



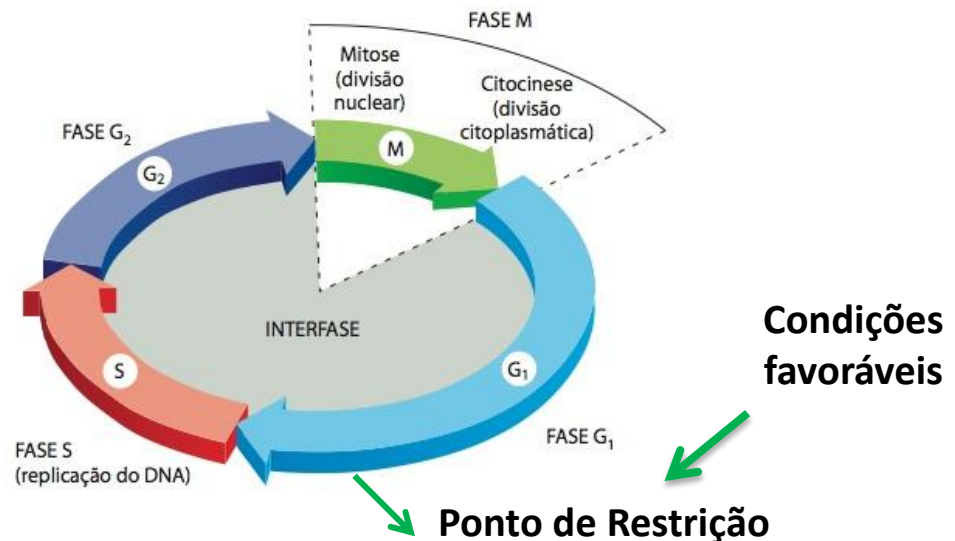
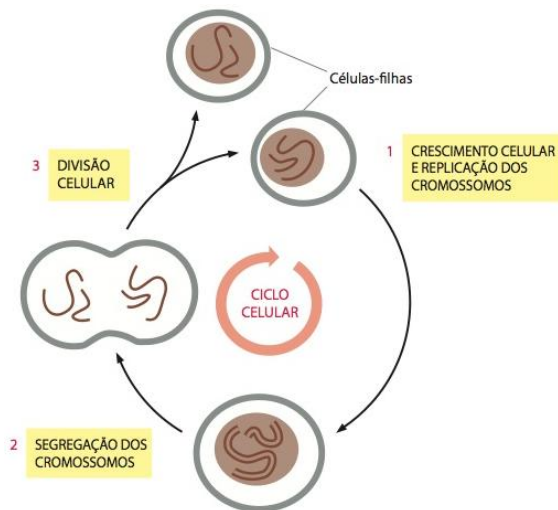
**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
SETOR DE BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR**

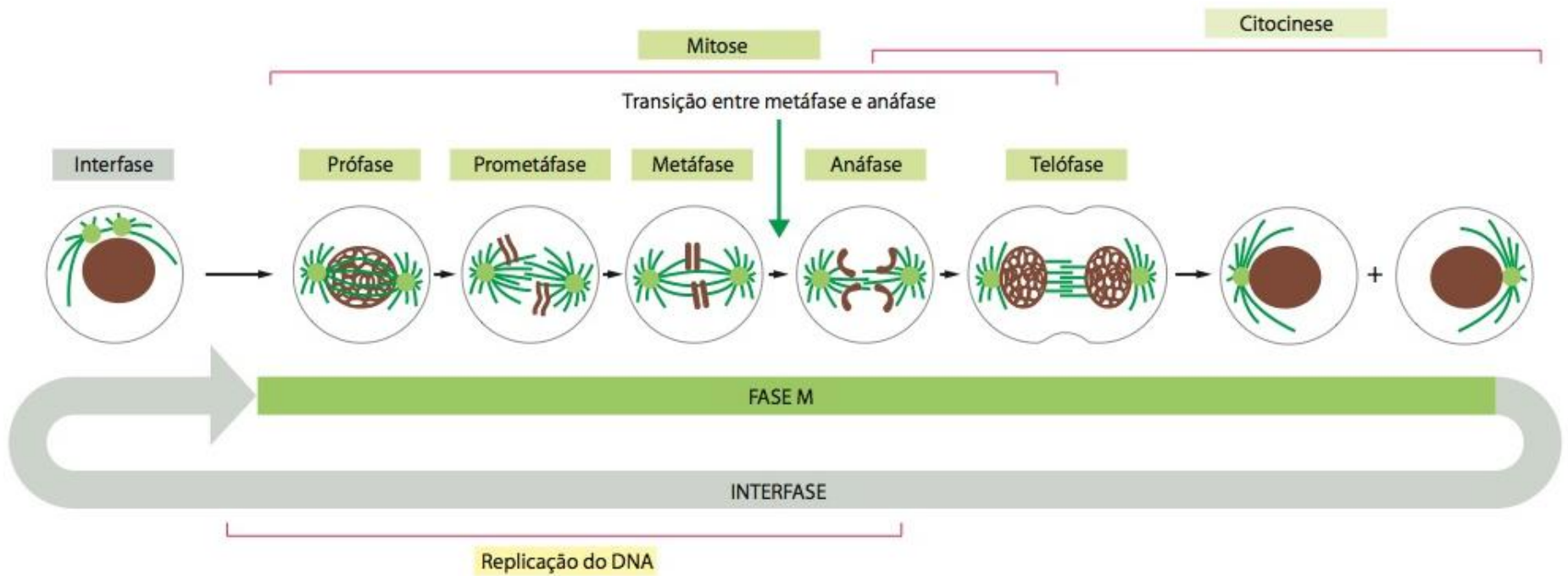
Ciclo Celular e Controle

Profa. Dra. Nívea Macedo

O ciclo celular eucariótico é dividido em 4 fases

- A organização básica do ciclo celular é essencialmente a mesma em todas as células eucarióticas;
- Sistemas de organização e controle do ciclo celular mais estudados: leveduras, embriões animais e células cultivadas de mamíferos;
- A função básica do ciclo celular é duplicar o DNA nos cromossomos e segregar as cópias em duas células-filhas geneticamente idênticas.
- G₁, S, G₂ – interfase (23h)
- Duplicação dos cromossomos: Fase S (10-12h);
- Divisão celular: Fase M (<1h) – Divisão nuclear e divisão citoplasmática;
- Fases de intervalo: G₁ e G₂ (crescimento celular e monitoramento das condições internas e externas para que aconteçam as fases S e M);





bbc2_1_fases_ciclo_celular.swf

O sistema de controle do ciclo celular desencadeia os principais eventos do ciclo celular

- O sistema de controle do ciclo celular atua de forma semelhante a um cronômetro que aciona os eventos do ciclo celular em uma sequência determinada;
- Sistema controle do ciclo celular → Interruptores bioquímicos (liga/desliga) → Progressão do ciclo celular (evento completo e irreversível);
- Na maioria das células eucarióticas, o sistema de controle ativa a progressão do ciclo celular em 3 principais pontos de transição reguladora ou pontos de verificação;



bbc2_1_controle_do_ciclo_celular.swf

O sistema de controle do ciclo celular depende de Cdks ciclicamente ativadas

- Quinases (cinases) – componentes centrais do sistema de controle do ciclo celular;
- A atividade das quinases muda à medida que a célula avança no ciclo celular;
- Enzimas e outras proteínas (principalmente ciclinas) regulam a atividade dessas quinases;
- Ciclinas sofrem um ciclo de síntese e degradação a cada ciclo celular;
- Cdks apresentam níveis constantes ao longo do ciclo celular
- Todas as células eucarióticas necessitam de 3 classes de ciclinas, as quais são definidas pelo estágio do ciclo celular no qual se ligam às Cdks e em que funcionam;



O sistema de controle do ciclo celular depende de Cdks ciclicamente ativadas

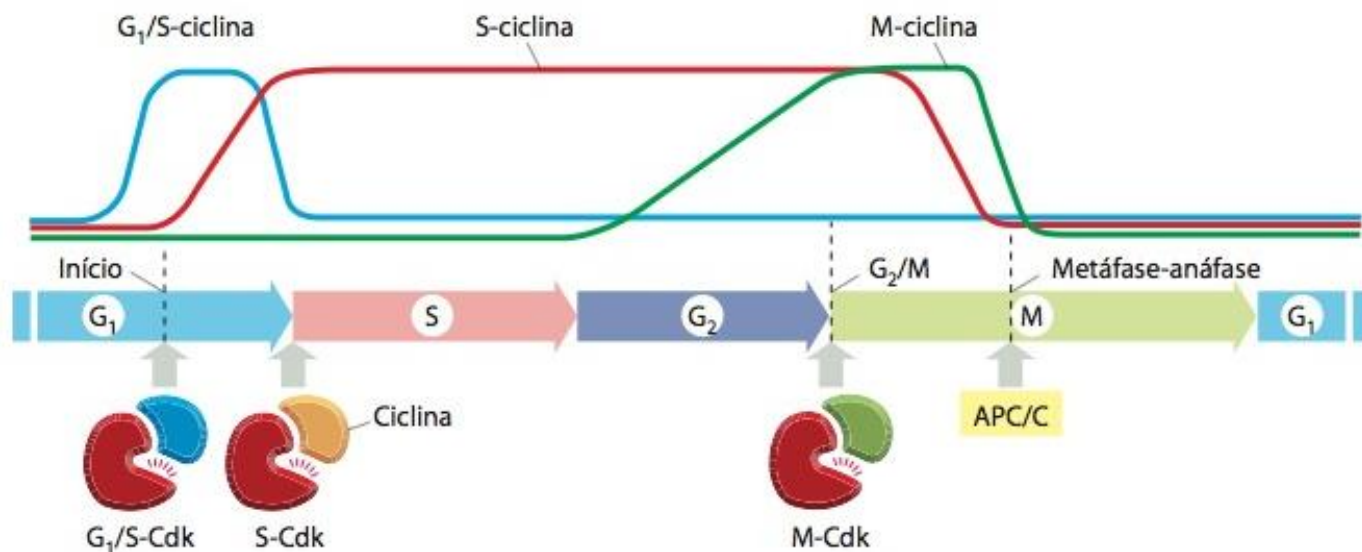
1. **G1/S-ciclins** - ajudam a desencadear a progressão ao ponto de restrição e seus níveis caem na fase S;
 2. **S-ciclins** - ajudam a estimular a duplicação dos cromossomos, seus níveis permanecem elevados até a mitose e contribuem para o controle de alguns eventos mitóticos iniciais;
 3. **M-ciclins** – estimulam a entrada na mitose no ponto de verificação G2/M e são destruídas no meio da mitose;
- Na maioria das células as **G1-ciclins** ajudam a regular a atividade das **G1/S-ciclins**;
 - Em vertebrados existem 4 Cdks:
 1. Duas interagem com G1-ciclins (Cdk4 e Cdk6);
 2. Uma interage com G1/S-ciclins (Cdk2);
 3. Uma interage com S-ciclins (Cdk1 e Cdk2);
 4. Uma interage com M-ciclins (Cdk1);

Tabela 17-1 As principais ciclinas e Cdks de vertebrados e da levedura de brotamento

COMPLEXO DE CICLINA-CDK	VERTEBRADOS		LEVEDURA DE BROTAMENTO	
	CICLINA	PARCEIRO DE CDK	CICLINA	PARCEIRO DE CDK
G ₁ -Cdk	ciclina D*	Cdk4, Cdk6	Cln3	Cdk1**
G ₁ /S-Cdk	ciclina E	Cdk2	Cln1, 2	Cdk1
S-Cdk	ciclina A	Cdk2, Cdk1**	Clb5, 6	Cdk1
M-Cdk	ciclina B	Cdk1	Clb1, 2, 3, 4	Cdk1

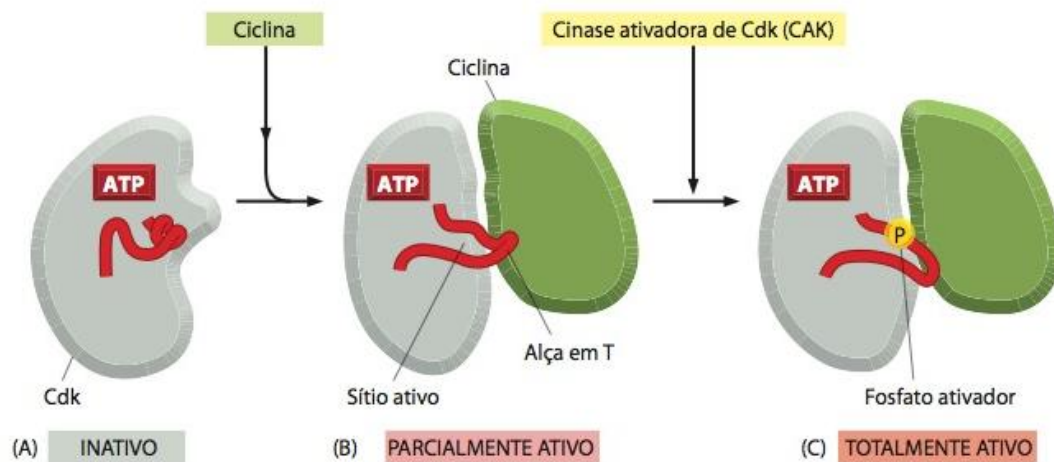
*Existem três ciclinas D em mamíferos (ciclinas D1, D2 e D3).

