

Apoptosis

Prof. Carla Lozano M.

Biología y Genética II

Facultad Odontología

2010

Muerte Celular

- *Proceso necesario*
- *Balance celular*
- *Proceso controlado*

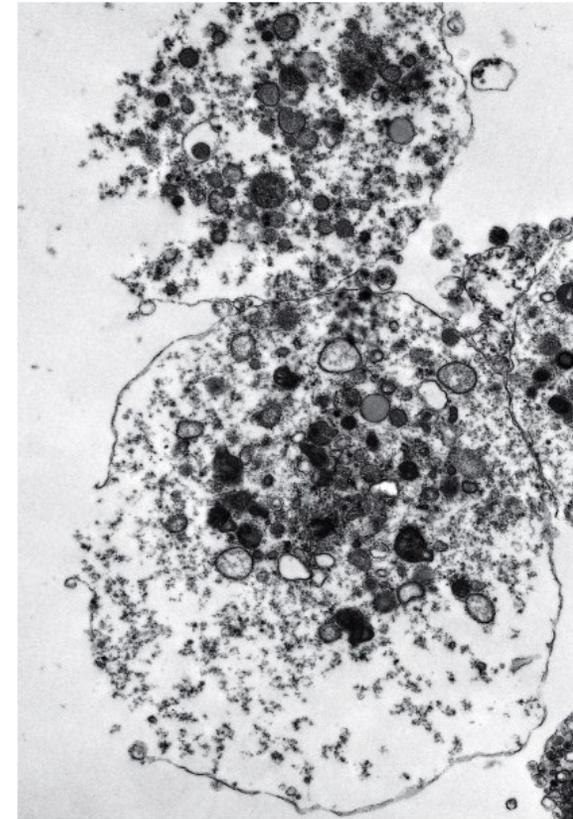
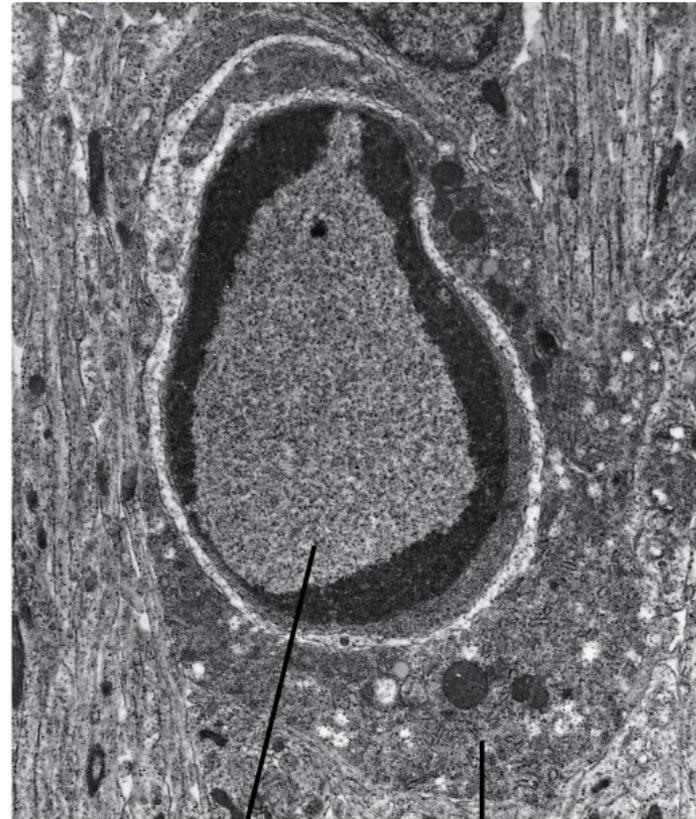
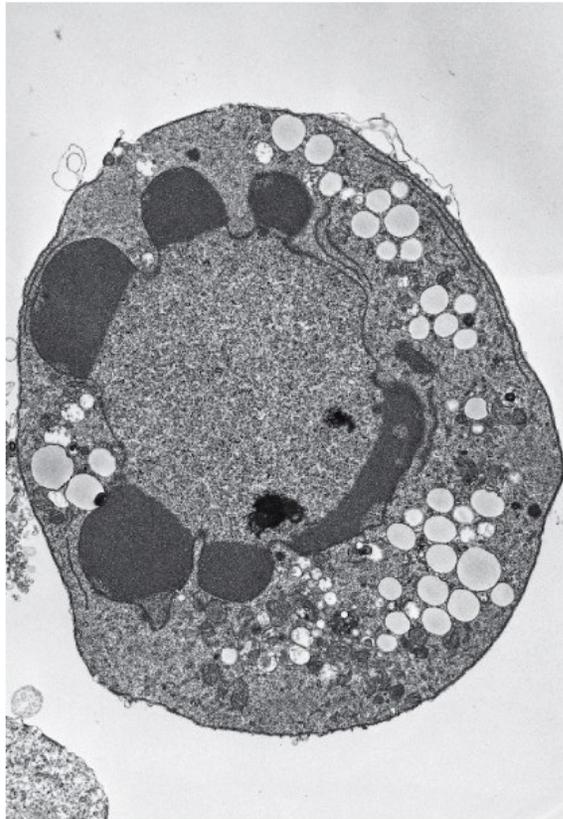


En Apoptosis

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)

