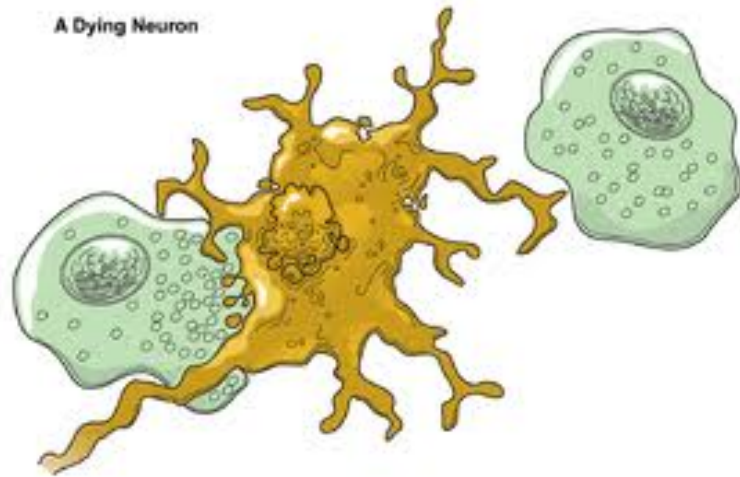




Apoptosis

Prof. Carla Lozano M.

Biología y Genética II

Facultad Odontología

2010

Muerte Celular

- Proceso necesario
- Balance celular
- Proceso controlado



En Apoptosis

Las células presentan:

- ✓ Cambios Morfológicos
- ✓ Cambios Bioquímicos

Apoptosis: Características Morfológicas



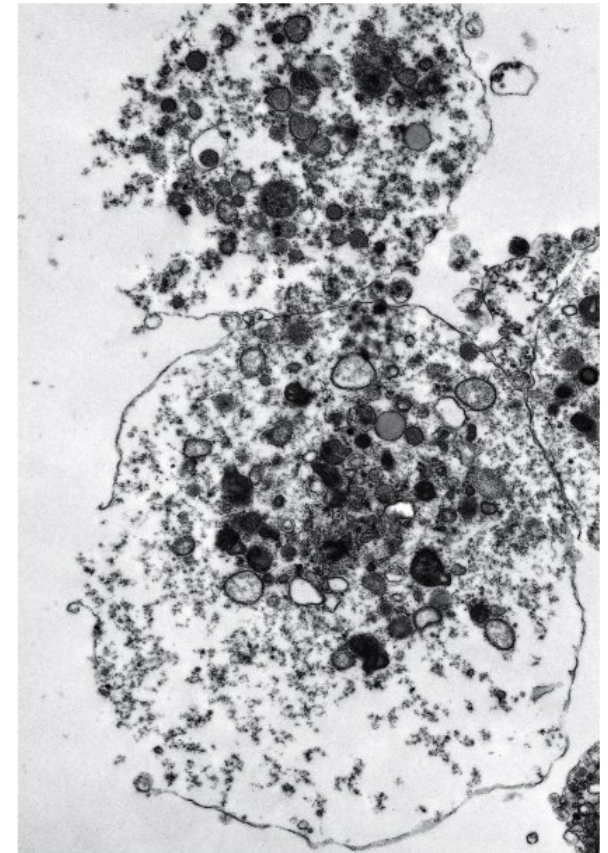
(A)

10 μ m



(B)

engulfed dead cell
phagocytic cell



(C)

Necrosis celular

Apoptosis: Características Bioquímicas

1. Endonucleasa

time (hr)

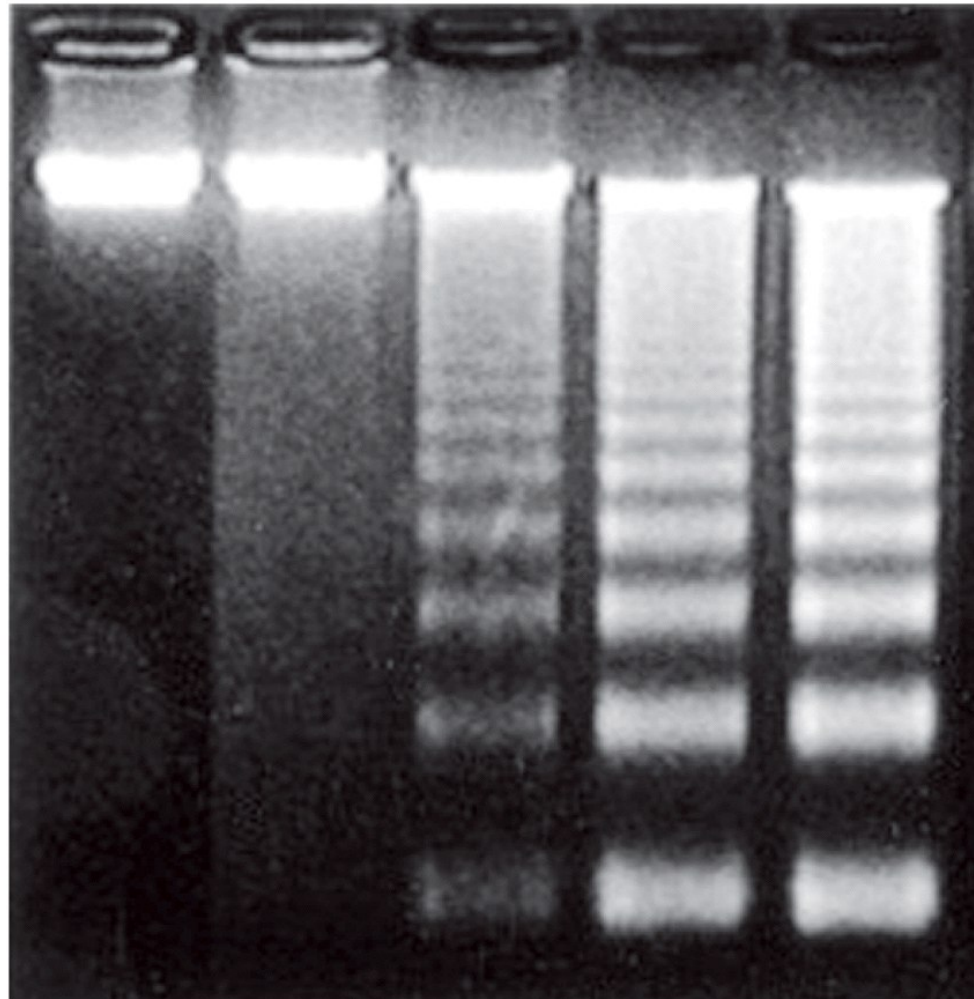
0

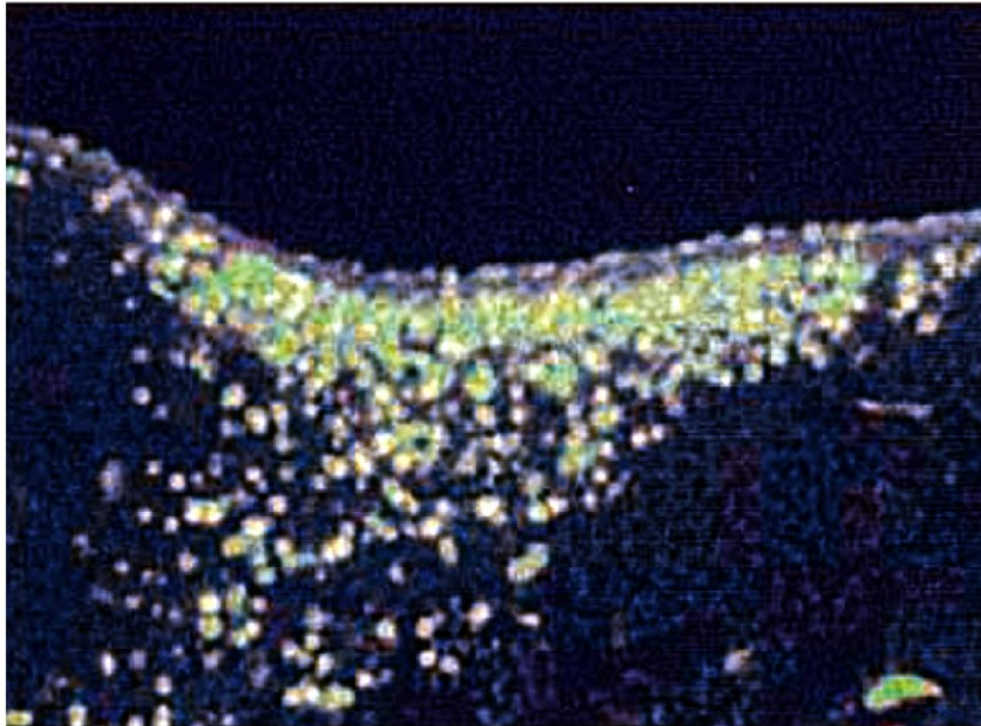
1

3

6

12



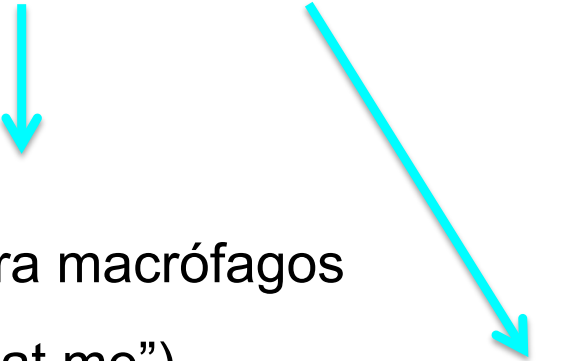


TUNEL: Tdt-mediated dUTP nick end labeling

Enzima deoxinucleotidil transferasa terminal (TdT) se une a las cadenas de dUTP marcado a los extremos 3'-OH de fragmentos de DNA.

