

MUERTE CELULAR

Dr. Miguel Angel Sosa Escudero, FCEN

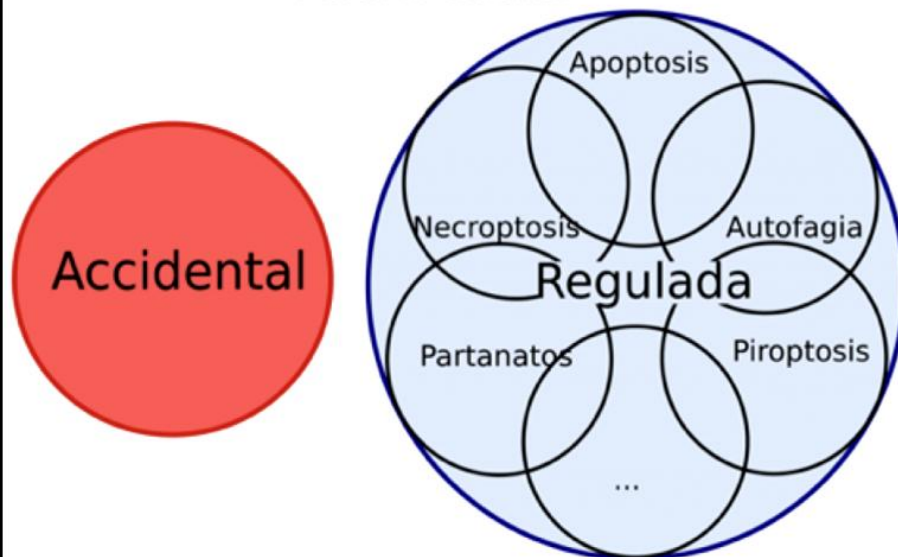
“Cada célula tiene un momento
para vivir y un momento para
morir”

Aproximadamente unas 3.000.000
de células /s mueren en un
organismo humano de manera
natural.

Apoptosis durante el desarrollo y homeóstasis de los tejidos



Muerte celular



Martínez-Torres et al., ciENCIA UANL, 2018

TEMA 11: Muerte celular programada. Receptores de muerte, factores inductores de la apoptosis. Vías apoptóticas y moléculas que participan.

Distintos tipos de muerte celular

Término	Definición
Necrosis	Muerte celular patológica antemortem
Autolisis	Muerte celular post-mortem
Apoptosis	Muerte celular programada antemortem
Autofagia	Muerte celular programada antemortem

“**Apoptosis** es un mecanismo físico empleado por la mayoría de los organismos para mantener la remodelación de tejido durante el desarrollo, la homeostasis de tejido, la remoción de células envejecidas y la eliminación de células con severos daños genéticos.”

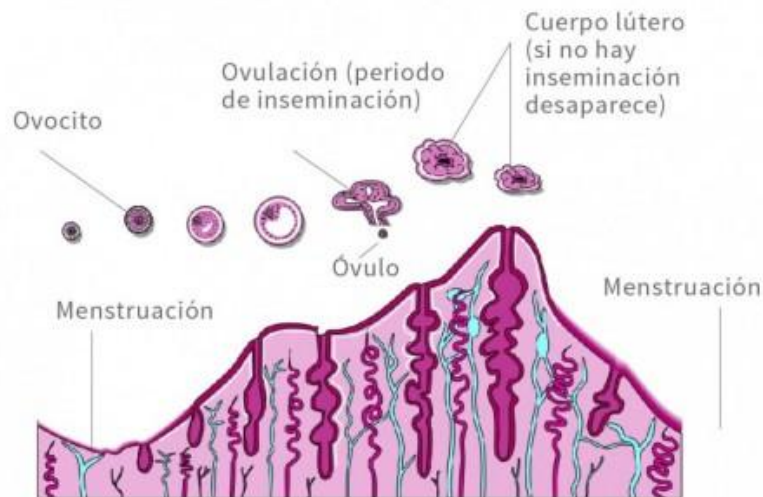
¿Por qué las células pueden entrar en apoptosis?

Para eliminar células en exceso

Para eliminar células que representan un peligro para la integridad del organismo



Hay apoptosis durante el ciclo endometrial



Para eliminar células que representan un peligro para la integridad del organismo

Células infectadas con virus, destruidas por los linfocitos T citotóxicos.

Células del sistema inmune, para prevenir que ataquen a los constituyentes propios del organismo. Los linfocitos T citotóxicos inducen la apoptosis en cada una de las distintas células del sistema inmune e incluso en ellas mismas. Enfermedad autoinmune: lupus eritematoso o la artritis reumatoide.

Células con DNA lesionado. A través de p53. .