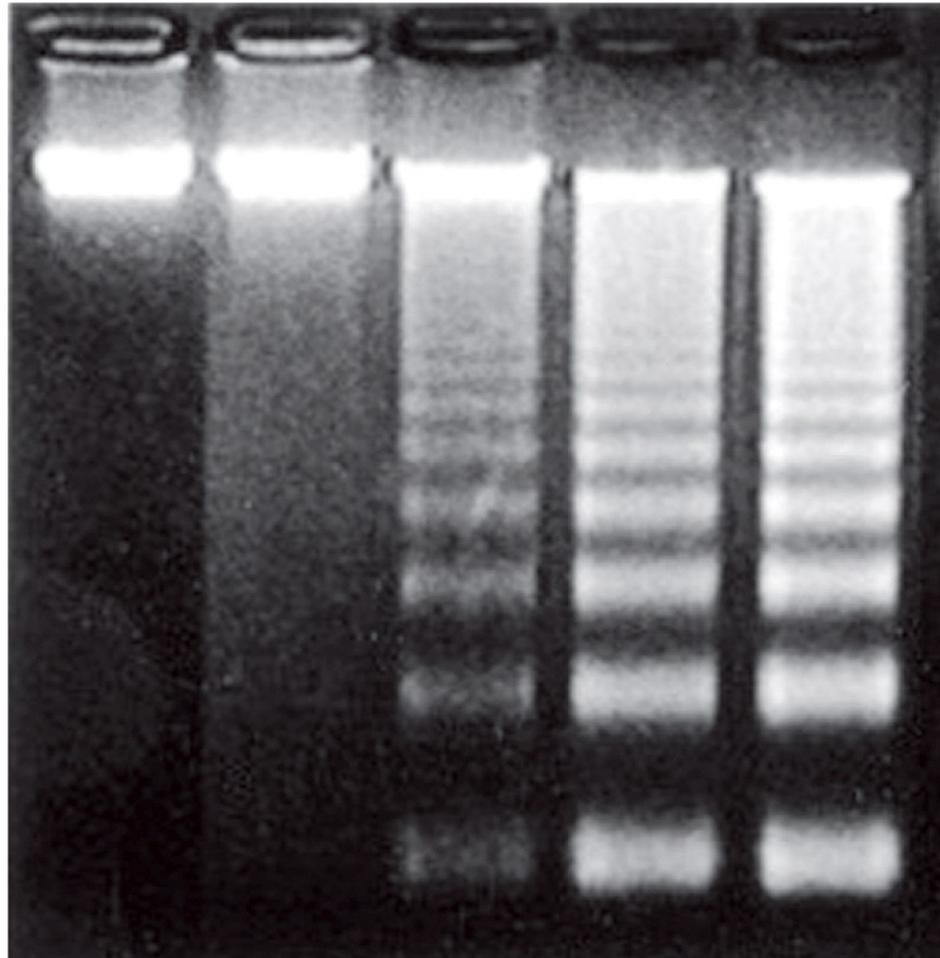
0

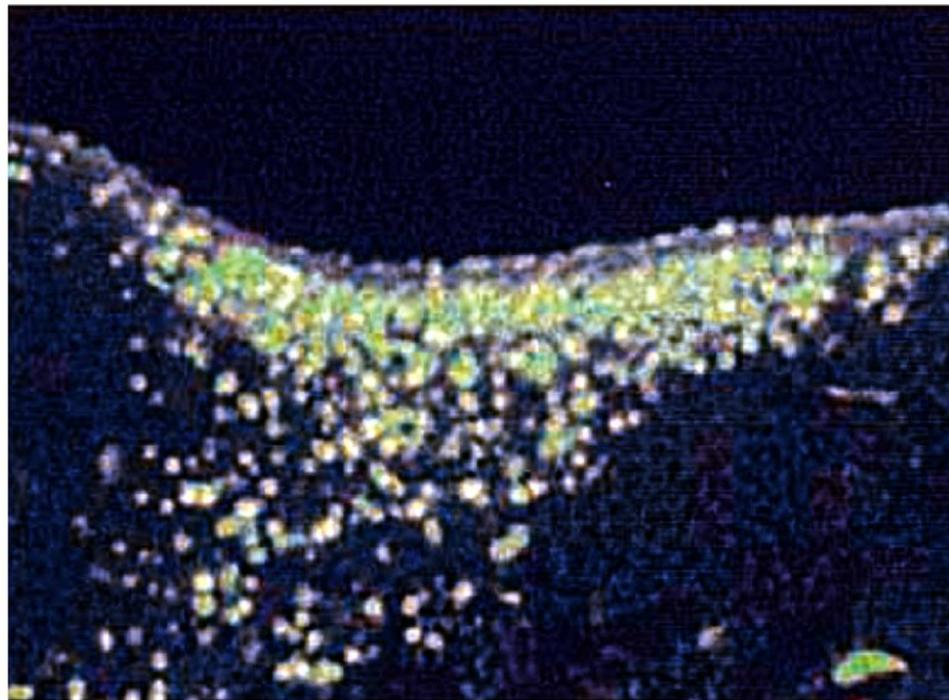
1

3

6

12





TUNEL: Tdt-mediated dUTP nick end Iabeling

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")



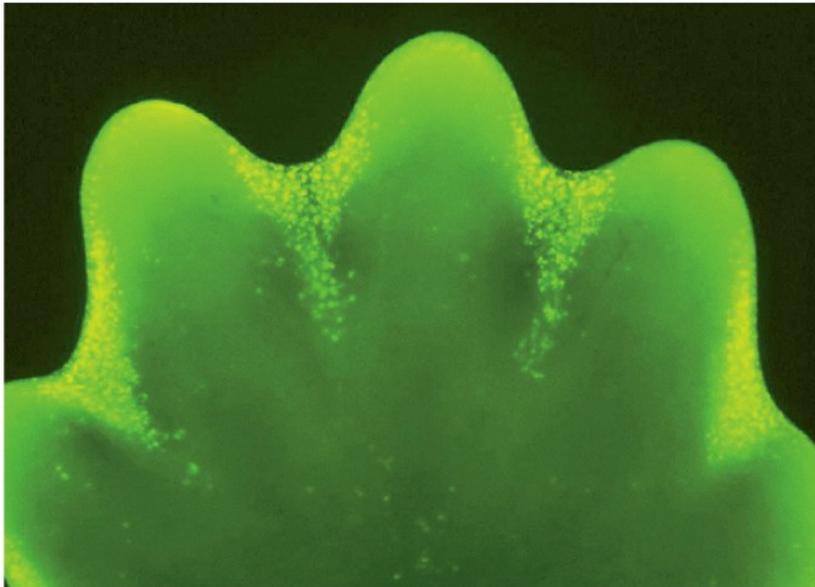
- Bloquea inflamación: inhibe citoquinas

Señal "eat me" y "don't eat me"

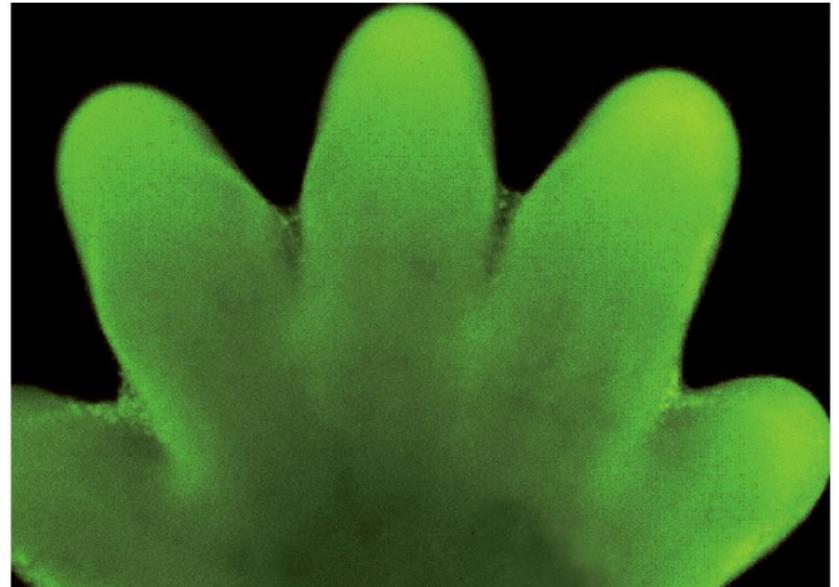
3. Liberación de Citocromo c

Funciones de muerte celular programada (MCP)

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



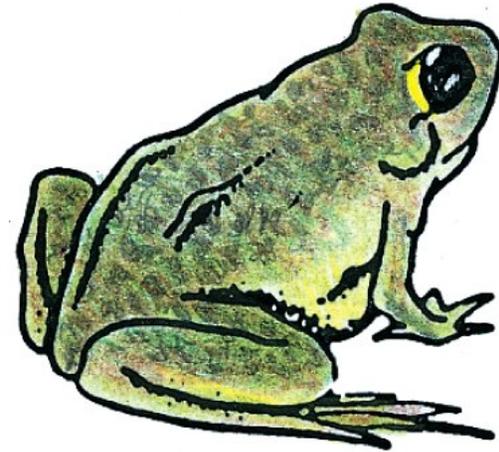
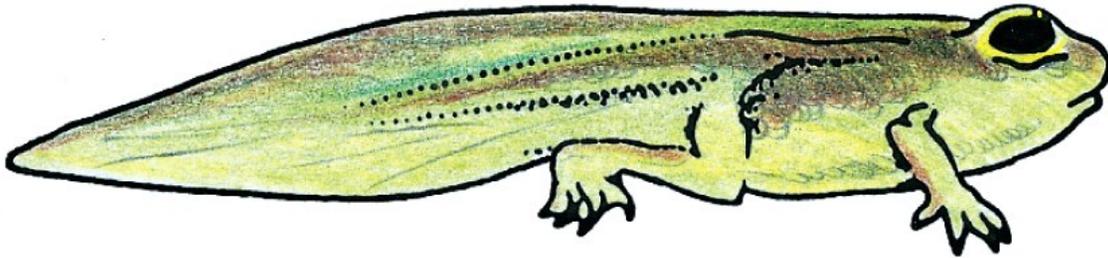
(A)



(B)

1 mm

- ✓ En Desarrollo animal: Estructura ya no es necesaria



✓ En Desarrollo: Balance Celular: regulación del número celular

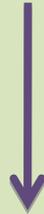


División celular

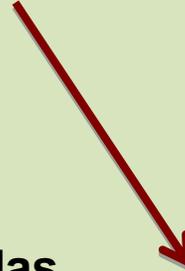
✓ En Desarrollo: Proceso Control de Calidad



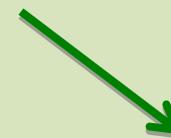
anormales



mal localizadas



no funcionales



potencialmente peligrosa

✓ Reconocimiento de daño

Mecanismos moleculares de apoptosis y regulación

- La maquinaria de apoptosis depende:

- **Caspasas:**

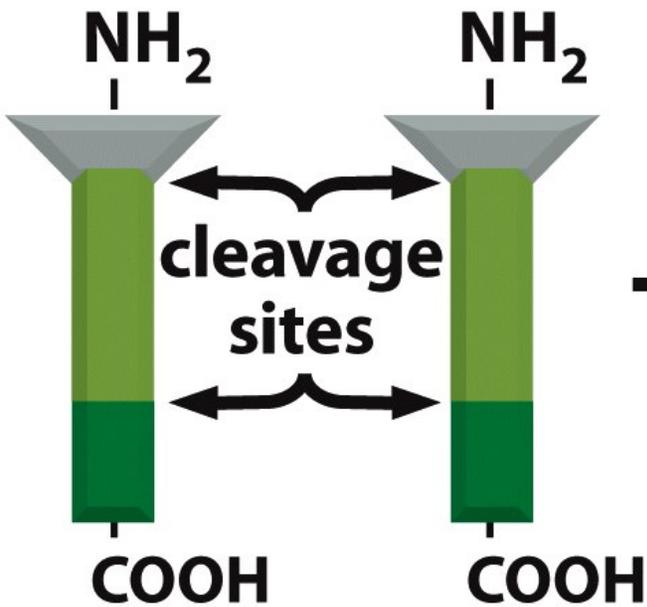
Cys en sitio activo

Rompen ác. aspártico en proteínas blanco

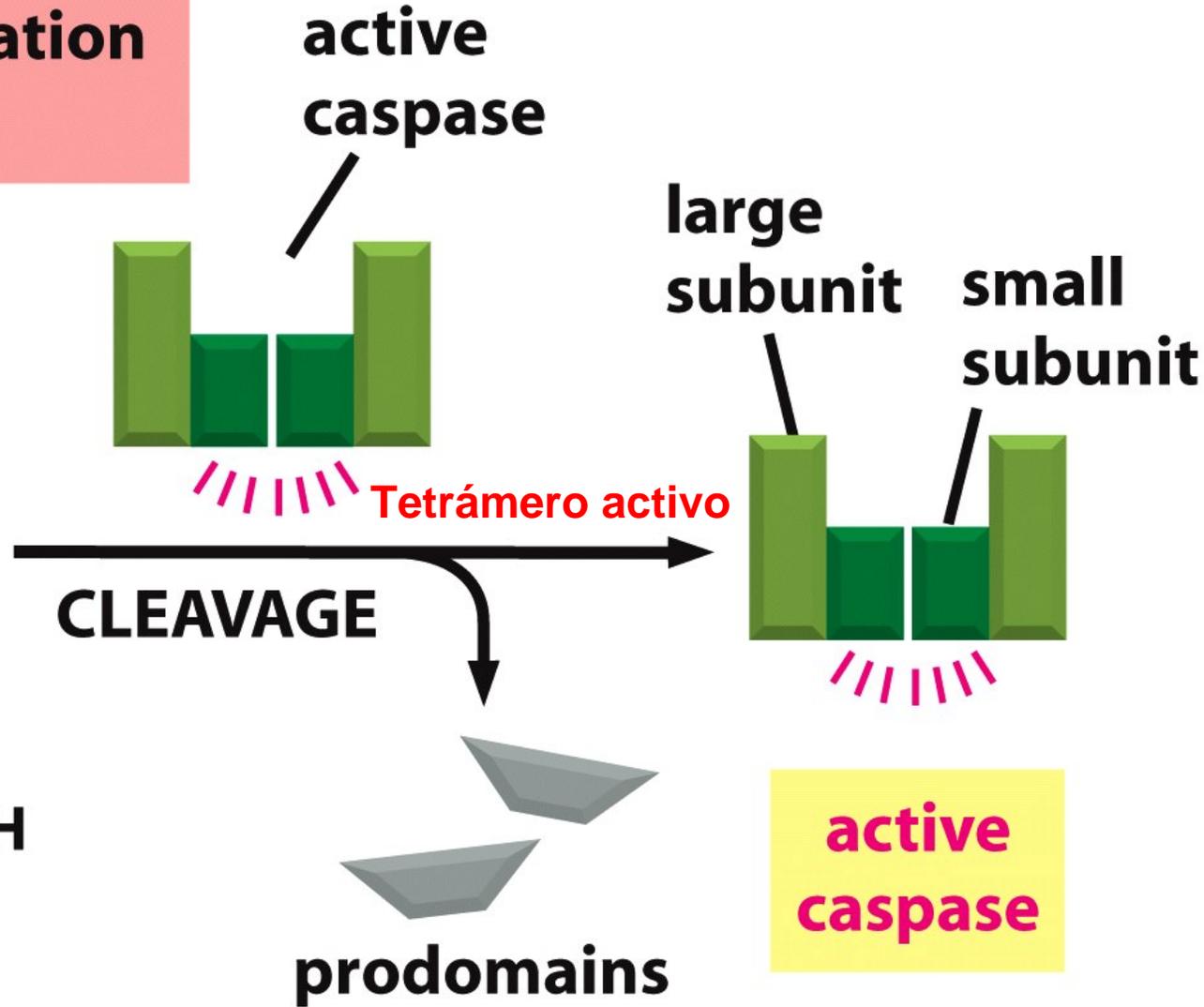
Se sintetizan como precursores inactivos o pro-caspasas

Se activan por clivaje proteolítico (por otras caspasas)

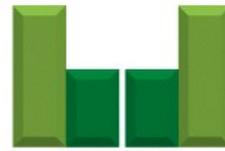
procaspase activation by cleavage



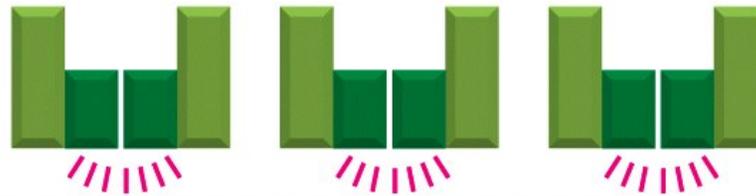
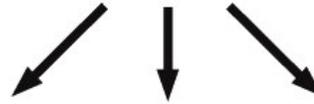
inactive procaspases



caspase cascade



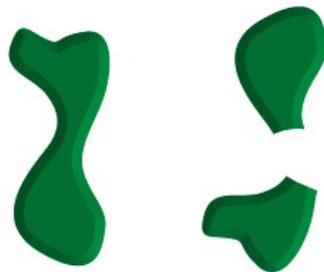
one molecule of active initiator caspase



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

activan Pro-caspasas iniciadoras: comienzo de la cascada proteolítica

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.

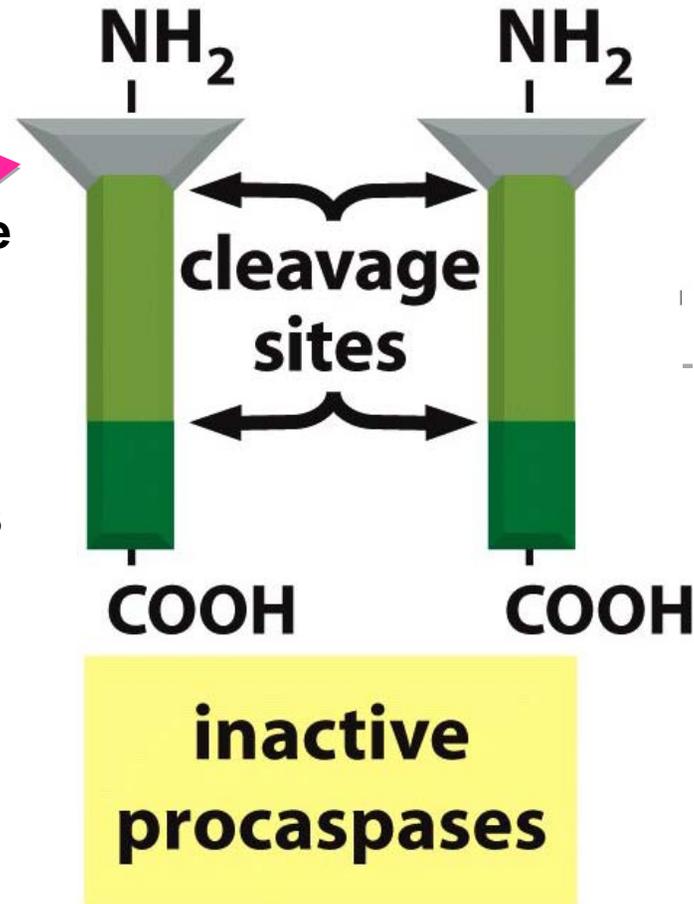
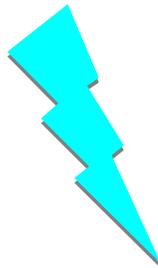
Cómo es Iniciada la Cascada de las Caspasas ?