Apoptosis: Características Bioquímicas

2. Fosfatidilserina ← anexina V

- 
- Señal para macrófagos
("eat me")

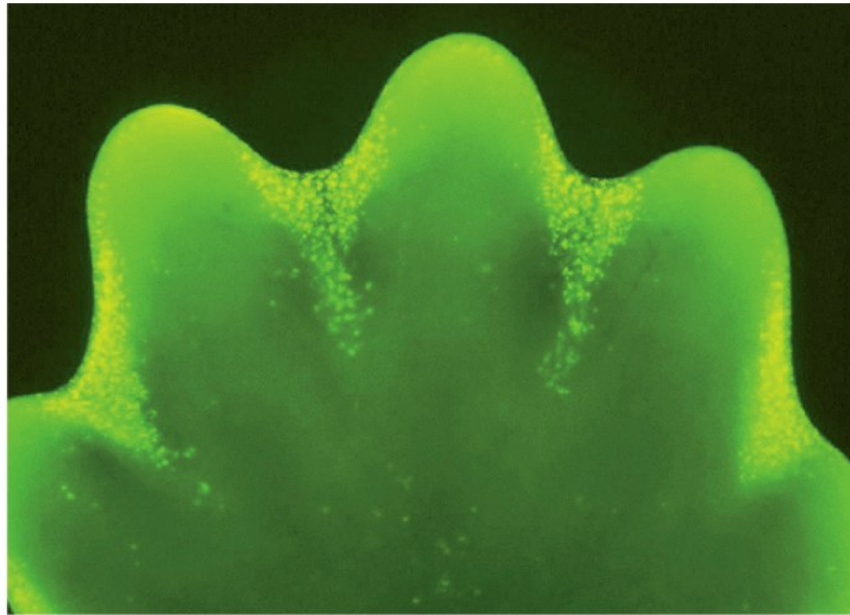
- Bloquea inflamación: inhibe citoquinas

Señal "eat me" y "don't eat me"

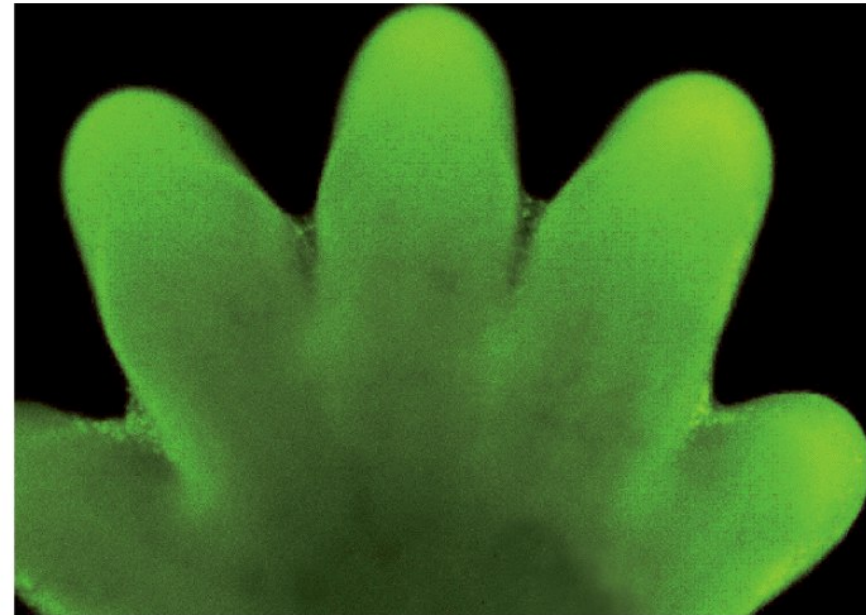
3. Liberación de Citocromo c

Funciones de muerte celular programada (MCP)

- ✓ En Desarrollo animal: MCP elimina células no deseadas por apoptosis.



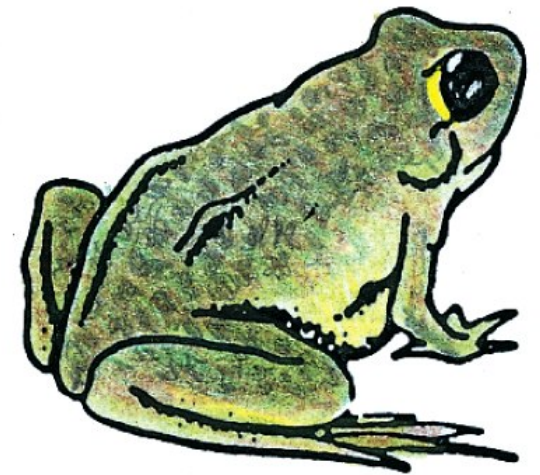
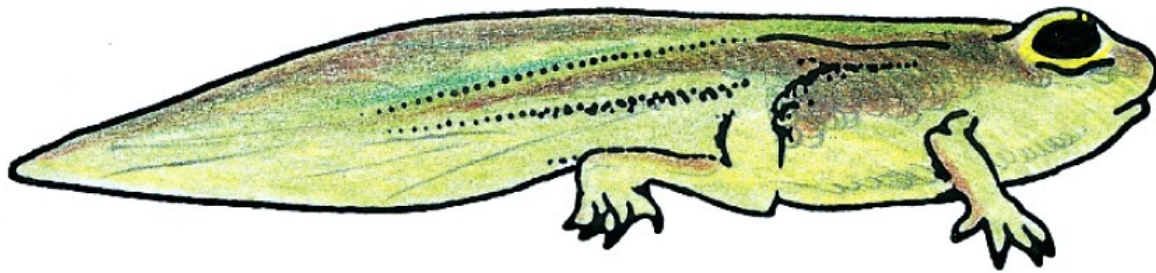
(A)



(B)

1 mm

- ✓ En Desarrollo animal: Estructura ya no es necesaria



- ✓ En Desarrollo: Balance Celular: regulación del número celular



División celular

- ✓ En Desarrollo: Proceso Control de Calidad



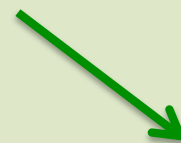
anormales



mal localizadas



no funcionales



potencialmente peligrosa

- ✓ Reconocimiento de daño

Mecanismos moleculares de apoptosis y regulación

- La maquinaria de apoptosis depende:

- **Caspasas:**

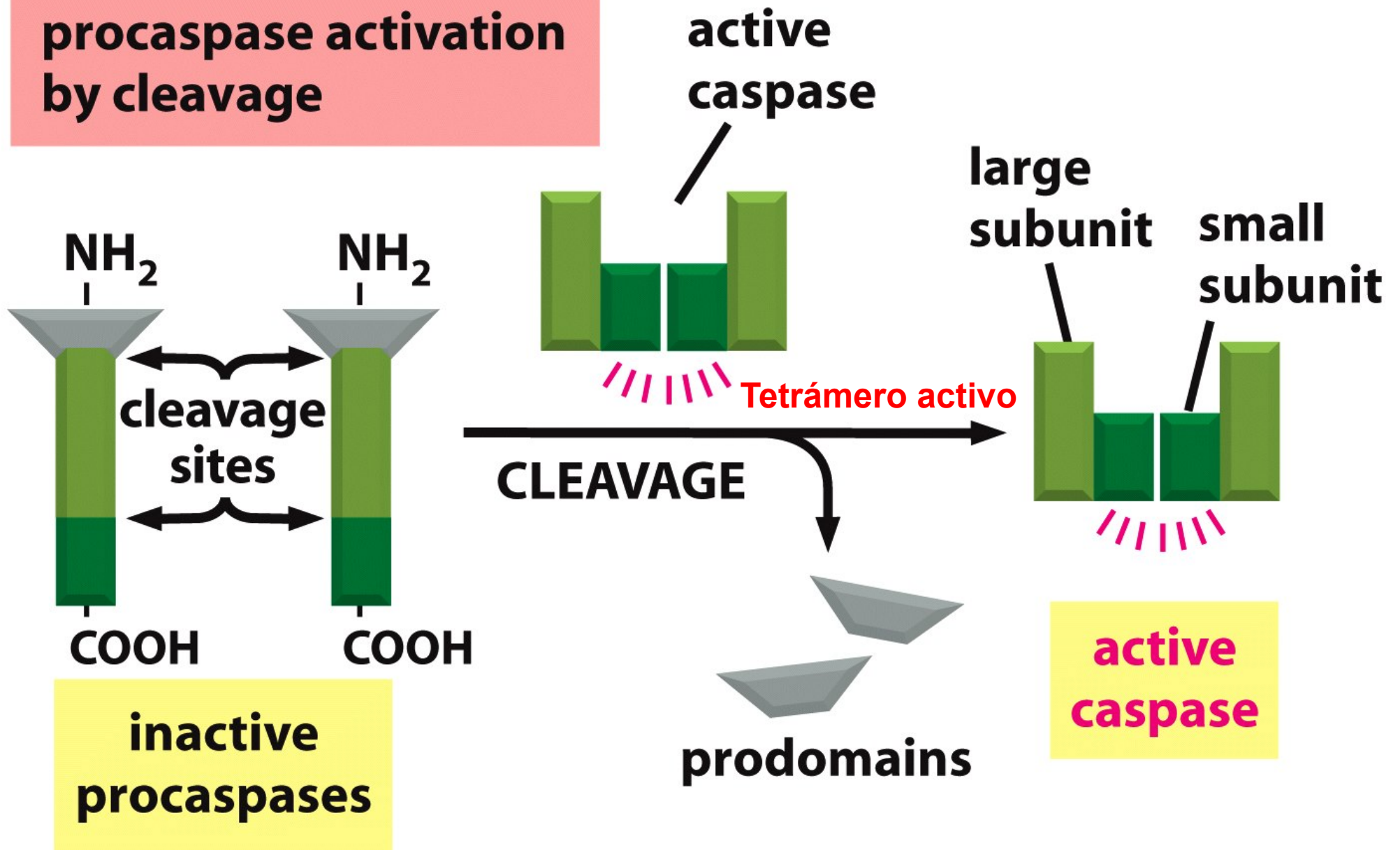
Cys en sitio activo

Rompen ác. aspártico en proteínas blanco

Se sintetizan como precursores inactivos o pro-caspasas

Se activan por clivaje proteolítico (por otras caspasas)

procaspase activation by cleavage



caspase cascade

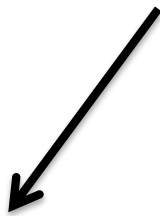


one molecule of
active initiator caspase

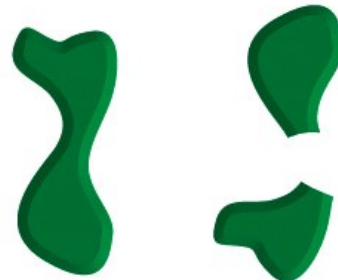
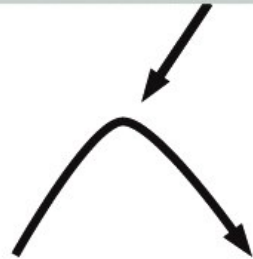


amplificación cascada
proteolítica

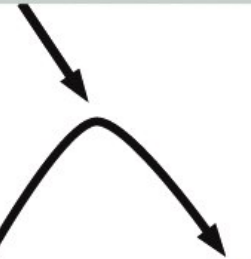
many molecules of executioner caspases



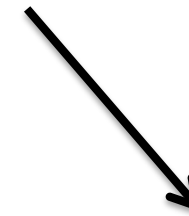
Proteínas de adhesión
célula-célula



cleavage of
cytosolic protein



cleavage of
nuclear lamin



Componentes del
citoesqueleto

Proceso
irreversible

La mayoría de las Caspasas participan en apoptosis

Otras: participan en respuestas inflamatorias e inmunes

 Pro-caspasas iniciadoras: comienzo de la cascada proteolítica
activan Pro-caspasas ejecutoras: activan otras ejecutoras o proteínas blanco

Table 18-1 Some Human Caspases

Caspases involved in inflammation	caspases 1 (ICE), 4, 5
Caspases involved in apoptosis	
Initiator caspases	caspases 2, 8, 9, 10
Executioner caspases	caspases 3, 6, 7

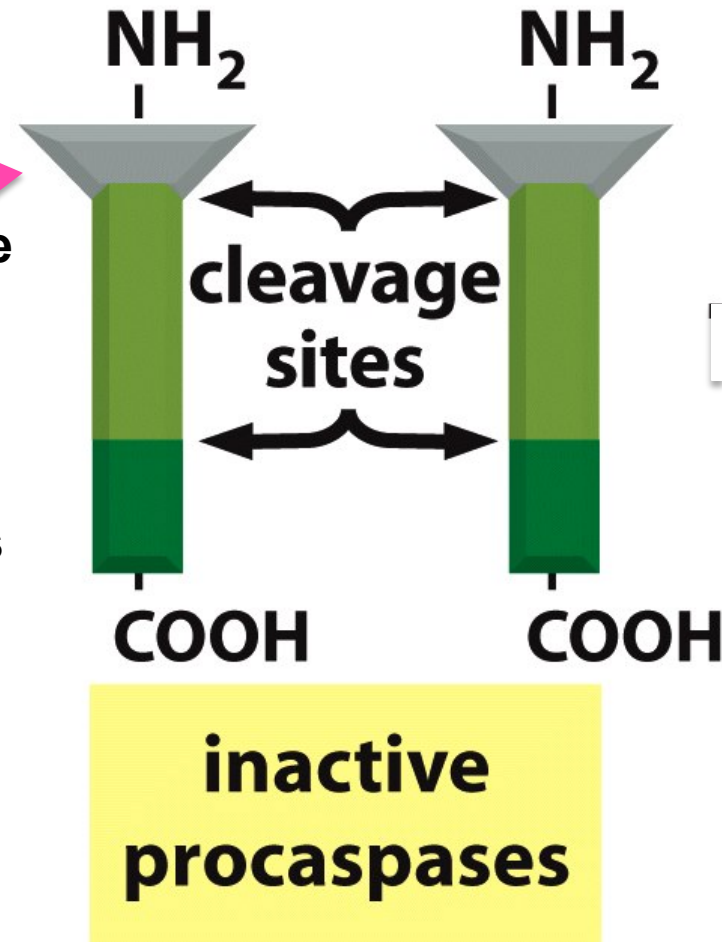
Las Caspasas varían dependiendo del tipo celular y del estímulo.

Cómo es Iniciada la Cascada de las Caspasas ?

Pro-caspasas iniciadoras

Prodominio con un dominio de reclutamiento de caspasa (*CARD*).

Interacción proteínas adaptadoras y/u otras caspasas iniciadoras.



