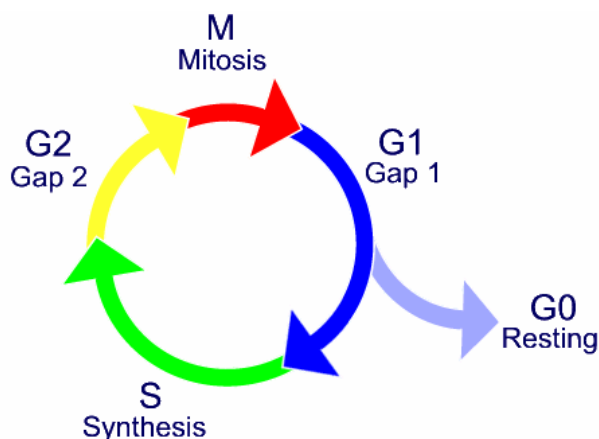


CICLO CELULAR

Eduardo Montagner Dias

O ciclo celular é um processo através do qual uma célula somática duplica seu material genético e o reparte igualmente às suas células-filhas. É didaticamente dividido em duas fases principais: a intérfase e a mitose. Na intérfase ocorre a duplicação do DNA e a preparação para a fase seguinte: a mitose, na qual ocorre a divisão celular propriamente dita, finalidade maior do ciclo celular. A mitose, apesar de ocupar uma pequena parte do ciclo, é crucial para o crescimento e diferenciação do organismo, levando o zigoto às aproximadamente 100 trilhões de células do indivíduo adulto, participando inclusive dos processos de renovação celular.

G0, G1, S e G2 fazem parte da intérfase, enquanto M representa a mitose.



Fases do ciclo celular	
G0	Repouso
G1	Produção de enzimas necessárias para produção de DNA, outras proteínas e RNA
S	Síntese de DNA
G2	Período pré-mitótico
M	Mitose

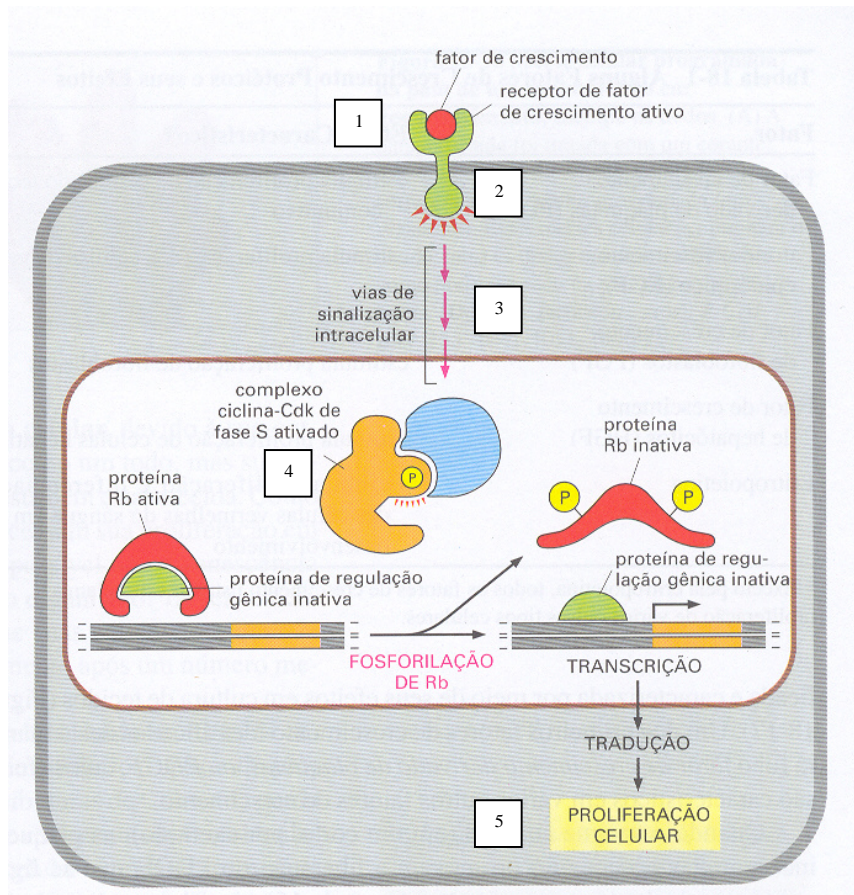
Para que o ciclo seja iniciado, uma seqüência ordenada de eventos necessita ocorrer, determinando o processo de divisão:

- 1) Ligação de um fator de crescimento a um receptor específico na membrana plasmática;
- 2) Ativação deste receptor (proteína transmembrana), que ativa proteínas transdutoras de sinais presentes no citoplasma através do domínio interno do receptor;
- 3) Transmissão do sinal, por estas proteínas transdutoras, até o núcleo;

- 4) Ativação de proteínas regulatórias nucleares;
- 5) Iniciação e progressão do ciclo celular.

São conhecidas aproximadamente 50 proteínas que atuam como fatores de crescimento, liberados por vários tipos celulares - de acordo com as necessidades do organismo. As células que possuem o receptor específico para um determinado fator de crescimento serão iniciadas no ciclo, enquanto as que não expressam esse receptor em sua superfície permanecerão inativas.

Os fatores de crescimento podem ser divididos em duas grandes classes: de ampla especificidade, que atuam sobre muitos receptores e conseqüentemente sobre muitas classes de células (ex: PDGF – fator de crescimento derivado das plaquetas, EGF – fator de crescimento epidérmico, VEGF – fator de crescimento vascular endotelial, FGF – fator de crescimento fibroblástico); e de estreita especificidade, que atuam sobre células específicas.



Controladores Positivos do Ciclo Celular:

Estimulam a progressão da célula no ciclo celular, a fim de que ocorra a divisão normal em duas células-filhas.

- **CDKs** (Cinases Dependentes de Ciclina)
Estão presentes durante todo o ciclo celular, mas só são ativadas em determinadas fases, quando ligadas às ciclinas. Este complexo CDK-ciclina fosforila proteínas específicas. Ex: Na figura acima, a proteína Rb é fosforilada pelo complexo CDK-ciclina, tornando-se inativa e liberando proteínas de regulação gênica, o que permite a progressão do ciclo.
- **Ciclinas**
São assim chamadas porque suas quantidades variam periodicamente durante o ciclo celular. São sintetizadas somente em fases específicas, de acordo com a necessidade, e destruídas após a sua utilização. Ligam-se às CDKs para que possam juntas exercer suas funções.

Controladores Negativos do Ciclo Celular:

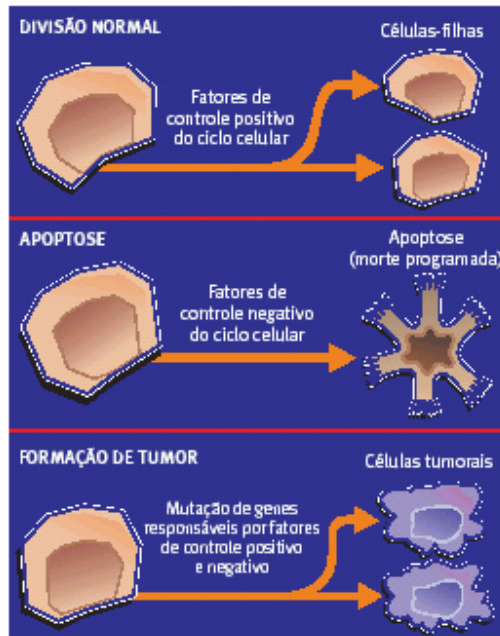
Atuam inativando as funções dos controladores positivos, o que leva a célula à parada no ciclo celular e à apoptose (morte programada).

- **CKIs** (Inibidores de Cinase dependente de Ciclina)
São proteínas que interagem com CDKs ou complexos ciclina-CDK, bloqueando sua atividade de cinase. As cinases não mais fosforilam proteínas, o que determina parada do ciclo. As CKIs podem ser de dois tipos:
 - específicas (ex: p15, p16, p18, p19): são 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.
- **Fosfatases**
Atuam na desfosforilação de CDKs e complexos ciclina-CDKs, tornando-os inativos.

