

## O Ciclo da Divisão Celular

"Onde surge uma célula, existia uma célula anteriormente, assim como os animais só podem surgir de animais, e as plantas, de plantas". Essa *doutrina celular*, proposta pelo patologista alemão Rudolf Virchow, em 1858, carrega consigo uma mensagem profunda para a continuidade da vida. As células são geradas a partir de células, e a única maneira de obter mais células é pela divisão daquelas que já existem. Todos os organismos vivos, desde a bactéria unicelular até o mamífero multicelular, são produtos de ciclos repetidos de crescimento e de divisão celular desde o início da vida há mais de três bilhões de anos.

Uma célula se reproduz realizando uma sequência ordenada de eventos nos quais ela duplica seu conteúdo e então se divide em duas. Esse ciclo de duplicação e divisão, conhecido como **ciclo celular**, é o principal mecanismo pelo qual todos os seres vivos se reproduzem. Os detalhes do ciclo celular variam de organismo para organismo e ocorrem em diferentes momentos na vida de um determinado organismo. Nos organismos unicelulares, como bactérias e leveduras, cada divisão celular produz um organismo novo completo, e vários ciclos de divisão celular são necessários para produzir um novo organismo multicelular a partir de um óvulo fertilizado. Entretanto, certas características do ciclo celular são universais, uma vez que permitem que cada célula realize sua tarefa mais importante – copiar e passar adiante a sua informação genética para a próxima geração de células. Para produzir duas células-filhas geneticamente idênticas, o DNA em cada cromossomo deve ser replicado fielmente, e os cromossomos replicados devem então ser primorosamente distribuídos, ou *segregados*, para dentro das duas células-filhas, de modo que cada célula receba uma cópia completa de todo o genoma (Figura 18-1). A maioria das células também deve duplicar as suas outras macromoléculas e organelas e duplicar de tamanho antes de dividir-se; senão, a cada vez em que elas se dividissem, ficariam menores e menores. Assim, para manter o seu tamanho, as células em divisão devem coordenar o seu crescimento com a sua divisão.

VISÃO GERAL DO CICLO CELULAR

O SISTEMA DE CONTROLE DO CICLO CELULAR

FASE S

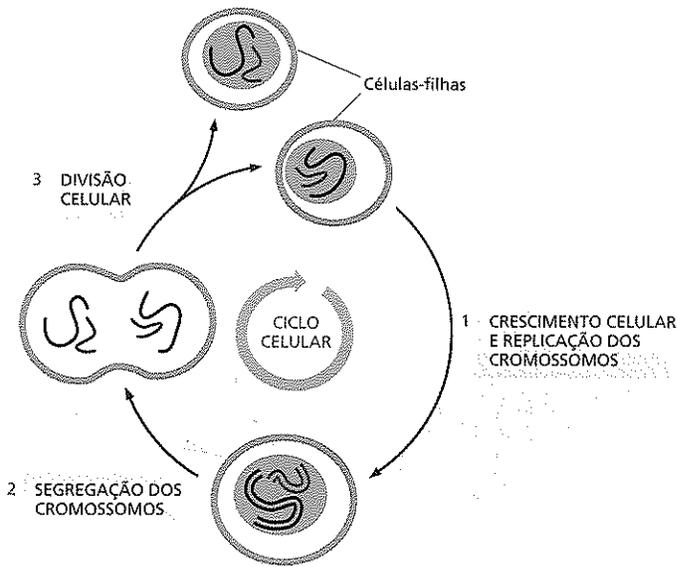
FASE M

MITOSE

CITOCINESE

CONTROLE DO NÚMERO E DO TAMANHO DE CÉLULAS

Figura 18-1 As células se reproduzem pela duplicação do seu conteúdo e pela divisão em duas, um processo chamado de ciclo de divisão celular ou ciclo celular. A divisão de uma célula eucariótica hipotética com dois cromossomos é mostrada para ilustrar como cada ciclo celular produz duas células-filhas geneticamente idênticas. Cada célula-filha pode dividir-se novamente pela passagem por outro ciclo celular.



### QUESTÃO 18-1

Considere a seguinte frase: "Todas as células de hoje se originaram por uma série ininterrupta de divisões celulares, desde a primeira divisão celular". Isso está estritamente correto?

Para explicar como as células se reproduzem, devemos considerar três questões principais: (1) Como as células duplicam o seu conteúdo? (2) Como elas repartem o conteúdo duplicado e se separam em duas? (3) Como elas coordenam toda a maquinaria que é necessária para esses dois processos? O primeiro problema é discutido em outro lugar neste livro: no Capítulo 6, discutimos como o DNA é replicado, e nos Capítulos 7, 11, 15 e 17, descreveremos como a célula eucariótica produz outros componentes, como as proteínas, as membranas, as organelas e os filamentos do citoesqueleto. Neste capítulo, consideraremos o segundo e o terceiro problema: como uma célula eucariótica segrega seu conteúdo duplicado para produzir duas células-filhas e como ela coordena as várias etapas desse ciclo reprodutivo.

Começaremos com uma visão geral sobre os eventos que ocorrem durante o ciclo celular. Então, descreveremos o complexo sistema de proteínas reguladoras, chamado de *sistema de controle do ciclo celular*, que ordena e coordena esses eventos para assegurar que ocorram na sequência correta. Depois, discutiremos em mais detalhes os principais estágios do ciclo celular, nos quais os cromossomos são duplicados e então segregados para dentro das duas células-filhas. No final do capítulo, consideraremos como um animal regula o tamanho e o número de suas células e, dessa forma, o tamanho do organismo e seus órgãos: descreveremos como animais eliminam as células não desejadas por uma forma de morte celular programada chamada de *apoptose* e então discutiremos como utilizam sinais extracelulares para controlar a sobrevivência celular, o crescimento celular e a divisão celular.

## VISÃO GERAL DO CICLO CELULAR

A função mais básica do ciclo celular é duplicar exatamente a vasta quantidade de DNA nos cromossomos e então distribuir de modo preciso as cópias para as células-filhas, geneticamente idênticas. A duração do ciclo celular varia muito de um tipo de célula para outro. Uma levedura unicelular pode dividir-se a cada duas horas em condições ideais, e uma célula hepática de mamíferos se divide, em média, menos do que uma vez por ano (Tabela 18-1). Descreveremos brevemente a sequência de eventos que ocorre em uma célula de mamífero que se divide corretamente de forma rápida (em proliferação). Daremos uma introdução ao sistema de controle do ciclo celular que assegura que os vários eventos do ciclo ocorram na sequência e no momento corretos.

TABE

Tipo c

Célula:

Célula:

Célula:

Fibro

Célula:

O cicl

Visto s

o núcle

em dua

tituem

M dura

ciclo c

C

Sob o

ciais d

a inter

fases r

o seu i

é flanc

(G = in

S. A fa

Durant

assegu

que ela

nados

parar p

I

genes,

tempo

mática

DNA, a

consec

tâncias

as prim

**TABELA 18-1** Tempo de duração de ciclos celulares de alguns eucariotos

Tipo celular	Duração do ciclo celular
Células jovens de embrião de sapo	30 minutos
Células de leveduras	1,5-3 horas
Células epiteliais de intestino de mamíferos	~12 horas
Fibroblastos de mamíferos, em cultura	~20 horas
Células hepáticas humanas	~1 ano

## O ciclo celular eucariótico é dividido em quatro fases

Visto sob um microscópio, os dois eventos mais dramáticos no ciclo são quando o núcleo se divide, um processo chamado de *mitose*, e quando a célula se divide em duas, um processo chamado de *citocinese*. Esses dois processos juntos constituem a **fase M** do ciclo celular. Em uma célula de mamífero típica, toda a fase M dura cerca de uma hora, que é apenas uma pequena fração do tempo total do ciclo celular.

O período entre uma fase M e a próxima fase é chamado de **interfase**. Sob o microscópio, parece, ilusoriamente, um intervalo sem ocorrências especiais durante o qual a célula simplesmente aumenta em tamanho. Entretanto, a interfase é um momento muito atarefado para a célula e compreende as três fases restantes do ciclo celular. Durante a **fase S** (S = síntese), a célula replica o seu DNA nuclear, um pré-requisito essencial para a divisão celular. A fase S é flanqueada por duas fases, nas quais a célula continua a crescer. A **fase G<sub>1</sub>** (G = intervalo, de *gap*) é o intervalo entre o término da fase M e o início da fase S. A **fase G<sub>2</sub>** é o intervalo entre o final da fase S e o início da fase M (Figura 18-2). Durante essas fases de intervalo, a célula monitora o meio interno e externo para assegurar que as condições são adequadas e os preparos são completados antes que ela própria passe para a principal reviravolta da fase S e mitose. Em determinados pontos em G<sub>1</sub> e G<sub>2</sub>, a célula decide se vai proceder para a próxima fase ou parar para permitir mais tempo para se preparar.

Durante toda a interfase, uma célula geralmente continua a transcrever genes, sintetizar proteínas e aumentar a massa. Juntas, as fases G<sub>1</sub> e G<sub>2</sub> proveem tempo adicional para que a célula cresça e duplique as suas organelas citoplasmáticas: se a interfase durasse apenas o tempo suficiente para a replicação do DNA, a célula não teria tempo para duplicar a sua massa antes de se dividir e, consequentemente, diminuiria de tamanho a cada divisão. Em algumas circunstâncias especiais, é isso que ocorre. Em alguns embriões animais, por exemplo, as primeiras divisões celulares após a fertilização (chamadas de *divisões de cliva-*

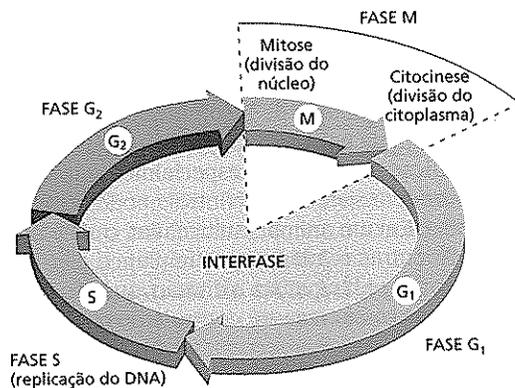
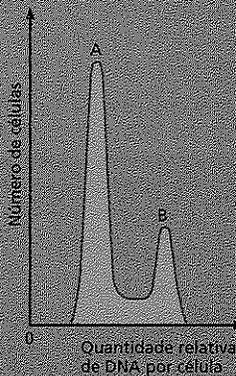


Figura 18-2 O ciclo celular é dividido em quatro fases. A célula cresce continuamente na interfase, que consiste em três fases: G<sub>1</sub>, S e G<sub>2</sub>. A replicação de DNA está confinada à fase S. G<sub>1</sub> é o intervalo entre a fase M e a fase S, e G<sub>2</sub> é o intervalo entre a fase S e a fase M. Durante a fase M, o núcleo se divide primeiro, em um processo chamado de mitose; então, o citoplasma se divide, em um processo chamado de citocinese.

**QUESTÃO 18-2**

Uma população de células em proliferação é corada com um agente corante que se torna fluorescente quando o agente se liga ao DNA, de modo que a quantidade de fluorescência é diretamente proporcional à quantidade de DNA em cada célula. Para medir a quantidade de DNA em cada célula, as células são passadas por um citômetro de fluxo, um instrumento que mede a quantidade de fluorescência em células individuais. O número de células com um dado conteúdo de DNA é colocado no gráfico a seguir.



Indique no gráfico onde você esperaria encontrar células que se encontram nos seguintes estágios:  $G_1$ , S,  $G_2$ , e mitose. Qual é a fase mais longa do ciclo celular nessa população de células?

gem) servem para subdividir uma célula-ovo gigante em várias células menores, o quanto rápido possível. Nesses ciclos celulares, as fases  $G_1$  e  $G_2$  são encurtadas drasticamente, e as células não crescem antes de se dividir.

Depois da replicação do DNA na fase S, duas cópias de cada cromossomo permanecem fortemente ligadas. O primeiro sinal visível de que uma célula está prestes a entrar na fase M é a *condensação* progressiva dos seus cromossomos. À medida que a condensação avança, os cromossomos replicados primeiro aparecem como longos cordões ao microscópio óptico, que gradualmente se encurtam e engrossam. Essa condensação diminui a probabilidade de os cromossomos se embarçarem e torna mais fácil a segregação desses para as duas células-filhas em formação durante a mitose.

### Um sistema de controle do ciclo celular aciona os principais processos do ciclo celular

Para assegurar que replicarão todo o seu DNA e organelas e se dividirão de maneira ordenada, as células eucarióticas possuem uma rede complexa de proteínas reguladoras conhecidas como *sistema de controle do ciclo celular*. Esse sistema garante que os eventos do ciclo celular – replicação do DNA, mitose e assim por diante – ocorram em um conjunto de seqüências e que cada processo tenha sido completado antes que o próximo inicie. Para realizar isso, o próprio sistema de controle é regulado em determinados pontos críticos do ciclo por retroalimentação a partir dos processos que estão sendo realizados. Sem essa retroalimentação, uma interrupção ou um atraso em qualquer dos processos poderiam ser desastrosos. Todo o DNA nuclear, por exemplo, deve ser replicado antes que o núcleo comece a se dividir, o que significa que uma fase S completa deve proceder à fase M. Se a síntese de DNA é desacelerada ou parada, a mitose e a divisão celular também devem ser atrasadas. Similarmente, se o DNA é danificado, o ciclo deve interromper em  $G_1$ , S ou  $G_2$ , de modo que a célula possa reparar o dano antes que a replicação do DNA tenha sido iniciada ou completada, ou antes que a célula entre na fase M. O sistema de controle do ciclo celular executa tudo isso por meio de freios moleculares que podem parar o ciclo em vários **pontos de verificação**. Dessa maneira, o sistema de controle não aciona a próxima etapa no ciclo a não ser que a célula esteja preparada apropriadamente.

Três pontos de verificação que controlam a progressão pelo ciclo celular estão ilustrados na **Figura 18-3**. Um ponto de verificação ocorre em  $G_1$  e permite que a célula confirme que o meio é favorável para proliferação celular antes de passar para a fase S. A proliferação em animais requer tanto nutrientes suficientes como moléculas de sinalização específicas no meio extracelular. Se as condições extracelulares são desfavoráveis, as células podem atrasar o progresso por  $G_1$  e podem até mesmo entrar em um estado especializado de repouso conhecido como  $G_0$  (G zero). Várias células, incluindo as células nervosas e as células do músculo esquelético, permanecem em  $G_0$  pelo tempo de vida do organismo. Outro ponto de verificação ocorre em  $G_2$  e assegura que as células não entrem em mitose até que o DNA danificado tenha sido reparado e a replicação de DNA esteja completa. O terceiro ponto de verificação ocorre durante a mitose e assegura que os cromossomos replicados estejam ligados apropriadamente a uma maquinaria citoesquelética chamada de fuso mitótico, antes que o fuso separe os cromossomos e os distribua para as duas células-filhas.

Os pontos de verificação em  $G_1$  são especialmente importantes como um ponto no ciclo celular onde o sistema de controle pode ser regulado por sinais a partir de outras células. Em um animal multicelular, o sistema de controle responde muito a sinais de outras células que estimulam a divisão celular, quando mais células são necessárias, e bloqueiam a divisão, quando não são necessárias mais células. Dessa forma, o sistema de controle possui um papel central na

regulaç  
cione d  
pode oc  
as decis

### O con

Alguma  
pletar  
dentro  
essenci  
parece  
regular  
celular  
bem co  
feitame  
(Como  
P  
e sua r  
eles pa  
dem. N  
por mu  
do cicl  
ra e en  
molecu  
multico

### O SI

Dois tij  
vos coi  
os seu  
em dua  
maqui

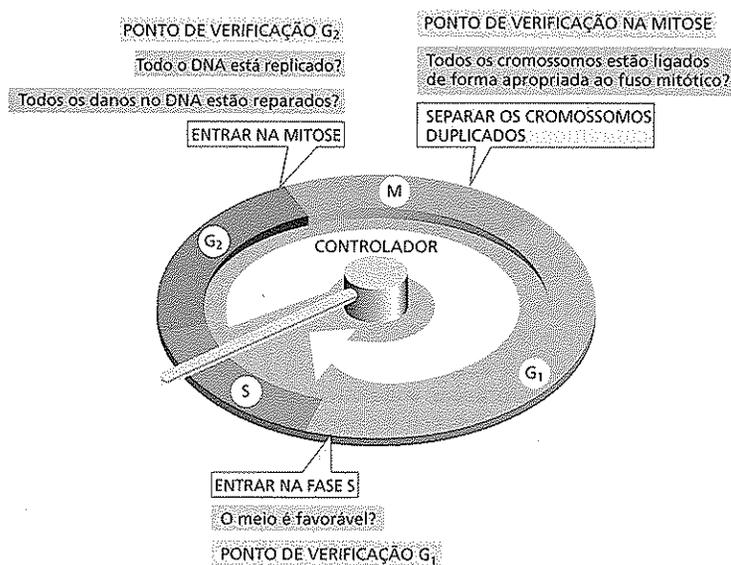


Figura 18-3 Os pontos de verificação no sistema de controle do ciclo celular asseguram que processos-chave no ciclo ocorram na sequência apropriada. O sistema de controle do ciclo celular é mostrado como um braço controlador que roda no sentido horário, acionando processos essenciais quando ele alcança determinados pontos no disco externo. Esses processos incluem a replicação do DNA na fase S e a segregação dos cromossomos duplicados na mitose. A retroalimentação a partir dos eventos intracelulares do ciclo celular, assim como os sinais a partir do meio, determina se o ciclo progredirá além de certos pontos de verificação. Três pontos de verificação proeminentes estão em destaque: o ponto de verificação em G<sub>1</sub> determina se a célula procede para a fase S; o ponto em G<sub>2</sub> determina se a célula está pronta para separar os cromossomos duplicados e segregá-los para duas células-filhas novas.

regulação do número de células nos tecidos do corpo. Caso o sistema não funcione de maneira correta de modo que a divisão celular seja excessiva, o câncer pode ocorrer. Mais adiante, veremos como os sinais extracelulares influenciam as decisões tomadas nesses pontos de verificação.

