



Itzel García Ortiz

Q.F.B Hugo Nájera Mijangos

APOPTOSIS

Biología Molecular

PASIÓN POR EDUCAR

4°

“A”

Comitán de Domínguez Chiapas a 19 de mayo de 2024.

APOPTOSIS

La homeostasis es la capacidad que tiene el cuerpo para mantener y regular sus condiciones internas (Claude Bernard), de manera más técnica Walter B. Cannon concreta esta definición para *describir los mecanismo que mantienen constantes las condiciones del medio interno de un organismo, a pesar de las oscilaciones en el medio externo.*

La muerte celular es parte de estos mecanismos homeostáticos, por medio de este se controla la cantidad y calidad de las células en nuestro organismo, basado en un ritmo de proliferación/muerte que va variando dependiendo del tejido. Existen diferentes tipos de muerte celular, que se pueden clasificar de acuerdo a los aspectos moleculares que estas presenten, estas pueden ser no programadas/accidentales o programadas y dentro de estas últimas pueden o no presentar la característica apoptótica. La muerte celular no programada se activa como reflejo de daños físicos en comparación a la muerte programada que da inicio a partir de señales moleculares específicas. La apoptosis entra dentro de la clasificación de muerte celular programada apoptótica.

La apoptosis es tipo de muerte celular, considerada también como una muerte natural fisiológica; es desencadenado por condiciones fisiológicas o patológicas sin pérdida de niveles de ATP, debido a que el mismo requiere de energía para llevar a cabo el proceso, se resalta como un proceso ordenado y controlado donde las células se autodestruyen o “suicidan” como mecanismo homeostático-protector ante células no deseadas, dañadas o desconocidas a través de cambios morfológicos y bioquímicos pero con las principales características de que se realiza sin provocar daño tisular inmediato ni reacciones inflamatorias a las células vecinas. Mantiene su principal función en procesos biológicos como lo es el desarrollo embrionario, la morfogénesis de órganos y tejidos, el sistema inmune y el envejecimiento del organismo (Varela, M. 2016)

El proceso apoptótico se puede resumir bajo 4 pasos encadenados (Adolfo Elena, G. (s.f)):

- 1) El inicio o activación bajo consignas de muerte disparadas por señales intra o extra celulares,
- 2) El paso de ejecución de la célula por activación de proteasas intra-celulares,
- 3) El desarrollo y fagocitosis del cuerpo apoptótico por otras células vecinas y
- 4) La degradación del cuerpo apoptótico dentro de los lisosomas de las células fagocíticas; tal proceso está caracterizado bioquímica y morfológicamente por un aumento brusco en la densidad intracelular; hay salida rápida y selectiva de fluidos de iones intracelulares mediada por transportadores iónicos (Cl, K, Na), también ocurre un incremento moderado pero sostenido de Ca, el retículo endoplasmático se dilata, forma vesículas, la membrana no se destruye pero se fusiona con las vesículas del retículo para la expulsión del contenido celular al medio extracelular, el núcleo pasa por picnosis y cariorexis (condensación de la cromatina por acción de endonucleasas endógenas y fragmentación en oligonucleosomas), el volumen celular disminuye, la afección se da en células únicas, en las características bioquímicas el daño al ADN se da en fragmentos repetidos, requiere de la expresión de genes normalmente y la activación enzimática es necesaria en este proceso. La estimulación para el inicio apoptótico está relacionado con la detección de ligandos

inductores de muerte, ácidos nucleicos, ROS, mediadores inflamatorios, toxinas y fármacos.

Los elementos involucrados en el proceso apoptótico;

INICIO

Receptores, que pueden clasificarse en dos grupos; 1) los que al activarse siempre conducirán a la muerte de la célula (Fas, TNF), y 2) los que la sobreactivación es la que puede llegar a conducir a la muerte de la célula (receptores de Glutamato, Trombina y Canales iónicos dependientes de voltaje).

- La proteína Fas, se enlaza con FADD= activando caspasas 8 y 10.
- Receptor para TNF se une con complejos TRADD = recluta moléculas de señalización y activa factores de transcripción (rara vez activa procesos de apoptosis; sx de proteínas bloqueada)

Rutas de señalización, como segundos mensajeros son el Ca y los ROS (especies reactivas del oxígeno) como los más estudiados, estos conducen a:

- Disfunción de organelos citoplasmáticos (mitocondria y retículo endoplásmico)
 - Translocación Ceramina a mitocondria= ↓ potencial de transmembrana + formación de poro de permeabilidad transitoria
- Regulación de la actividad enzimática (quinasas, fosfatasa, lipasas, proteasas)
 - ↑ de Ca = activación de enzimas

Pero también están factores de transcripción (p53) y oncogenes (c-myc, familia de bcl).

