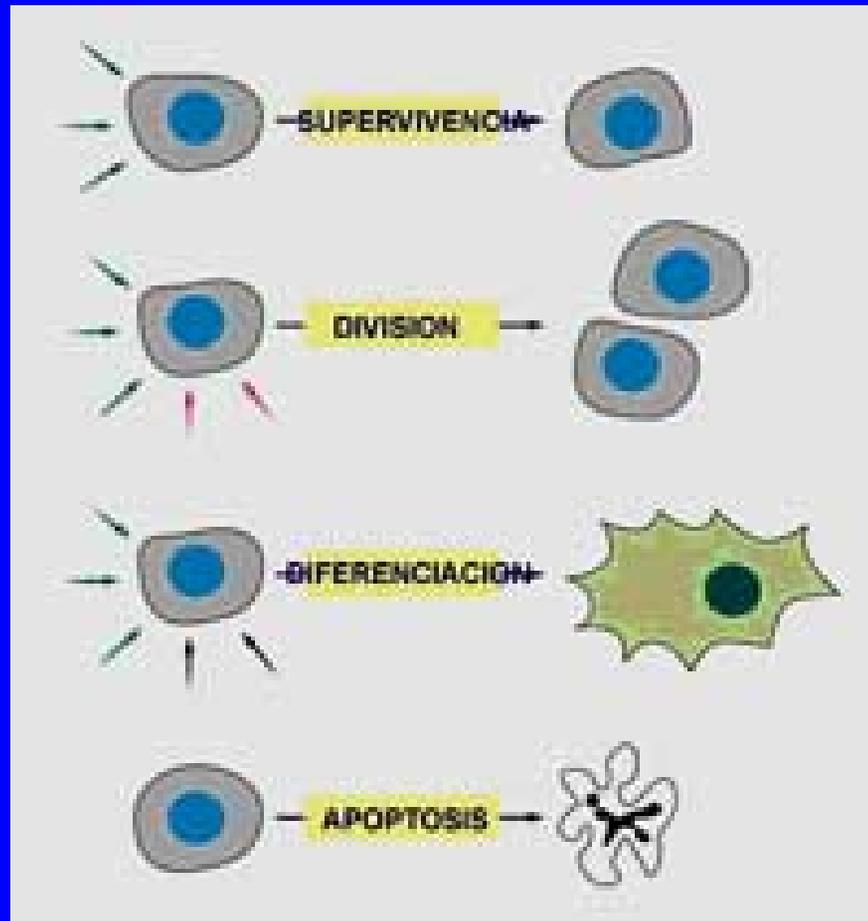


Muerte celular programada ó apoptosis

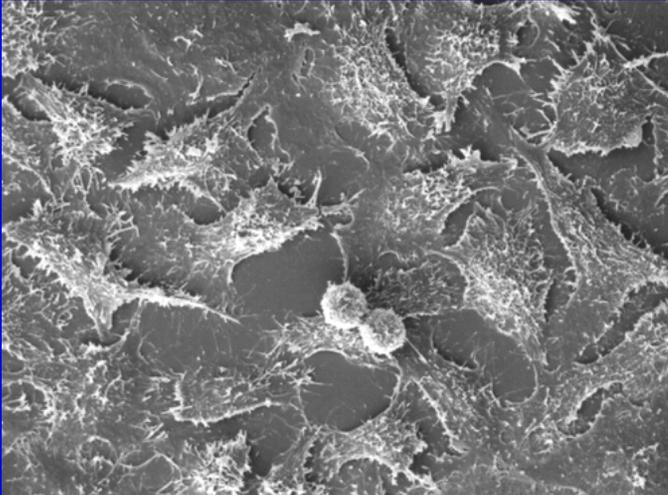


Apoptosis

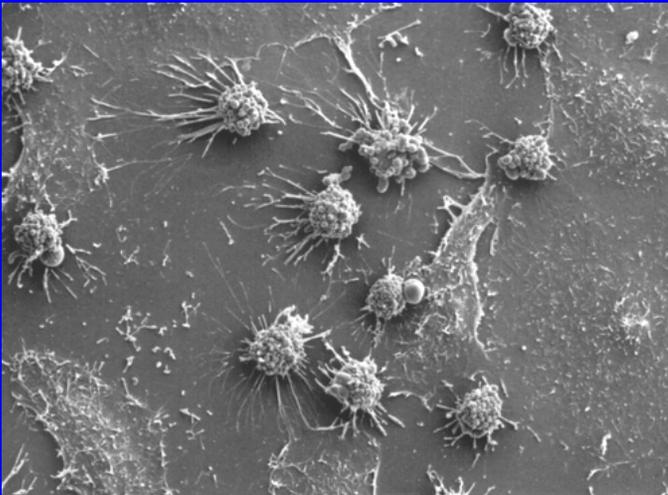
¿Qué es apoptosis ? (Kerr, 1972)

- Es una forma de muerte celular
- Cumple un rol crítico en el desarrollo
- Anomalías pueden producir cáncer y autoinmunidad
- La señalización ocurre por medio de múltiples vías (dos vías principales: mediada por la mitocondria y mediada por los receptores de muerte)
- Todas las vías convergen a un único sistema de proteasas efectoras (CASPASAS)

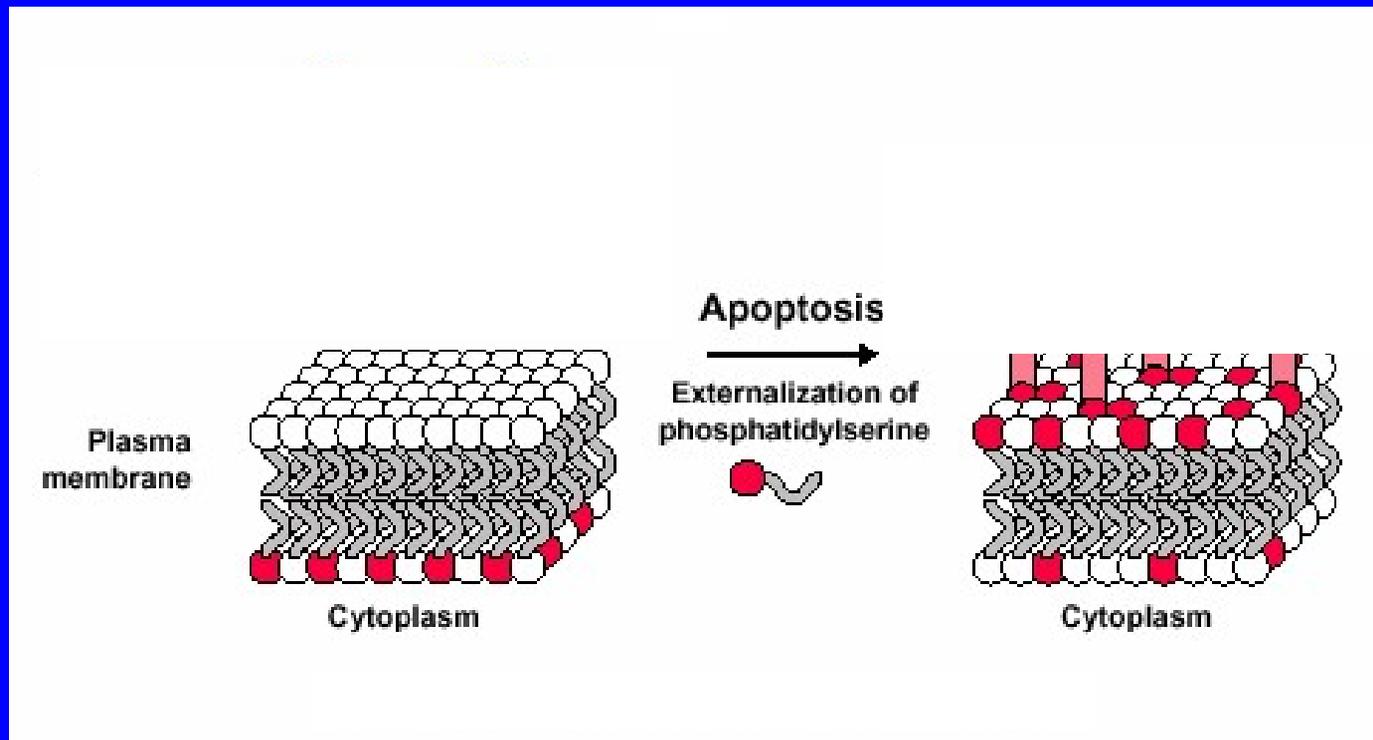
Características de las células apoptóticas