### O controle do ciclo celular é semelhante em todos os eucariotos

Algumas características do ciclo celular, incluindo o tempo necessário para completar certos eventos, variam muito de um tipo de célula para outro, mesmo dentro de um mesmo organismo. Entretanto, a organização básica do ciclo é essencialmente a mesma em todas as células eucarióticas, e todos os eucariotos parecem usar maquinarias similares para controlar mecanismos para dirigir e regular os eventos do ciclo celular. As proteínas do sistema de controle do ciclo celular apareceram primeiro há mais de um bilhão de anos, e elas têm sido tão bem conservadas durante o curso da evolução que várias delas funcionam perfeitamente quando são transferidas de uma célula humana para uma de levedura (Como Sabemos, p. 15-16).

Por causa dessa similaridade, os biólogos podem estudar o ciclo celular e sua regulação em uma variedade de organismos e usar os achados de todos eles para montar uma figura unificada de como as células eucarióticas se dividem. Muitas descobertas sobre o ciclo celular vieram de procuras sistemáticas por mutações que inativam componentes essenciais do sistema de controle do ciclo celular nas leveduras. Estudos de células de mamíferos em cultura e embriões animais também têm sido úteis para examinar os mecanismos moleculares que governam o controle da proliferação celular em organismos multicelulares.

### O SISTEMA DE CONTROLE DO CICLO CELULAR

Dois tipos de maquinaria estão envolvidos na divisão celular: uma produz os novos componentes da célula em crescimento, e a outra atrai os componentes para os seus locais corretos e os reparte apropriadamente quando a célula se divide em duas. O **sistema de controle do ciclo celular** ativa e desativa toda essa maquinaria nos momentos corretos e coordena as várias etapas do ciclo. O cen-

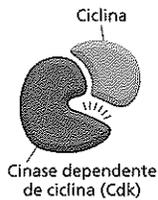


Figura 18-4 A progressão pelo ciclo celular depende de proteína-cinases dependentes de ciclinas (Cdks). Uma Cdk deve ligar-se a uma proteína reguladora denominada ciclina antes de se tornar enzimaticamente ativa. O complexo ativo ciclina-Cdk fosforila proteínas-chave na célula que são necessárias para iniciar uma determinada etapa no ciclo celular. A ciclina também auxilia a direcionar a Cdk para suas proteínas-alvo que a Cdk fosforila.

tro do sistema de controle do ciclo celular é uma série de mudanças bioquímicas que operam em uma determinada sequência e orquestram os principais eventos do ciclo, incluindo a replicação do DNA e a segregação dos cromossomos duplicados. Nesta seção, revisaremos os componentes proteicos do sistema de controle e discutiremos como eles funcionam juntos para acionar as diferentes fases do ciclo.

### O sistema de controle do ciclo celular depende de proteína-cinases ativadas ciclicamente chamadas de Cdks

O sistema de controle do ciclo celular governa a maquinaria do ciclo celular pela ativação e pela desativação cíclicas das proteínas-chave e dos complexos proteicos que iniciam ou regulam a replicação de DNA, mitose e citocinese. Como discutido no Capítulo 4, a fosforilação seguida de desfosforilação é uma das maneiras mais comuns utilizadas pelas células para ativar e então desativar a atividade de uma proteína (ver Figura 4-38), e o sistema de controle do ciclo celular utiliza esse mecanismo repetidamente. As reações de fosforilação que controlam o ciclo celular são realizadas por um grupo específico de proteína-cinases, ao passo que a desfosforilação é realizada por um grupo de proteína-fosfatases.

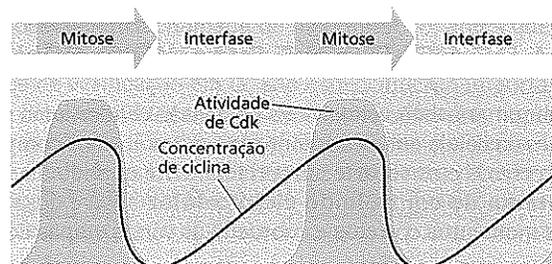
As proteína-cinases que fazem parte do centro do sistema de controle do ciclo celular estão presentes nas células em proliferação por todo o ciclo celular. Entretanto, elas são ativadas apenas em determinados momentos no ciclo, depois do qual elas são rapidamente desativadas de novo. Assim, a atividade de cada uma dessas cinases aumenta e diminui de maneira cíclica. Algumas das proteína-cinases, por exemplo, tornam-se ativas no final da fase G<sub>1</sub> e são responsáveis por direcionar a célula para a fase S; uma outra cinase se torna ativa logo antes da fase M e é responsável por direcionar a célula para a mitose.

A ativação e a desativação das cinases no momento apropriado são de responsabilidade, parcialmente, de outro grupo de proteínas no sistema de controle — as **ciclinas**. As próprias ciclinas não têm atividade enzimática, mas elas devem ligar-se às cinases do ciclo celular antes que as cinases possam tornar-se enzimaticamente ativas. As cinases do sistema de controle do ciclo celular são, por isso, conhecidas como **proteína-cinases dependentes de ciclina**, ou **Cdks** (Figura 18-4). As ciclinas são assim chamadas porque, diferentemente das Cdks, as suas concentrações variam de maneira cíclica durante o ciclo celular. As alterações cíclicas nas concentrações de ciclina ajudam a direcionar a montagem cíclica e a ativação dos complexos ciclina-Cdk. A ativação desses complexos, por sua vez, aciona vários eventos do ciclo celular, como a entrada na fase S ou na fase M (Figura 18-5). Discutiremos como essas moléculas foram descobertas em *Como Sabemos*, p. 615-616.

### A atividade de Cdks também é regulada pela fosforilação e pela desfosforilação

O aumento e a diminuição dos níveis de ciclina têm um papel importante na regulação da atividade de Cdk durante o ciclo celular, mas existe mais nesta

Figura 18-5 O acúmulo de ciclinas regula a atividade das Cdks. A formação de complexos ciclina-Cdk ativos dirige vários eventos do ciclo celular, incluindo a entrada na fase S ou na fase M. A figura mostra as alterações na concentração de ciclina e a atividade de Cdk responsável por controlar a entrada na fase M. O aumento na concentração de ciclina ajuda a formar o complexo ciclina-Cdk ativo que dirige a entrada na fase M. Embora a atividade enzimática do complexo ciclina-Cdk aumente e diminua durante o curso do ciclo celular, a concentração dos componentes de Cdk não altera (não mostrado).



Durante o "sho...  
citocine...  
cortina...  
do ciclo...  
tro da c...  
sistema...  
celular...  
veio co...  
de cont...  
compo...  
e outra...  
replica...  
por dia...  
O...  
do ciclo...  
cinases...  
células...  
de divi...

### De vc

Os óvu...  
te adex...  
pois sã...  
rápida...  
nas 1...  
ele se...  
células...  
princip...  
nada d...  
crição...  
das pr...  
senvol...  
do óvt...  
como

Figura  
conver

## COMO SABEMOS: A DESCOBERTA DAS CICLINAS E DAS CDKS

Durante vários anos, os biólogos celulares observaram o "show de bonecos" da síntese de DNA, da mitose e da citocinese, mas não tinham ideia do que estava atrás da cortina controlando esses eventos. O sistema de controle do ciclo celular era simplesmente uma "caixa-preta" dentro da célula. Não estava claro, até mesmo, se existia um sistema de controle separado ou se a maquinaria do ciclo celular se autocontrolava de alguma forma. Um avanço veio com a identificação das proteínas-chave do sistema de controle e a concretização de que elas são distintas dos componentes da maquinaria do ciclo celular – as enzimas e outras proteínas que realizam os principais processos de replicação de DNA, segregação de cromossomos e assim por diante.

Os primeiros componentes do sistema de controle do ciclo celular a serem descobertos foram as ciclinas e as cinases dependentes de ciclinas (Cdks) que conduzem as células para a fase M. Eles foram encontrados nos estudos de divisão celular conduzidos em óvulos de animais.

### De volta ao óvulo

Os óvulos fertilizados de vários animais são especialmente adequados para estudos bioquímicos do ciclo celular, pois são excepcionalmente grandes e se dividem de forma rápida. Um óvulo do sapo *Xenopus*, por exemplo, tem apenas 1 mm de diâmetro (Figura 18-6). Após a fertilização, ele se divide rapidamente, para dividir o óvulo em várias células menores. Esses ciclos celulares rápidos consistem principalmente em fases S e M repetidas, com pouco ou nada das fases G<sub>1</sub> ou G<sub>2</sub> entre eles. Não existe nova transcrição de genes: todos os mRNAs, assim como a maioria das proteínas, necessárias para esse estágio inicial do desenvolvimento embrionário já estão empacotadas dentro do óvulo muito grande durante o seu desenvolvimento, como um oócito no ovário da mãe. Nesses ciclos iniciais

de divisão (*divisão de clivagem*), não ocorre crescimento celular, e todas as células do embrião se dividem sincronicamente.

Por causa da sincronia, é possível preparar um extrato de óvulos de sapo em um determinado estágio do ciclo celular que represente aquele estágio do ciclo celular. A atividade biológica de um extrato como esse pode então ser testada pela injeção desse em um oócito de *Xenopus* (o precursor imaturo do óvulo não fertilizado) e pela observação, microscopicamente, dos seus efeitos no comportamento do ciclo celular. O oócito de *Xenopus* é um sistema-teste especialmente conveniente para detectar uma atividade que conduza as células para a fase M, por causa do seu tamanho grande, e porque ela completou a replicação do DNA e está presa a um estágio no ciclo celular meiótico (discutido no Capítulo 19), que é equivalente à fase G<sub>2</sub> do ciclo celular mitótico.

### Dê-nos um M

Em experimentos como esse, pesquisadores observaram que um extrato de óvulo na fase M conduz o oócito instantaneamente para a fase M, ao passo que o citoplasma de um óvulo em divisão em outras fases do ciclo não o faz. Quando descoberta pela primeira vez, a identidade bioquímica e o mecanismo de ação do fator responsável por essa atividade eram desconhecidos, e a atividade era simplesmente chamada de *fator promotor da maturação*, ou MPF (de *maturation promoting factor*) (Figura 18-7). Pelo teste de citoplasmas de diferentes estágios do ciclo celular, foi observado que a atividade de MPF oscilava bastante durante o curso de cada ciclo celular: ela aumentava de forma rápida logo antes do início da mitose e diminuía rapidamente até zero no final da mitose (Figura 18-8). Essa oscilação tornou MPF um forte candidato a um componente envolvido no controle do ciclo celular.

Quando MPF foi finalmente purificado, foi observado que ele continha uma proteína-cinase que era necessária para a sua atividade. A porção MPF da cinase não atuava sozinha. Ela necessitava de uma proteína específica (agora sabidamente uma M-ciclina) ligada a ela para que funcionasse. A M-ciclina foi descoberta em um tipo diferente de experimento, envolvendo óvulos de molusco.

### Pescando em moluscos

Inicialmente, a M-ciclina foi identificada como uma proteína cuja concentração aumentava de forma gradual durante a interfase e, então, diminuía rapidamente até zero à medida que os óvulos de moluscos em divisão passavam pela fase M (ver Figura 18-5). A proteína repetia essa atuação em cada ciclo celular. Entretanto, seu papel no controle do ciclo celular era obscuro inicialmente. O avanço ocorreu quando foi observado que a ciclina era um componente do MPF e era necessária para a atividade do MPF. Assim, MPF, que agora chamamos de M-Cdk, é

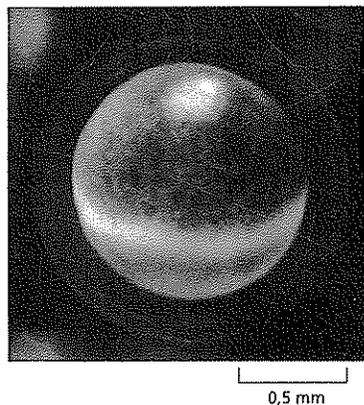


Figura 18-6 Um óvulo maduro de *Xenopus* fornece um sistema conveniente para estudar a divisão celular. (Cortesia de Tony Mills.)

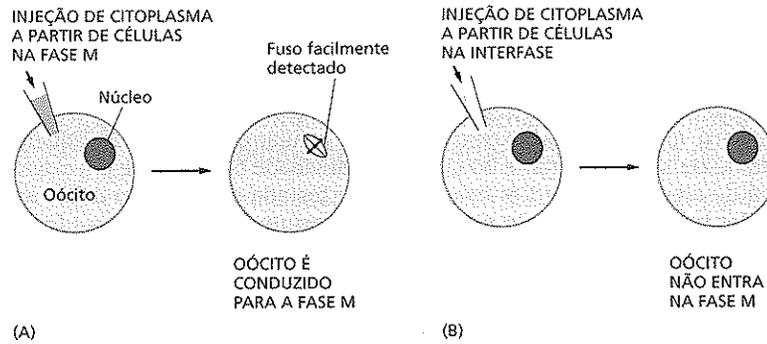


Figura 18-7 A atividade de MPF foi descoberta pela injeção de citoplasma de óvulos de *Xenopus* em oócitos de *Xenopus*. (A) Um oócito de *Xenopus* é injetado com citoplasma coletado de óvulos de *Xenopus* na fase M. O extrato celular dirige o oócito para a fase M da primeira divisão meiótica, levando à quebra do grande núcleo e à formação de um fuso. (B) Quando o citoplasma é retirado de um óvulo em divisão na interfase, isso não faz com que o oócito entre na fase M. Assim, o extrato em (A) deve conter alguma atividade – um fator promotor da maturação (MPF) – que aciona a entrada na fase M.

um complexo proteico contendo duas subunidades – uma subunidade reguladora, M-ciclina e uma subunidade catalítica, a Cdk mitótica. Depois que os componentes de Cdk foram identificados, outros tipos de ciclinas e Cdk foram isolados, cujas concentrações ou atividades, respectivamente, aumentavam e diminuam em outros estágios do ciclo celular.

**Todos na família**

Enquanto os bioquímicos estavam identificando as proteínas que regulam os ciclos celulares de embriões de sapo e de molusco, os geneticistas de leveduras estavam utilizando uma abordagem diferente para dissecar o sistema de controle do ciclo celular. Pelo estudo de mutantes que param ou que se portam mal em pontos específicos no ciclo celular, esses pesquisadores foram capazes de identificar vários genes responsáveis pelo controle do ciclo celular. Alguns desses genes mostra-

ram se codificar para proteínas como ciclina ou Cdk, que eram, de maneira clara, similares – tanto na sequência de aminoácidos como na função – às suas homólogas em sapos e moluscos. Genes similares foram logo identificados em células humanas.

Vários dos genes de controle do ciclo celular se alteraram tão pouco durante a evolução que a versão humana do gene funcionará perfeitamente em uma célula de levedura. Por exemplo, uma levedura com uma cópia defeitiva do gene que codifica para a sua única Cdk falha em dividir-se; entretanto, o mutante se dividirá de modo normal se uma cópia apropriada do gene humano é introduzida artificialmente na célula defeitiva. Até mesmo Darwin ficaria atônito com uma evidência dessas, de que humanos e leveduras são primos. Apesar de bilhões de anos de evolução divergente, todas as células eucarióticas – no meio de leveduras, animais ou vegetais – usam essencialmente as mesmas moléculas para controlar os eventos do seu ciclo celular.

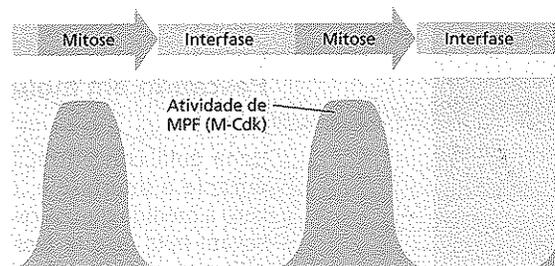


Figura 18-8 A atividade de MPF oscila durante o ciclo celular nos embriões de *Xenopus*. A atividade testada utilizando o teste mostrado na Figura 18-7 aumenta rapidamente logo antes do início da mitose e cai de forma rápida para zero no final da mitose.

Figura primeira sua atividade seja atribuída mostramos

história dos momentos rápidos, a discussão das células

**Diferença ciclo**

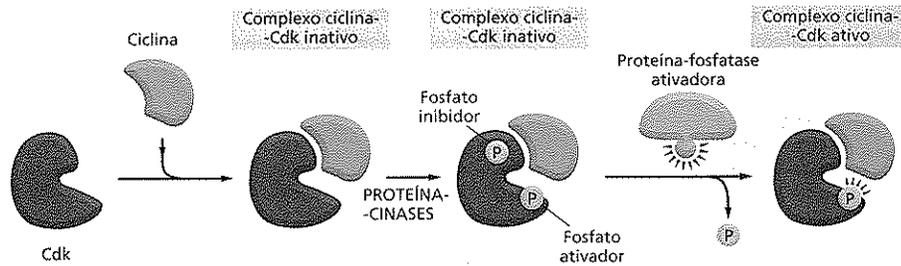
Existe envolvimento na entrada com S e G<sub>1</sub>/S S-Cdk M-Cdk atuar que ajuda que a molécula Os no

fosforilação de

TAB

Com
G <sub>1</sub> -C
G <sub>1</sub> /S-
S-Cd
M-Cc

\*Existe \*\*O no



**Figura 18-9** Para que Cdk seja ativa, ela deve ser fosforilada em algum sítio e desfosforilada em outros dois sítios. Quando ele se forma primeiro, o complexo ciclina-Cdk não está fosforilado e é inativo. Subsequentemente, Cdk é fosforilado em um sítio que é necessário para a sua atividade e em outros dois (afastados) sítios que inibem a sua atividade. Esse complexo fosforilado permanece inativo até que finalmente seja ativado por uma proteína-fosfatase que remove os dois grupos fosfato inibidores. Para simplificar, apenas um grupo fosfato inibidor é mostrado aqui.

história. As concentrações de ciclina aumentam gradualmente, mas a atividade dos complexos ciclina-Cdk associados tendem a ser ativados subitamente no momento apropriado no ciclo celular (ver Figura 18-5). Assim, o que aciona essa rápida ativação desses complexos? Para que a ciclina-Cdk esteja ativa ao máximo, a Cdk deve ser fosforilada em um sítio por uma proteína-cinase específica e desfosforilada em outro sítio por uma proteína-fosfatase específica (Figura 18-9). Discutiremos mais adiante como essas cinases e fosfatases regulam a atividade das ciclinas-Cdk específicas e assim controlam a progressão pelo ciclo celular.

