

*Onde surge uma célula, existia uma prévia,  
exatamente como os animais só surgem de  
animais e as plantas das  
plantas*

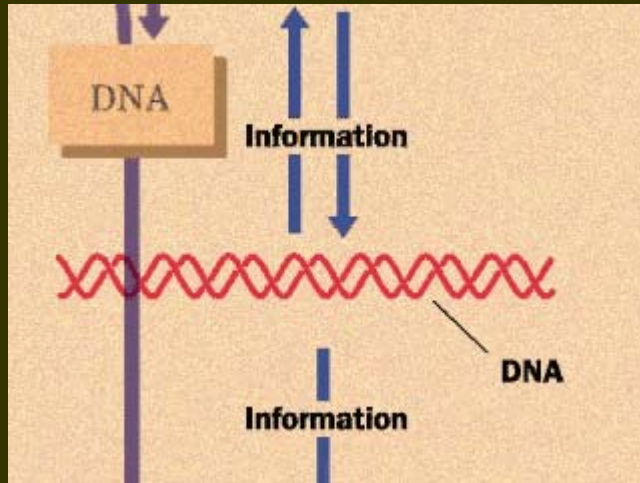
(R Virchow, 1821- 1902)

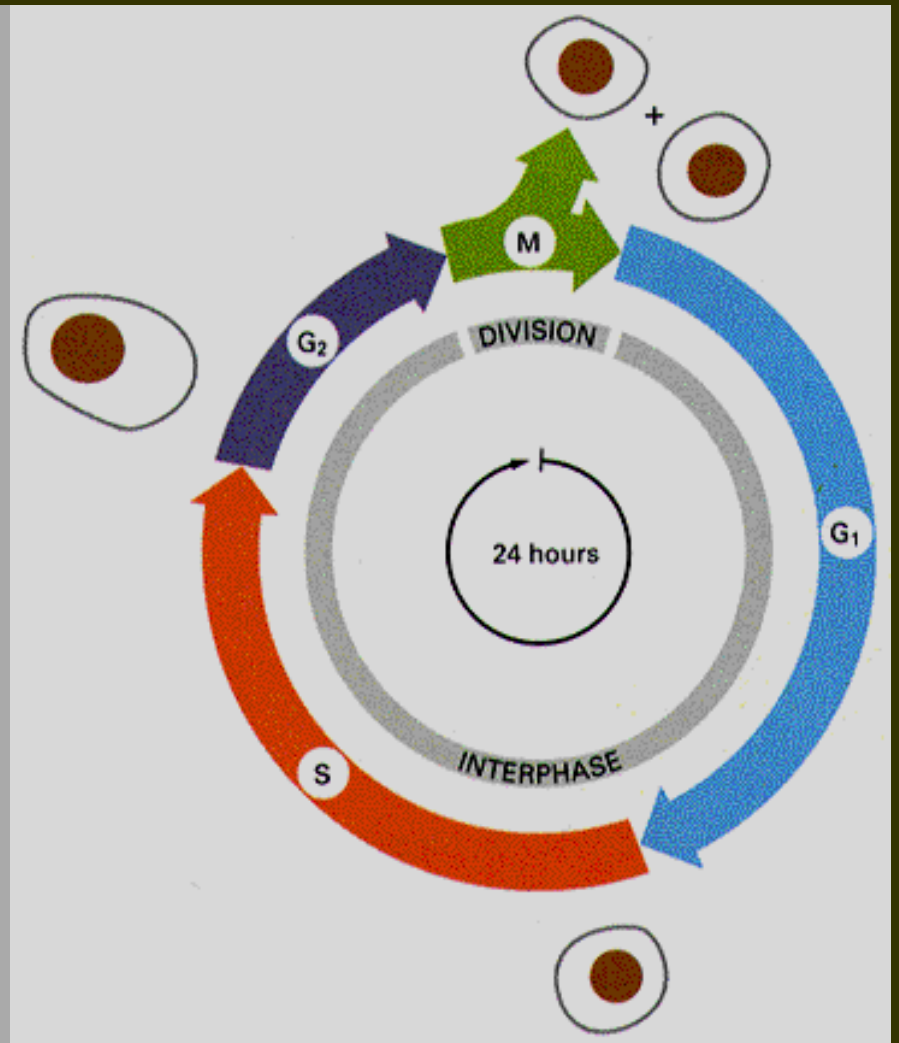
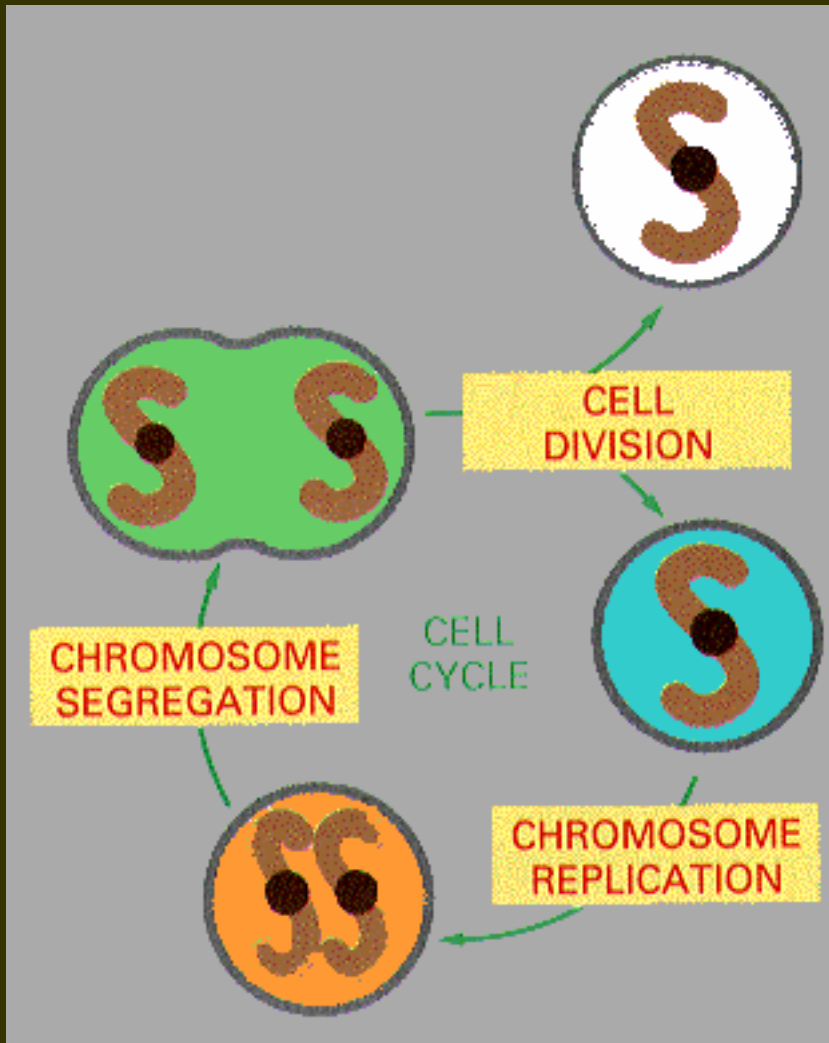


**A tarefa fundamental do ciclo celular é tirar uma "xerox" da célula original, copiando e transferindo a informação genética -sem erros- para as células-filhas**



a transferência da informação genética requer:  
fidelidade na cópia  
acurácia na segregação

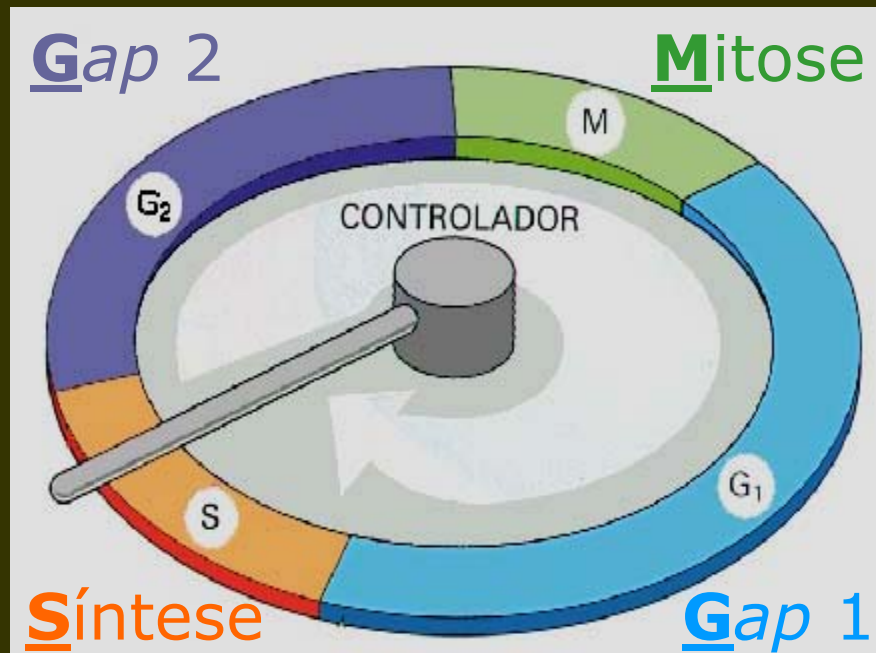




## Duração do ciclo celular

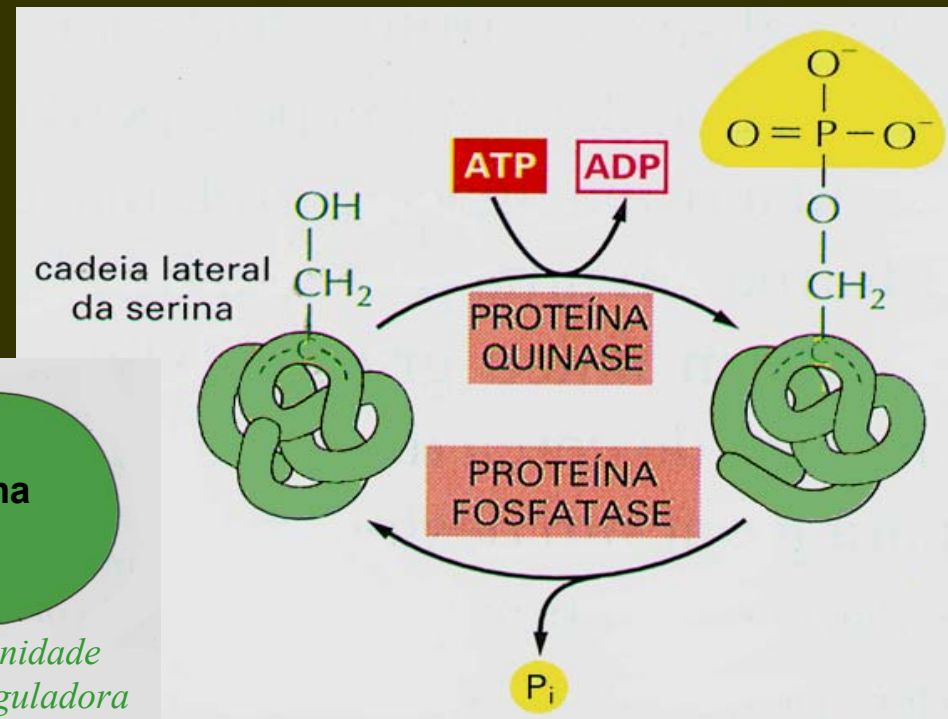
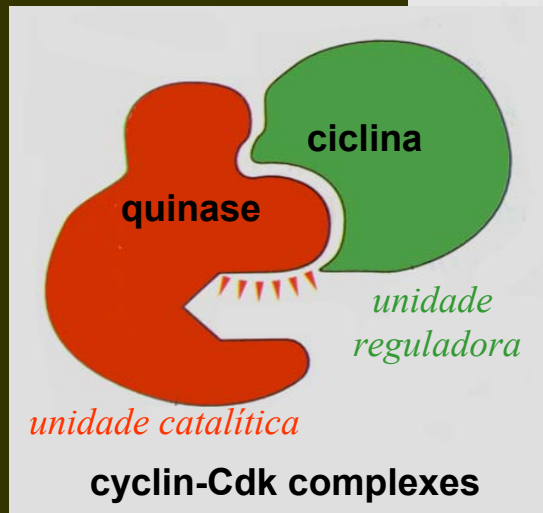
Tipo celular	Tempo
<i>Escherichia coli</i>	20 minutos
Células embrionárias de sapo	30 minutos
Células de levedura	1,5 – 3 horas
Células epiteliais intestinais	~12 horas
Fibroblastos de mamíferos em cultura	~20 horas
Células hepáticas humanas	~1 ano

# sistema de controle do ciclo celular

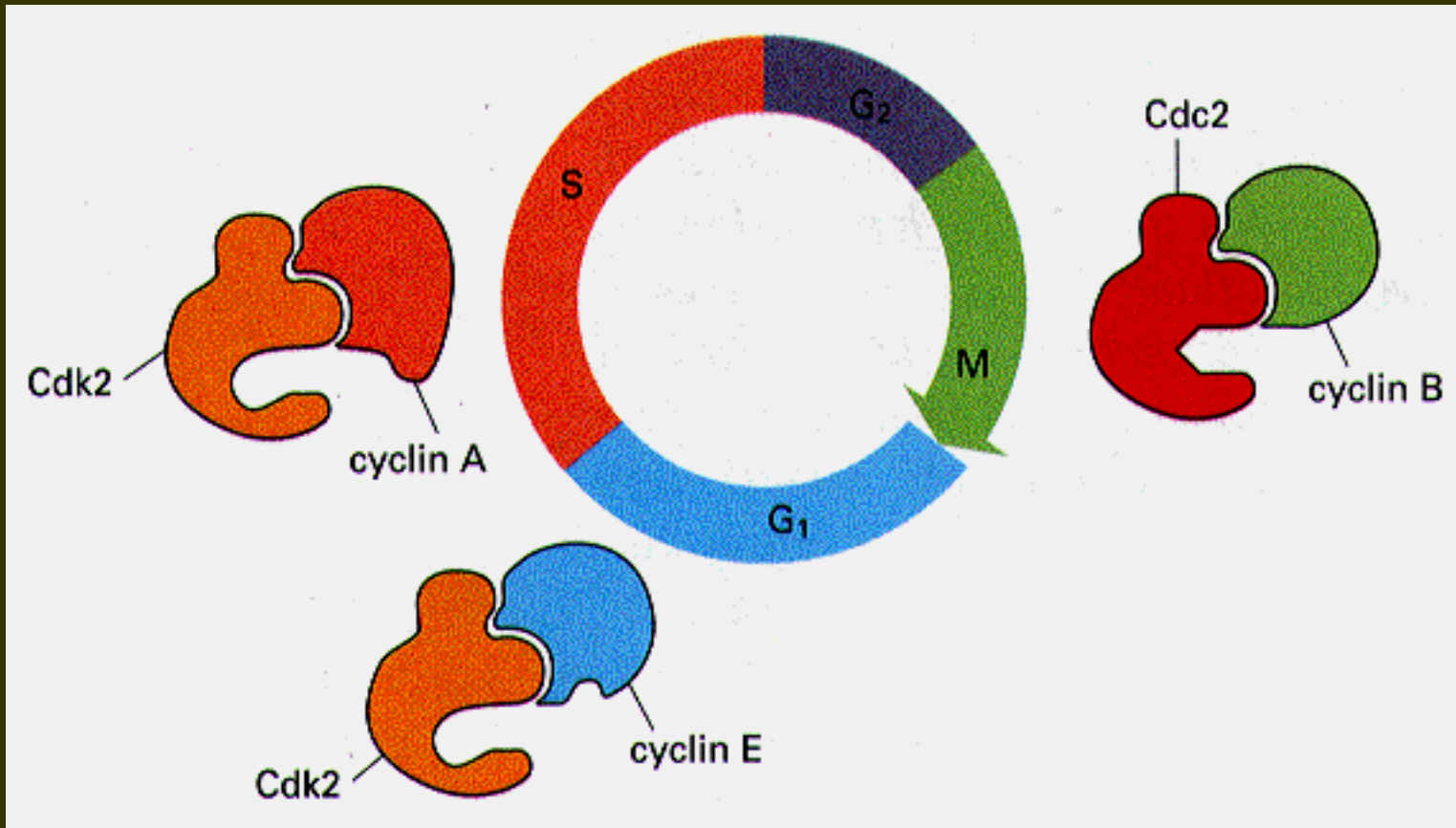


- tempo de cada evento
- ordem de entrada dos eventos
- cada evento ocorre uma única vez
- obrigatoriedade do término do evento
- checagem das etapas
- adaptabilidade dos eventos ao meio

O sistema de controle é baseado em quinases ativadas por ciclinas  
**Cdk**: *cyclin-dependent kinases*