- Reducción del volumen celular
- Compactación de las organelas
- Condensación de la cromatina
- Degradación internucleosomal del ADN
- Exposición de fosfatidil-serinas en el lado externo de la membrana plasmática
- Formación de "cuerpos apoptóticos"

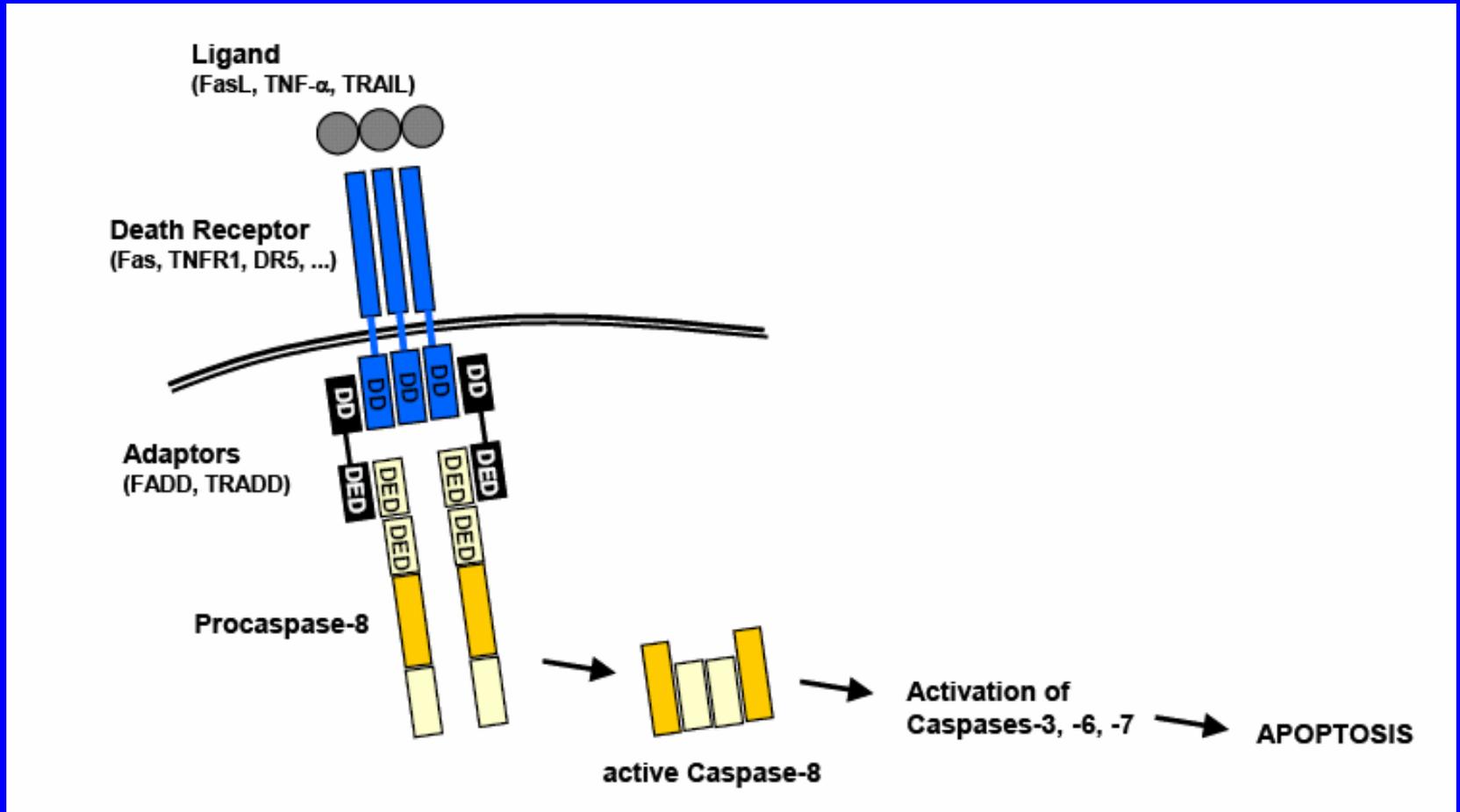


Exposición de fosfatidil-serinas en el lado externo de la membrana plasmática

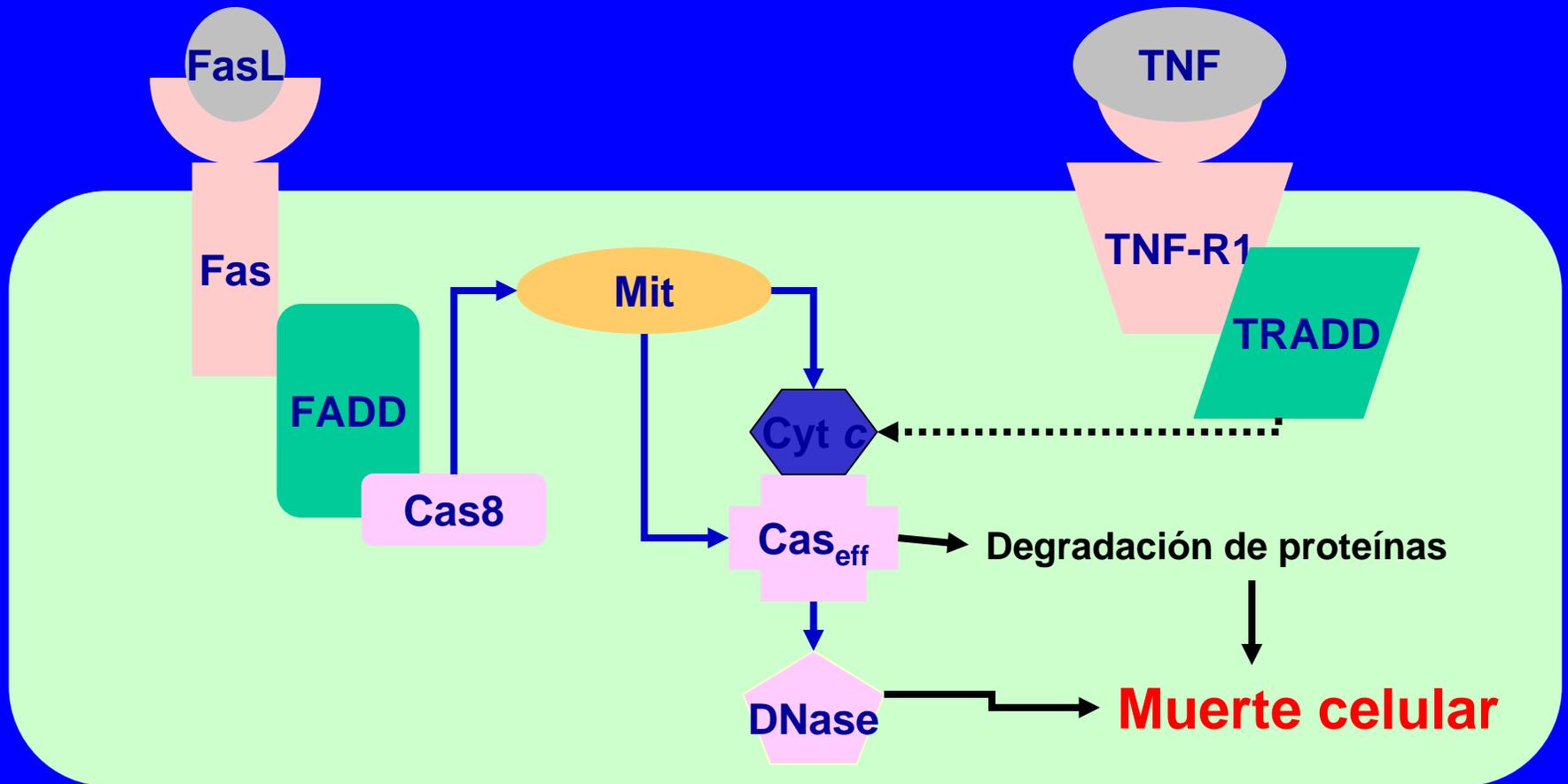


**La señalización ocurre por medio de múltiples vías
(dos vías principales: mediada por la mitocondria y
mediada por los receptores de muerte)**

Activación por receptores de muerte



Apoptosis (vía receptores de muerte)



APOPTOSIS: control

Vía intrínseca (daño celular):