### Diferentes complexos ciclina-Cdk acionam diferentes etapas do ciclo celular

Existem vários tipos de ciclinas e, na maioria dos eucariotos, vários tipos de Cdk envolvidos no controle do ciclo celular. Diferentes complexos de ciclina-Cdk acionam diferentes etapas do ciclo celular. A ciclina que atua em  $G_2$  para acionar a entrada na fase M é chamada de **M-ciclina**, e o complexo ativo que ela forma com sua Cdk é chamado de **M-Cdk**. Ciclinas distintas, chamadas de **S-ciclinas** e  **$G_1/S$ -ciclinas**, ligam-se a uma proteína Cdk distinta no final de  $G_1$  para formar **S-Cdk** e  **$G_1/S$ -Cdk**, respectivamente, que acionam a fase S. A ação de S-Cdk e M-Cdk é mostrada na Figura 18-10. Outras ciclinas, chamadas de  **$G_1$ -ciclinas**, atuam mais cedo em  $G_1$  e se ligam a outras proteínas Cdk para formar  $G_1$ -Cdk, que ajudam a conduzir a célula por  $G_1$  em direção à fase S. Veremos mais adiante que a formação dessas  $G_1$ -Cdk em células animais normalmente depende de moléculas de sinalização extracelulares que estimulam as células a se dividirem. Os nomes das ciclinas individuais e de suas Cdk estão listados na Tabela 18-2.

Como explicado, as diferentes Cdk também devem ser fosforiladas e desfosforiladas para que possam atuar em ordem (ver Figura 18-9). Cada um desses complexos ciclina-Cdk ativados por sua vez fosforilam um grupo diferente de proteínas-alvo na célula. Como resultado, cada tipo de complexo aciona

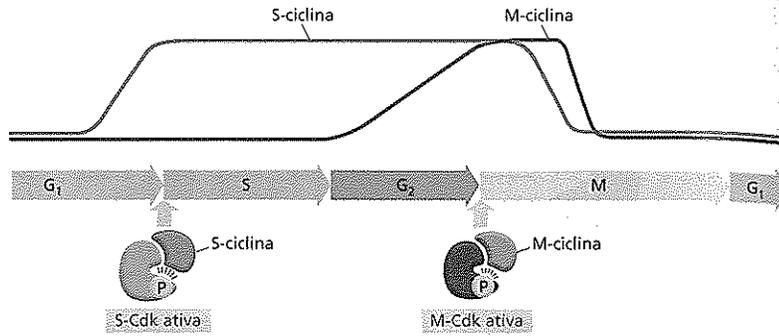
**TABELA 18-2** As principais ciclinas e Cdk de vertebrados

Complexo ciclina-Cdk	Ciclina	Parceira de Cdk
$G_1$ -Cdk	Ciclina D*	Cdk4, Cdk6
$G_1/S$ -Cdk	Ciclina E	Cdk2
S-Cdk	Ciclina A	Cdk2
M-Cdk	Ciclina B	Cdk1**

\*Existem três ciclinas D em mamíferos (ciclinas D1, D2 e D3).

\*\*O nome original de Cdk1 era Cdc2 nos vertebrados.

Figura 18-10 Cdk's distintas se associam a diferentes ciclinas para acionar os diferentes eventos do ciclo celular. Para simplificar, apenas dois tipos de complexos ciclina-Cdk são mostrados – um que aciona a fase S e um que aciona a fase M. Em ambos os casos, a ativação de Cdk necessita da fosforilação e da desfosforilação, assim como da ligação da ciclina.



uma etapa de transição diferente no ciclo. M-Cdk, por exemplo, fosforila proteínas-chave que fazem com que os cromossomos condensem, que o envelope nuclear se quebre e que os microtúbulos do citoesqueleto se reorganizem para formar o fuso mitótico. Esses eventos anunciam a entrada na mitose, como discutiremos mais adiante.

### O sistema de controle do ciclo celular também depende da proteólise cíclica

A concentração de cada tipo de ciclina aumenta gradualmente e depois diminui bastante em um determinado momento no ciclo celular (ver Figura 18-10). Essa queda brusca resulta na degradação da proteína ciclina. Complexos enzimáticos específicos adicionam cadeias de ubiquitina a uma ciclina apropriada, que então é direcionada ao proteossomo para ser destruída (Figura 18-11). Essa eliminação rápida de ciclina faz com que Cdk retorne para seu estado inativo.

Embora a ativação de Cdk acione algumas das transições a partir de uma parte do ciclo celular para a outra, sua inativação aciona outras. Por exemplo, a inativação de M-Cdk – que é acionada pela destruição de M-ciclina – conduz aos eventos moleculares que retiram a célula da mitose.

### Proteínas que inibem Cdk's podem interromper o ciclo celular em pontos de verificação específicos

Vimos que o sistema de controle do ciclo celular aciona os eventos do ciclo em uma ordem específica. Ele aciona a mitose, por exemplo, apenas depois que todo o DNA foi replicado e permite que a célula se divida em duas apenas depois que a mitose tenha terminado. Se uma das etapas atrasar, o sistema de controle atrasa a ativação das próximas etapas de modo que a sequência normal é mantida. Essa propriedade autorreguladora do sistema de controle assegura, por exemplo, que, se a síntese de DNA parar por alguma razão durante a fase S, a célula não prosseguirá para a fase M com apenas parte do seu DNA replicado. Como mencionado, o sistema de controle executa esse feito pela ação de freios moleculares que podem parar o ciclo celular em pontos de verificação específicos, permitindo que a célula monitore o seu estado interno e o seu meio antes de continuar pelo ciclo (ver Figura 18-3).

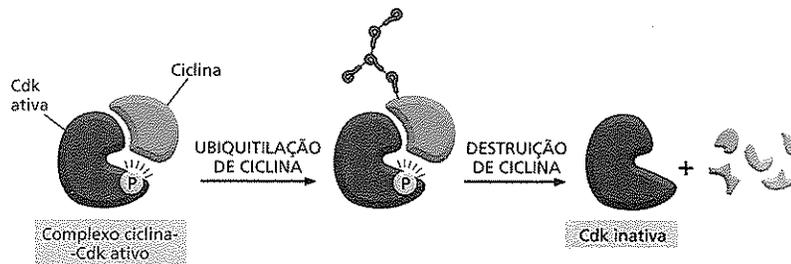


Figura 18-11 A atividade das Cdk's é regulada pela degradação da ciclina. A ubiquitilação de uma ciclina marca a proteína para destruição nos proteossomos (como discutido no Capítulo 7). A perda de ciclina torna sua parceira Cdk inativa.

Figura 18...  
pode reali...  
tejam cor...  
em G<sub>0</sub> po...  
tipos de c...  
pelo temp...

Alç...  
de Cdk...  
ciclina-C...  
as Cdk's...  
progres...  
tempo p...  
res seja...  
se multi...  
chamad...  
o ciclo...  
privada...  
não pro...  
até mes...

A...  
adulto...  
tipos de...  
uma ou...  
mais de...  
nuamer...  
dividir...  
ponto c...  
mitógen...  
U...  
todo o...  
12-24 h...  
chamac...  
comple...  
Parada...  
celular...

A...  
fazer e...  
do cicl...  
e possi...  
human...  
manen...  
G<sub>0</sub> irre...  
mantel...  
que air...

Figura...  
pontos...  
ao danc...  
fase M a...

Figura 18-12 O ponto de verificação em  $G_1$  oferece para a célula uma encruzilhada. A célula pode realizar o término de outro ciclo celular, pausar temporariamente até que as condições estejam corretas ou sair do ciclo celular como um todo e entrar em  $G_0$ . Em alguns casos, as células em  $G_0$  podem entrar novamente no ciclo celular quando as condições melhorarem, mas muitos tipos de células saem permanentemente do ciclo celular quando diferenciam, persistindo em  $G_0$  pelo tempo de vida do animal.



Alguns desses freios moleculares se baseiam em **proteínas inibidoras de Cdk** que bloqueiam a montagem ou a atividade de um ou mais complexos ciclina-Cdk. Certas proteínas inibidoras de Cdk, por exemplo, ajudam a manter as Cdk em um estado inativo durante a fase  $G_1$  do ciclo, atrasando, assim, a progressão para a fase S. A parada nesse ponto de verificação dá a célula mais tempo para crescer, ou permite que ela espere até que as condições extracelulares sejam favoráveis para a divisão. Como regra geral, as células de mamíferos se multiplicarão apenas se forem estimuladas para isso por sinais extracelulares chamados de *mitógenos*, produzidos por outras células. Se privada de tais sinais, o ciclo celular para no *ponto de verificação  $G_1$*  (ver Figura 18-3). Se a célula for privada por tempo suficiente, ela sairá do ciclo celular e entrará em um estado de não proliferação  $G_0$ , no qual a célula pode permanecer por dias ou semanas ou até mesmo por todo tempo de vida do organismo (Figura 18-12).

A maior parte da diversidade na velocidade da divisão celular no corpo adulto depende da variação no tempo que a célula leva em  $G_0$  ou em  $G_1$ . Alguns tipos de células, como as células hepáticas, normalmente se dividem apenas uma ou duas vezes por ano, e certas células epiteliais no intestino se dividem mais do que duas vezes por dia para renovar o revestimento do intestino continuamente. Muitas das nossas células estão entre esses dois pontos: elas podem dividir-se se a necessidade surgir, mas em geral não é frequente. Escapar do ponto de verificação  $G_1$  ou do  $G_0$  requer o acúmulo de  $G_1$ -ciclina e a ação dos mitógenos pela estimulação desse acúmulo.

Uma vez passado o ponto de verificação  $G_1$ , a célula em geral prossegue todo o caminho pelo resto do ciclo celular rapidamente – em geral, dentro de 12-24 horas nos mamíferos. Por isso, o ponto de verificação  $G_1$  é algumas vezes chamado de *Início*, pois a passagem por ele representa um compromisso para completar um ciclo completo de divisão, embora um nome melhor pudesse ser Parada (ver Figura 18-12). Alguns dos principais pontos de verificação do ciclo celular estão resumidos na Figura 18-13.

A decisão mais radical que um sistema de controle do ciclo celular pode fazer é tirar a célula do ciclo celular permanentemente. Isso é diferente de sair do ciclo celular temporariamente para esperar por condições mais favoráveis e possui uma importância especial nos organismos multicelulares. No corpo humano, por exemplo, células nervosas ou do músculo esquelético param permanentemente de se dividir quando se diferenciam. Elas entram em um estado  $G_0$  irreversível no qual o sistema de controle do ciclo celular é bastante desmantelado: várias das Cdk e ciclina desaparecem, e os complexos ciclina-Cdk que ainda estão presentes são inibidos por proteínas inibidoras de Cdk.

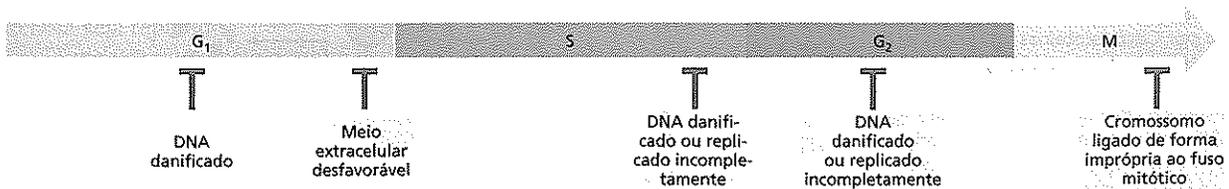


Figura 18-13 O sistema de controle do ciclo celular pode interromper o ciclo em vários pontos de verificação. Os T em vermelho representam os pontos no ciclo onde o sistema de controle pode aplicar freios moleculares (como proteínas inibidoras de Cdk) para parar a progressão em resposta ao dano no DNA, processos intracelulares que não foram completados ou um meio extracelular não favorável. O ponto de verificação indicado na fase M assegura que todos os cromossomos estão apropriadamente ligados ao fuso mitótico antes de os cromossomos duplicados serem separados.

**QUESTÃO 18-3**

Por que você supõe que as células desenvolveram um estado  $G_1$  especial para sair do ciclo celular, em vez de apenas pararem em um estado  $G_1$  no ponto de verificação de  $G_1$ ?

Agora retornaremos para fase S, na qual as células replicam seu DNA e começam a preparar seus cromossomos para segregação.

**FASE S**

Antes que a célula se divida, ela deve replicar seu DNA. Como discutimos no Capítulo 6, essa replicação deve ocorrer com extrema acuidade para minimizar o risco de mutações na próxima geração de células. De igual importância, cada nucleotídeo no genoma deve ser copiado uma vez – e apenas uma vez – para prevenir os efeitos danosos da multiplicação gênica. Nesta seção, consideraremos os mecanismos elegantes pelos quais o sistema de controle do ciclo celular inicia o processo de replicação e, ao mesmo tempo, previne que a replicação ocorra mais de uma vez por ciclo celular.

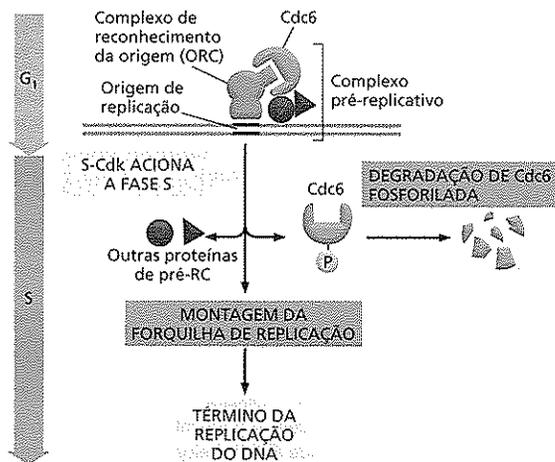
**S-Cdk inicia a replicação do DNA e auxilia a rerreplicação do bloco**

Como discutimos no Capítulo 6, a replicação do DNA inicia nas *origens de replicação*, sequências nucleotídicas que estão dispersas em vários locais ao longo de cada cromossomo. Essas sequências recrutam proteínas específicas que controlam o início e o término da replicação do DNA. Um complexo multiproteico, o **complexo de reconhecimento da origem (ORC, de origin recognition complex)**, permanece ligado às origens de replicação pelo ciclo celular, onde ele serve como um tipo de plataforma de aterrissagem para proteínas reguladoras adicionais que se ligam antes do início da fase S.

Uma dessas proteínas reguladoras, chamada de Cdc6, está presente em níveis baixos durante a maior parte do ciclo celular, mas a sua concentração aumenta transientemente no início de  $G_1$ . Quando Cdc6 se liga aos ORCs em  $G_1$ , ela promove a ligação de proteínas adicionais para formar o *complexo pré-replicativo*. Uma vez que o complexo pré-replicativo esteja montado, a origem de replicação está pronta para “atuar”. A ativação de S-Cdk no final de  $G_1$  então puxa o “gatilho” iniciando a replicação do DNA.

Como mostrado na **Figura 18-14**, a S-Cdk não apenas inicia o disparo da origem; ela também ajuda a prevenir a rerreplicação do DNA. A S-Cdk ativada auxilia a fosforilar Cdc6, fazendo com que ela e outras proteínas no complexo pré-replicativo se dissociem de ORC depois que uma origem tenha sido estimulada. Essa desmontagem previne que a replicação ocorra novamente na mesma origem. Além disso, para promover a dissociação, a fosforilação de Cdc6 por S-Cdk (e por M-Cdk, que se torna ativa no início da fase M) marca Cdc6 para de-

**Figura 18-14** S-Cdk aciona a replicação de DNA e assegura que a replicação de DNA seja iniciada apenas uma vez por ciclo celular. ORC permanece associado à origem de replicação durante o ciclo celular. No início de  $G_1$ , a proteína reguladora Cdc6 se associa com ORC. Auxiliada por Cdc6, proteínas adicionais se ligam ao DNA adjacente, resultando na formação de um complexo pré-replicativo, que inclui as proteínas e o DNA aos quais elas estão ligadas. S-Cdk então aciona o disparo da origem por causar a formação dos complexos proteicos que iniciam a síntese de DNA (discutido no Capítulo 6). S-Cdk também ajuda a bloquear a rerreplicação, auxiliando a fosforilar Cdc6, que se dissocia da origem e é degradada.



gradaç  
no me:  
  
As cc  
cada  
  
Depoi  
cada c  
des-ii  
proteí  
de cad  
forma:  
unidas  
gregaç  
final d  
mitóti  
por ex  
  
Os p  
repli  
  
O sist  
verific  
danifi  
célula  
to de  
DNA c  
  
danos  
uma p  
trans  
p21. /  
a célu  
mite c  
Caso  
célula  
repli  
uma  
p53 s  
  
de po  
DNA  
a ativ  
nado  
pela  
fica.  
prote  
remc  
pode  
ao D  
  
nha:  
pron  
tose;  
próx  
brev  
lhes  
citoc

gradação, assegurando que a replicação do DNA não seja reiniciada mais tarde no mesmo ciclo celular.

### As coesinas ajudam a manter unidas as cromátides-irmãs de cada cromossomo replicado

Depois de os cromossomos terem sido replicados na fase S, as duas cópias de cada cromossomo replicado permanecem fortemente unidas como **cromátides-irmãs** idênticas. As cromátides-irmãs são mantidas unidas por complexos proteicos chamados de **coesinas**, que se montam ao longo do comprimento de cada cromátide-irmã à medida que o DNA é replicado na fase S. As coesinas formam anéis proteicos que circundam as duas cromátides-irmãs, mantendo-as unidas (Figura 18-15). Essa coesão entre cromátides-irmãs é crucial para a segregação adequada dos cromossomos e é completamente quebrada apenas no final da mitose para permitir que as cromátides-irmãs sejam separadas pelo fuso mitótico. Defeitos na coesão das cromátides-irmãs – em mutantes de leveduras, por exemplo – levaram a erros importantes na segregação dos cromossomos.

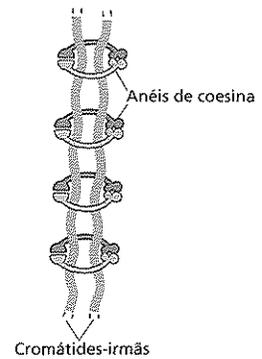


Figura 18-15 As coesinas atam as duas cromátides-irmãs adjacentes em cada cromossomo replicado. Elas formam grandes anéis proteicos que circundam as cromátides-irmãs, prevenindo que elas se separem, até que os anéis sejam rompidos no final da mitose.

