



**Diana Citlali Cruz Rios**

**Q.F.B Hugo Najera Mijangos**

**Ensayo**

**Unidad 3**

**Biología Molecular**

**4° "C"**

## APOPTOSIS

Para comenzar con este ensayo es importante mencionar que la apoptosis es una muerte celular fisiológica, de igual forma podemos decir que es un proceso natural programado genéticamente, y que es controlado por mecanismos moleculares complejos, por lo que podemos decir, que la apoptosis es un programa metabólico que, activado, induce la muerte celular según secuencias estereotipadas, que culminan con la fragmentación de la célula y la digestión de sus fragmentos por fagocitos. El efecto fisiológico de ese programa es la eliminación de células decadentes o dañadas, sin liberar su contenido al entorno.

Ahora bien, para profundizar en el tema, es importante mencionar que la muerte celular programada (apoptosis) se produce cuando una célula muere por medio de la activación de un programa de suicidio si así lo queremos ver, es decir, una muerte interna bien regulado, por lo que la función de la apoptosis es eliminar las células no deseadas de una forma selectiva, con una mínima alteración de las adyacentes y del anfitrión, hay que destacar que la membrana plasmática de la célula continúa intacta, pero su estructura se altera de forma que la célula apoptósica se fragmenta y se convierte en una diana adecuada para la fagocitosis. La célula muerta se elimina rápidamente antes de que su contenido salga y, por tanto, la muerte celular por esta vía no desencadena ninguna reacción inflamatoria en el anfitrión, por lo que en resumen podemos decir que la apoptosis es un proceso ordenado donde el contenido celular se empaqueta en pequeños paquetes membranosos para que las células inmunitarias puedan eliminarlas con mayor facilidad.

En este proceso las células que experimentan apoptosis pasan por un proceso diferente y mucho más ordenado, donde se encojen y desarrollan protuberancias parecidas a burbujas o ampollas en su superficie, el ADN en el núcleo se corta en pedazos pequeños y algunos organelos de la célula, tales como el retículo endoplásmico, se descomponen en fragmentos. Al final, la célula entera se divide en pedazos pequeños, cada uno envuelto cuidadosamente en un paquete de membrana, por lo que dichos fragmentos liberan señales que atraen a células inmunitarias que fagocitan a dichos restos, tales como los macrófagos. Además, los fragmentos de la célula exhiben una molécula de lípido llamada fosfatidilserina en su superficie, esta generalmente se oculta en el interior de la membrana y cuando está en el exterior, deja que los fagocitos se unan y coman los fragmentos de la célula. Ahora bien, la muerte celular programada se puede inducir por señales extrínsecas o vías intrínsecas. Veamos cada una de ellas:

Vía intrínseca (mitocondrial), como su nombre lo dice en esta vía las mitocondrias desempeñan un papel destacado. Cuando aumenta la permeabilidad mitocondrial, el citocromo c, así como otras moléculas proapoptóticas, se liberan al citoplasma, la permeabilidad mitocondrial está regulada por más de 20 proteínas de la familia Bel, de estas se pueden dividir en tres grupos, los cuales son:

- Antiapoptóticas. Bel-2 y Bel-x son las dos principales proteínas antiapoptóticas responsables de la reducción de la permeabilidad mitocondrial.
- Proapoptóticas. Las dos principales proteínas proapoptóticas son Bax y Bak, formadoras de oligómeros, que se insertan en la membrana mitocondrial y crean canales de permeabilidad.
- Sensoras. Los generadores de estrés celular o la pérdida de señales de supervivencia se perciben a través de otros miembros de Bel ( Bim, Bid y Bad)

Ahora que sabemos esto, la activación de Bax-Bak, junto con la reducción de las concentraciones de Bel-2/Bel-x, es el incremento de la permeabilidad de la membrana mitocondrial, con salida de varias proteínas activadoras de caspasas. De este modo, el citocromo c liberado se une al factor activador de la apoptosis 1 (Apaf-1) para formar un gran complejo de apoptosoma multimerico, que activa la caspasa 9.

Y la segunda vía es la vía extrínseca, en esta los receptores de muerte son miembros de la familia del receptor del factor de necrosis tumoral, existe la formación de entrecruzamientos de estos receptores por ligandos externos, como el TNF o el ligando de Fas (FasL), el cual provoca su trimerización para formar lugares de unión para proteínas adaptadoras que sirven para acercar múltiples moléculas inactivas de caspasa 8. Es importante destacar que en esta vía enzimática puede inhibirse con una proteína bloqueante llamada FLIP, los virus y las células normales pueden producir FLIP para protegerse contra la muerte mediada por Fas.