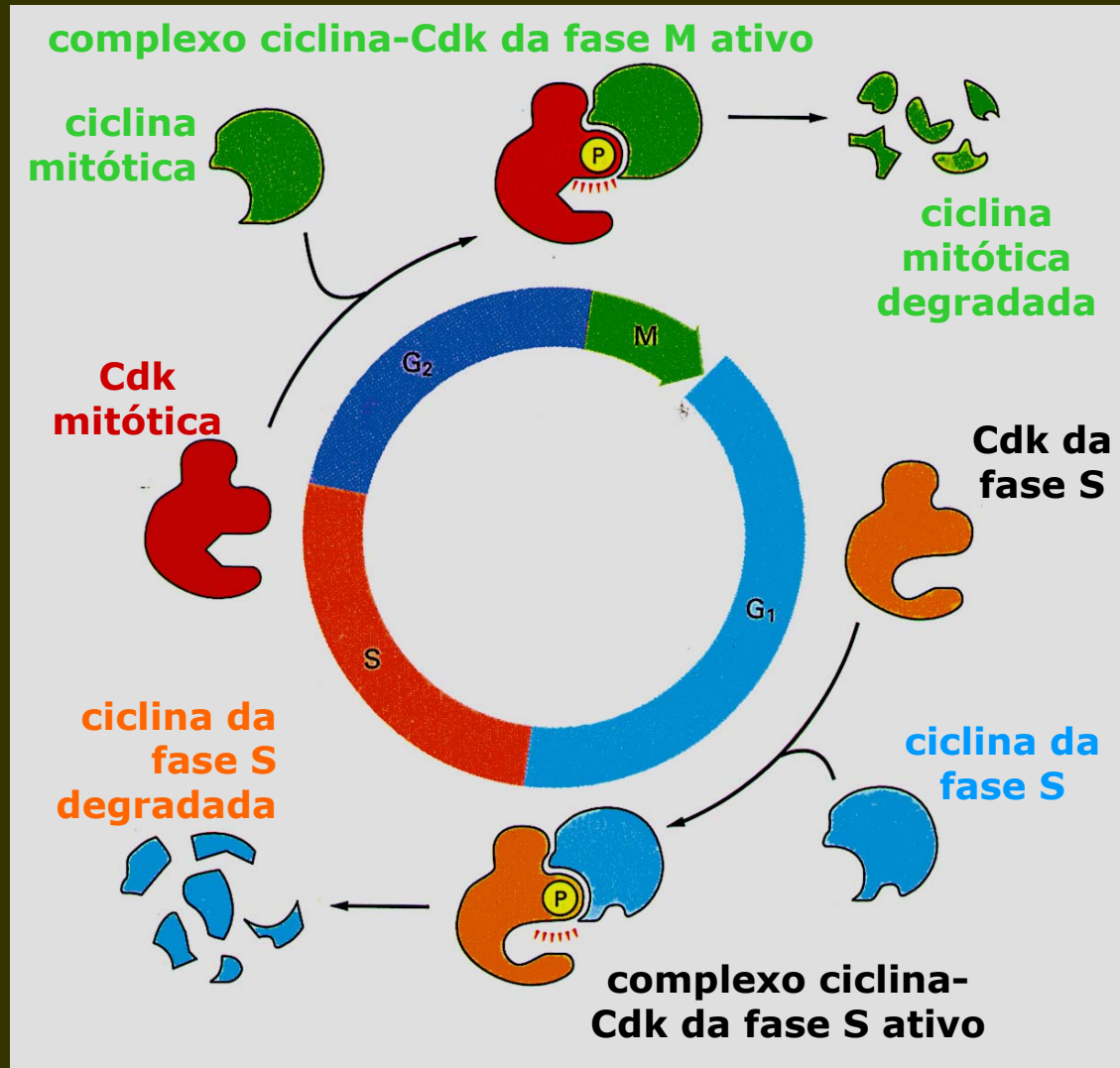
# Vários tipos de ciclina, uma para cada etapa





	VERTEBRADOS		LEVEDURAS	
complexo ciclina-cdk	ciclina	quinase (cdk)	ciclina	quinase (cdk)
G1-Cdk	ciclina D	Cdk4, Cdk6	Cln3	Cdk1
G1/S-Cdk	ciclina E	Cdk2	Cln1, 2	Cdk1
S-Cdk	ciclina A	Cdk2	Clb5, 6	Cdk1
M-Cdk	ciclina B	Cdk1	Clb1, 2, 3, 4	Cdk1

# O controle do sistema depende de proteólise cíclica



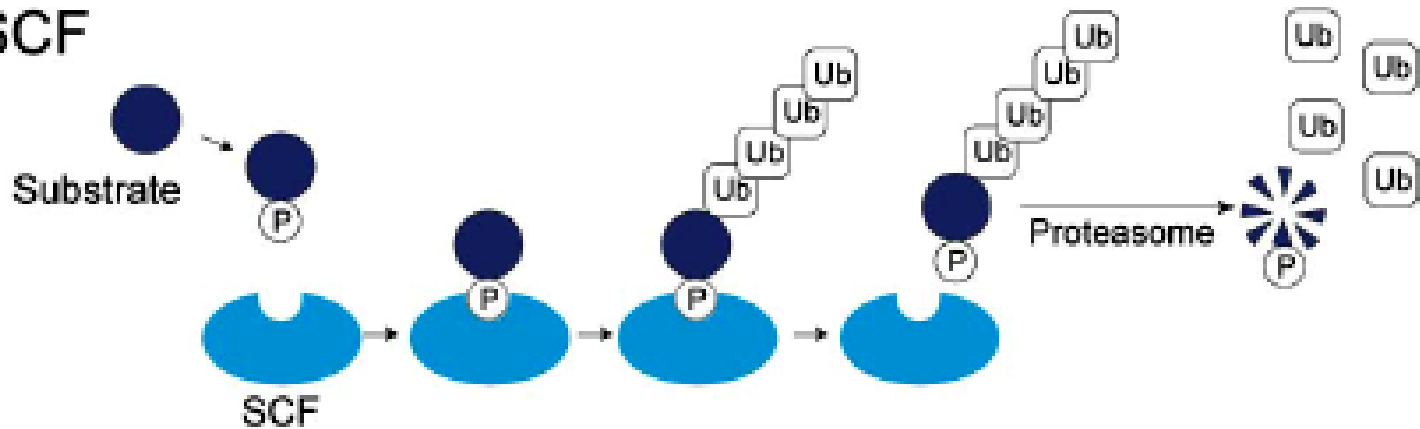
A destruição de ciclina é ubiquitina-dependente

Cell, Vol. 116, 221-234, January 23, 2004, Copyright ©2004 by Cell Press

## Recycling the Cell Cycle: Cyclins Revisited

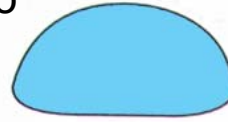
Andrew W. Murray\*  
Department of Molecular and Cellular Biology  
Biological Laboratories  
Harvard University  
Cambridge, Massachusetts 02138

SCF

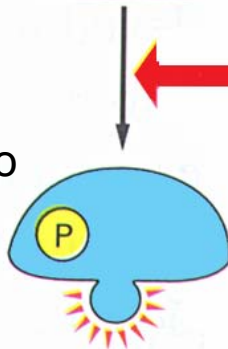


# MPF ativado indiretamente ativa mais MPF

fosfatase de ativação  
INATIVA

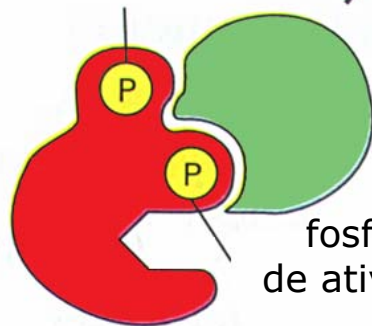


fosfatase de ativação  
ATIVA

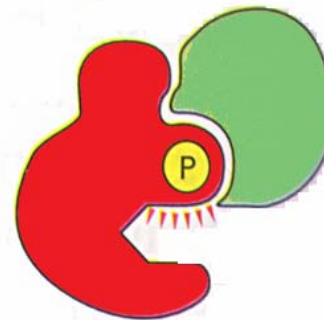


RETROALIMENTAÇÃO  
POSITIVA

fosfato  
inibitório

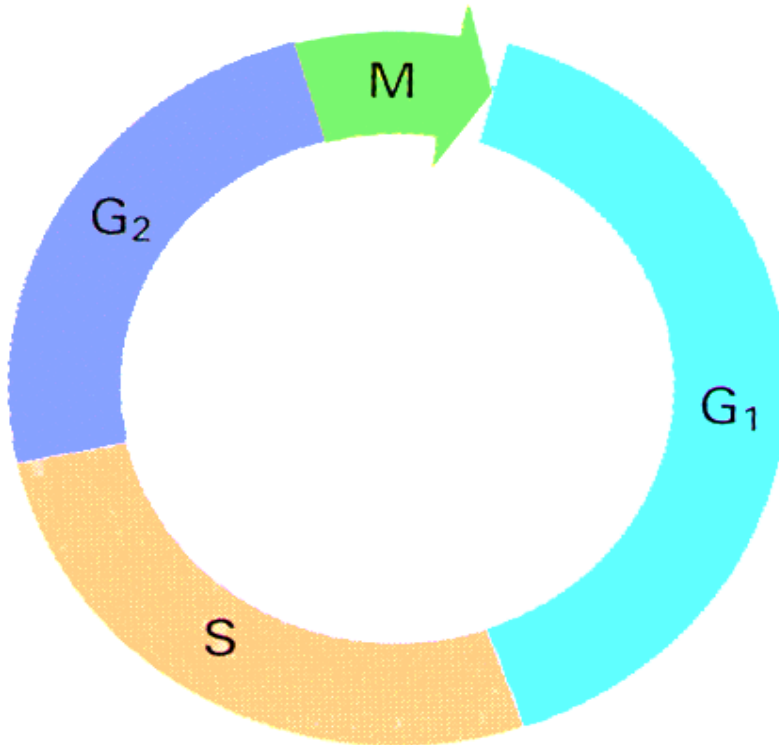


fosfato  
de ativação



**COMPLEXO INATIVO**

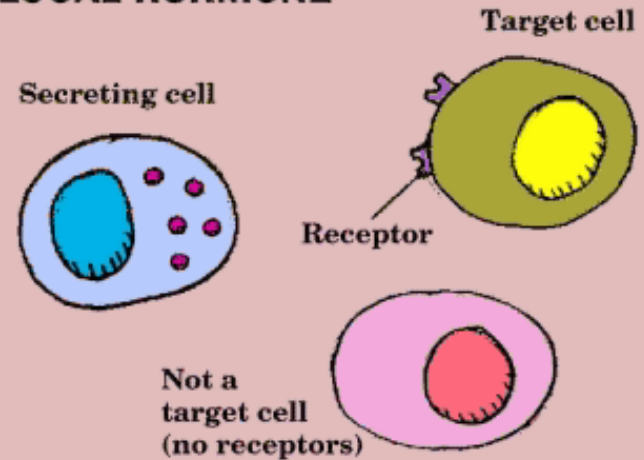
**COMPLEXO ATIVO**



**G<sub>1</sub> depende de fatores extra-celulares**

"de competência" - diferenciação  
 "de progressão" - divisão  
 nutrientes

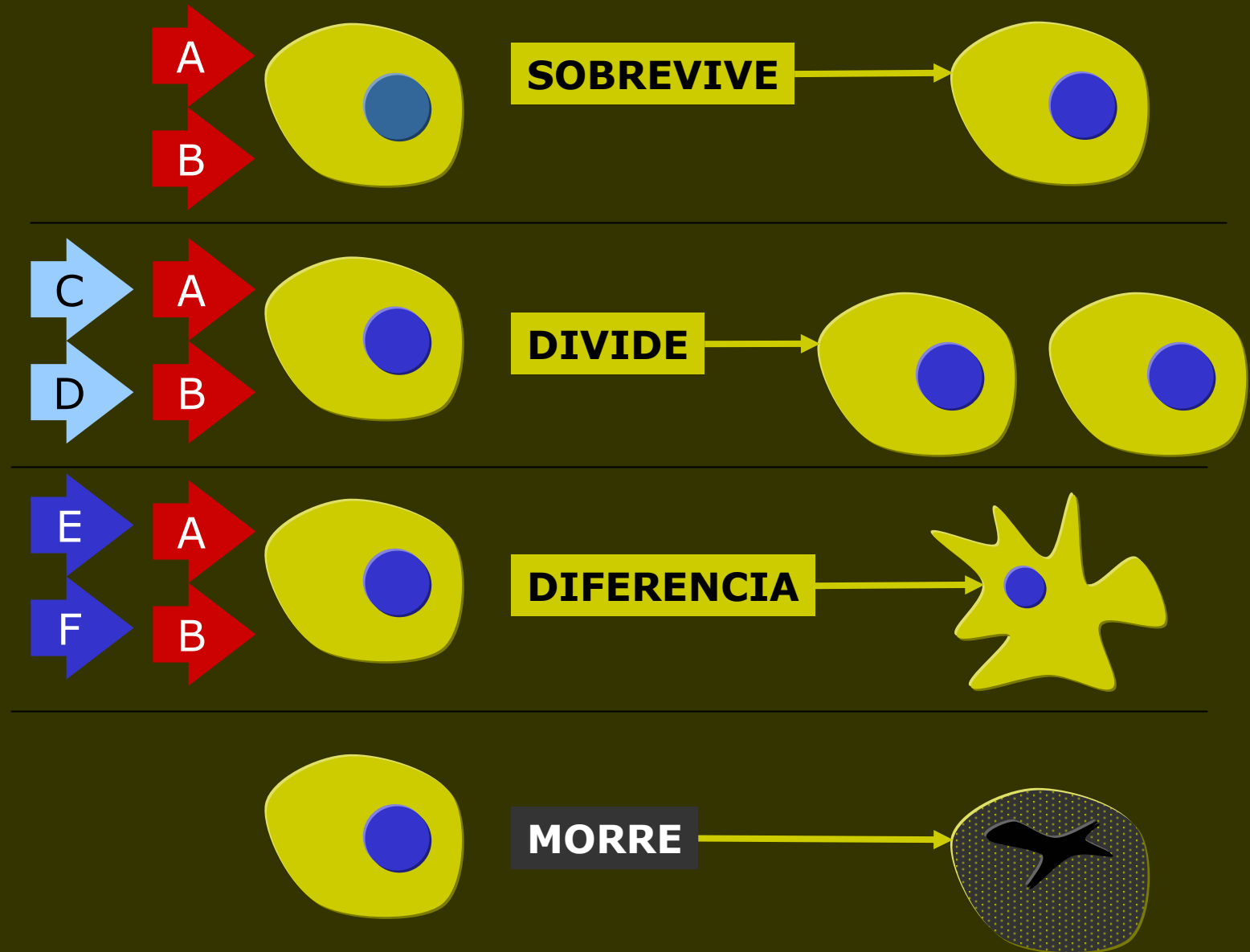
### LOCAL HORMONE



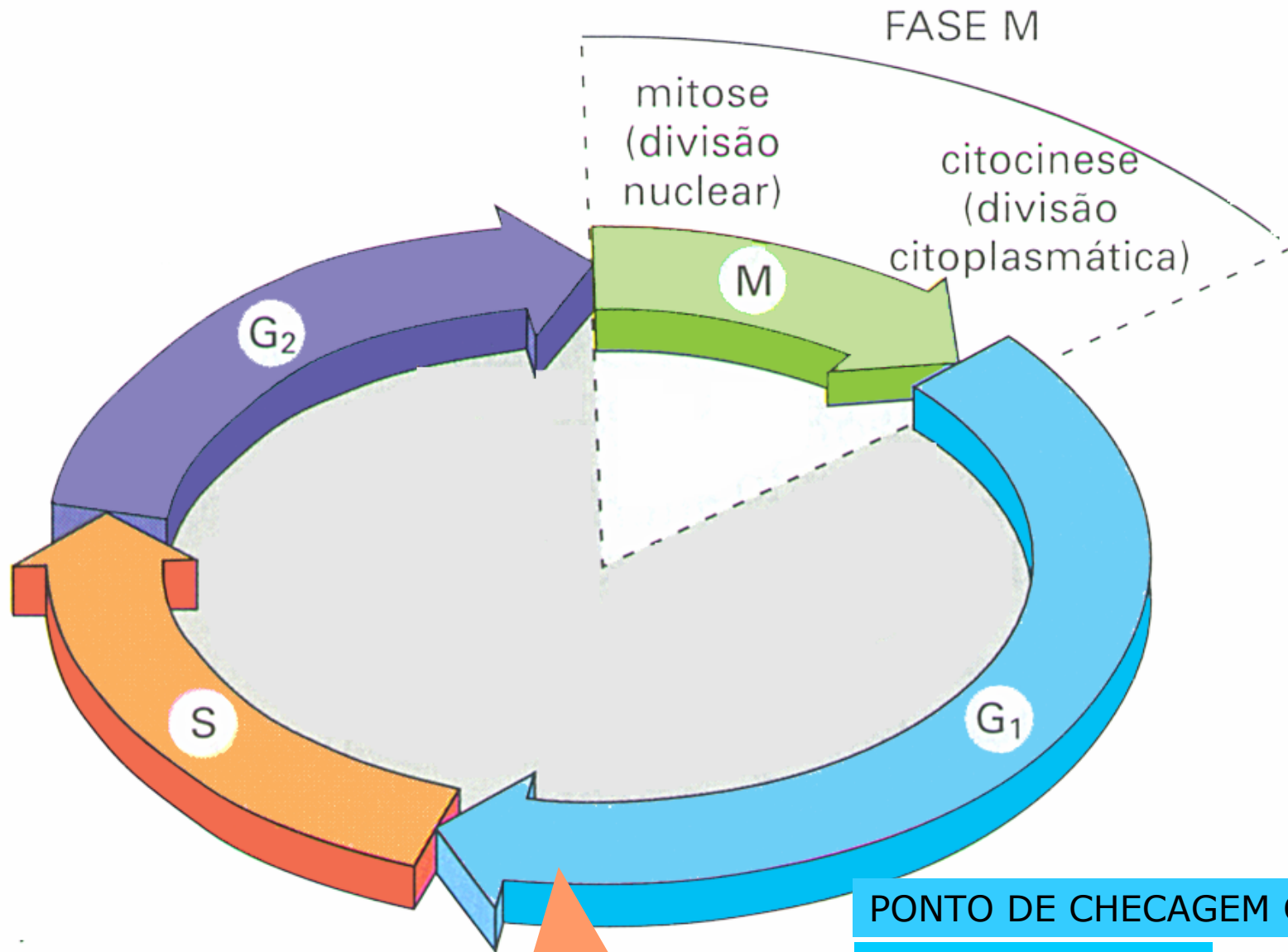
### CIRCULATING HORMONE



# A célula depende de múltiplos sinais extracelulares



Fator de crescimento	Efeito
Fator de crescimento derivado de plaquetas (PGDF)	Estimula proliferação de células do tecido conjuntivo
Fator de crescimento epidérmico (EGF)	Estimula proliferação de queratinócitos
Fator de crescimento de fibroblastos (FGF)	Estimula proliferação de fibroblastos
Eritropoietina	Estimula proliferação e diferenciação de eritrócitos



FASE M

mitose  
(divisão  
nuclear)

citocinese  
(divisão  
citoplasmática)

M

G<sub>2</sub>

S

G<sub>1</sub>

**PONTO DE CHECAGEM G1**

O ambiente é favorável?