**O nome original da Cdk1 era Cdc2 em vertebrados e na levedura de fissão, e Cdc28 na levedura de brotamento.



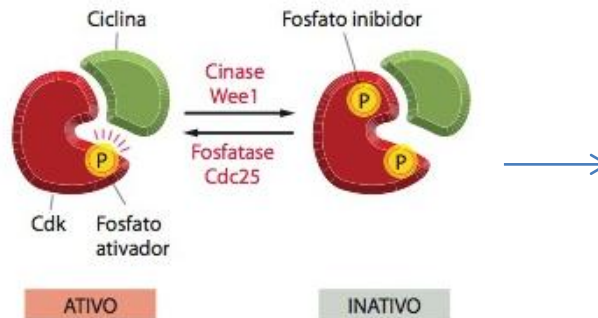
O sistema de controle do ciclo celular depende de CdkS ciclicamente ativadas

- Ciclinas ativam CdkS e as direcionam para proteínas-alvo específicas;
- Cada complexo ciclina-Cdk fosforila um conjunto diferente de proteínas-substrato;
- Proteínas que funcionam na mitose, por exemplo, podem ser disponibilizadas a fosforilação somente em G2;
- Na ausência de ciclina, o sítio ativo da Cdk encontra-se bloqueado por uma região da própria proteína (alça em T);



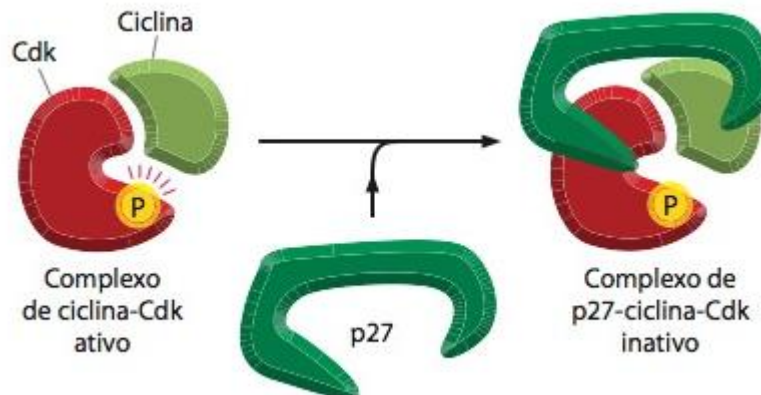
A fosforilação inibidora e as proteínas inibidoras de Cdk (CKIs) podem suprimir a atividade das Cdk

- A fosforilação de um par de aminoácidos no topo do sítio ativo da cinase inibe a atividade de um complexo de ciclina-Cdk;
- A fosforilação desse sítio ativo pela quinase Wee 1 inibe a atividade das Cdk e a desfosforilação pela fosfatase Cdc25 aumenta a atividade das Cdk;

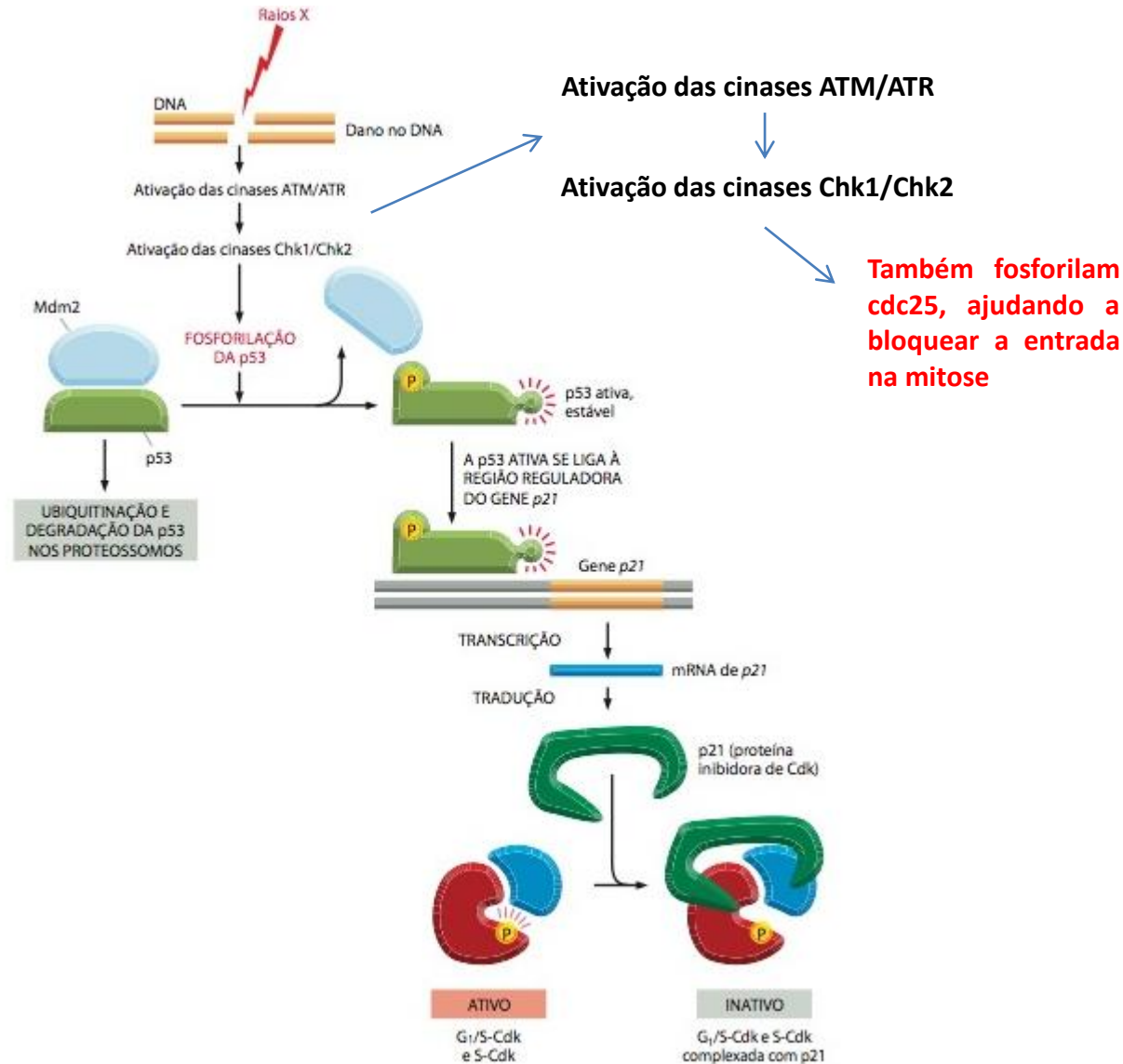


Importante para o controle da atividade das M-Cdk no início da mitose.

- A ligação de proteínas inibidoras de Cdk (CKIs) também regula os complexos ciclina-Cdk;
- As células usam as **CKIs para auxiliá-las na regulação das atividades de G1/S Cdk e S-Cdk;**

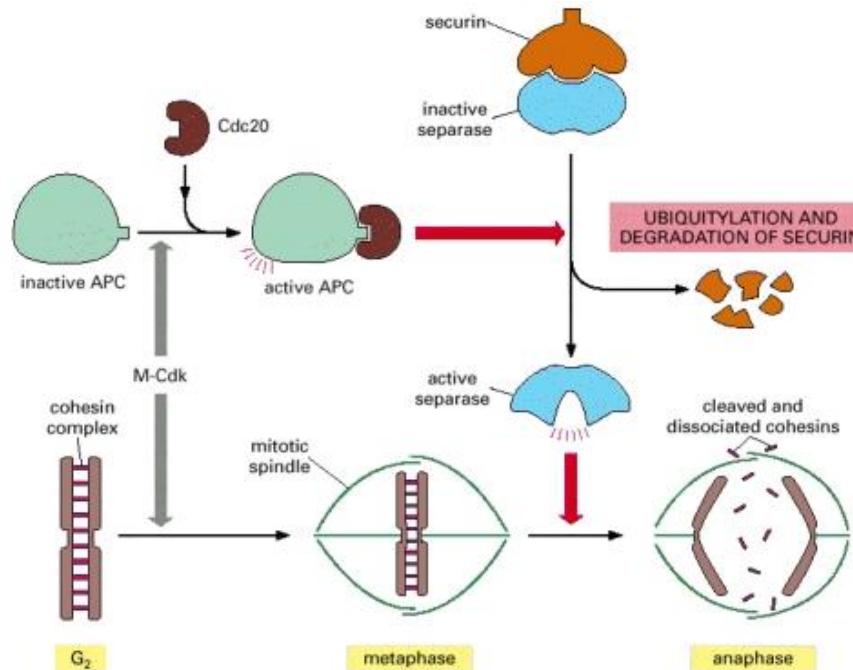


A progressão do ciclo celular é bloqueada por danos no DNA



O sistema de controle do ciclo celular depende de proteólise cíclica

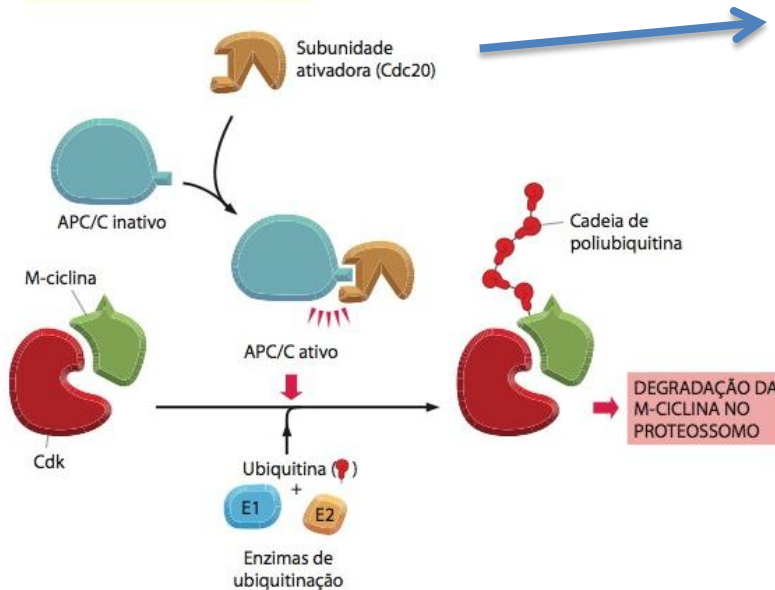
- A progressão à transição ao **ponto de restrição** e **G2/M** é **desencadeada por fosforilação**;
- A progressão à transição entre **metáfase** e **anáfase** é desencadeada pela **destruição de proteínas**;
- O principal regulador da transição entre metáfase e anáfase é o complexo promotor de anáfase ou ciclossomo (APC/C), um membro da família das ligases de ubiquitina;
- APC/C catalisa a ubiquitinação e destruição da securina (protege as ligações que mantêm às cromátides-irmãs unidas);
- A destruição da securina ativa uma protease que separa as cromátides;



O sistema de controle do ciclo celular depende de proteólise cíclica

- APC/C também destrói as S-ciclins e M-ciclins, inativando a maioria das Cdk;
- As proteínas fosforiladas pelas Cdk são desfosforiladas por fosfatases da anáfase;
- APC/C permanece ativo até G1, propiciando um período estável de inatividade das Cdk;
- APC/C é desligado no final de G1 quando G1/S Cdk são ativadas;
- SCF (ligases de ubiquitina) ubiquitina certas CKIs no final de G1, ajudando a controlar a ativação de S-Cdk e da replicação do DNA;
- Cdc20 (na anáfase) e Cdh1 (final da mitose até G1) modificam a atividade de APC/C, ajudando-a a reconhecer suas proteínas-alvo;