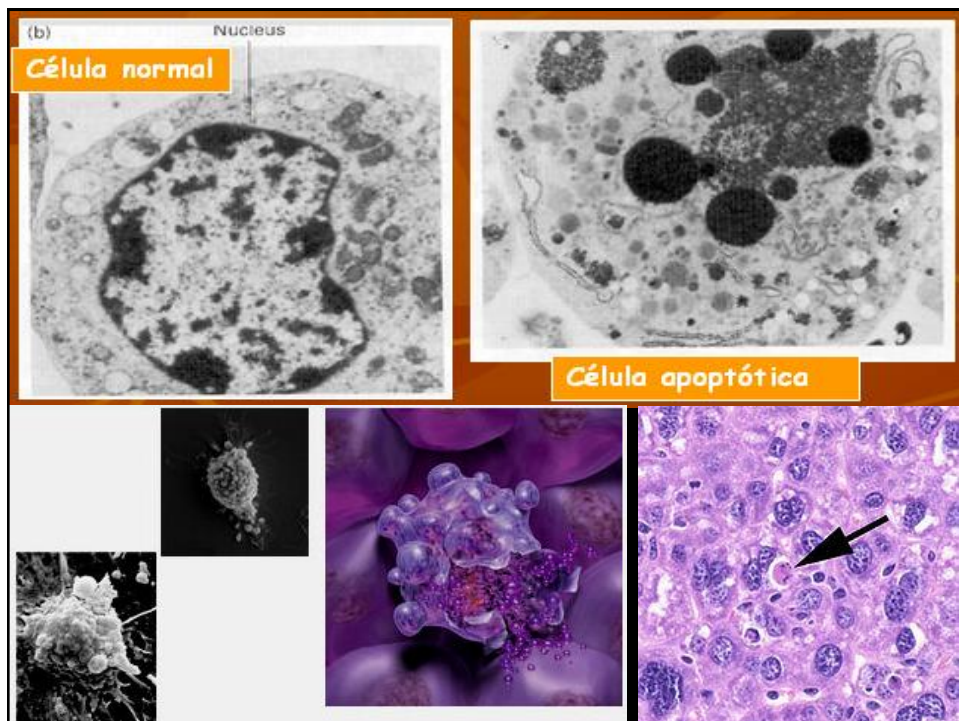
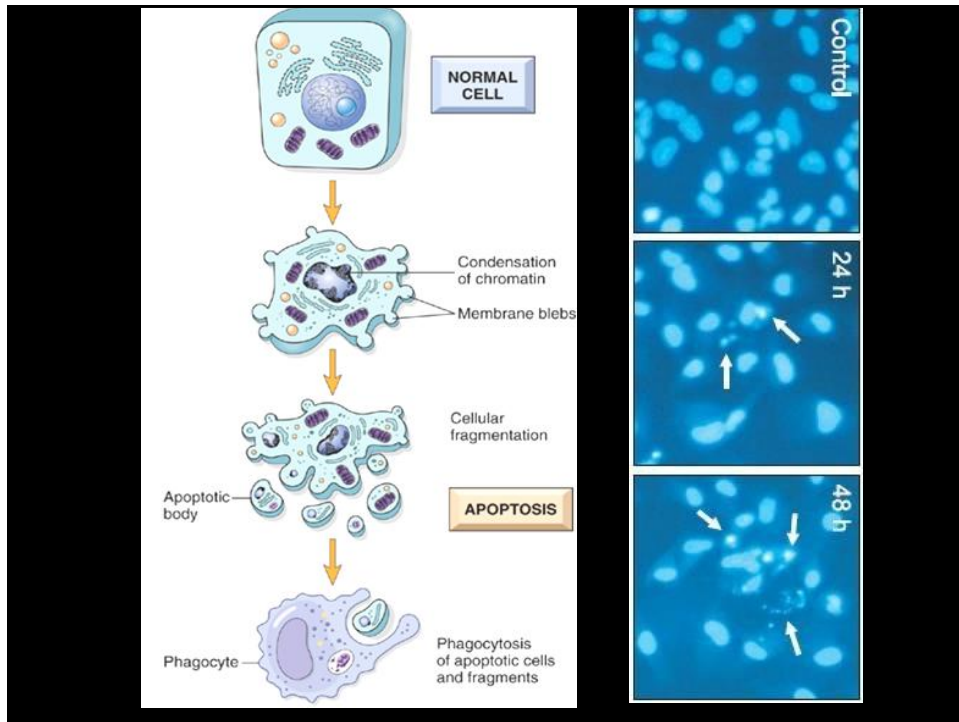
Células cancerosas. La radioterapia y la quimioterapia inducen la apoptosis en algunos tipos de cáncer.

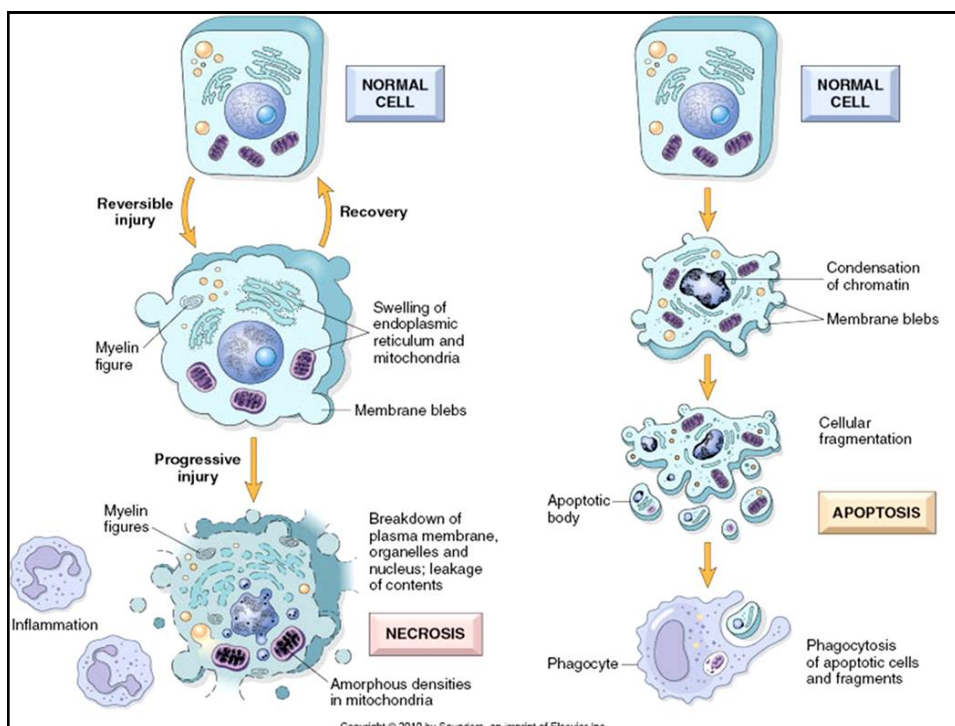
¿Cuándo se induce la apoptosis?

