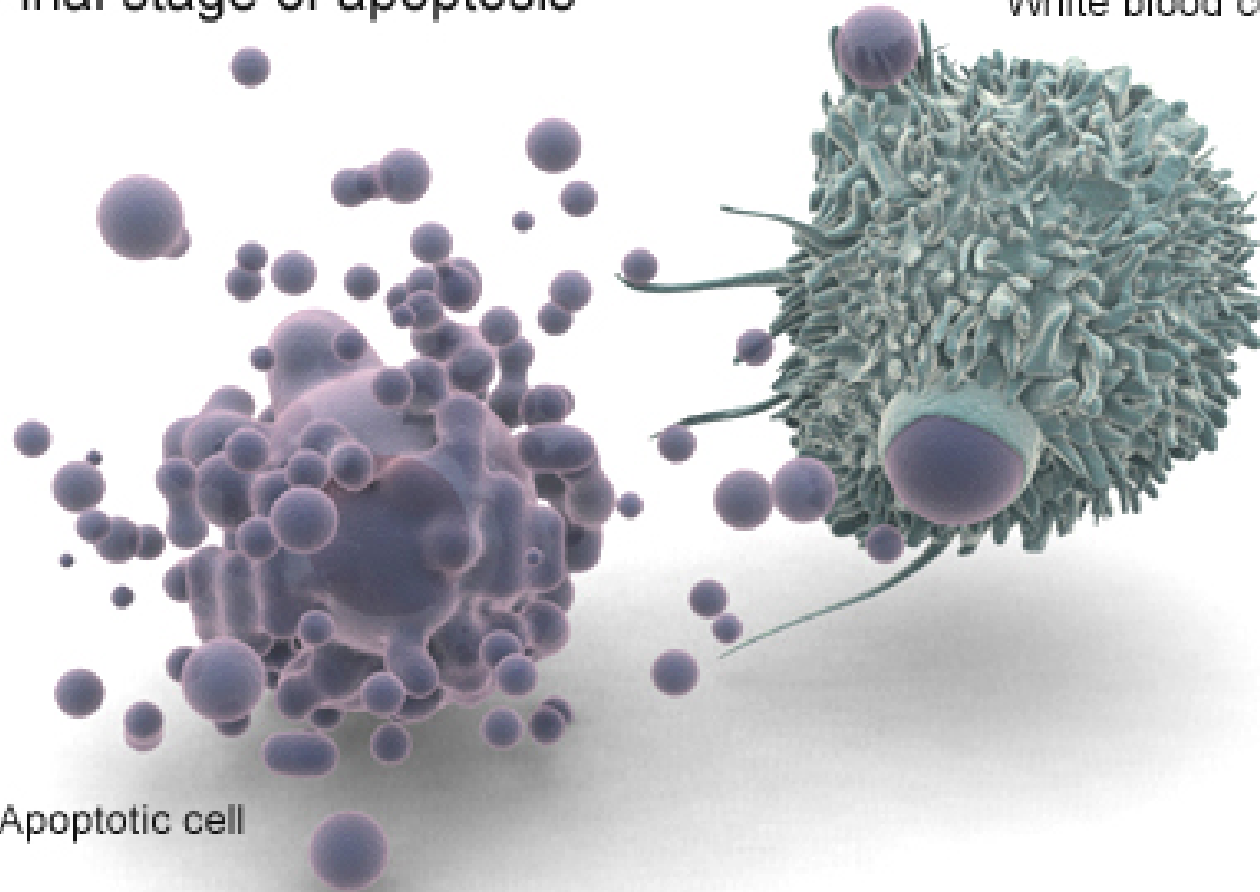


ENVEJECIMIENTO Y MUERTE CELULAR

Final stage of apoptosis

White blood cell



Envejecimiento celular

Es la etapa siguiente a la diferenciación celular. Los sistemas inmunológicos y neuroendocrinos serían los “marcadores” de este proceso, cuya involución estaría determinada genéticamente.

Vías que determinan envejecimiento celular:

- 1.- Control genético del envejecimiento
- 2.- Metabolismo oxidativo

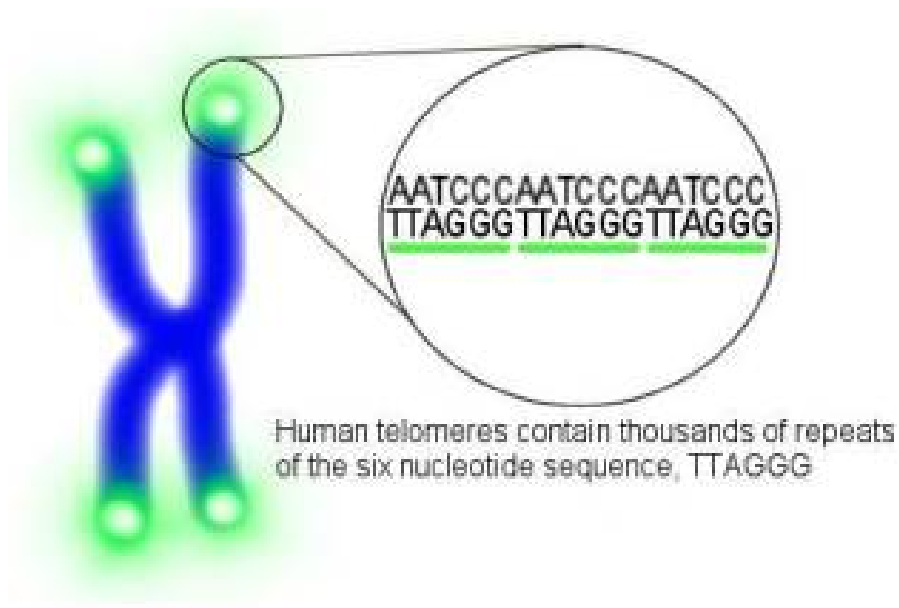
1. Control genético del envejecimiento celular

- Senescencia replicativa celular:

Proceso que disminuye paulatinamente la proliferación celular hasta que se detiene, dejando a las células en un estado no replicativo.

No se relaciona directamente con el envejecimiento del organismo, el que estaría principalmente determinado por stress oxidativo.

¿Qué la causa?