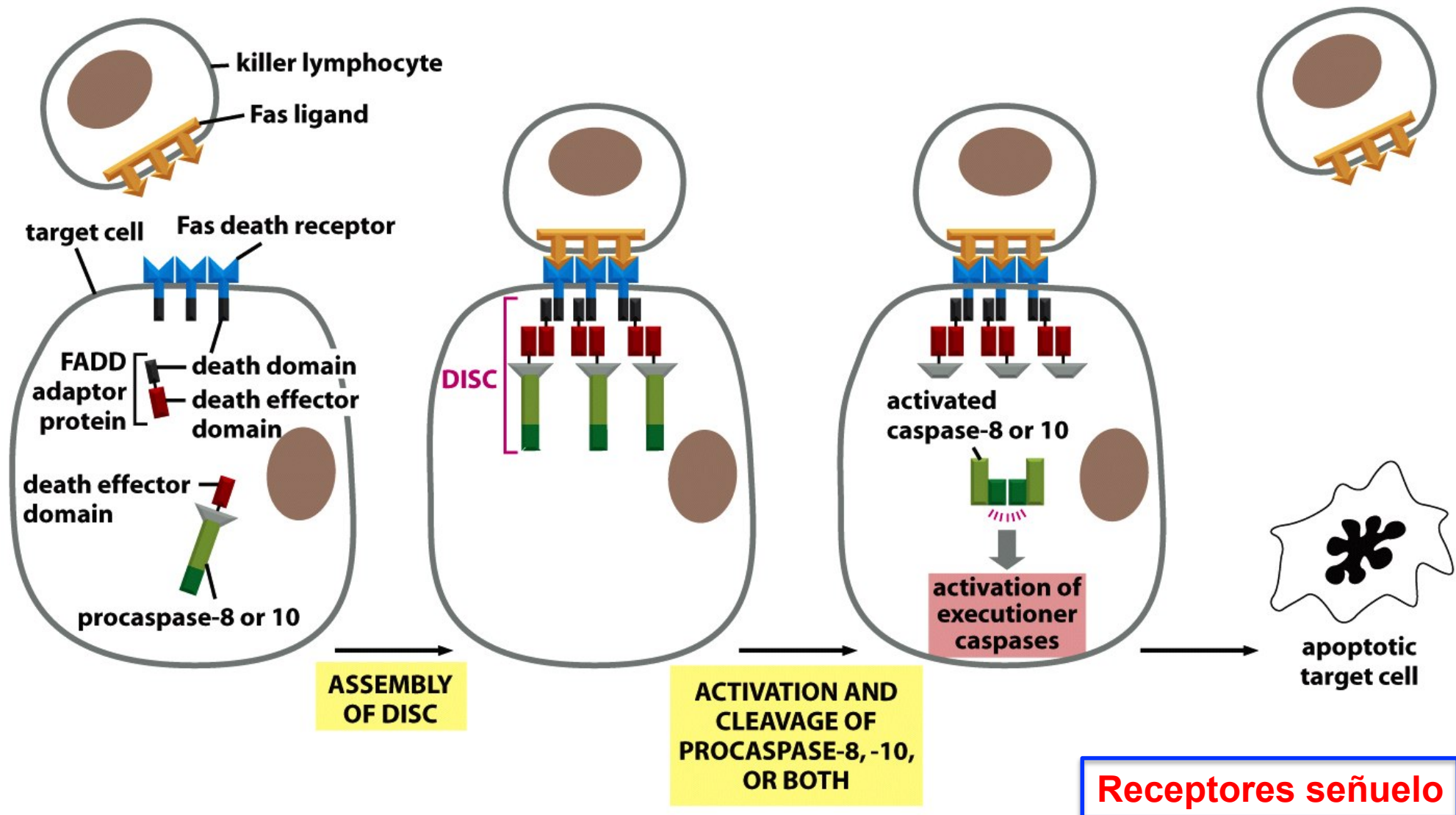
Cercanía de Caspasas iniciadoras las activan

Vías de Señalización

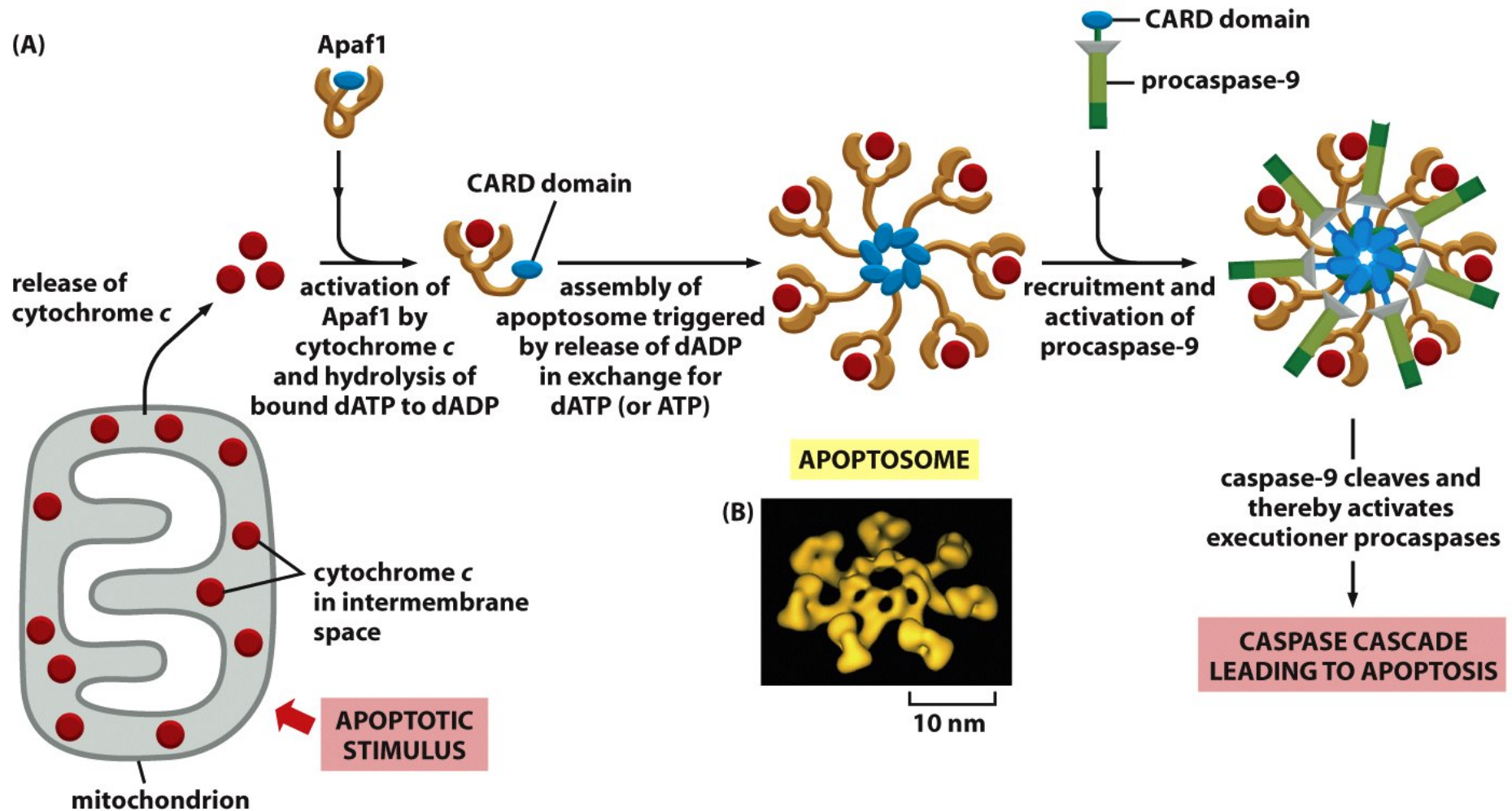
1. Vía Extrínseca

2. Vía Intrínseca

Vía Extrínseca



Vía Intrínseca



Daño a DNA
Falta oxígeno, nutrientes

Proteínas Bcl2

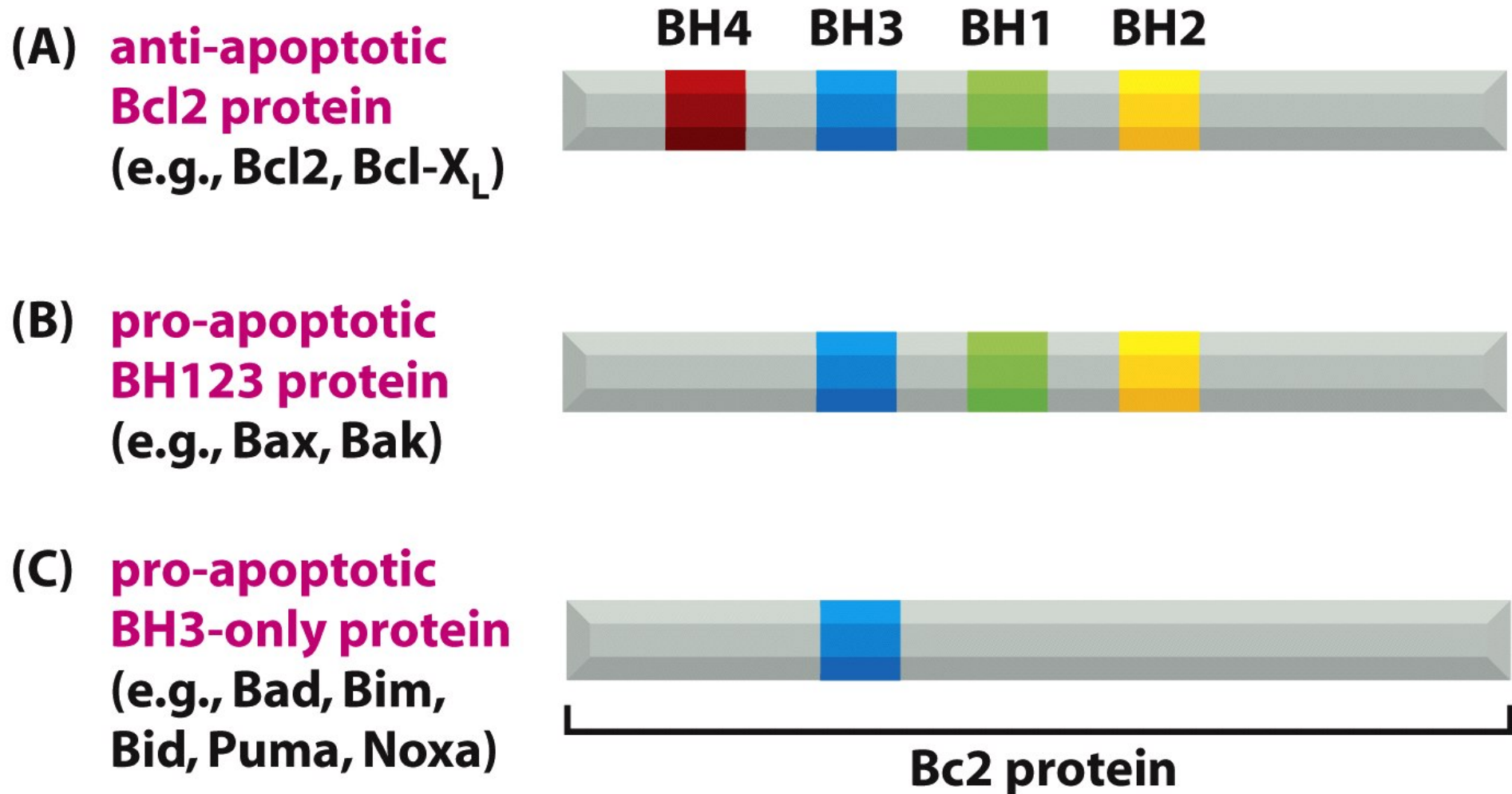
- Reguladores intracelulares de apoptosis: Vía intrínseca