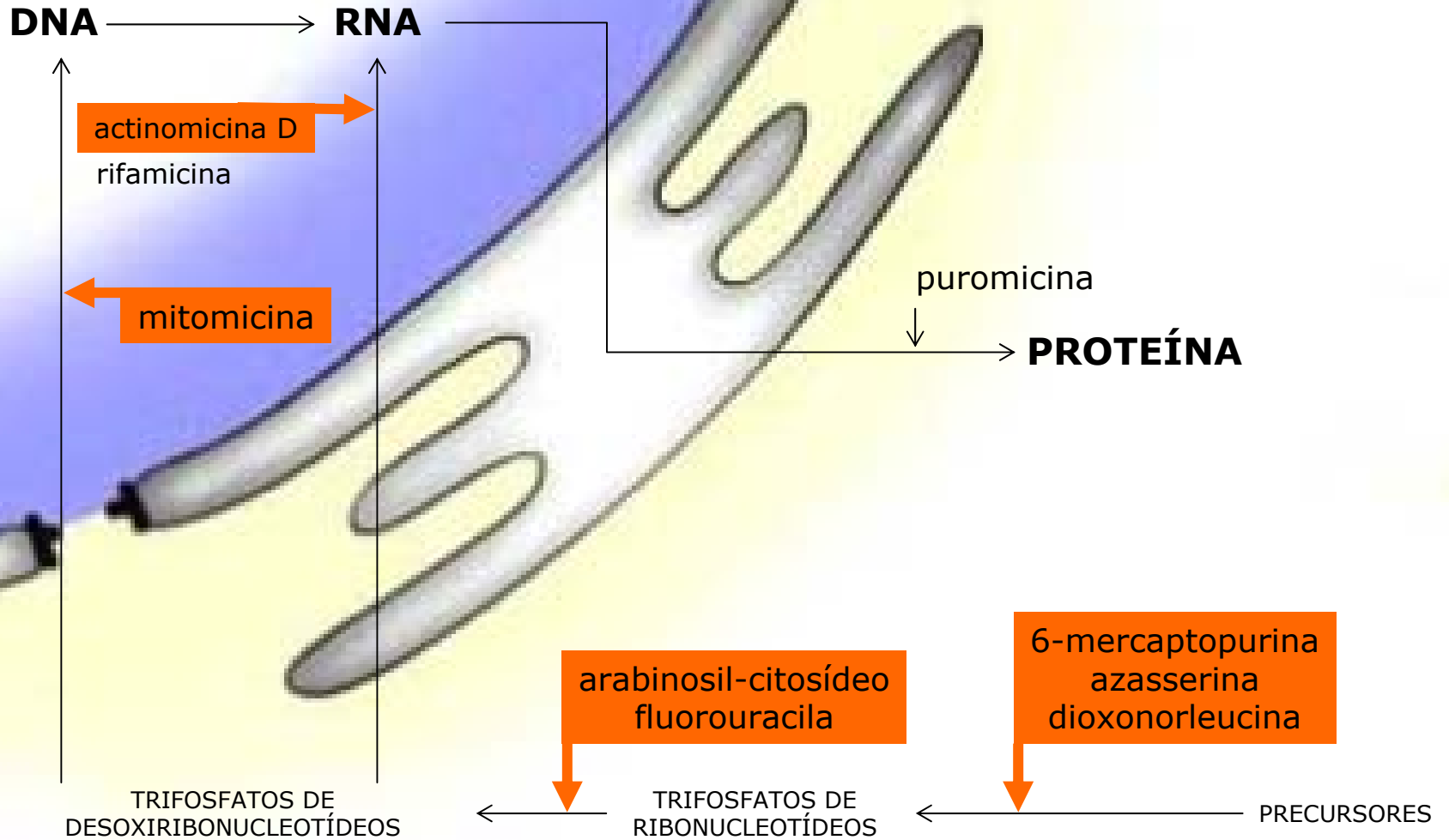
A célula cresceu o suficiente?

ODNA está danificado?

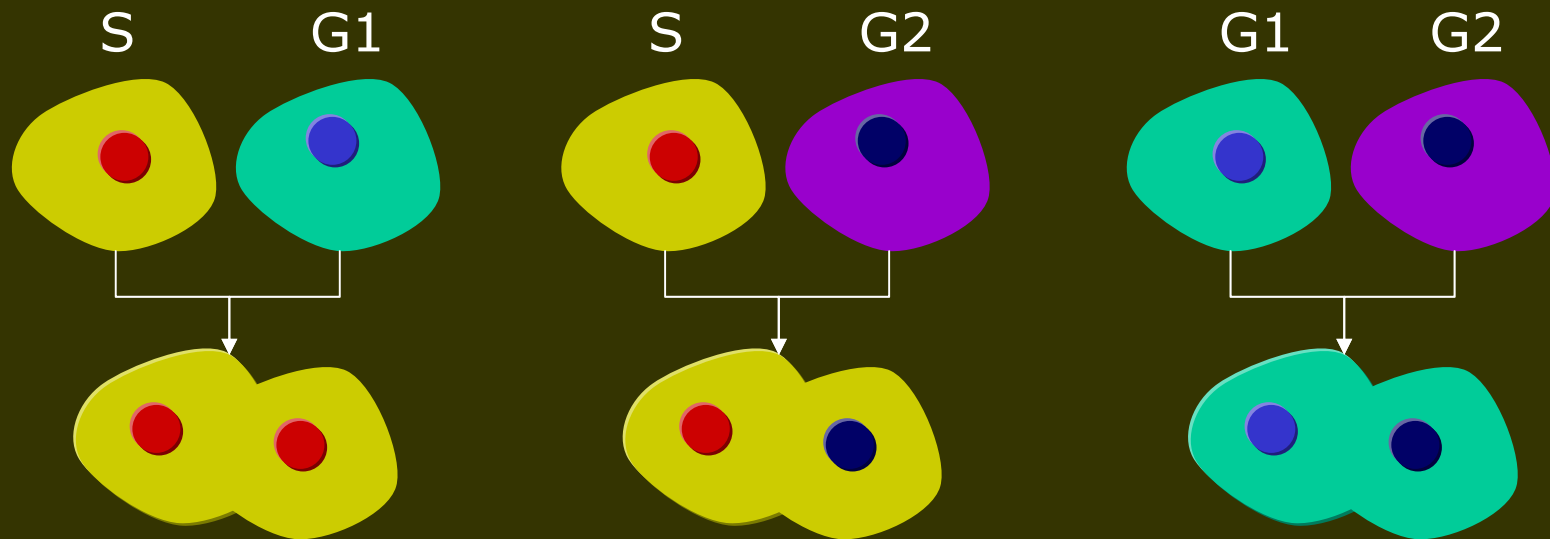
**ENTRADA EM S**



**drogas anti-mitóticas**



Os complexos de ciclinas-Cdk da fase S iniciam a replicação de DNA apenas uma vez por ciclo

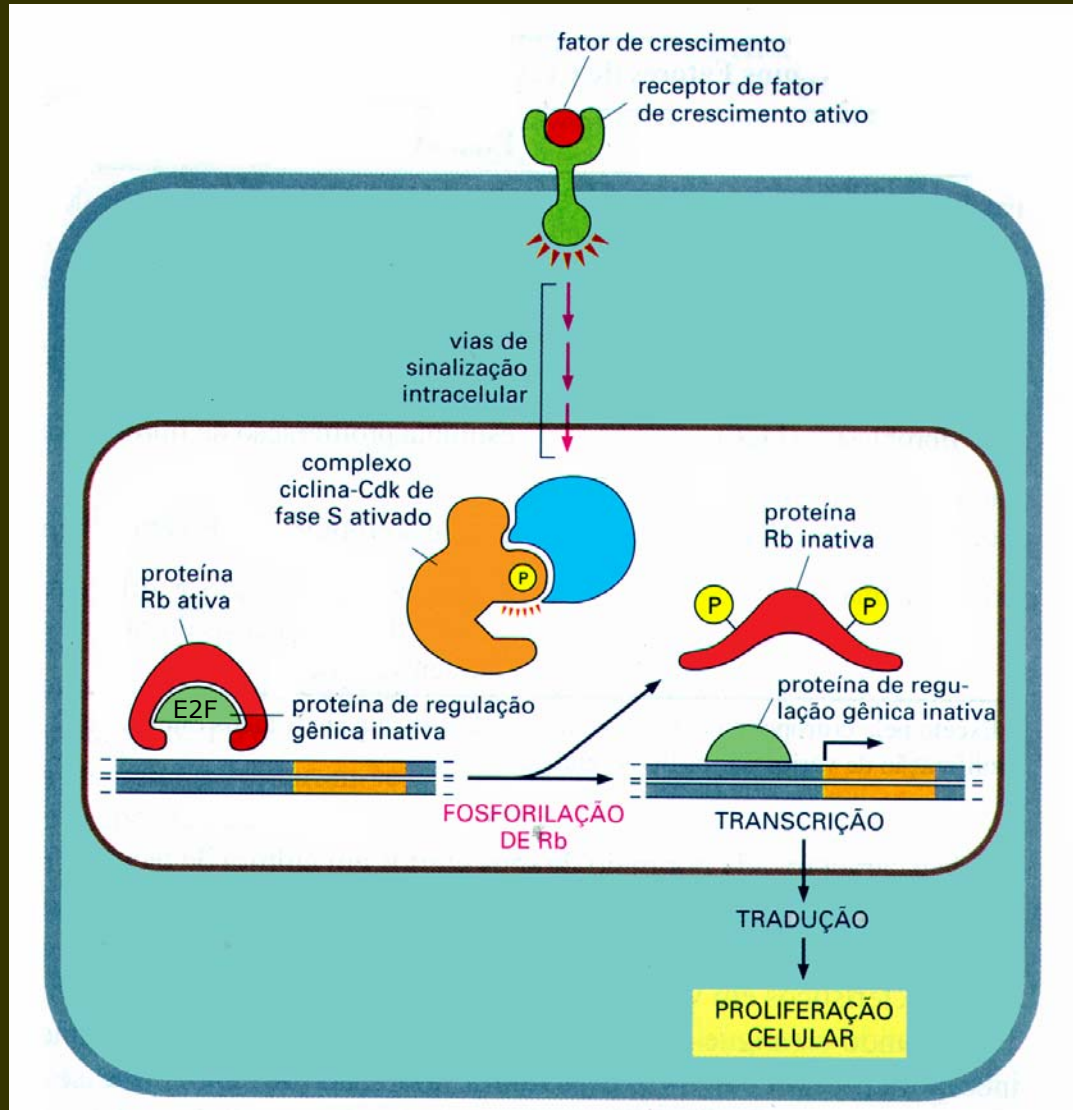


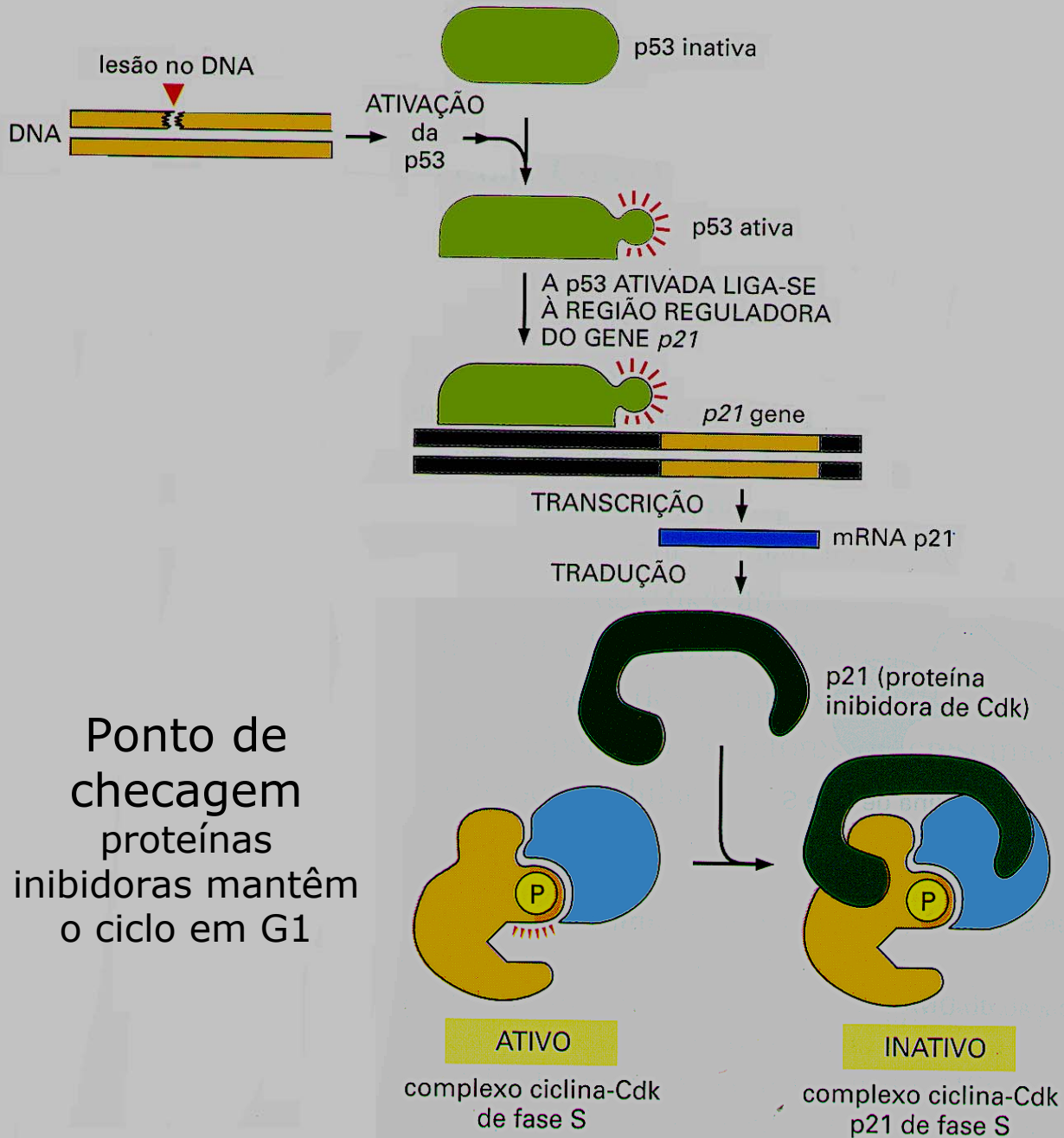
núcleo em G1  
entra na fase S;  
núcleo em S  
continua a  
replicação

núcleo em G2  
continua em G2;  
núcleo em S  
continua a  
replicação

núcleo em G2 continua  
em G2;  
núcleo em G1 entra em S  
de acordo com o seu  
esquema de tempo

# Controle da proliferação: freios em G1





Ponto de  
 checagem  
 proteínas  
 inibidoras mantêm  
 o ciclo em G1

# Gene supressor tumoral - p53

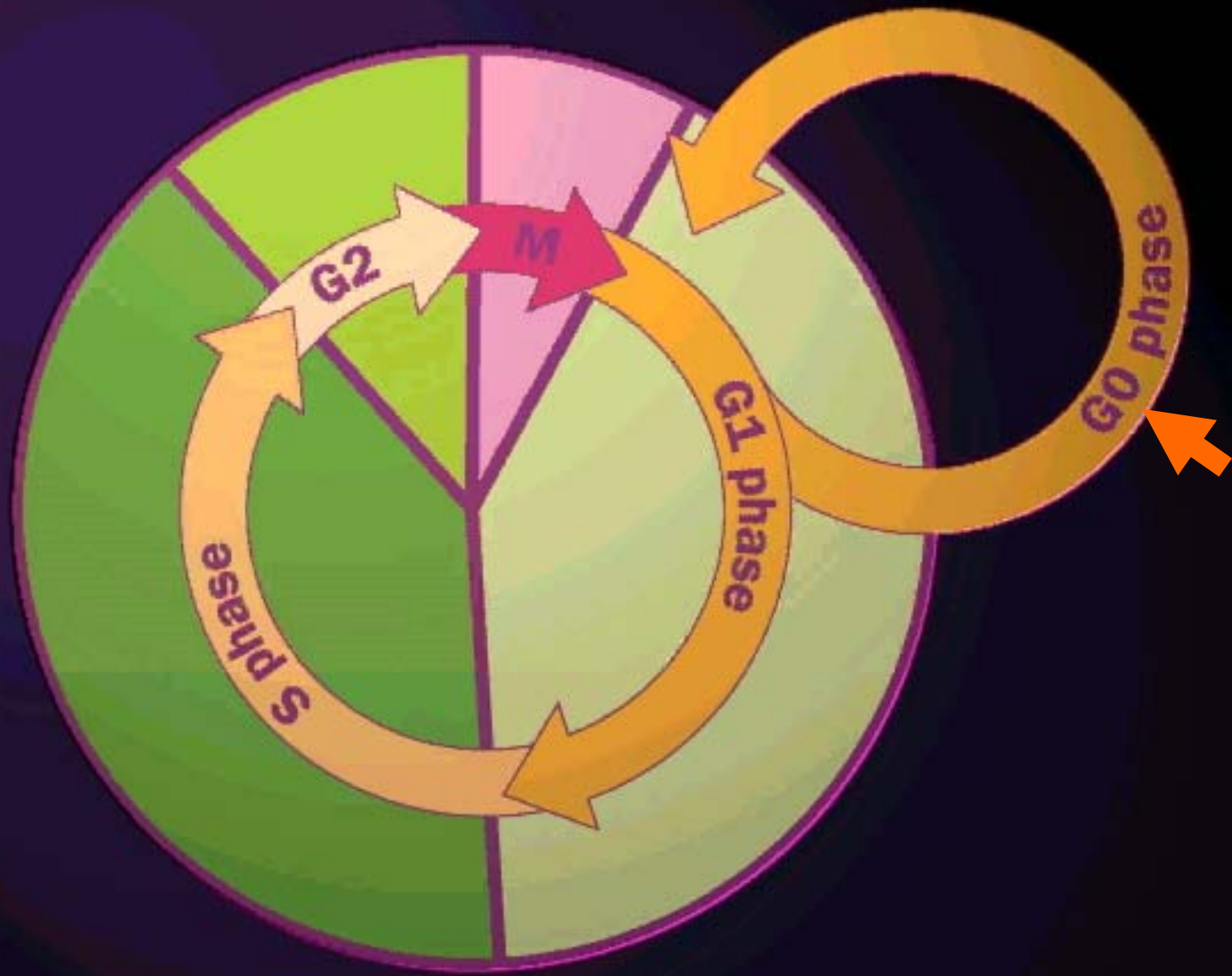
A proteína p53 é um ponto de checagem em G1:

impede a entrada em S em caso de dano no DNA

espera a correção do DNA

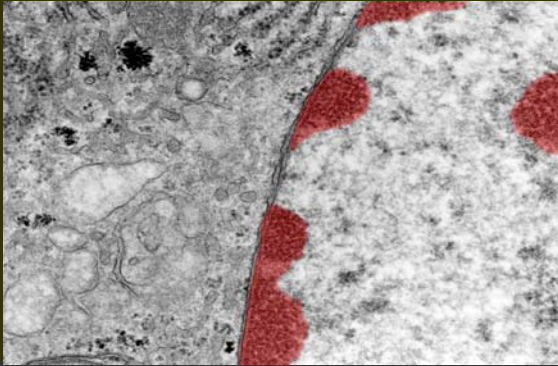
desencadeia apoptose no caso de dano irreversível  
(radiação)