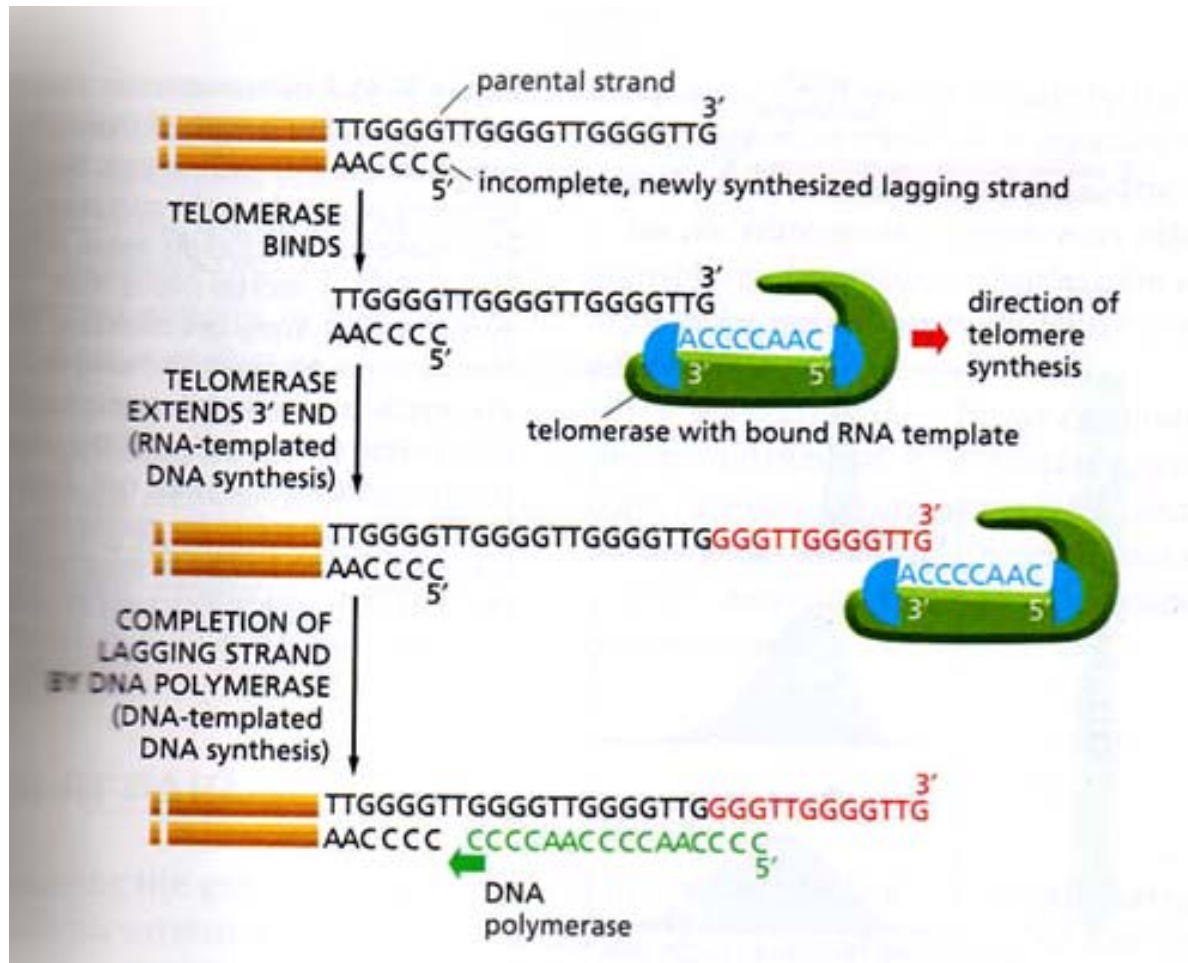


La longitud de estas repeticiones determina cuántas generaciones celulares tendrá un tejido en particular.

Con cada división celular se produce acortamiento del telómero → disminución de la vida del tejido u órgano.

Telomerasa: Retrasa el proceso, compensando la pérdida de nt del telómero en cada ciclo celular → tiende a aumentar la sobrevida del tejido

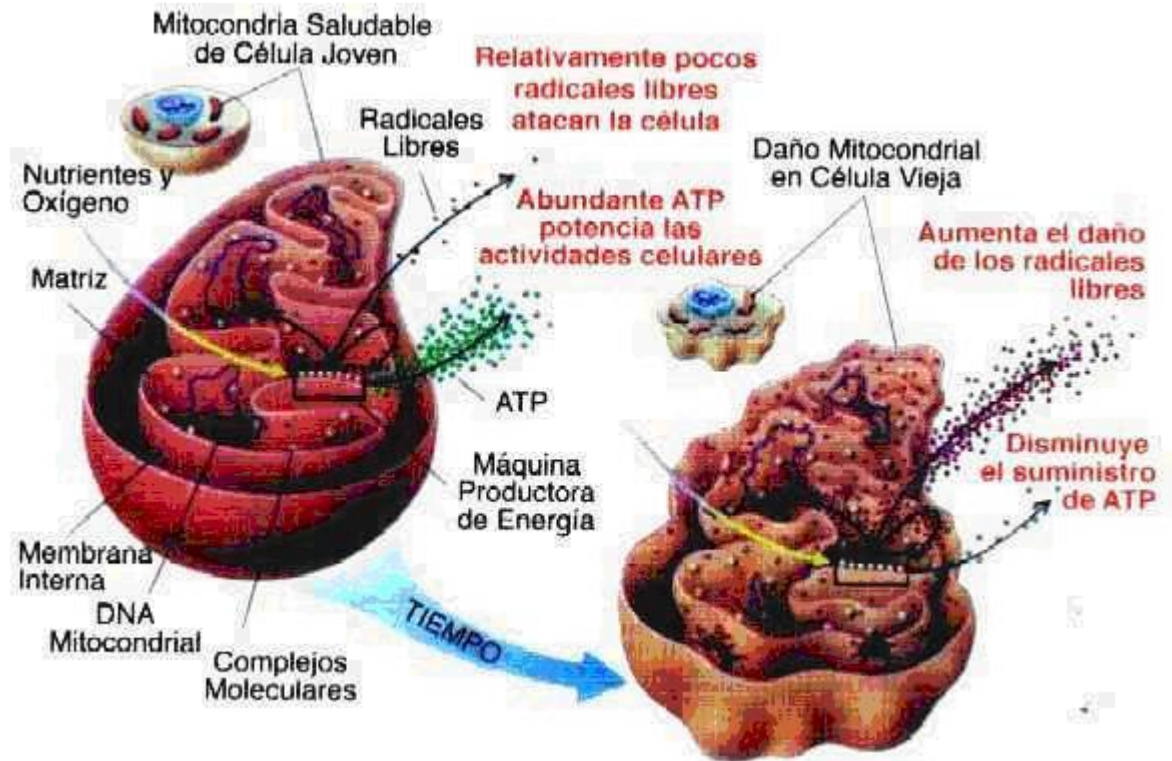
¿Cómo actúa la telomerasa?



2. Metabolismo Oxidativo

Corresponde a la acción de los radicales libres que se generan durante el proceso oxidativo del metabolismo, específicamente a nivel mitocondrial, donde se lleva a cabo la fosforilación oxidativa.