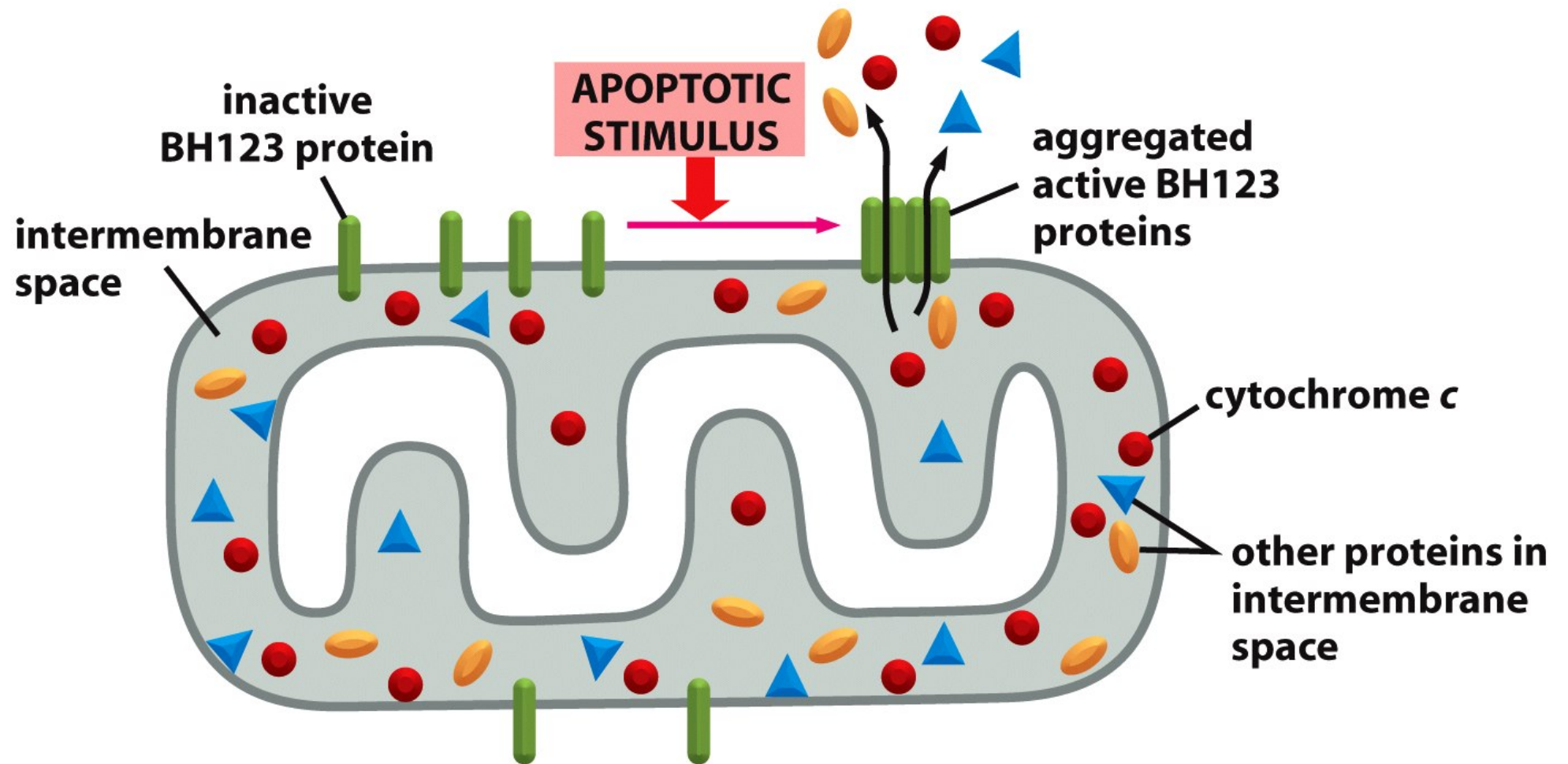


Controlan liberación de citocromo c

- Bcl2 son *pro-apoptóticas* o *anti-apoptóticas*
- Balance entre ellas determina si la célula vive o muere