- ausência de um alelo do gene que codifica p53:  
síndrome de Li-Fraumeni
- **alta incidência de câncer de mama e leucemia**
- cerca de 50% dos tumores malignos humanos apresentam mutações no gene p53
- inúmeras mutações diferentes já foram identificadas



Células em contínua divisão	células embrionárias linfócitos células da MO epitélio intestinal folículo capilar	Mais sensíveis a agentes químicos ou físicos que afetam a replicação do DNA
células que se dividem <u>somente sob estímulo</u>	Fibroblasto Hepatócito células renais ms liso	Ficam em G <sub>0</sub> <b><u>temporariamente</u></b> A fase de reentrada é o ponto R após estímulo adequado
células terminais	Neurônio ms cardíaco ms esquelético	Ficam em G <sub>0</sub> <b><u>indefinidamente</u></b> Não têm substituição
células terminais de vida curta	epitélio colunar do ápice da vilosidade intestinal queratinócitos células sanguíneas	A substituição surge a partir de células tronco

# FASE S



## heterocromatina

Cromatina interfásica condensada (10%)

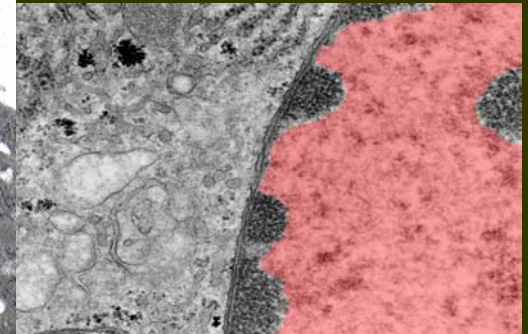
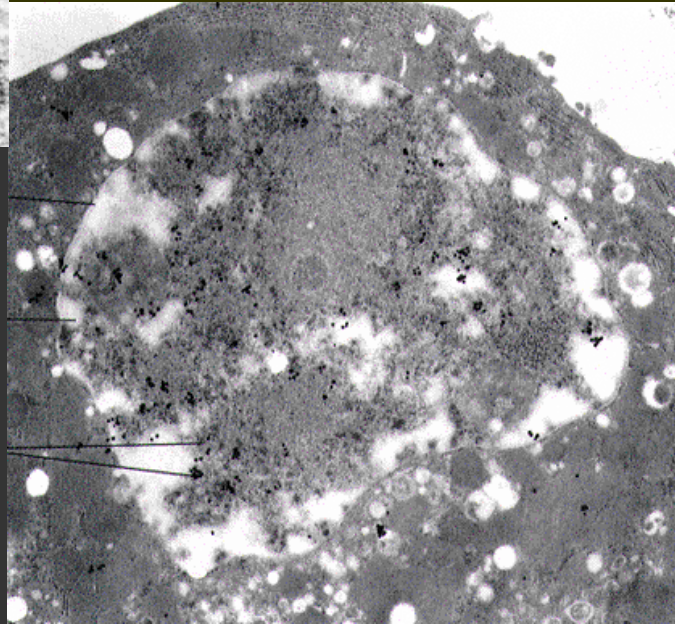
Transcrição inativa  
genes desligados

### Constitutiva

centrômero, telômero

### Facultativa

cromossoma X



## eucromatina

Cromatina interfásica não compactada

**Ativa** - transcrição ativa (7-10%)

< ligação com H1

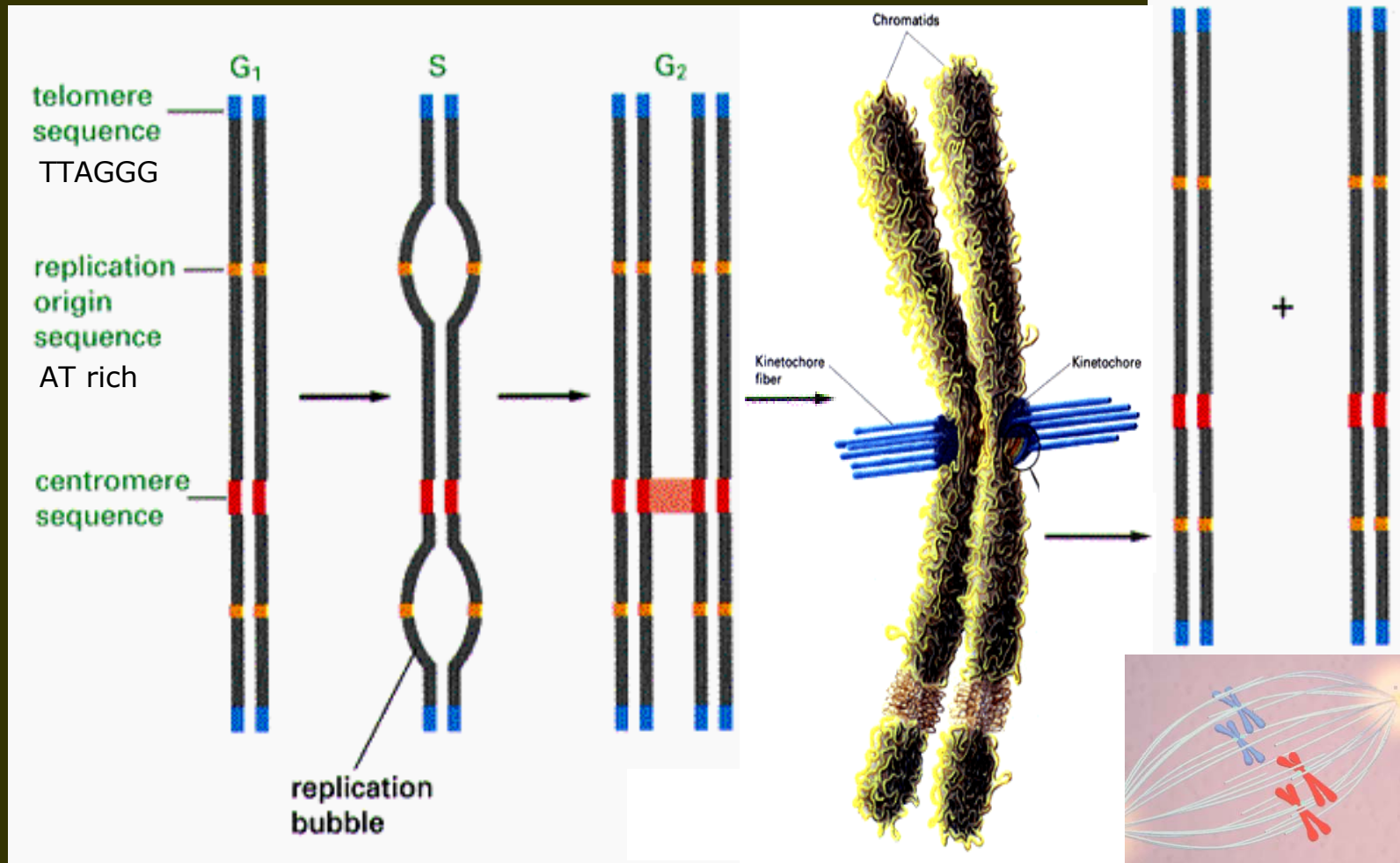
> acetilação

ubiquitinação de H2A

HMG14 e HMG17

**Inativa** - sem transcrição (~90%)



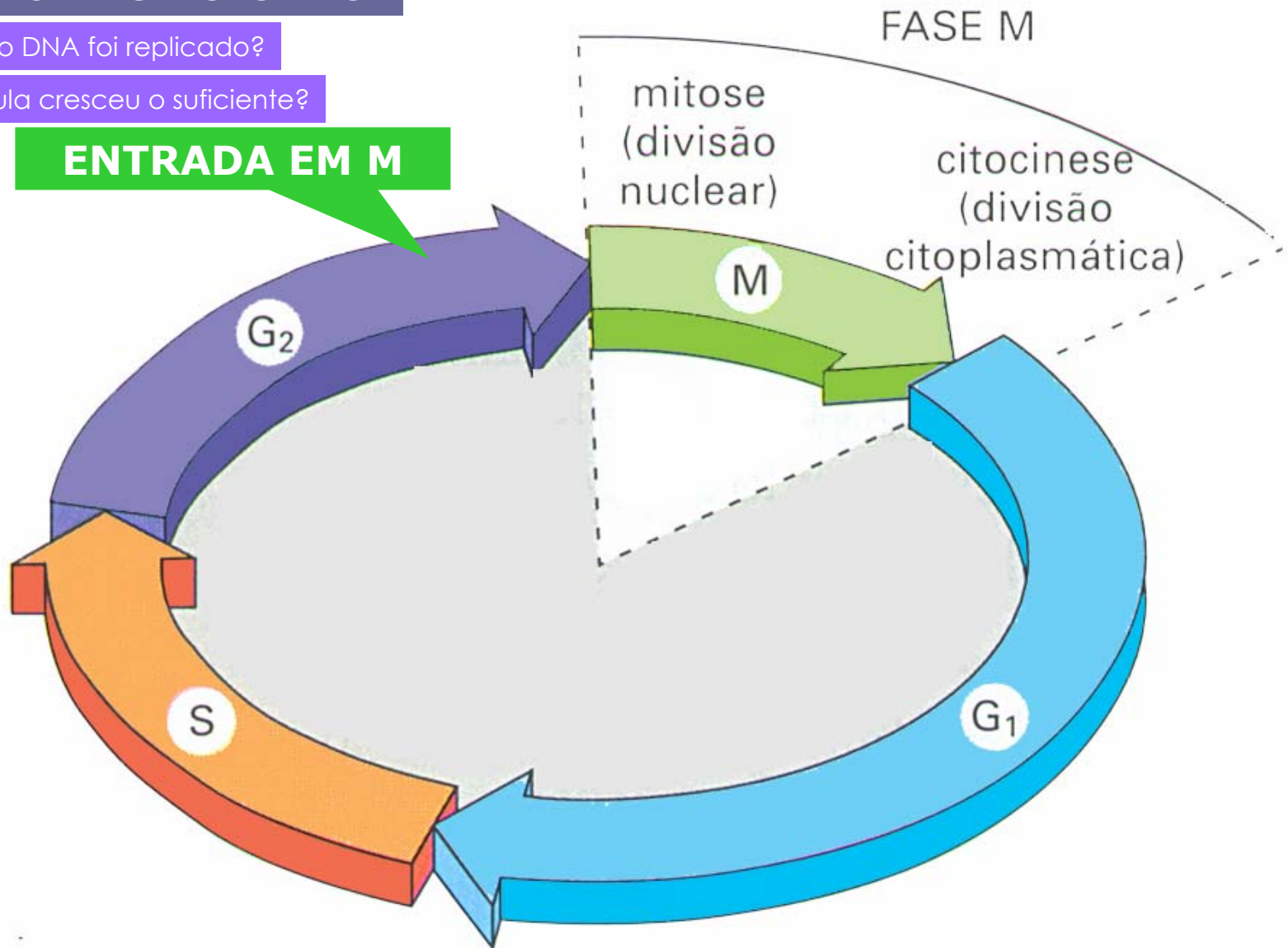


## PONTO DE CHECAGEM G2

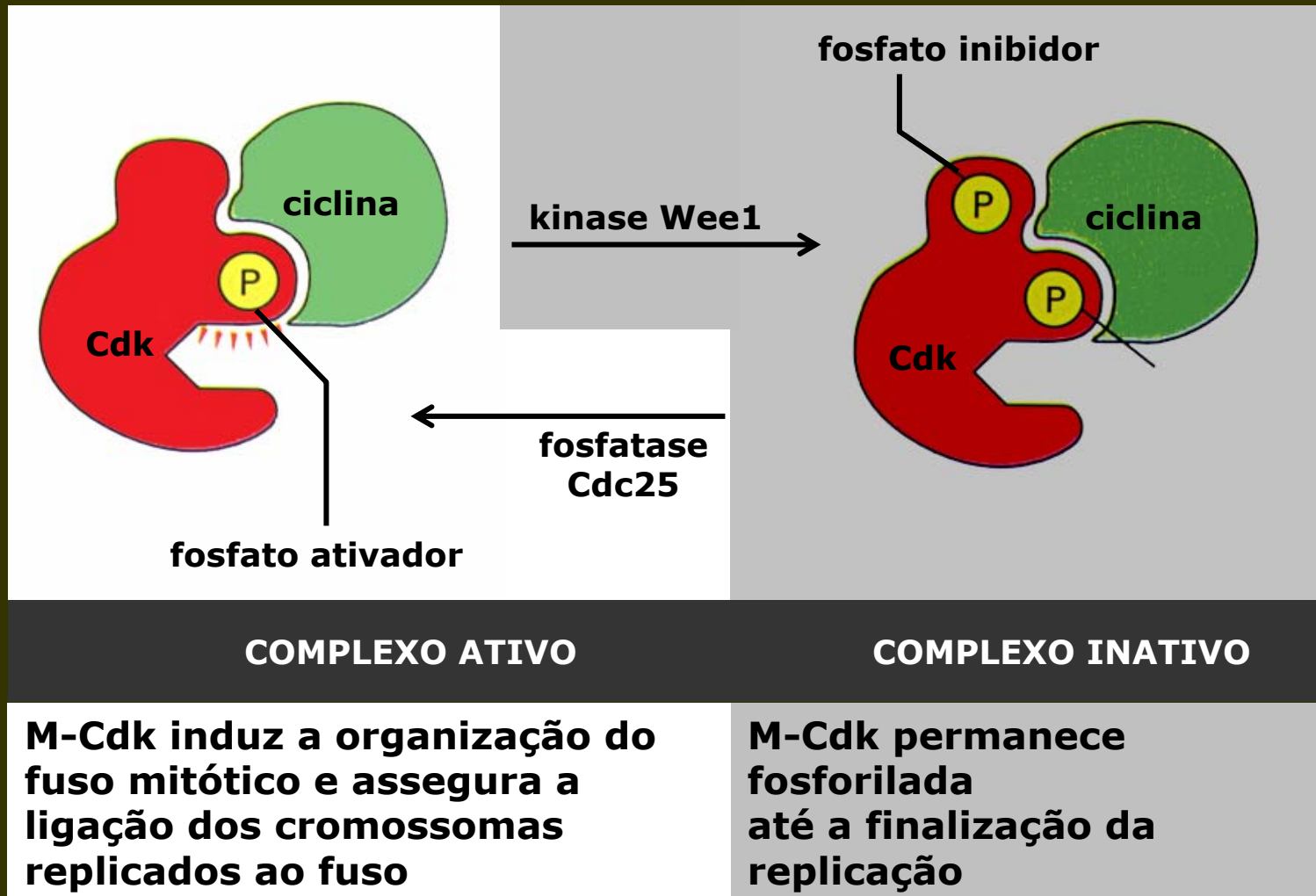
Todo o DNA foi replicado?

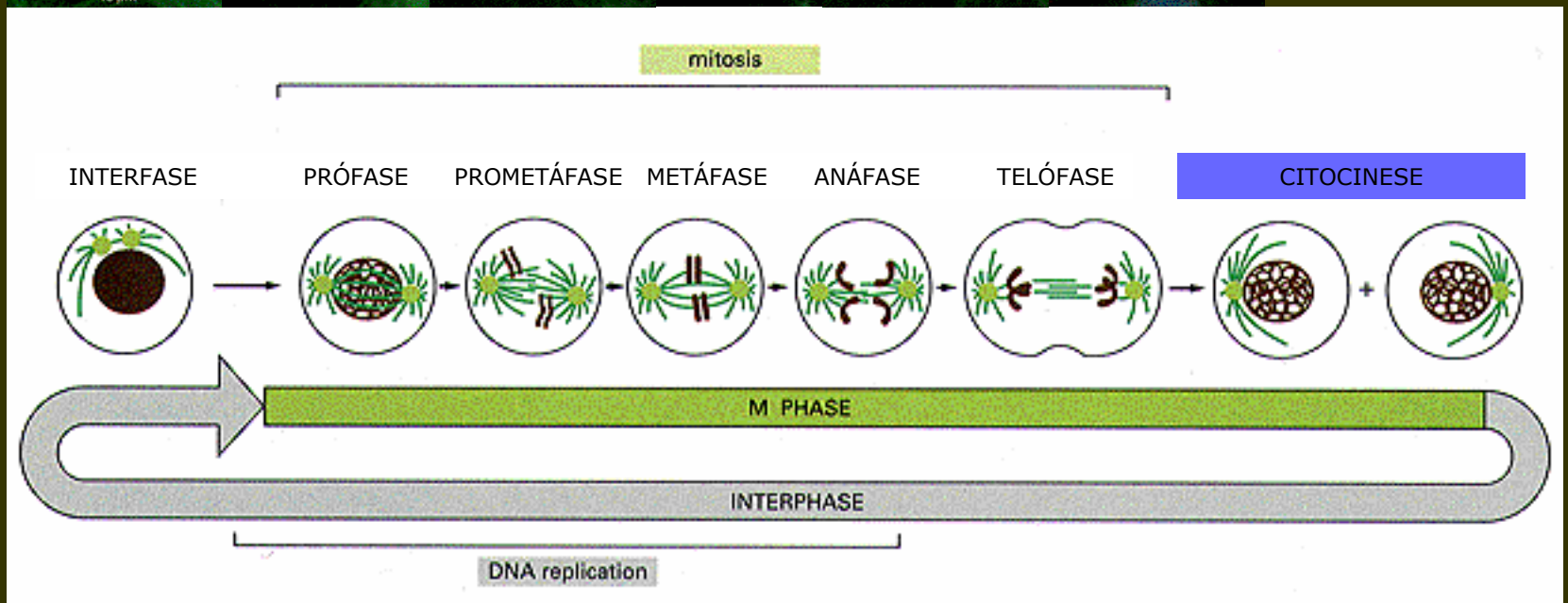
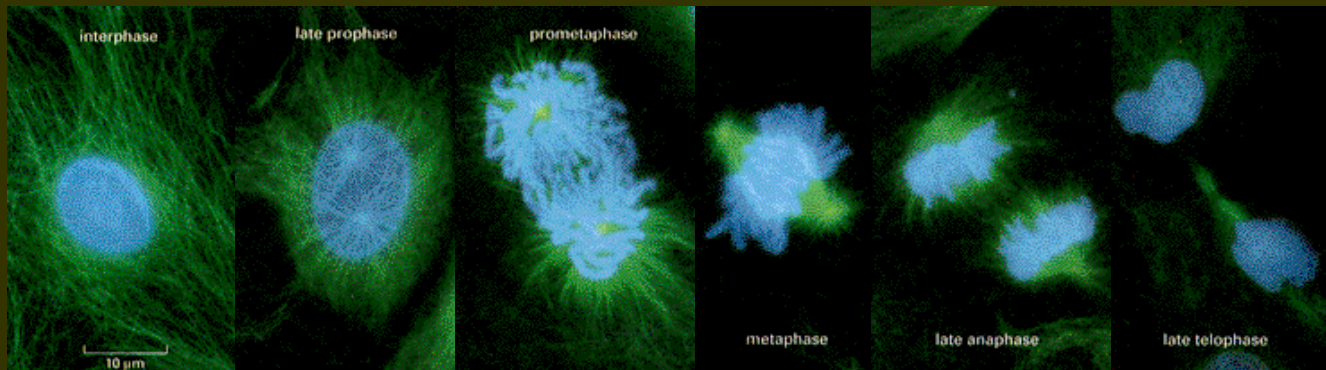
A célula cresceu o suficiente?