(A) Controle da proteólise por APC/C

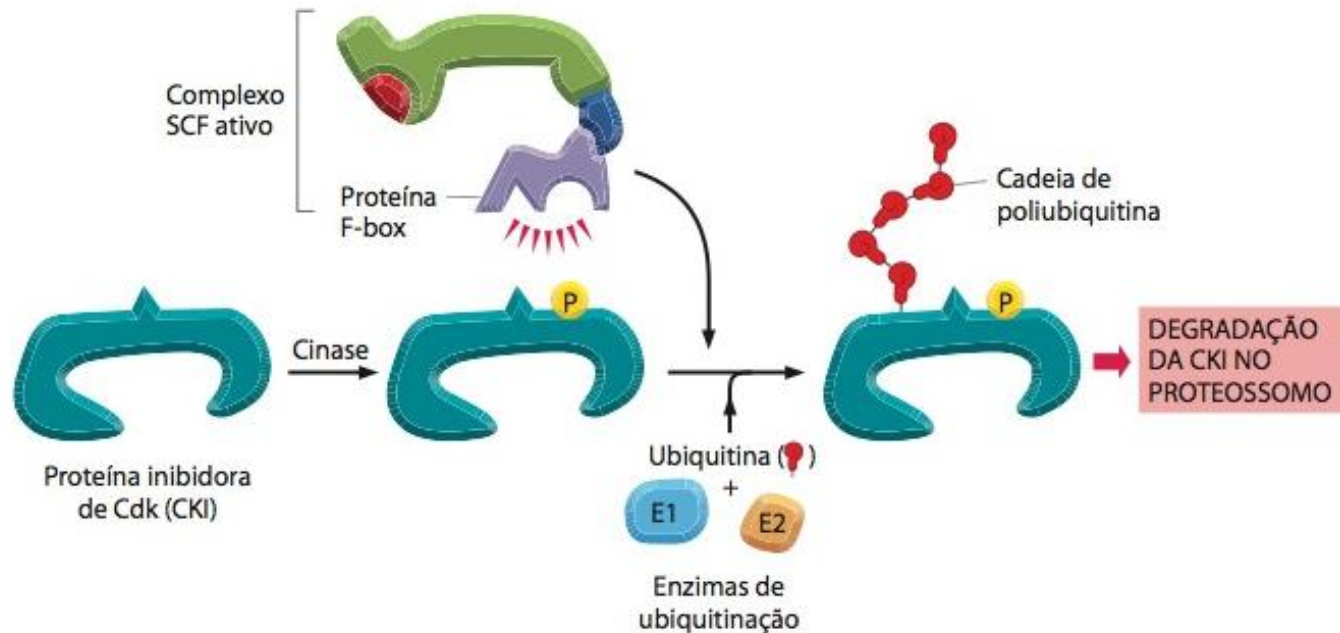


- A síntese aumenta na fase M;
- A fosforilação de APC/C, que pode ser pela M-Cdk, aumenta a sua afinidade por Cdc20;

O sistema de controle do ciclo celular depende de proteólise cíclica

- A atividade da SCF depende das subunidades F-box, que auxilia na identificação das proteínas-alvo especificamente fosforiladas;

(B) Controle da proteólise por SCF



O controle do ciclo celular depende de regulação transcrricional

- O controle transcrricional do ciclo celular proporciona um nível adicional de regulação;
- O controle nos níveis de ciclinas na maioria das células pode ser feito por meio de mudanças na transcrição de genes de ciclinas;

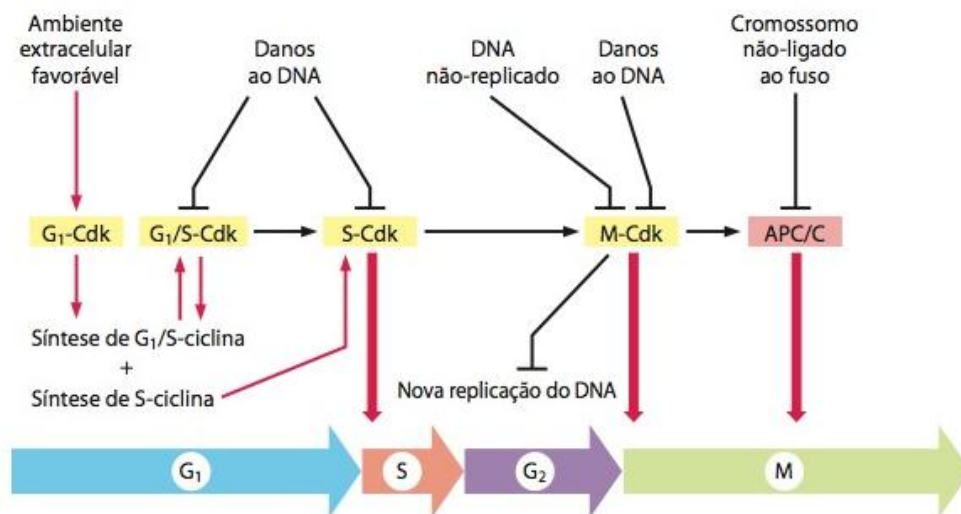
O sistema de controle do ciclo celular funciona como uma rede de interruptores bioquímicos

- Quando as condições para proliferação celular são adequadas, vários sinais externos e internos estimulam a ativação de **G1-Cdk**, que por sua vez estimula a expressão de genes que codificam **G1/S-ciclinas** e **S-ciclinas**.
- A ativação resultante de G1/S-Cdk conduz a progressão ao ponto de verificação;
- **G1/S-Cdks desencadeiam uma onda de atividade das S-Cdks**, que iniciam a **duplicação dos cromossomos na fase S** e também contribuem para **alguns eventos iniciais da mitose**;
- A ativação das M-Cdks desencadeia a progressão ao ponto de verificação G2/M e aos eventos do início da mitose, levando ao alinhamento das cromátides-irmãs no equador do fuso mitótico.
- O APC/C, juntamente com seu ativador Cdc20, provoca a destruição da securina e de ciclinas na transição entre metáfase e anáfase, desencadeando assim a segregação das cromátides-irmãs e a conclusão da mitose;
- Quando a mitose está completa, múltiplos mecanismos colaboram na supressão da atividade das Cdks após a mitose, resultando em um período estável de G1;

O sistema de controle do ciclo celular funciona como uma rede de interruptores bioquímicos

Tabela 17-2 Resumo das principais proteínas reguladoras do ciclo celular

NOME GERAL	FUNÇÕES E COMENTÁRIOS
Cinases e fosfatases que modificam Cdk	
Cinase ativadora de Cdk (CAK)	Fosforila um sítio ativador nas Cdk
Cinase Wee1	Fosforila sítios inibidores nas Cdk; primariamente envolvida na supressão da atividade de Cdk1 antes da mitose
Fosfatase Cdc25	Remove fosfatos inibidores das Cdk; três membros da família (Cdc25A, B, C) em mamíferos; primariamente envolvida no controle da ativação de Cdk1 no início da mitose
Proteínas inibidoras de Cdk (CKIs)	
Sic1 (levedura de brotamento)	Suprime a atividade de Cdk1 em G ₁ ; a fosforilação por Cdk1 no final de G ₁ aciona sua destruição
p27 (mamíferos)	Suprime as atividades de G ₁ /S-Cdk e S-Cdk em G ₁ ; auxilia a saída das células do ciclo celular quando se diferenciam terminalmente; a fosforilação por Cdk2 aciona sua ubiquitinação por SCF
p21 (mamíferos)	Suprime as atividades de G ₁ /S-Cdk e S-Cdk após danos ao DNA
p16 (mamíferos)	Suprime a atividade de G ₁ -Cdk em G ₁ ; frequentemente inativada no câncer
Ligases de ubiquitina e seus ativadores	
APC/C	Catalisa a ubiquitinação de proteínas reguladoras primariamente envolvidas na saída da mitose, inclusive securina, S-ciclinas e M-ciclinas; regulada por associação com subunidades ativadoras
Cdc20	Subunidade ativadora de APC/C em todas as células; aciona a ativação inicial de APC/C na transição entre metáfase e anáfase; estimulada pela atividade de M-Cdk
Cdh1	Subunidade ativadora de APC/C que mantém a atividade de APC/C após a anáfase e ao longo de G ₁ ; inibida pela atividade de Cdk
SCF	Catalisa a ubiquitinação de proteínas reguladoras envolvidas no controle de G ₁ , inclusive algumas CKIs (Sic1 na levedura de brotamento, p27 em mamíferos); a fosforilação da proteína-alvo normalmente é necessária a essa atividade

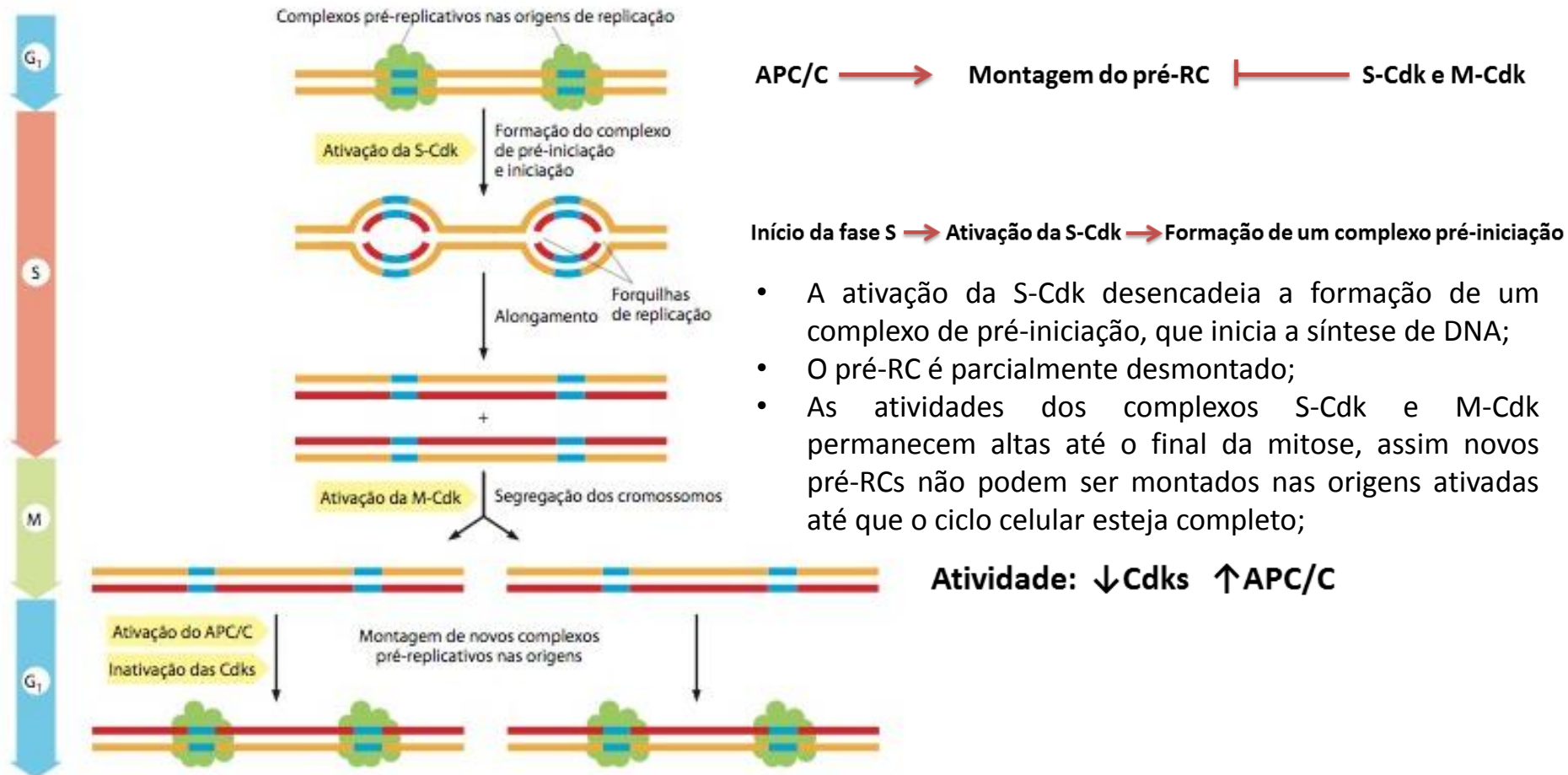


FASE S: A S-Cdk inicia a replicação do DNA uma vez por ciclo

- A replicação do DNA inicia-se nas origens de replicação;
- Para garantir que a duplicação dos cromossomos ocorra apenas uma vez por ciclo celular, a **fase de iniciação da replicação é dividida em duas etapas:**
 1. Montagem do **Complexo pré-replicativo** (final da mitose e início de G1);
 - **Complexo pré-replicativo:** Proteínas iniciadoras se agrupam nas origens de replicação;
 - Etapa de licenciamento das origens de replicação, pois a iniciação da síntese de DNA é permitida somente em origens que contêm um pré-RC.
 2. Formação do **Complexo pré-iniciação** (início da fase S);
 - **Complexo pré-iniciação:** Formação de um complexo protéico maior a partir do **pré-RC** e iniciação a síntese do DNA;
 - Esse complexo desenrola a hélice de DNA e transporta DNA-polimerases e outras enzimas de replicação às fitas de DNA, iniciando assim a síntese de DNA;
 - Após o início da replicação o complexo pré-iniciação é desfeito e somente pode ser montado naquela origem de replicação na próxima fase G1;