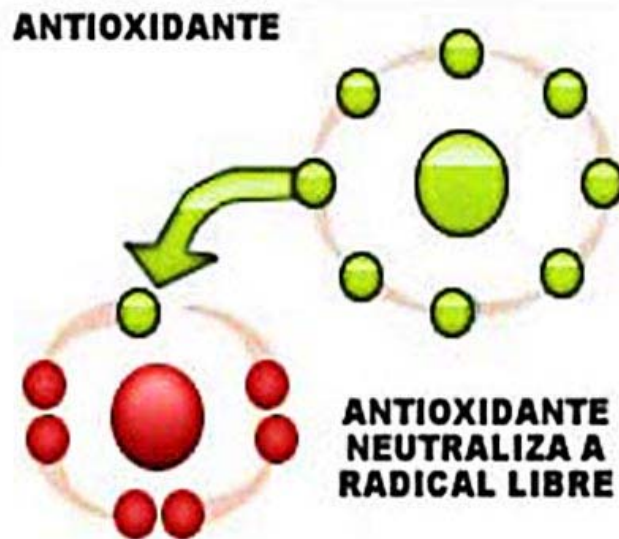
“Generación de radical superóxido”.



Radicales Libres

Características de los RL:

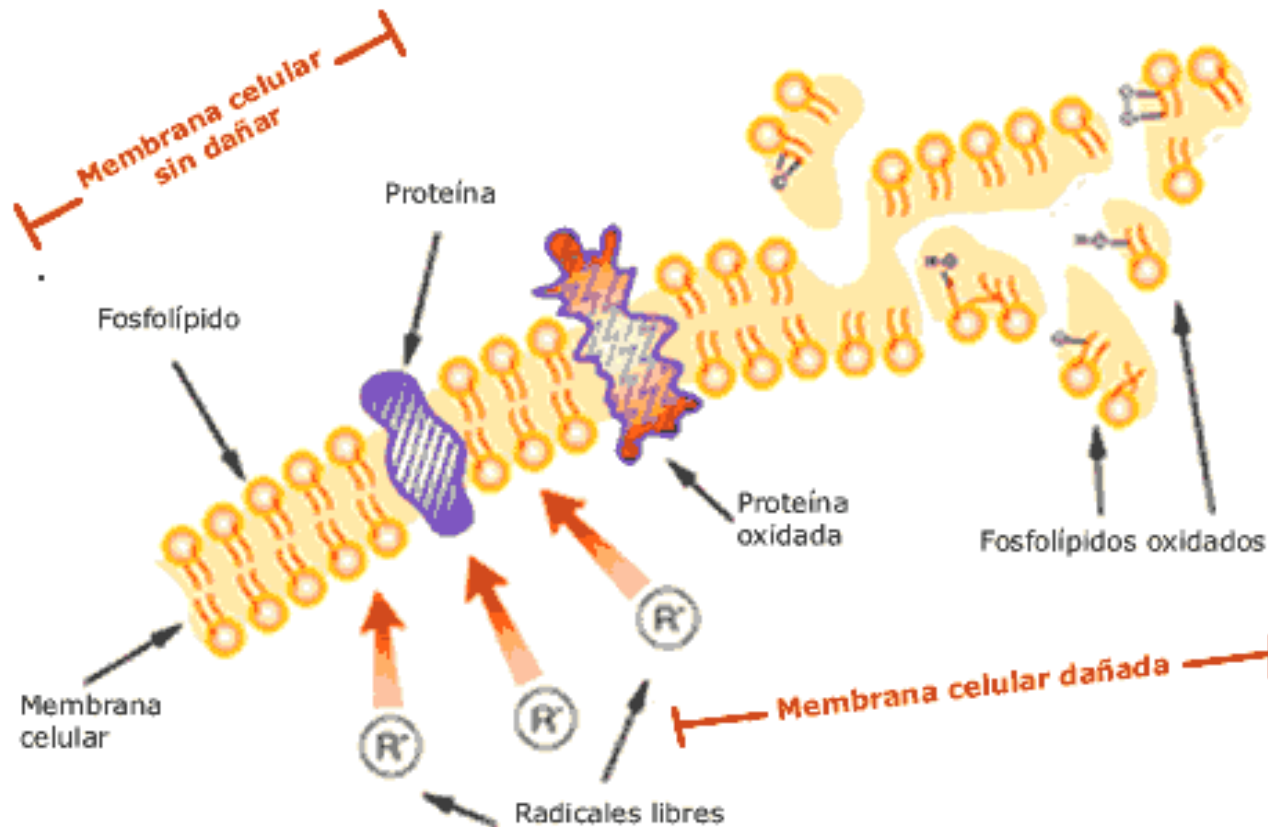
- Moléculas inestables
- Altamente reactivas con uno ó más electrones no apareados.
- Generan daño a través de reacciones oxidativas en cadena con distintas moléculas.
- Su vida media es muy corta.(microsegundos).



Estructuras que podrían dañar los radicales libres:

- Alteración en los cromosomas
- Macromoléculas como: elastina, colágeno, lípidos.
- Acumulación de organelos citoplasmáticos oxidados: *lipofucsina* o *pigmento del envejecimiento*.
- Principales puntos de acción: los ácidos grasos insaturados de las membranas fosfolipídicas, proteínas y ácidos nucleicos.
 - dan lugar a una serie de reacciones en cadena (peroxidación lipídica, glicosilación) que pueden dañar todas las moléculas biológicas, alterando por ejemplo directamente una estructura y su función.

Daño de los RL en membrana celular

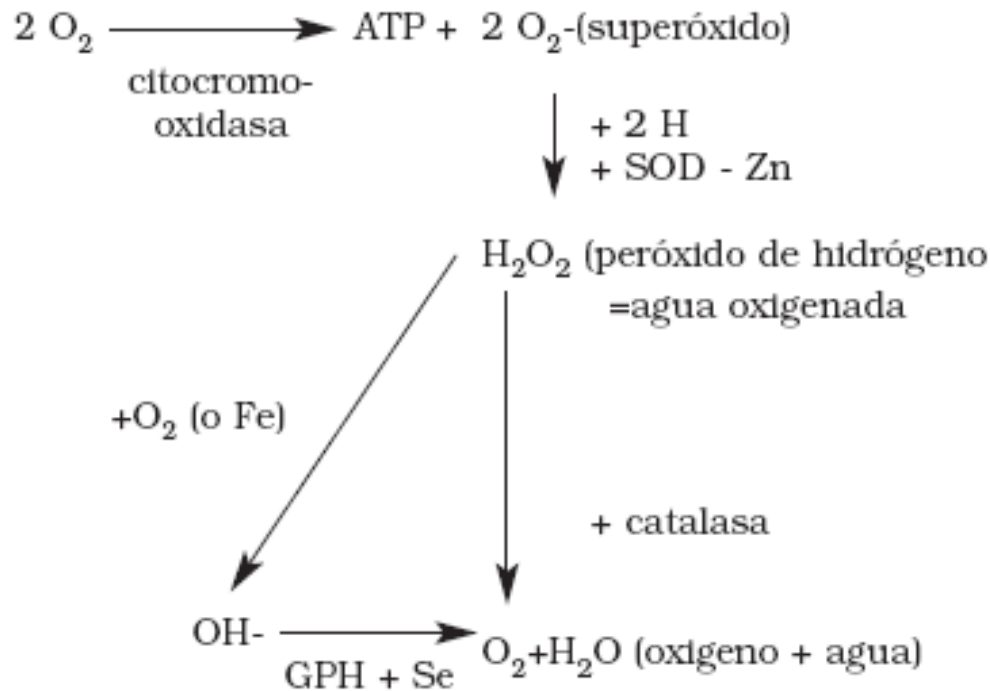


¿Cómo se pueden eliminar o controlar los RL?