Mitocondria



Liberación de Citocromo

Activación de Pro-caspasa 9

Activación de caspasa 3

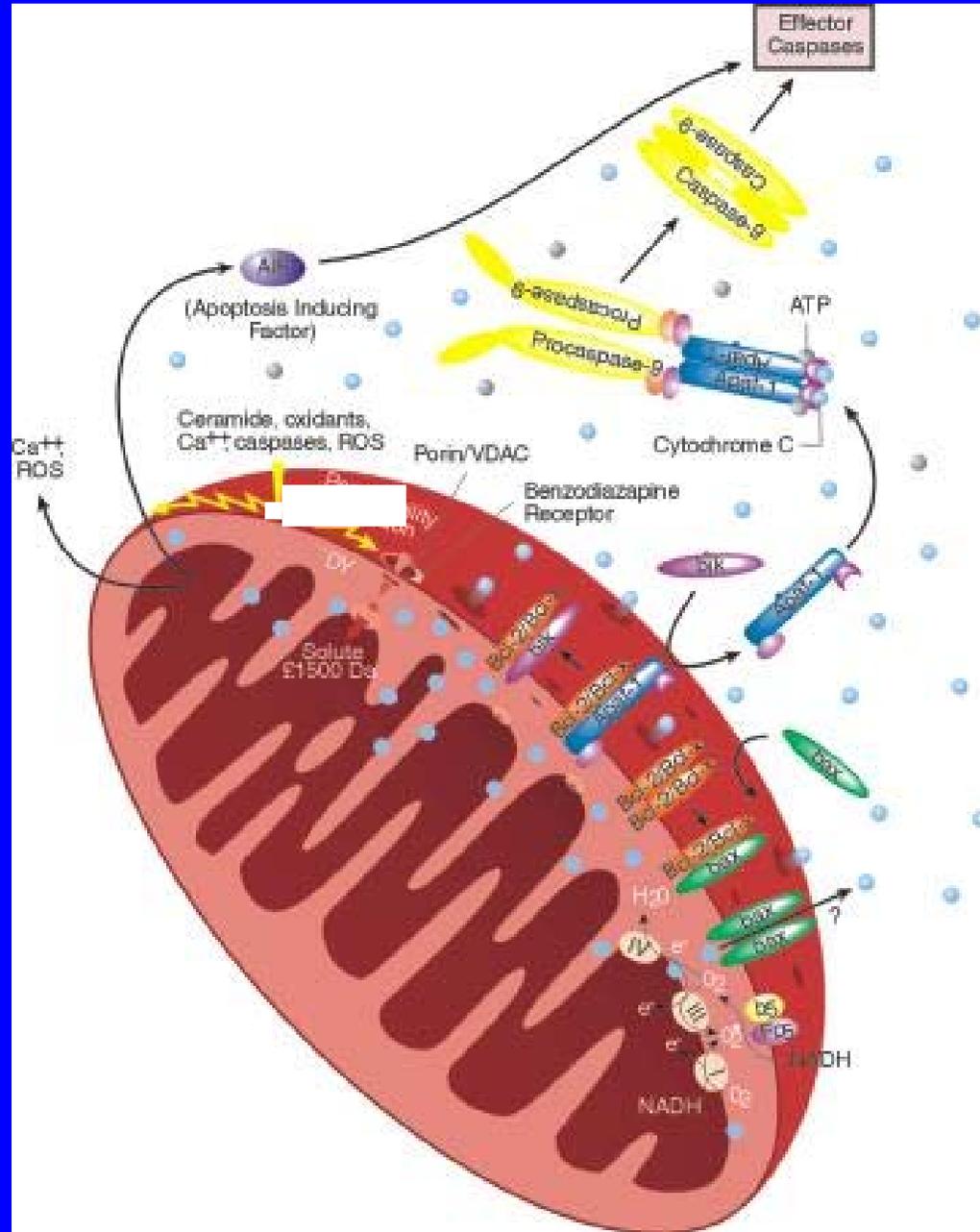
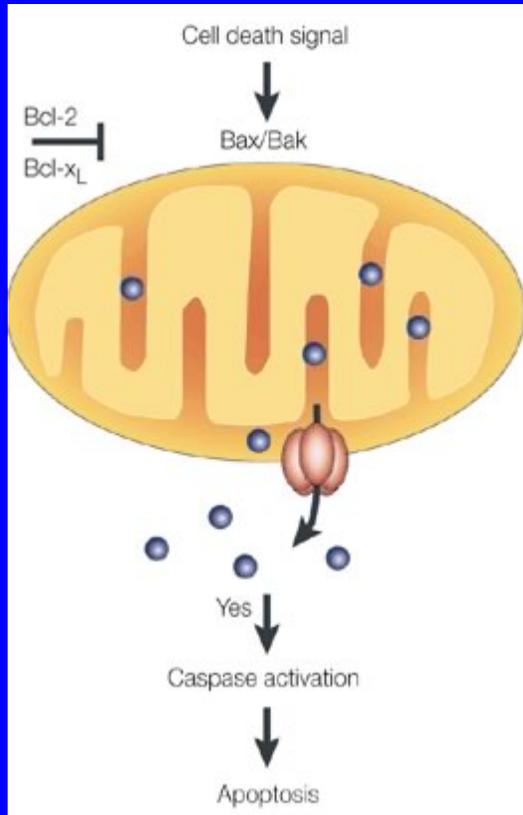
degradación de proteínas celulares
Activación de nucleasas
Etc.

BAX
BAK
BOK
BCL-Xs
BAD
BID
BIK
BIM
NIP3
BNIP3

BCL-2
BCL-XL
BCL-W
MCL1
BFL1
DIVA
NR-13
Several
viral
proteins

 muerte

Eventos mitocondriales



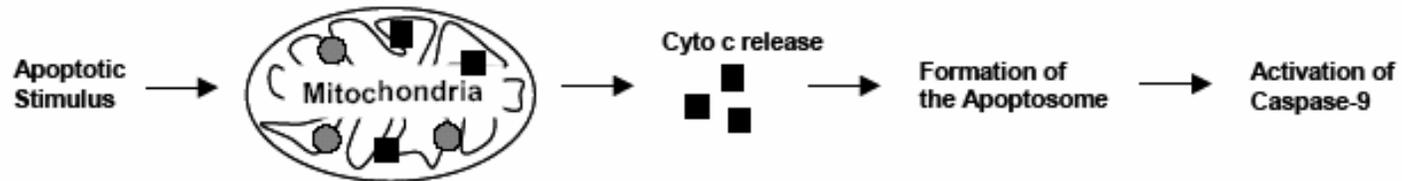
- **Todas las vías convergen a un único sistema de proteasas efectoras (CASPASAS)**

CASPASAS

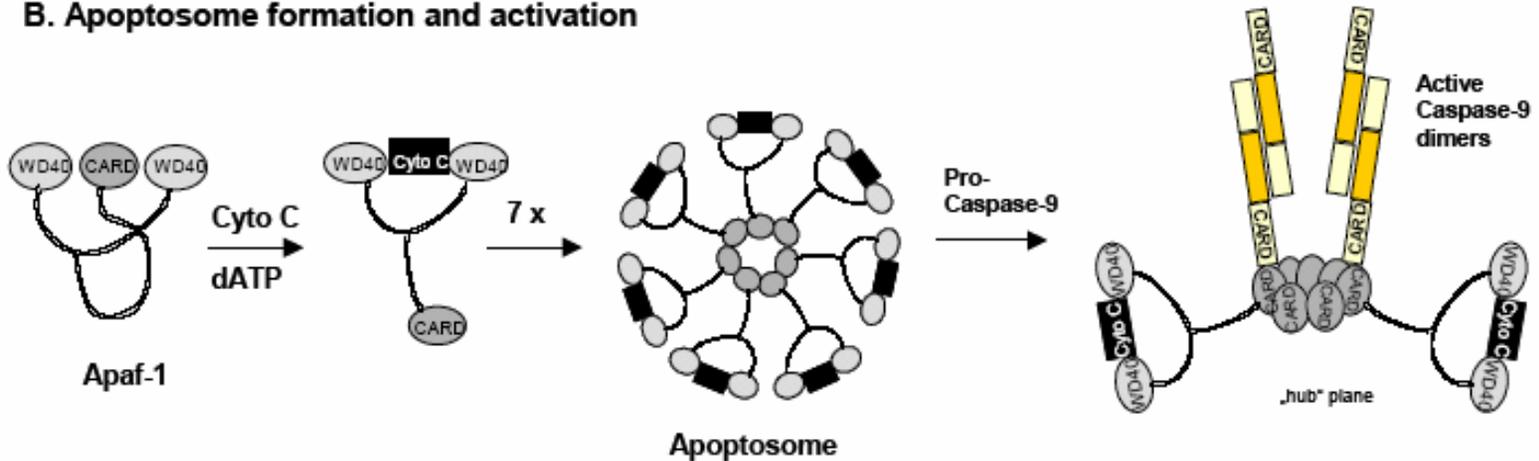
Las caspasas son cisteín-proteasas y clivan sustratos después de un *Asp*. Existen muchas y la especificidad esta dada por los 4 residuos anteriores al sitio de corte. Son sintetizadas en forma de procaspasas inactivas, pudiendose autoactivar clivandose ellas mismas. Clivan e inactivan las enzimas de los sistemas reparadores del ADN.