### Os pontos de verificação de danos ao DNA ajudam a prevenir a replicação de DNA danificado

O sistema de controle do ciclo celular utiliza vários mecanismos de pontos de verificação distintos para parar o progresso pelo ciclo celular caso o DNA esteja danificado. Os *pontos de verificação de dano ao DNA* na fase  $G_1$  e S previnem a célula de iniciar ou completar a fase S e de replicar o DNA danificado. Outro ponto de verificação funciona em  $G_2$  para prevenir a célula de entrar na fase M com DNA danificado ou replicado de forma incompleta (ver Figura 18-13).

O mecanismo de ponto de verificação em  $G_1$  é bastante compreendido. Os danos ao DNA causam um aumento tanto na concentração como na atividade de uma proteína, chamada de **p53**, que é um regulador transcricional que ativa a transcrição de um gene que codifica uma proteína inibidora de Cdk chamada de p21. A proteína p21 se liga à  $G_1/S$ -Cdk e à S-Cdk, prevenindo que elas conduzam a célula para a fase S (Figura 18-16). O aprisionamento do ciclo celular em  $G_1$  permite que a célula tenha tempo para reparar o DNA danificado antes de replicá-lo. Caso o dano ao DNA seja muito severo para ser reparado, p53 pode induzir a célula a se suicidar por apoptose. Caso p53 não existir ou estiver defeituosa, a replicação irrefreável do DNA danificado conduz a uma alta taxa de mutações e a uma produção de células que tendem a tornar-se cancerosas. Mutações no gene p53 são encontradas em cerca da metade de todos os cânceres humanos.

Uma vez que a replicação do DNA tenha iniciado, outro tipo de mecanismo de ponto de verificação opera para prevenir que a célula entre na fase M com DNA danificado ou replicado de forma incompleta. Como vimos na Figura 18-9, a atividade dos complexos ciclina-Cdk é inibida pela fosforilação em determinados sítios. Para que a célula progrida para mitose, M-Cdk deve ser ativada pela remoção dessas fosfatases inibidoras por uma proteína-fosfatase específica. Quando o DNA está danificado (ou replicado de forma incompleta), essa proteína-fosfatase ativadora é inibida, assim as fosfatases inibidoras não são removidas de M-Cdk. Como resultado, M-Cdk permanece inativa, e a fase M não pode ser iniciada até que a replicação do DNA esteja completa e qualquer dano ao DNA seja reparado.

Uma vez que a célula tenha passado por esses pontos de verificação e tenha replicado com sucesso seu DNA na fase S e progredido por  $G_2$ , a célula está pronta para entrar na fase M, na qual ela divide seu núcleo (o processo da mitose) e então seu citoplasma (o processo de citocinese) (ver Figura 18-2). Nas próximas três seções, daremos enfoque à fase M. Primeiro, apresentaremos uma breve visão geral da fase M como um todo e então discutiremos com mais detalhes os eventos que ocorrem durante a mitose e aqueles que ocorrem durante a citocinese. Nosso foco será principalmente sobre células animais.

#### QUESTÃO 18-4

Quais podem ser as consequências caso uma célula replique seu DNA danificado antes de repará-lo?

Figura 18-16 O dano ao DNA pode interromper o ciclo celular no ponto de verificação em G<sub>1</sub>. Quando o DNA é danificado, proteí-na-cinases específicas respondem pela ativação da proteína p53 e pela parada da sua rápida degradação. A proteína p53 ativada então se acumula e se liga ao DNA (Animação 18.1). Lá, ela estimula a transcrição do gene que codifica para a proteína inibidora Cdk, p21. A proteína p21 se liga à G<sub>1</sub>/S-Cdk e à S-Cdk e as inativa, de forma que o ciclo celular é interrompido em G<sub>1</sub>.

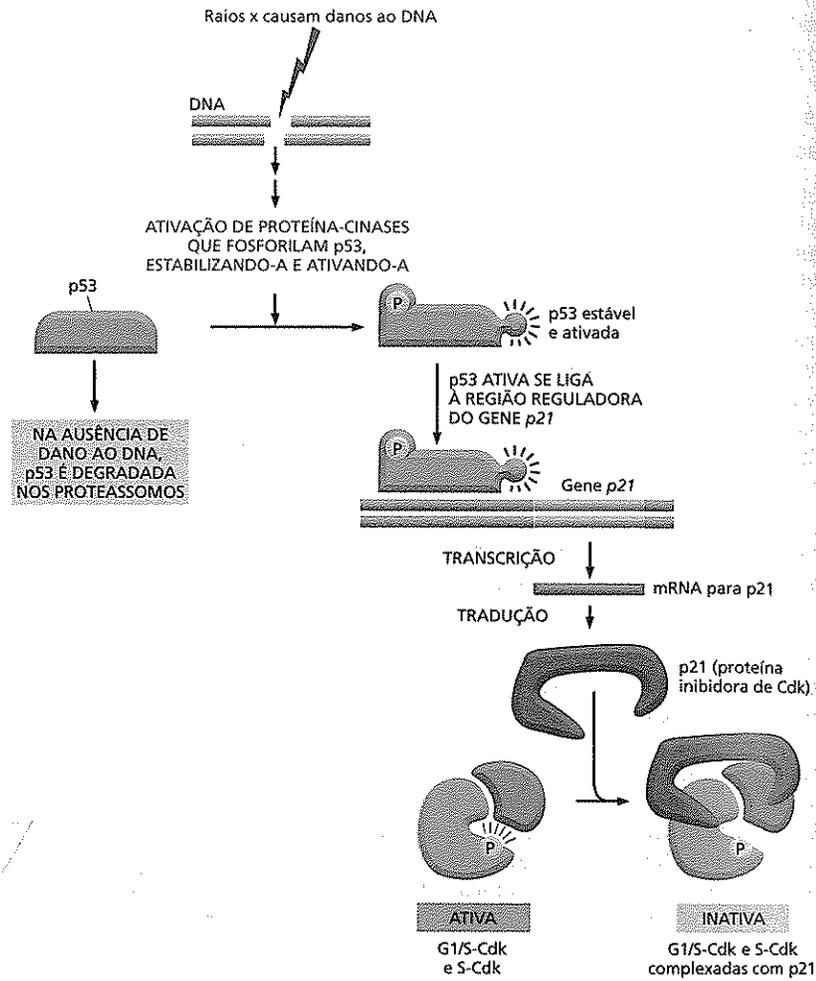


Figura enzima enzima vidade do mor

dos qu dos cr prepar tótico célula:

(ver F. conce início respon pela p final c remov (Figura

M-Cdk disso, promc ativaç dirige

As cc para

Quanc dos cc protei crom compl dades compa mais f

teínas como anéis | As coe têm fo idêntic no inic conde

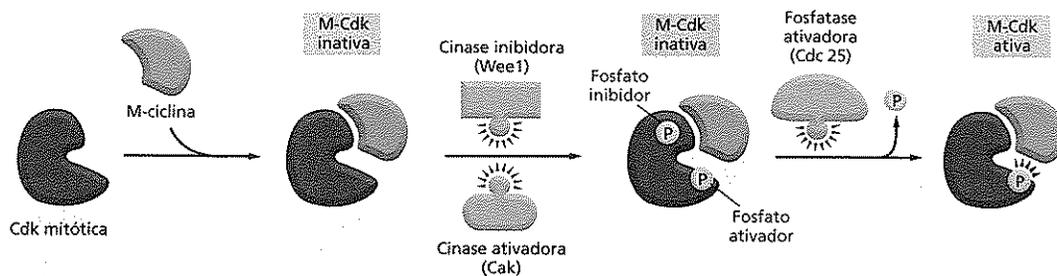
## FASE M

Embora a fase M (mitose mais citocinese) ocorra em um período relativamente curto de tempo – cerca de uma hora nas células de mamíferos que se dividem uma vez ao dia, ou mesmo uma vez ao ano –, ela é, de longe, a fase mais importante do ciclo celular. Durante esse breve período, a célula reorganiza praticamente todos os seus componentes e os distribui de forma igual entre as duas células-filhas. As fases anteriores do ciclo celular, de fato, servem para estabelecer o momento para o drama da fase M.

O problema central para a célula na fase M é separar precisamente e segregá-los seus cromossomos, os quais foram replicados na fase anterior S, de modo que cada célula-filha receba uma cópia idêntica do genoma. Com pequenas variações, todos os eucariotos resolvem esse problema de modo similar: eles reúnem a maquinaria especializada do citoesqueleto que puxa os cromossomos duplicados (durante a mitose) e divide o citoplasma em duas metades (citocinese). Iniciaremos nossa discussão sobre a fase M com uma visão geral na qual consideraremos como a célula coloca o processo da fase M em movimento. Então, endereçaremos à mitose e à citocinese.

### M-Cdk dirige a entrada na fase M e na mitose

Uma das características mais marcantes do controle do ciclo celular é que um único complexo proteico, M-Cdk, organiza todos os arranjos diversos e intrinca-



**Figura 18-17** Para que M-Cdk seja ativa, ela deve ser fosforilada em alguns sítios e desfosforilada em outros. O complexo M-ciclina-Cdk é enzimaticamente inativo quando formado. Subsequentemente, Cdk é fosforilada em um sítio que é necessário para a sua atividade, por uma enzima chamada de cinase ativadora de Cdk, Cak (**Animação 18.2**). Ela também é fosforilada em outros dois sítios afastados que inibem sua atividade (por uma enzima denominada Wee1). Para simplificar, apenas um grupo fosfato inibidor é mostrado. Ainda não está claro como a escolha do momento desse complexo processo de ativação é controlada.

dos que ocorrem nos estágios iniciais da mitose. M-Cdk aciona a condensação dos cromossomos replicados em estruturas semelhantes a bastões compactos preparando-os para segregação, e ela também induz a montagem do fuso mitótico que separará os cromossomos condensados e os segregará para duas células-filhas.

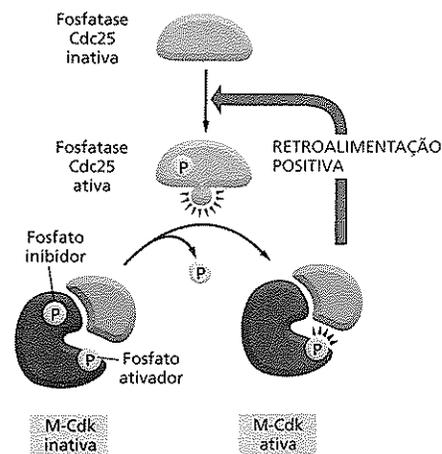
Como discutido, a ativação de M-Cdk inicia com o acúmulo de M-ciclina (ver Figura 18-10). A síntese de M-ciclina inicia logo depois da fase S; a sua concentração então aumenta gradualmente e ajuda a definir o momento de início da fase M. O aumento da proteína M-ciclina leva a um acúmulo correspondente dos complexos M-Cdk. Esses complexos, quando são formados pela primeira vez, são inativos. A ativação súbita dos estoques de M-Cdk no final de  $G_2$  é acionada pela ativação de uma proteína-fosfatase (Cdc25) que remove as fosfatases inibidoras que mantêm a atividade de Cdk em cheque (**Figura 18-17**).

Uma vez ativada, cada complexo M-Cdk pode ativar indiretamente mais M-Cdk, por fosforilar e ativar mais Cdc25, como ilustrado na **Figura 18-18**. Além disso, M-Cdk ativada também inibe a cinase inibidora Wee1 (ver Figura 18-17), promovendo a ativação de M-Cdk. A consequência geral é que, uma vez que a ativação de M-Cdk inicia, há um aumento explosivo da atividade de Cdk, que dirige a célula abruptamente de  $G_2$  para a fase M.

### As condensinas ajudam a configurar cromossomos duplicados para a separação

Quando a célula está próxima de entrar na fase M, os cromossomos replicados condensam e se tornam estruturas visíveis semelhantes a fios. Complexos proteicos, denominados **condensinas**, auxiliam a realizar essa **condensação cromossômica**. A M-Cdk que inicia a entrada na fase M ativa a reunião dos complexos de condensinas ao DNA pela fosforilação de algumas das subunidades das condensinas. A condensação torna os cromossomos mitóticos mais compactos, reduzindo-os a pequenos pacotes físicos que podem ser segregados mais facilmente no aglomerado da célula em divisão.

As condensinas estão estruturalmente relacionadas às coesinas – as proteínas mantêm as cromátides-irmãs unidas (ver Figura 18-15). Tanto as coesinas como as condensinas formam estruturas em anel, e, juntos, os dois tipos de anéis proteicos ajudam a configurar os cromossomos replicados para a mitose. As coesinas se montam sobre o DNA quando esse se replica na fase S e mantêm fortemente unidas duas moléculas paralelas de DNA – as cromátides-irmãs idênticas. As condensinas, ao contrário, se reúnem a cada cromátide individual no início da fase M e se enrolam sobre o DNA para ajudar que cada cromátide se condense (**Figura 18-19**).



**Figura 18-18** M-Cdk ativada indiretamente ativa mais Cdk, criando uma alça de retroalimentação positiva. Uma vez ativada, M-Cdk fosforila e assim ativa mais fosfatases ativadoras de Cdk (Cdc25). Agora, a fosfatase pode ativar mais M-Cdk pela remoção dos grupos fosfato inibidores da subunidade Cdk.

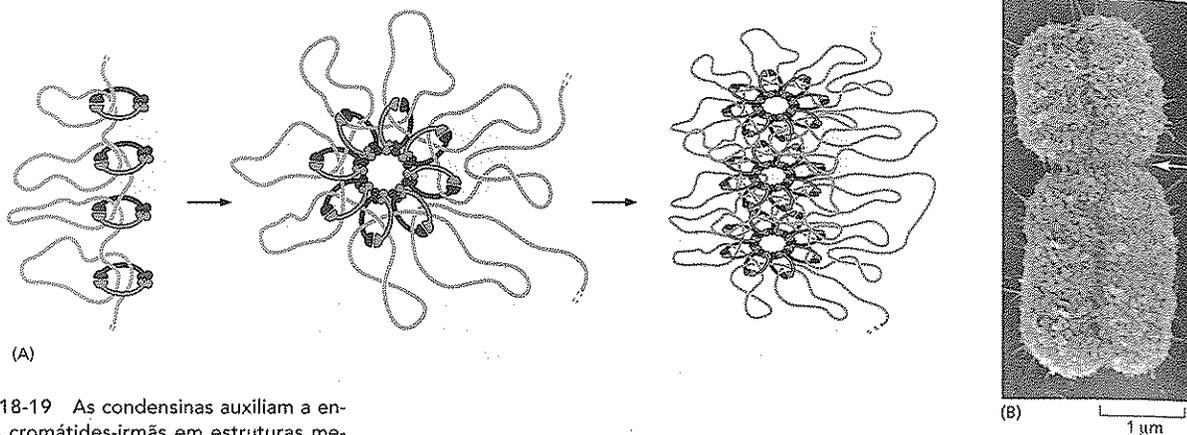


Figura 18-19 As condensinas auxiliam a enrolar as cromátides-irmãs em estruturas menores mais compactas que podem ser mais facilmente segregadas durante a mitose. (A) Um modelo de como as proteínas condensina podem compactar uma única cromátide pelo enrolamento de longas alças de DNA. (B) Uma micrografia eletrônica de varredura de um cromossomo mitótico humano replicado, que consiste em duas cromátides-irmãs ligadas em toda sua extensão. A região de constricção (seta) é o centrômero, onde cada cromátide se ligará ao fuso mitótico, que separa as cromátides-irmãs em direção ao final da mitose. (B, cortesia de Terrys D. Allen.)

### O citoesqueleto realiza tanto a mitose como a citocinese

Após a condensação dos cromossomos replicados, duas estruturas citoesqueléticas complexas se reúnem em sequência para realizar os dois processos mecânicos que ocorrem na fase M. O *fuso mitótico* realiza a divisão nuclear (mitose), e, em células animais e muitos eucariotos unicelulares, o *anel contrátil* realiza a divisão citoplasmática (citocinese) (Figura 18-20). Ambas as estruturas são rapidamente dissociadas após terem realizado suas funções.

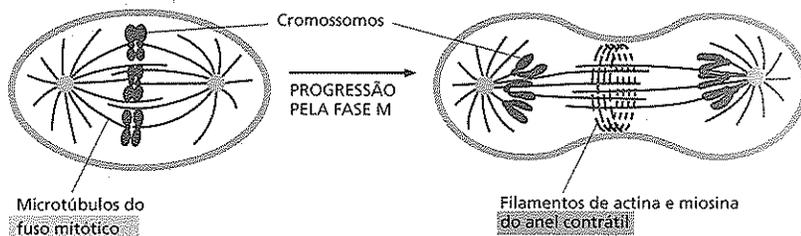
O fuso mitótico é composto de microtúbulos e de várias proteínas que interagem com eles, incluindo as proteínas motoras associadas aos microtúbulos (discutidas no Capítulo 17). Em todas as células eucarióticas, o fuso mitótico é responsável por separar os cromossomos replicados e alocar uma cópia de cada cromossomo para cada célula-filha.

O *anel contrátil* consiste principalmente em filamentos de actina e miosina, arranjados em um anel ao redor do equador da célula (discutido no Capítulo 17). Ele inicia sua formação ao final da mitose logo abaixo da membrana plasmática. Quando o anel contrai, ele puxa a membrana para o interior, dividindo a célula em duas (ver Figura 18-20). Discutiremos mais tarde como as células vegetais, que possuem parede celular, dividem seu citoplasma por um mecanismo bem diferente.

### A fase M é convencionalmente dividida em seis estágios

Embora a fase M ocorra como uma sequência contínua de eventos, ela é tradicionalmente dividida em seis estágios. Os primeiros cinco estágios da fase M – prófase, pró-metáfase, metáfase, anáfase e telófase – constituem a **mitose**, a qual é originalmente definida como o período no qual os cromossomos estão visíveis (pois se tornaram condensados). A **citocinese** constitui o sexto estágio,

Figura 18-20 Duas estruturas transientes do citoesqueleto fazem a mediação da fase M nas células animais. O fuso mitótico é formado primeiro para separar os cromossomos replicados. A seguir, ocorre a formação do anel contrátil para dividir a célula em duas. O fuso mitótico se baseia em microtúbulos, ao passo que o anel contrátil se baseia em filamentos de actina e miosina. As células vegetais usam mecanismos bastante distintos para dividir o citoplasma, como será visto posteriormente.



o qual  
estãc  
dinãr  
o cito  
las-f  
  
qual  
os cr  
ção f  
perm  
a me  
(equ  
repli  
tos d  
de ca  
(Anir  
quan  
zand  
  
MIT  
  
Antes  
consi  
comp  
prote  
somo  
mitót  
e cor  
e a a  
tanto  
tides  
opera  
a seg  
las-fi  
  
Os c  
dois  
  
Antes  
deve  
ser d  
das c  
dois  
própi

o qual se sobrepõe no tempo com o final da mitose. Os seis estágios da fase M estão resumidos no Painel 18-1 (p. 626-627). Juntos, eles formam uma sequência dinâmica na qual muitos ciclos independentes – envolvendo os cromossomos, o citoesqueleto e os centrôssomos – são coordenados para produzir duas células-filhas geneticamente idênticas.

