



Jorge Morales Rodríguez

Q.F.B. Hugo Nájera Mijangos

Ensayo

Biología Molecular

Cuarto

“A”

Comitán de Domínguez Chiapas a 21 de mayo del 2024

APOPTOSIS

La Apoptosis es un proceso de muerte celular programada fundamental para un organismo. Durante el desarrollo Embrionario la apoptosis regula el crecimiento celular y tisular, mientras que en un organismo adulto ayuda a mantener constante la cantidad de células que componen un órgano o tejido. Una de las características de la apoptosis es que la membrana celular no se destruye, impidiendo la salida del espacio extracelular del contenido de la célula. En un proceso inflamatorio los Linfocitos T Citotóxicos Activados expresan proteínas inductoras de la apoptosis como el ligando de FAS, estas señales externas son captadas por las células blanco mediante receptores, como la proteína FAS, conocidos como receptores de muerte, los que al ser activados desencadena la Vía Extrínseca de señalización. Este ligando trimérico al interactuar con su receptor FAS conlleva a la oligomerización del receptor. Los receptores de muerte poseen también un dominio intracelular denominado "Dominio de muerte", el proceso de trimerización del receptor lleva a la unión de proteínas adaptadoras como FAT en la región intracelular, el complejo FAS y FAT atraen a este sitio una Caspasa iniciadora inactiva llamada Pro caspasa 8 activada, producto de un corte proteolítico. En una visión de hoja interna de la membrana plasmática se observa la formación de varios de estos complejos dentro de la célula, las caspasas son un grupo de cisteína proteasa que median la ruptura de otras proteínas o de si mismas, en un residuo de aspartato de donde deriva su nombre. La proteólisis de pro caspasa 8 separa el predominio generando Caspasa 8, una nueva ruptura produce un fragmento grande y uno pequeño lo que se asocian para formar un tetrámero la Caspasa 8 activa, el proceso activación se amplifica por el gran numero de caspasa 8 que se activa, estas moléculas conllevan a muerte celular producto del procesamiento directo de otras proteasa de la misma familia, como la caspasa 3. La muerte apoptótica también puede ser desencadenada por señales intracelulares originadas por el estrés biológico, lo que provoca, una respuesta de la mitocondria activando la Vía Intrínseca de la Apoptosis, en ellas las proteínas de la familia de BCL-2 regulan la apoptosis ejerciendo su acción sobre la mitocondria. Las proteínas de la familia de BCL-2 se agrupan en 3 categorías; la Familia de las proteínas Anti-Apoptótica como BCL-2 y BCL-XL, la Familia de proteínas pro apoptóticas de tipo multidominio como BAX y BAK, y las proteínas pro apoptóticas de tipo BH3-only, como Dip, Puma y Bat. Señales intracelulares o intrínsecas pueden ser activas, por ejemplo, en condiciones en el DNA ha sido irreversiblemente dañado como el células irradiadas por luz ultravioleta, en este caso el factor de respuesta al daño, la proteína p53 reconoce la ruptura del DNA, se activa y une a promotores de genes que codifican para proteínas pro apoptóticas centinelas. Puma en el citoplasma interactúa con proteína pro apoptótica como

BAX, Bax se activa producto de un cambio conformacional insertándose en la membrana mitocondrial para formar un poro en la membrana externa de la mitocondria , esto permite la liberación de numerosas moléculas del espacio intermembrana , entre ellos el Citocromo C y otros promotores de apoptosis como SMAC DIABLO, la salida del citocromo c hacia el citoplasma es fundamental para la activación de apoptosis y constituye el punto de no retorno de la muerte celular. El Citocromo C una vez dentro en el citosol induce la formación de un complejo llamado "Apoptosoma" formado por la oligomerización de la proteína de tres dominios APAF-1. APAF-1, Citocromo C y ATP forman este complejo proteico que se ordena en forma de rueda, a través de unos de los dominios de APAF-1, el complejo se une a la pro caspasa 9, caspasa iniciadora activa por auto procesamiento proteolítico a la caspasa 9. La caspasa 9 lleva el procesamiento de caspasas efectoras como, la caspasa 3, desencadenando las últimas fases de la apoptosis. En condiciones como el cáncer la apoptosis está inhibida por la expresión de proteínas Anti-apoptóticas como, el BCL2, estas secuestran proteínas apoptóticas como Puma , impidiendo la activación de BAX y la apoptosis, de esta manera es el balance entre proteínas Pro y Anti-apoptóticas en la membrana mitocondrial, lo que determinará el destino final de una célula, si el balance favorece a BAX, esta formará poros en la membrana mitocondrial y se activará la salida del Citocromo C, ocasionando la muerte de la célula. En ciertas condiciones células en las que sea activado en la vía extrínseca, los receptores oligómerizados forman el complejo FAT y Pro caspasa 8, pero solo generan una cantidad total de caspasa 8 activa muy baja , en estos casos la caspasa 8 procesa proteolíticamente a la proteína BH3, de manera similar al mecanismo mostrado para Puma y provoca la apertura del poro mitocondrial y salida del Citocromo C, formándose el Apoptosoma que activará pro caspasa 9 y 3, en este caso la vía extrínseca , gatillada por receptores de muerte activa a la caspasa 3 indirectamente, a través de la vía intrínseca mitocondria. Uno de los blancos más importantes de la caspasa 3 es la proteína IKK α , inhibidora de un ADNasa localizada en el núcleo, la caspasa 3 entra al núcleo a través del poro nuclear y degrada a IKK α , liberando de este modo la ADNasa, la IKK α activa rompe al AND en fragmentos internucleosómicos, dañando irreversiblemente a la célula. Caspasa 3 en el núcleo también degrada la lámina nuclear, proteína que forma los intermedios que recubren por dentro la envoltura del núcleo, las caspasas 9 degradan esta matriz por ruptura proteolítica y esto ayuda a promover la condensación de la cromatina y la ruptura nuclear. Las Células en procesos de apoptosis se caracteriza por diferentes cambios morfológicos y bioquímicos como la; disminución del volumen celular, la compactación de la células y organelos junto a su fragmentación para formar los cuerpos apoptóticos, estos cambios producto de la degradación

del DNA genómico , el desmantelamiento de la lámina del núcleo y el desensamble del citoesqueleto son gatillados en gran parte por la caspasa 3 , por señales presentes en su membrana plasmática, estos cuerpos apoptóticos pueden ser eficientemente eliminados por vía fagocitosis y consecuentemente sus componentes son reutilizados por macrófagos o por células del tejidos adyacente. La apoptosis es un fenómeno altamente regulado por diversas vías muy complejas y por mecanismos promotores o inhibidores, la desregulación de este proceso resulta en la alteración de la homeostasis en los tejidos generando condiciones patológicas como, cáncer, autoinmunidad y muchas otras enfermedades.

REFERENCIAS:

Casadelvalle Pérez, I., (2018). Apoptosis: una muerte silenciosa. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas*, 37(1), 13-17.