- Caspase-1 (ICE)
- Caspase-2 (ICH-1, Nedd-2)
- Caspase-3 (CPP32, Apopain, Yama)
- Caspase-4 (ICH-2, TX, ICErelII)
- Caspase-5 (ICErelIII, TY)
- Caspase-6 (Mch2)
- Caspase-7 (ICE-LAP3, Mch3, CMH-1)
- Caspase-8 (FLICE, Mch5, MACH)
- Caspase-9 (Mch6, ICE-LAP6)
- Caspase-10 (Mch4)

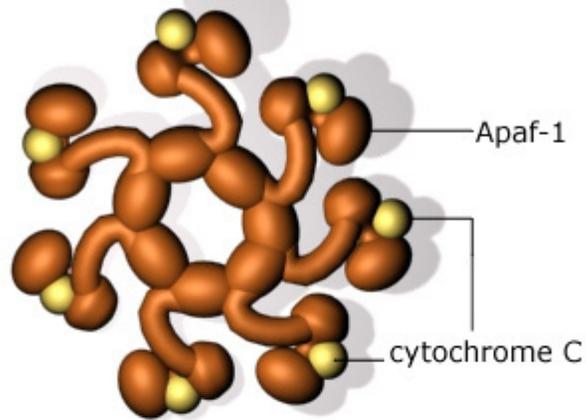
A. Mitochondrial pathway of caspase activation