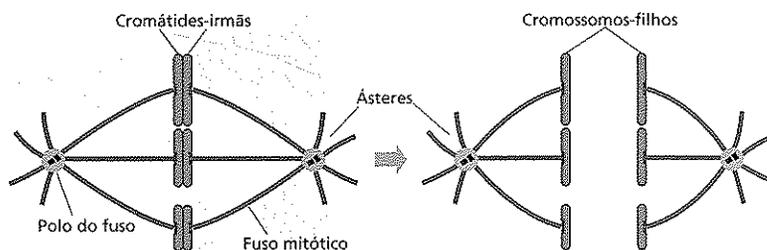
Os cinco estágios da mitose ocorrem em uma ordem sequencial estrita, na qual a citocinese se inicia na anáfase e continua pela telófase. Durante a *prófase*, os cromossomos replicados se condensam e o fuso mitótico inicia sua formação fora do núcleo. Durante a *pró-metáfase*, o envelope nuclear é destruído, permitindo que os microtúbulos do fuso se liguem aos cromossomos. Durante a *metáfase*, o fuso mitótico puxa todos os cromossomos para o centro do fuso (equador). Durante a *anáfase*, as duas cromátides-irmãs de cada cromossomo replicado se dividem sincronicamente, e o fuso puxa-os para os polos opostos da célula. Durante a *telófase*, o envelope nuclear é reconstituído ao redor de cada dois grupos de cromossomos separados para formar os dois núcleos (Animação 18.3 e Animação 18.4). A citocinese é completada no final da telófase, quando o núcleo e o citoplasma de cada célula-filha voltam à interfase, sinalizando o final da fase M.

## MITOSE

Antes do início da divisão celular, ou mitose, cada cromossomo foi replicado e consiste em duas cromátides-irmãs idênticas mantidas unidas ao longo de seu comprimento por proteínas coesivas (ver Figura 18-15). Durante a mitose, as proteínas coesina são clivadas, as cromátides-irmãs se separam, e os cromossomos-filhos resultantes são puxados para os polos opostos da célula pelo fuso mitótico (Figura 18-21). Nesta seção, veremos como o fuso mitótico é formado e como ele atua. Discutiremos como a instabilidade dinâmica dos microtúbulos e a atividade das proteínas motoras associadas aos microtúbulos contribuem tanto para a montagem do fuso como para a habilidade de segregar as cromátides-irmãs. Finalmente, revisaremos o mecanismo de ponto de verificação que opera na mitose para assegurar a separação sincronizada das cromátides-irmãs, a segregação apropriada dos dois grupos de cromossomos para as duas células-filhas e a saída ordenada no momento correto da mitose.

### Os centrôssomos são duplicados para auxiliar a formação dos dois polos do fuso mitótico

Antes do início da fase M, dois eventos críticos devem estar completos: o DNA deve estar completamente replicado, e, nas células animais, o centrôssomo deve ser duplicado. O **centrôssomo** é o principal *centro organizador de microtúbulos* das células animais. Ele duplica de modo que possa auxiliar na formação dos dois polos do fuso mitótico e de modo que cada célula-filha possa receber seu próprio centrôssomo.

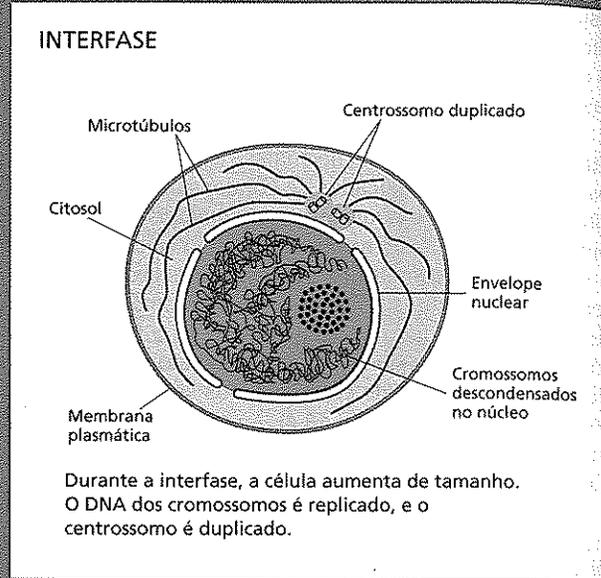
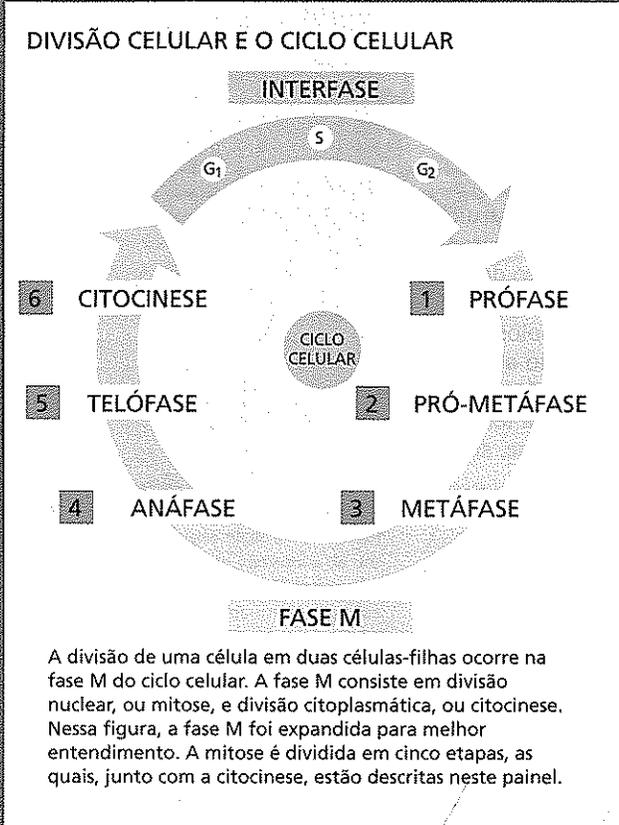


### QUESTÃO 18-5

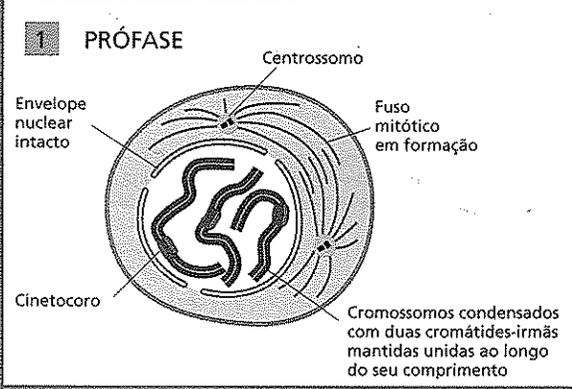
Uma pequena quantidade de citoplasma isolada a partir de uma célula mitótica é injetada em um oócito de sapo não fertilizado, fazendo com que o oócito entre na fase M (ver Figura 18-7A). Uma amostra do citoplasma de oócito injetado é então coletada e injetada em um segundo oócito, fazendo com que essa célula também entre na fase M. O processo é repetido várias vezes até que, essencialmente, nada da amostra da proteína original permaneça, e, mesmo assim, o citoplasma coletado do último, em uma série de oócitos injetados, ainda é capaz de acionar a entrada para a fase M sem a diminuição da eficiência. Explique essa observação notável.

Figura 18-21 No início da anáfase, cada par de cromátides-irmãs se separa. Os cromossomos-filhos resultantes são então puxados para os polos opostos da célula pelo fuso mitótico.

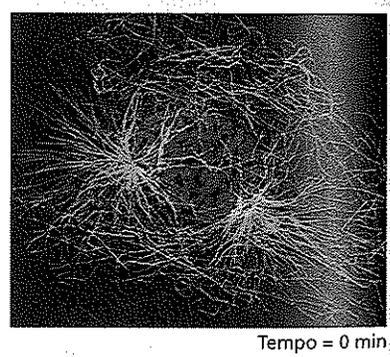
# PAINEL 18-1 Os principais estágios da fase M em uma célula animal



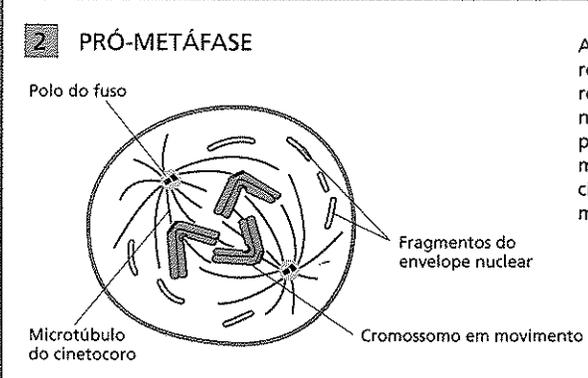
Nas micrografias óticas de células animais em divisão, mostradas neste painel, os cromossomos estão corados de laranja, e os microtúbulos, de verde. (Micrografias, cortesia de Julie Canman e Ted Salmon; "Metáfase" da capa de *J. Cell. Sci.* 115(9), 2002, com permissão de The Company of Biologists Ltd; "Telófase" de J.C. Canman et al., *Nature* 424:1074-1078, 2003, com permissão de Macmillan publishers Ltd.)



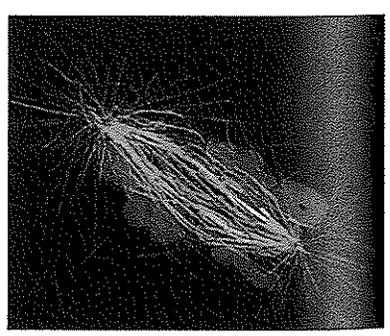
Na prófase, os cromossomos replicados, cada um consistindo em duas cromátides-irmãs intimamente associadas, condensam-se. Fora do núcleo, o fuso mitótico se forma entre os dois centrossomos, os quais começaram a se separar. Para simplificar, apenas três cromossomos estão desenhados.



Tempo = 0 min

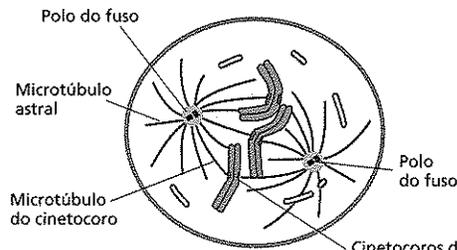


A pró-metáfase se inicia repentinamente com o rompimento do envelope nuclear. Os cromossomos podem agora se ligar aos microtúbulos do fuso pelo cinetocoro e sofrem movimentos ativos.



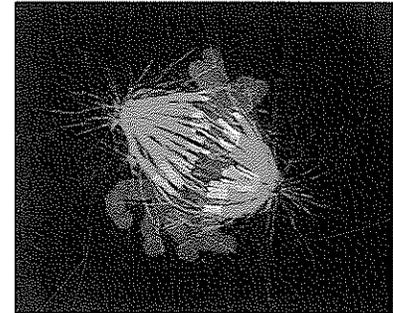
Tempo = 79 min

**3 METÁFASE**



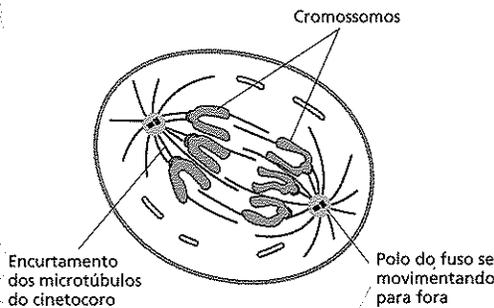
Cinetocoros de todos os cromossomos estão alinhados em um plano entre os dois polos do fuso

Na metáfase, os cromossomos estão alinhados no equador do fuso, exatamente na metade entre os dois polos. Os microtúbulos dos cinetocoros pareados em cada cromossomo se ligam aos polos opostos do fuso.

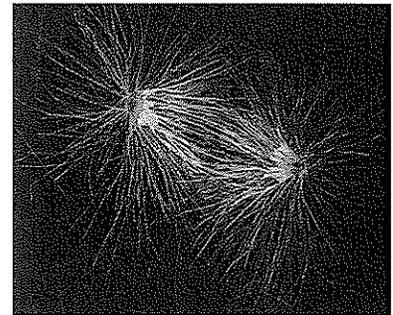


Tempo = 250 min

**4 ANÁFASE**

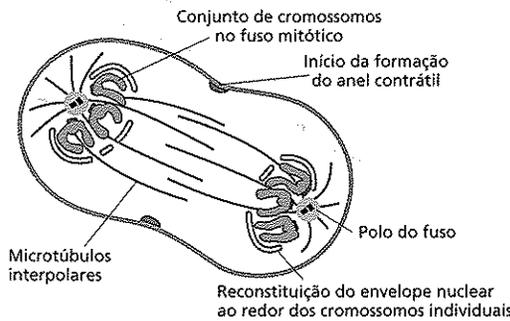


Na anáfase, as cromátides-irmãs se separam sincronicamente, e cada uma delas é puxada lentamente para o polo do fuso ao qual está ligada. Os microtúbulos do cinetocoro encurtam, e os polos do fuso também se distanciam, contribuindo para a segregação dos cromossomos.

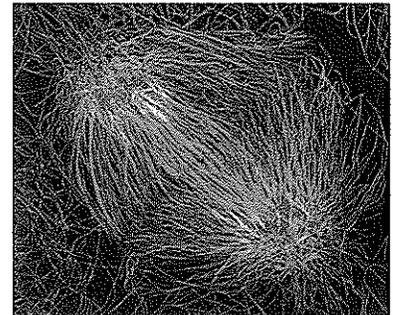


Tempo = 279 min

**5 TELÓFASE**

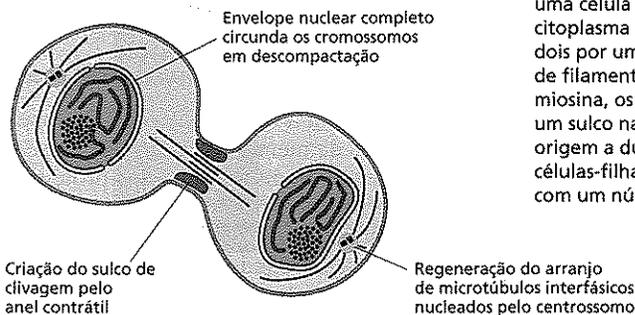


Durante a telófase, os dois conjuntos de cromossomos chegam aos polos do fuso. Um novo envelope nuclear é remontado em torno de cada conjunto, completando a formação dos dois núcleos e marcando o fim da mitose. A divisão do citoplasma começa com a formação do anel contrátil.

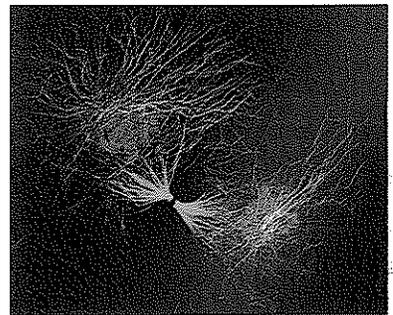


Tempo = 315 min

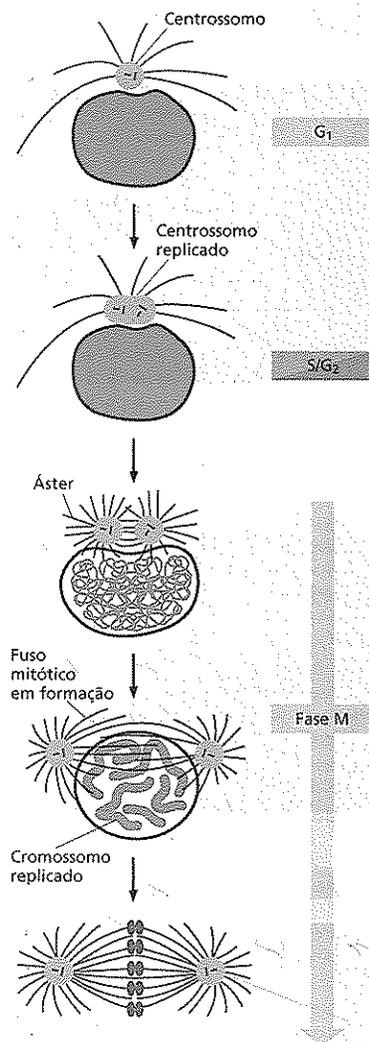
**6 CITOCINESE**



Durante a citocinese de uma célula animal, o citoplasma é dividido em dois por um anel contrátil de filamentos de actina e miosina, os quais formam um sulco na célula para dar origem a duas células-filhas, cada uma com um núcleo.



Tempo = 362 min



**Figura 18-22** O centrôssomo nas células interfásicas duplica para formar os dois polos do fuso mitótico. Na maioria das células animais na interfase ( $G_1$ , S e  $G_2$ ), um par de centríolos (aqui desenhados como um par de barras verde-escuras) está associado à matriz do centrômero (verde-claro) que controla o crescimento do microtúbulo. (O volume da matriz do centrôssomo está exagerado nesse diagrama por questões de clareza.) A duplicação do centrôssomo se inicia no começo da fase S e se completa no final da fase  $G_2$ . Inicialmente, os dois centrômeros permanecem juntos, mas no início da fase M se separam em dois, cada um formando seu próprio âster. Os dois âsteres então se movem e se distanciam, e os microtúbulos que interagem entre os dois âsteres, preferencialmente, alongam-se para formar o fuso mitótico bipolar com um âster em cada polo. Quando o envelope nuclear é desfeito, os microtúbulos do fuso são capazes de interagir com os cromossomos.

