → inibe a transcrição.

Fosforilação: o grupo fosfato é fortemente negativo, então sua adição induz forças na cadeia protéica que podem levar a uma radical alteração em sua conformação. Desse modo, uma proteína pode expor os aminoácidos antes escondidos em seu centro e mudar muito suas características. Por exemplo, uma proteína apolar e hidrofóbica pode se tornar polar e hidrofílica. A desfosforilação é realizada pelas fosfatases.

## ***Proto-Oncogenes no Controle Genético do Ciclo Celular***

- Envolvidos na codificação de:
  - fatores de crescimento
  - receptores de fatores de crescimento
  - proteínas transdutoras de sinais
    - desencadeiam uma cascata de sinais que culminam na ativação do ciclo celular
  - fatores nucleares de transcrição
    - proteínas intranucleares que controlam as fases do ciclo celular e a expressão de genes
- Mutações: proto-oncogenes → oncogenes
  - podem conduzir à multiplicação celular excessiva

Quando ocorrem mutações, proto-oncogenes tornam-se oncogenes, que são carcinogênicos e causam multiplicação celular excessiva. Essas mutações levam o proto-oncogene a expressar em excesso sua proteína estimuladora do crescimento ou a produzir uma forma mais ativa. Os genes supressores de tumores, em contraste, contribuem para o desenvolvimento de câncer quando são inativados por mutações. O resultado é a perda da ação de genes supressores funcionais, o que priva a célula de controles cruciais para a inibição de crescimento inapropriado.

## *Genes de Supressão Tumoral no Controle Genético do Ciclo Celular*

- Vários genes supressores de tumor (antioncogenes) ➔ envolvidos na repressão do crescimento e divisão celular:
  - codificam proteínas que suprimem a proliferação celular em caso de anormalidades celulares
- Necessidade de duas mutações para sua inativação:
  - efeito genético recessivo.

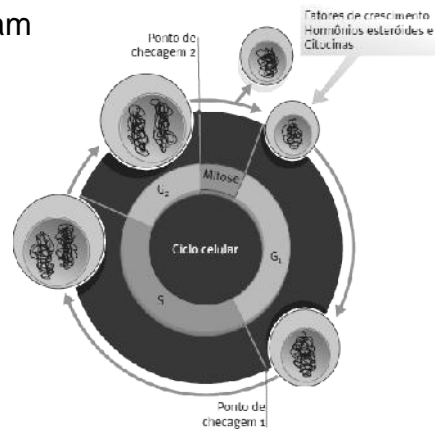
## **CICLO CELULAR** *Sistema de Controle Genético*

- Complexa rede de vias de sinalização que integram sinais extra e intracelulares:
  - controle preciso do ciclo celular
    - condições intracelulares e extracelulares favoráveis
  - bloqueia o ciclo em pontos de checagem específicos
    - assegura uma nova etapa somente após a realização da etapa anterior

# CICLO CELULAR

## *Sistema de Controle Genético*

- Sinais químicos que controlam o ciclo provêm de fora e de dentro da célula.
- Controle externo:
  - fatores de crescimento
  - hormônios
- Controle interno:
  - controladores positivos
  - controladores negativos



# CICLO CELULAR

## *Fatores de Crescimento*

- Proteínas que estimulam células que se encontram em G<sub>0</sub> a entrarem em G<sub>1</sub> (fase de competência), iniciando o ciclo celular.
- Etapas
  - **1- Estímulo celular** → fatores de competência:
    - PDGF: Fator de crescimento derivado de plaquetas
    - FGF: Fator de Crescimento de Fibroblasto
  - **2- Fase de progressão** → estimulada por:
    - EGF: fator de crescimento epidérmico
    - IGF-1: Fator de crescimento semelhante à insulina-1
    - Insulina

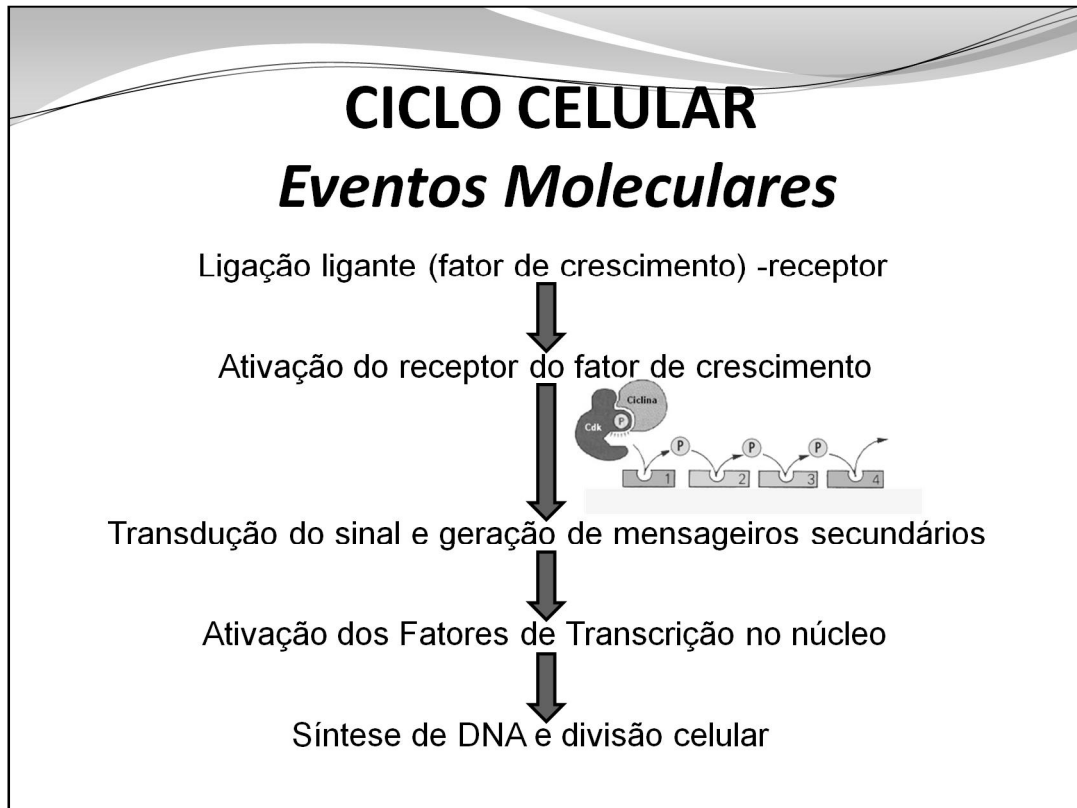
Quase todos os hormônios atuam como fatores de crescimento