Clases de Proteínas Bcl2



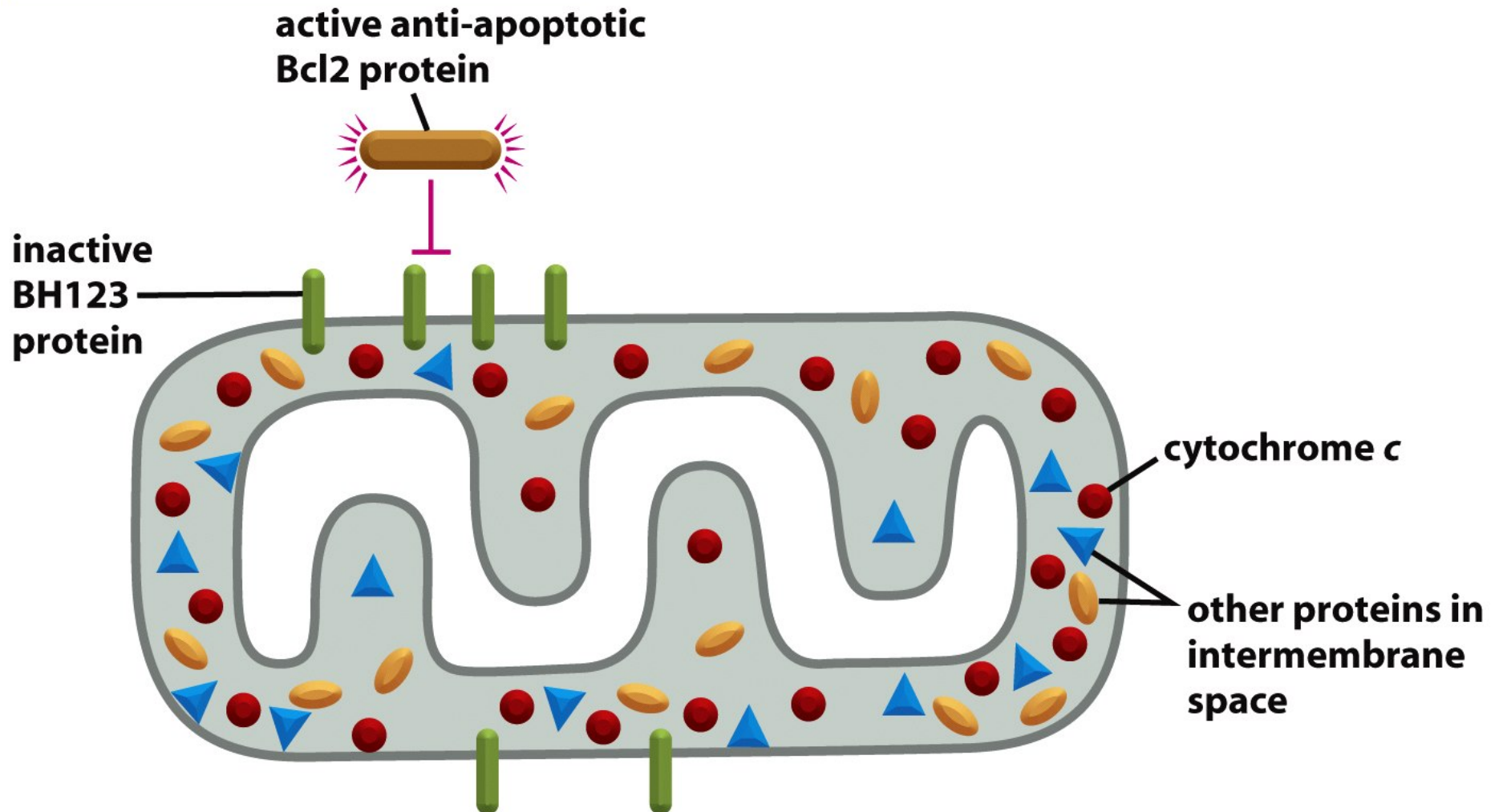


Bak: ubicado en MME, RE, EN
Bax: ubicado en el citosol

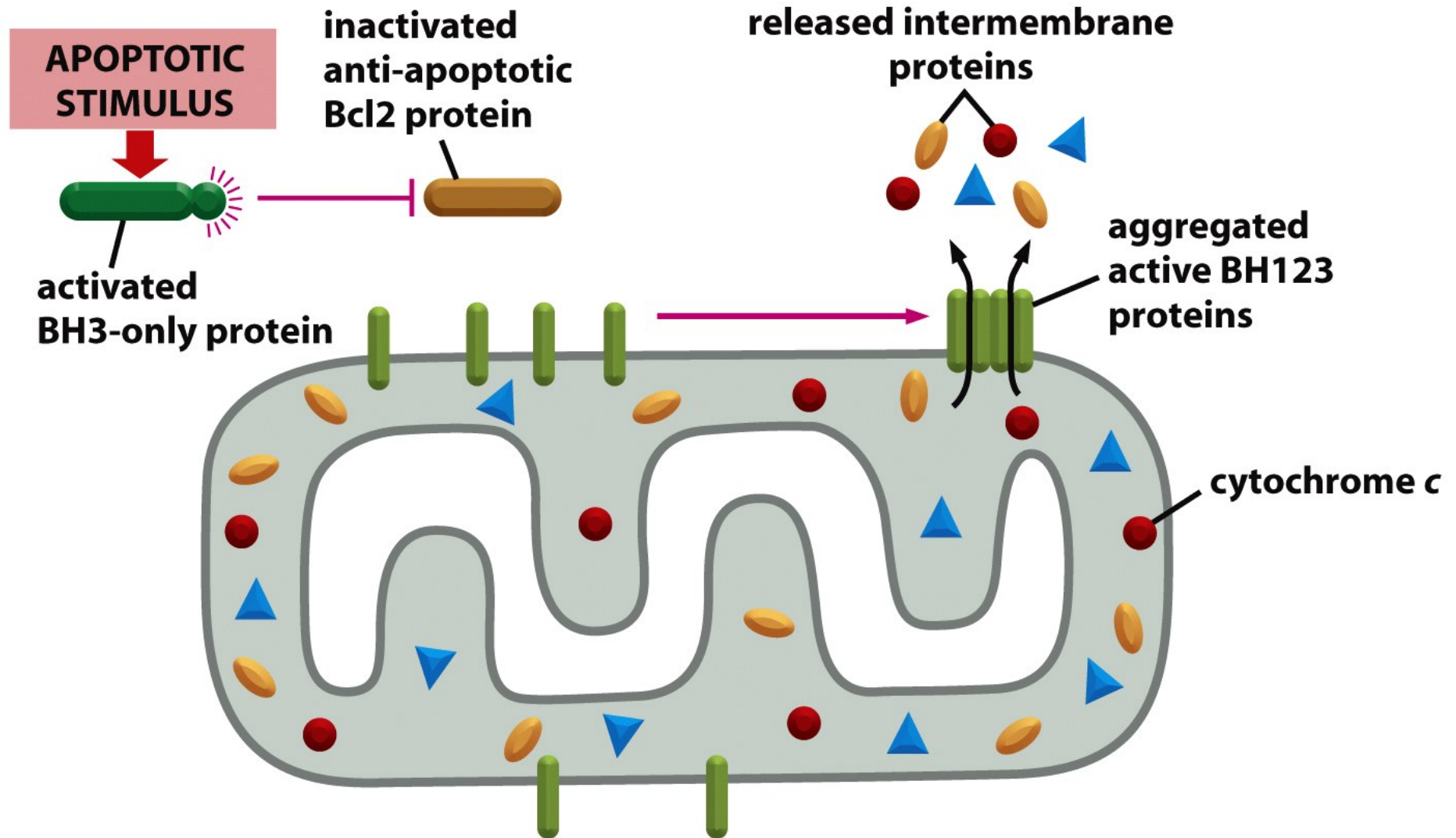
Bcl2 y Bcl-X_L: ubicadas en MME, RE, EN

Regulación Vía Intrínseca

INACTIVE INTRINSIC PATHWAY



ACTIVATION OF INTRINSIC PATHWAY



- Daño DNA: Prot. supresora de tumores p53 se acumula y activa Tx. de genes BH3-only como *Puma* y *Noxa*.

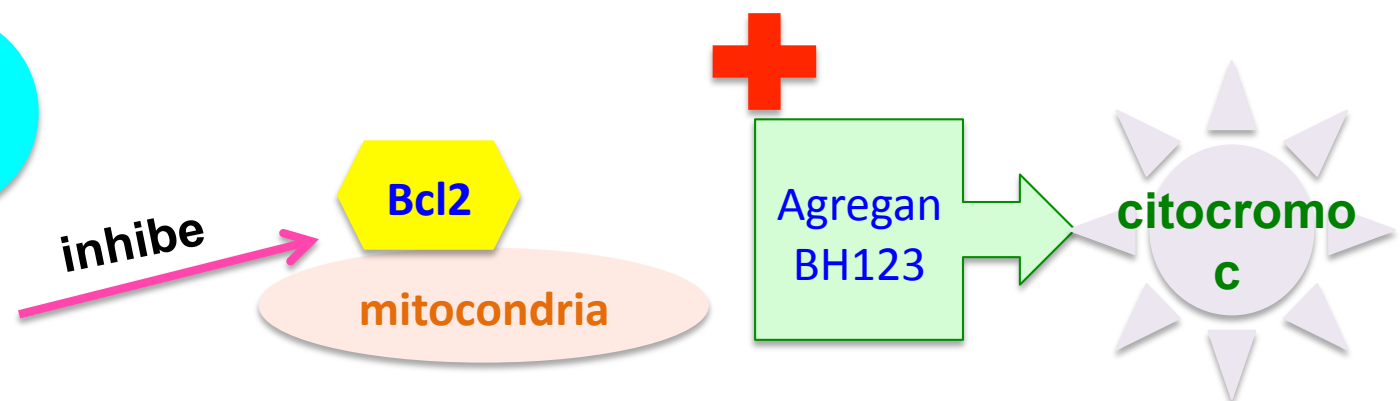
En qué punto se unen ambas vías?