Pro-caspasas iniciadoras

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



Interacción proteínas adaptadoras y/u otras caspasas iniciadoras.



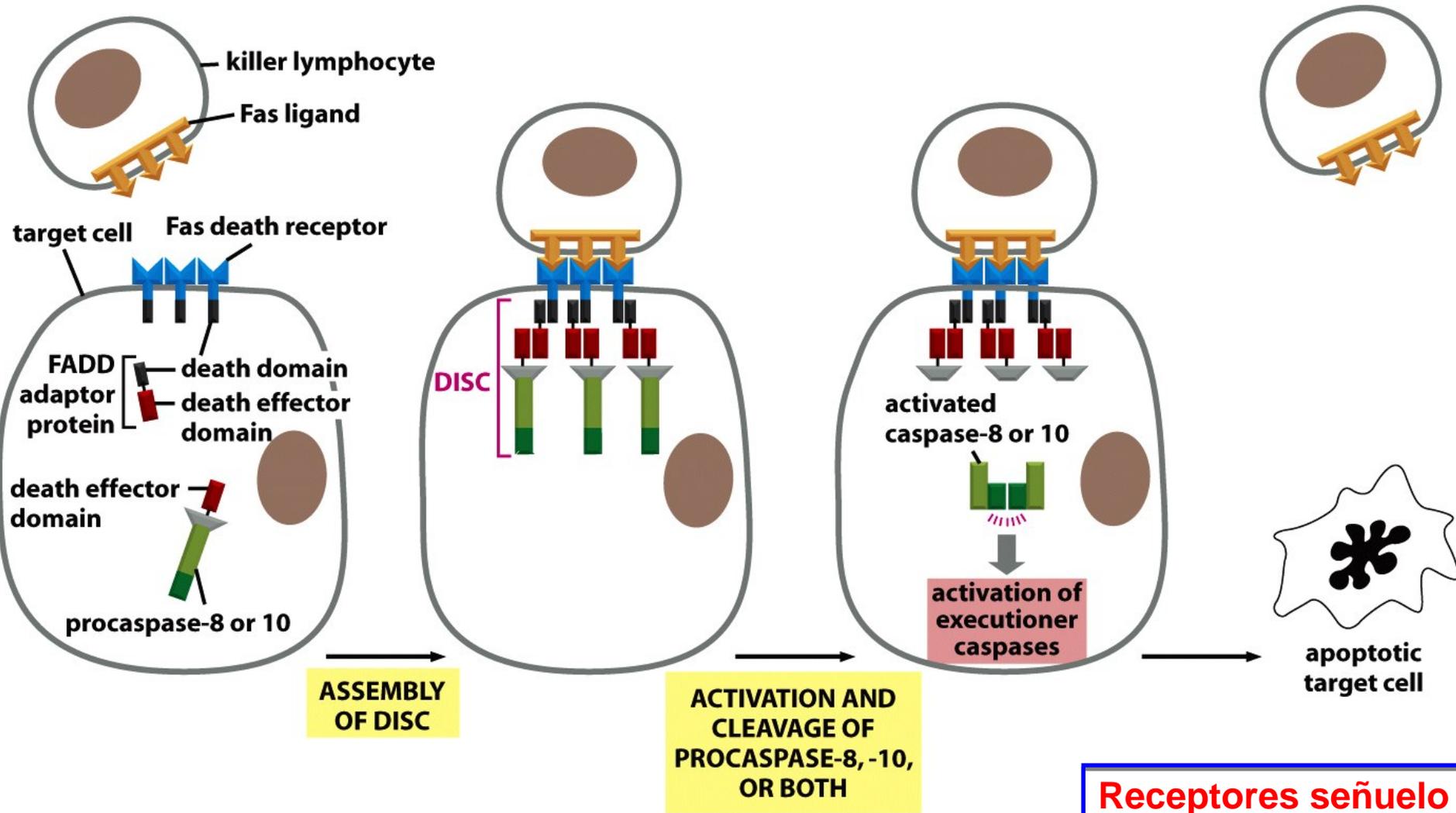
Cercanía de Caspasas iniciadoras las activan

Vías de Señalización

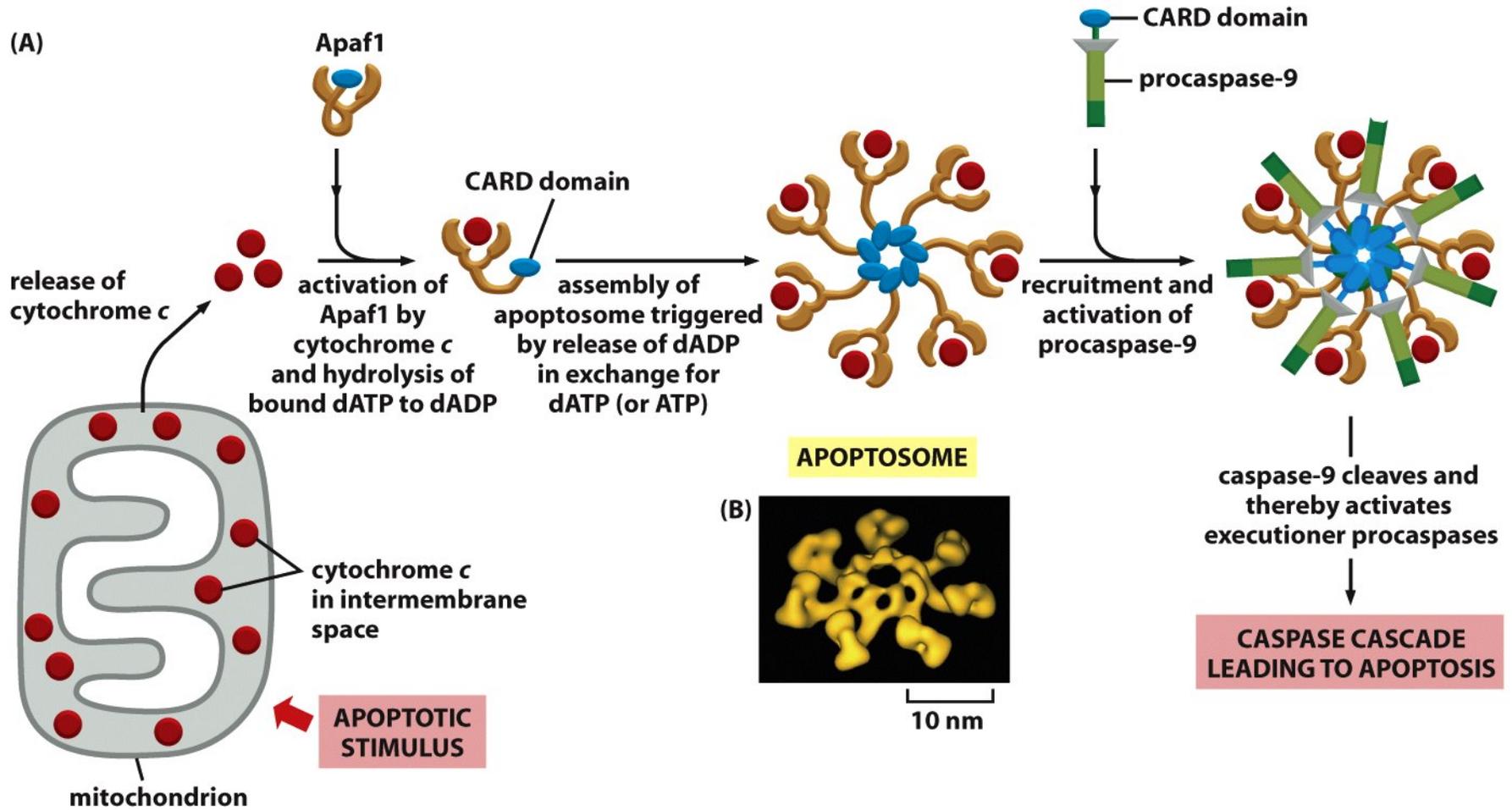
1. Vía Extrínseca

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

(A) **anti-apoptotic
Bcl2 protein**
(e.g., Bcl2, Bcl-X_L)