# CICLO CELULAR

## *Fatores de Crescimento*

- Estímulo mitogênico liberado por vários tipos celulares.
- Para cada tipo de fator de crescimento, há um receptor específico.
- Classes:
  - Fatores de crescimento de ampla especificidade:
    - afetam muitas classes de células
    - Exemplos: PDGF e EGF
  - Fatores de crescimento de estreita especificidade:
    - afetam células específicas





### Receptores de superfície:

- 1- Receptores com atividade tirosina quinase intrínseca → autofosforilação.
- 2- Receptores sem atividade catalítica intrínseca → ativam proteínas citosólicas (tirosina quinase) que fosforilam o receptor.
- 3- Receptores associadas a proteína G → geram mensageiros secundários intracitoplasmáticos

Sistema de transdução de sinais: processo pelo qual sinais extracelulares são detectados e convertidos em sinais intracelulares o que gera uma resposta celular específica.

A célula estável, após a cascata de fosforilação protéica, entra no ciclo celular (sai de G0 e entra em G1). O sistema de transdução de sinais transfere a informação para o núcleo, onde ocorre alterações na expressão gênica (transcrição dos genes) → controlado por fatores reguladores conhecidos como fatores de transcrição.

# CICLO CELULAR

## *Controle Interno*

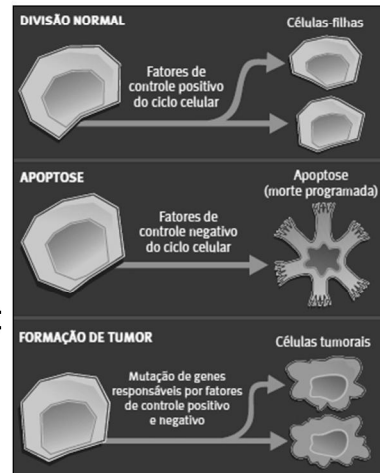
### 1- Controladores positivos

- Cdk (quinases dependentes de ciclina)
  - fosforilação

- Ciclinas

### 2- Controladores negativos

- Proteínas inibidoras de Cdk (CdkI):
- Complexo ubiquitina
- Fosfatases
  - desfosforilação



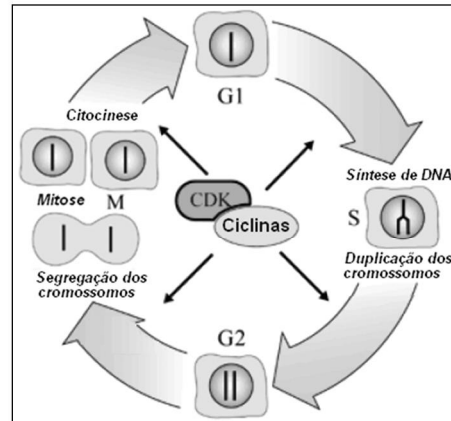
# CICLO CELULAR

## Controladores positivos



### 1- Controladores positivos

- **Cdk** (quinases dependentes de ciclina) ➔ subunidade catalítica
  - catalisam a fosforilação de proteínas
  - regulação ➔ acúmulo e degradação de ciclinas
- **Ciclinas** ➔ subunidade reguladora
  - ativação de Cdk



O ciclo celular é governado por complexos de quinase formados por uma subunidade catalítica, a Cdk (quinase dependente de ciclina) e uma subunidade regulatória, a ciclina.

As ciclinas ativam as CDKs formando complexos moleculares ciclinas-CDK → regulam a atividade de outras proteínas cruciais no ciclo celular, fosforilando-as nos seus locais reguladores. A fosforilação funciona como um interruptor para a atividade enzimática e as quinases são os responsáveis por ligar e/ou desligar este interruptor, de modo a permitir o retorno ao nível anterior de estimulação quando o sinal hormonal termina. Desta forma, não é necessário sempre degradar proteínas e transcrever/traduzir novas proteínas toda vez que a célula precisar alterar seu metabolismo: basta apenas ativar ou inibir as proteínas de acordo com a necessidade não havendo nenhuma regra para qual estado é o ligado, ou seja, uma fosforilação pode tanto ativar quanto desativar uma proteína.

# CICLO CELULAR

## *Controladores positivos*

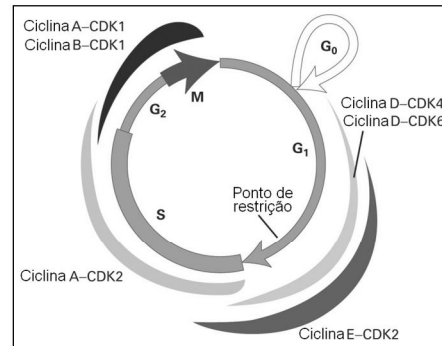
- Vários tipos de ciclinas → uma para cada fase.
- Diferentes complexos ciclina-Cdk acionam diferentes etapas do ciclo celular.

