

**FUNDAÇÃO FACULDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE  
PORTO ALEGRE  
DISCIPLINA DE GENÉTICA HUMANA  
Monitora: Gabriela Artus  
Agosto de 2004**

**SEMINÁRIO: DIVISÃO CELULAR**

**MITOSE**

O processo de divisão celular (fase M do ciclo celular) consiste de divisão nuclear (mitose) seguida de divisão citoplasmática (citocinese).

Mitose é um processo de divisão de células *somáticas* em que cada célula filha receberá um conjunto de informações genéticas completo e idêntico ao da célula parental. Durante a mitose é formado um elaborado sistema para garantir a correta segregação cromossômica. É uma divisão *conservativa*, ou seja, o número diplóide de cromossomos é mantido nas células filhas. É através da mitose que o organismo cresce, se diferencia e realiza a regeneração tissular.

**FASES DA MITOSE**

***PRÓFASE:***

A transição da fase G<sub>2</sub> para a fase M do ciclo celular não é um evento claramente definido. A cromatina, que está difusa na intérfase, vagarosamente condensa-se em cromossomos bem definidos, que se tornam visíveis ao microscópio óptico como filamentos finos. Como a célula já passou por uma fase S, cada cromossomo consiste em duas cromátides irmãs conectadas por um centrômero, e em cada cromátide será formado um cinetócoro (complexos protéicos especializados). Ao final da prófase, os microtúbulos citoplasmáticos, que eram parte do citoesqueleto na intérfase, são desfeitos e reorganizados no fuso mitótico. O fuso inicialmente é montado fora do núcleo, entre os centrossomos em separação.

***PROMETÁFASE:***

A prometáfase começa com a fragmentação do envoltório nuclear, seguida da movimentação do fuso mitótico. Os microtúbulos do fuso, que estavam fora do núcleo, podem agora entrar em contato com os cinetócoros, que se fixam a alguns destes microtúbulos. Os microtúbulos que se ligam aos cinetócoros são chamados de *microtúbulos do cinetócoro*. Os microtúbulos restantes do fuso são chamados *microtúbulos polares*, enquanto os microtúbulos fora do fuso são chamados *microtúbulos astrais*. Os microtúbulos do cinetócoro tencionam os cromossomos, que começam a migrar em direção ao plano equatorial da célula.

### **METÁFASE:**

Os cromossomos, que nesta fase apresentam sua compactação máxima, são mantidos alinhados no plano equatorial da célula pela ligação de seus cinetócoros a microtúbulos de pólos opostos do fuso. Como os cromossomos estão altamente condensados, são mais visíveis microscopicamente nessa fase.

### **ANÁFASE:**

Ativada por um sinal específico, a anáfase inicia abruptamente com a separação das cromátides irmãs (divisão longitudinal dos centrômeros), permitindo que cada cromátide (agora chamada cromossomo filho) seja lentamente movida em direção ao pólo do fuso a sua frente.

### **TELÓFASE:**

Na telófase, os cromossomos filhos estão presentes nos dois pólos da célula. Inicia-se a descompactação cromossômica, desmontagem do fuso e reorganização dos envoltórios nucleares ao redor dos cromossomos filhos.

## **CITOCINESE**

O citoplasma se divide por um processo conhecido como clivagem, que usualmente começa durante a anáfase. A membrana no meio da célula, perpendicular ao eixo do fuso e entre os núcleos filhos, é puxada para dentro formando o sulco de clivagem, o qual vai gradualmente aprofundando-se até encontrar restos estreitados do fuso mitótico entre os dois núcleos. Esta ponte estreita, ou corpo mediano, pode persistir por algum tempo antes de estreitar-se e finalmente quebrar em cada extremidade, permitindo a separação das duas células filhas.

## **FUSO MITÓTICO**

A divisão nuclear é mediada por um fuso mitótico cujas fibras são formadas por microtúbulos e proteínas associadas. Estes microtúbulos, que se irradiam a partir dos centrossomos à medida que migram para os pólos da célula, podem ser de três diferentes classes:

1. Microtúbulos Astrais
2. Microtúbulos Polares
3. Microtúbulos do Cinetócoro

Os microtúbulos *astrais* irradiam-se de cada pólo da célula, mas não fazem parte do fuso; os microtúbulos *polares* fazem a ligação entre os dois pólos do fuso, desenvolvendo-se durante a prófase; e os microtúbulos *do cinetócoro* fazem a ligação entre os cromossomos metafásicos (placa equatorial) e os pólos da célula, desenvolvendo-se durante a pró-metáfase.

## CONTEÚDO DE DNA X NÚMERO DE CROMOSSOMOS

O Conteúdo genômico total de DNA de uma célula haplóide é definido como  $1C$ . Desta forma, uma célula diplóide inicia a mitose apresentando **46 cromossomos** e um conteúdo de DNA de **4C**, visto que cada cromossomo é formado por **duas moléculas de DNA** unidas pelo centrômero.