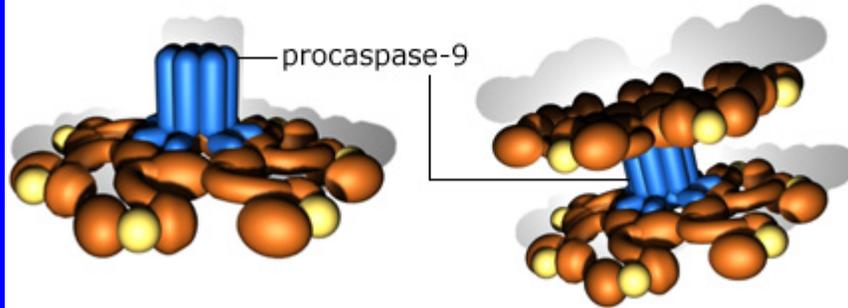
B. Apoptosome formation and activation



First stage of apoptosome formation

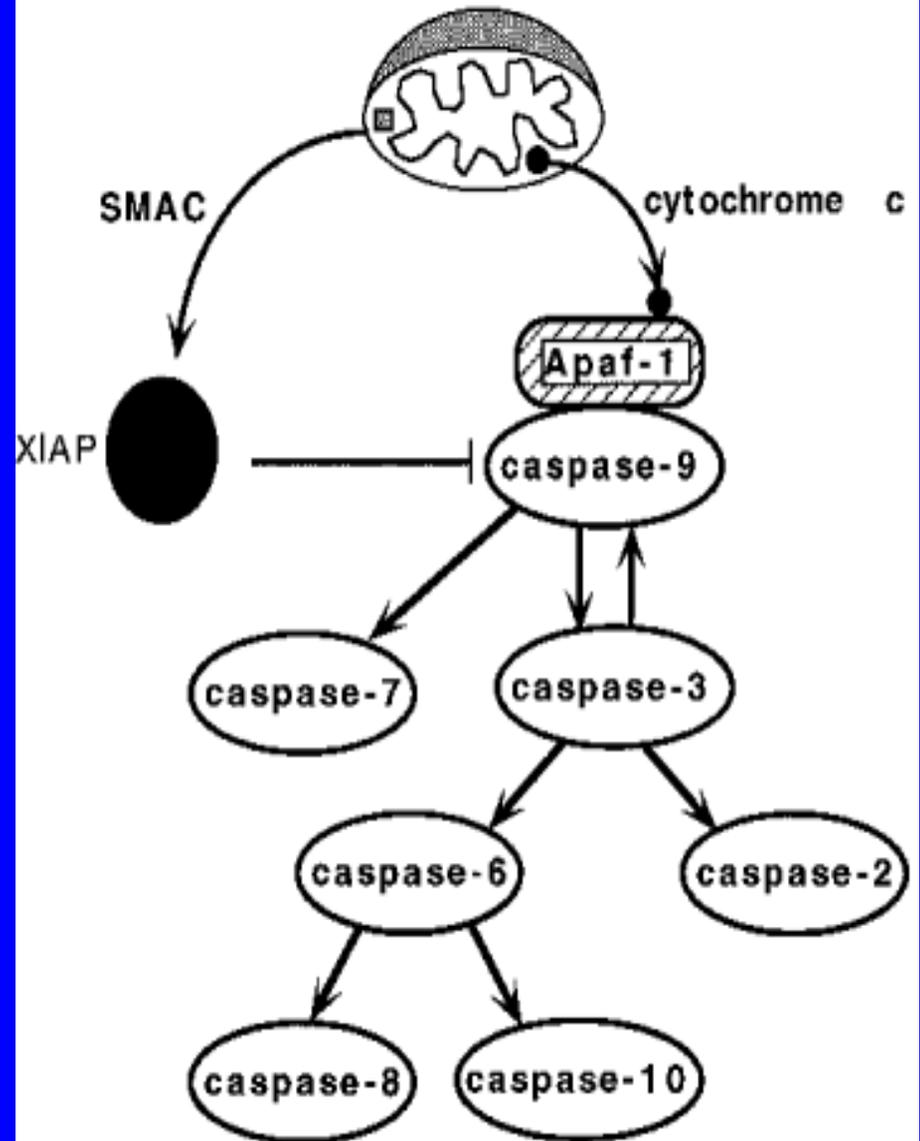


Recruitment of procaspase-9

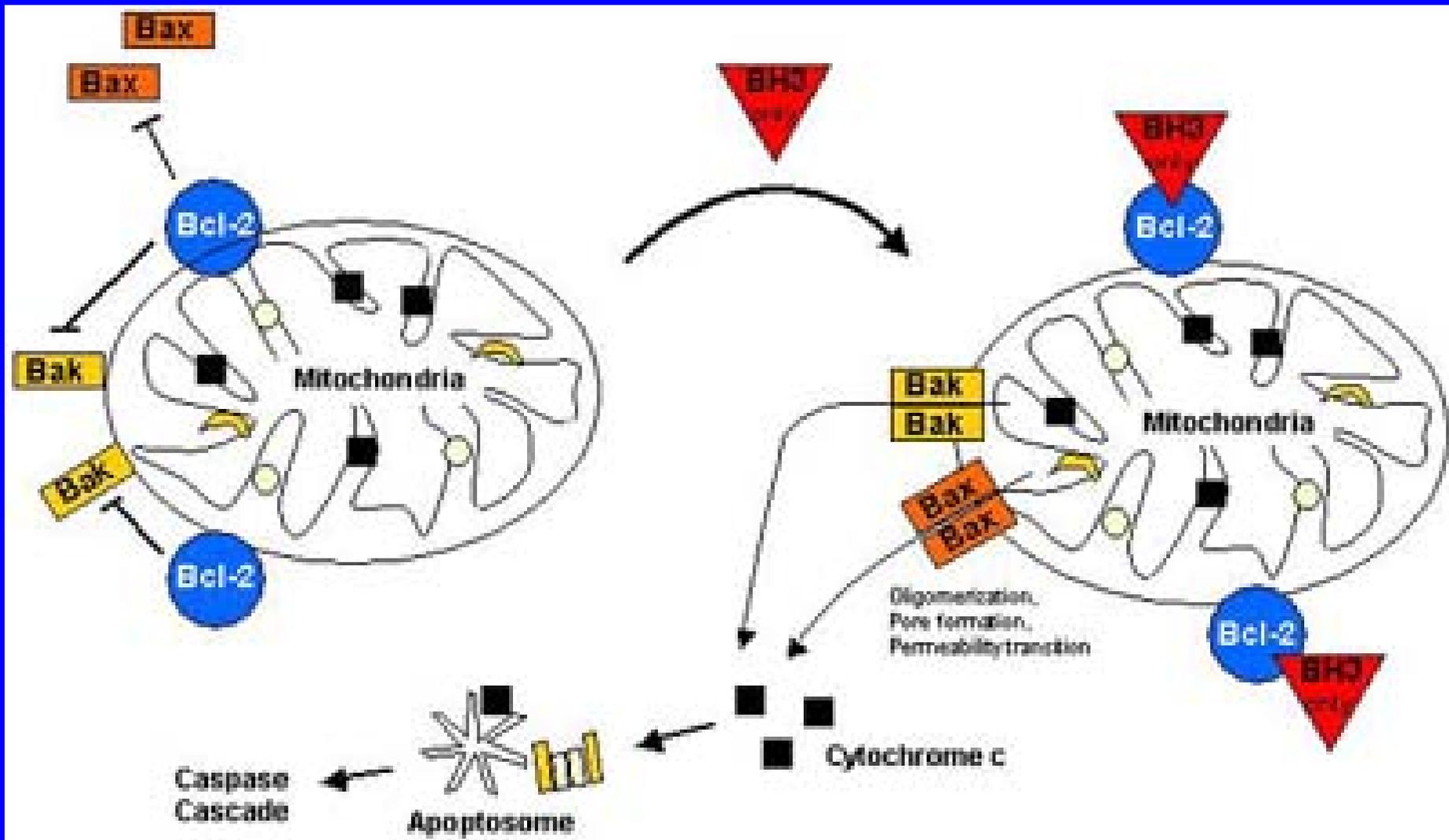


Caspase Activation

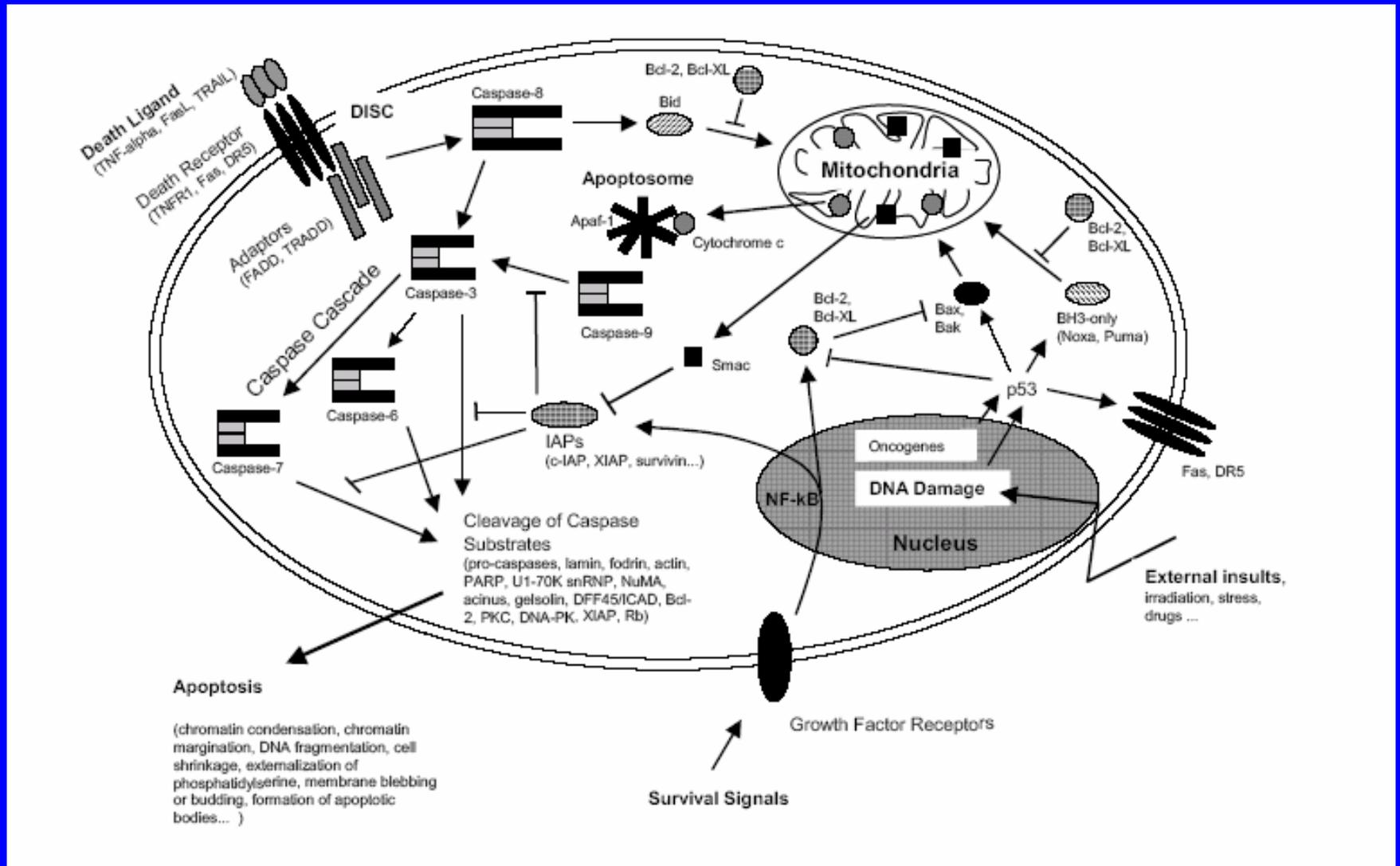
mitochondrion



BCL2 una proteína anti-apoptótica



Vías principales de apoptosis en mamíferos



APOPTOSIS:

*Vía receptores
(Fisiológica)*

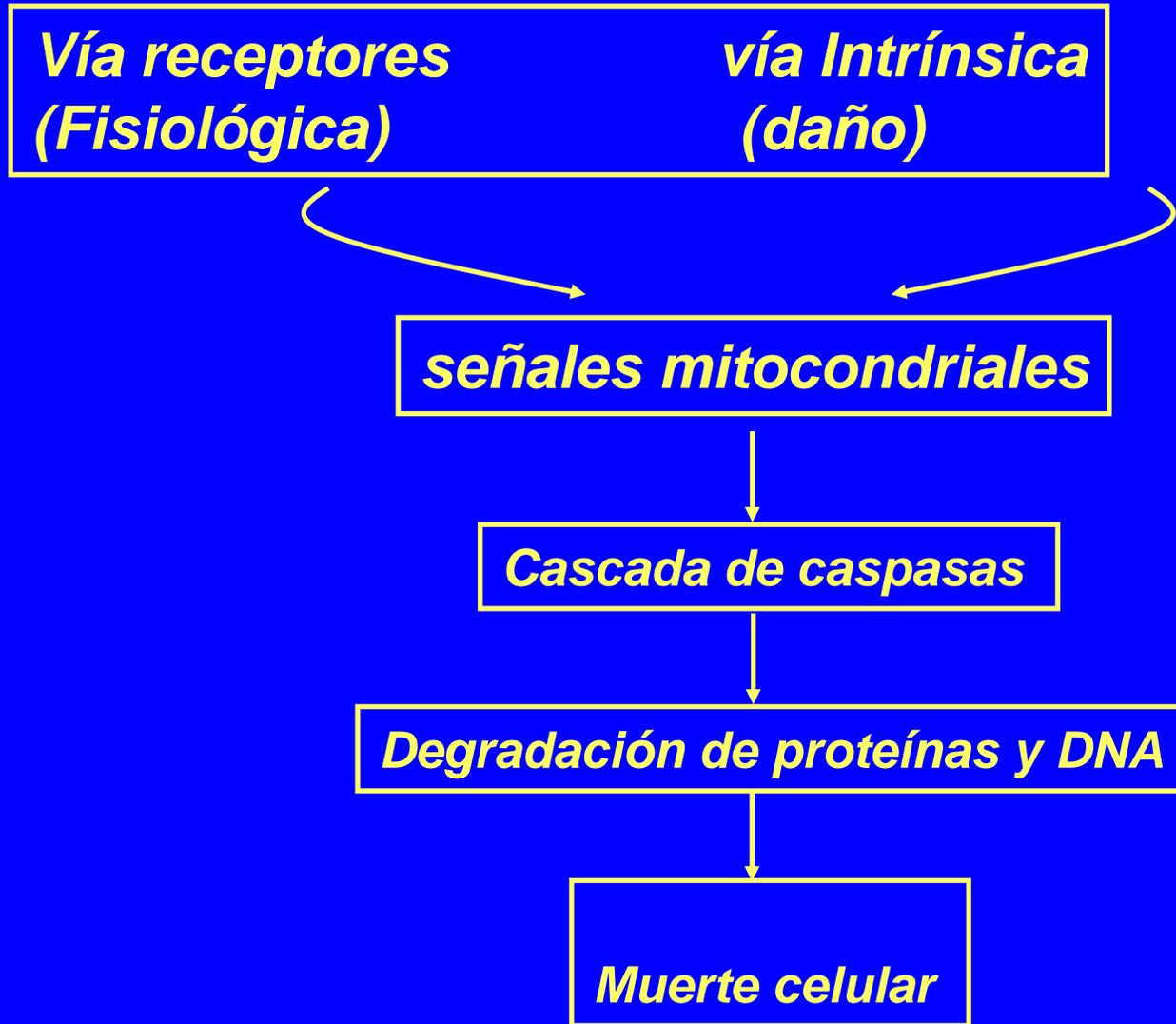
*vía Intrínseca
(daño)*

señales mitocondriales

Cascada de caspasas

Degradación de proteínas y DNA

Muerte celular

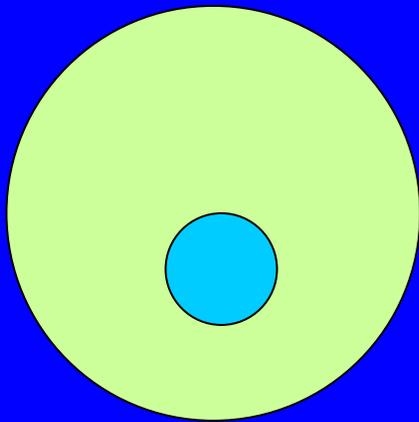


Proceso Apoptótico

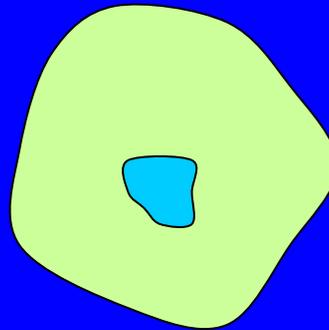
Inducción



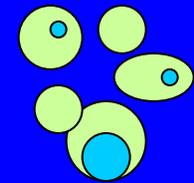
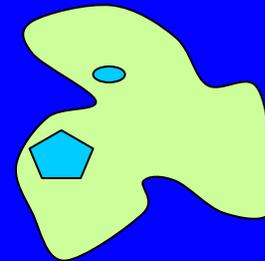
Moduladores



Efectores



Sustratos



MUERTE

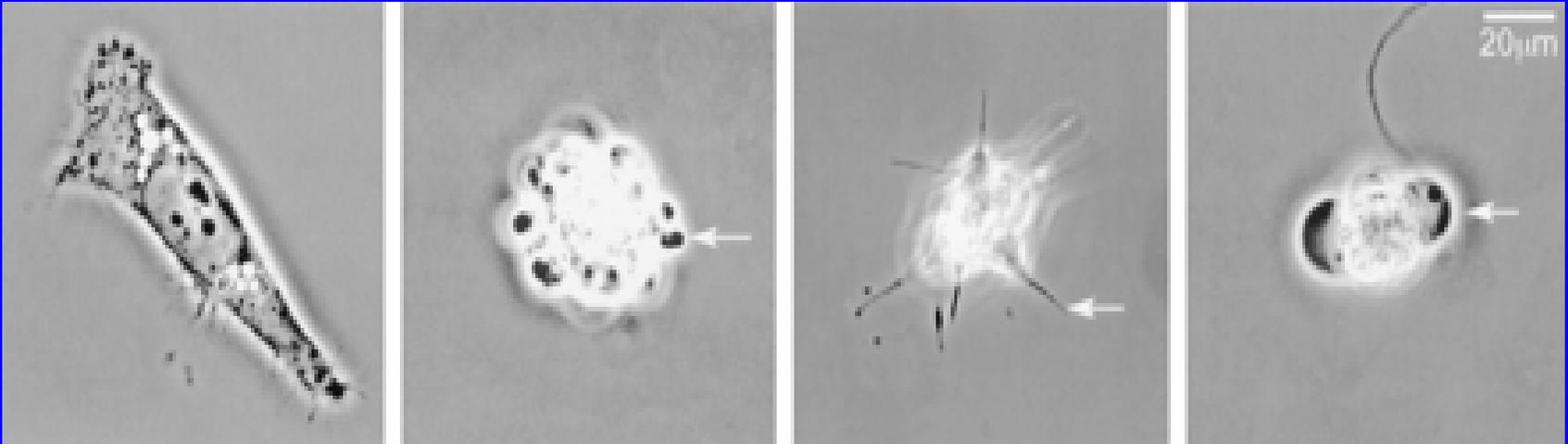
- Deprivación de factores de crecimiento
- Hipoxia
- Pérdida de adhesión
- Activación de receptores de muerte
- Radiación
- Inducción química

- FADD
- TRADD
- FLIP
- Bcl-2
- Citocromo c
- p53
- Mdm2

• **CASPASAS**

- Varias proteínas celulares
- ADN

Células apoptóticas en cultivo



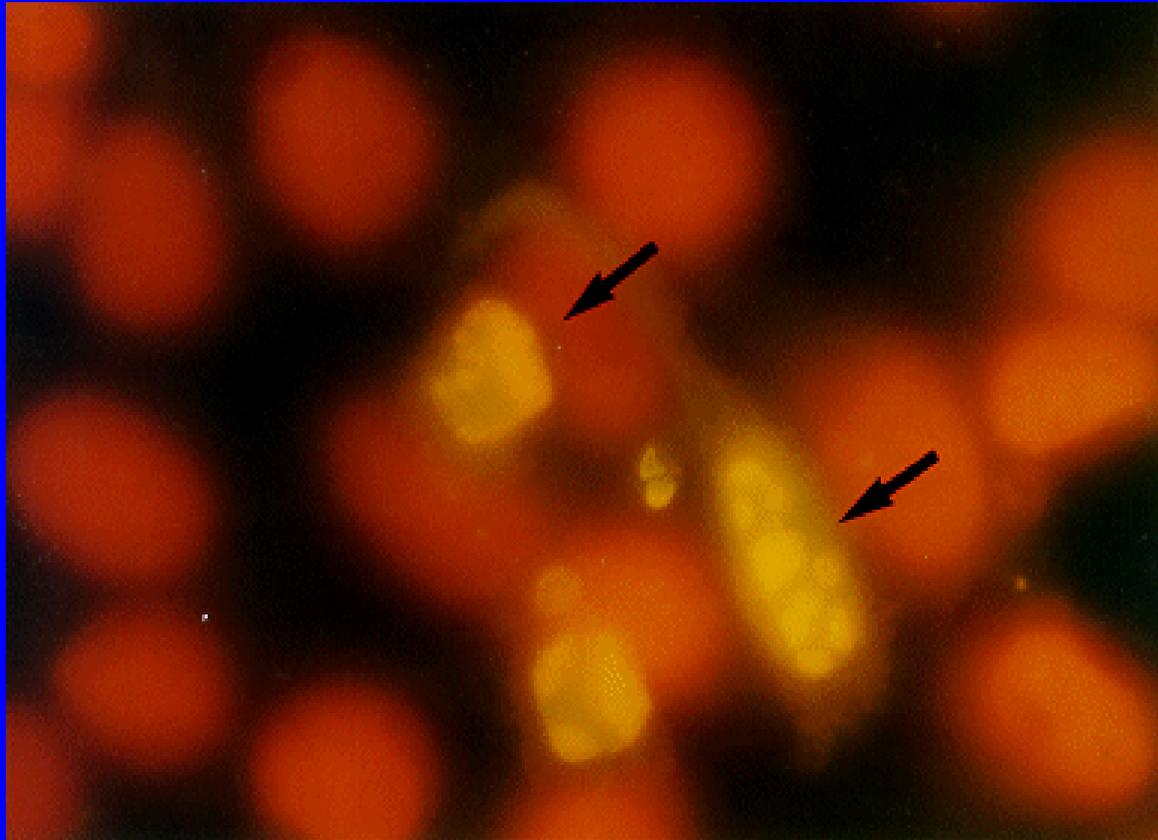
Normal

Con burbujas

Con puntas

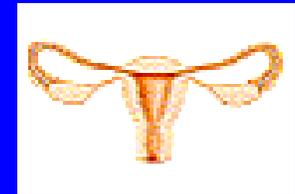
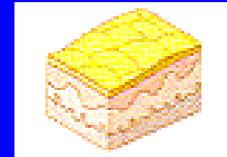
Ampolla

Células apoptóticas



¿Donde podemos ver procesos apoptóticos ?

- Desarrollo embrionario
- Homeostasis Celular
- Inmunología
- Enfermedades Virales
- Enfermedades neurodegenerativas



In the human body about 100,000 cells are produced every second by mitosis and a similar number die by apoptosis (Vaux and Korsmeyer, 1999, Cell) !