Asi como la apoptosis tiene vías de señalización, también tiene fases en las cuales este proceso ira ocurriendo, y estas fases son:

1 Fase de inducción: Durante la fase de iniciación o de inducción, las células reciben el estímulo de muerte. La apoptosis puede ser inducida por diversos estímulos como son: Ausencia de factores de crecimiento, factores tróficos, glucocorticoides, radiaciones y y activación de receptores de muerte. La vía de activación es un tanto distinta de acuerdo al tipo celular, pero la respuesta en esencia es la misma, de acuerdo a los receptores de superficie celular que transmiten las señales de apoptosis y son activados por ligandos de

muerte específicos. Los receptores de muerte pertenecen a la superfamilia del receptor del FNT y el receptor del factor de necrosis neural, los receptores de muerte mejor caracterizados son Fas y TNFR, donde la interacción receptor-ligando (Fas/FasL) participa en procesos fisiológicos entre los que se incluyen la delección periférica de células T maduras, ahora bien la proteína FADD se une a través de su propio dominio efector de muerte a la procaspasa 8 que conduce a su activación. La caspasa es la responsable de activar a otras caspasas como la 9, en cuanto al TNF, los receptores de esta citocina se encuentran presentes en todas las células del cuerpo, activando el programa de muerte, en algunos tipos celulares el TNF puede inducir apoptosis por dos vías: la primera es a través de la asociación con el receptor de muerte y la subsecuente activación de la caspasa 8 y la segunda vía es al inducir cambios en el potencial de la membrana mitocondrial con la producción de radicales libres. El gen p53 denominado guardián del genoma regula los componentes de las respuestas de control de lesión en el ADN, por lo que el supresor p53 activa una serie de genes transcritos como p21, la proteína Gadd45 (que interviene en la reparación del ADN), así como Bax y Fas y reprime la expresión de bcl-2.

2 Fase efectora: en esta fase se producen cambios significativos en la función de las membranas mitocondriales, que se traducen en un incremento de la permeabilidad de las mismas, de igual forma se produce la apertura del poro de permeabilidad transitoria (PMPT). Estos efectos facilitan la salida de iones calcio de la matriz mitocondrial al citosol, el aumento en la producción de radicales libres del oxígeno, así como la depleción del GSH (glutatión reducido), del ATP y del ADP en la matriz mitocondrial. Como resultado de esos efectos, se produce el aumento del volumen mitocondrial que culmina en el estallido de la mitocondria.

Y finalmente ocurre la fase de degradación: Donde ocurre la salida de los factores apoptogénicos mitocondriales, liberados al citosol, sumados a los generados en el mismo citosol promueven la destrucción de las proteínas, del ADN, del ARN y de las membranas celulares lo cual provoca así la muerte celular. Algunas proteínas liberadas tienen capacidad para activar caspasas y nucleasas citosólicas, el citocromo c que junto con el factor Apaf-1, ATP y caspasa-9 forma el proteosoma, el citocromo c activa a la caspasa-3, que a su vez activa la endonucleasa nuclear, posterior a ello, las mitocondrias apoptóticas liberan una proteína activa denominada AIP, que también activa las endonucleasas independientemente del citocromo c, y por último, las proteínas mitocondriales intermembrana incluyen una ADNasa específica que degrada la doble hélice del ADN. Durante esta última fase, aparecen las características morfológicas y bioquímicas de la apoptosis, por lo que ocurre la

condensación de la cromatina, la fragmentación del ADN, la degradación masiva de proteínas esenciales, nucleolisis y finalmente citolisis.

## CONCLUSION

Para finalizar hay que destacar que la apoptosis en el cuerpo humano tienen la capacidad para eliminar las células que ya no deberían formar parte del organismo, ya que algunas células necesitan ser "eliminadas" durante el desarrollo; por ejemplo, el desprendimiento de las membranas interdigitales para la formación de los dedos, más sin embargo, hay que destacar que algunas células son anormales y podrían lastimar el resto del organismo si sobreviven, como las células con infecciones virales o aquellas que tienen daños en el ADN, por lo que las células en un organismo adulto pueden eliminarse para mantener el equilibrio, para dar lugar a nuevas células, por lo que podemos terminar este ensayo diciendo que la apoptosis es la clave para la función inmunitaria.

## BIBLIOGRAFIA

*Compendio de Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional, 9.ed., de Richard Mitchell, Vinay Kumar, Abul Abbas y Jon Aster.*