- Deja de recibir señales de supervivencia (Factores de crecimiento, hormonas etc..)
- Recibe señales de muerte (elevados niveles de oxidantes en el interior de la célula; lesión del DNA por oxidantes, luz ultravioleta, radiaciones ionizantes, fármacos quimioterapéuticos)

Las señales de muerte son recibidas por receptores específicos

Ligando Fas -----FasR
TNF α -----TNFR



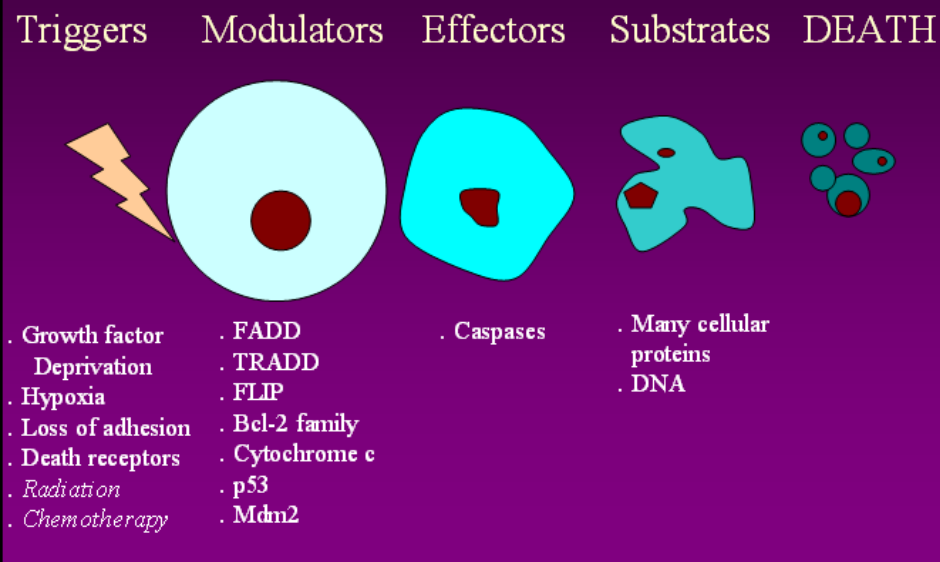


Diferencias entre apoptosis y necrosis.	Apoptosis	Necrosis (Oncosis)
Mecanismo	Programada genéticamente	Accidental.
Tamaño celular	Disminuye	aumenta
Membrana.	Se mantiene	Se rompe
Orgánulos.	Se preservan	Se desintegran
Fragmentación del DNA	Temprana fragmentos oligonucleosomales	tardía fragmentos grandes
Fragmentación celular	En cuerpos apoptóticos rodeados por membrana	Los contenidos de los orgánulos se liberan
Restos celulares	Son reconocidos y fagocitados	Inducen inflamación local.

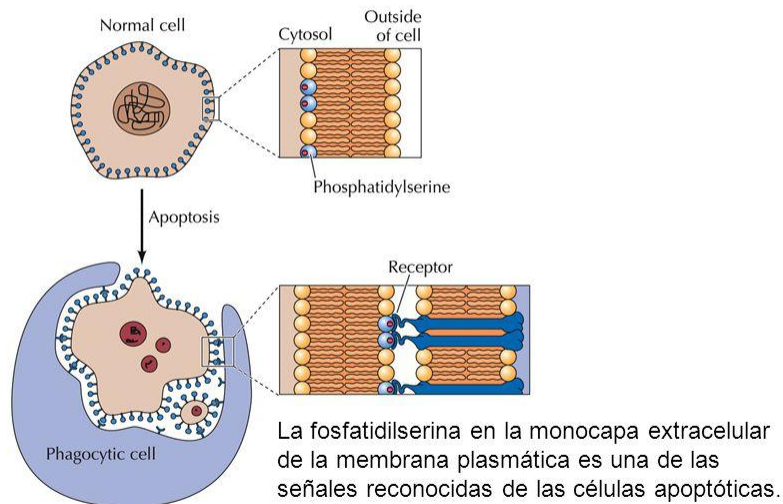
FUNCIONES DE LA APOPTOSIS

- 1) **Eliminación.** muerte celular vs. muerte del organismo. (La muerte de una célula preserva el buen funcionamiento del organismo)
- 2) **Desarrollo.** Esculpir partes del cuerpo. (En el desarrollo de los individuos son fundamentales las reorganizaciones morfológicas)
- 3) **Regulación del sistema inmune.** Supervivencia de la “mejor” célula
- 4) **Homeostasis** (número constante de células)

THE APOPTOTIC PATHWAY



FAGOCITOSIS DE LAS CÉLULAS APOPTÓTICAS



THE CELL 5e, Figure 17.2

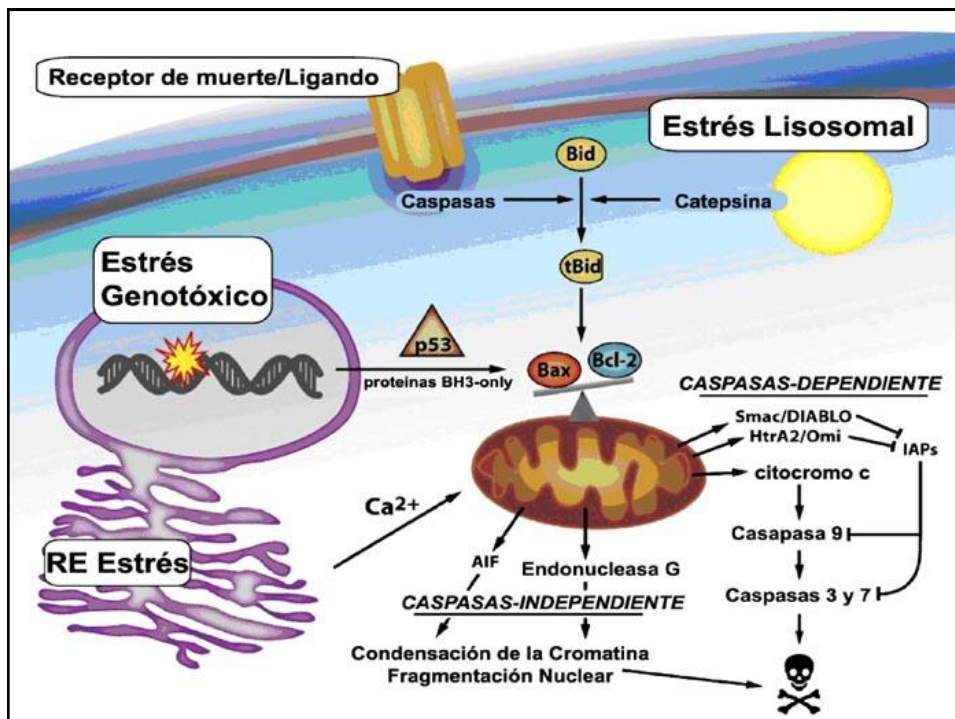
© 2009 ASM Press and Sinauer Associates, Inc.