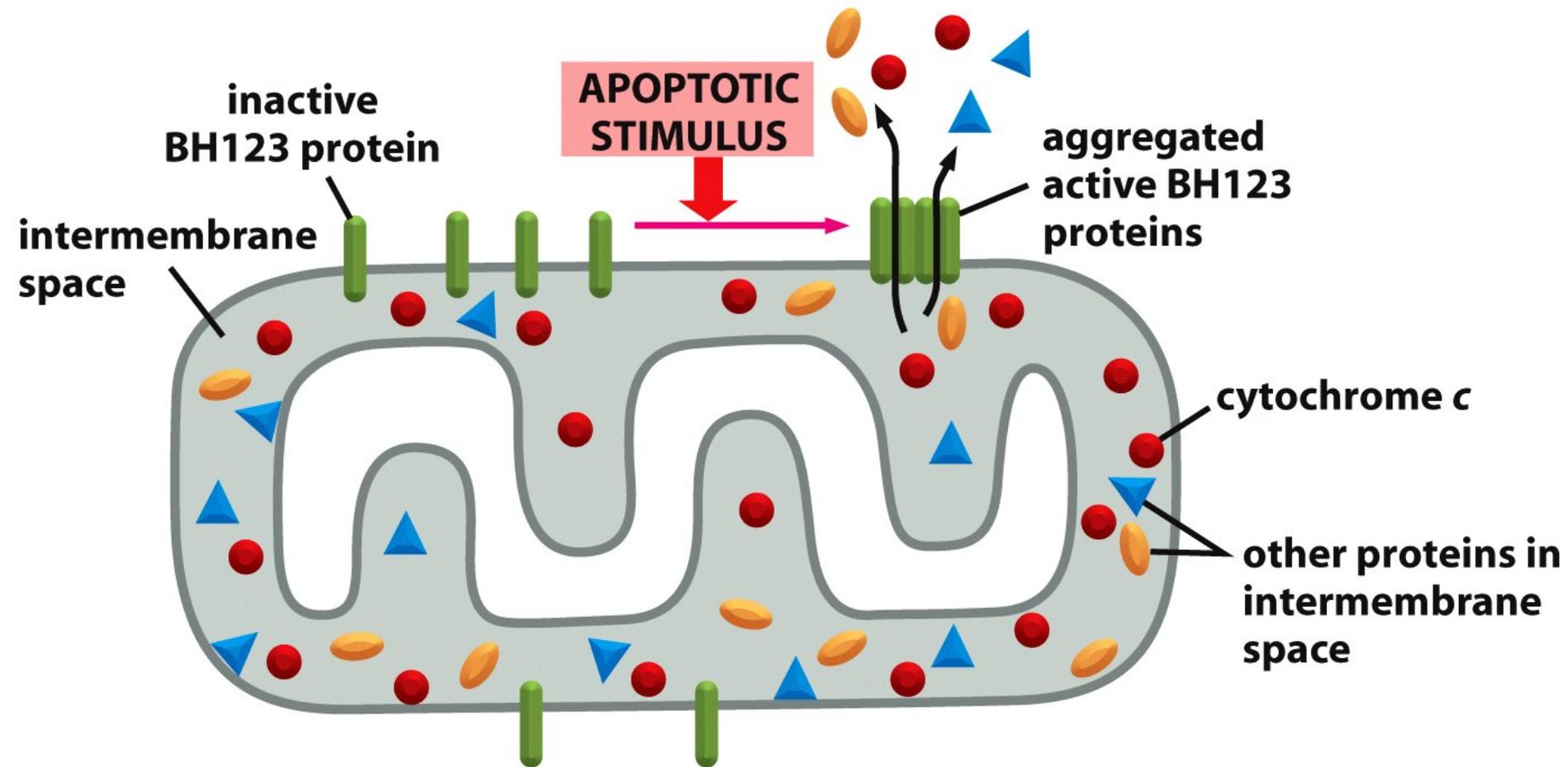
(B) **pro-apoptotic
BH123 protein**
(e.g., Bax, Bak)



(C) **pro-apoptotic
BH3-only protein**
(e.g., Bad, Bim,
Bid, Puma, Noxa)