Acción de SOD (superóxido Dismutasa)

Enzima antioxidante, se encuentra tanto en mitocondrias como en citoplasma. Neutraliza la acción de los radicales libres superóxido.

En mitocondria



GHP: glutatión peroxidasa

ROL DE LOS ANTIOXIDANTES

Básicamente neutralizar a los radicales libres, estabilizando su nube electrónica.

¿Dónde los encontramos?

Alimentos sanos: frutas, verduras, nueces, tomate, vino.

Principalmente ricos en vit C, vit E, betacaroteno (vit A)



Stress Oxidativo

Pérdida del equilibrio entre la producción de RL y antioxidantes. Esto lleva a:

- ateroesclerosis: por peroxidación del LDL
- cáncer: por mutaciones del DNA.
- cataratas: por modificación irreversible de proteínas del cristalino.
- cuadros inflamatorios crónicos: artrosis, artritis reumatoide

Y un gran número de patologías asociadas:

- piel: cáncer, psoriasis
- cerebro: Parkinson, Alzheimer
- digestivo: pancreatitis, úlceras
- anemia
- HIV, diabetes
- riñón: IRC
- pulmón: asma
- corazón: infarto, trombosis, cardiopatías

RESTRICCIÓN CALÓRICA

Corresponde a la disminución en la ingesta de calorías, permitiendo retrasar o enlentecer el proceso de envejecimiento.

¿Cómo?

A través del proceso glicación: U glucosa o fructosa a proteínas, se producen los siguientes efectos:

- Si la U afecta a enzimas → pierden su actividad
- Si la U afecta a proteínas estructurales → provoca alteración en los tejidos
- Si la U afecta a inmunoglobulinas → pierden la funcionalidad de anticuerpos, provocaría enfermedades autoinmunes.

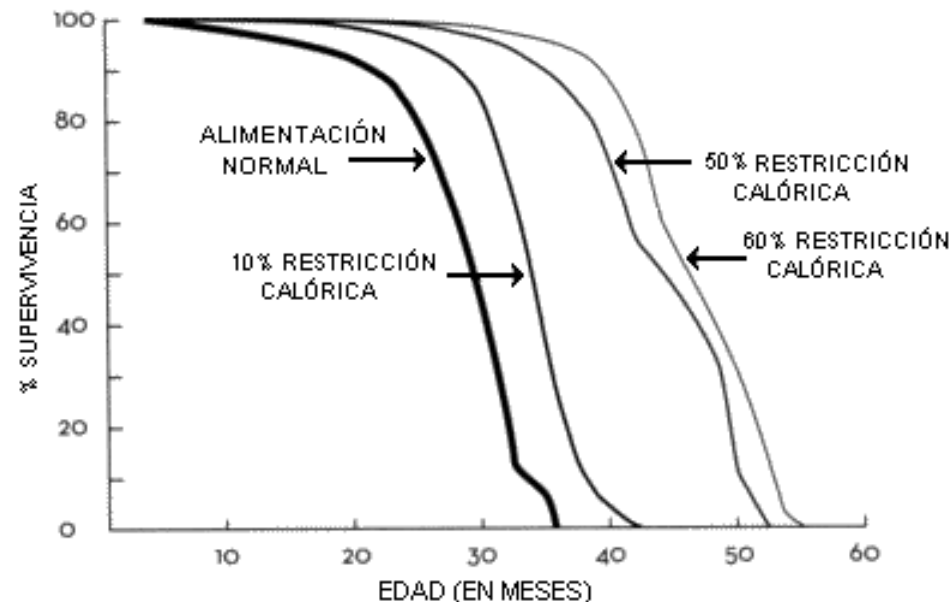
Por lo tanto:

↑ contenido azúcar (glucosa) → ↑ glicación, ↑ glicólisis → ↑ cantd de RL

Con esto, la restricción calórica → ↓ el contenido de azúcar → ↓ cantd de RL

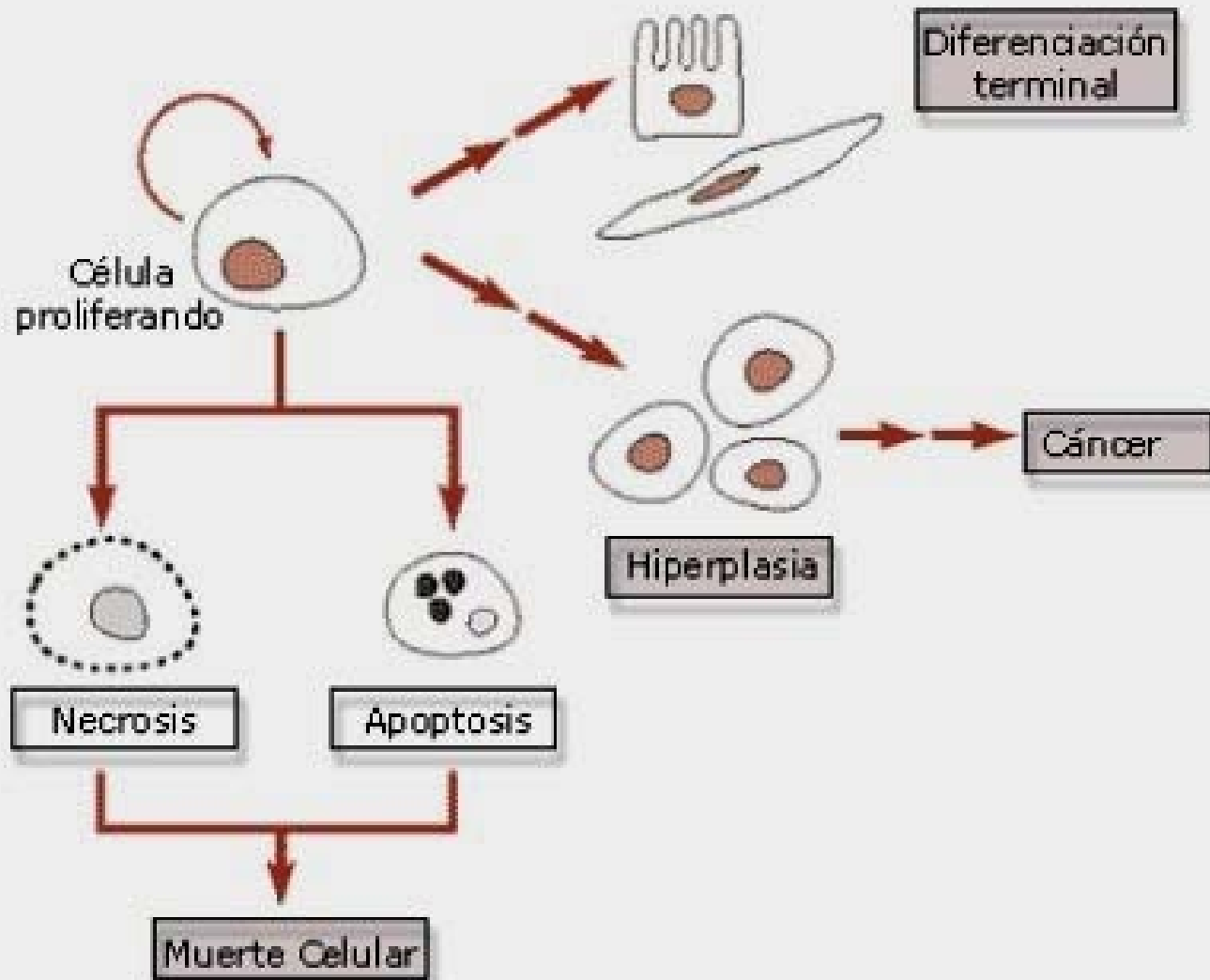
Plan CRAN (Caloric Restriction with Adequate Nutrition)