Fase do Ciclo Celular	Complexo ciclina-Cdk	Ciclina	Cdk
G1 mediana	G1-Cdk	D	Cdk4, Cdk6
G1 tardia	G1/S-Cdk	E	Cdk2
S	S-Cdk	E, A	Cdk2
G2, M	M-Cdk	A, B	Cdk1 (Cdc2)

# CICLO CELULAR

## *Controladores positivos*

- Ciclinas
  - ↑ ou ↓ em momentos específicos no ciclo celular:
    - síntese → aumento
    - ubiquitinação → marcação para degradação nos proteassomos
  - auxiliam a determinar o momento dos eventos do ciclo
- Diferentes complexos ciclina-Cdk
  - acionam diferentes etapas do ciclo celular



Proteassomos: grandes máquinas proteolíticas encontradas em todas às células eucarióticas.

# CICLO CELULAR

## *Controladores negativos*

- **Proteínas inibidoras de Cdk (CdkI)**
  - controlam a transição entre fases do ciclo celular
  - interagem com Cdk ou complexos ciclina-Cdk, bloqueando sua atividade
- **Tipos**
  - **específicas** (ex: p15, p16, p18, p19) ➔ seletivas sobre os complexos ciclina D-CDK4 e ciclina D-CDK6, que atuam em G1
  - **inespecíficas** (ex: p21, p27, p53, p57) ➔ atuam sobre diversos tipos de complexos ciclina-CDK
- **Complexo ubiquitina**
  - degrada ciclinas e outras proteínas, impedindo a progressão do ciclo celular

Complexos protéicos ubiquitinizam a ciclina.

Ubiquitinação: marca a ciclina para ser degradada nos proteassomos.

# CICLO CELULAR

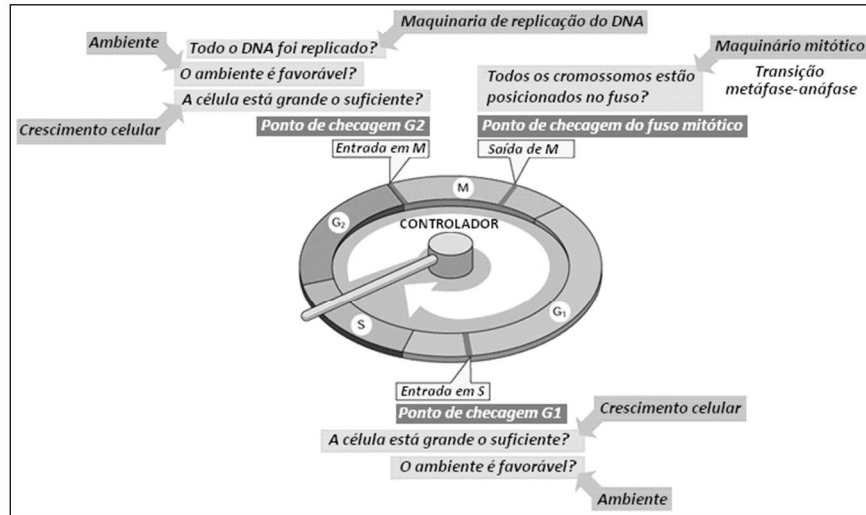
## *Pontos de checagem*

- Mecanismos que regulam a progressão das fases do ciclo celular e impedem o início de eventos subsequentes até que o processo anterior seja executado com sucesso.
- Ponto de checagem de dano do DNA:
  - transição G1/S
- Ponto de checagem de replicação do DNA:
  - transição G2/M
- Ponto de checagem do fuso mitótico:
  - transição metáfase/anáfase
    - monitora a ligação dos cromossomos aos microtúbulos do fuso.

As maiores áreas de controle do ciclo celular incluem a transição G1-S, onde ocorre a maior parte dos defeitos relacionados ao câncer, o ponto de checagem G2/M e sua ativação em resposta a danos no DNA, e o ponto de checagem do fuso mitótico.

# CICLO CELULAR

## Pontos de checagem

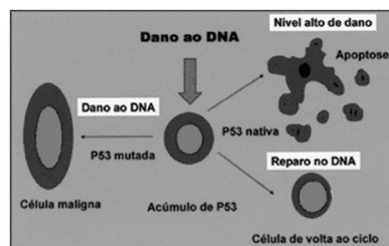




# CICLO CELULAR

## *Pontos de Checagem G<sub>1</sub>/S e G<sub>2</sub>/M*

- Controlados pela via da proteína Rb (proteína do retinoblastoma).
- Danos no DNA ou erros de replicação ➔ proteína p53:
  - pára a progressão do ciclo ➔ ativa transcrição do gene que codifica Cdk1 p21:
    - bloqueia atividade de quinase do complexo ciclina/Cdk ➔ célula pára em G1
    - reparo no DNA
    - apoptose