Bcl2 protein

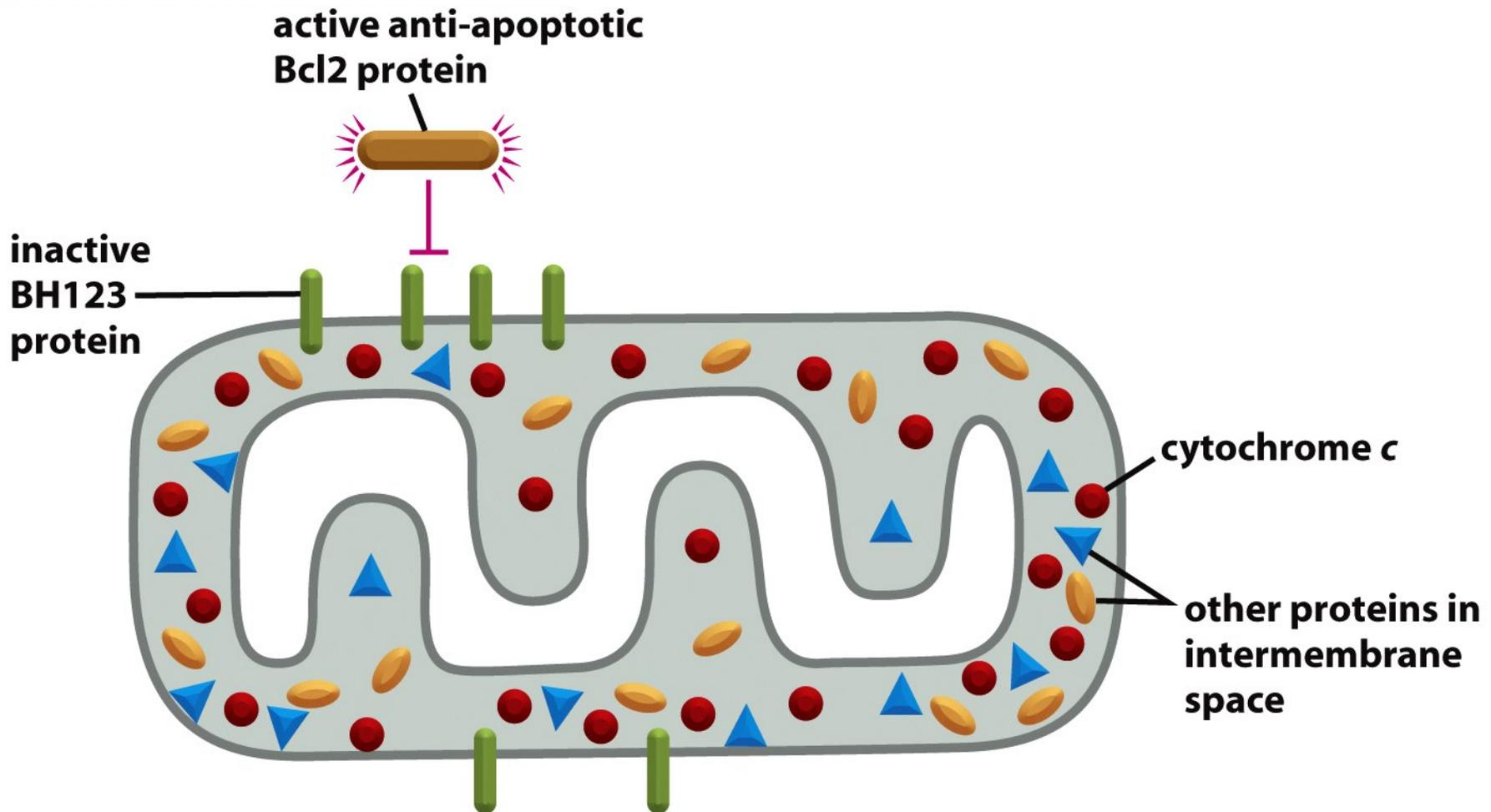


Bak: ubicado en MME, RE, EN
 Bax: ubicado en el citosol

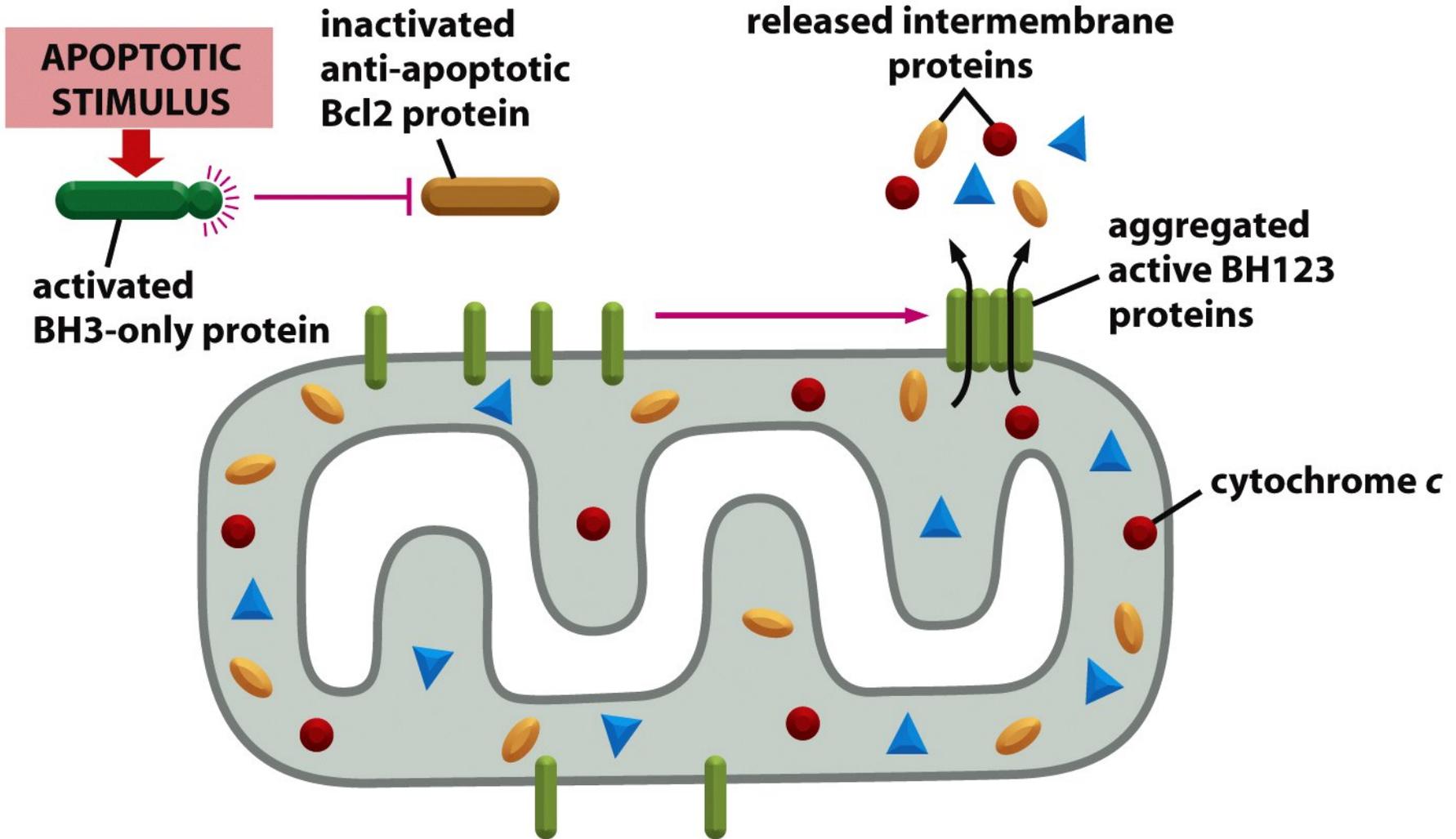
Bcl2 y Bcl-X_L: ubicadas en MME, RE, EN

Regulación Vía Intrínseca

INACTIVE INTRINSIC PATHWAY



ACTIVATION OF INTRINSIC PATHWAY

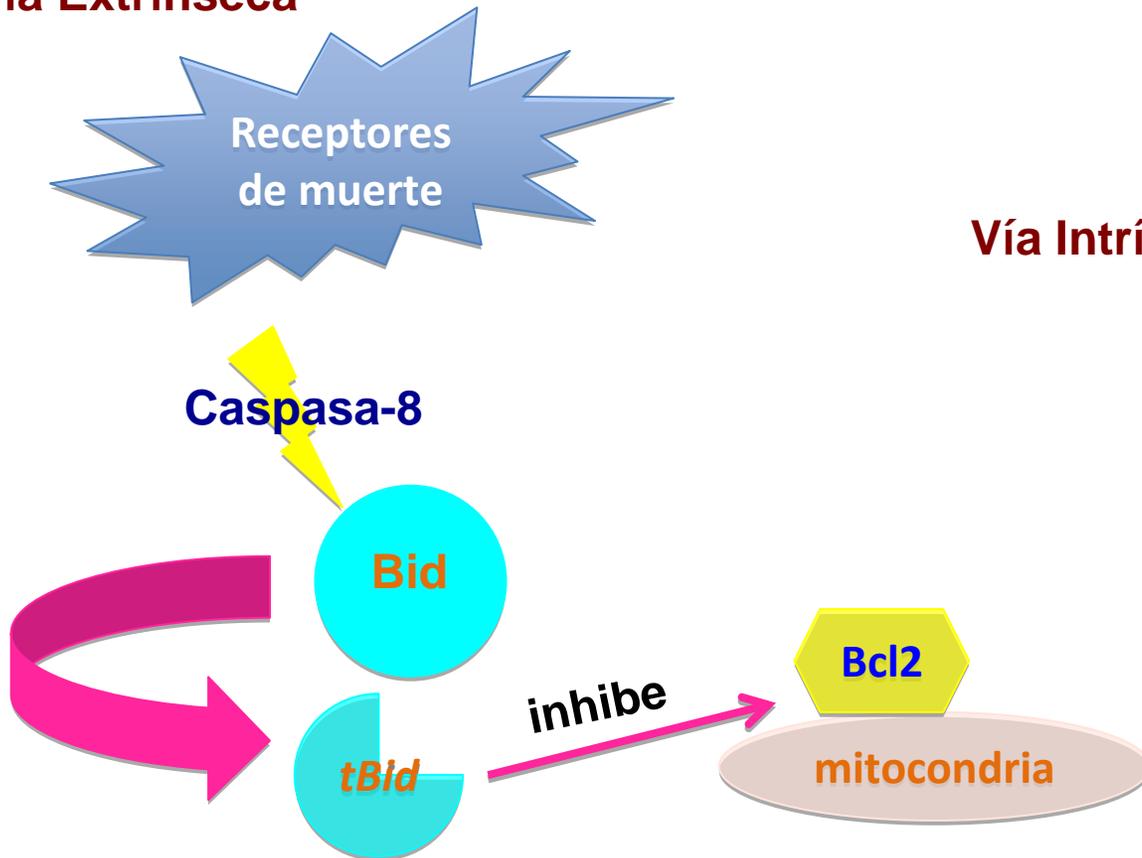


- Daño DNA: Prot. supresora de tumores p53 se acumula y activa Tx. de genes BH3-only como *Puma* y *Noxa*.

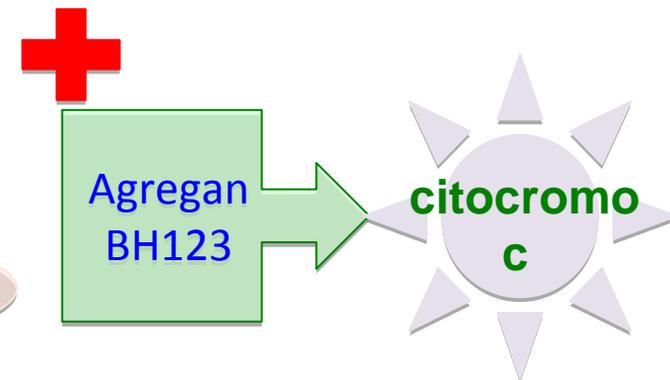
En qué punto se unen ambas vías?