Ao final da mitose, contudo, as células filhas apresentam também **46 cromossomos**, porém um conteúdo de DNA de **2C**, uma vez que cada cromossomo volta a ser constituído por apenas **uma molécula de DNA**.

### BIBLIOGRAFIA:

Hoffee PA. Estrutura dos Cromossomos e o Ciclo Celular de Mamíferos. In Genética Médica Molecular. Ed. Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, RJ, 2002, pp. 63-87.

Strachan T, Read AP: Chromosome Structure and Function. In: Human Molecular Genetics. BIOS Scientific Publishers Ltd, Oxford, UK, 1996, pp. 33-46.

[http://www.bio2000.hpg.ig.com.br/a\\_celula.htm](http://www.bio2000.hpg.ig.com.br/a_celula.htm)

<http://www.biologie.uni-hamburg.de/b-online/e09/09.htm>

<http://www.igce.unesp.br/ib/biologicas/expre.html>

<http://www.ime.usp.br/~cesar/projects/lowtech/setemaiores/genetica.htm>

<http://www.virtual.epm.br/cursos/biomol/ciclo/html/metaf1.htm>

<http://members.fortunecity.com/rl/mitose.htm>

# MEIOSE

A preservação do número cromossômico diplóide nas células humanas é feita durante o processo de meiose, onde os gametas formados têm um número haplóide de cromossomos. Se não ocorrer meiose, o processo de fertilização resultará na duplicação do número de cromossomos da célula a cada geração. Ela mantém o número cromossômico diplóide por ter uma única duplicação do genoma, que é então seguida de 2 ciclos de divisão: a meiose I e a meiose II, com uma intérfase (sem fase S) intercalando.

Ocorre apenas nas células germinativas e inicia com uma célula diplóide ( $2n = 46$  cromossomos na espécie humana) e ao final teremos 4 células haplóides geneticamente diferentes entre si ( $n = 23$  cromossomos na espécie humana). Cada célula, ao final, com 1C de DNA.

# **Meiose I**: divisão reducional. São formadas duas células haplóides a partir de uma diplóide.

**\*Prófase I**: ao longo de todos os estágios, os cromossomos condensam-se continuamente e tornam-se mais curtos e mais grossos.

- Leptóteno – os cromossomos (já duplicados durante fase S precedente) começam a se condensar. Aumenta o grau de compactação da cromatina e o nucléolo vai desaparecendo. Os cromossomos são formados por 2 cromátides-irmãs (2 moléculas de DNA idênticas).
- Zigóteno – os cromossomos homólogos (cromossomos materno e paterno do par) começam a combinar-se estreitamente ao longo de toda sua extensão. É um processo muito preciso, colocando seqüências de DNA correspondentes em alinhamento ao longo de toda a extensão dos cromossomos. Há a formação de 23 BIVALENTES, onde cada bivalente corresponde ao par de cromossomos homólogos (com 2 cromátides cada), sendo, então, formado por 4 cromátides, por isso também chamado de tétrade. Os cromossomos X e Y não são homólogos, mas têm segmentos homólogos na ponta de seus braços curtos, e eles se pareiam apenas nessas regiões. Nesta fase há a formação de estruturas fundamentais para a continuidade da meiose – COMPLEXO SINAPTONÊMICO e NÓDULOS DE RECOMBINAÇÃO, importantes para a próxima fase da prófase I.

- Paquíteno – A sinapse é completa. As cromátides agora estão em posição para permitir o CROSSING-OVER (troca de segmentos homólogos entre cromátides não-irmãs do par de cromossomos homólogos). Para que o crossing-over ocorra é essencial que os homólogos se mantenham unidos pelo complexo sinaptonêmico (CS), uma estrutura protéica trilaminar. Em associação ao elemento central do CS formam-se os nódulos de recombinação, que são os locais mais propícios para troca de material entre cromátides não-irmãs. Com o crossing-over, temos a formação dos QUIASMAS, evidências citológicas dos locais de troca física de material genético.
- Diplóteno – os dois componentes de cada bivalente começam a repelir um ao outro. Embora os cromossomos homólogos se separem, seus centrômeros permanecem intactos, de modo que cada conjunto de cromátides-irmãs continua ligado. Depois, os 2 homólogos de cada bivalente mantêm-se unidos apenas nos quiasmas (que deslizam para as extremidades devido à repulsão dos cromossomos).
- Diacinese – cromossomos atingem condensação máxima. Aumenta a separação dos homólogos e a compactação da cromatina.

**\*Metáfase I:** um fuso se forma e os cromossomos pareados (23 bivalentes) se alinham no plano equatorial. Cada bivalente tem uma orientação aleatória quanto a se é o materno ou paterno que está voltado para determinado pólo.