A duplicação do centrôssomo inicia no começo da fase S e é acionada pelas mesmas Cdks ( $G_1/S$ -Cdk e S-Cdk) que acionam a replicação de DNA. Inicialmente, quando os cromossomos duplicam, ambas as cópias permanecem unidas como um único complexo ao lado do núcleo. Entretanto, quando a mitose inicia, os dois cromossomos se separam, e cada um irradia um arranjo radial de microtúbulos chamado de **âster**. Os dois âsteres se movem para os polos opostos do núcleo para formar os dois polos do fuso mitótico (Figura 18-22). O processo de duplicação e separação dos centrôssomos é conhecido como o **ciclo do centrôssomo**.

### A formação do fuso mitótico se inicia na prófase

O fuso mitótico começa a se formar na **prófase**. Essa formação do fuso altamente dinâmico depende de propriedades notáveis dos microtúbulos. Como discutido no Capítulo 17, os microtúbulos polimerizam e despolimerizam pela adição ou perda de suas subunidades de tubulina, e filamentos individuais se alternam entre crescimento e encurtamento – um processo chamado de *instabilidade dinâmica* (ver Figura 17-11). No início da mitose, a instabilidade dinâmica dos microtúbulos aumenta, em parte porque M-Cdk fosforila as proteínas associadas aos microtúbulos que influenciam a estabilidade dos filamentos de microtúbulos. Como resultado, durante a prófase, os microtúbulos em rápido crescimento e encurtamento se estendem em todas as direções a partir dos dois centrôssomos, explorando o interior da célula. Alguns dos microtúbulos crescentes de um centrôssomo interagem com os microtúbulos do outro centrôssomo. Essa interação estabiliza os microtúbulos, prevenindo sua despolimerização, e os liga a dois grupos de microtúbulos unidos para formar a estrutura básica do **fuso mitótico**, que apresenta uma forma bipolar característica (**Animação 18.5**). Os dois centrôssomos que dão origem a esses microtúbulos são agora denominados **polos do fuso**, e os microtúbulos que interagem são denominados *microtúbulos interpolares* (Figura 18-23). A formação do fuso é dirigida, em parte, por proteínas motoras associadas aos microtúbulos interpolares que auxiliam na ligação cruzada dos dois grupos de microtúbulos.

No próximo estágio da mitose, os cromossomos replicados se ligam ao fuso de tal forma que, quando as cromátides-irmãs se separam, elas são levadas aos polos opostos da célula.

### Os cromossomos se ligam ao fuso mitótico na pró-metáfase

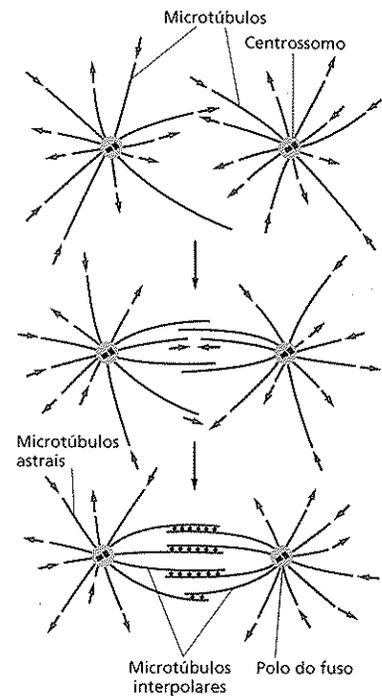
A **pró-metáfase** se inicia repentinamente com a dissociação do envelope nuclear, o qual é quebrado em várias vesículas de membrana pequenas. Esse processo é iniciado pela fosforilação e conseqüente dissociação das proteínas do poro nuclear e proteínas do filamento intermediário da lâmina nuclear, uma rede de proteínas fibrosas que sustenta e estabiliza o envelope nuclear (ver Figura 17-7). Os microtúbulos do fuso, que estão aguardando do lado de fora do nú-

Figura que int-  
duas ex-  
menos l-  
ao cent-  
instáve-  
tam par-  
dois mi-  
motoras-  
los (pon-  
dade de

cleo, a  
18-1, p-  
C  
plexo c-  
cromo:  
cutido,  
ligadas  
uma ré-  
(ver Fig-  
reúnem  
cado, p-  
nados  
sequên-  
não são  
tament

U  
cromos-  
se liga  
polo de  
cromát-  
microt-  
cado se  
**biorien-**  
direção  
estão li-  
de cont

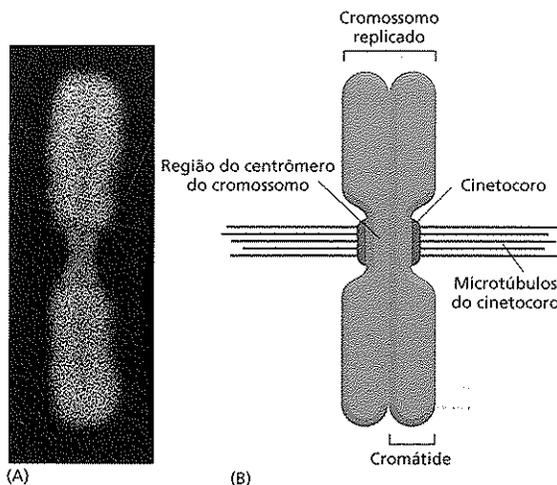
**Figura 18-23** O fuso mitótico bipolar é formado pela estabilização seletiva dos microtúbulos que interagem. Novos microtúbulos crescem dos dois centrômeros em diversas direções. As duas extremidades de um microtúbulo [por convenção, denominadas extremidades mais (+) e menos (-)], apresentam propriedades diferentes, e é a extremidade menos (-) que está ancorada ao centrômero (discutido no Capítulo 17). As extremidades mais (+) livres são dinamicamente instáveis e mudam de forma repentina de um crescimento uniforme (setas vermelhas que apontam para fora) a um rápido encurtamento (setas vermelhas que apontam para dentro). Quando dois microtúbulos de centrômeros opostos interagem na região de sobreposição, as proteínas motoras e outras proteínas associadas aos microtúbulos fazem a ligação cruzada dos microtúbulos (pontos pretos), de forma que estabilizam as extremidades mais (+), diminuindo a probabilidade de sua despolimerização.



cleo, agora têm acesso aos cromossomos replicados e se ligam a eles (ver Painel 18-1, p. 626).

Os microtúbulos do fuso terminam ligados aos cromossomos por um complexo de proteínas especializadas denominado **cinetocoro**, o qual se reúne nos cromossomos condensados durante o final da prófase (Figura 18-24). Como discutido, cada cromossomo replicado é constituído por duas cromátides-irmãs ligadas ao longo de sua extensão, e cada cromátide possui uma constrição em uma região de uma sequência de DNA especializada denominada **centrômero** (ver Figura 18-19B). Logo antes da pró-metáfase, as proteínas do cinetocoro se reúnem em um grande complexo em cada centrômero. Cada cromossomo duplicado, portanto, possui dois cinetocoros (um em cada cromátide-irmã) direcionados para lados opostos. A reunião dos cinetocoros depende da presença da sequência de DNA do centrômero: na ausência dessa sequência, os cinetocoros não são formados, e, conseqüentemente, os cromossomos não segregam corretamente durante a mitose.

Uma vez desfeito o envelope nuclear, um microtúbululo que encontra um cromossomo se liga a ele, capturando o cromossomo. O microtúbululo finalmente se liga ao cinetocoro, e esse *microtúbululo do cinetocoro* liga o cromossomo a um polo do fuso (ver Figura 18-24 e Painel 18-1, p. 626). Como os cinetocoros das cromátides-irmãs estão voltados para polos opostos, eles tendem a se ligar aos microtúbululos de polos opostos do fuso, de modo que cada cromossomo replicado se liga aos dois polos do fuso. A ligação aos polos opostos, chamada de **biorientação**, gera tensão sobre os cinetocoros, que estão sendo puxados para direções opostas. Essa tensão sinaliza para os cinetocoros-irmãos de que eles estão ligados de forma correta e estão prontos para serem separados. O sistema de controle do ciclo celular monitora essa tensão para assegurar a ligação cor-



**Figura 18-24** Os cinetocoros ligam os cromossomos ao fuso mitótico. (A) Micrografia de fluorescência de um cromossomo mitótico replicado. O DNA está corado com um corante fluorescente, e os cinetocoros estão corados em vermelho com um anticorpo fluorescente que reconhece as proteínas do cinetocoro. Esses anticorpos são de pacientes que sofrem de escleroderma (uma doença que causa superprodução progressiva de tecido conectivo na pele e em outros órgãos), os quais, por motivos desconhecidos, produzem anticorpos contra suas próprias proteínas do cinetocoro.

(B) Diagrama esquemático de um cromossomo mitótico mostrando as duas cromátides-irmãs ligadas aos microtúbululos do cinetocoro, que se ligam por suas extremidades mais (+). Cada cinetocoro forma uma placa na superfície do centrômero. (A, cortesia de B.R. Brinkley.)

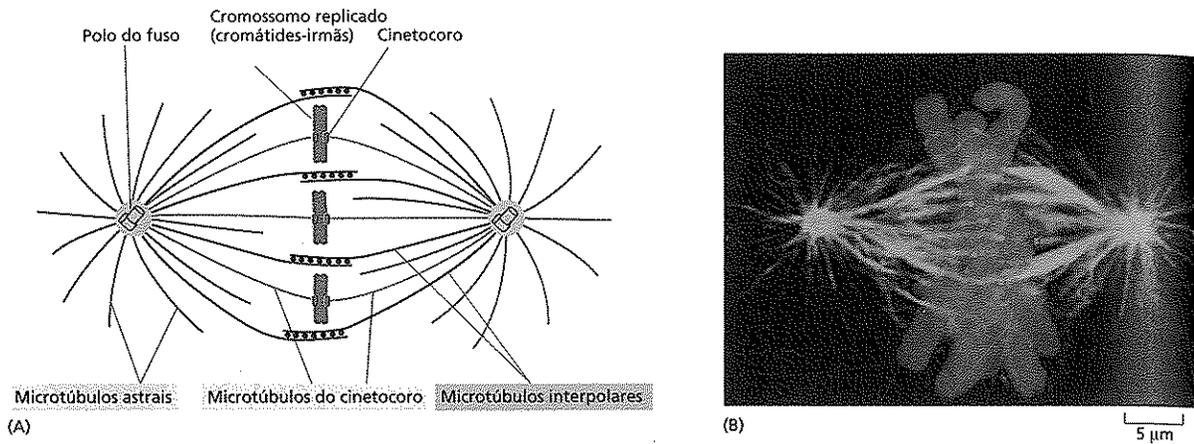


Figura 18-25 Três classes de microtúbulos compõem o fuso mitótico. (A) Desenho esquemático de um fuso com os cromossomos ligados, mostrando os três tipos de microtúbulos do fuso, os microtúbulos astrais, os microtúbulos do cinetocoro e os microtúbulos interpolares. Na realidade, os cromossomos são maiores do que o mostrado, e normalmente múltiplos microtúbulos são ligados a cada cinetocoro. (B) Micrografia de fluorescência dos cromossomos na placa metafásica de um fuso mitótico real. Nesta imagem, os cinetocoros estão marcados em *vermelho*, os microtúbulos, em *verde*, e os cromossomos, em *azul*. (B, de A. Desai, *Curr. Biol.* 10:R508, 2000. Com permissão de Elsevier.)

reta dos cromossomos, constituindo outro ponto de verificação importante do ciclo celular (ver Figuras 18-3 e 18-13).

O número de microtúbulos ligados a cada cinetocoro varia entre as espécies: cada cinetocoro humano liga 20-40 microtúbulos, por exemplo, ao passo que o cinetocoro de levedura liga apenas um microtúbulo. As três classes de microtúbulos que formam o fuso mitótico estão representadas na Figura 18-25.

### Os cromossomos auxiliam na formação do fuso mitótico

Os cromossomos são mais do que passageiros passivos no processo de formação do fuso: eles podem estabilizar e organizar os microtúbulos em fusos mitóticos funcionais. Nas células sem centrossomos – incluindo todos os tipos de células vegetais e alguns animais –, os próprios cromossomos centralizam a formação dos microtúbulos, e as proteínas motoras então movem e organizam os microtúbulos e cromossomos em um fuso bipolar funcional. Mesmo nas células animais que normalmente possuem centrossomos, um fuso bipolar ainda pode ser formado por esses meios se os centrossomos forem removidos (Figura 18-26). Nas células com centrossomos, os cromossomos, as proteínas motoras e os centrossomos trabalham juntos para formar o fuso mitótico.

### Os cromossomos se alinham no equador do fuso durante a metáfase

Durante a pró-metáfase, os cromossomos, agora ligados ao fuso mitótico, iniciam seu movimento para um lado e para outro. Finalmente, eles se alinham no

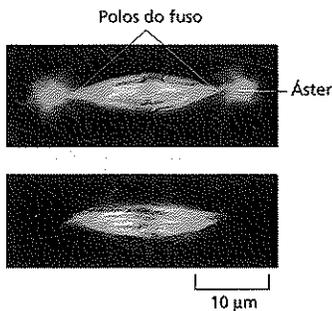


Figura 18-26 As proteínas motoras e os cromossomos podem organizar a formação de um fuso bipolar funcional na ausência dos centrossomos. Nessas micrografias de fluorescência de embriões do inseto *Sciara*, os microtúbulos estão corados em *verde*, e os cromossomos, em *vermelho*. A micrografia superior mostra um fuso normal formado com centrômeros em um embrião fertilizado normalmente. A micrografia inferior mostra um fuso formado sem centrossomos em um embrião que iniciou o desenvolvimento sem fertilização e por isso está desprovido de centrossomo, o qual é normalmente fornecido pelo espermatozoide quando fertiliza o óvulo. Note que o fuso com centrossomos possui um áster em cada polo, ao passo que o fuso formado sem centrossomos não possui áster. Ambos os tipos de fuso são capazes de segregar os cromossomos-filhos. (De B. de Saint Phalle e W. Sullivan, *J. Cell Biol.* 141:1383-1391, 1998. Com permissão de The Rockefeller University Press.)

Figura  
los do f  
embrião  
cromos  
em um  
te; por  
(Anima  
como a  
dos agr  
placa m

equad  
placa  
forças  
acredil  
das pro  
de adic  
manut  
dos mi  
tinua a

(  
frente  
cabo d  
tinua  
do par  
o cron  
ele per  
é rom  
Esses  
ali ma  
cromá  
coros.

A pro  
finaliz

A anáf  
mantém  
cromát  
Esse m  
tremidi

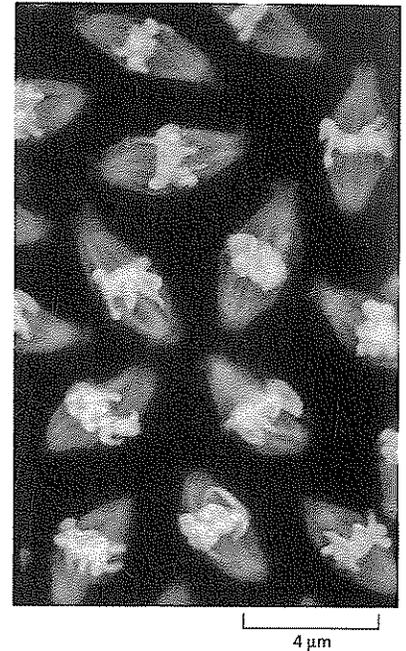
A  
se, que  
uma pr  
marc  
**promc**  
é entã

C  
a M-cic  
inativa

Os cro

Uma ve  
do fuso  
localid

Figura 18-27 Durante a metáfase, os cromossomos se reúnem na região entre os dois polos do fuso. Esta micrografia de fluorescência mostra múltiplos fusos mitóticos na metáfase do embrião da mosca-das-frutas (*Drosophila*). Os microtúbulos estão corados em vermelho, e os cromossomos, em verde. Neste estágio do desenvolvimento de *Drosophila*, há múltiplos núcleos em um grande compartimento citoplasmático, e todos esses núcleos se dividem sincronicamente; por isso, todos os núcleos aqui mostrados estão no mesmo estágio do ciclo celular: metáfase (Animação 18.6). Os fusos da metáfase normalmente são representados em duas dimensões, como aqui; entretanto, quando observados em três dimensões, os cromossomos são visualizados agrupados em uma região semelhante a uma placa no equador do fuso – assim denominada placa metafásica. (Cortesia de William Sullivan.)



equador do fuso, a uma distância equivalente entre os dois polos, formando a *placa metafásica*. Isso define o início da **metáfase** (Figura 18-27). Embora as forças que levam os cromossomos para o equador não sejam bem entendidas, acredita-se que tanto o crescimento e a retração dos microtúbulos como a ação das proteínas motoras dos microtúbulos estejam envolvidos. O balanço contínuo de adição e a perda de subunidades de tubulina são também necessários para a manutenção do fuso na metáfase: quando a adição de tubulina às extremidades dos microtúbulos é bloqueada pelo fármaco colchicina, a perda de tubulina continua até que o fuso desapareça.

Os cromossomos reunidos no equador do fuso metafásico oscilam para frente e para trás, ajustando continuamente suas posições, indicando que o cabo de guerra entre os microtúbulos ligados aos polos opostos do fuso continua a atuar após o alinhamento dos cromossomos. Se um dos cinetocoros do par for artificialmente danificado por um feixe de *laser* durante a metáfase, o cromossomo inteiro imediatamente se move em direção ao polo ao qual ele permaneceu ligado. Imediatamente, se a ligação entre as cromátides-irmãs é rompida, as duas cromátides se separam e se movem para polos opostos. Esses experimentos mostraram que os cromossomos da placa metafásica são ali mantidos sob grande tensão. Evidentemente, as forças que irão separar as cromátides-irmãs iniciam logo após a ligação dos microtúbulos aos cinetocoros.

### A proteólise aciona a separação das cromátides-irmãs e a finalização da mitose

A **anáfase** se inicia repentinamente com a liberação da ligação de coesina que mantém as cromátides-irmãs unidas (ver Figura 18-15). Isso permite que cada cromátide seja puxada para os polos do fuso ao qual estão ligadas (Figura 18-28). Esse movimento segrega os dois grupos de cromossomos idênticos para as extremidades opostas do fuso (ver Painel 18-1, p. 627).