- Proteína p53 (guardián del genoma), activación por daño en el ADN. Inhibe la entrada a la fase S en el ciclo celular. Mecanismo inductor a la muerte celular= desconocido/ puede estar mediado por ↑ en la síntesis de Bax.
- Bcl-2 (familia de oncogenes); favorecedores de supervivencia celular (Bcl-X y Bcl-2); estimuladores al suicidio celular (Bid, Bad, Bax)
- C-myc (protooncogén) la sobreexpresión genera un estímulo apoptótico.

FASE DE DECISIÓN (post recepción de señal de muerte), sobrevive o muere.

Organelo fundamental: mitocondria.

- Alteración de permeabilidad = poro → Liberación del contenido intramitocondrial (Citocromo C, inductor de apoptosis, fam. De caspasas)

FASE DE EJECUCIÓN (decisión de muerte)

Degradación de proteínas y de la cromatina = Proteólisis

Proteasas implicadas:

- Caspasas
 - Productoras de citosinas (1, 4, 5 y 13)
 - De Señalización (2, 8, 9 y 10)
 - Efectoras de muerte (3, 6 y 7)
- Calpínas
- Granzima B
- Proteosoma

Dependiendo del origen del estímulo apoptótico, las señales desencadenarán el proceso mediante:

- Extrínseca que involucra a ligandos endógenos
 - TNF, Fas o DR5 → act. Caspasa 8
- Una vía intrínseca, no dependiente de un receptor (mitocondrial)
 - Radiación, Hipoxia etc. = desregulación mitocondrial = poro → liberación citocromo C y proteína Smac/Diablo → act. Caspasa 9
- Señalización de linfocitos T citotóxicos.
 - Activación PD-1 → liberación perforinas y granzimas: actúan en: cel. Infectadas con virus o tumorales
 - Perforinas = poro + ingreso de granzimas.
 - Granzima B → act. Caspasa 10.

Las tres vías convergen en la activación de la caspasa 3, quien está involucrada en el proceso de fragmentación del ADN, degradación del citoesqueleto, formación de grupos apoptóticos y la expresión de ligandos para cel. Fagocíticas.

La apoptosis es un mecanismo esencial para el mantenimiento de la homeostasis y funcionamiento adecuado del organismo. Se caracteriza por ser un proceso ordenado y controlado que en su manera fisiológica permite la regulación en número y calidad de células mediante la eliminación selectiva de estas mismas. Este proceso da inicio mediante señales intra o extra celulares; fisiológicos, asociados a daño celular, ambientales etc. Dependiendo del estímulo, la apoptosis puede ser extrínseca (mediada por ligandos) o intrínseca (mediada por la disfunción mitocondrial). Las vías convergen en la activación de caspasas, que actúan sobre el DNA y otras estructuras nucleares y citoplasmáticas, llevando así a la destrucción de la célula mediante la formación de cuerpos apoptóticos que posteriormente serán fagocitados sin generar mayor alteración a células vecinas. Las características morfológicas que destacan de este proceso es la disminución del volumen celular y que la membrana celular no se destruye, lo que permite llevar el proceso sin reacción de inflamación.

BIBLIOGRAFÍA

UNAM. (s.f). Homeostasis. <http://www.facmed.unam.mx/Libro-NeuroFisio/FuncionesGenerales/Homeostasis/Homeostasis.html>

Martínez, J. (2018). La muerte celular: un proceso indispensable para la vida – Ciencia UANL. <https://cienciauanl.uanl.mx/?p=7517>

Adolfo, Elena. G. (s.f) Mecanismos de muerte celular: apoptosis y necrosis. https://www.anestesia.org.ar/search/articulos_completos/1/1/284/c.php

Dubin, M, Stoppani, A. (2000) Muerte celular programada y apoptosis. Función de las mitocondrias. Centro de Investigaciones Bioenergéticas, Facultad de Medicina (UBA-CONICET), Universidad de Buenos Aires https://www.medicinabuenosaires.com/demo/revistas/vol60-00/3/v60_n_3_p375_386.pdf

Jordán, J. (2003, June 1). Apoptosis: muerte celular programada. *Offarm*. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-apoptosis-muerte-celularprogramada-13049112>

Rojas, M., Salmen, S., & Berrueta, L. (2009). Muerte celular programada: I. Activación y mecanismos de regulación. *ResearchGate*. https://www.researchgate.net/publication/228788121_Muerte_celular_programada_I_Activacion_y_mecanismos_de_regulacion

Peñas, P. F., Ríos, L., Buezo, G. F., & García-Díez, A. (1998, January 1). Apoptosis. Revisión de mecanismos moleculares e implicaciones en Dermatología. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. <https://actasdermo.org/es-apoptosis-revision-mecanismos-moleculares-e-articulo-13003274>

Carranza-Aguilar CJ, Ruiz-Quiñonez AK, González-Espinosa C, Cruz-Martín-del-Campo SL. Tipos de muerte celular y sus implicaciones clínicas. *El Residente*. 2020; 15 (3): 97-112. <https://dx.doi.org/10.35366/95960>

Khan Academy. (s.f.). Homeostasis (artículo) | <https://es.khanacademy.org/science/ap-biology/cell-communication-and-cell-cycle/feedback/a/homeostasis>