FASE S: A S-Cdk inicia a replicação do DNA uma vez por ciclo

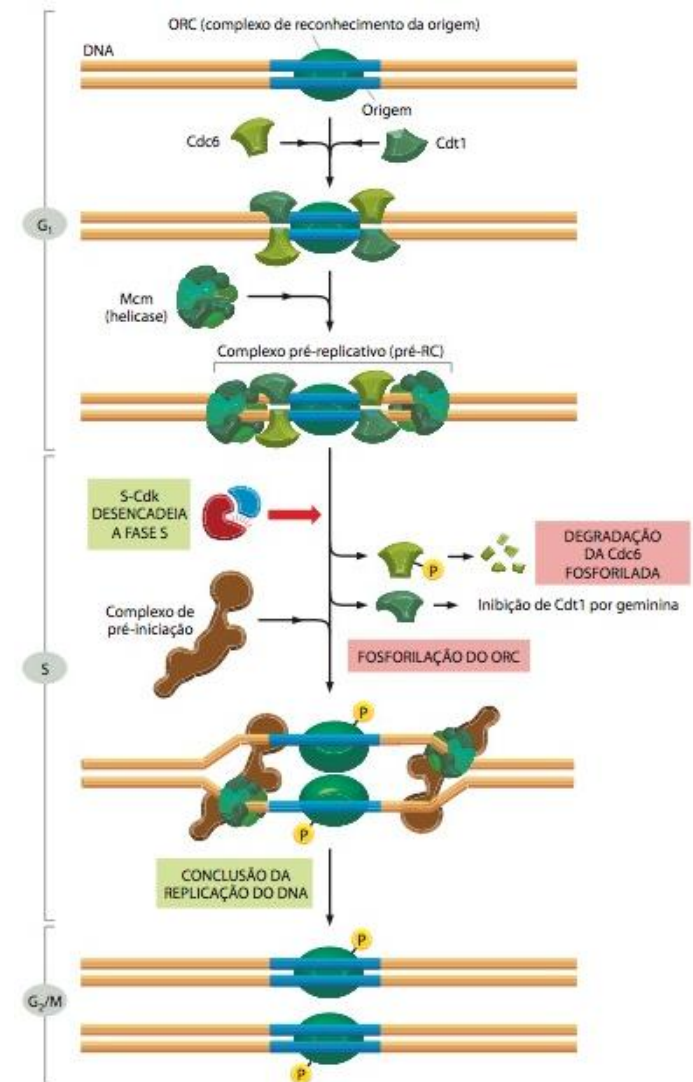
- O sistema de controle do ciclo celular dirige tanto a montagem do pré-RC como a montagem do complexo pré-iniciação;



FASE S:

A S-Cdk inicia a replicação do DNA uma vez por ciclo

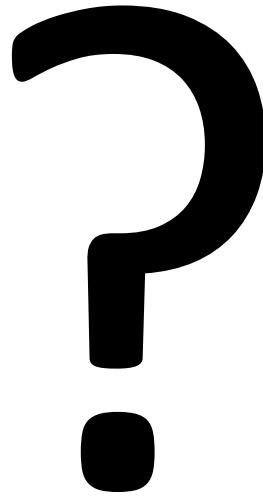
- **Final da mitose/início de G1**, as proteínas **Cdc6** e **Cdt1** se ligam ao **ORC** (complexo de reconhecimento de origem) e **recrutam proteínas Mcm**;
- **S-Cdks** também **fosforilam os complexos de reconhecimento da origem (ORC)** e **Cdc6**, inibindo suas atividades;
- No final da mitose e início de G1, **APC/C** causa a **destruição da proteína geminina** que se liga e inibe a atividade da proteína do pré-RC Cdt1;
- No **final da mitose**, a ativação do APC/C leva à **inativação das Cdks** e à **destruição da geminina**. Os **componentes do pré-RC** são **desfosforilados** e o **Cdt1** é ativado, permitindo a montagem do pré-RC e a preparação da célula para a próxima fase S.



FASE S:

A duplicação dos cromossomos requer a duplicação da estrutura da cromatina

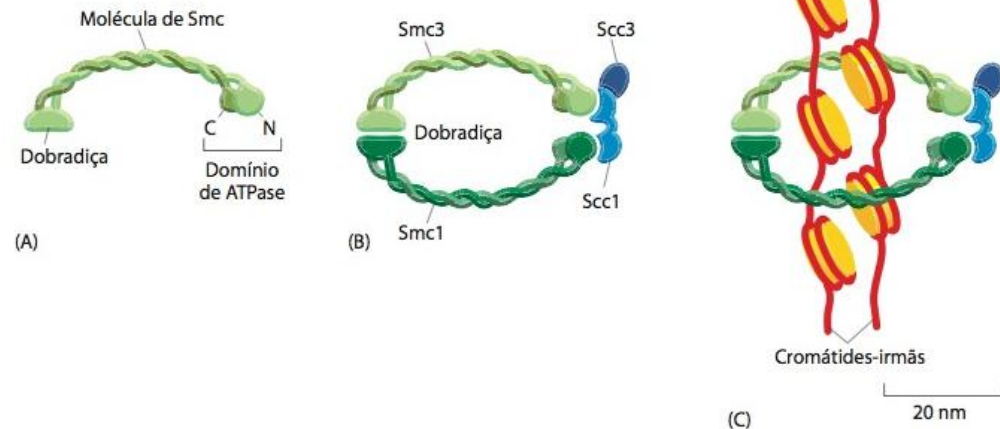
- A duplicação dos cromossomos também requer a duplicação das histonas e proteínas envolvidas no controle da expressão gênica e sua montagem adequada no DNA;



As coesinas ajudam a manter as cromátides unidas

- A coesão de cromátides-irmãs depende de um grande complexo proteico chamado de coesina, depositado ao longo da extensão de cada cromátide-irmã à medida que o DNA é replicado durante a fase S;
- Duas das subunidades da coesina são membros de uma grande família de proteínas denominada proteínas SMC (manutenção estrutural de cromossomos).
- A coesina forma gigantescas estruturas similares a anel que parecem circundar as duas cromátides-irmãs;

Figura 17-24 Coesina. A coesina é um complexo proteico com quatro subunidades. Duas subunidades, Smc1 e Smc3, são proteínas com estrutura em super-hélice com um domínio de ATPase em uma extremidade; juntas, formam uma grande estrutura em forma de V, como mostrado. Duas subunidades adicionais, Scc1 e Scc3, conectam os domínios da cabeça de ATPase, formando uma estrutura anelada que pode envolver as cromátides-irmãs, como mostrado.



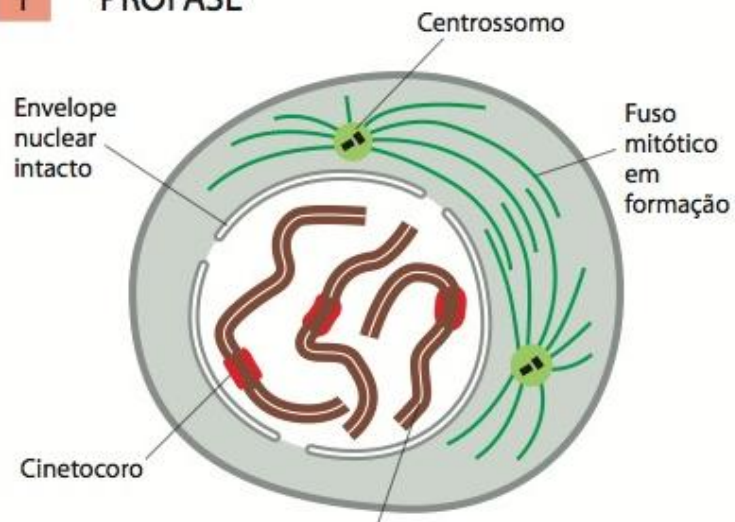
MITOSE

MITOSE: A M-Cdk leva à entrada na mitose

- A mitose é tradicionalmente dividida em cinco estágios: Prófase, prometáfase, metáfase, anáfase e telófase;
- Do ponto de vista de regulação, a mitose pode ser dividida em duas partes principais:
 1. Os eventos da mitose inicial (prófase, prometáfase e metáfase) são desencadeados pelo aumento abrupto da atividade da M-Cdk em G2/M;
 2. A segunda parte da mitose começa na transição entre metáfase e anáfase, quando APC/C provoca a destruição da securina;

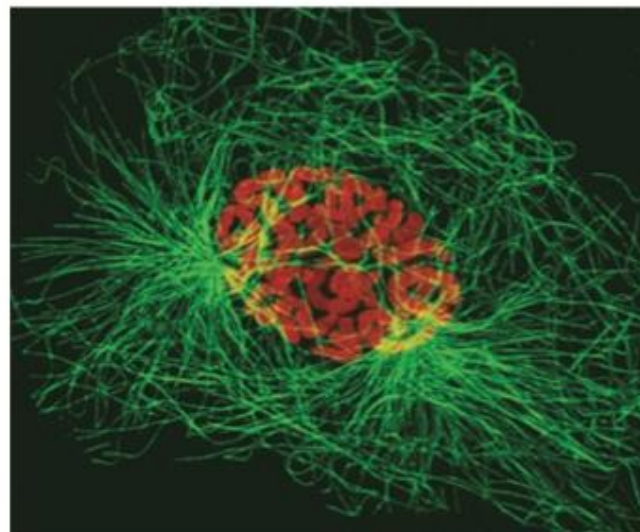
1

PRÓFASE



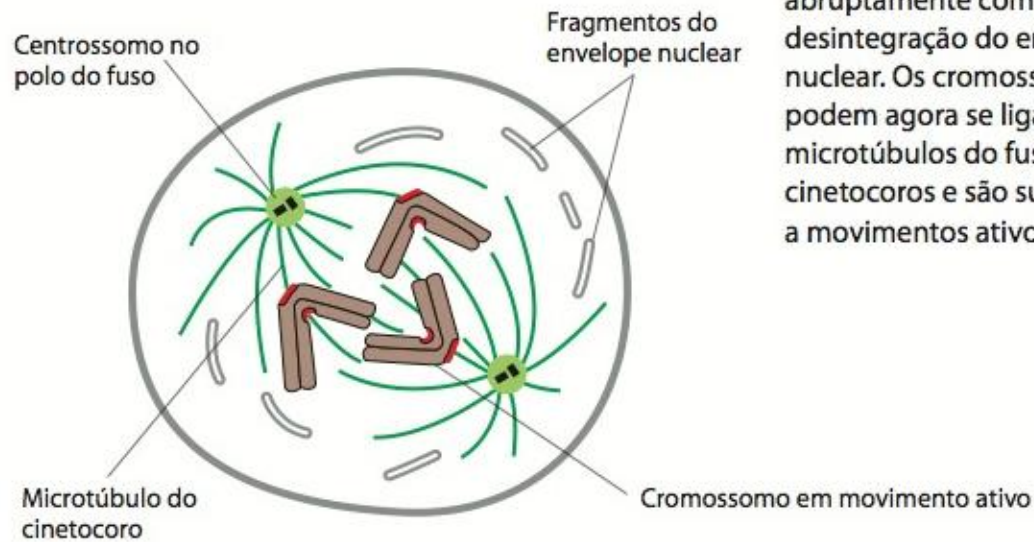
Cromossomo replicado se condensando, consistindo em duas cromátides-irmãs unidas longitudinalmente.