Proteína Bid del grupo BH3-only

Vía Extrínseca

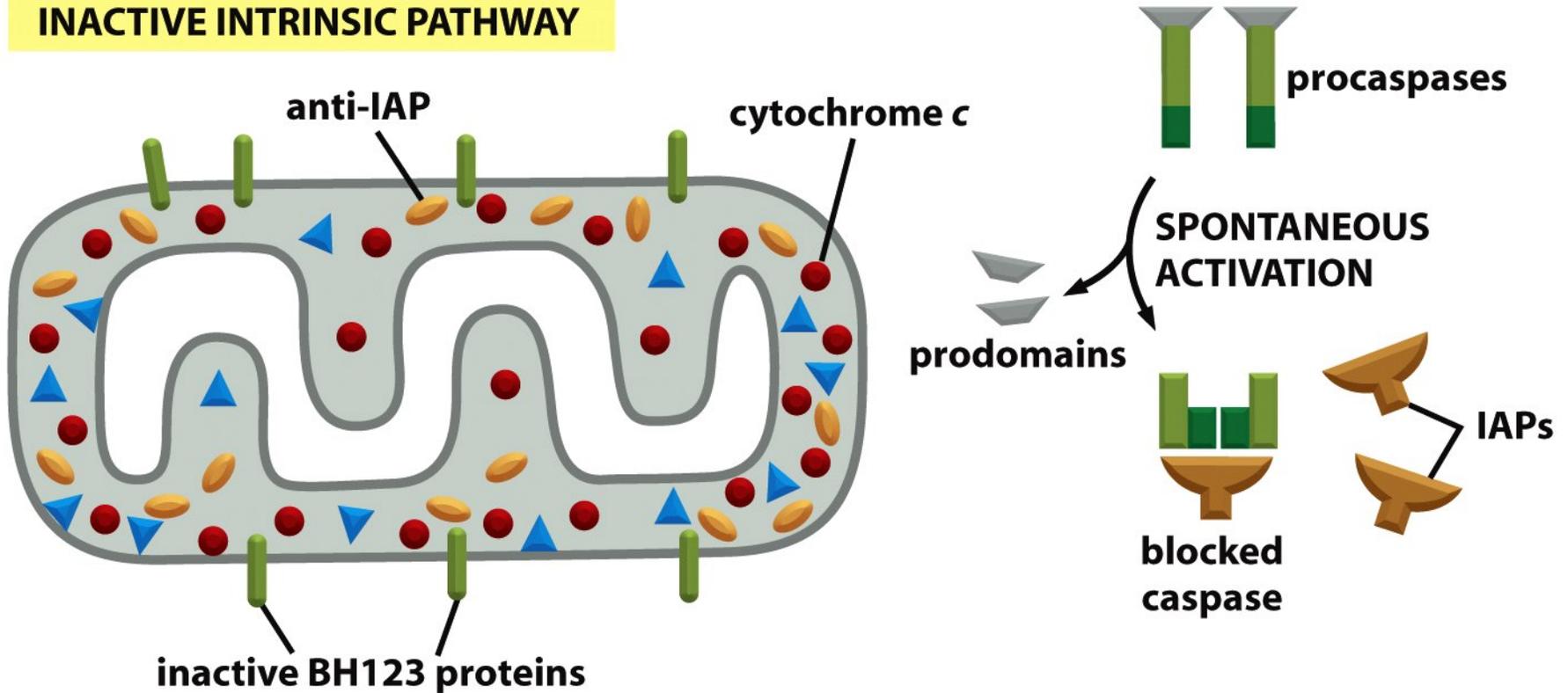


Vía Intrínseca



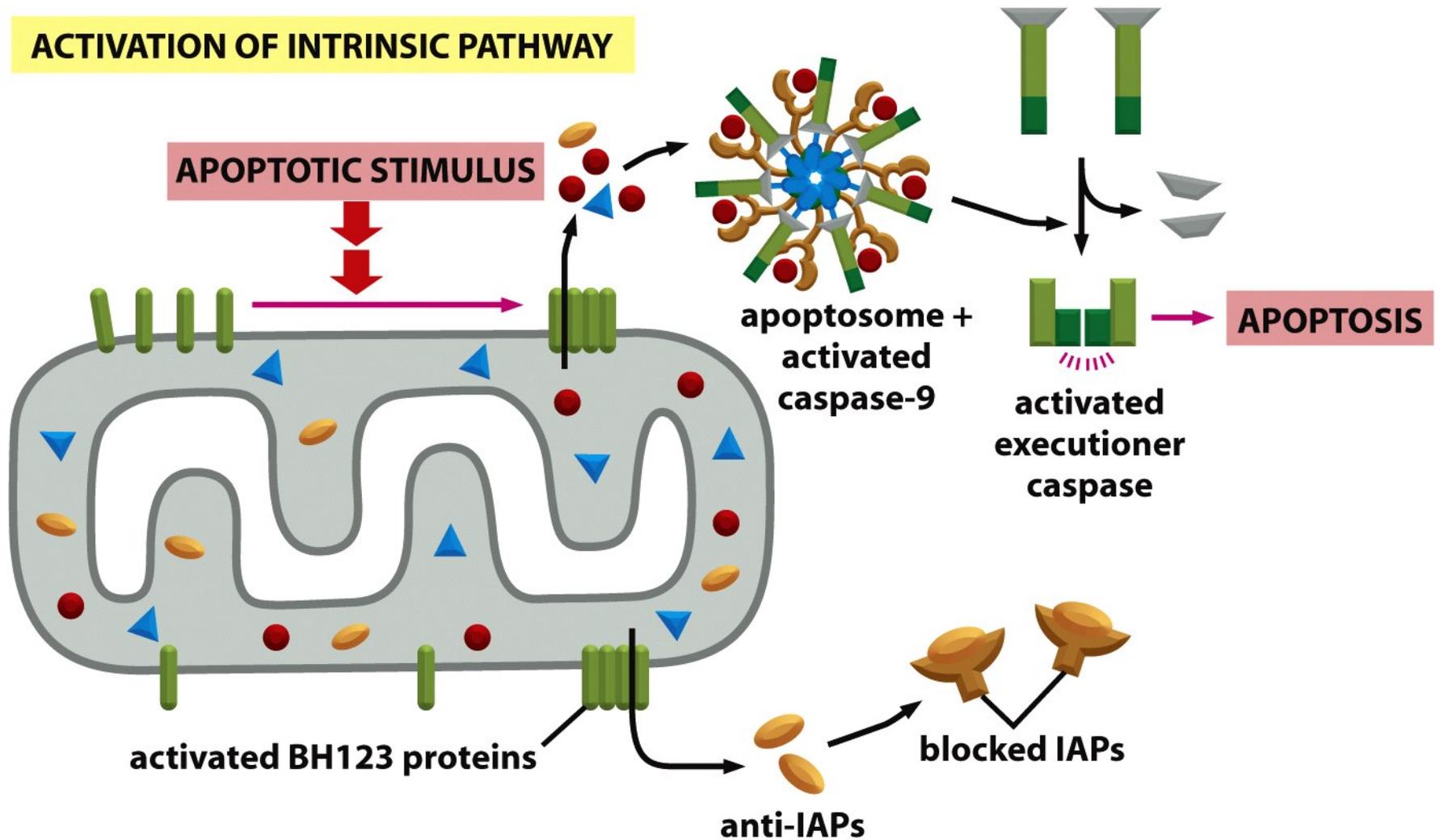
Inhibidores de Apoptosis (IAPs)