- Consiste en suministrar una dieta baja en calorías –básicamente vegetariana- que seguida teóricamente durante más de dos décadas se considera que lograría aumentar 3,6 años la expectativa de vida.
- Se ha demostrado que alarga la expectativa de vida en gusanos, moscas, roedores y primates, consiguiendo en algunos casos con una reducción calórica de un 40% aumentar en un 65% la supervivencia.

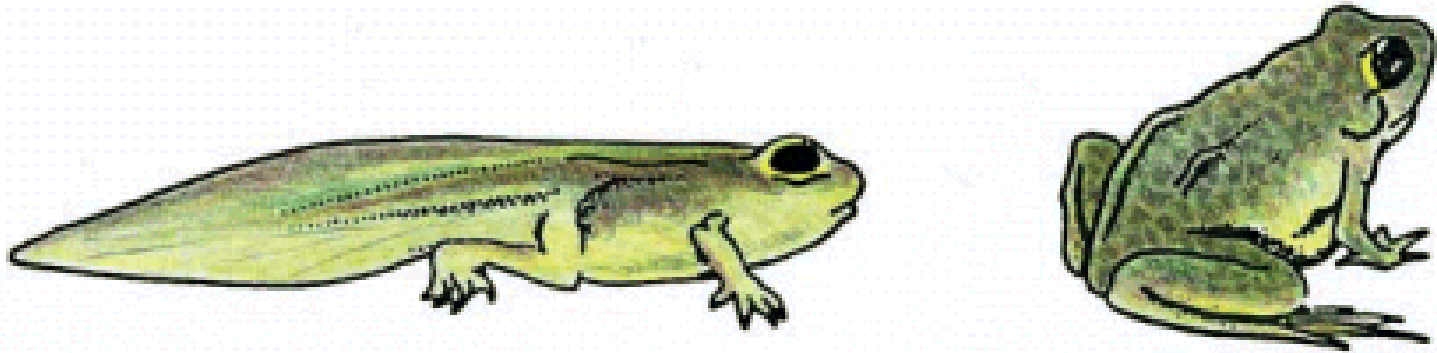


Supervivencia de ratones con varios niveles de Restricción Calórica

Célula: Ciclo Celular versus Apoptosis.

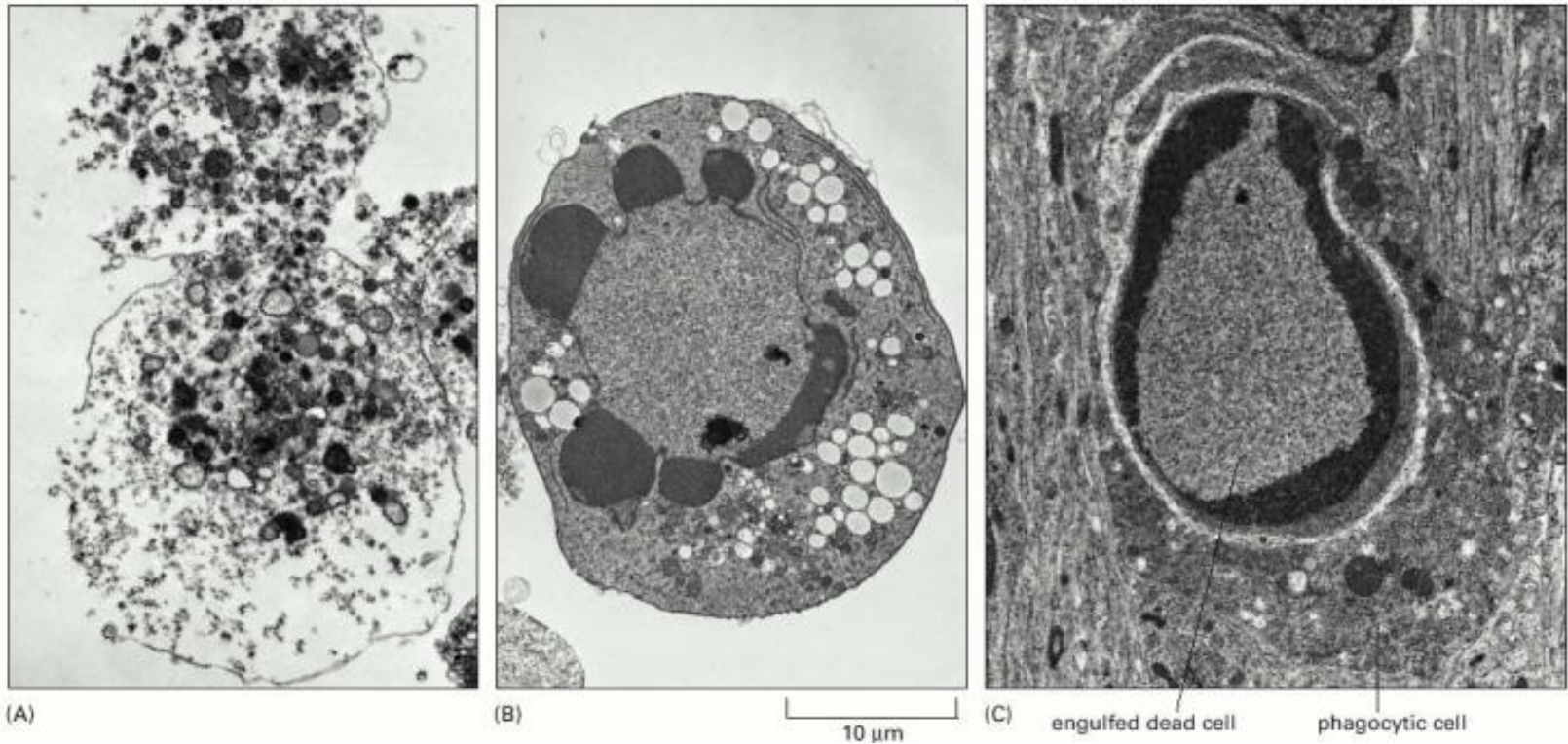


Apoptosis



Apoptosis durante la metamorfosis de un renacuajo en una rana.