Na **prófase**, os cromossomos replicados, cada um consistindo em duas cromátides-irmãs intimamente associadas, se condensam. Fora do núcleo, o fuso mitótico se forma entre os dois centrosossomos, que se replicaram e se distanciaram. Por questão de simplicidade, somente três cromossomos são mostrados. Em células diploides, duas cópias de cada cromossomo estariam presentes. Na fotomicrografia, os cromossomos estão corados em *laranja*, e os microtúbulos em *verde*.

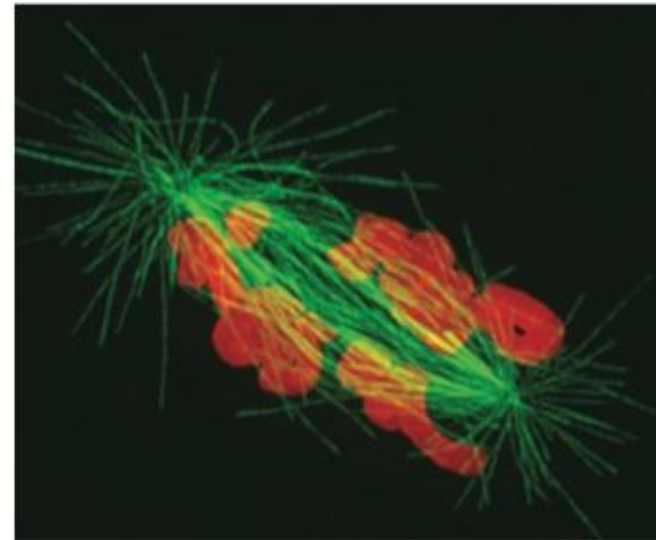


2

PROMETÁFASE

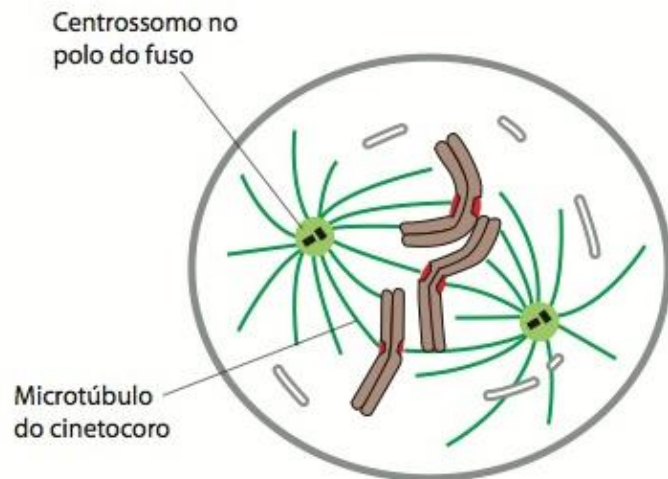


A **prometáfase** começa abruptamente com a desintegração do envelope nuclear. Os cromossomos podem agora se ligar aos microtúbulos do fuso via seus cinetocoros e são submetidos a movimentos ativos.

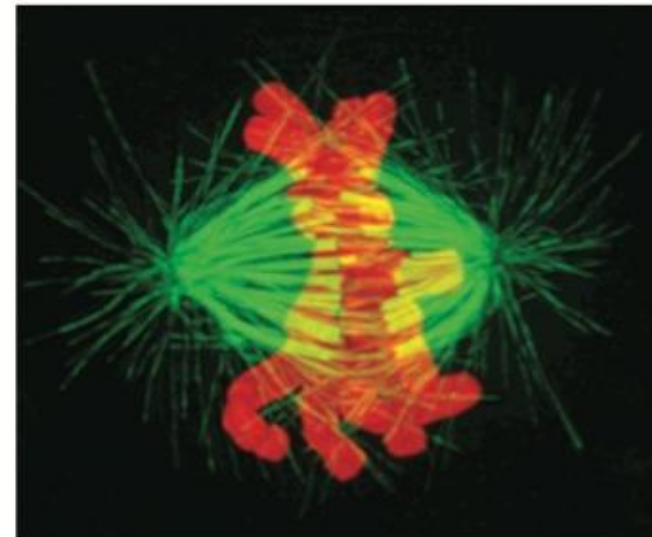


bbc2_04_destruturacao_nucleo.swf

3 METÁFASE

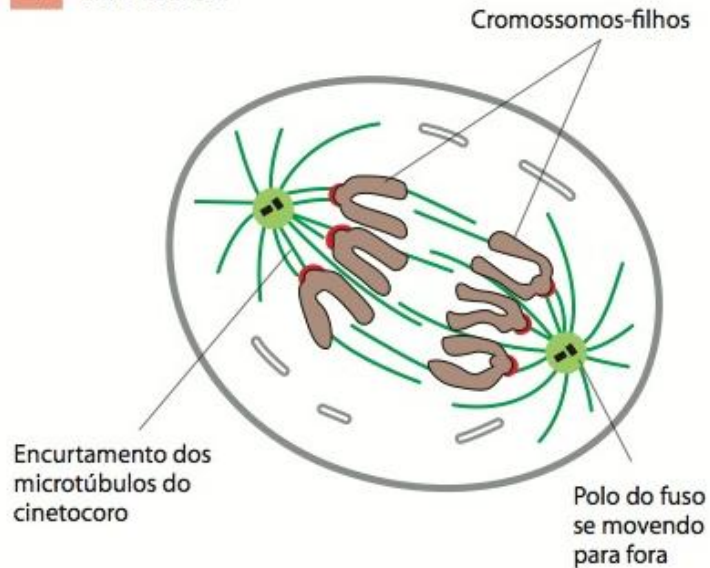


Na **metáfase**, os cromossomos são alinhados no equador do fuso, a meio caminho entre os polos do fuso. Os microtúbulos do cinetócoro ligam as cromátides-irmãs a polos opostos do fuso.

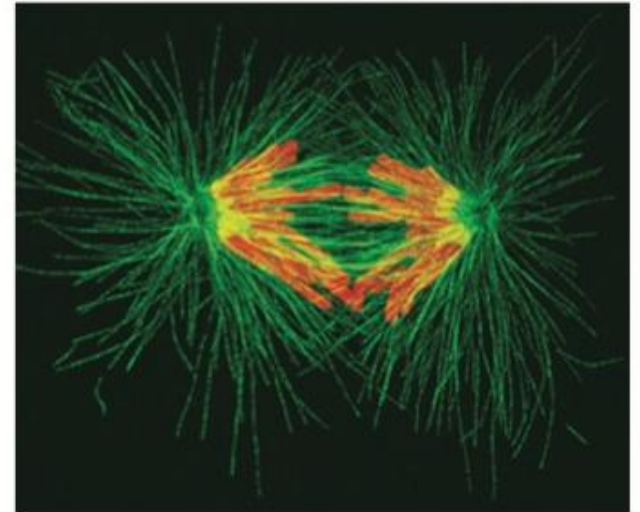


bgbs_07_o_material_genetico_no_ciclo_celular.swf

4 ANÁFASE

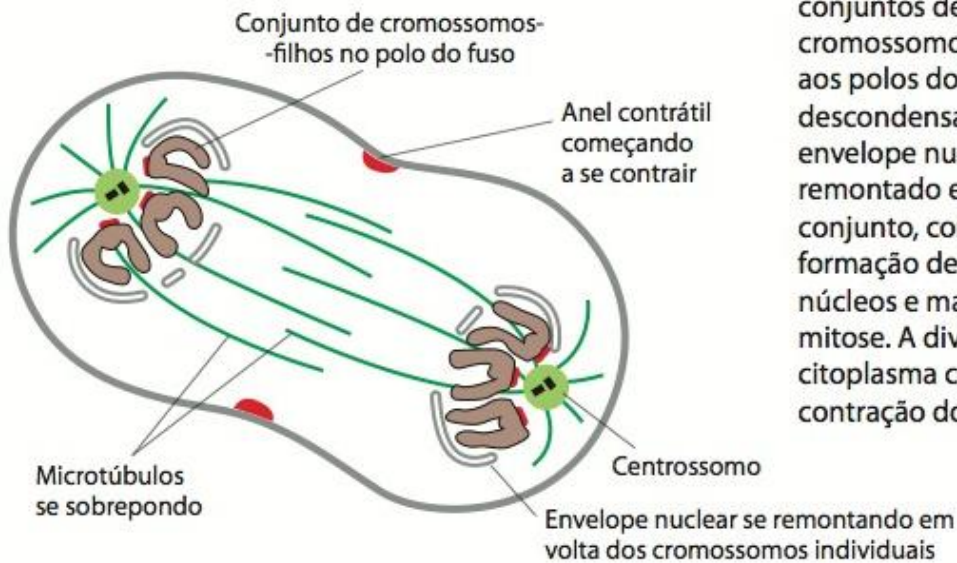


Na **anáfase**, as cromátides-irmãs se separam sincronicamente e formam dois cromossomos-filhos, sendo cada um deles lentamente puxado em direção ao polo do fuso ao qual está ligado. Os microtúbulos do cinetocoro ficam mais curtos, e os polos do fuso também se distanciam; ambos os processos contribuem à segregação dos cromossomos.

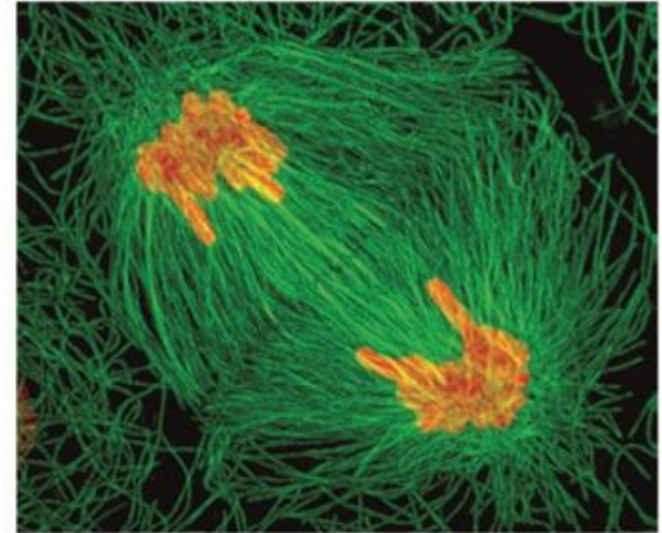


5

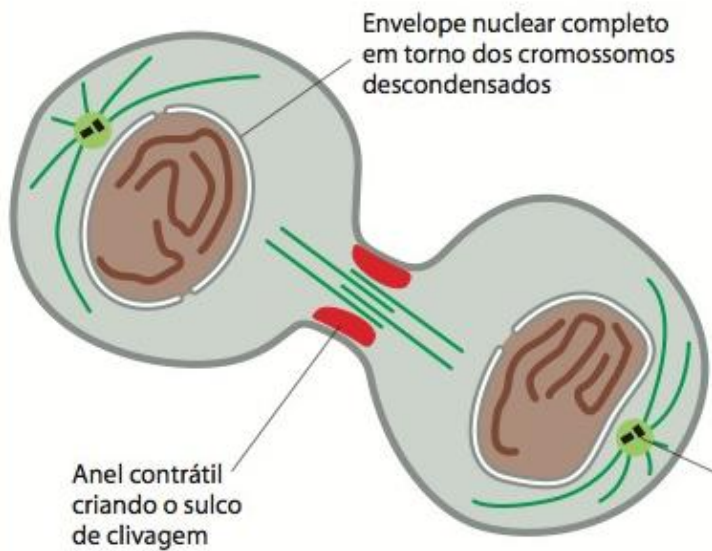
TELÓFASE



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

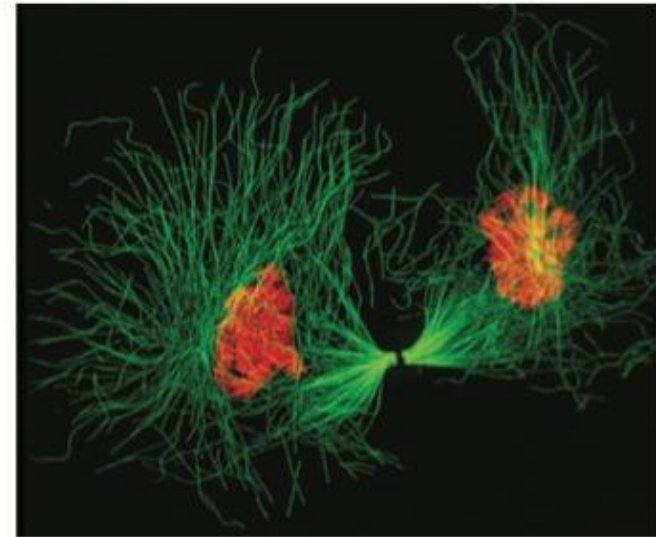


6 CITOCINESE



Durante a **citocinese**, o citoplasma é dividido em dois por um anel contrátil de filamentos de actina e miosina, que comprime a célula em duas e dá origem a duas células-filhas, cada uma com um núcleo.