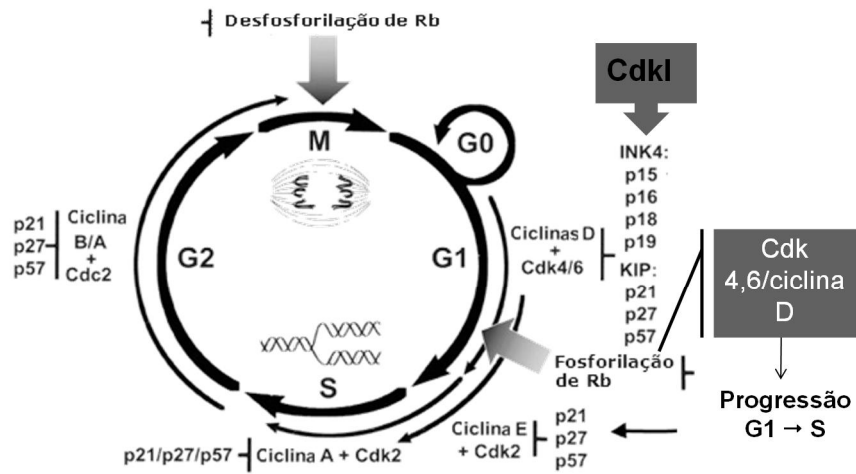


A fase G1 possui um ponto de checagem, G1/S, controlado pela via do pRb (proteína do retinoblastoma). Uma vez que a célula passe este ponto, ela é compelida a replicar seu DNA. Caso ocorra cópia incorreta do DNA durante S ou lesão do DNA, a célula não passará o ponto de checagem G2/M, e ocorrerá parada de crescimento e apoptose (senescência e morte programada) induzidos pelo gene *p53*.

A proteína *Rb* (*retinoblastoma – supressor tumoral*) fosforilada pelos complexos Cdk 4,6/ciclina D é responsável pela progressão do ciclo celular de G1 para S; sua desfosforilada restringe progressão do ciclo.

# CICLO CELULAR

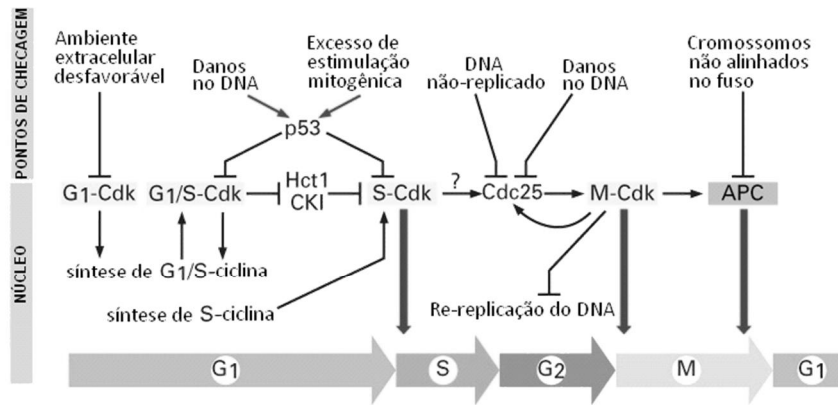
## Controle Genético



Proteínas da família INK4 ligam e inibem especificamente CDK4 e CDK6 e proteínas CIP/KIP interagem com o complexo ciclina E/CDK2, inibindo o ciclo celular.

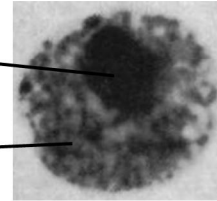
# CICLO CELULAR

## *Controle Genético*



# INTÉRFASE - $G_1$

- Intervalo pós-mitótico e pré-sintético.
- Presença de carioteca e o nucléolo. ←
- Intensa síntese de RNA e proteínas:
  - crescimento celular
- Cromatina não compactada: ←
  - filamentos longos, finos, descondensados e não individualizados
- Duração: horas ou meses.
- Eventos moleculares:
  - estímulo de crescimento
  - síntese de ciclinas ➔ formação de complexos ciclinas/Cdks
  - fosforilação da proteína Rb
  - ativação da transcrição ➔ progressão para fase S



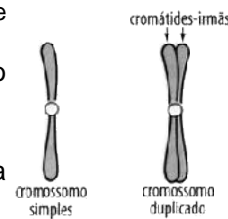
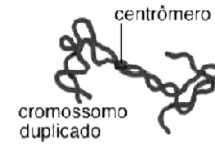
*Aspecto do cromossomo durante o período  $G_1$ .*

O período  $G_1$  é o intervalo de tempo que transcorre desde o fim da fase M até o início da síntese de DNA (intervalo pós-mitótico e pré-sintético).

Na fase  $G_1$  existe apenas um centrossomo (par de centríolos - centro organizador de microtúbulos) localizado próximo ao núcleo.

# INTÉRFASE - S

- Replicação do DNA → duplicação dos cromossomos:
  - cromátides-irmãs ligadas através de um complexo de proteínas denominado **coesinas**.
- Duplicação do centrossomo (par de centríolos) no citoplasma.
- Eventos moleculares → transição S e para G<sub>2</sub>:
  - degradação no proteossoma dos inibidores da fase S
  - formação do complexo ciclina A/Cdk2:
    - formação dos complexos de pré-replicação de DNA
    - fosforilação de proteínas envolvidas na origem de replicação do DNA
    - replicação do DNA

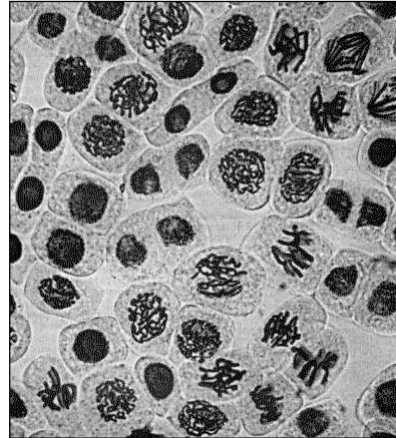


# INTÉRFASE – G<sub>2</sub>

- Pequena síntese de RNA e proteínas essenciais para o início da mitose:
  - RNAs → principalmente extranucleolares
  - proteínas com síntese iniciada em G<sub>1</sub>.
  - proteínas não-histônicas
    - vão se associar aos cromossomos durante sua condensação na mitose.
- Início da condensação da cromatina
- Eventos moleculares:
  - verificação da fase S
  - acúmulo de ciclinas mitóticas A e B → formação de complexos com Cdk1
  - montagem e acúmulo do MPF (Fator Promotor da Fase M) → complexo protéico formado por ciclinaB/Cdk1
    - fosforilação de proteínas que asseguram a transição G<sub>2</sub>/M

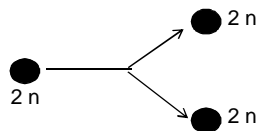
# DIVISÃO CELULAR

- MITOSE
- MEIOSE



# MITOSE

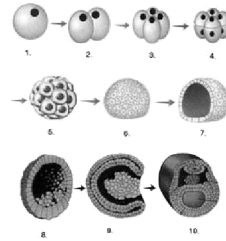
- Período em que a célula reparte igualmente o seu conteúdo, já duplicado na intérfase, entre duas células-filhas.