Muerte Celular- Apoptosis y Necrosis.



Muerte Celular.

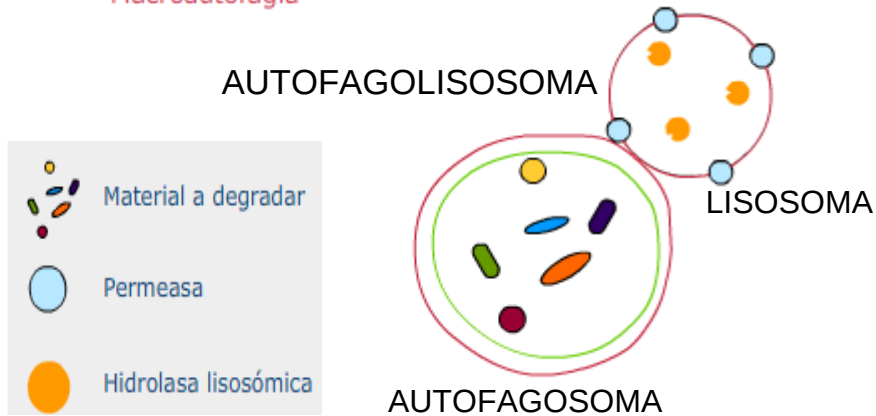
- Necrosis
- (B y C) apoptosis.

	APOPTOSIS	NECROSIS
Mecanismo	Programada genéticamente	Accidental
Tamaño celular	Disminuye	Aumenta
Membrana	Se mantiene	Se rompe
Organelos	Se preserva	Se desintegra
Fragmentación DNA	Temprana	Tardía (fragmentos grandes)
Fragmentación celular	En cuerpos apoptóticos rodeados por membrana.	Los contenidos de organelos se liberan
Restos celulares	Son reconocidos y fagocitados	Inducen inflamación local

AUTOFAGIA

Autodigestión celular. Degradación de proteínas y organelos.

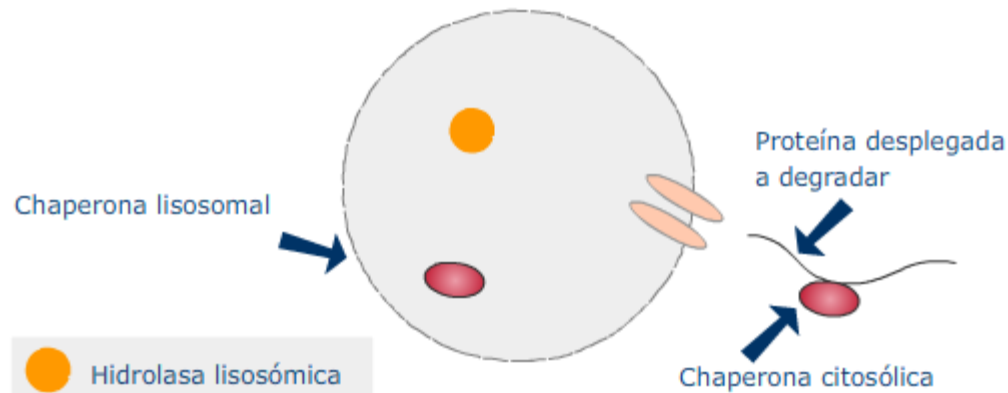
Macroautofagia



Microautofagia

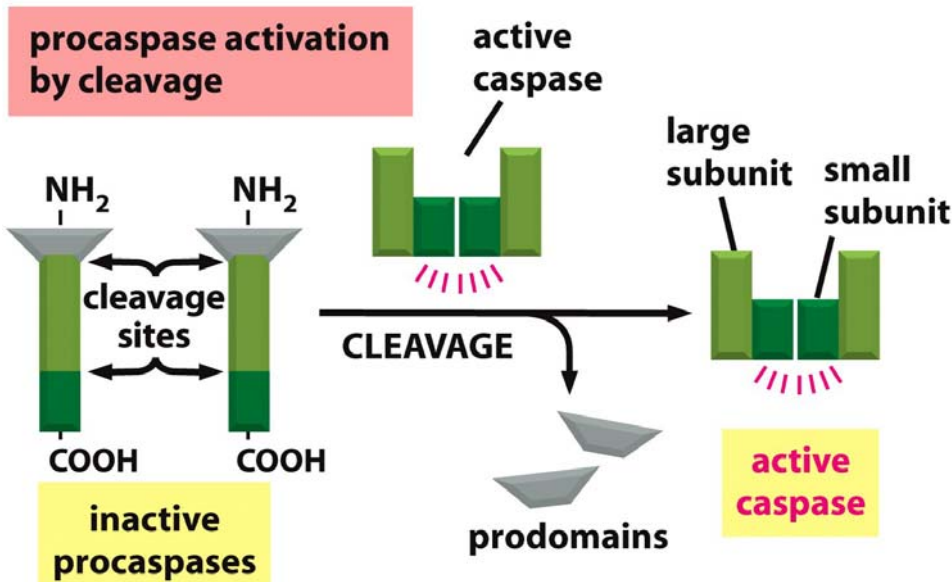


Autofagia mediada por chaperonas

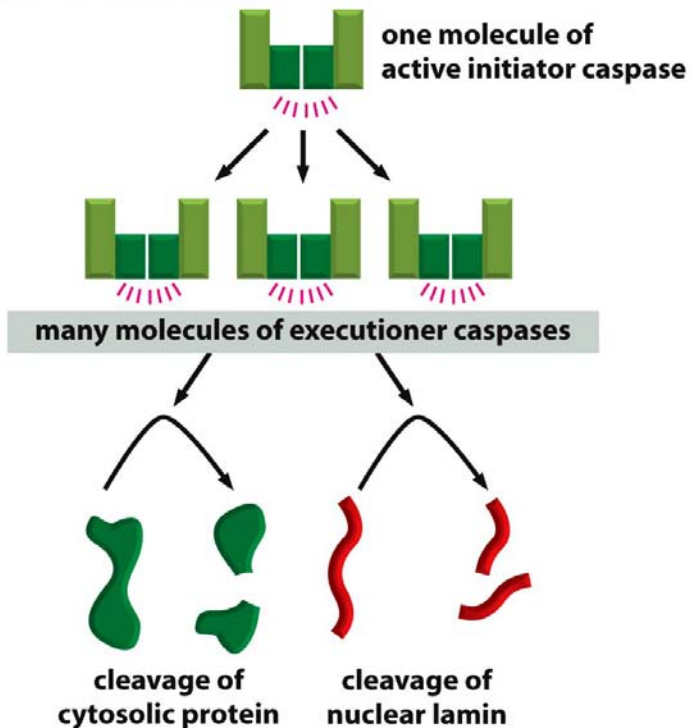


Maquinaria de muerte celular

- ➡ **Caspasas (cistein proteasas específicas de aspartato)**
- ➡ **Inhibidores de caspasas**
- ➡ **Vías de inducción de apoptosis: existen**
 - **Vía extrínseca**
 - **Vía intrínseca**