INACTIVE INTRINSIC PATHWAY



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

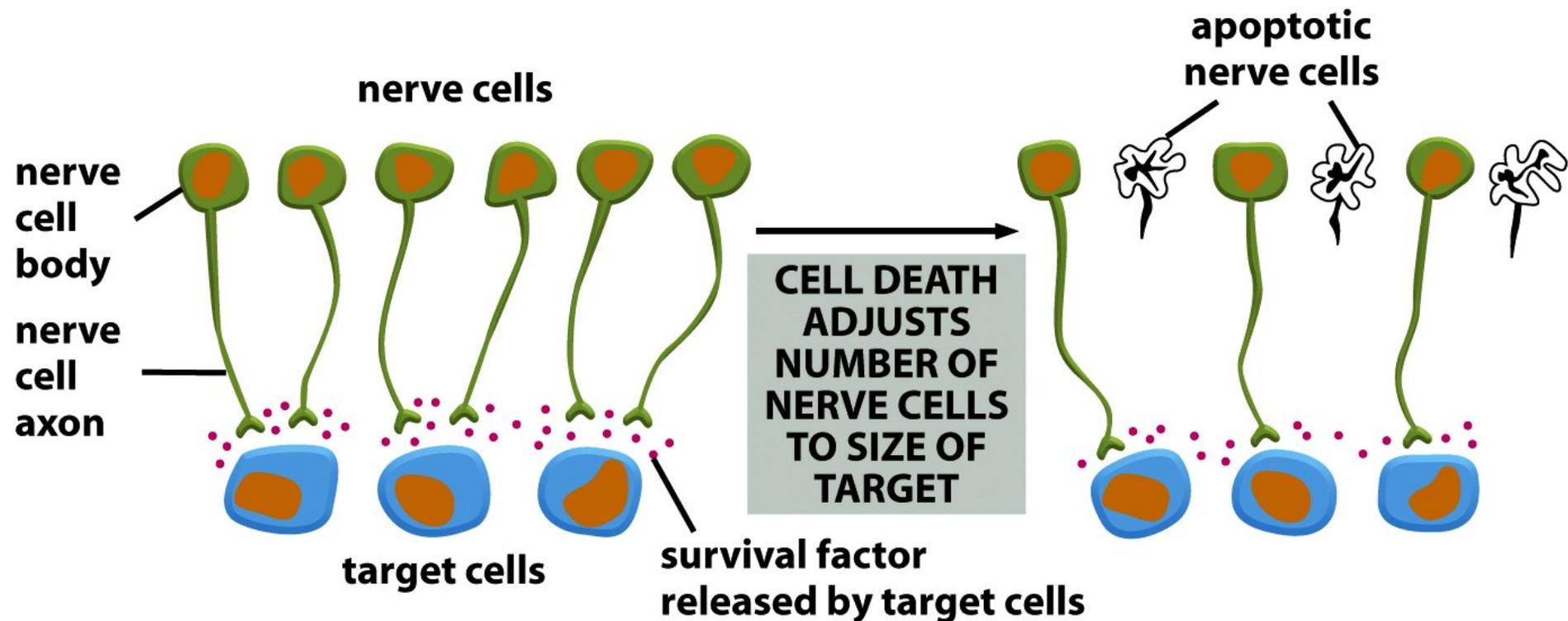
ACTIVATION OF INTRINSIC PATHWAY



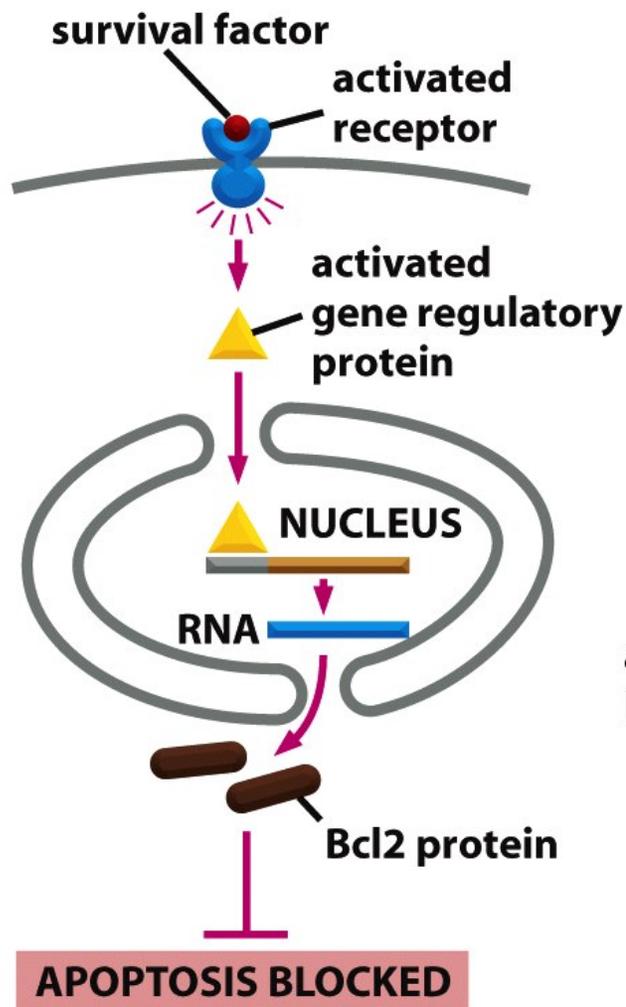
Proteínas anti-IAP: Bloquean IAPs en el citoplasma, promoviendo apoptosis.

Factores de Supervivencia Extracelular

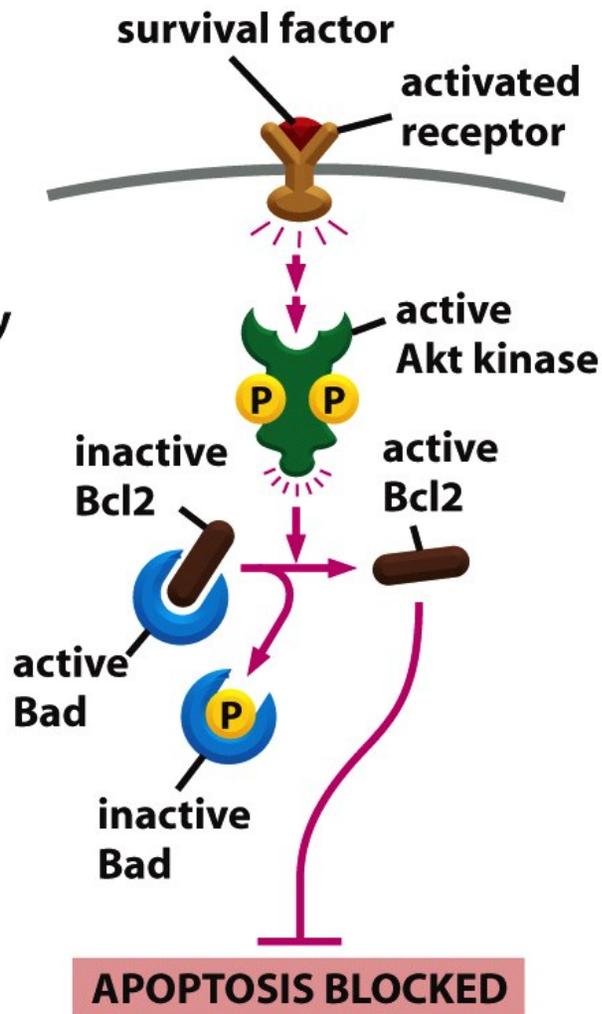
- *Son moléculas señales extracelulares que inhiben apoptosis.*



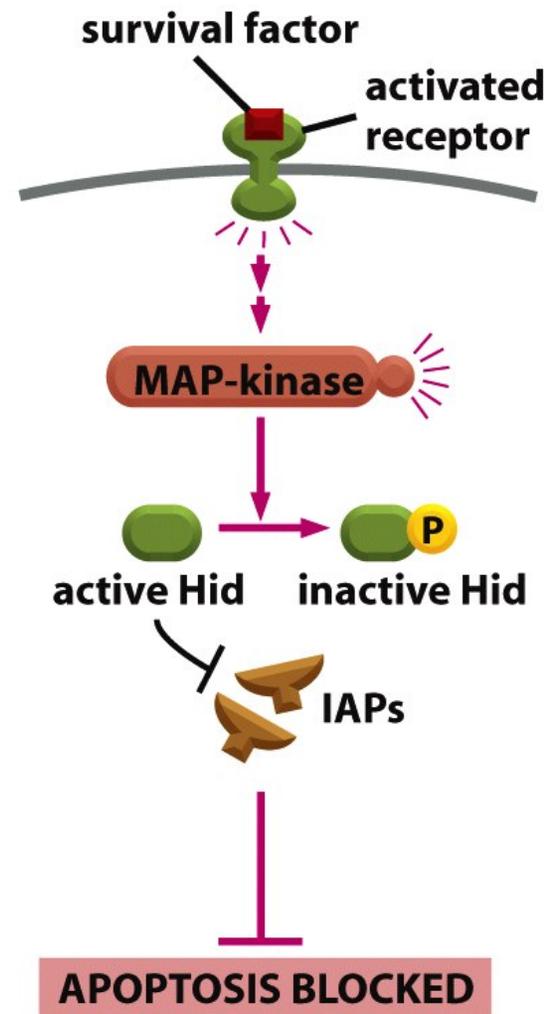
(A) **increased production of anti-apoptotic Bcl2 protein**



(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.