**ENTRADA EM M**



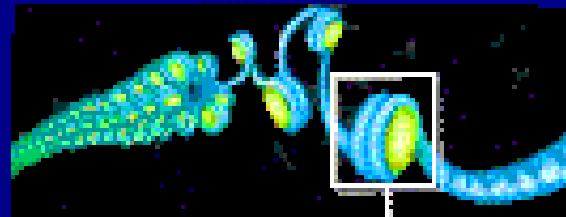
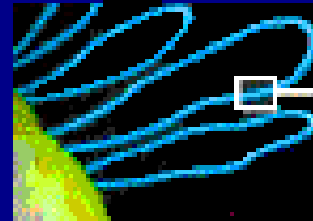
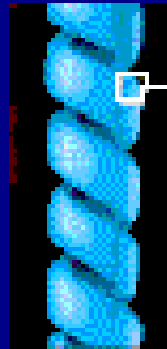
## O sítio da fosforilação muda a função e as Cdks podem ser inativadas



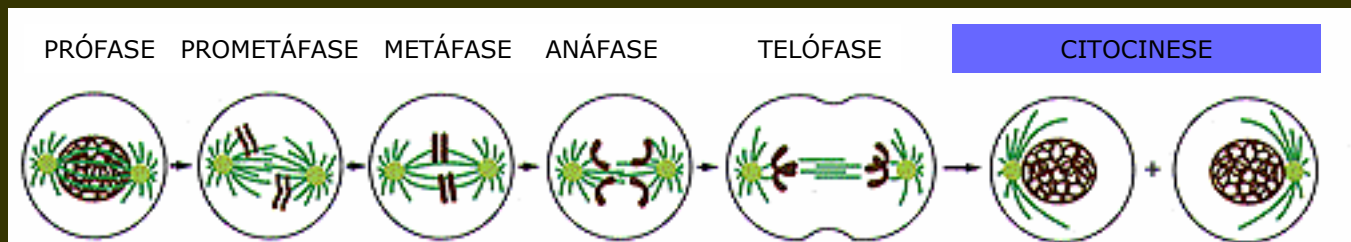




## PRÓFASE



- condensação dos cromossomas
- despolimerização da lâmina nuclear (desfosforilação de laminas)
- início da formação do fuso







ADENINA

GUANINA

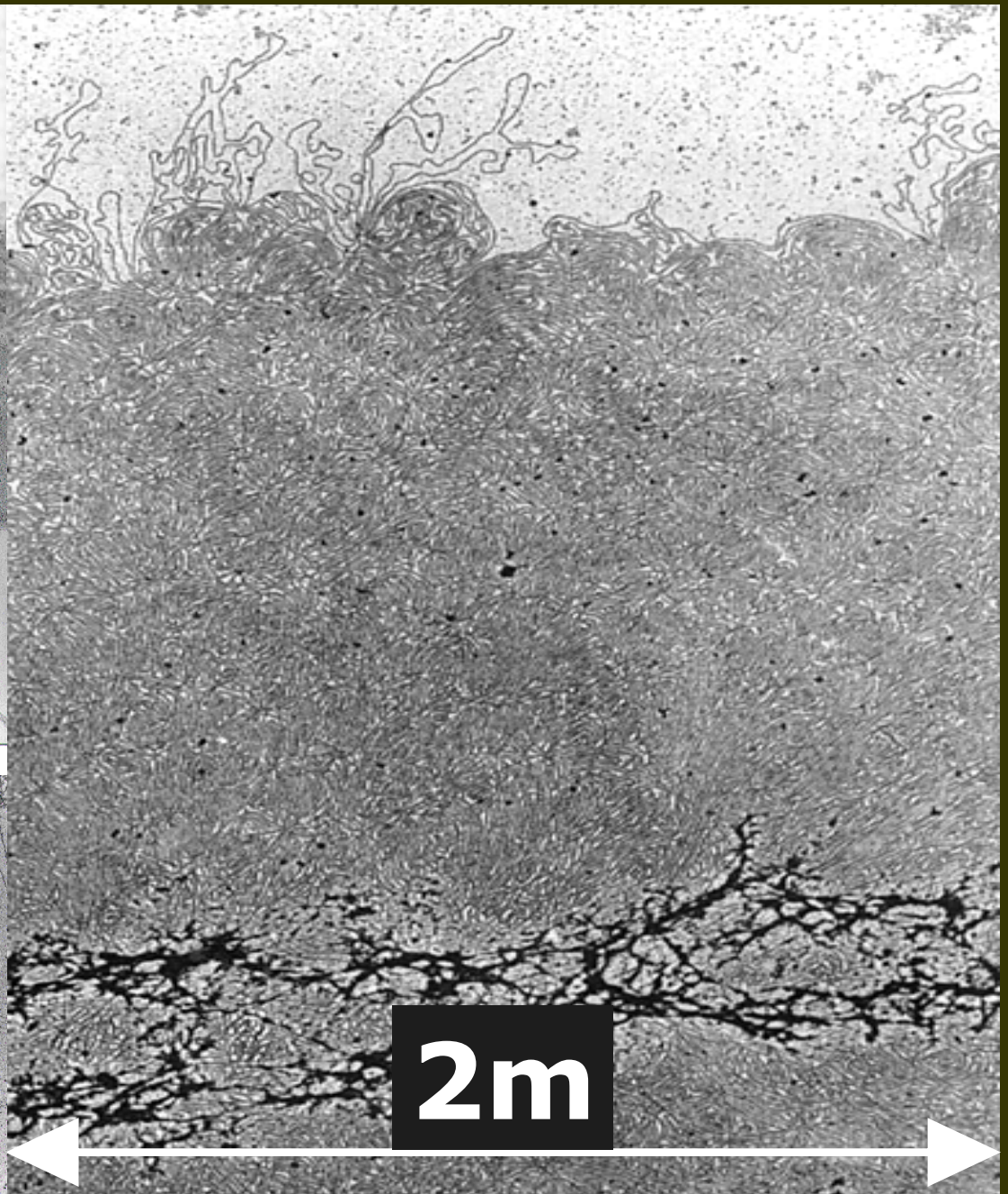
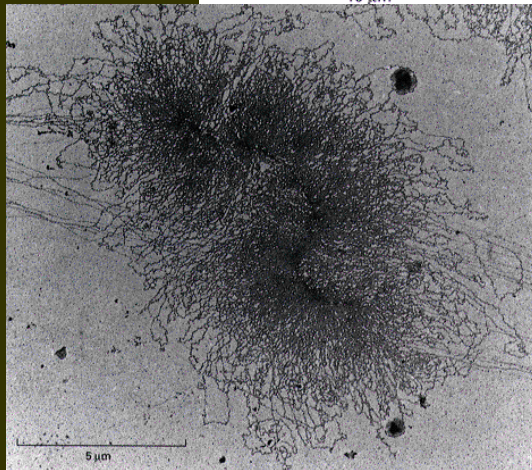
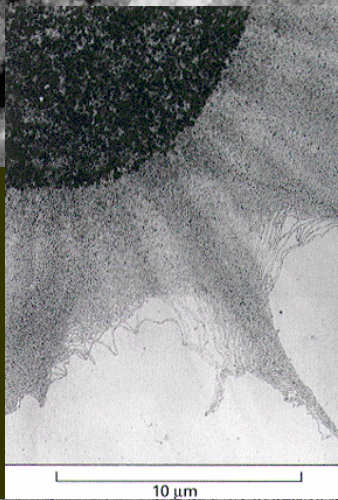
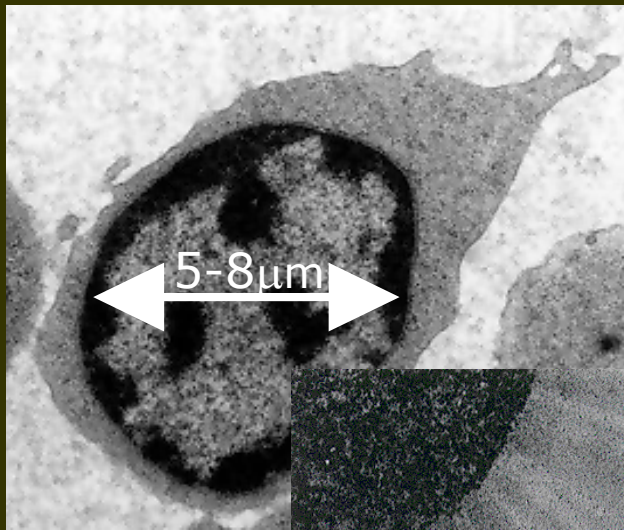
CITOSINA

TIMINA

1st position (5' end) ↓	2nd position				3rd position (3' end) ↓
U	C	A	G		
U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr STOP STOP	Cys Cys STOP Trp	U C A G
C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gln Gln	Arg Arg Arg Arg	U C A G
A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	U C A G
G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G

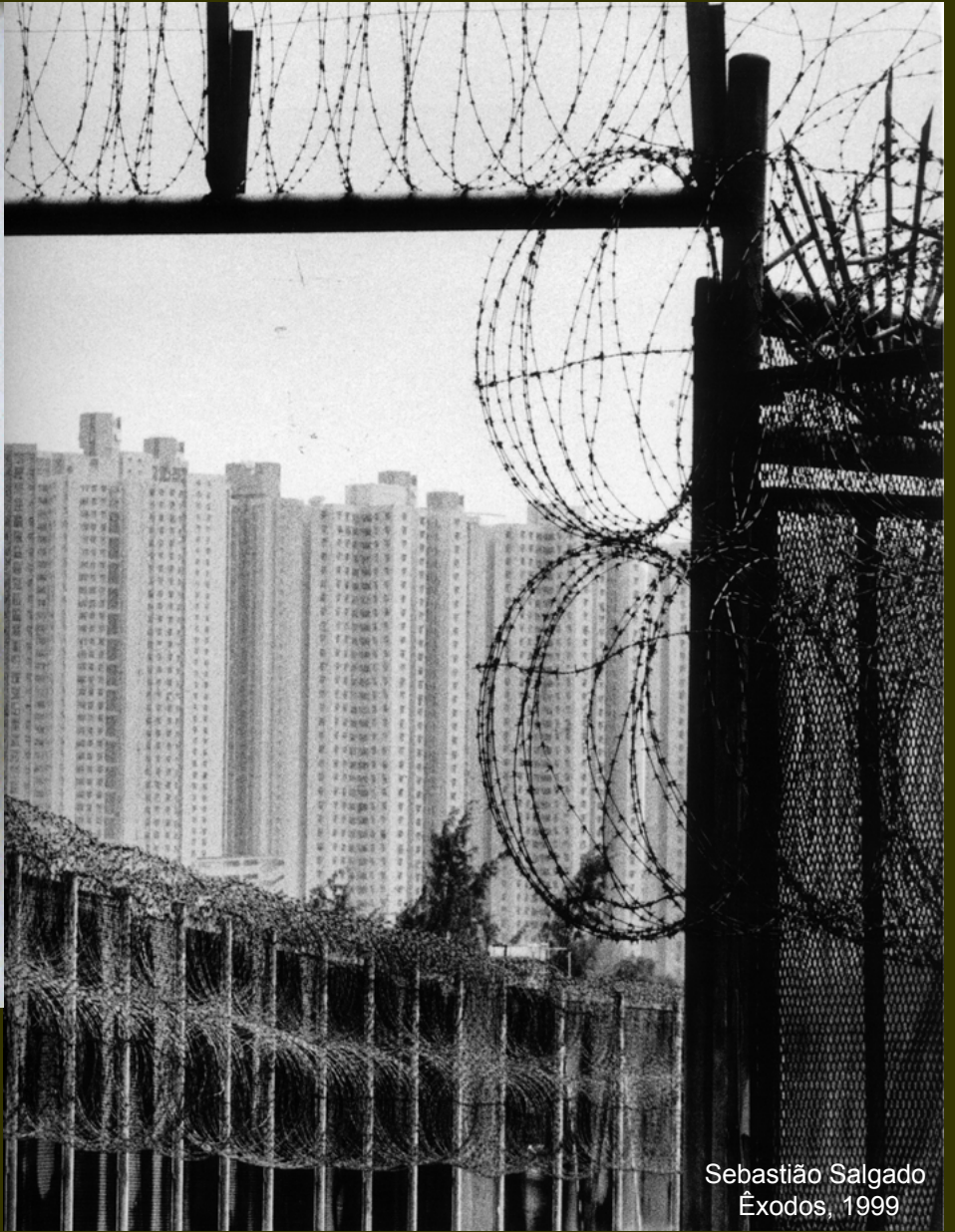




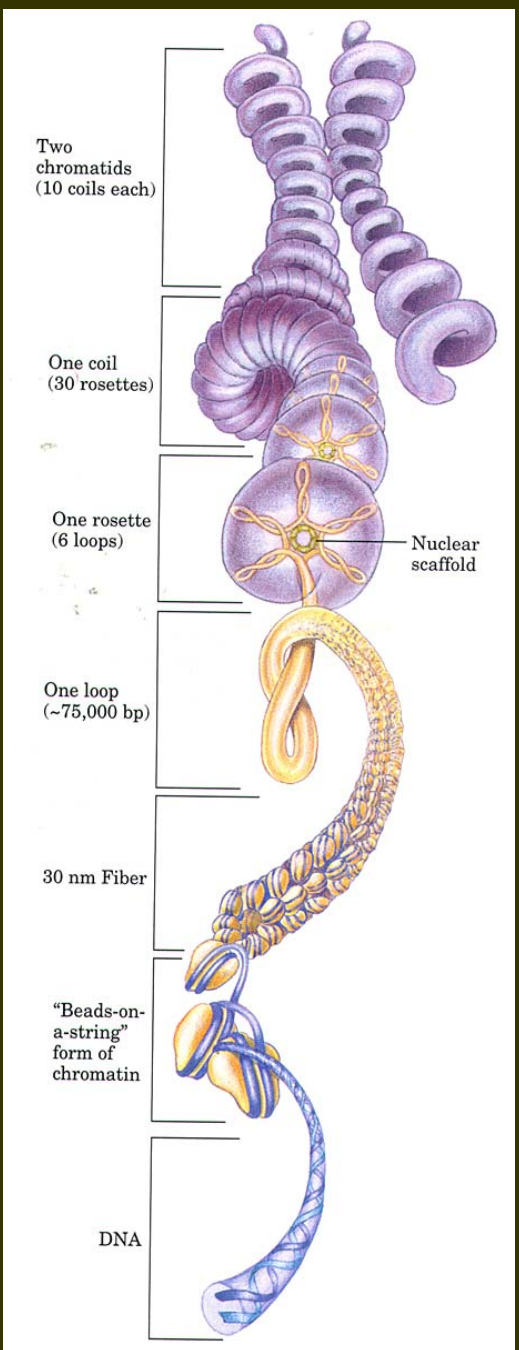


Sebastião Salgado  
Êxodos, 1999

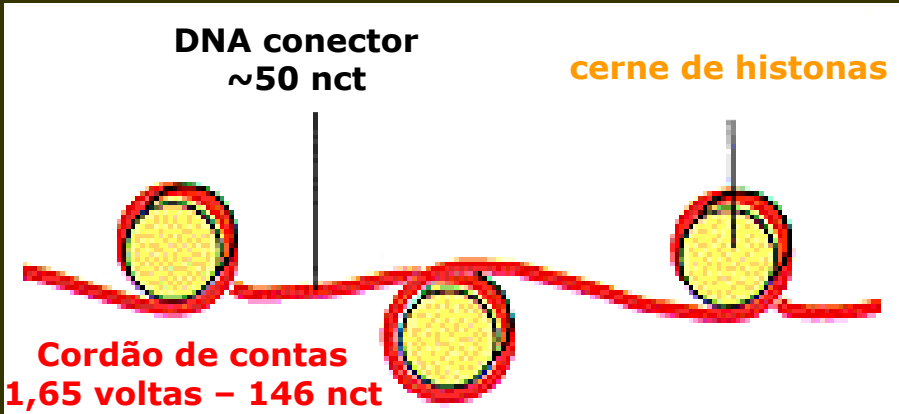




Sebastião Salgado  
Êxodos, 1999



# 1º nível de compactação (~ 10x):



# NUCLEOSSOMO

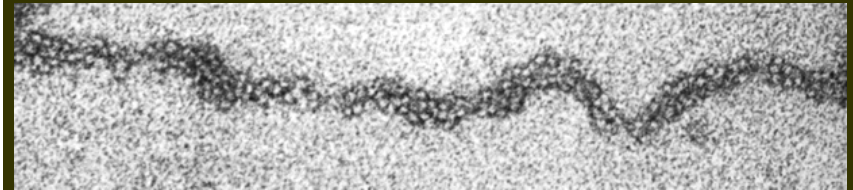
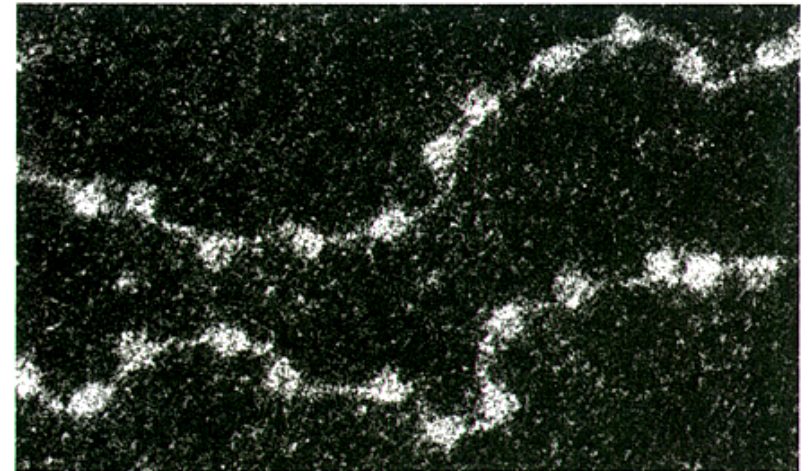
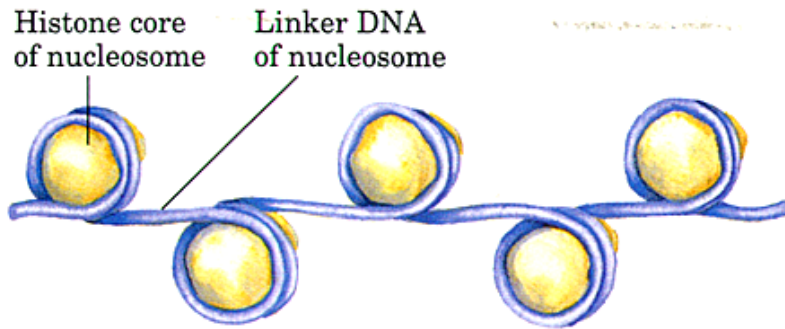


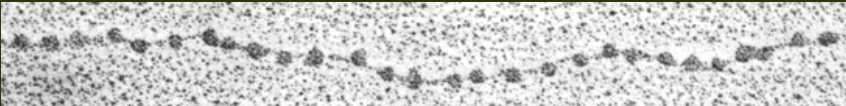
figure 24-23

**Nucleosomes.** Regularly spaced nucleosomes consist of histone complexes bound to DNA. (a) Schematic illustration and (b) electron micrograph.