Checkpoint – Pontos de verificação

Mecanismo que monitora o ciclo celular, tentando identificar mutações no DNA. Zela pela correta execução dos eventos, impedindo o início de eventos subsequentes até que o anterior esteja concluído com sucesso. Em suma, se detectada qualquer alteração no genoma celular, este mecanismo interrompe a progressão do ciclo até que seja feito o reparo; ou se o dano for excessivo, até que a célula entre em apoptose. Interfere no tempo de duração de cada fase do ciclo celular.

Todas essas estruturas protéicas envolvidas no controle do ciclo celular são codificadas por genes específicos. Qualquer mutação nesses genes pode resultar



em proteínas alteradas, causando problemas neste processo de estímulo à célula. Uma das conseqüências possíveis é o desenvolvimento de neoplasias, cada qual relacionada a mutações em genes específicos. Ex: mutações no gene pRb darão origem a proteínas pRb alteradas, desencadeando proliferação celular aumentada e desenvolvendo o retinoblastoma (Rb) – neoplasia maligna da retina.

INTÉRFASE:

Fase que se interpõe a duas mitoses, preparando a célula para a divisão em duas células-filhas. Leva em torno de 16 a 24 h para se processar, mas a velocidade depende do tipo celular. Ex: pele e mucosa intestinal necessitam renovar-se constantemente e, por isso, sua interfase tem duração menor se comparada à de outras células.

Dividida em 4 fases: G0, G1, S e G2.

G0 – Não se interpõe às fases do ciclo celular, mas é um anexo da interfase. As células estão em repouso, ou seja, nesta fase não ocorrem eventos que as preparem para a divisão. Algumas células, como os neurônios, estão permanentemente em G0, e nunca se dividem. Estudos mostram que exercícios físicos e mentais podem estimular uma regeneração e crescimento axonal, mas até o presente momento, nada de divisão celular. Outros tipos celulares, como os hepatócitos, podem entrar provisoriamente em G0, mas de acordo com a necessidade do órgão (ex: abuso de álcool, vírus da hepatite C, malária...), retornam a G1 e continuam o ciclo.

G1 – Quando uma célula é estimulada a se multiplicar, ela entra em G1. Nesta fase, a célula responde a estímulos positivos ou negativos, sendo levada a crescimento, diferenciação, multiplicação ou apoptose, bem como à produção de enzimas e outras moléculas necessárias para a próxima fase do ciclo. Algumas células levam dias ou anos para sair de G1, enquanto outras passam pela fase em

poucas horas (10 a 12h, em média). Há aumento do volume celular e aumento no número de organelas.

Logo no início de G1, ocorre a síntese de ciclina D, que vai se ligar com a CDK4 e a CDK6, formando dois complexos. Mais tardiamente, ocorre a síntese de ciclina E, que se liga à CDK2. Estes três complexos irão atuar na fosforilação da proteína pRb. Inicialmente, a proteína pRb está na forma ativa, ligada ao fator E2F. Quando fosforilada pelos complexos ciclina-CDKs, torna-se inativa e libera o fator E2F (proteína de regulação gênica) que vai ativar a transcrição de vários genes cujos produtos são necessários para que a célula progrida para a fase S. A proteína pRb, então, não fosforilada permanece ligada ao E2F, impedindo que a célula saia do estágio G1 e entre na fase S. Já quando fosforilada, libera E2F e permite a progressão do ciclo.

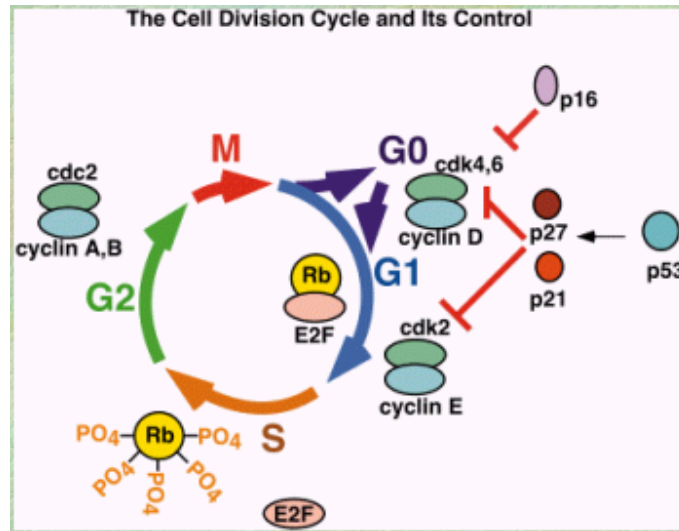
As CKIs p21, p53 e p57 exercem um controle negativo sobre a proteína pRb por bloquearem a atividade de cinase dos três complexos ciclina-CDKs, podendo impedir que a célula saia do estágio G1. A importância destas CKIs reside no fato de que, por exercerem função de bloqueio, são consideradas supressoras tumorais. Infelizmente, seus genes codificadores são alvos frequentes de mutação; assim, quando mutados (sobretudo o p53), não promovem repressão do ciclo celular e células tumorais não vão à morte por apoptose. A célula tumoral torna-se, então, imortal.