- Inclui essencialmente dois processos:
  - cariocinese ou mitose (sentido restrito) ➔ repartição exata do material nuclear
  - citocinese ➔ divisão do citoplasma

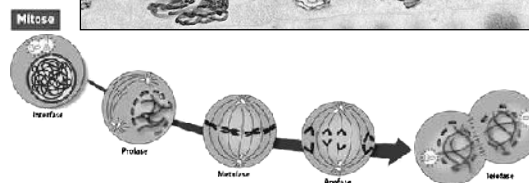
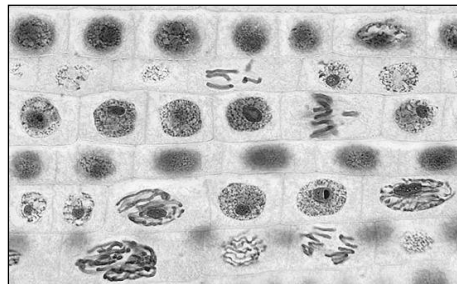
# MITOSE

- Ocorrência em células eucarióticas:
  - somáticas e germinativas.
- Importância e funções:
  - principal processo de reprodução dos organismos unicelulares eucariontes.
  - formação de gametas em algas multicelulares e plantas.
  - regeneração de tecidos e crescimento por aumento do número de células nos organismos pluricelulares.

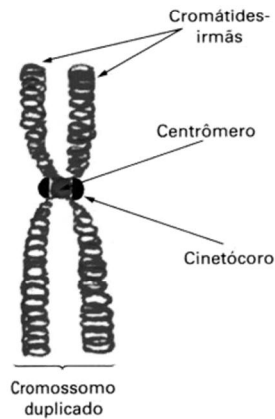


# MITOSE - Fases

- *Prófase*
- *Metáfase*
- *Anáfase*
- *Telófase*



# MITOSE - *Prófase*



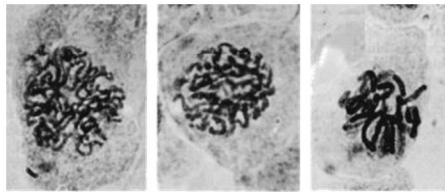
- MPF fosforila histonas e proteínas não-histônicas
  - condensação progressiva da cromatina → cromossomos mais curtos, grossos e individualizados
  - cada cromossomo formado por duas cromátides-irmãs (unidas pelo centrômero)
  - inibição da transcrição
- Proteínas especializadas presentes no núcleo organizam-se no centrômero de cada cromátide-irmã formando um complexo protéico denominado **cinetócoro**.
- O nucléolo desaparece
  - não há transcrição nos cromossomos condensados.

A condensação cromossômica é fundamental para evitar o emaranhamento ou rompimento do material genético durante sua distribuição às células-filhas.

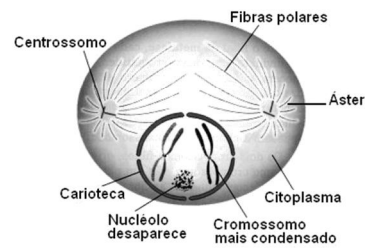


# MITOSE - *Prófase*

- Os centrossomos se afastam, indo em direção aos pólos opostos da célula.
- Alguns microtúbulos partem de cada centrossomo e crescem em direção ao centrossomo oposto ➔ microtúbulos ou fibras polares.
- Em torno de cada centrossomos surgem microtúbulos menores que se dispõem radialmente ➔ áster.

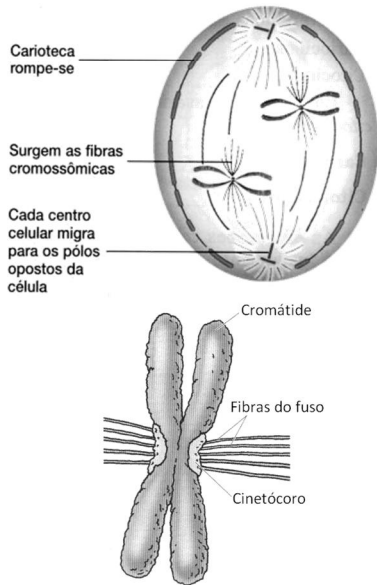


Prófase



Centrossomos + fibras radiais = áster.

# MITOSE - *Prófase*



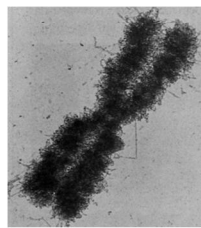
- Rompimento da carioteca:
  - microtúbulos polares penetram na área ocupada pelo material nuclear
  - alguns microtúbulos se ligam ao cinetócoro de cada cromátide-irmã ➔ fibras do cinetócoro ou fibras cromossômicas.
- Cromossomos são deslocados para a região equatorial da célula.

Com o rompimento da carioteca, não há mais limites físicos entre o citoplasma e o material nuclear.