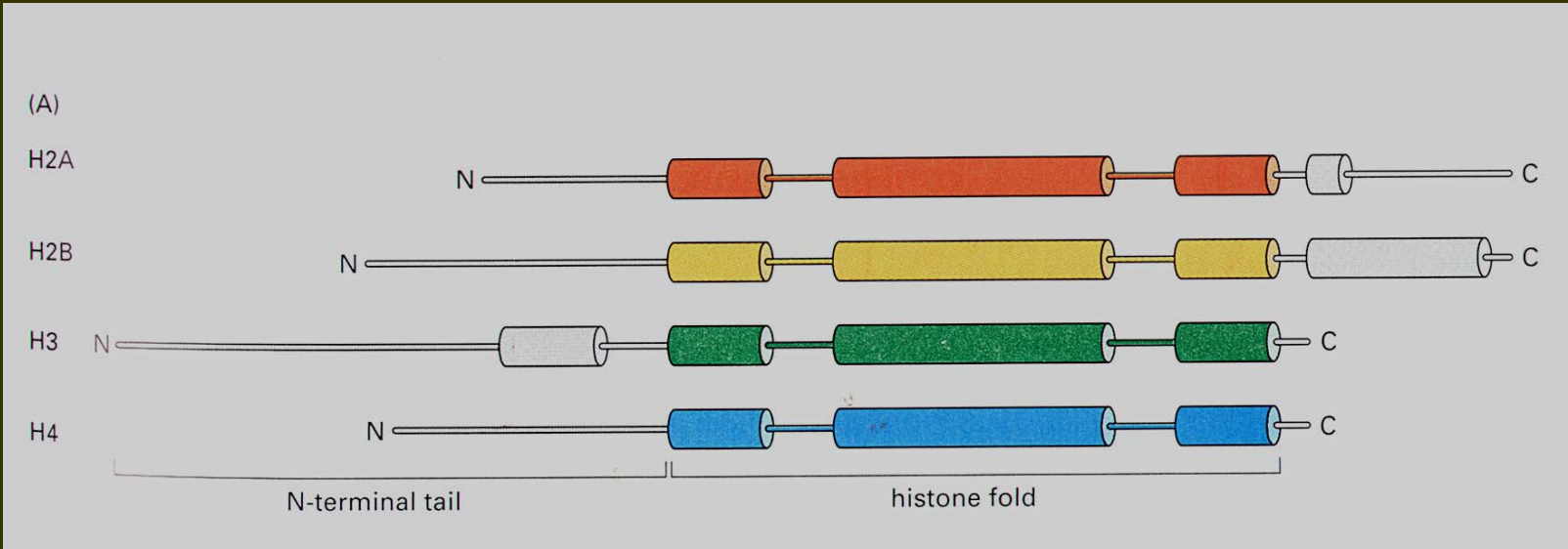
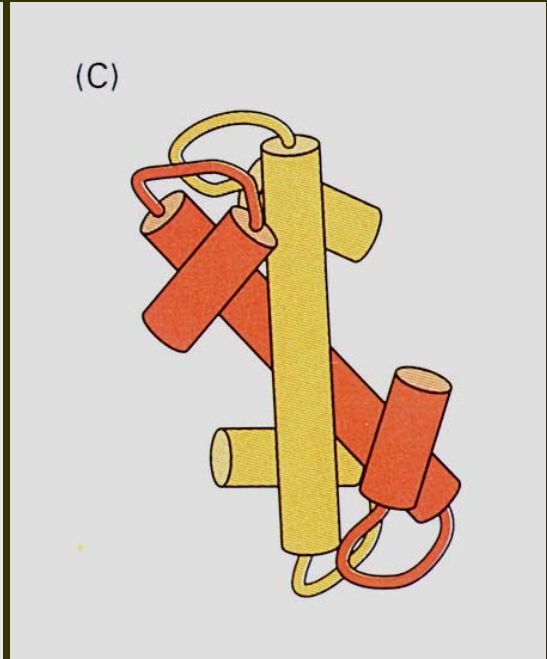
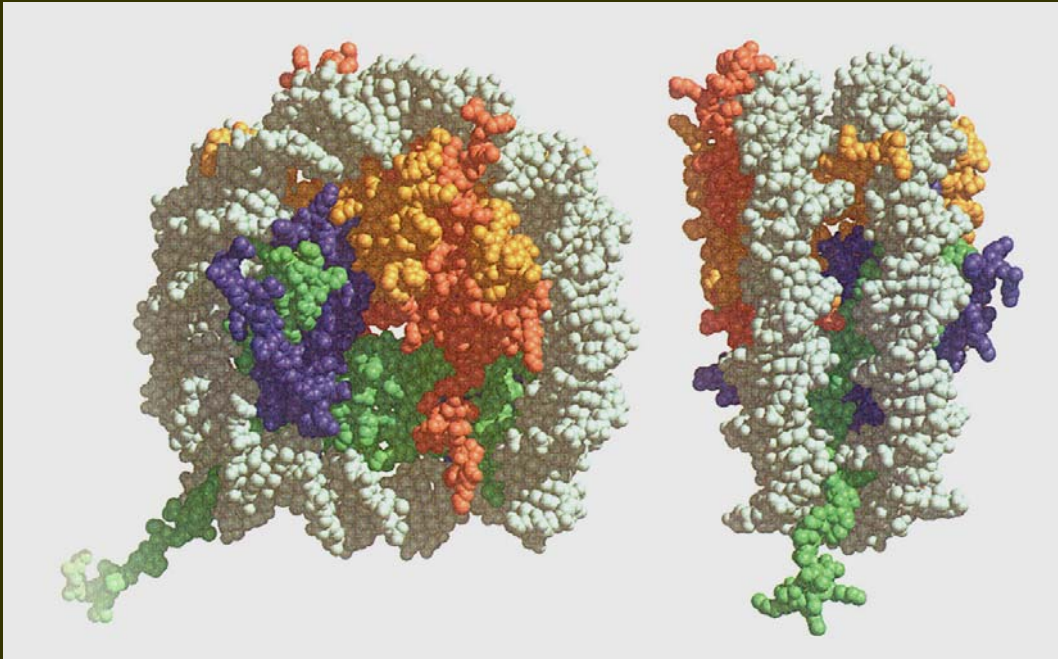
50 nm

# Tipos e Propriedades das Histonas

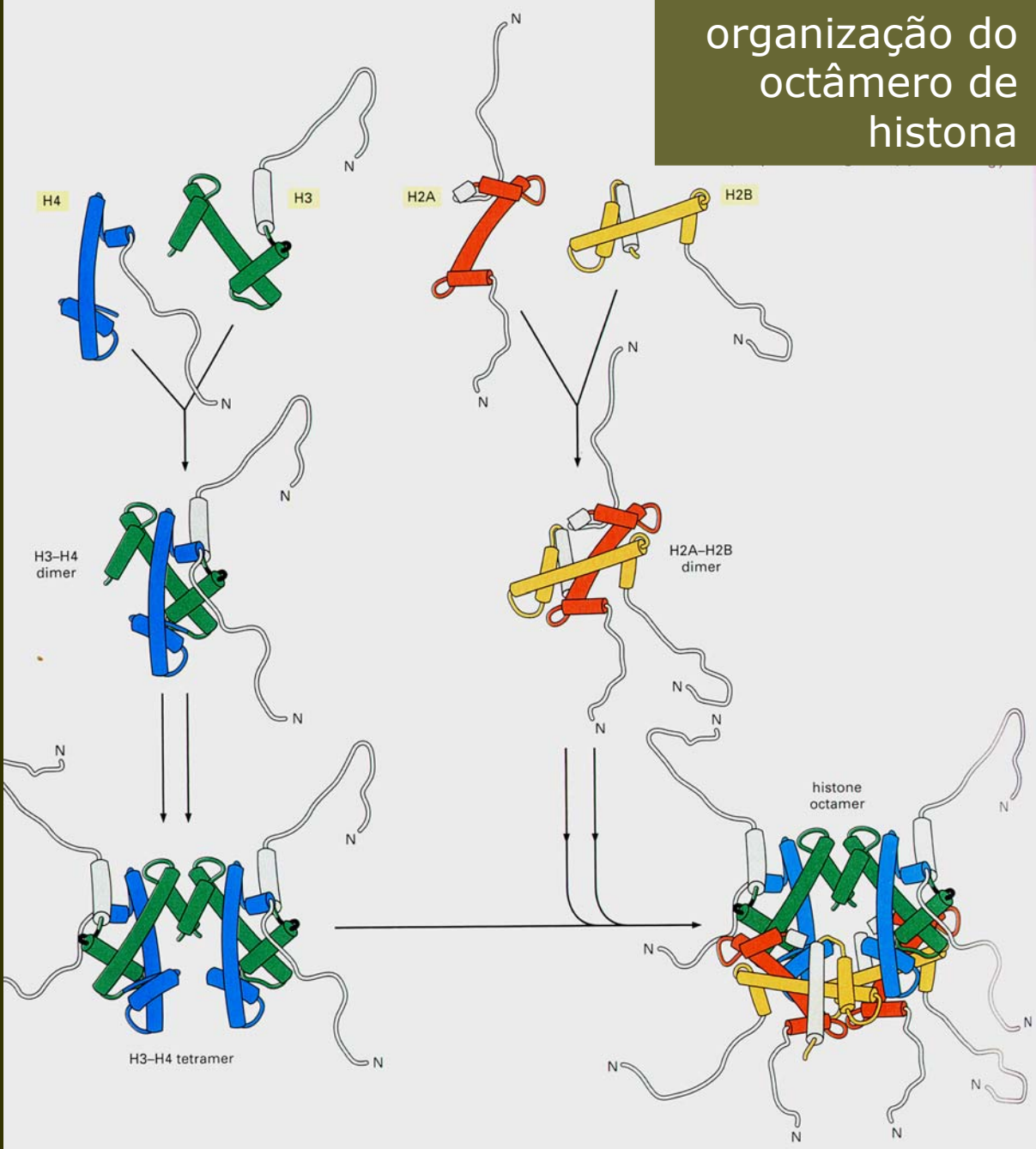


Conteúdo de AA básicos (% do total)

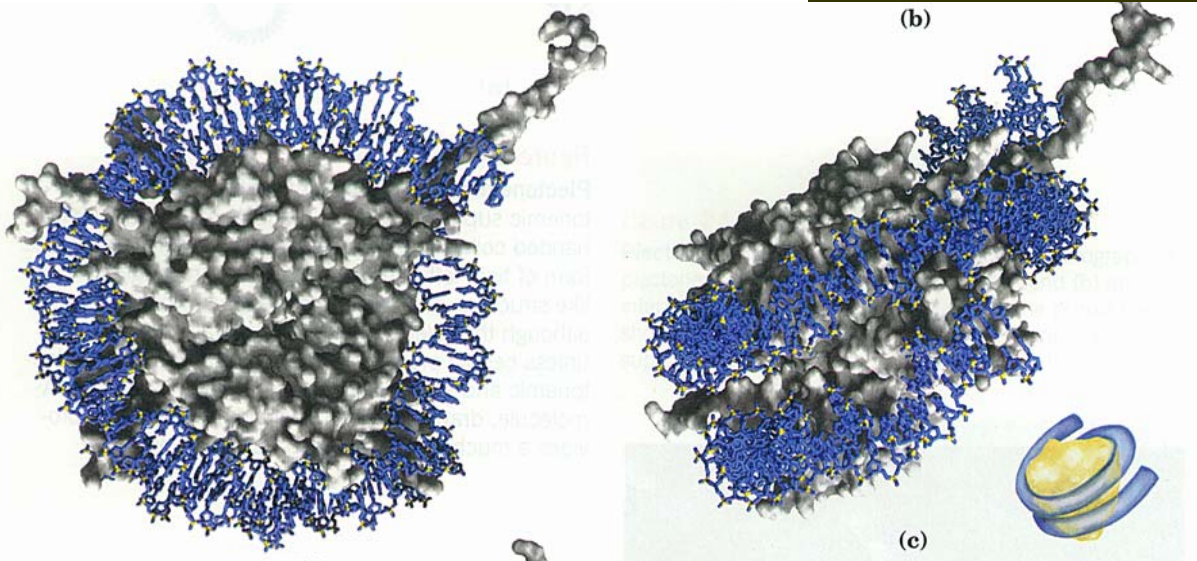
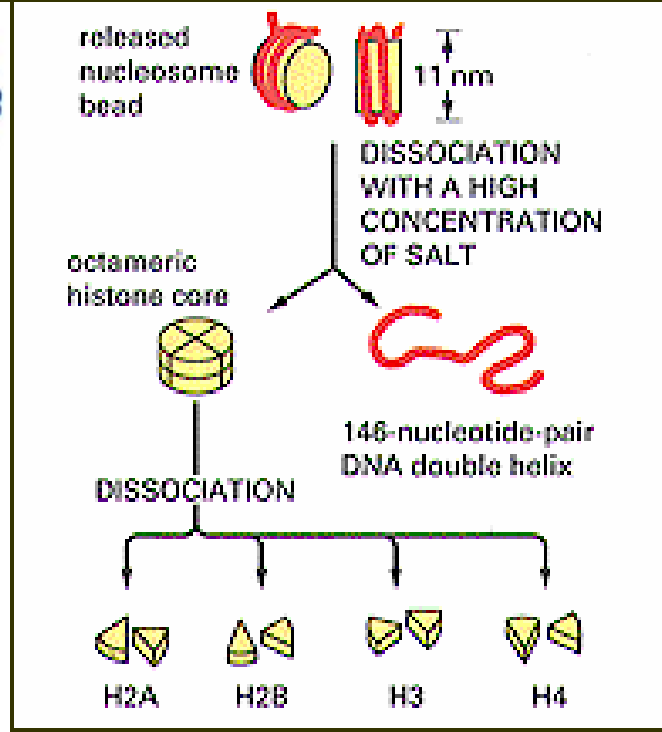
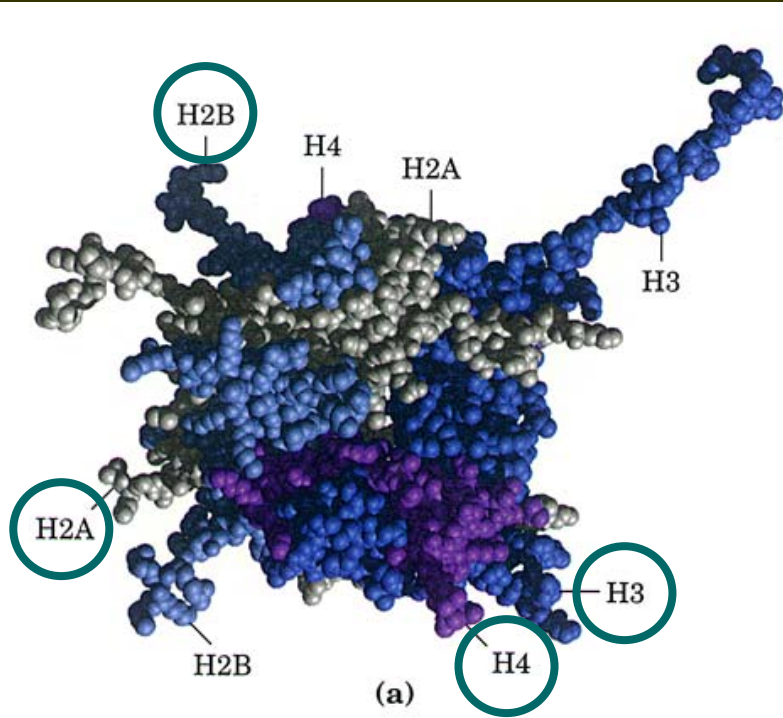
Histona	PM	# resíduos de AA	Lisina	Arginina
H1	21.130	223	29,5	1,3
H2A	13.960	129	10,9	9,3
H2B	13.774	125	16,0	6,4
H3	15.273	135	9,6	13,3
H4	11.236	102	10,8	13,7