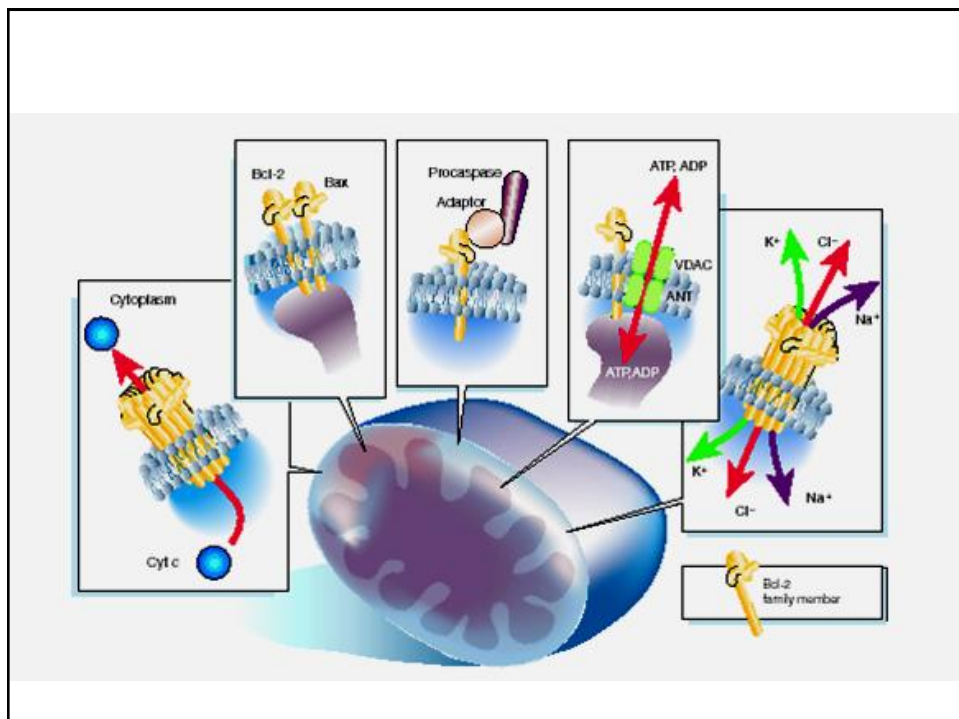
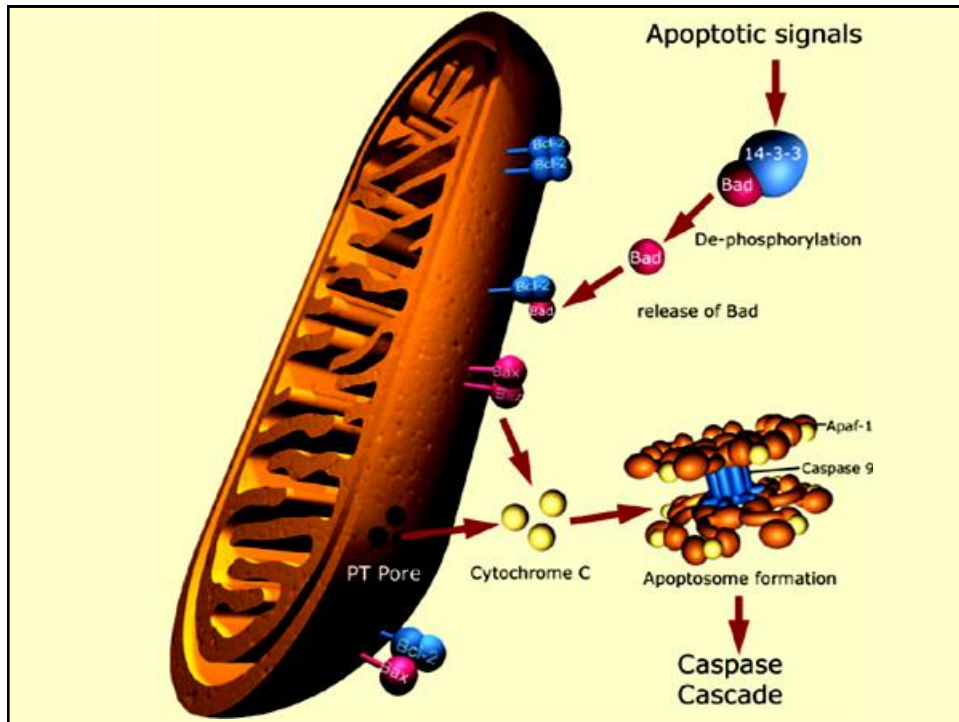
¿Qué hace que se inicie la apoptosis?, existen dos vías básicas

- **Señales internas**
 - Están implicadas las membranas mitocondriales, del retículo endoplasmático y de la envoltura nuclear.
 - Se trata de un balance entre las proteínas Bcl2 y Bax.
- **Señales externas**
 - Fas y el receptor de TNF (factor de necrosis tumoral) son receptores expuestos en la superficie de la célula que al ser estimulados producen la activación de la **caspasa 8** y se inicia el proceso de muerte celular.