Formação de um novo arranjo de microtúbulos interfásicos nucleados pelo centróssomo



MITOSE: A M-Cdk leva à entrada na mitose

- A M-Cdk ocasiona todos os diversos e complexos rearranjos celulares que ocorrem nos estágios iniciais da mitose:
 1. Induz a montagem do fuso mitótico
 2. Assegura que cada cromátide-irmã de um par esteja ligada ao polo oposto do fuso;
 3. Desencadeia a condensação dos cromossomos e a reorganização das cromátides-irmãs entrelaçadas em estruturas compactas, similares a um bastão;
 4. Em células animais, a M-Cdk também promove a desintegração do envelope nuclear e rearranjos do citoesqueleto de actina e do aparelho de Golgi;
- Acredita-se que cada um desses processos seja desencadeado quando a M-Cdk fosforila proteínas específicas envolvidas no processo, embora a maioria dessas proteínas ainda não tenha sido identificada.
- Duas famílias adicionais de cinases, as **cinases similares a Polo** e as **cinases Aurora**, também dão importantes contribuições ao controle dos eventos mitóticos iniciais.

MITOSE: A M-Cdk leva à entrada na mitose

- A **cinase similar a Polo Plk** é necessária a montagem normal de um fuso mitótico bipolar, pois fosforila proteínas envolvidas na separação dos polos do fuso no início da mitose;
- A **cinase Aurora A** também ajuda a controlar proteínas que dirigem a montagem e a estabilidade do fuso;
- A **Aurora B** controla a ligação das cromátides-irmãs ao fuso;
- A ativação de **cinases similares a Polo** e de **cinases Aurora** depende da atividade da M-Cdk, mas os mecanismos precisos de ativação ainda não estão claros;

MITOSE:

A desfosforilação ativa a M-Cdk no início da mitose

- A desfosforilação da M-Cdk ocorre por meio da ativação da fosfatase Cdc25 e da inibição da atividade de Wee1, que pode ser realizada inicialmente pela S-Cdk e depois pela própria M-Cdk;
- Em ciclos celulares embrionários, a síntese de M-ciclina é constante ao longo do ciclo celular, contudo, na maioria dos tipos celulares, a síntese de M-ciclina aumenta durante G2 e M, devido principalmente ao aumento da transcrição do *gene M-ciclina*.
- O aumento da proteína M-ciclina leva a um acúmulo da M-Cdk (o complexo de Cdk1 e M-ciclina) à medida que a célula se aproxima da mitose.
- Nesses complexos a Cdk está fosforilada em um sítio ativador e pela cinase Wee1, que a mantém em um estado inativo;
- Assim, no momento em que a célula chega ao fim de G2, ela contém um estoque abundante de M-Cdk, que está preparada para agir, mas está suprimida por fosfatos que bloqueiam o sítio ativo da cinase;

MITOSE:

A desfosforilação ativa a M-Cdk no início da mitose

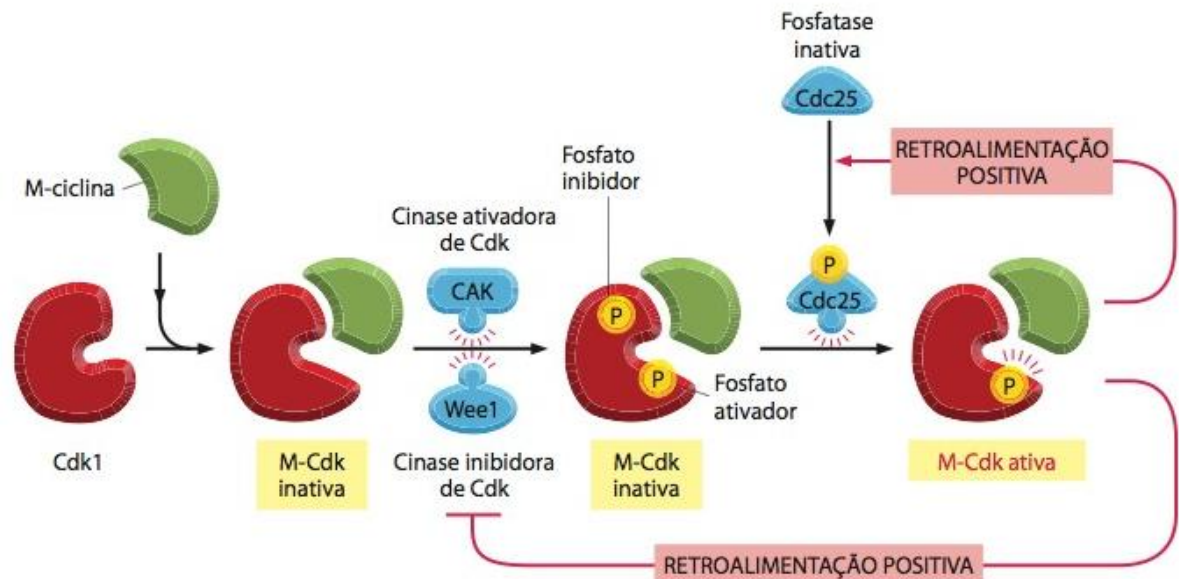
- O que desencadeia a ativação do estoque de M-Cdk?
- R: Ativação da proteína fosfatase Cdc25, que remove os fosfatos inibidores que restringem a M-Cdk;
- Ao mesmo tempo, a atividade inibidora da cinase Wee1 é suprimida, assegurando ainda mais que a atividade da M-Cdk aumente.
- Os mecanismos que desencadeiam a atividade da Cdc25 (e suprimem a Wee1) no início da mitose não são bem entendidos. Uma possibilidade é que as S-Cdks que estão ativas em G2 e no início da prófase estimulem a Cdc25;
- Curiosamente, a Cdc25 também pode ser ativada, ao menos em parte, pelo seu alvo, a M-Cdk;
- A M-Cdk também pode inibir a cinase inibidora Wee1.
- A capacidade da M-Cdk de ativar seu próprio ativador (Cdc25) e inibir seu próprio inibidor (Wee1) sugere que a ativação da M-Cdk na mitose envolve circuitos de retroalimentação positiva;

MITOSE:

A desfosforilação ativa a M-Cdk no início da mitose

- De acordo com este modelo, a ativação parcial da Cdc25 (talvez pela S-Cdk) leva à ativação parcial de uma subpopulação de complexos de M-Cdk, que então fosforilam mais moléculas de Cdc25 e Wee1, levando a uma maior ativação da M-Cdk, e assim por diante.

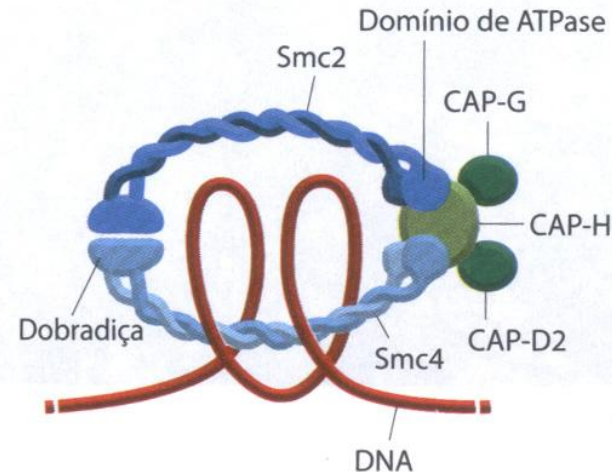
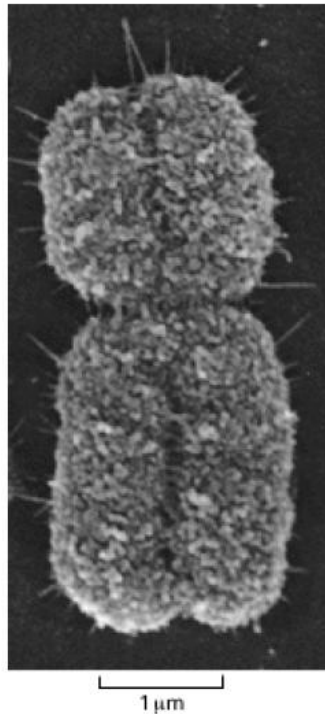
Figura 17-25 A ativação da M-Cdk. A Cdk1 se associa à M-ciclina à medida que os níveis de M-ciclina gradativamente se elevam. O complexo de M-Cdk resultante é fosforilado em um sítio ativador pela cinase ativadora de Cdk (CAK) e em um par de sítios inibidores pela cinase Wee1. O complexo M-Cdk inativo resultante é então ativado ao fim de G₂ pela fosfatase Cdc25. A Cdc25 é ainda mais estimulada pela M-Cdk ativa, resultando em retroalimentação positiva. A retroalimentação é aumentada pela capacidade da M-Cdk de inibir Wee1.



MITOSE:

A condensina ajuda a configurar os cromossomos duplicados para a separação

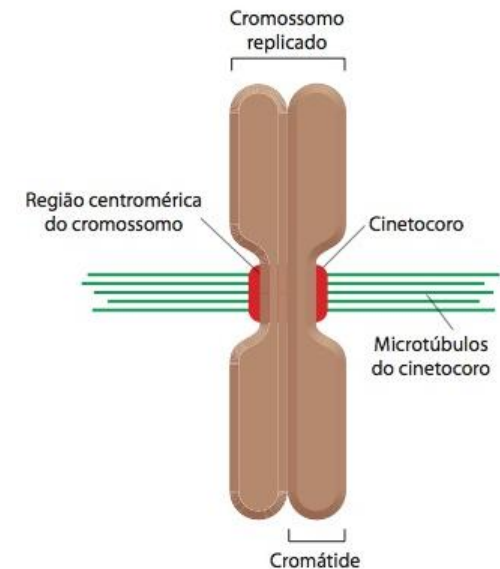
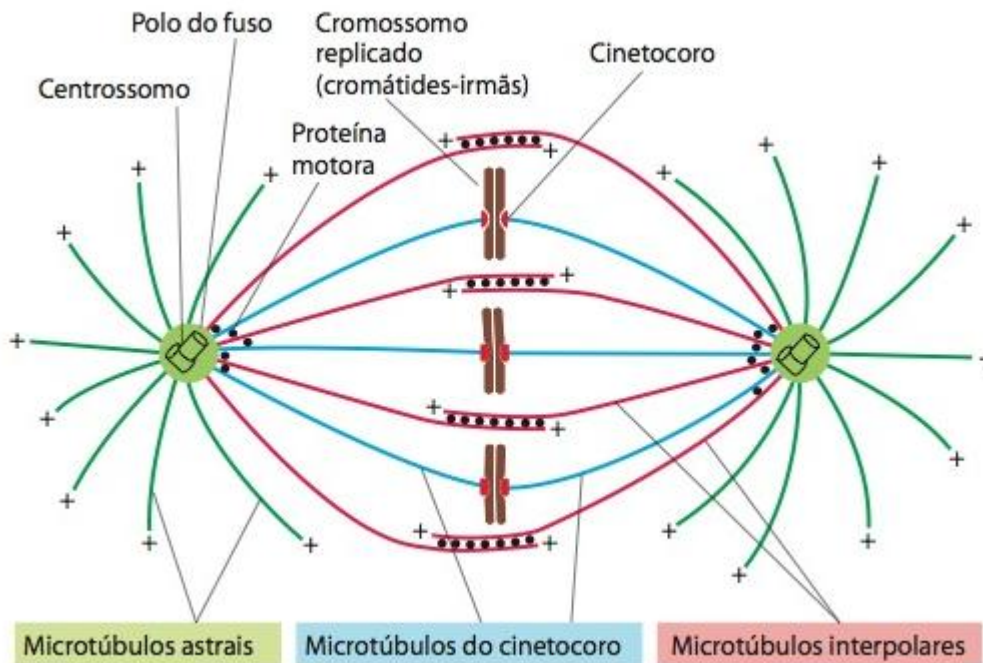
- O complexo protéico condensina promove a compactação e resolução das cromátides irmãs;
- A M-Cdk estimula a atividade da condensina;