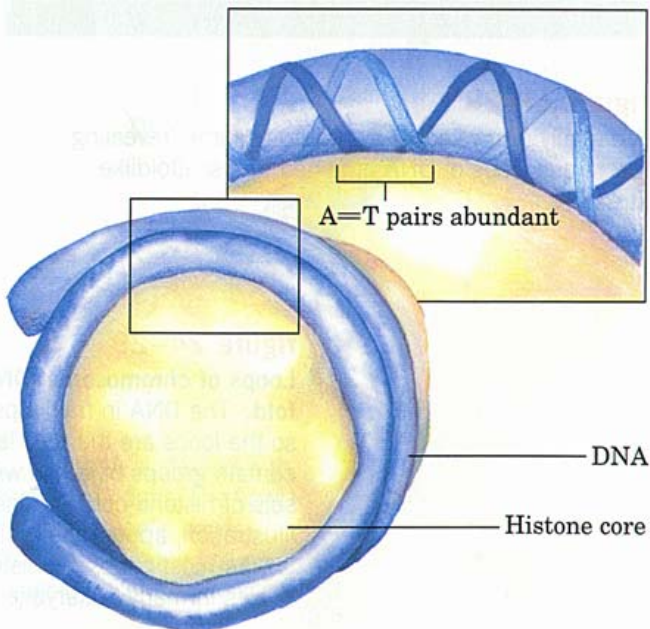
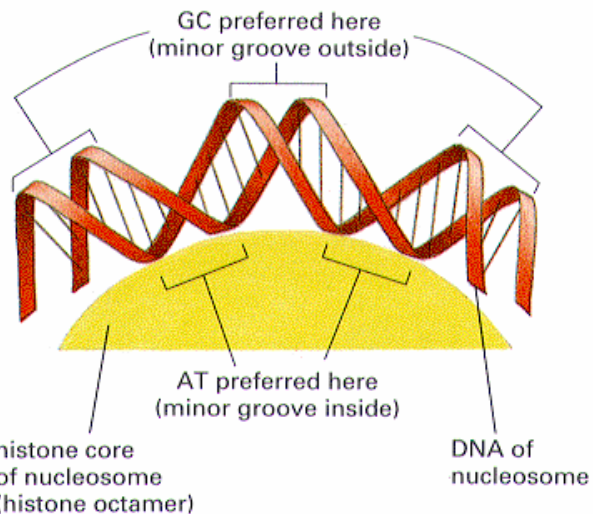
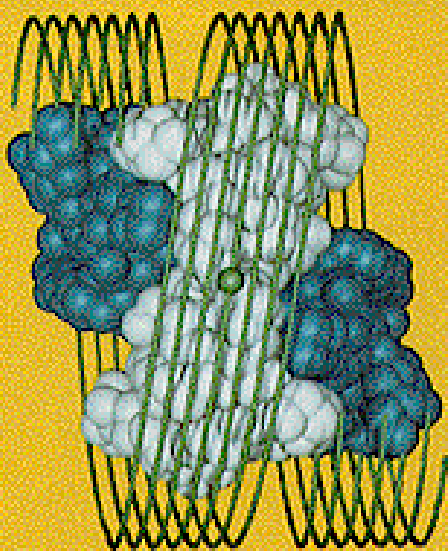
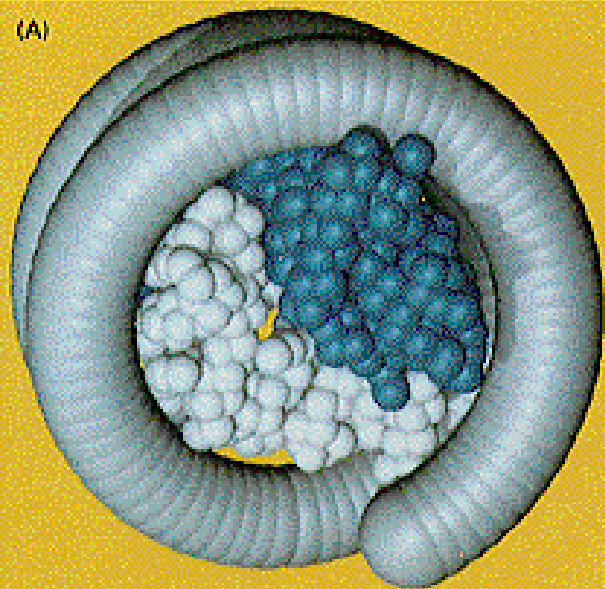
organização do octâmero de histona







(A)



1 S amino terminus

G  
R  
G  
K ⇌ acetyl

G  
G  
K ⇌ acetyl

G  
L  
G  
K ⇌ acetyl

G  
G  
A  
K ⇌ acetyl

R  
H  
R  
K

V L R D N I Q G I

V G G R R A L R R I A P K T

K R I S G L I Y E E T R G V L K V F

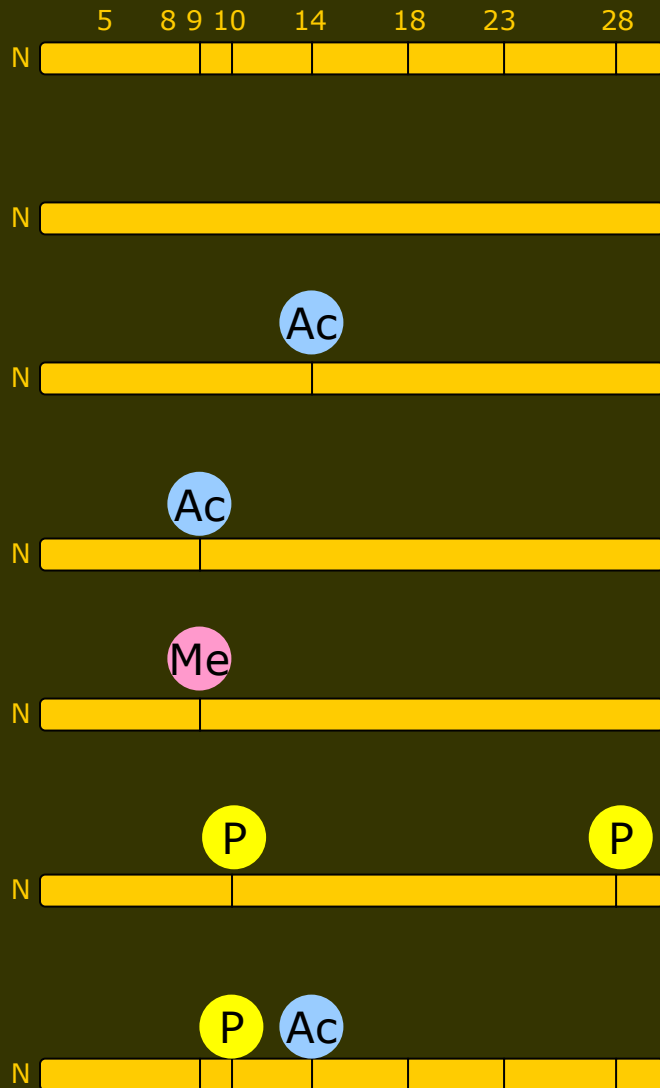
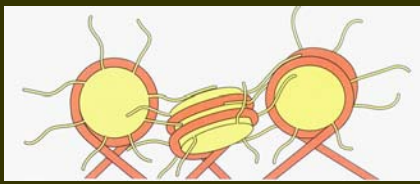
E T Y T V A D R I V N E L

H A K R K T V T A M D V V Y A L K R Q

F G Y L T R G

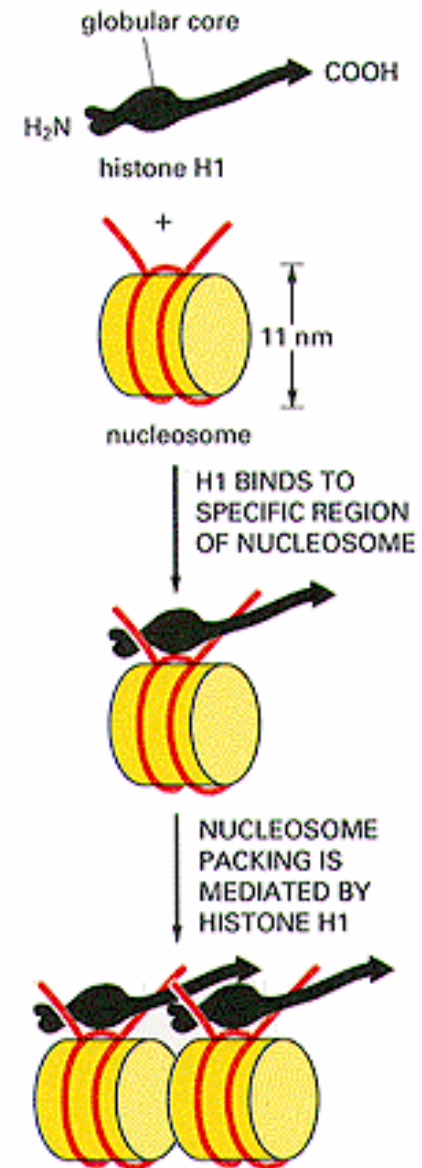
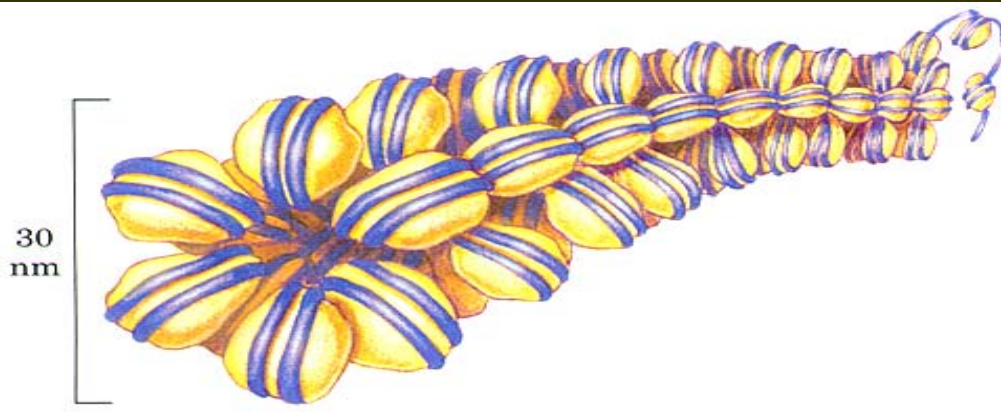
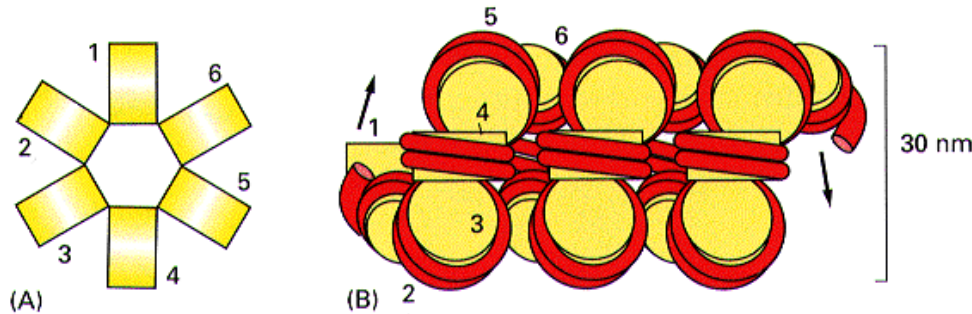
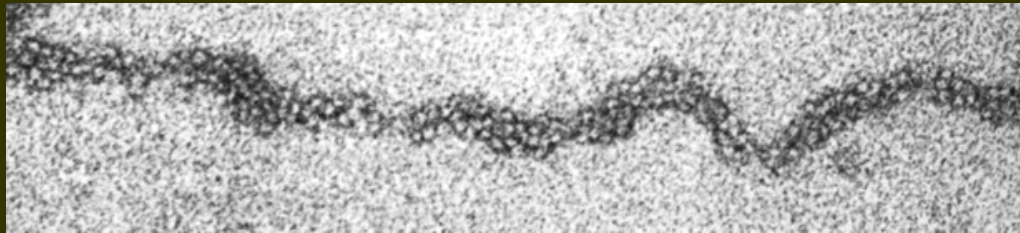
G  
G 102

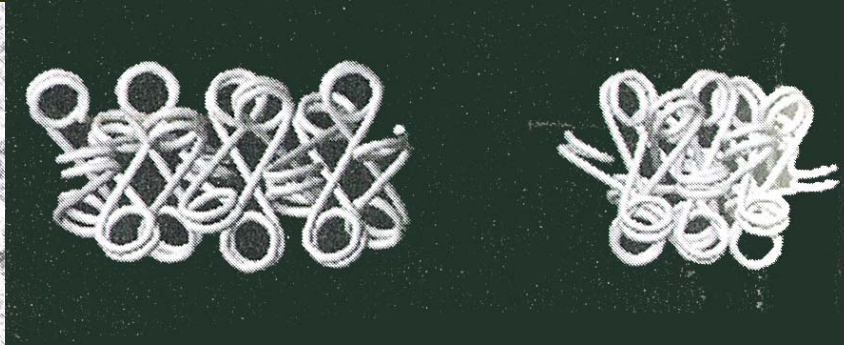
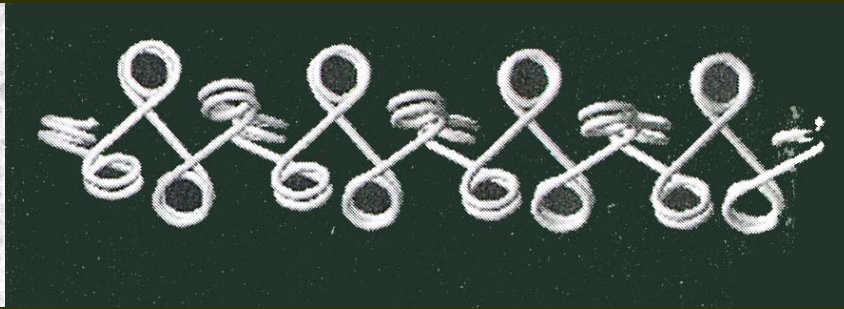
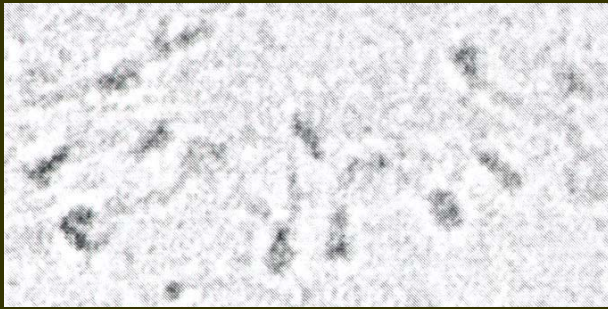
carboxyl terminus



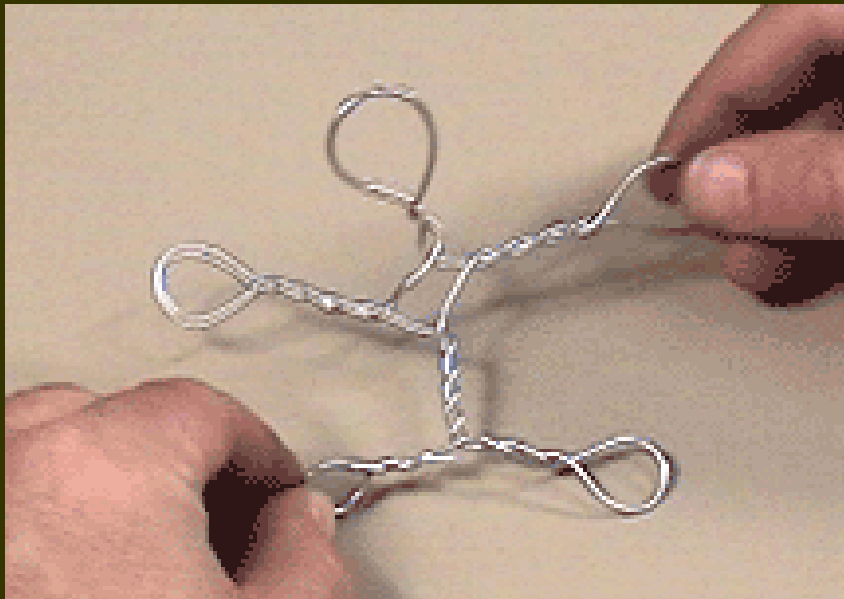
<b>modificação histona H3</b>	<b>“significado”</b>
nenhuma	silenciamento gênico?
acetilação	expressão gênica
acetilação	deposição de histona
metilação	silenciamento/ heterocromatina
fosforilação	mitose/meiose
fosforilação/acetilação	expressão gênica