A ligação das coesinas é destruída por uma protease chamada de *separase*, que até o começo da anáfase é mantida em um estado inativo pela ligação a uma proteína inibidora chamada de *securina*. No início da anáfase, a securina é marcada para ser destruída por um complexo proteico chamado de **complexo promotor da anáfase (APC)**. Uma vez que a securina foi removida, a separase é então liberada para romper as ligações das coesinas (Figura 18-29).

O APC não apenas aciona a degradação das coesinas, mas também marca a M-ciclina para destruição, tornando, assim, o complexo M-ciclina inativo. Essa inativação rápida de M-Cdk auxilia a iniciar a saída da mitose.

### Os cromossomos segregam durante a anáfase

Uma vez que as cromátides-irmãs se separam, elas são puxadas para o polo do fuso ao qual estão ligadas. Todas elas se movimentam a uma mesma velocidade, que normalmente é de cerca de 1  $\mu\text{m}$  por minuto. O movimento é

#### QUESTÃO 18-6

Se uma fina agulha de vidro for usada para manipular um cromossomo dentro de uma célula viva durante o início da fase M, é possível enganar os cinetocoros das duas cromátides-irmãs e fazer com que eles se liguem ao mesmo polo do fuso. Esse arranjo é, normalmente, instável, mas as ligações podem ser estabilizadas se a agulha for usada com cuidado para puxar os cromossomos de modo que os microtúbulos ligados a ambos os cinetocoros (e ao mesmo polo do fuso) estejam sob tensão. O que isso sugere a respeito do mecanismo pelo qual os cinetocoros normalmente se tornam ligados e permanecerem ligados aos microtúbulos de polos opostos do fuso? Essas observações são consistentes com a possibilidade de que um cinetocoro seja programado para se ligar aos microtúbulos de um determinado polo do fuso? Explique sua resposta.

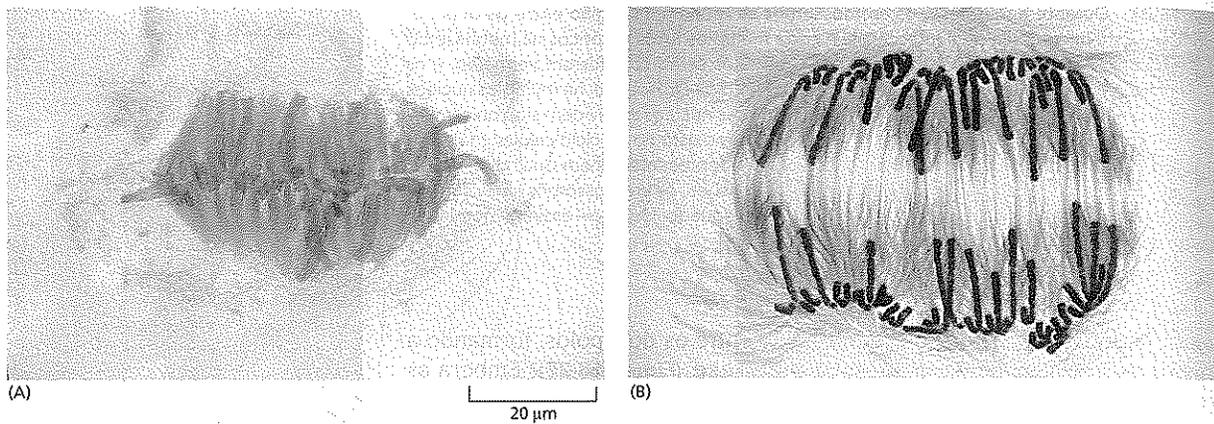


Figura 18-28 As cromátides-irmãs se separam na anáfase. Na transição da metáfase (A) para a anáfase (B), as cromátides-irmãs (coradas em azul) se separam repentinamente e se movem em direção aos polos opostos, como observado nessas células vegetais coradas com anticorpos, marcados com ouro, para marcar os microtúbulos (vermelho). As células vegetais geralmente não possuem centrossomos e, portanto, apresentam os polos do fuso menos definidos do que as células animais (ver Figura 18-35D). Os fusos do polo estão presentes aqui na parte superior e inferior de cada micrografia, embora não possam ser vistos. (Cortesia de Andrew Bajer.)

consequência de dois processos independentes que envolvem diferentes partes do fuso mitótico. Os dois processos são denominados *anáfase A* e *anáfase B* e ocorrem mais ou menos simultaneamente. Na *anáfase A*, os microtúbulos do cinetocoro, encurtados pela despolimerização, e os cromossomos ligados se movem em direção aos polos. Na *anáfase B*, os polos do fuso se distanciam, contribuindo para a segregação dos dois conjuntos cromossômicos (Figura 18-30).

A força que coordena os movimentos da *anáfase A* é fornecida, principalmente, pela ação das proteínas motoras associadas aos microtúbulos que se localizam no cinetocoro, auxiliadas pelo encurtamento dos microtúbulos do cinetocoro. A perda das subunidades de tubulina a partir dos microtúbulos do cinetocoro depende de uma proteína semelhante às motoras que está ligada tanto

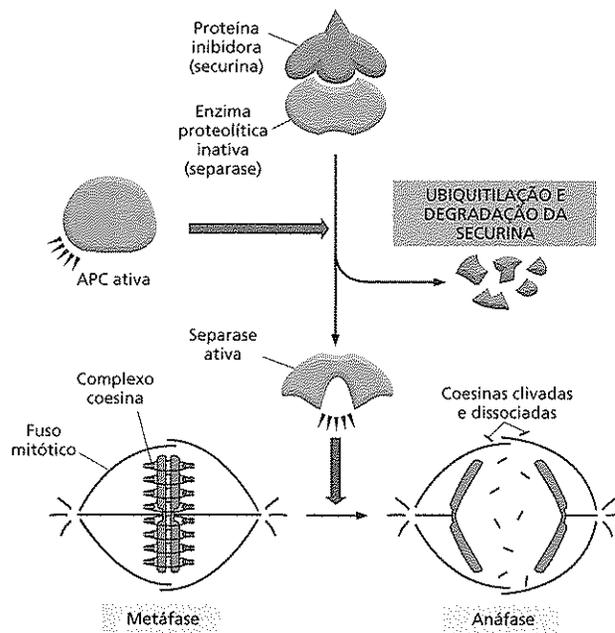
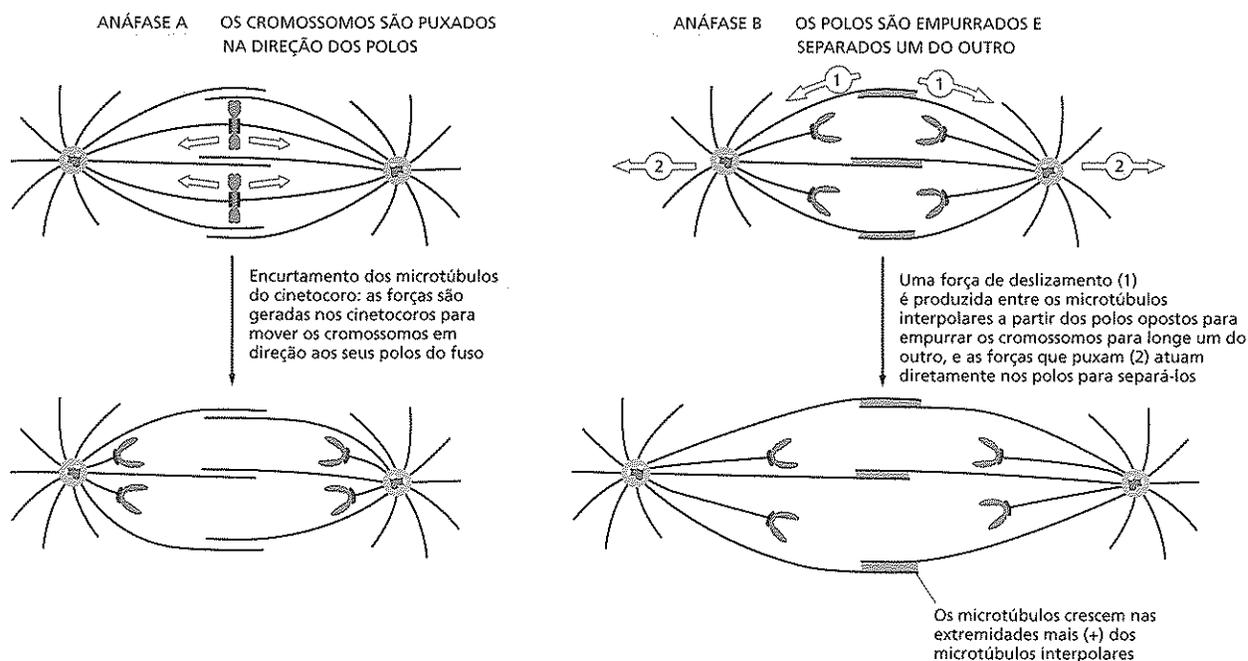


Figura 18-29 A APC ativa a separação das cromátides-irmãs, promovendo a destruição das coesinas. As APCs ativadas intensificam indiretamente a clivagem das coesinas que mantêm as cromátides-irmãs unidas. Ela catalisa a ubiquitilação e a destruição de uma proteína inibidora chamada de securina. A securina inibe a atividade de uma enzima proteolítica chamada de separase; quando livre da securina, a separase cliva os complexos de coesinas, permitindo que o fuso mitótico separe as cromátides-irmãs.



aos microtúbulos como ao cinetocoro e utiliza a energia da hidrólise do ATP para remover as subunidades de tubulina do microtúbulo.

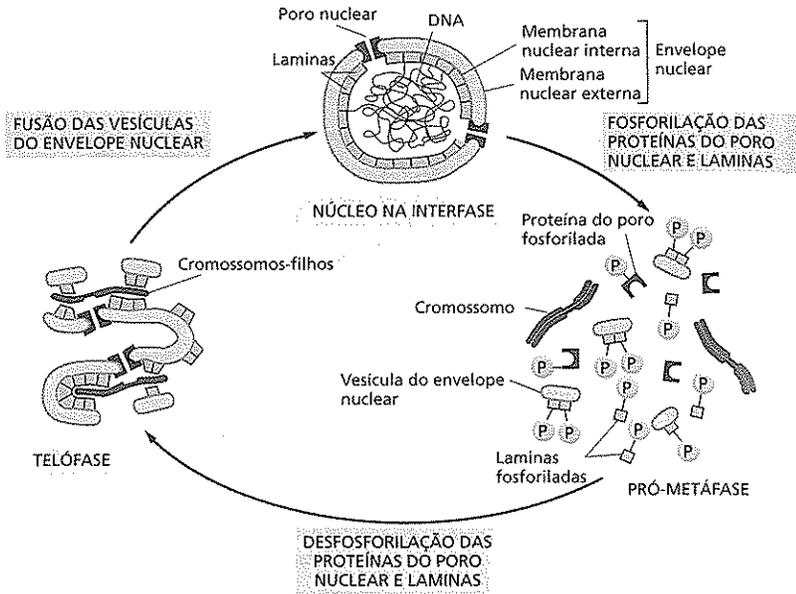
Na anáfase B, os polos do fuso e os dois conjuntos de cromossomos se distanciam. Acredita-se que as forças que coordenam esses movimentos sejam fornecidas por dois conjuntos de proteínas motoras – membros das famílias da cinesina e da dineína (ver Figura 17-20) – que atuam em diferentes tipos de microtúbulos do fuso. Um grupo de proteínas motoras atua nos longos microtúbulos interpolares em sobreposição que formam o próprio fuso; essas proteínas motoras deslizam os microtúbulos interpolares dos polos opostos uns pelos outros no equador do fuso, afastando os polos dos fusos. O outro grupo atua nos microtúbulos astrais que se estendem dos polos do fuso em direção à periferia da célula. Acredita-se que essas proteínas motoras estejam associadas ao córtex celular, o qual sustenta a membrana plasmática e puxam cada polo em direção ao córtex adjacente e para longe do outro polo (ver Figura 18-30).

### Cromossomos não ligados bloqueiam a separação das cromátides-irmãs

Se uma célula em divisão está para começar a segregar seus cromossomos antes de todos os cromossomos estarem ligados apropriadamente ao fuso, uma célula-filha receberia um grupo incompleto de cromossomos, e a outra filha receberia um excedente. Ambas as situações poderiam ser letais para a célula. Assim, uma célula em divisão deve assegurar que cada cromossomo esteja ligado de forma apropriada ao fuso antes de completar a mitose. Para monitorar a ligação do cromossomo, a célula faz uso de um sinal negativo: cromossomos não ligados enviam um sinal de parada para o sistema de controle do ciclo celular. Embora a natureza exata do sinal permaneça elusiva, sabemos que inibe a progressão pela mitose por meio do bloqueio da ativação da APC. Sem APC ativa, as cromátides-irmãs permanecem unidas. Assim, nenhum dos cromossomos duplicados pode ser separado até que todos os cromossomos se tenham posicionado corretamente sobre o fuso mitótico. Esse ponto de verificação da formação do fuso controla a saída da mitose (ver Figuras 18-3 e 18-13).

Figura 18-30 Dois processos segregam os cromossomos-filhos na anáfase. Na anáfase A, os cromossomos-filhos são puxados para os polos opostos à medida que os microtúbulos do cinetocoro despolimerizam. A força que coordena esse movimento é gerada, principalmente, no cinetocoro. Na anáfase B, os dois polos do fuso se afastam como resultado de duas forças distintas: (1) o alongamento e o deslizamento dos microtúbulos interpolares que passam um pelo outro separam os dois polos, e (2) forças exercidas pelos microtúbulos astrais direcionados para fora em cada polo do fuso separam os polos um do outro, em direção ao córtex celular. Acredita-se que todas essas forças dependem da ação das proteínas motoras associadas aos microtúbulos.

Figura 18-31 O envelope nuclear é rompido e formado novamente durante a mitose. A fosforilação das proteínas do poro nuclear e lamínas auxiliam a ativar a dissociação do envelope nuclear na pró-metáfase. A desfosforilação das proteínas do poro e as lamínas na telófase auxiliam a reverter o processo.



### O envelope nuclear é reconstituído na telófase

No final da anáfase, os cromossomos-filhos já se separaram em dois conjuntos iguais em cada polo do fuso. Durante a **telófase**, o estágio final da mitose, o fuso mitótico se desmonta, e um envelope nuclear é reconstituído ao redor de cada conjunto cromossômico para formar os dois núcleos-filhos. Inicialmente, as vesículas da membrana nuclear se agrupam ao redor dos cromossomos individuais e então se fundem para formar o novo envelope nuclear (ver Painel 18-1, p. 627). Durante esse processo, as proteínas dos poros nucleares e as lamínas nucleares que foram fosforiladas durante a pró-metáfase são agora desfosforiladas, o que permite que se reconstituam e formem o envelope nuclear e a lâmina nuclear, respectivamente (Figura 18-31). Uma vez refeito o envelope nuclear, os poros bombeiam proteínas nucleares para dentro, o núcleo se expande, e os cromossomos mitóticos compactados relaxam para seu estado interfásico. A transcrição gênica agora pode ocorrer como consequência da descompactação. Um novo núcleo foi criado, e a mitose é completada. Tudo que falta para a célula é completar sua divisão em duas células-filhas separadas.

#### QUESTÃO 18-7

Considere os eventos que levam a formação do novo núcleo na telófase. Como as proteínas nucleares e citosólicas se tornam apropriadamente reorganizadas para que o novo núcleo contenha as proteínas nucleares, e não as proteínas citosólicas?

### CITOCINESE

A **citocinese** é o processo pelo qual o citoplasma é clivado em dois, completando a fase M. Normalmente começa na anáfase, mas não é finalizada até que os dois núcleos-filhos tenham sido formados na telófase. Enquanto a mitose depende de uma estrutura transiente com base em microtúbulos, o fuso mitótico, a citocinese nas células animais depende de uma estrutura transiente com base em filamentos de actina e miosina, o *anel contrátil* (ver Figura 18-20). No entanto, o plano de clivagem e o momento da citocinese são determinados pelo fuso mitótico.

### O fuso mitótico determina o plano da clivagem citoplasmática

O primeiro sinal visível da citocinese nas células animais é o enrugamento e a formação de um sulco na membrana plasmática que ocorre durante a anáfase (Figura 18-32). O sulco, invariavelmente, ocorre no plano perpendicular ao eixo mais longo do fuso mitótico. Esse posicionamento assegura que o *sulco de clivagem* corte entre os dois conjuntos de cromossomos segregados, de

mo  
mos  
sita  
e lo  
orie  
já te  
cial  
misi  
pare  
tubu  
célu  
entr  
esse  
fina  
  
mai  
zida  
tant  
mito  
célu  
tam  
em  
cior  
  
O a  
e m  
  
O ai  
de a  
asso  
vez  
para  
desl  
uma  
lar.  
uma  
mer  
vez  
  
mu  
sua  
part  
sen

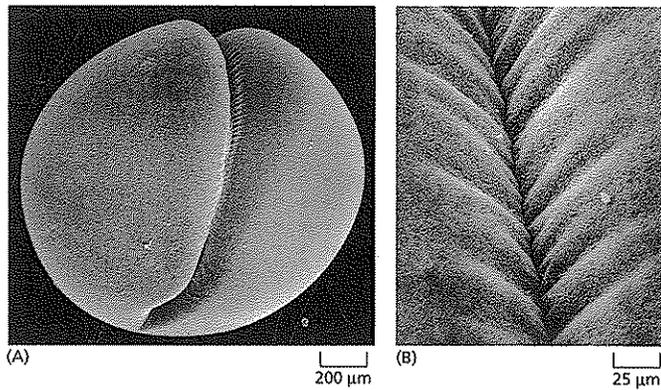


Figura 18-32 O sulco de clivagem é formado pela ação de um anel contrátil abaixo da membrana plasmática. Nessa micrografia eletrônica de varredura de um óvulo fertilizado de sapo, em divisão, o sulco de clivagem está bem-definido, de forma não usual. (A) Uma visão com pouco aumento da superfície do óvulo. (B) Uma visão de maior aumento do sulco de clivagem. (De H.W. Beams e R.G. Kessel, *Am. Sci.* 64:279-290, 1976. Com permissão de Sigma Xi.)