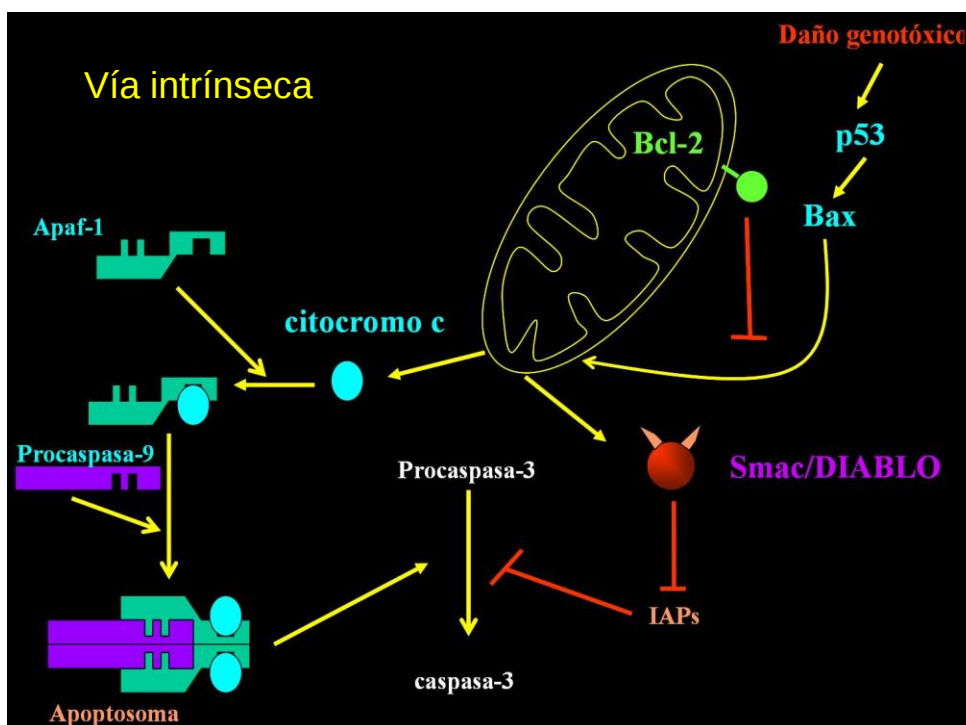
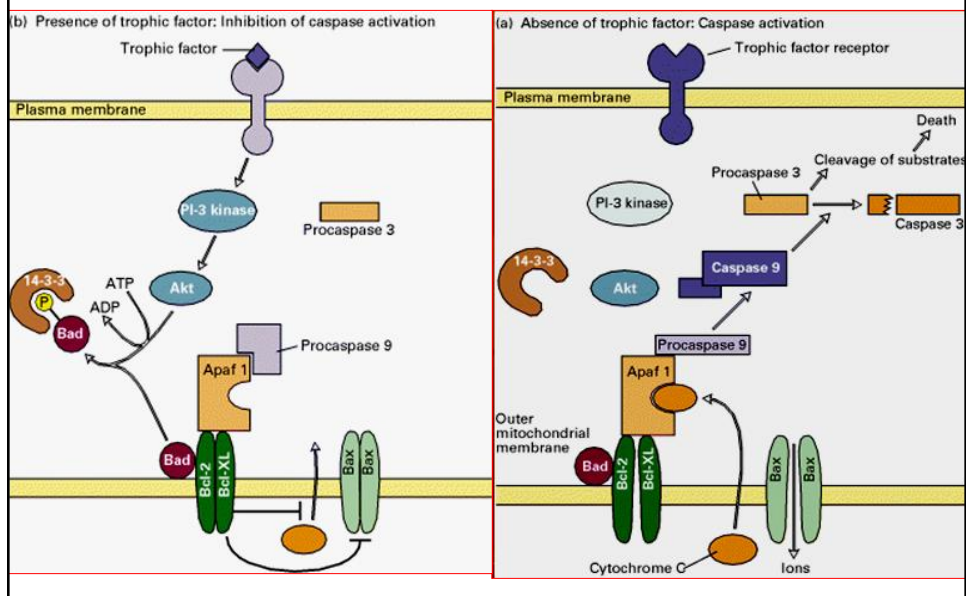
MAJOR PLAYERS IN APOPTOSIS

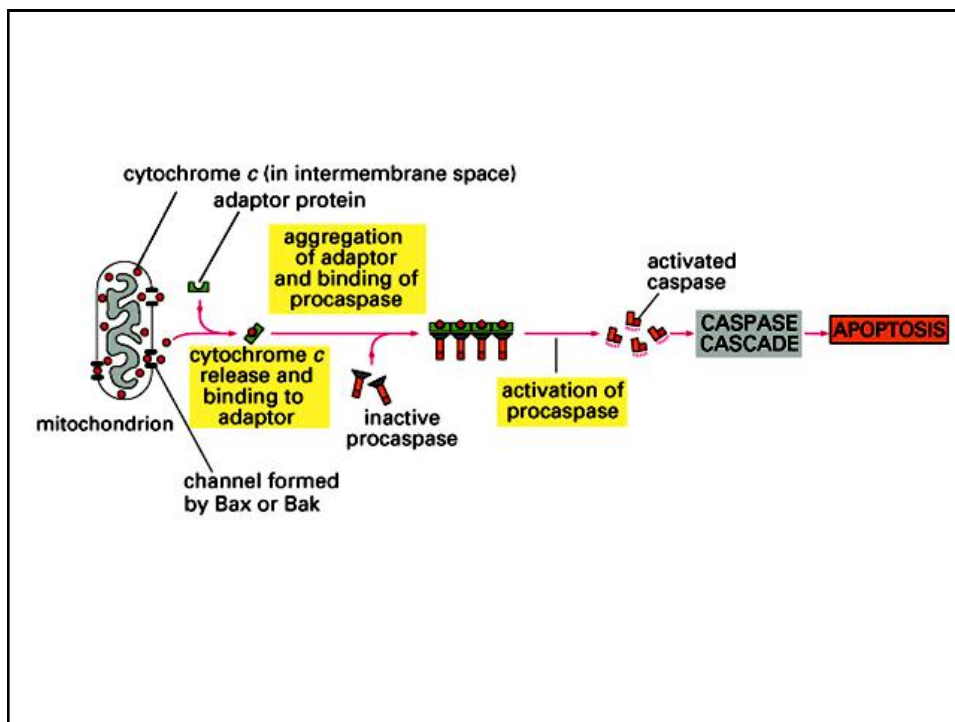
- Caspases
- Adaptor proteins
- TNF & TNFR family
- Bcl-2 family





factores tróficos en la vía intrínseca





¿Que moléculas favorecen la apoptosis y cuáles actúan en contra de la apoptosis?

MOLECULAS ANTIAPOPTOTICAS

Bcl-2

Bcl-xL

Ligando Fas

MOLECULAS PROAPOPTOTICAS

Caspasas.

Factor inductor de apoptosis

Endonucleasa G.