## 2º nível de compactação: **fibra de 30nm** ~ 100x

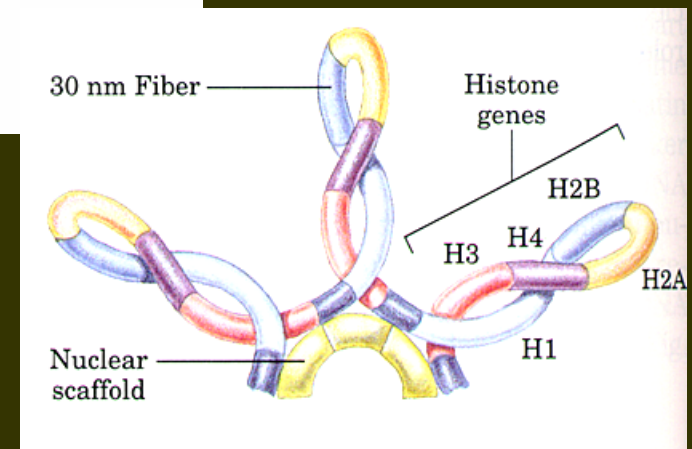
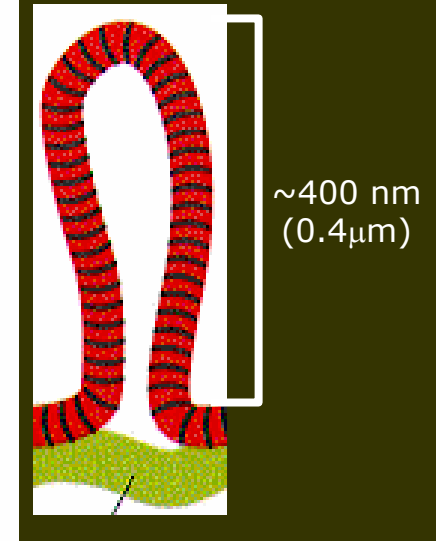
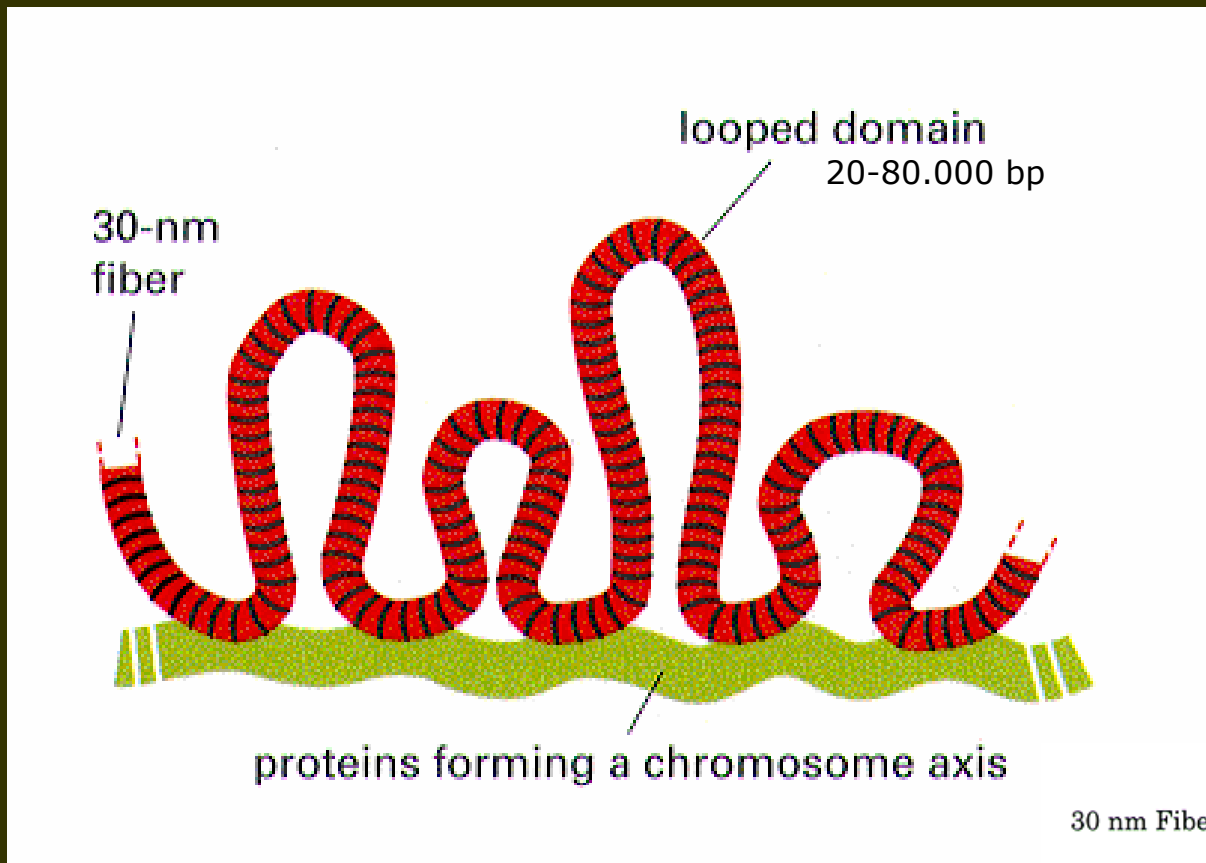




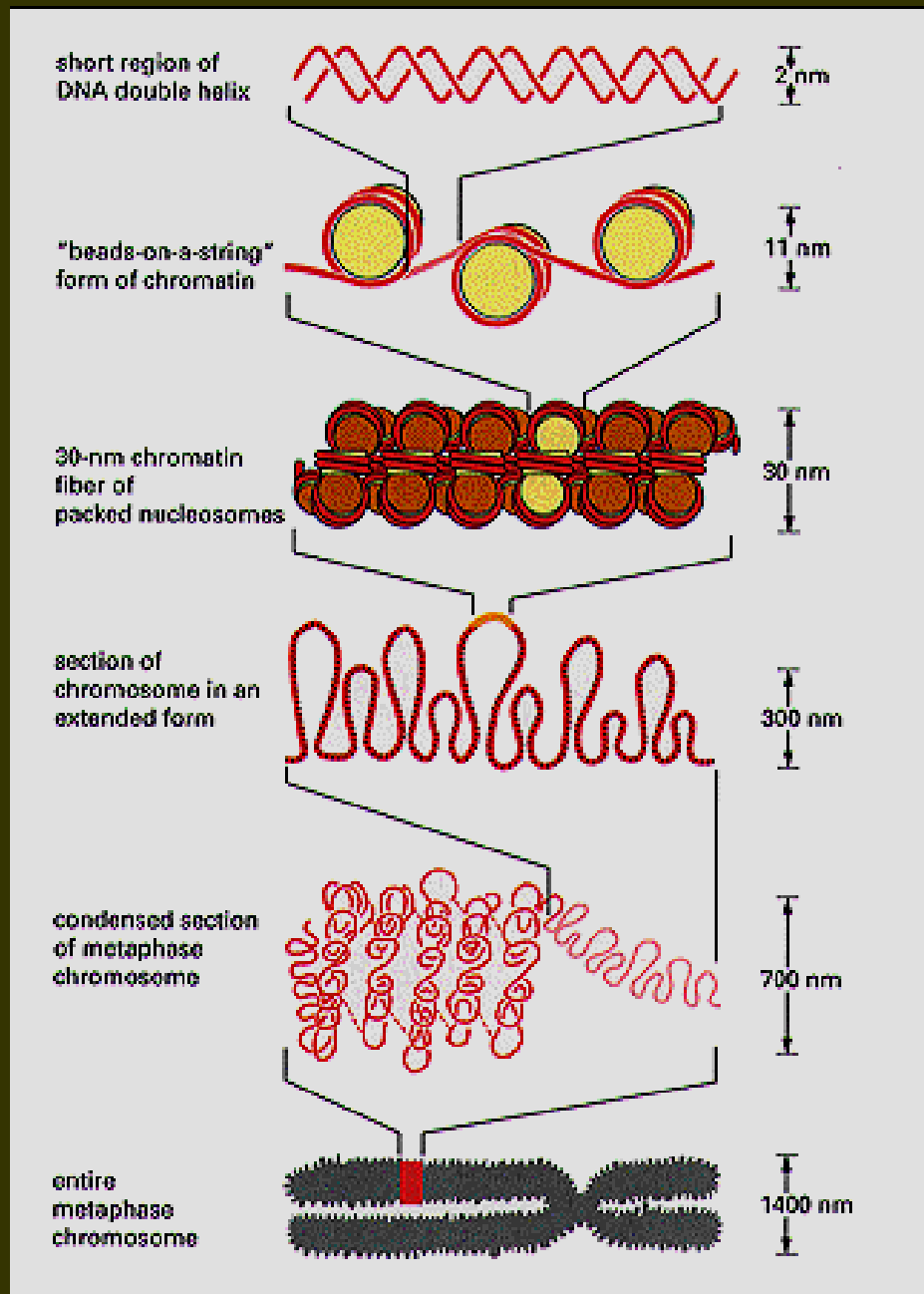
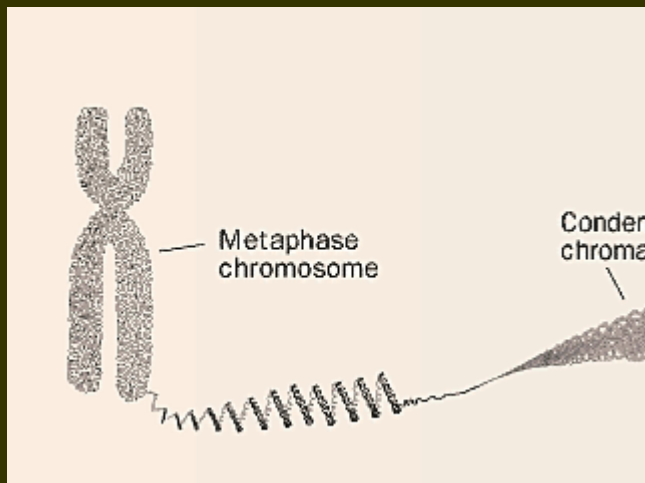
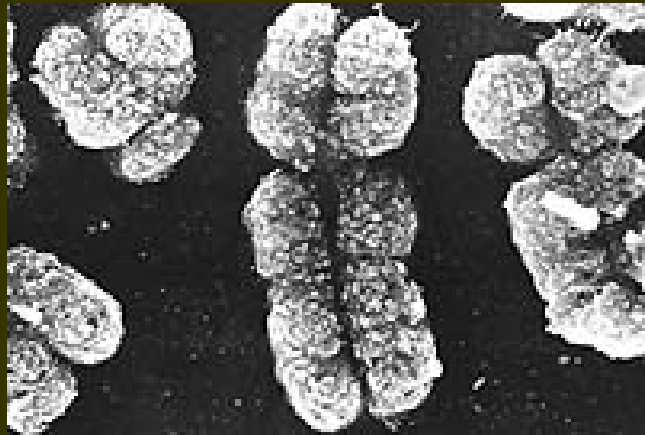
Variações do modelo zig-zag para a fibra de 30nm

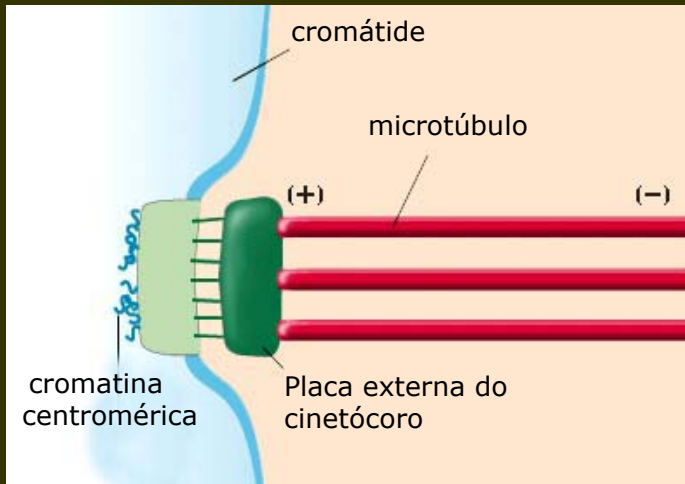


# 3º nível de compactação: **domínio de alças**



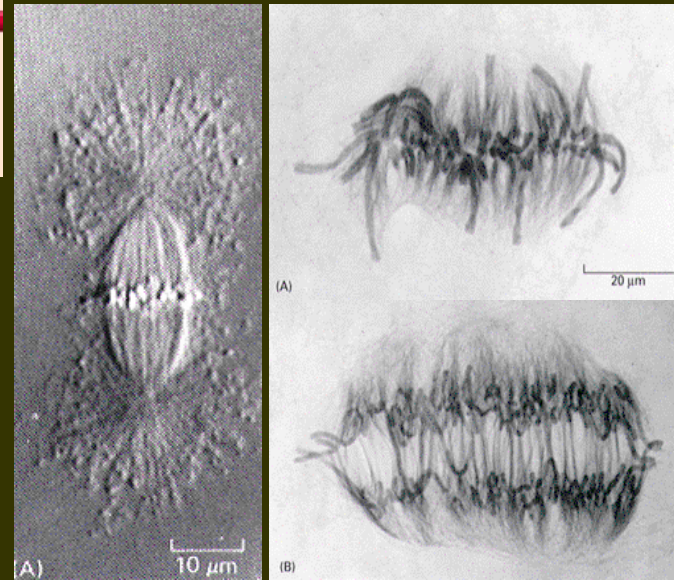
# cromossomo mitótico





## anáfase

- encurtamento das fibras cinetocóricas
- migração das cromátides para polos opostos

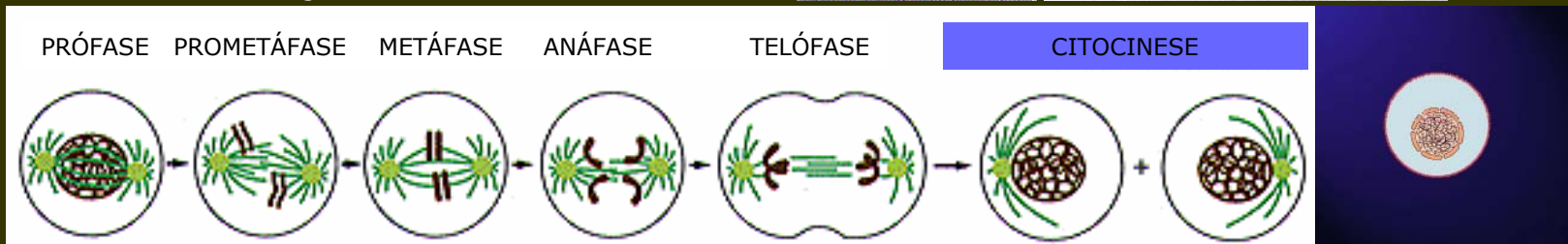


## metáfase

- alinhamento no equador
- formação da placa metafásica

## telófase

- formação do anel contrátil



## citocinese

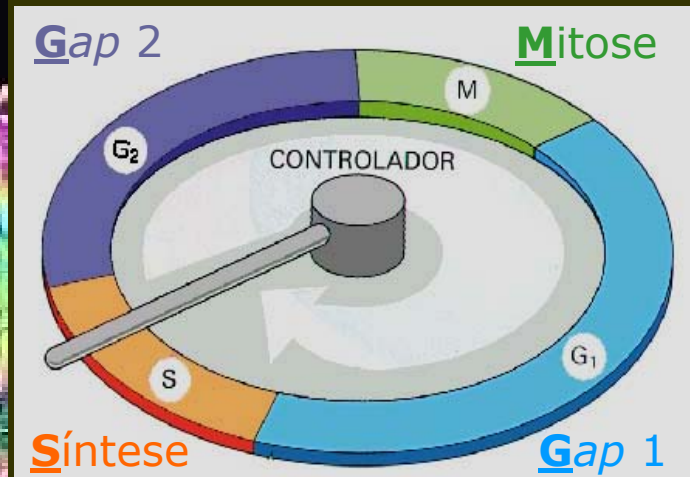
- descondensação dos cromossomas



# sistema de controle do ciclo celular



- tempo de cada evento
- ordem de entrada dos eventos



- cada evento ocorre uma única vez
- obrigatoriedade do término do evento
- checagem das etapas
- adaptabilidade dos eventos ao meio

*Cada tumor é um clone celular anormal que se formou por sucessivas alterações no DNA*

O acúmulo de mutações é um processo lento

Os genes que participam da formação de tumores são principalmente aqueles envolvidos com o controle do ciclo celular, reparação do DNA danificado e apoptose

## Células cancerosas desobedecem aos controles sociais de proliferação e sobrevivência celular

### **Genes de proliferação** (proteínas da divisão)

proto-oncogene = gene normal

*oncogene* = gene mutante

- são dominantes: basta uma cópia

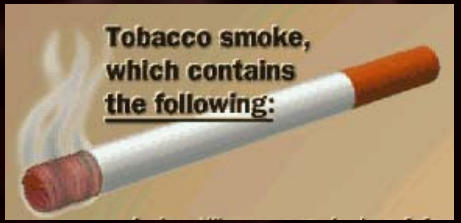
### **Genes de anti-proliferação** (proteínas de freio da divisão)

*genes supressores tumorais (anti-oncogenes)*

- codificam proteínas que mantêm as células em  $G_0$
- são recessivos: o efeito cancerígeno só surge quando eles estão ausentes ou são defeituosos nos dois cromossomas

**O DNA pode ser alterado por diversos agentes cancerígenos. A propriedade comum a todos é causar dano ao genoma celular.**

<b>Carcinógeno químico</b>	<b>Órgãos afetados</b>
Acrilonitrila	Cólon, pulmão
Derivados de anilina	Bexiga
Compostos arsênicos	Pulmão, pele
Asbesto	Pulmão, mesotélio
Benzeno	Leucemia
Sais de Cadmio	Próstata, pulmão
Tetracloroeto de carbono	Fígado
Dietilestivestrol	Útero, vagina
Chumbo	Rim
Gás mostarda	Pulmão, laringe
A-naftilamina	Bexiga
Pesticidas organoclorados	Fígado
Radon	Pulmão
Fuligem e alcatrão	Pele, pulmão, bexiga
Cloreto de vinil	Fígado, pulmão, cérebro



Tobacco smoke,  
which contains  
the following:

- Aminostilbene
- Arsenic
- Benzanthracene
- benzapyrene
- benzene
- $\mu$ benzolfluoranthene
- benzocphenanthrene
- benzofluoranthene
- cadmium
- chrysene
- dibenzacanthracene
- dibenzoaeflouranthene
- dibenzocgcarbazon
- NdibutylNitrosamine
- 23dimethylchrysene
- Smethylfluoranthene
- $\alpha$ naphtylamine
- nickel compounds
- Nnitrosodimethylamine
- Nnitrosomethylethylamine
- polonium210
- Nnitrodiethylamine
- Nnitrosonornicotine
- Nnityrosoanabasine
- Nnitrosopiperidine

## Proto-oncogenes

### Detecados com mutação em

neu	Adenocarcinoma de mama, ovário, estômago
N-myc	Neuroblastoma, carcinoma de pulmão
L-myc	Carcinoma de pulmão
H-ras	Carcinoma das vias urinárias, adenocarcinoma da tireóide, melanoma
src	Carcinoma de cólon
trk	Adenocarcinoma de tireóide
gip	Carcinoma de ovário, adenocarcinoma de adrenal

## Genes supressores

### Detecados em

RB	Retinoblastoma
p53	50% da totalidade dos tumores
p16	Adenocarcinoma do pâncreas
BRCA1	Tumores de mama (freqüente), Tumores do ovário (raro)
BRCA2	Tumores de mama
APC	Carcinoma do cólon
VHL	Carcinoma do rim, hemangioblastoma