caspase cascade



Cascada de Caspasas.

Procaspasa= proenzima inactiva.

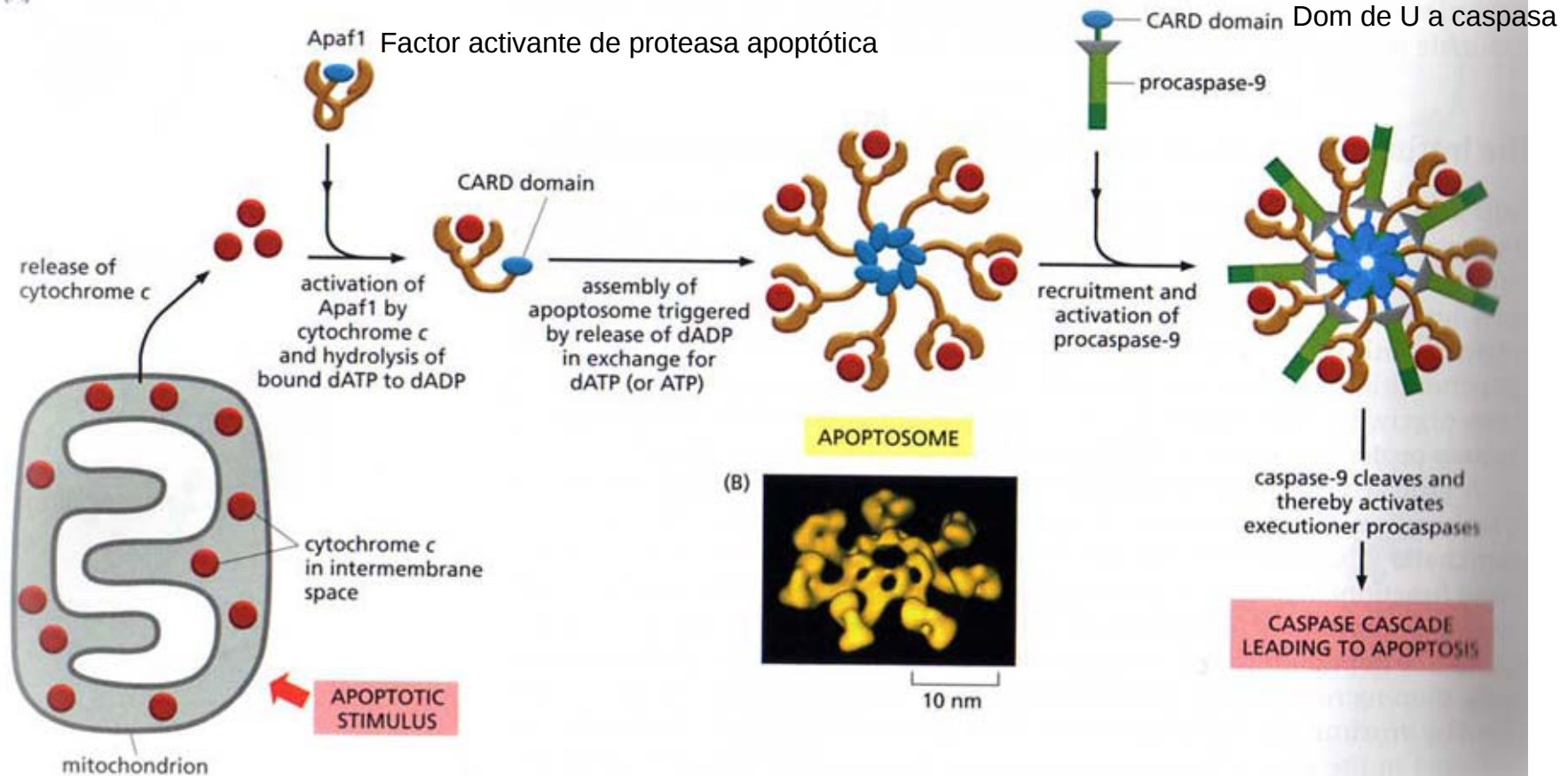
Otra caspasa la activa y tenemos:
Enzima activa.

Caspasas:

Clivan proteínas citosólicas
Proteínas de la lámina nuclear.

Vía Intrínseca

(A)



En algunas células la ruta extrínseca se debe acoplar a la intrínseca para amplificar la señal de apoptosis

Control de la liberación del citocromo c

Familia de proteínas Bcl-2: regulador intracelular de apoptosis.