S – É nesta fase que ocorre a síntese de DNA (cópia idêntica), a fim de que cada cromossomo seja formado por duas cromátides-irmãs geneticamente iguais. Leva entre 6 a 8 h para se processar.

Os mecanismos envolvidos permanecem um tanto obscuros, mas sabe-se que o complexo ciclinaA-CDK2 mostra importante função imediatamente antes da síntese de DNA, fosforilando proteínas específicas envolvidas nas origens de replicação do DNA. Estas proteínas específicas são conhecidas como fatores licenciadores, os quais ligam-se a determinados pontos da molécula de DNA, permitindo a deslicoidização da estrutura dupla-fita, a fim de que seja replicada. Os fatores licenciadores acumulam-se durante G1, atuam em S, e são destruídos em G2 para impedir nova replicação antes da mitose.

Como são várias as origens de replicação (ou seja, a duplicação do material genético ocorre em vários locais simultaneamente), são igualmente importantes nesta fase os pontos de metilação. Eles sinalizam que determinada seqüência da molécula já replicou, impedindo excesso de material duplicado. Um outro componente é o complexo mitótico ciclinaB-cdc2 ou Fator Promotor da Mitose (MPF). Ele permanece inativo durante toda a fase S e protege a célula de uma divisão antes que ela esteja totalmente pronta para isto.

G2 – Há basicamente a síntese de RNA, de proteínas e outras estruturas necessárias para o início da divisão celular. Nesta fase, inicia-se a condensação da cromatina, o que facilitará as fases de metáfase e anáfase da mitose. O MPF permanece inativo durante quase toda a fase G2, sofrendo fosforilações e desfosforilações, até que uma fosfatase específica remove alguns fosfatos; o complexo é então ativado e a célula é encaminhada à mitose.



MITOSE:

Na mitose, ocorre a divisão celular propriamente dita. Leva de 1 a 2 h e é dividida nas seguintes fases:

- Prófase: condensação cromossômica;
- Prometáfase: desestruturação do envoltório nuclear;
- Metáfase: placa equatorial;
- Anáfase: separação das cromátides-irmãs;
- Telófase: cromossomos em pólos opostos.

OBS: Maiores detalhes na aula de divisão celular.

Artigo: *Tbx2 Is Overexpressed and Plays an Important Role in Maintaining Proliferation and Suppression of Senescence in Melanomas. Cancer Research, 2005; 65: 2260-2268.*

Quando certos genes chamados oncogenes são ativados por mutação, eles podem provocar o desenvolvimento de um câncer. As células cancerosas, por definição, estão continuamente sendo instruídas à divisão celular e proliferação. Atualmente, as alternativas terapêuticas são baseadas ou na ressecção cirúrgica ou na destruição celular por quimioterapia ou radioterapia. Mas um grupo de cientistas acredita poder haver um terceiro mecanismo de atuação como alternativa de tratamento do câncer.

A inibição do gene *Tbx2* no melanoma surpreendeu o grupo ao levar as células cancerosas a um estado de senescência, em que elas não mais se dividem, por serem colocadas em “coma” permanente. Acredita-se que o mecanismo através do qual este processo atue seja o aumento na expressão da CKI p21. Agora eles querem descobrir em qual proporção de melanomas e em quais outros cânceres pode-se induzir a senescência.

Talvez esta seja uma nova alternativa terapêutica para melanomas, carcinomas de mama, próstata, pâncreas, entre outros.