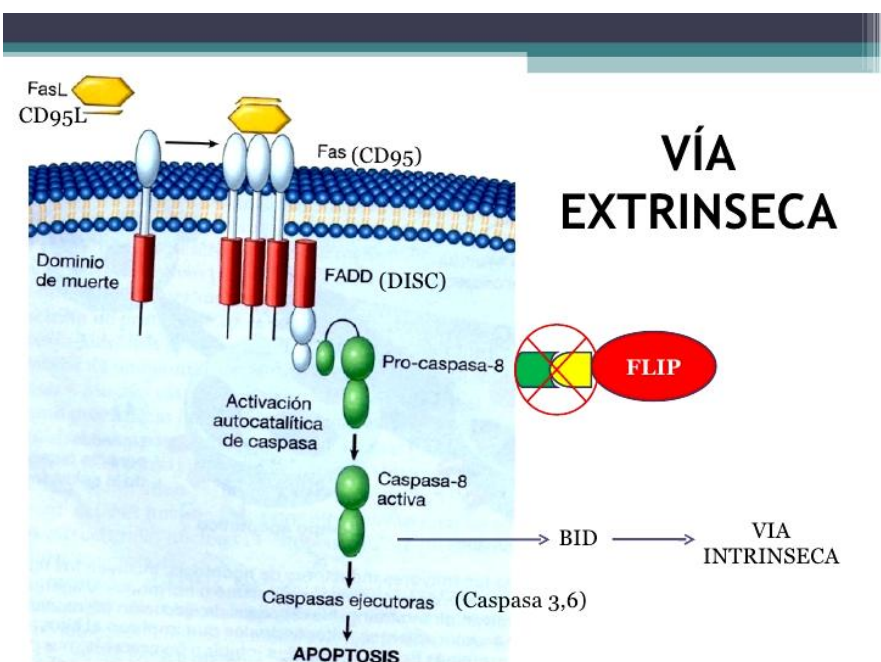
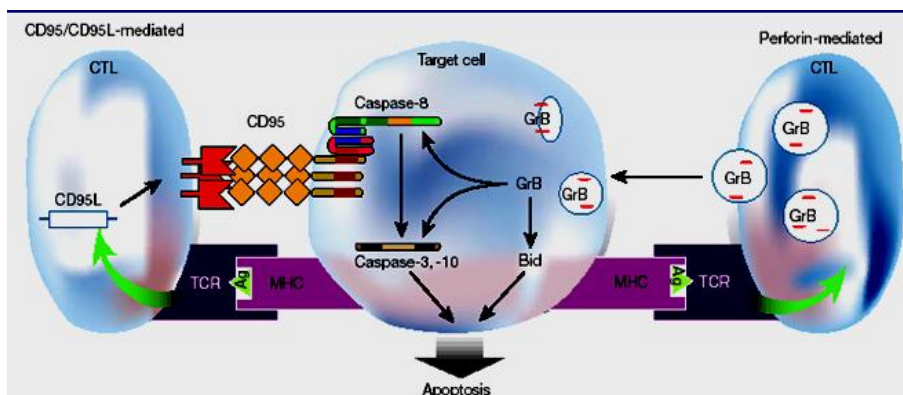
Bax

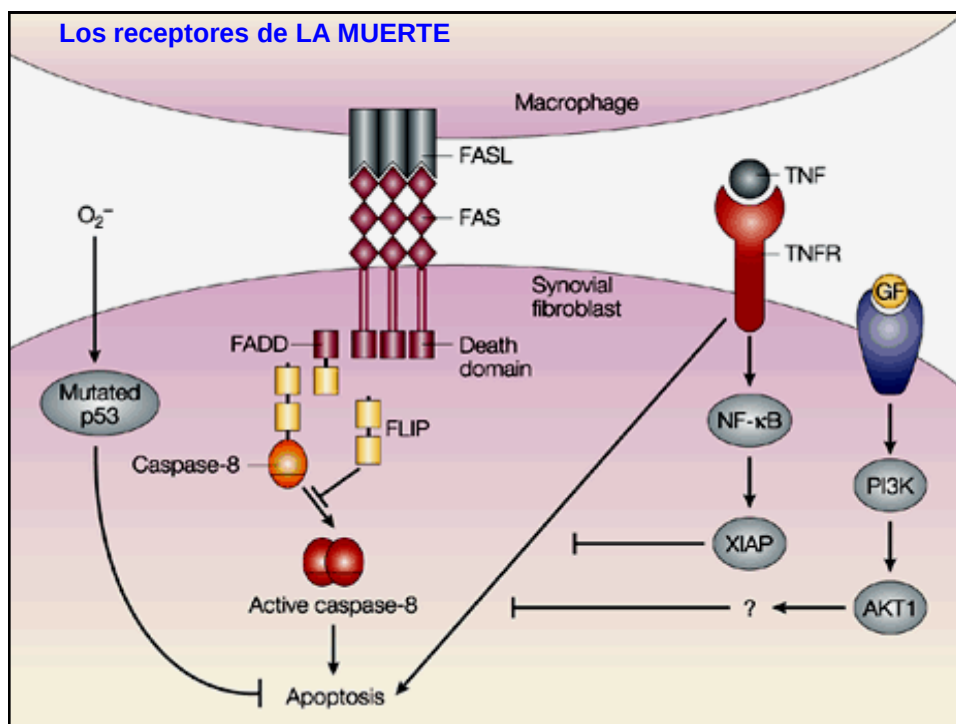
Bad

Bcl-xS

Factor de necrosis tumoral

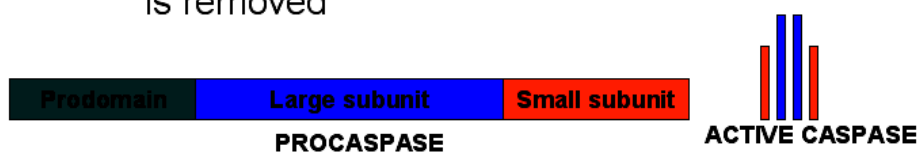
VÍA EXTRÍNSECA





The Caspase Family of Proteases

- Cysteine-**asp**artic acid-specific proteases: high degree of substrate specificity
- Synthesized as “inactive” caspase precursors (procaspases)
- Precursors cleaved into small and large fragments, then the N-terminal pro domain is removed