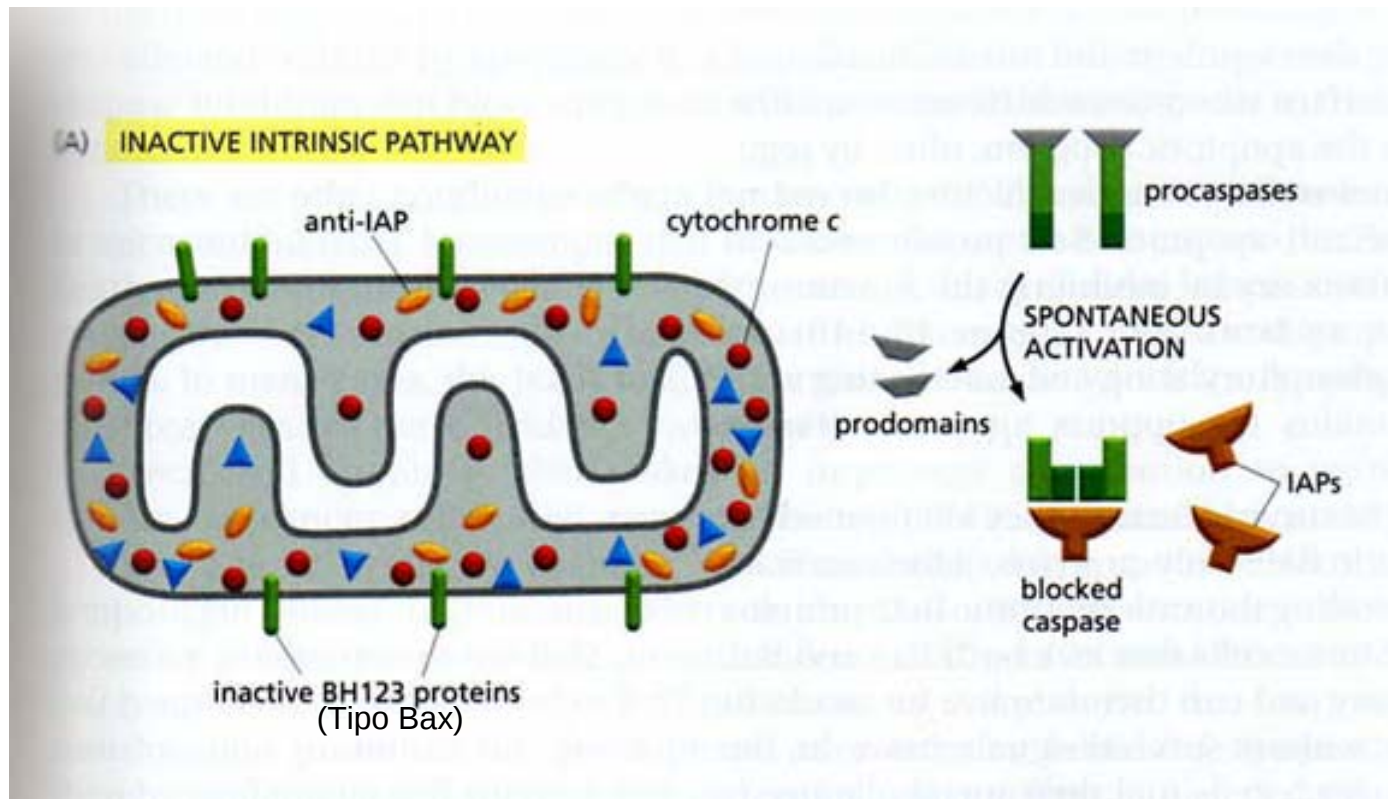
Algunas son pro-apoptóticas (permiten que se libere citocromo c).

Ejemplo: **Bax**

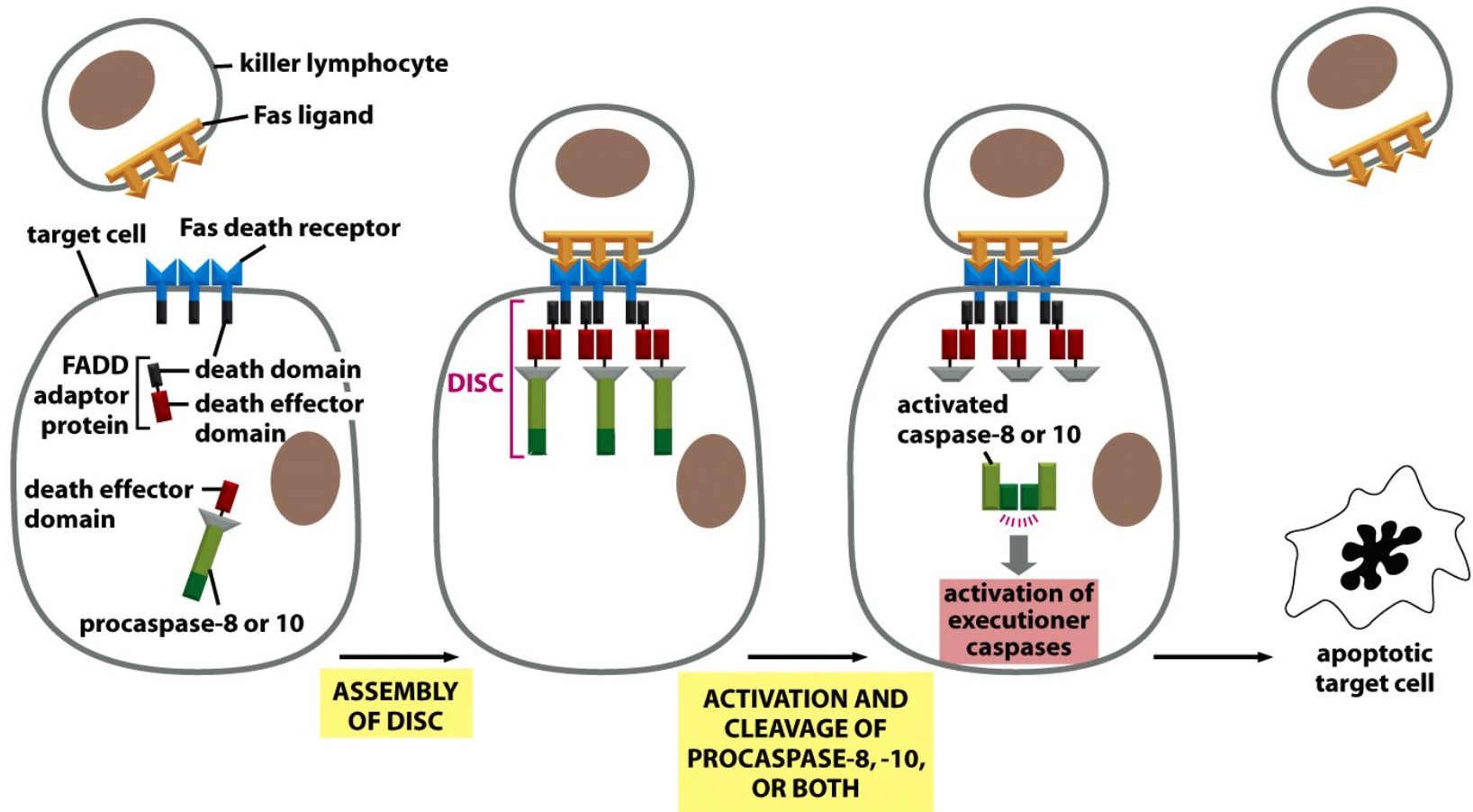
Otras son anti-apoptóticas (impiden que salga el citocromo c). Ejemplo: **Bcl-2.**

La proteína Bcl-2 se ubica en la superficie de la membrana externa de la mitocondria.

Mecanismo de Inhibidores de la Apoptosis (IAPs)



Vía Extrínseca



FAD: *Fas associated death domain*

DISC: *Death inducing Signaling Complex*

(ligando)
Linfocito
killer

FASL



FAS (receptor de membrana)



MORT/FAAD



Caspasa 8



Caspasa 7
(deshidratación
Citoplasmática)

Caspasa 3



Caspasa 6
Fragmentación
nuclear

Fragmentación del ADN
Formación de cuerpos
apoptóticos
Condensación de la cromatina