Development and Morphogenesis:

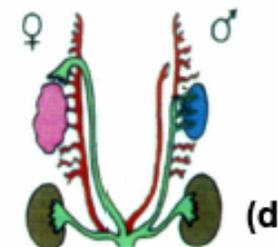
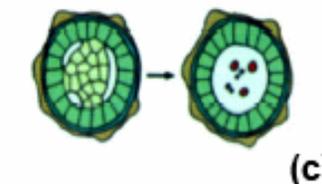
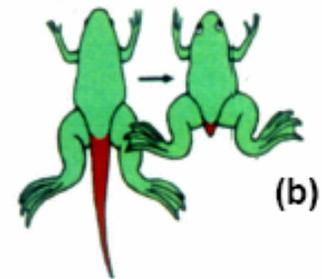
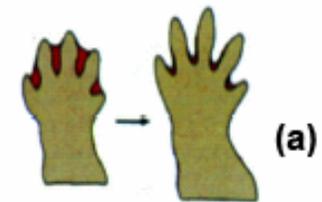
- 131 of the 1,090 somatic cells die during *C.elegans* development
- during limb formation separate digits evolve by death of interdigital mesenchymal tissue (a)
- ablation of cells no longer needed such as the amphibian tadpole tail during metamorphosis (b)
- demise of cells allows sculpturing of hollow structures (c)
- formation of reproductive organs (d)
(Müllerian duct → uterus, deleted in males; Wolffian duct → male organs, deleted in females)
- massive cell death occurs during early development of the nervous system (> 50 percent of all neurons die)

Homeostasis:

- a paradigm for the involvement of apoptosis in homeostasis is the immune system: several millions of B and T cells are generated every day and the majority (> 95 percent) of those die during maturation (death by neglect, negative selection) or by AICD of peripheral immune cells)

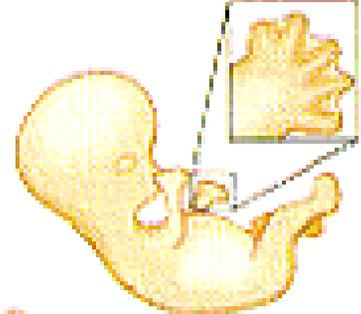
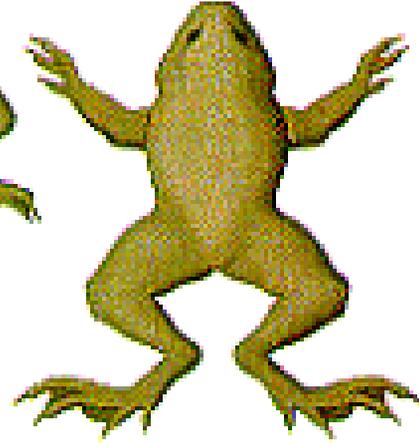
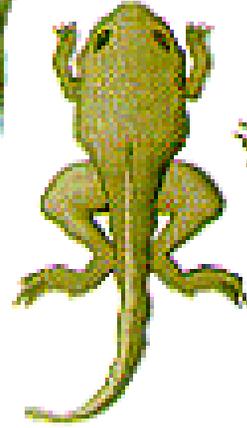
Deletion of damaged and dangerous cells:

- Cells with severely damaged DNA that cannot be repaired appropriately usually are removed by apoptosis
- Inappropriate mitogenic signalling that is in conflict with the environmental or cellular status of the cell usually results in cell cycle arrest or apoptosis
- Autoreactive cells of the immune system are deleted by apoptosis
- Elimination of infected cells





FROG



HUMAN



Diferencias entre apoptosis y necrosis

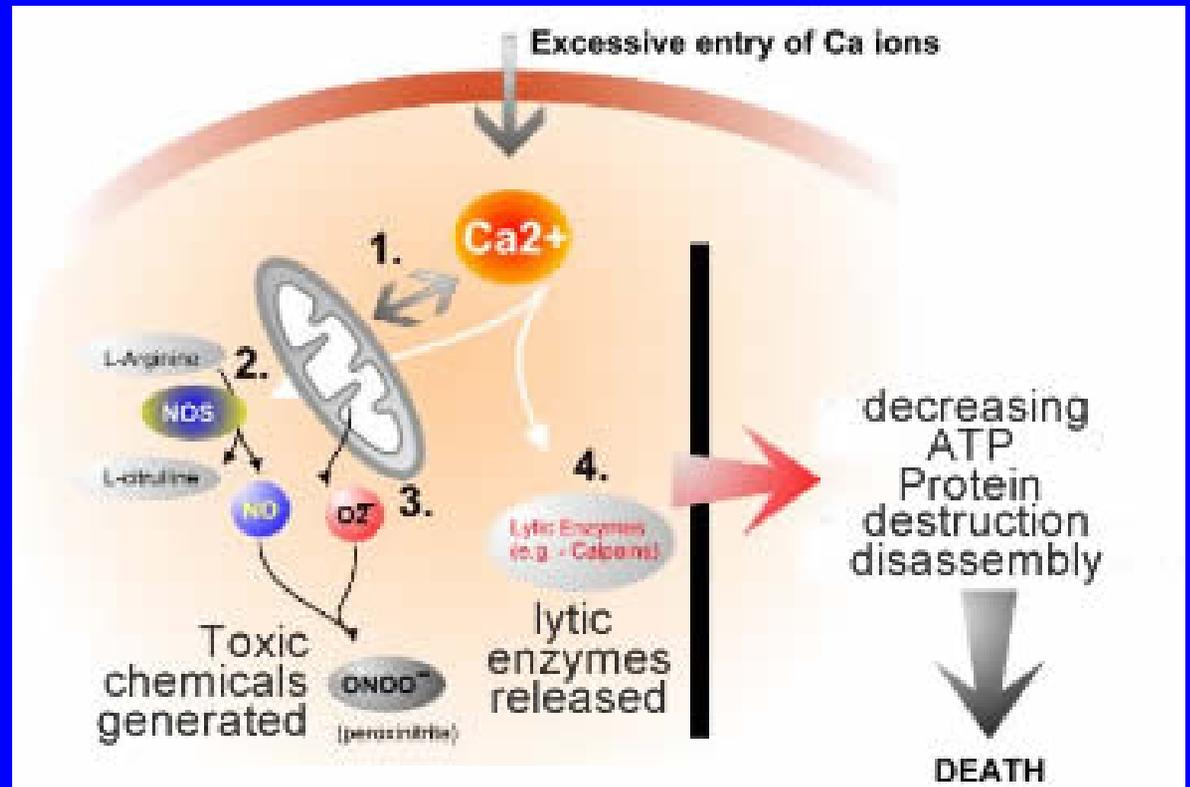
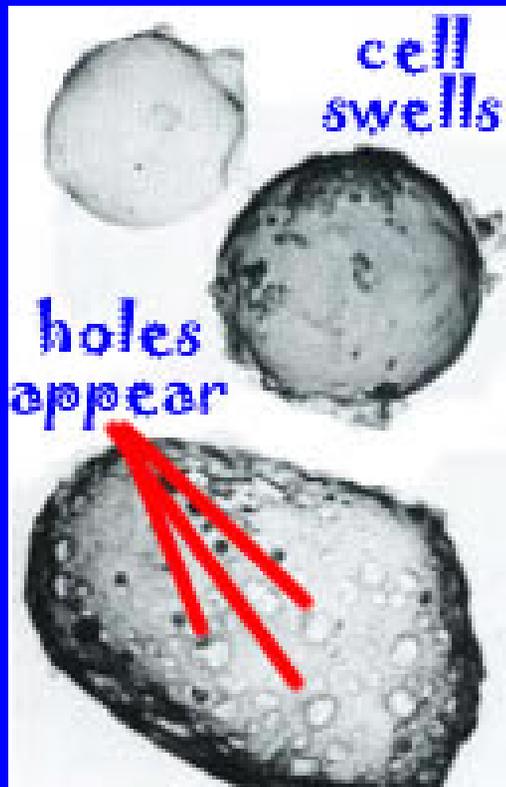
Apoptosis