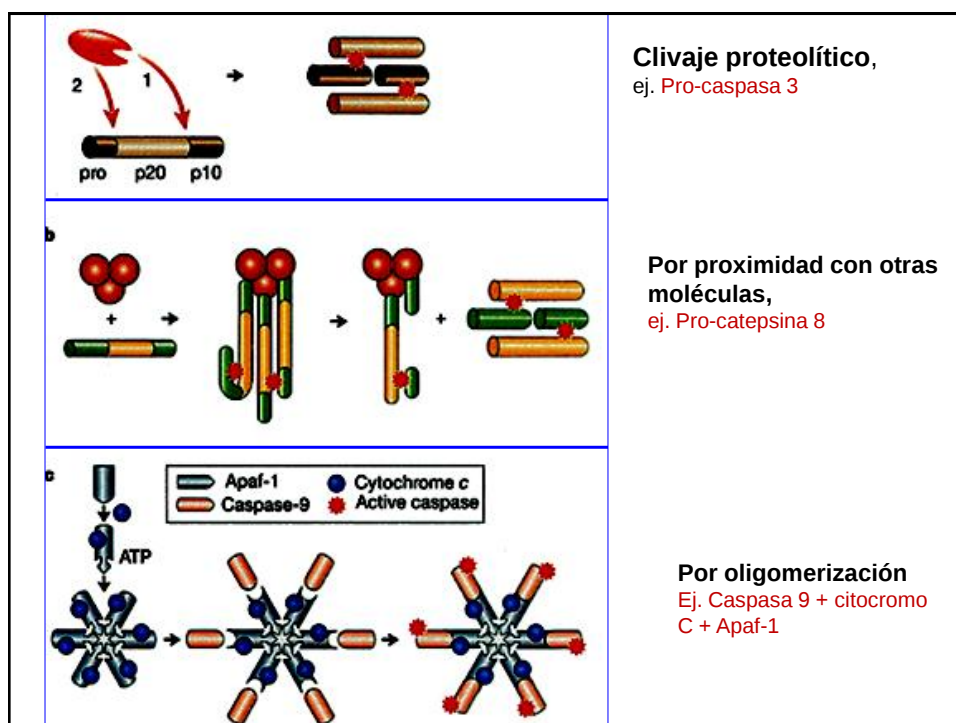
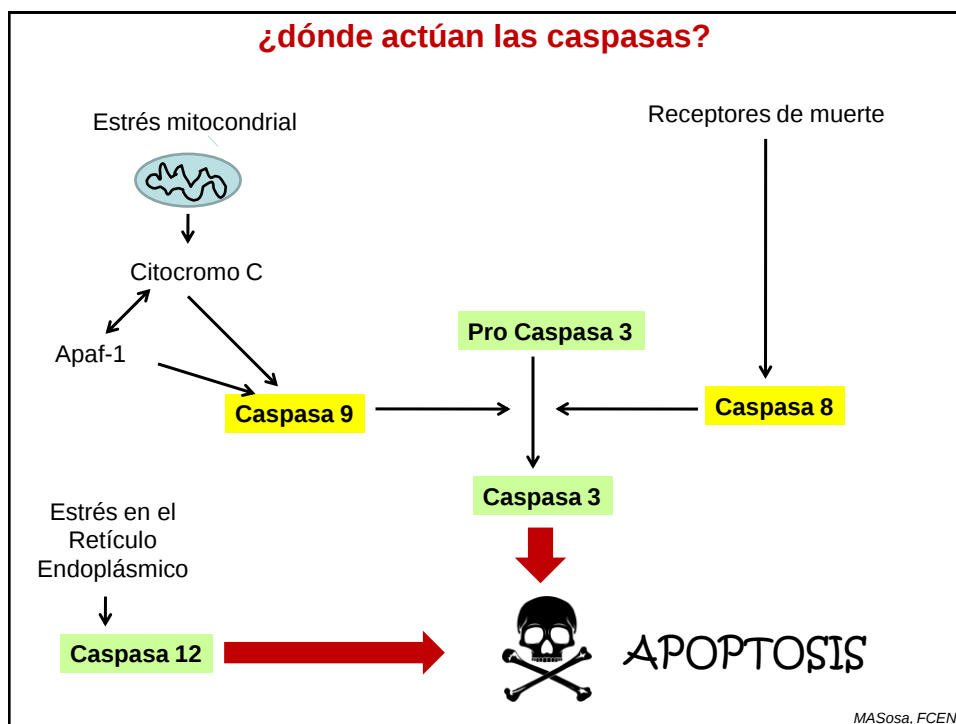


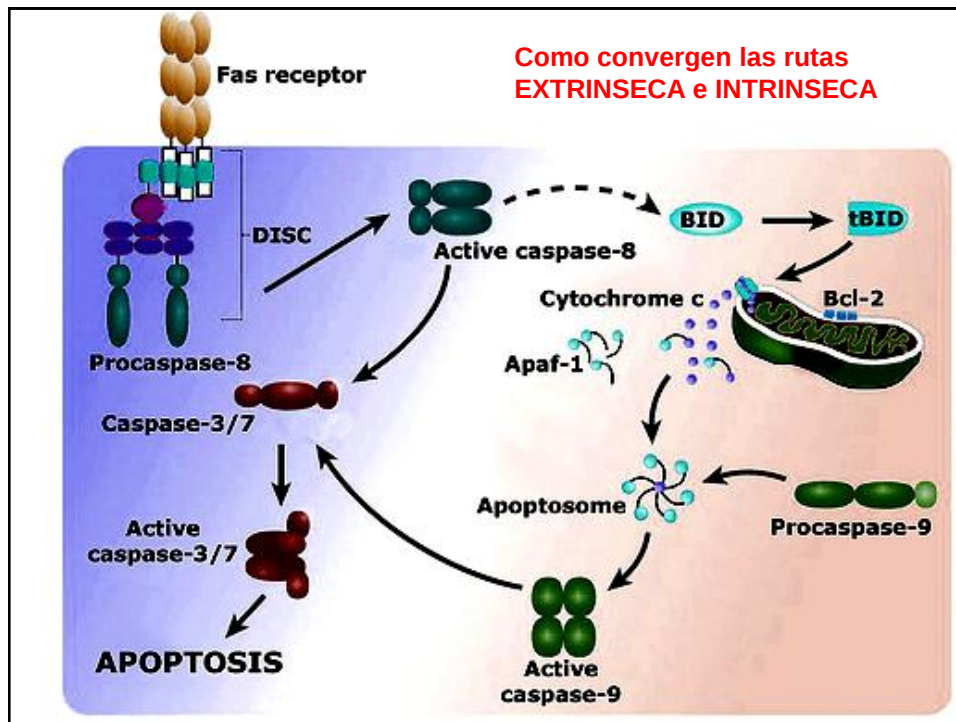
[The Caspase Cascade]