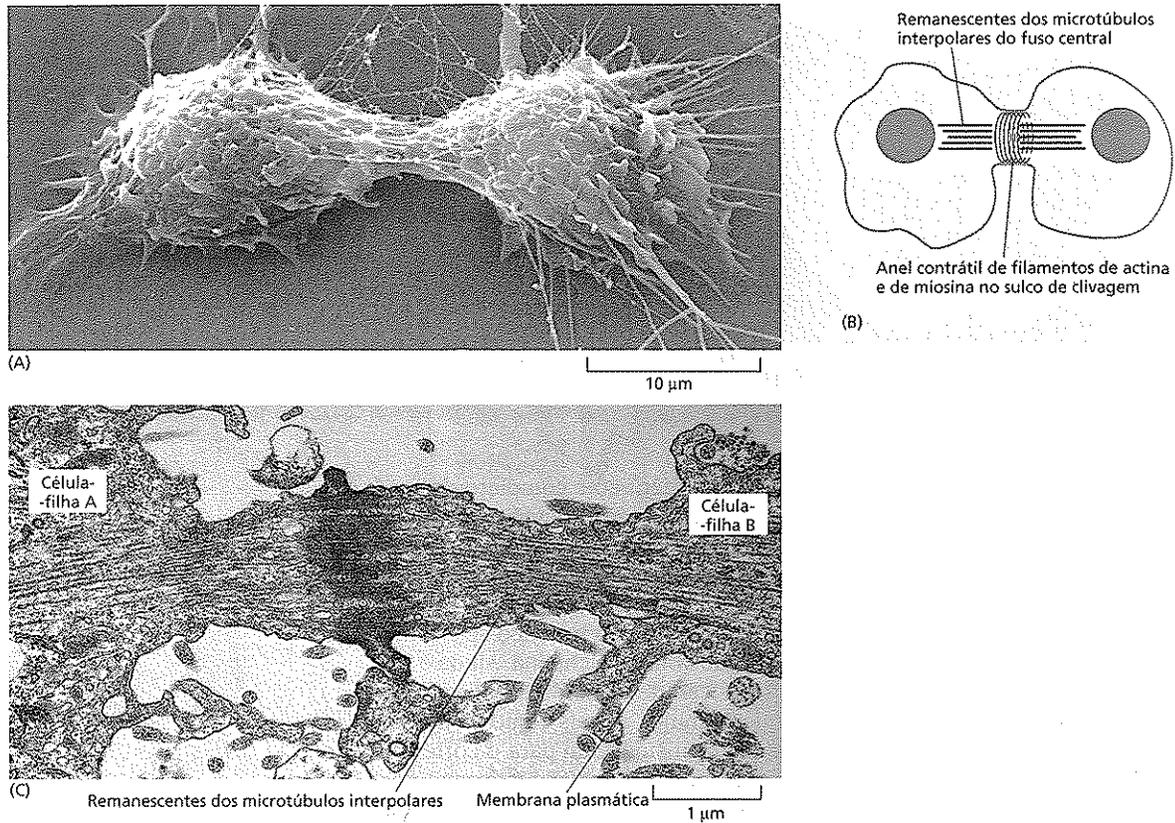
modo que cada célula-filha receba um conjunto idêntico e completo de cromossomos. Se, logo após o aparecimento do sulco, o fuso mitótico é propositalmente deslocado (usando uma fina agulha de vidro), o sulco desaparece, e logo se forma outro em uma posição correspondente à nova localização e à orientação do fuso. Entretanto, uma vez que o processo de formação do sulco já tenha iniciado, a clivagem continua mesmo que o fuso mitótico seja artificialmente retirado da célula ou despolimerizado com a colchicina. Ainda é um mistério como o fuso mitótico coordena a posição do sulco de clivagem, mas parece que, durante a anáfase, tanto os microtúbulos astrais como os microtúbulos interpolares (e suas proteínas associadas) sinalizam para o córtex da célula para iniciar a formação do anel contrátil em uma posição intermediária entre os fusos dos polos. Como esses sinais se originam no fuso da anáfase, esse mecanismo também contribui para definir o momento da citocinese no final da mitose.

Quando o fuso mitótico está em uma posição central na célula – a situação mais comum da maioria das células em divisão –, as duas células-filhas produzidas serão de igual tamanho. Durante o desenvolvimento embrionário, entretanto, há algumas situações nas quais a célula em divisão movimenta seus fusos mitóticos para uma posição assimétrica, e, conseqüentemente, o sulco cria duas células-filhas que diferem em tamanho. Na maioria dos casos, as células-filhas também diferem nas moléculas que herdaram e, normalmente, desenvolvem-se em diferentes tipos celulares. Mecanismos especiais são necessários para posicionar o fuso mitótico excêntrica em tais *divisões assimétricas*.

### O anel contrátil das células animais é formado por actina e miosina

O anel contrátil é composto, principalmente, de uma sobreposição de filamentos de actina e miosina (Figura 18-33). Ele se forma na anáfase e se liga às proteínas associadas à membrana na face citoplasmática da membrana plasmática. Uma vez montado, o anel contrátil é capaz de exercer uma força forte o suficiente para curvar uma fina agulha de vidro inserida na célula antes da citocinese. Os deslizamentos dos filamentos de actina sobre os filamentos de miosina geram uma força (ver Figura 17-39), assim como ocorre durante a contração muscular. Entretanto, diferentemente do aparelho contrátil muscular, o anel contrátil é uma estrutura transitória: ela se forma para realizar a citocinese e fica cada vez menor à medida que a citocinese progride e se desmonta completamente uma vez que a célula tenha sido dividida em duas.

A divisão celular de muitas células animais é acompanhada por muitas mudanças na forma da célula e por um decréscimo na aderência da célula à suas vizinhas, a matriz extracelular, ou ambas. Essas mudanças resultam, em parte, da reorganização dos filamentos de actina e de miosina no córtex celular sendo uma delas a formação do anel contrátil. Fibroblastos de mamíferos em



**Figura 18-33** O anel contrátil divide a célula em duas. (A) Micrografia eletrônica de varredura de uma célula animal em cultura nos estágios finais da citocinese. (B) Diagrama esquemático da região central de uma célula similar mostrando o anel contrátil abaixo da membrana plasmática e o que restou dos dois grupos de microtúbulos interpolares. (C) Micrografia eletrônica convencional da célula animal em divisão. A clivagem está quase completa, mas as células-filhas permanecem unidas por uma fina extensão de citoplasma contendo o restante dos microtúbulos interpolares do fuso mitótico central, que se sobrepõem. (A, cortesia de Guenter Albrecht-Bueeler; C, cortesia de J.M. Mullins.)

cultura, por exemplo, espalham-se achatados durante a interfase, como resultado dos contatos adesivos fortes que os fibroblastos fazem com a superfície sobre a qual estão crescendo – denominada substrato. Entretanto, quando as células entram na fase M, elas se tornam arredondadas. Em parte, as células alteram a forma, porque algumas proteínas da membrana plasmática, responsáveis pela ligação das células ao substrato – as *integrinas* (discutidas no Capítulo 20) –, tornam-se fosforiladas e perdem sua capacidade de adesão. Uma vez finalizada a citocinese, as células-filhas restabelecem seu contato forte com o substrato e achatam novamente (Figura 18-34). Quando as células dividem em um tecido animal, esse ciclo de adesão e dissociação provavelmente permite que as células reorganizem seus contatos com as células vizinhas e com a matriz extracelular, de modo que as novas células produzidas pela divisão celular possam se acomodar no tecido.

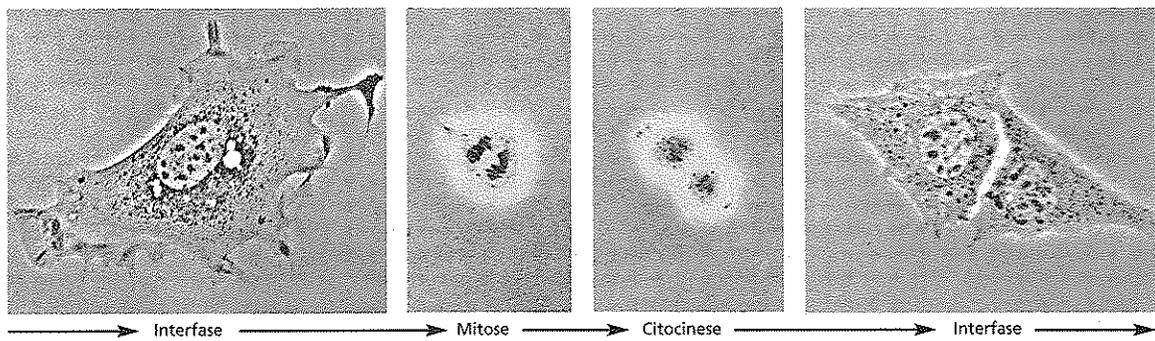
### A citocinese nas células vegetais envolve a formação de uma nova parede celular

O mecanismo de citocinese em plantas superiores é muito diferente das células animais, provavelmente porque as células vegetais são circundadas por uma rígida parede celular (discutida no Capítulo 20). As duas células-filhas são separadas não pela ação do anel contrátil na superfície celular, mas pela formação de uma nova parede que se forma dentro da célula em divisão. O posicionamento dessa nova parede determina precisamente a posição das duas células-filhas em relação às células vizinhas. Assim, os planos de divisão celular, juntamente com o aumento da célula, determinam a forma final da planta.

A nova parede celular inicia sua formação no citoplasma entre os dois conjuntos de cromossomos segregados no início da telófase. O processo de formação é coordenado por uma estrutura denominada **fragmaplasto**, a qual é for-

mad  
fuso  
deriv  
nas  
com  
estru  
com  
celu  
crofi  
nova  
  
Org  
par  
  
Org  
poni

Figur  
iníci  
antig  
equa  
celul  
A me  
tame  
(A), A  
locali

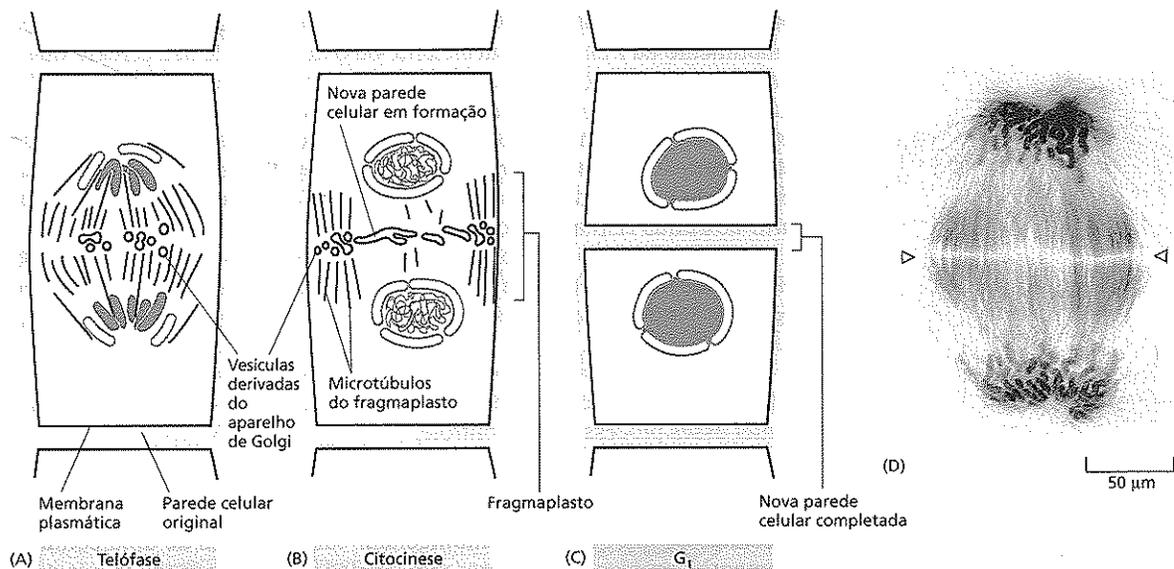


mada pelos remanescentes dos microtúbulos interpolares no equador do antigo fuso mitótico. Pequenas vesículas circundadas por membrana, em sua maioria derivadas do aparelho de Golgi e preenchidas com polissacarídeos e glicoproteínas necessárias para a matriz da parede celular, são transportadas, juntamente com os microtúbulos, para o fragmaplasto. Ali, elas se fundem para formar uma estrutura em forma de disco, circundada por uma membrana, a qual se expande com a fusão de mais vesículas até que atinja a membrana plasmática e a parede celular original e divida a célula em duas (Figura 18-35). Posteriormente, as microfibrilas de celulose são depositadas na matriz para completar a construção da nova parede celular.

**Figura 18-34** As células animais mudam a forma durante a fase M. Nessas micrografias de culturas de fibroblastos de camundongos em divisão, a mesma célula foi fotografada em períodos sucessivos. Note como a célula fica arredondada quando entra em mitose; as duas células-filhas ficam achatadas novamente após o final da citocinese. (Cortesia de Guenter Albrecht-Buehler.)

### Organelas circundadas por membranas devem ser distribuídas para as células-filhas quando uma célula se divide

Organelas, como as mitocôndrias e os cloroplastos, não podem formar-se espontaneamente a partir de cada um de seus componentes; elas surgem so-



**Figura 18-35** A citocinese em uma célula vegetal é organizada por uma estrutura com base em microtúbulos denominada fragmaplasto. No início da telófase, após a segregação dos cromossomos-filhos, uma nova parede celular inicia sua reestruturação dentro da célula no equador do antigo fuso (A). Os microtúbulos interpolares do fuso mitótico remanescente na telófase formam o *fragmaplasto* e orientam as vesículas para o equador do fuso. Ali, as vesículas circundadas por membranas, derivadas do aparelho de Golgi e que estão preenchidas com material da parede celular, fusionam para formar uma nova parede celular (B), que cresce para a periferia até alcançar a membrana plasmática da parede celular original. A membrana plasmática e a membrana que circunda a nova parede celular (ambas representadas em *vermelho*) fusionam, separando completamente as duas células-filhas (C). Uma micrografia óptica de uma célula vegetal em telófase é mostrada em (D) no estágio correspondente ao (A). A célula foi corada para mostrar tanto os microtúbulos como os dois conjuntos de cromossomos-filhos segregados nos dois polos do fuso. A localização da nova parede celular em crescimento está indicada pelas setas. (D, cortesia de Andrew Bajer.)

**QUESTÃO 18-8**

Desenhe um esquema detalhado da formação da nova parede celular que separa duas células-filhas quando uma célula vegetal se divide (ver Figura 18-35). Em particular, mostre onde as proteínas da membrana das vesículas derivadas do aparelho de Golgi irão se localizar, indicando o que acontece com a parte da proteína na membrana da vesícula de Golgi que está exposta para o interior da vesícula de Golgi. (Verifique o Capítulo 11 se você precisar lembrar a estrutura da membrana.)

mente do crescimento e da divisão das organelas preexistentes. Igualmente, as células não podem produzir novo retículo endoplasmático (RE) ou aparelho de Golgi, a não ser que parte desses já esteja presente, que então pode crescer. Então, como as diversas organelas circundadas por membrana segregam quando a célula se divide de modo que cada filha receba algumas?

Organelas como mitocôndrias e cloroplastos, estão, em geral, presentes em grande número e serão facilmente herdadas se, em média, seu número simplesmente dobrar a cada ciclo celular. O RE das células interfásicas é contínuo com a membrana nuclear e é organizado pelos microtúbulos do citoesqueleto (ver Figura 17-18A). Quando a célula entra na fase M, a reorganização dos microtúbulos libera o RE; na maioria das células, o RE liberado permanece intacto durante a mitose e é cortado em dois durante a citocinese. O aparelho de Golgi se fragmenta durante a mitose; os fragmentos se associam aos microtúbulos do fuso por meio de proteínas motoras, passando para as células-filhas com o alongamento do fuso na anáfase. Outros componentes celulares, incluindo todas as proteínas solúveis, são herdados randomicamente quando a célula se divide.

Tendo discutido como as células se dividem, voltaremos agora para o problema geral de como o tamanho de um animal ou de um órgão é determinado, o que nos leva a considerar como o número e o tamanho das células são controlados.

## CONTROLE DO NÚMERO E DO TAMANHO DAS CÉLULAS

Um óvulo fertilizado de camundongo e um óvulo fertilizado humano são similares em tamanho, e mesmo assim um camundongo adulto é muito menor do que um humano adulto. Quais são as diferenças no controle do comportamento da célula em humanos e camundongos que geram essas diferenças no tamanho? A mesma pergunta fundamental pode ser feita sobre cada órgão e tecido no corpo de um indivíduo. Qual ajustamento do comportamento celular explica o comprimento da tromba de um elefante ou o tamanho do seu cérebro ou do seu fígado? Essas questões estão sem resposta, mas, no mínimo, é possível dizer quais devem ser os ingredientes de uma resposta. Três processos fundamentais determinam em grande parte o tamanho dos órgãos e do corpo: crescimento celular, divisão celular e morte celular. Cada um desses processos, por sua vez, depende de programas intrínsecos à célula individual e é regulado por sinais a partir de outras células no corpo.

Nesta seção, discutiremos primeiro como os organismos eliminam as células indesejadas por uma forma de morte celular programada, chamada de *apoptose*. Então, discutiremos como os sinais extracelulares estimulam a sobrevivência da célula, o crescimento celular e a divisão celular, e, assim, ajudam a controlar o tamanho de um animal e de seus órgãos. Concluiremos a seção com uma breve discussão sobre os sinais inibidores extracelulares que ajudam a manter esses processos sob controle.

### A apoptose auxilia a regular o número de células animais

As células de um organismo multicelular são membros de uma comunidade altamente organizada. O número de células nessa comunidade é fortemente regulado – não apenas pelo controle da velocidade da divisão celular, mas também pelo controle de morte celular. Se as células não são mais necessárias, elas cometem suicídio pela ativação de um programa de morte intracelular – um processo chamado de **morte celular programada**. Nos animais, de longe, a forma mais comum de morte celular programada é chamada de **apoptose** (da palavra grega que significa “queda”, como as folhas que caem da árvore).

**QUESTÃO 18-9**

Acredita-se que o aparelho de Golgi seja dividido para as células-filhas durante a divisão celular por uma distribuição randômica de fragmentos que são criados na mitose. Explique por que a divisão randômica dos cromossomos não funcionaria.

em de  
nervc  
duzid  
adult  
cada  
ment  
elas s

sas p  
ment  
indivi  
morre  
que e  
na me  
para  
morre

a não  
do fig  
se pro  
com f  
Entre  
aume  
mente  
const  
cimer

A ap  
Célula  
arreb

Figura  
induzi  
do a in  
trecidi