MITOSE:

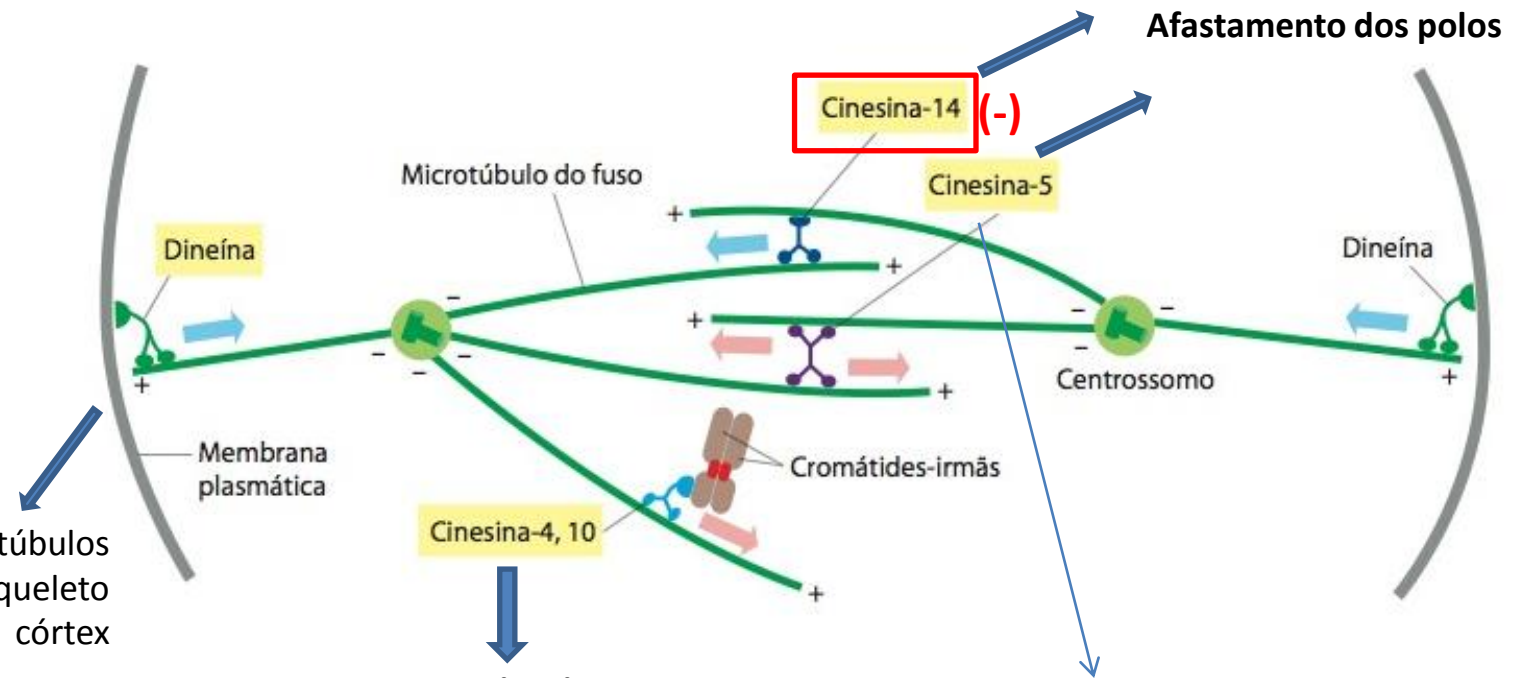
O fuso mitótico é uma máquina com base em microtúbulos

- A M-Cdk aciona a montagem do fuso no início da mitose;
- A M-Cdk fosforila várias subunidades dos complexos de poros nucleares do envelope nuclear, levando à sua desmontagem e, portanto à desintegração do envelope nuclear;
- A M-Cdk fosforila a lâmina nuclear levando à sua desmontagem;



MITOSE: As proteínas motoras dependentes de microtúbulos controlam a montagem e a função do fuso

- A M-Cdk aciona a montagem do fuso no início da mitose;
- As proteínas cinesina-5, cinesina-14, cinesina-4 e cinesina-10 (cromocinesinas) e dineína são importantes para a montagem e funcionamento do fuso mitótico;
- Células de plantas superiores e ovócitos de muitos vertebrados não possuem centrossomo. Proteínas motoras dependentes de microtúbulos e outras proteínas associadas à extremidade menos de microtúbulos organizam e orientar os polos do fuso.



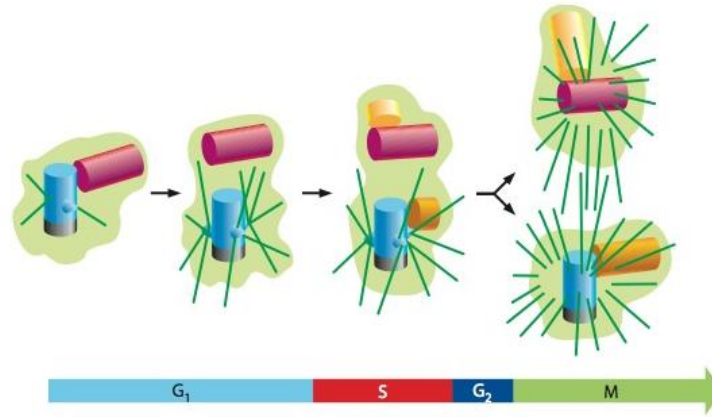
- Ligam os microtúbulos astrais ao citoesqueleto de actina no córtex celular
- Puxam o fuso mitótico em direção ao córtex e se afastam um do outro

Comocinesinas:
afastam o cromossomo do polo
(FORÇA DE EJEÇÃO POLAR)

M-Cdk e Aurora-A
fosforilam cinesina-5

A duplicação do centrôssomo ocorre no início do ciclo celular

- O centrôssomo se duplica quando a célula entra na fase S. O **G1/S-Cdk**, tanto aciona a entrada no ciclo celular, como a **duplicação do centrôssomo**;



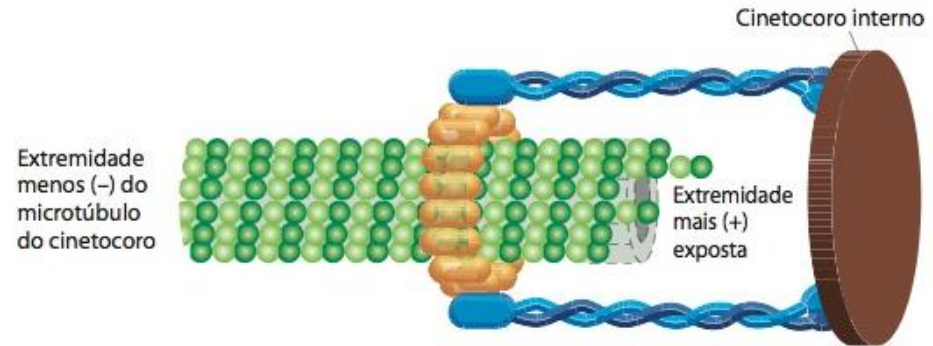
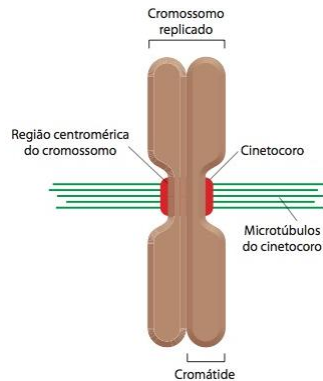
- No começo da mitose, o aumento repentino na atividade de **M-Cdk inicia a montagem do fuso**;
- Maturação do centrôssomo: **aumento na quantidade de γ -TuRC**;
- Separação do centrôssomo – fosforilação de cinesina-5 por M-Cdk e Aurora-A
- A desintegração do envelope nuclear é um processo complexo, que se inicia quando a M-Cdk fosforila várias subunidades dos NPCs do envelope nuclear e da lâmina nuclear e conduz, portanto, à desintegração do envelope nuclear em pequenas vesículas;

A instabilidade dos microtúbulos aumenta muito na mitose

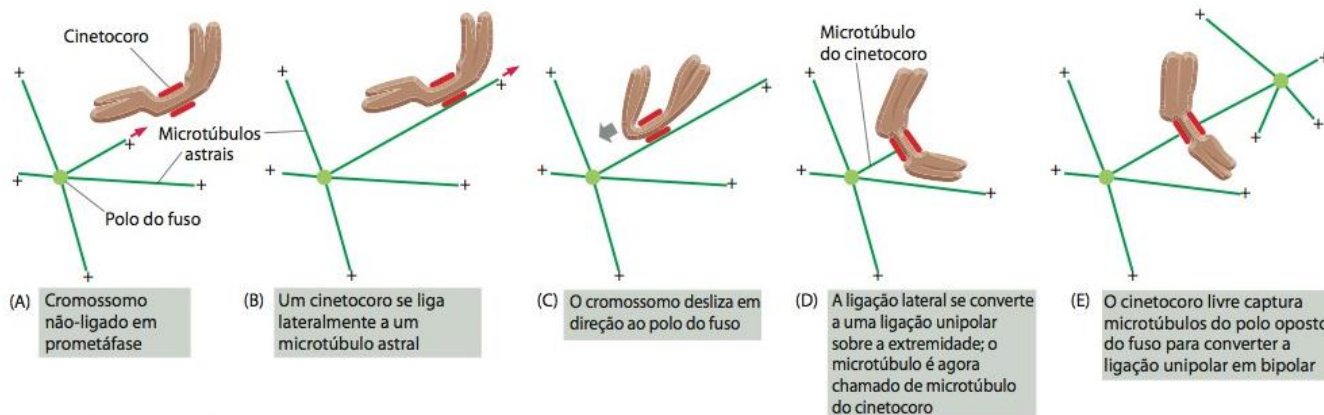
- Durante a prófase, em particular na prometáfase e na anáfase, a meia-vida dos microtúbulos diminui drasticamente;
- Essa mudança está associada à fosforilação de proteínas motoras dependentes de microtúbulos (fatores de catástrofe – cinesina 13) e proteínas associadas a microtúbulos (MAPs);
- **Ran-GTP** libera proteínas estabilizadoras de microtúbulos de complexos proteicos no citosol, estimulando, assim, tanto a **nucleação como a estabilização local de microtúbulos em torno dos cromossomos**;

Os cinetócoros ligam as cromátides-irmãs ao fuso

- As extremidades (+) dos microtúbulos do cinetócoro estão diretamente encaixadas em sítios especializados de ligação a microtúbulos dentro do cinetócoro;

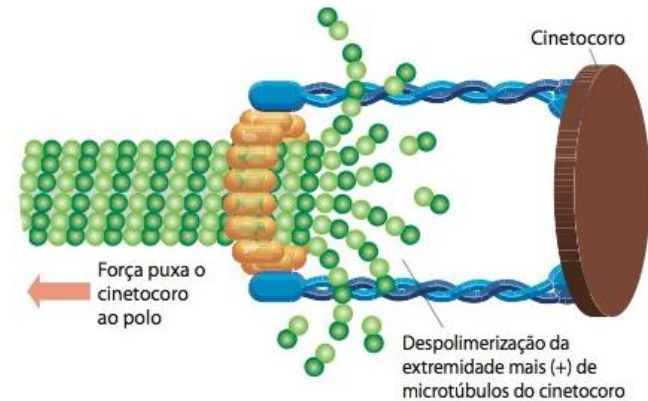
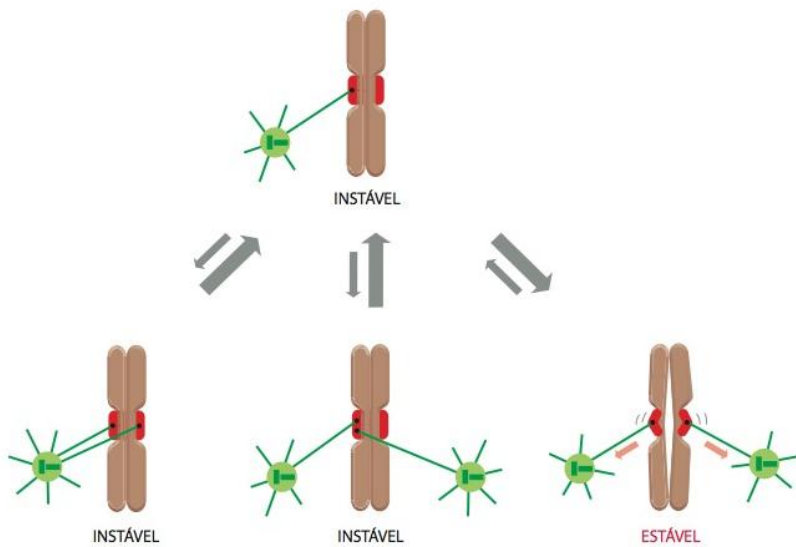