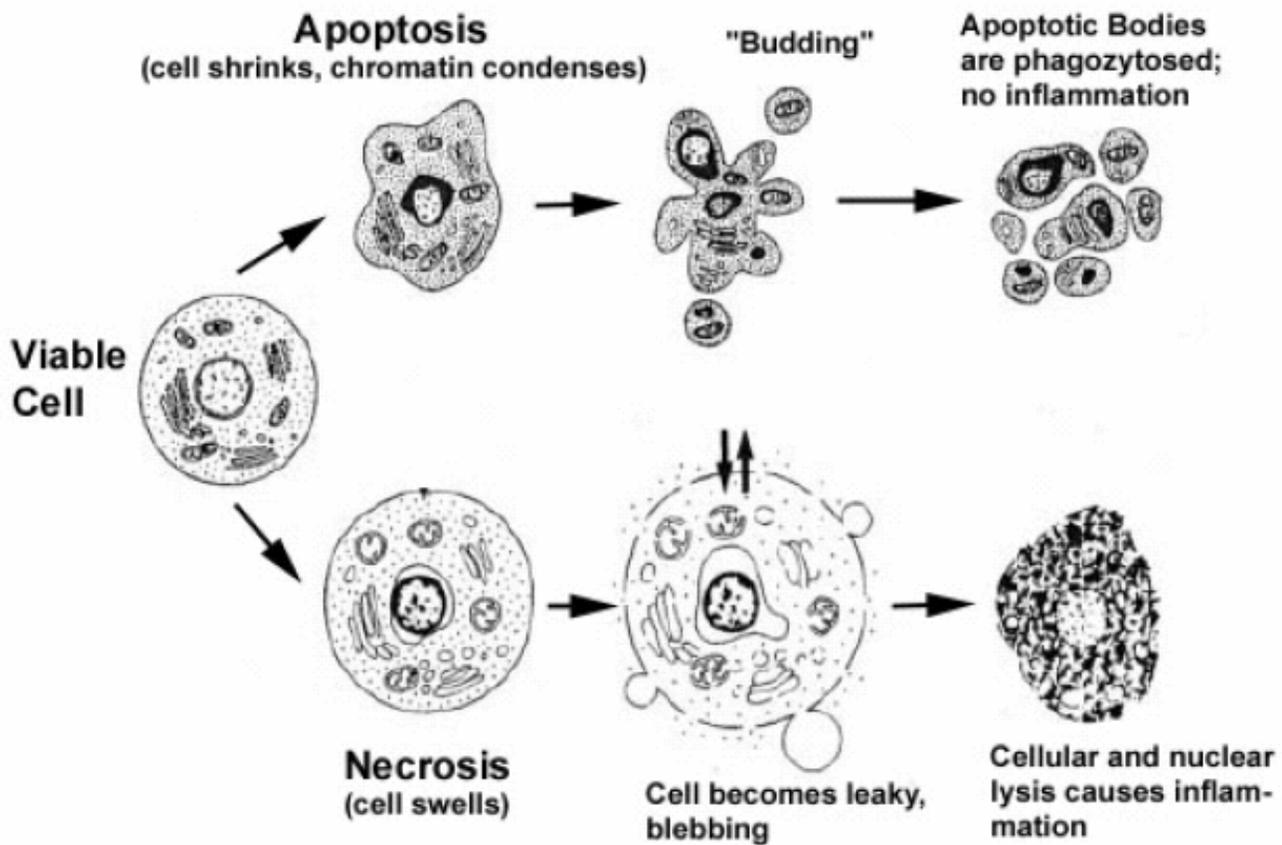
- Efecto de burbujas en la membrana
- Encogimiento de la célula
- Aparición de cuerpos apoptóticos
- Requiere ATP
- No ocurre a 4°C
- Fragmentación del ADN (Ladder)
- Puede morir una única célula
- No inflamación

Necrosis

- Pérdida de la integridad de la membrana
- La célula se hincha
- No hay formación de vesículas
- No se requiere energía
- Puede ocurrir a 4°C
- Digestión al azar del ADN
- Mueren grupos de células
- Procesos inflamatorios presentes

Necrosis

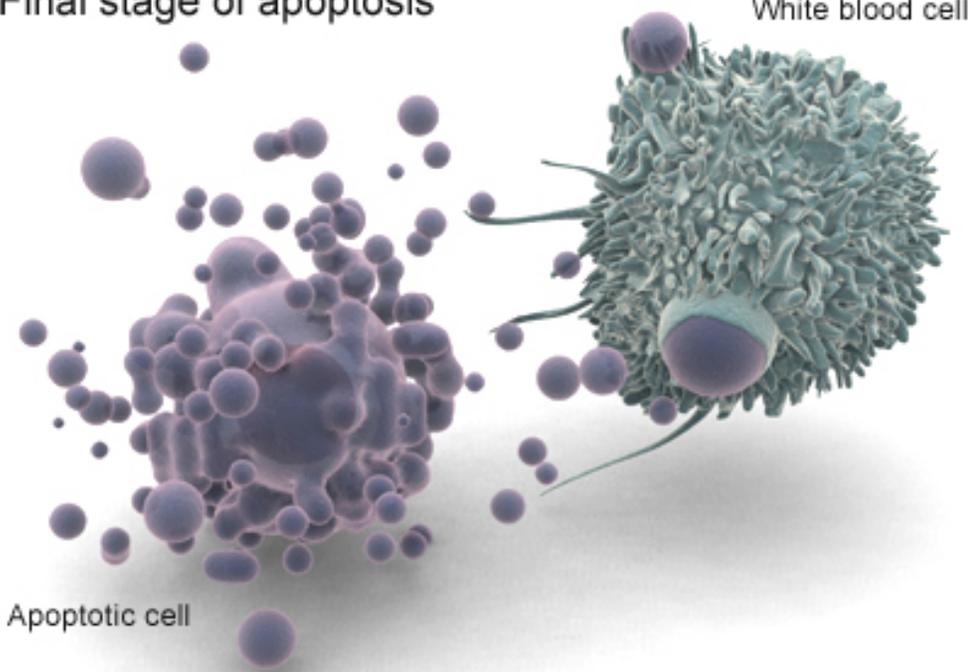




Eliminación de las células apoptóticas

**Se realiza a través del sistema inmune celular
(macrófagos)**

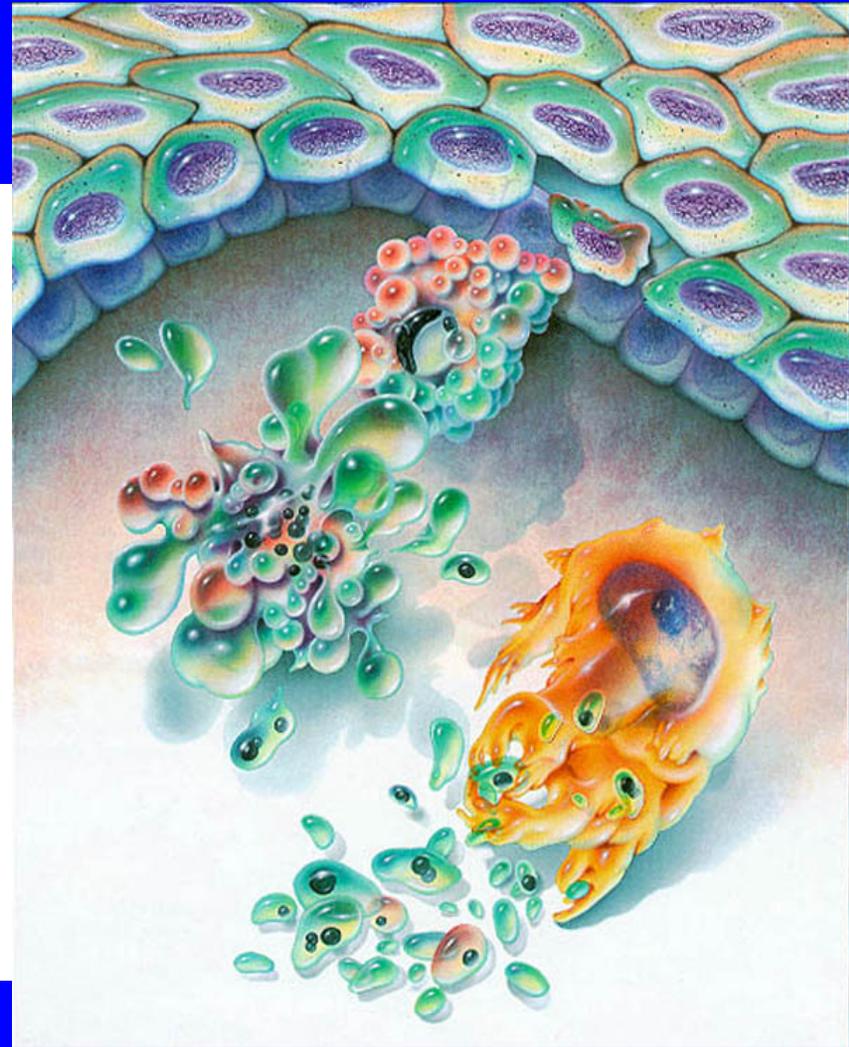
Final stage of apoptosis



White blood cell

Apoptotic cell

U.S. National Library of Medicine



L= SE1

EHT= 10.0 KV

WD= 11 mm

MAG= X 2.60 K PHOTO= 1

10.0µm

HHT EM Unit