- Initiator caspases:
 - Caspase 8, 10 (mitochondria independent); Caspase 9 (mitochondria dependent)
 - Substrates are other caspases
- Executioner caspases:
 - Caspase 3, 6, 7
 - Substrates are proteins whose degradation results in observed apoptotic changes

¿Cuáles son las actividades de las caspasas efectoras?

- cortar contactos con células vecinas,
- reorganizar el citoesqueleto,
- activar las endonucleasas (fragmentación del DNA),
- desensamblar las láminas nucleares (condensación),
- expresar señales de fagocitosis (fosfatidilserina)
- activar proteínas específicas para preparar a la célula para el cese de las funciones metabólicas.

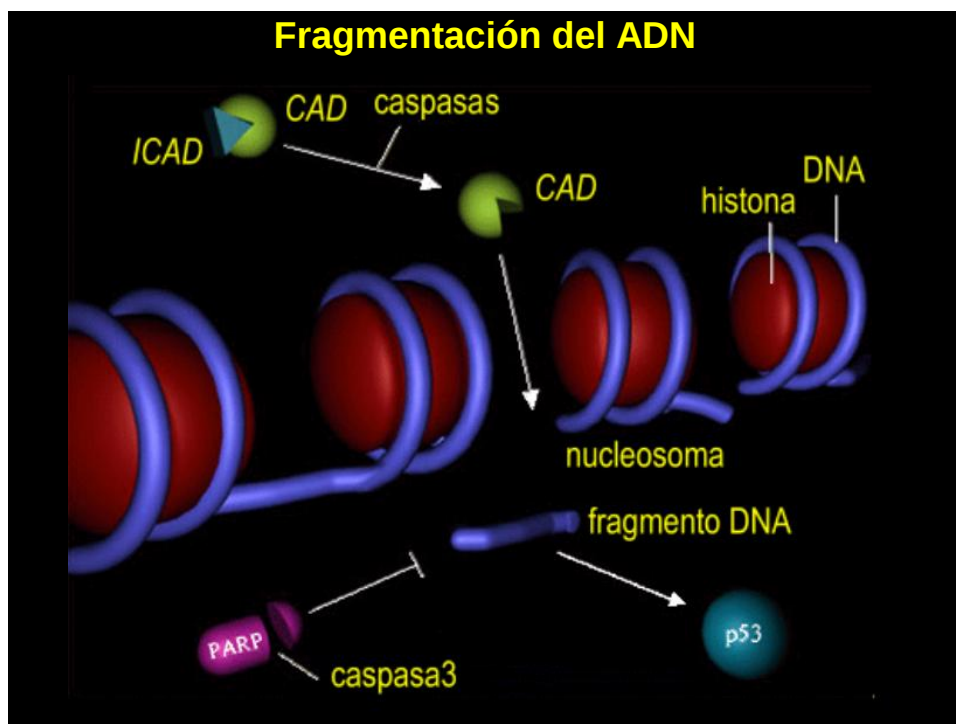




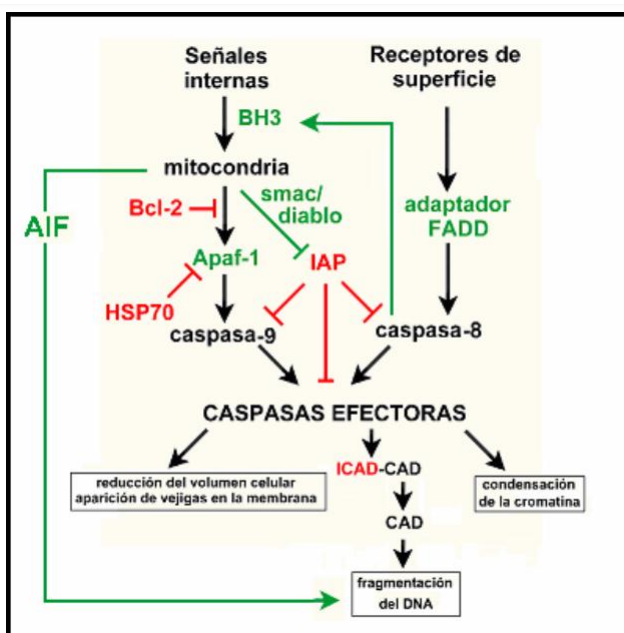
Como actúan las caspasas?

- Inhibición de ADNasa
 - Fragmentación del ADN nuclear
- Ruptura de las laminas nucleares
 - Fragmentación del núcleo
- Fragmentación de proteínas del citoesqueleto
 - Destrucción del citoesqueleto
 - Disociación de membrana celular

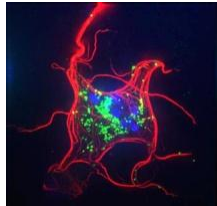
FRAGMENTACIÓN CELULAR



Las células están protegidas de cascadas apoptóticas prematuras



Una red de **microtúbulos** actúa como una **barrera física** que previene que las caspasas alcancen el cortex celular e impiden el clivaje de proteínas que participan en la integridad de membrana, lo que permite la correcta homeostasis iónica, el status bioenergético y una alta externalización de fosfoerina (PS) para un eficiente clearance por macrófagos.



Oropesa-Avila et al., Cell Death & Disease, 2013

Tejido sano



