

DISCIPLINA DE GENÉTICA HUMANA
SEMINÁRIO: MITOSE
Agosto de 2002

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. É uma divisão *conservativa*, ou seja, o número diplóide de cromossomos é mantido nas células filhas.

FASES DA MITOSE

PRÓFASE:

A transição da fase G2 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 então chamados *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.

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 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.

PONTOS DE CONTROLE DA MITOSE

O controle do ciclo celular determina se a célula irá continuar no ciclo, crescer e se multiplicar; sofrer diferenciação; ou ficar quiescente e parar no ciclo. A perda do controle do ciclo geralmente resulta em um crescimento celular anormal (células tumorais ou defeitos de desenvolvimento) ou morte celular programada.

A progressão do ciclo celular é ativada por reações bioquímicas das quais participam múltiplas cinases dependentes de ciclinas (Cdk) que são seqüencialmente ativadas pela ligação de proteínas conhecidas como ciclinas. Uma vez ativado, cada complexo Cdk-ciclina fosforila especificamente proteínas importantes, que são necessárias para as reações que ocorrem em cada fase do ciclo.

Superpostos a este complexo bioquímico estão os pontos de controle do ciclo celular, que monitoram a progressão do ciclo. Se houver um defeito ou desvio do normal, a célula

não ultrapassa o ponto de controle, e o ciclo celular é parado até que o defeito seja corrigido. Assim, um organismo pode monitorar o crescimento normal de uma célula e eliminar qualquer célula defeituosa antes que o defeito seja transmitido para sua prole.

Existem três pontos de controle importantes para que a entrada na fase M, bem como o desenvolvimento e o término desta fase, ocorram de maneira adequada, recebendo, cada célula filha, uma cópia exata do genoma parental. Os três pontos de controle são:

- 1) A transição da fase G2 para a fase M, concorrente com a ativação do complexo Cdc2-ciclina B (também conhecido como fator de promoção da fase M, ou MPF);
- 2) O ponto de controle da fase M (ocorre na metáfase), que regula o momento da separação das cromátides e o início da anáfase;
- 3) No início da anáfase, a degradação da ciclina B permite que a célula se prepare para passar da fase M para uma nova fase G1.

O ponto de controle G2/M é onde as células decidem se vão ou não entrar em mitose. Proteínas críticas envolvidas neste ponto de controle incluem a **Cdc2** (uma Cdk específica, denominada mutante 2 do ciclo de divisão celular) e a **ciclina B**. Durante a fase G2, Cdc2 liga-se a ciclina B, mas permanece em estado inativo (hiperfosforilado). É a ativação subsequente do complexo Cdc2-ciclina B, por desfosforilação, que permitirá que a célula inicie o processo de mitose, sendo, portanto, essencial para a entrada na fase M.

No segundo ponto de controle, que ocorre durante a metáfase, uma **proteína ISS** (um inibidor de separação das cromátides irmãs) liga-se às cromátides e evita que se separem até que todos os cinetócoros estejam ligados a fibras do fuso mitótico. A súbita destruição proteolítica da proteína ISS libera as cromátides irmãs uma da outra, dando início à anáfase.

No terceiro ponto de controle, no início da anáfase, a súbita destruição proteolítica da ciclina B irá inativar o complexo Cdc2-ciclina B. Esta inativação é necessária para que a célula saia da mitose.

Os últimos dois pontos de controle levam à degradação de duas proteínas específicas (a proteína ISS e a ciclina B) e são regulados por uma via comum que envolve a ação de um complexo proteolítico conhecido como via ubiquitina-proteassomo.

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.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>