- O sucesso da mitose demanda que as cromátides-irmãs de um par se liguem a polos opostos do fuso mitótico (biorientação), de forma que se movam para extremidades opostas da célula durante a anáfase;



Os cinetócoros ligam as cromátides-irmãs ao fuso

- Ligações incorretas são corrigidas por um sistema de tentativa e erro que se baseia em um princípio simples: ligações incorretas são altamente instáveis e não duram, ao passo que ligações corretas estão travadas em seu devido lugar;
- Quando a biorientação não ocorre, acredita-se que a **Aurora-B fosforile vários componentes do sítio de ligação à microtúbulo, diminuindo sua afinidade de ligação a microtúbulos**. Quando a biorientação ocorre, aurora-B é inativada;

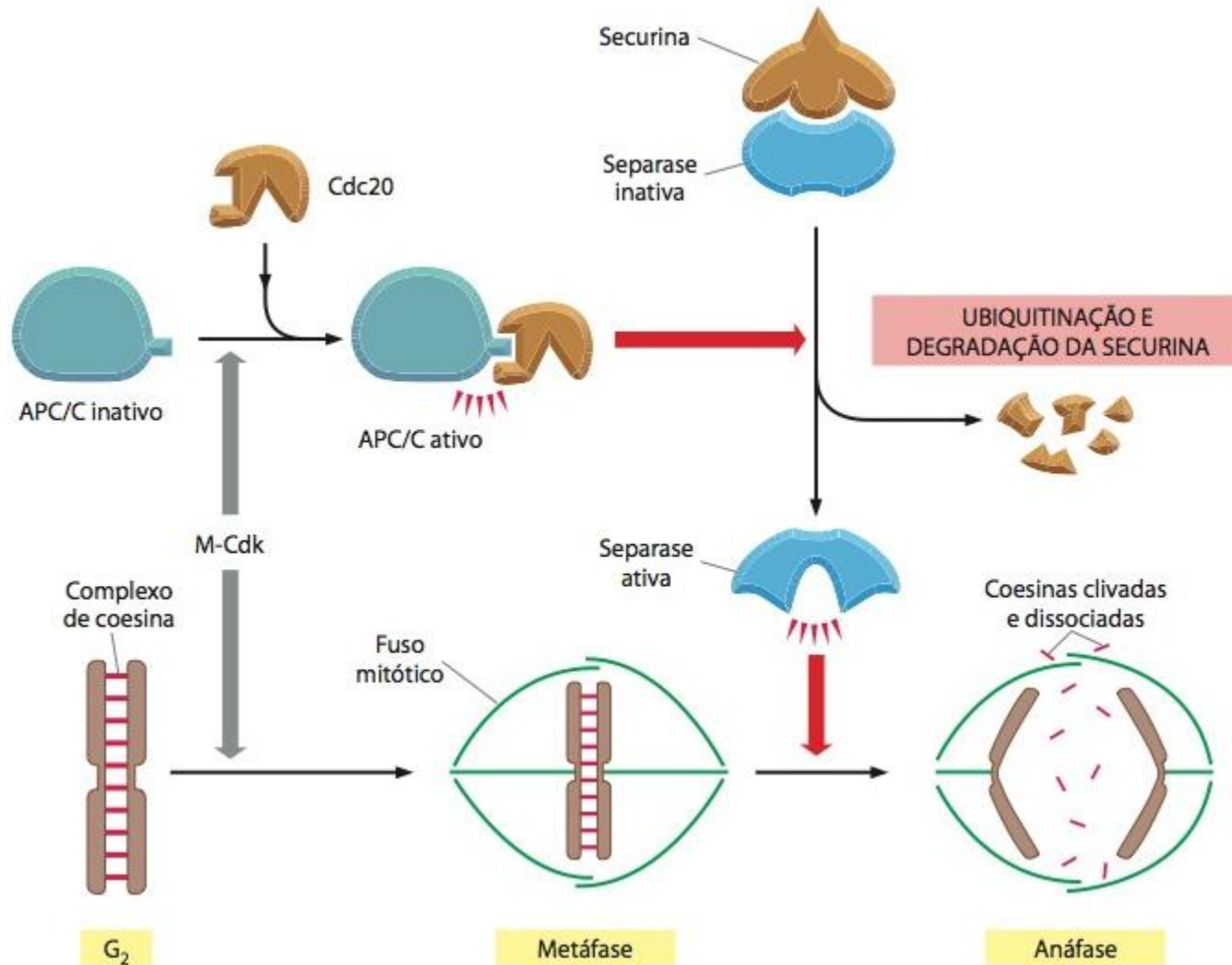


A despolimerização da extremidade mais no cinetócoro e o fluxo de microtúbulos (microtúbulos são movidos em direção aos polos do fuso e desintegrados em suas extremidades menos) são as forças que levam ao movimento dos cromossomos em direção aos polos na anáfase.

O APC/C provoca a separação da cromátide-irmã e a conclusão da mitose

- Durante a mitose, o complexo promotor da anáfase (APC) poliubiquitina proteínas regulatórias, marcando-as para degradação proteossomal. Um substrato importante da APC é a securina, uma proteína que inibe a degradação das proteínas que mantêm as cromátides irmãs unidas;
- A poliubiquitinação da securina por APC é inibida até que os cinetócoros, que estão montados nos centrômeros de todos os cromossomos estejam ligados aos microtúbulos do fuso mitótico, levando ao alinhamento dos cromossomos na placa metafásica;
- Uma vez que todos os cromossomos estejam alinhados, APC poliubiquitina securina, conduzindo à sua degradação proteossomal e subsequente degradação das proteínas que mantêm as cromátides irmãs juntas. Essa sequência de eventos inicia a anáfase;
- APC/C também direciona as S-ciclinas e as M-ciclinas à destruição, a inativação das Cdks permite que fosfatases desfosforilem muitos dos substratos-alvo de Cdks na célula, como requerido para a conclusão da mitose e da citocinese;

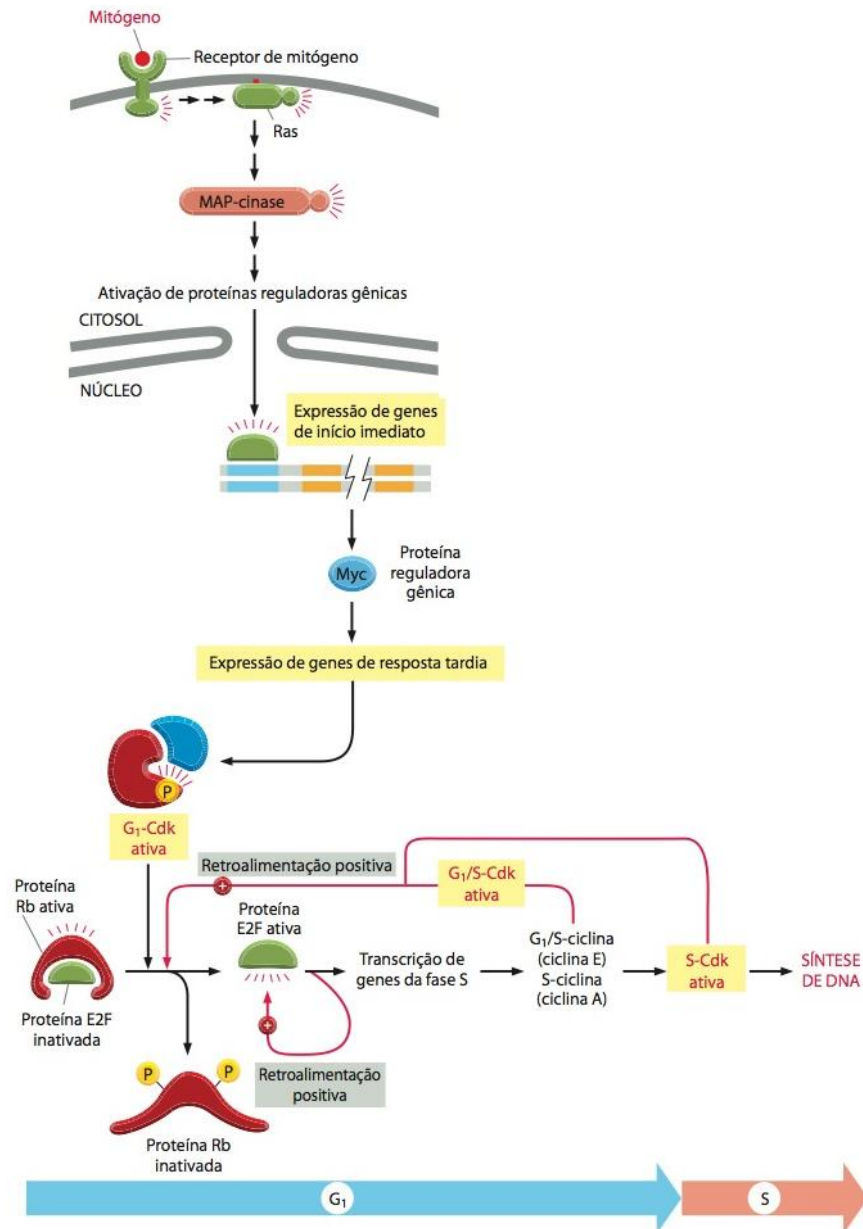
O APC/C provoca a separação da cromátide-irmã e a conclusão da mitose



Cromossomos não-ligados bloqueiam a separação da cromátide-irmã: o ponto de verificação da montagem do fuso

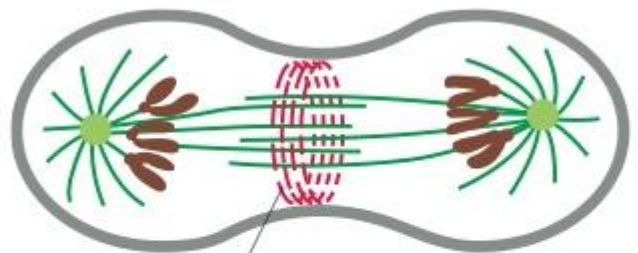
- Acredita-se que cinetócoros ligados de forma incorreta gerem um sinal que inibe a atividade do Cdc20-APC/C e, assim, bloqueia a transição da metáfase para anáfase;
- A base molecular desse processo ainda não está clara, uma possibilidade seria que a proteína Mad2 (recrutada a cinetócoros não-ligados) teria sua conformação modificada pelo cinetócoro não-ligado de forma que esta se liga e inibe a atividade do Cdc20-APC/C.

Mitógenos estimulam as atividades de G1-Cdk e G1/S-Cdk

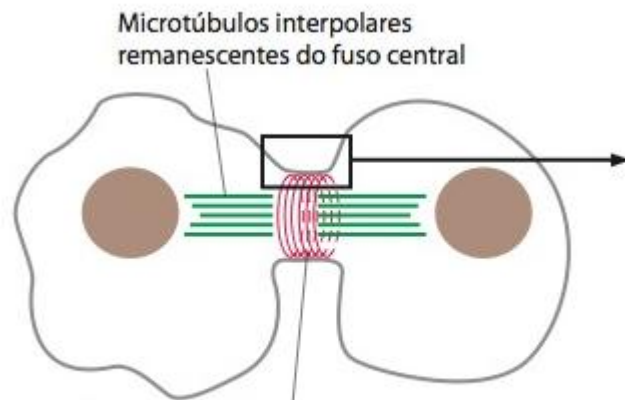


Citocinese

- A GTPase RhoA da família Ras controla a montagem e o funcionamento do anel contrátil no sítio de clivagem;



Filamentos de actina e miosina do anel contrátil



Anel contrátil de filamentos de actina e miosina no sulco de clivagem