Proteína Bid del grupo BH3-only

Vía Extrínseca

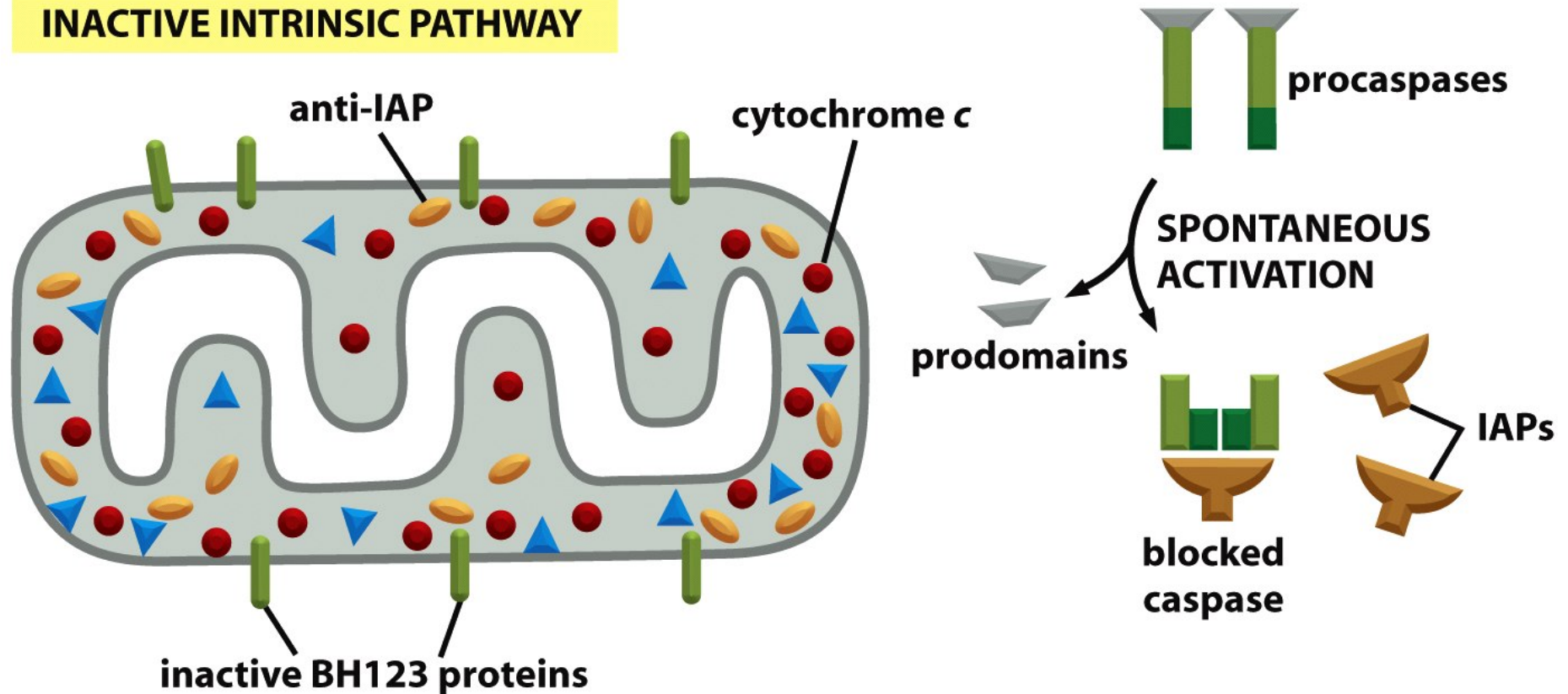


Vía Intrínseca

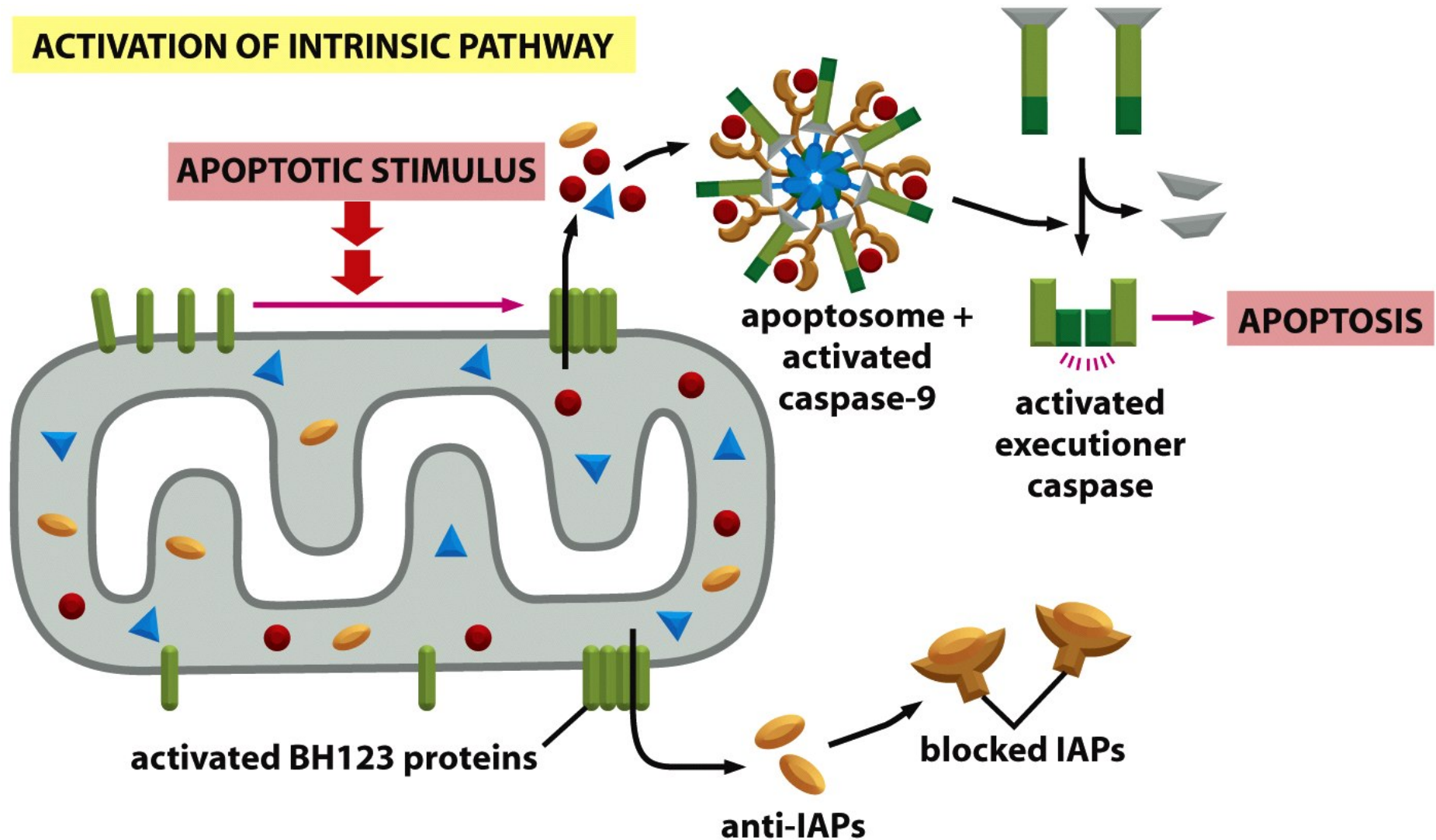


Inhibidores de Apoptosis (IAPs)

INACTIVE INTRINSIC PATHWAY



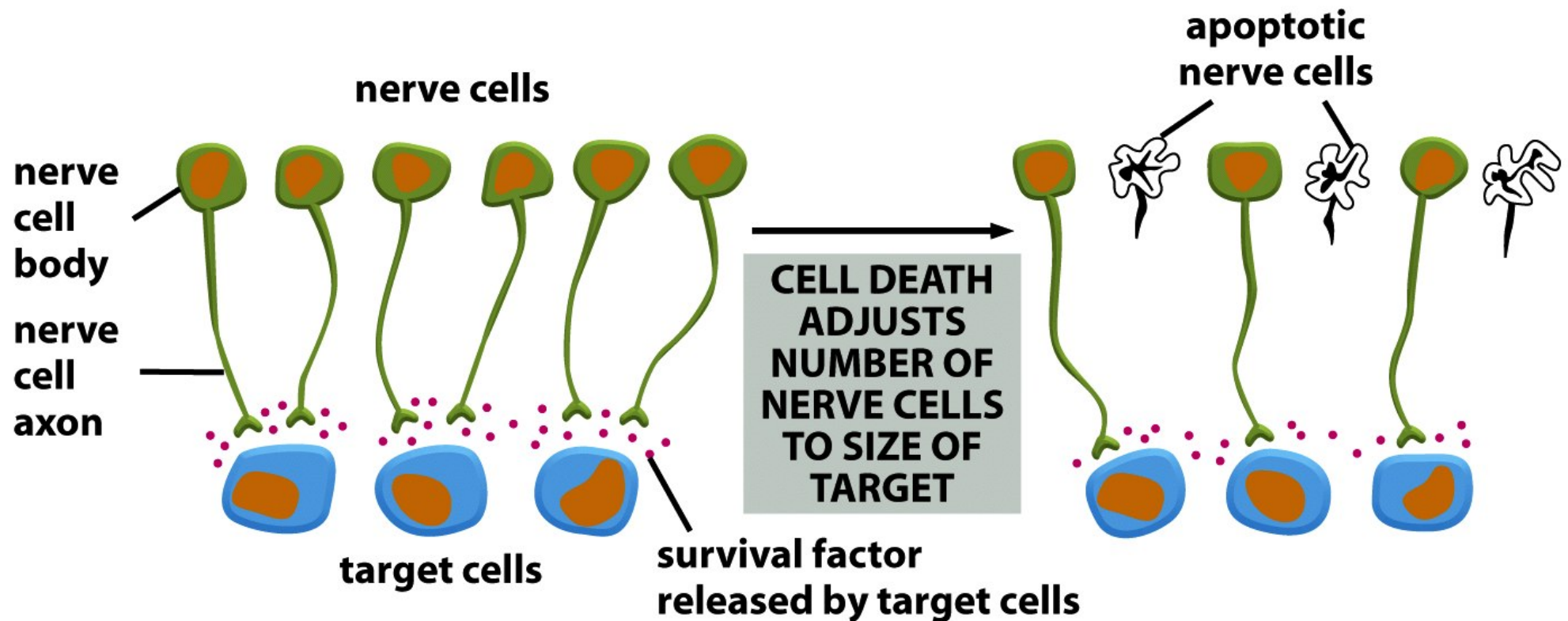
IAPs tienen dominios BIR: unen e inhiben Caspasas activadas; poliubiquitinan