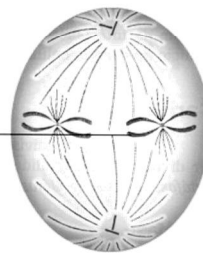
Esses eventos ocorridos a partir do rompimento da carioteca são considerados por muitos autores como uma etapa distinta denominada **prometáfase**.

# MITOSE - *Metáfase*

- Cromossomos atingem o máximo de condensação e alinham-se no equador da célula → placa equatorial ou metafásica.
- Dois hemifusos → três tipos de fibras:
  - polares → ligadas aos pólos (centrossomos)
  - cinetocóricas → ligam cada cromossomo aos dois pólos opostos
  - livres → não ligadas aos pólos ou aos cinetócoros



Cromossomo duplicado e no máximo de condensação, disposto no equador da célula



Metáfase

As fibras polares atravessam a região central da célula, sem alcançar o pólo oposto.

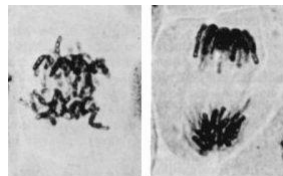
# MITOSE

## *Transição Metáfase/Anáfase*

- Eventos moleculares:
  - cinetócoros não ligados aos microtúbulos ou com ligação instável sinalizam para a ativação do mecanismo de checagem:
    - um único cinetócoro não ligado é capaz de inibir o início da anáfase
      - após a adequada ligação do cinetócoro ao microtúbulo correspondente, o sinal cessa e a anáfase progride normalmente
  - ubiquitinação das ciclinas mitóticas pelo complexo APC (Complexo Promotor da Anáfase)
    - inativação do complexo MPF
  - ubiquitinação de securinas → proteínas que ligadas a proteases denominadas separases, que quando ativadas degradam as coesinas
    - separação das cromátides-irmãs

# MITOSE - Anáfase

- Separação dos centrômeros:
  - separação das cromátides-irmãs → passam a ser chamadas de cromossomos-irmãos ou cromossomos-filhos.
- Encurtamento das fibras cinetocóricas:
  - segregação ou separação dos cromossomos-irmãos para os pólos opostos.

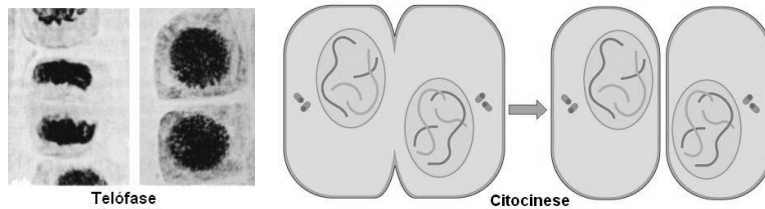


Anáfase

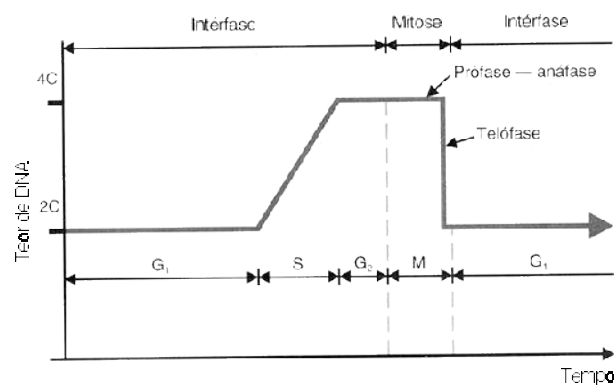


# MITOSE - *Telófase*

- Inicia-se quando os cromossomos-irmãos atingem os pólos da célula:
  - desaparecimento do cinetócoro, de suas fibras e das fibras polares
  - termina a divisão do núcleo → cariocinese.
- Reorganização do nucléolo e da carioteca.
- Descondensação dos cromossomos.
- Citocinese → divisão do citoplasma



# MITOSE *Teor de DNA*

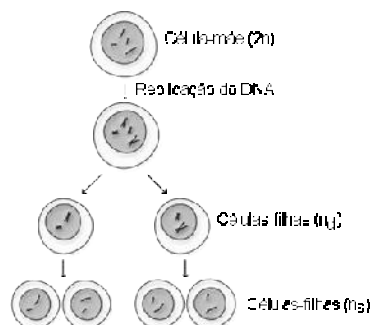


# MITOSE - Animação



# MEIOSE

- Tipo de divisão celular que reduz o número de cromossomos da célula-mãe ( $2n$ ) à metade ( $n$ ):
  - cada célula-filha apresenta apenas um cromossomo de cada par de homólogos da célula-mãe.
- Duas divisões sucessivas  $\rightarrow$  4 células-filhas:
- **1ª divisão:** reducional
  - reduz o nº de cromossomos à metade
  - cromossomos ainda duplicados ( $n_d$ )
- **2ª divisão:** equacional  $\rightarrow$  semelhante à mitose:
  - nº de cromossomos das células que se dividem se mantém nas células-filhas



# MEIOSE - *Fases*

Prófase I	Prófase II
Metáfase I	Metáfase II
Anáfase I	Anáfase II
Telófase I	Telófase II

# MEIOSE - *Prófase I*

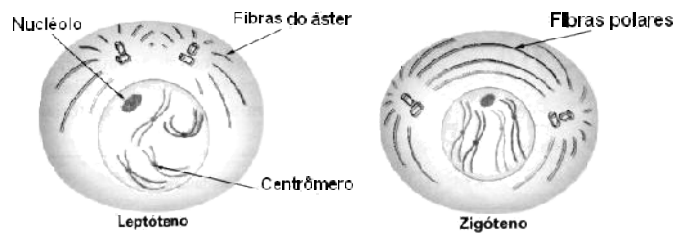
- Dividida em 5 sub-fases consecutivas

## 1- Leptóteno

- início da condensação dos cromossomos duplicados:
- Cromossomos homólogos começam a se parear.