**\*Anáfase I:** os 2 membros de cada bivalente se separam (separação quiasmática, os centrômeros permanecem intactos). O número de cromossomos é repartido igualmente e cada produto tem o número haplóide de cromossomos. Os bivalentes distribuem-se independentemente um do outro e, em conseqüência, os conjuntos materno e paterno originais são separados em combinações aleatórias. Podem ocorrer muitos erros na divisão celular, a anáfase I é a etapa mais propensa a erros chamados de não-disjunção, quando o par de homólogos vai para o mesmo pólo da célula.

**\*Telófase I:** os 2 conjuntos haplóides de cromossomos se agrupam nos pólos opostos da célula. Reorganização do nucléolo, descondensação da cromatina e formação do envoltório nuclear.

**Citocinese:** a célula divide-se em 2 células-filhas com 23 cromossomos cada, com 2 cromátides em cada cromossomo, então com conteúdo 2C de DNA em cada célula-filha.

Obs: O citoplasma é dividido de modo aproximadamente igual entre as duas células filhas nos gametas formados pelos homens. Nos gametas formados pelas mulheres, quase todo o citoplasma vai para uma célula filha, que depois irá formar o ovócito. As outras células filhas tornam-se glóbulos polares, uma pequena célula não funcional que eventualmente se degenera.

**OBJETIVO DA MEIOSE I:** obtenção do número de cromossomos haplóide, mas com conteúdo de DNA ainda duplicado.

# **Intérfase:** breve, sem fase S, ou seja, não há duplicação do DNA.

# **Meiose II:** semelhante à mitose comum, exceto que o número de cromossomos da célula que entra em meiose II é haplóide. O resultado final são 4 células haplóides, cada uma contendo 23 cromossomos com 1 cromátide cada (divisão equacional) .

\***Prófase II:** compactação da cromatina, desaparecimento da membrana nuclear, microtúbulos se ligam aos cinetócoros e começam a mover os cromossomos para o centro da célula.

\***Metáfase II:** os 23 cromossomos com 2 cromátides cada se alinham na placa metafásica.

\***Anáfase II:** separação centromérica, e as cromátides-irmãs se movem para os pólos opostos.

\***Telófase II:** migração das cromátides-irmãs para os pólos opostos. Reorganização do núcleo.

**Citocinese:** 4 células com número de cromossomos e conteúdo de DNA haplóide (23 cromossomos e 1C de DNA).

# **Fontes de Variabilidade Genética:** a meiose proporciona 3 fontes de variabilidade genética:

1. Segregação ao acaso dos cromossomos homólogos –  $2^{23}$  combinações (mais de 8 milhões), pois cada gameta recebe apenas 1 de cada par de homólogos.
2. Segregação ao acaso dos alelos.
3. Crossing-over – cada cromátide contém segmentos provenientes dos 2 membros do par de cromossomos parentais. Um crossing-over em 1 bivalente forma 4 cromossomos diferentes. Se acredita que o crossing-over evoluiu como um mecanismo para aumentar a variação genética.

## **GAMETOGÊNESE**

# **Espermatogênese:** Nos homens, a formação dos gametas (espermatozóides) inicia na puberdade e é contínua durante toda a vida. A duração desse processo, que ocorre nos túbulos seminíferos dos testículos, é em torno de 64 dias. Há uma estimativa de que cada homem produza, em média,  $10^{12}$  espermatozóides ao longo de sua vida. Nos homens adultos, os túbulos seminíferos são populados pelas **espermatogônias**, que são células diplóides. Após passar por várias mitoses, as espermatogônias produzem **espermatócitos primários**. Cada espermatócito primário passa pela meiose I, originando os **espermatócitos secundários**, cada um dos quais contém 23 cromossomos bifilamentares. Esses passam pela meiose II, e cada um produz um par de **espermátides** que contém 23 cromossomos unifilamentares. As espermátides se diferenciam em **espermatozóides**.

# Ovocitogênese: A formação dos gametas femininos (ovócitos), começa antes do nascimento – terceiro mês de desenvolvimento pré-natal. Uma **ovogônia** diplóide se multiplica mitoticamente para produzir os **ovócitos primários**. Os ovócitos primários entram em meiose I. Estes ficam parados em prófase I da meiose I (dictióteno) e permanecem assim até a puberdade.

Ao nascimento a mulher possui mais de 2 milhões de ovócitos nos ovários. Apenas 400 desses tornar-se-ão maduros.

Na puberdade, a cada ovulação, apenas 1 ovócito de cada vez completa a meiose I. Imediatamente entra em meiose II, pára na metáfase II, e é finalmente completada – a meiose II – na época da fertilização.

Os ovócitos têm no mínimo a idade da mulher, mais os meses de desenvolvimento pré-natal. Por isso que gestações em idade avançada estão mais sujeitas a má-formações, pois, teoricamente, este ovócito ficou um período maior de tempo exposto a risco de mutações do que um ovócito de uma mulher mais jovem.