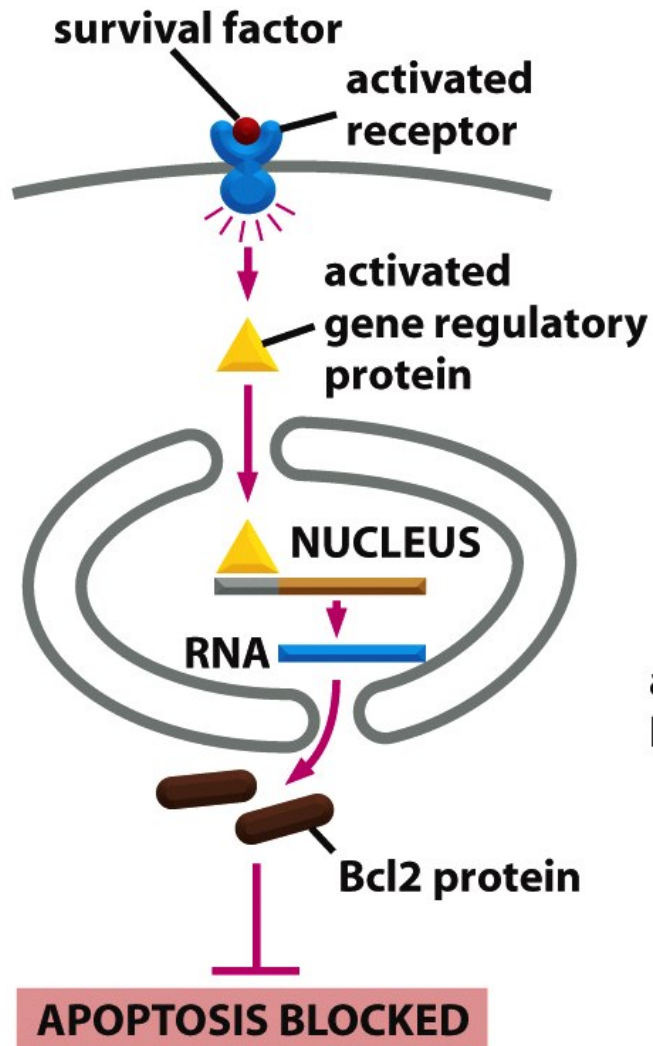
Proteínas anti-IAP: Bloquean IAPs en el citoplasma, promoviendo apoptosis.

Factores de Supervivencia Extracelular

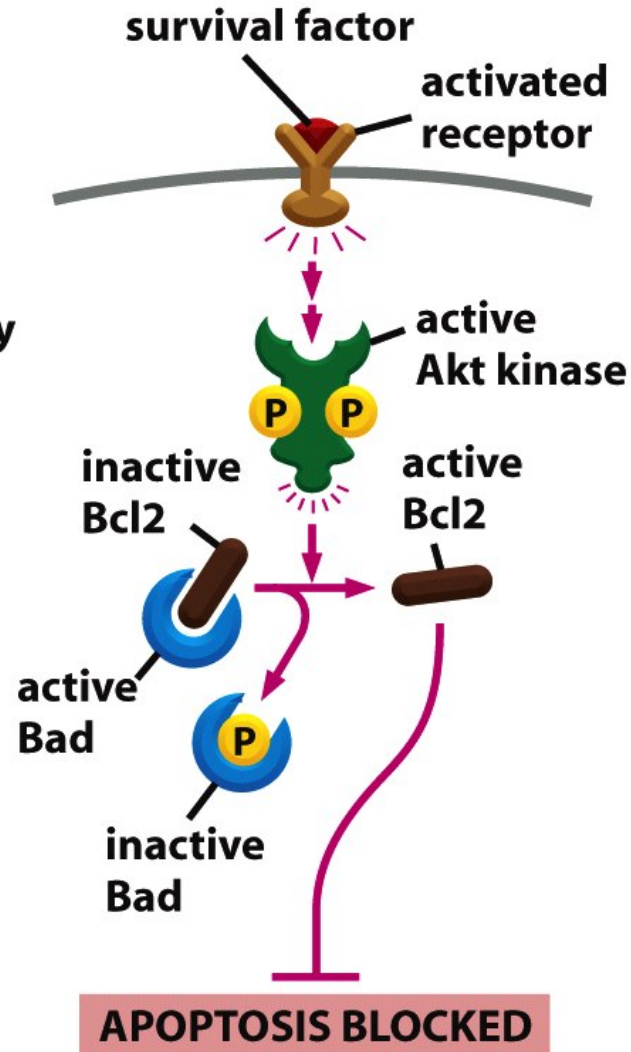
- *Son moléculas señales extracelulares que inhiben apoptosis.*



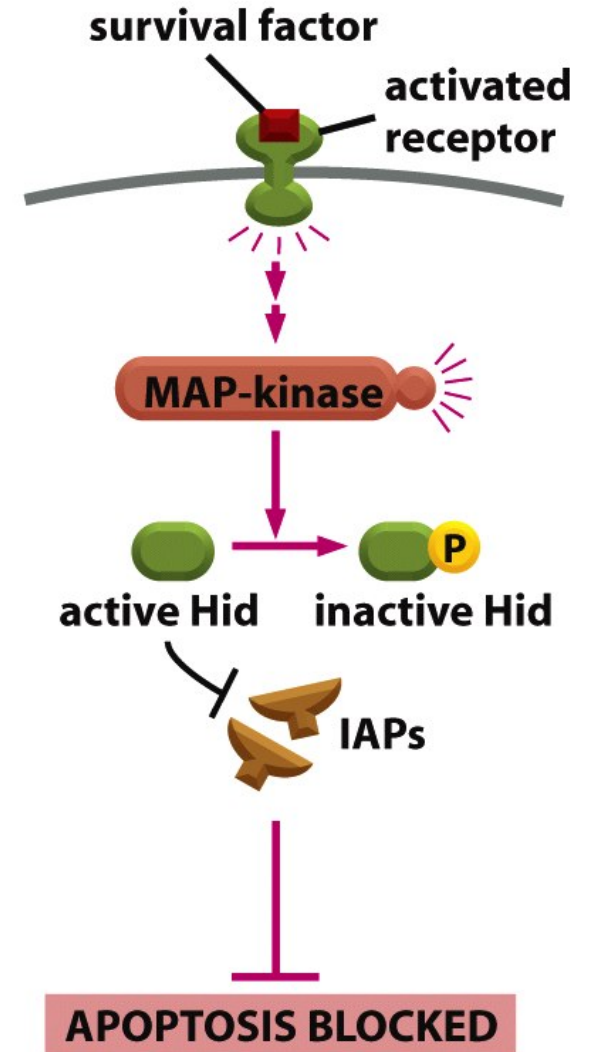
(A) increased production of anti-apoptotic Bcl2 protein



(B) inactivation of pro-apoptotic BH3-only Bcl2 protein



(C) inactivation of anti-IAPs



Resumen

- ✓ Apoptosis depende de las proteasas Caspasas.
- ✓ Activación de procaspasas Iniciadoras activan procaspasas ejecutoras y éstas activan otras del mismo tipo o proteínas blanco (en cascada).
- ✓ Existen 2 vías que gatillan apoptosis: Vía Extrínseca e Intrínseca.

Vía Extrínseca:

- activan receptores de muerte por señales extracelulares.
- Procaspasas iniciadoras: 8 y 10
- Complejo de activación: DISC

Vía Intrínseca:

- activa por señales intracelulares.
- Procaspasas iniciadoras: 9
- Complejo de activación: Apoptosoma

Resumen

- ✓ Combinación de proteínas Bcl2, IAPs y anti-IAPs determinan la sensibilidad de una célula animal a un estímulo que induce apoptosis.

Bibliografía

Molecular Biology of the Cell **Fifth Edition**

Alberts • Johnson • Lewis • Raff • Roberts • Walter.

- Introduction to Genetic Analysis. Griffiths, Wessler, Lewontin, Gelbart, Suzuki and Miller. Sixth Edition.