## 2- Zigóteno

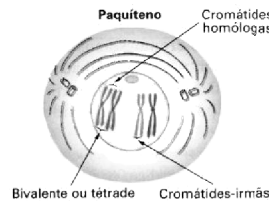
- pareamento dos cromossomos homólogos → sinapse cromossômica.



# MEIOSE - *Prófase I*

## 3- Paquíteno

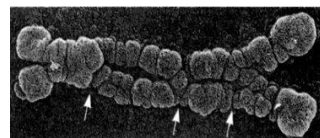
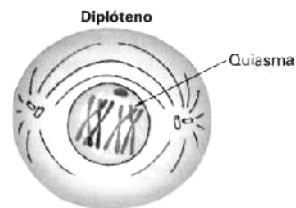
- Processo de formação sinaptonêmica se completa:
  - todos os cromossomos homólogos estão unidos por complexos sinaptonêmicos em toda a sua extensão:
    - cromossomos homólogos unidos → bivalente ou tétrade
    - conjunto de cromossomos bivalentes → 4 cromátides: 2 irmãs e 2 homólogas.
- Duas cromátides homólogas podem sofrer ruptura em pontos equivalentes e os 2 trechos podem trocar de lugar → permutação ou *crossing-over*
  - promovem recombinação gênica → importante no aumento da variabilidade genética.



# MEIOSE - *Prófase I*

## 4- Diplóteno

- Remoção da maior parte do complexo sinaptonêmico do bivalente → início da separação dos cromossomos homólogos:
  - não é completa → quiasmas (pontos de contato entre as cromátides)
    - número de quiasmas evidencia *crossing-over*.
- Fase longa na gametogênese → ocorre aumento do volume celular:
  - intensa atividade metabólica
    - descompactação dos cromossomos permite transcrição de certos genes



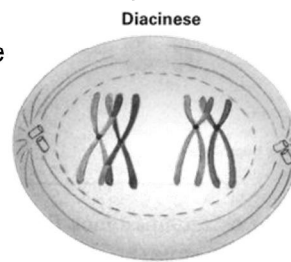
Par de bivalente no diplóteno mostrando 3 quiasmas.



# MEIOSE - *Prófase I*

## 5- Diacinese

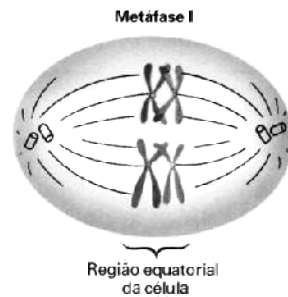
- Caracterizada pelo deslocamento dos quiasmas para as extremidades → terminalização dos quiasmas
- Marcante aumento da condensação dos cromossomos
- Termina com o desaparecimento do nucléolo e o rompimento da carioteca:
  - pares de homólogos unidos pelos quiasmas ficam dispersos no citoplasma.
- Ausência de quiasma → não-disjunção de cromossomos homólogos:
  - causa de erros na meiose.



Durante a diacinese os quiasmas são mantidos, o que é importante para a distribuição correta dos cromossomos. A falta de quiasmas pode levar a uma segregação incorreta dos cromossomos homólogos na anáfase.

# MEIOSE - *Metáfase I*

- Os cromossomos atingem o máximo de condensação e, unidos às fibras do fuso, dispõem-se na região equatorial da célula.

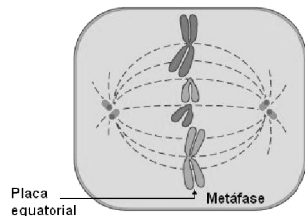


# METÁFASE

## *Mitose x Meiose I*

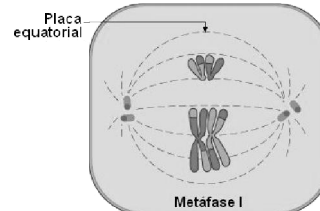
### MITOSE

Cromossomos homólogos enfileirados na placa equatorial.



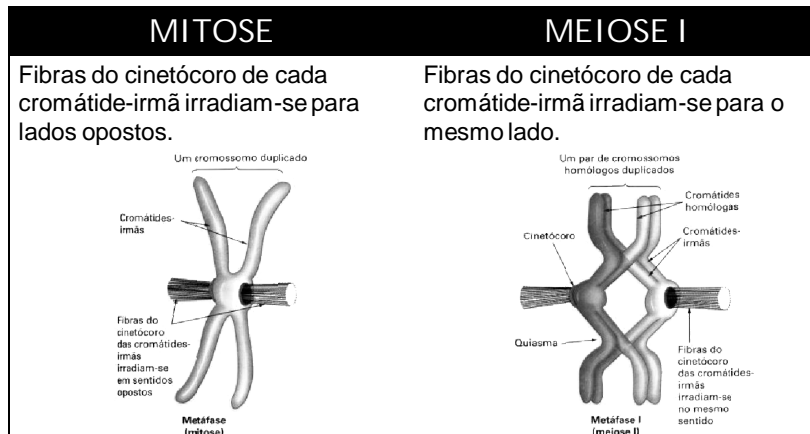
### MEIOSE I

Cromossomos homólogos emparelhados na placa equatorial.



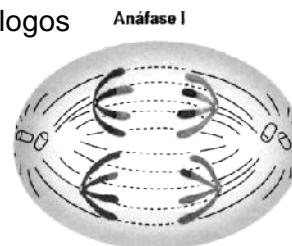
# METÁFASE

## Mitose x Meiose I



## MEIOSE - Anáfase I

- Deslocamento dos cromossomos para os pólos da célula.
- O par de homólogos separa-se, indo um cromossomo duplicado de cada par de homólogos para cada pólo da célula:
  - segregação dos cromossomos homólogos



# ANÁFASE

## Mitose x Meiose I

### MITOSE

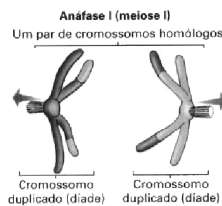
- Separação do centrômero com conseqüente separação das cromátides-irmãs.
- Final da anáfase:  $2n$  cromossomos não duplicados



Ocorre separação do centrômero e a cromátide de cada cromossomo duplicado dirige-se para um pólo da célula.

### MEIOSE I

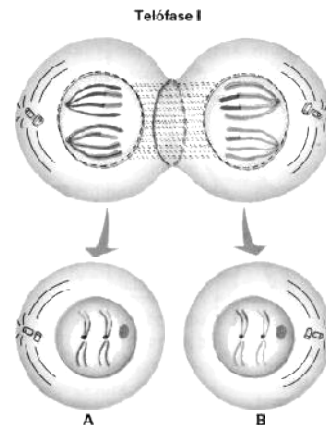
- Não ocorre separação do centrômero  
 ➔ cromátides-irmãs permanecem unidas.
- Final da anáfase I:  $n$  cromossomos duplicados ➔ díades.



Cada cromossomo homólogo duplicado dirige-se para um pólo da célula. Os centrômeros não se separam.

## MEIOSE - Telófase I

- Bastante semelhante à telófase da mitose:
  - descondensação dos cromossomos
  - reorganização da carioteca e do nucléolo
  - citocinese



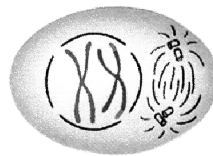
## MEIOSE II

- Assemelha-se à mitose.
- Cada uma das células formadas na meiose I possui  $n$  cromossomos duplicados.
- Ao final da meiose II cada uma das células dá origem a duas células com  $n$  cromossomos não-duplicados.

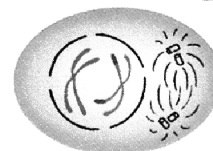
## MEIOSE - *Prófase II*

### Prófase II

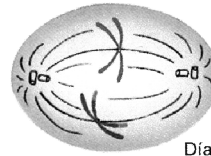
Cromossomos condensam-se.  
Carioteca e nucléolo desaparecem.



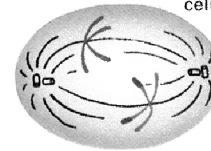
Cromossomos espalham-se pela célula, e fibras polares passam a ocupar a região



correspondente ao núcleo. Surgem as fibras do cinetócoro.

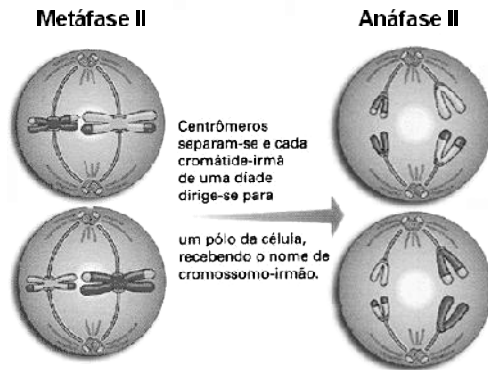


Diades no equador celular

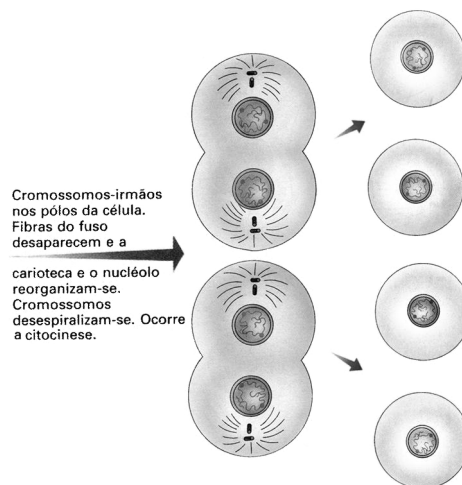


# MEIOSE

## *Metáfase II e Anáfase II*

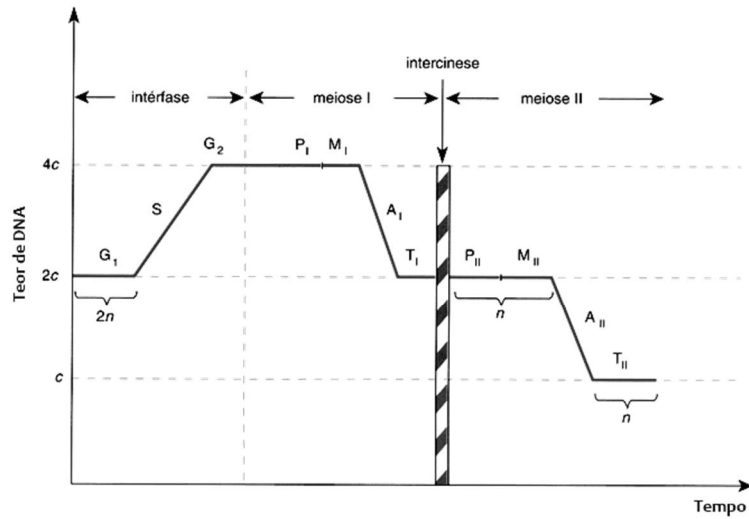


## MEIOSE - *Telófase II*



# MEIOSE

## *Teor de DNA*



Intercinese: curto intervalo entre a primeira e a segunda divisões da meiose. Nem sempre existe intercinese entre as duas divisões da meiose, ou esta é tão curta que pode ser considerada como inexistente.