

Apoptose

## Apoptose ou morte celular programada / necrose

- células ativam um programa de morte intracelular e matam a si mesmas de uma maneira controlada;
- Células apoptóticas possuem morfologia específica:
  - células menores e condensadas,
  - citoesqueleto colapsado
  - o envelope nuclear desintegrado
  - cromatina nuclear condensada e fragmentada
- células apoptóticas tornam-se quimicamente alteradas e são engolfada por uma célula vizinha ou macrófagos;
- A célula é rapidamente eliminada, sem causar uma resposta inflamatória prejudicial;
- **Necrose celular** morte acidental de células animais em resposta a uma injúria aguda, como um trauma ou a falta de suprimento de sangue;
- Células necrosadas se expandem e explodem, liberando seus conteúdos sobre os vizinhos e provocando uma resposta inflamatória.

Apoptose

## Apoptose ou morte celular programada / necrose

- células ativam um programa de morte intracelular e matam a si mesmas de uma maneira controlada;
- Células apoptóticas possuem morfologia específica:
  - células menores e condensadas,
  - citoesqueleto colapsado
  - o envelope nuclear desintegrado
  - cromatina nuclear condensada e fragmentada
- células apoptóticas tornam-se quimicamente alteradas e são engolfada por uma célula vizinha ou macrófagos;
- A célula é rapidamente eliminada, sem causar uma resposta inflamatória prejudicial;
- **Necrose celular** morte acidental de células animais em resposta a uma injúria aguda, como um trauma ou a falta de suprimento de sangue;
- Células necrosadas se expandem e explodem, liberando seus conteúdos sobre os vizinhos e provocando uma resposta inflamatória.

## A morte celular programada elimina células desnecessárias

- células morrem quando a estrutura formada por elas não é mais necessária;
- a morte celular ajuda a regular o número de células;
- processo de controle de qualidade no desenvolvimento, eliminando células que são anormais, posicionadas incorretamente, não-funcionais ou potencialmente perigosas;
- a morte e a divisão celular devem ser finamente reguladas para assegurar que estejam em exato equilíbrio

Apoptose

## Apoptose ou morte celular programada / necrose

- células ativam um programa de morte intracelular e matam a si mesmas de uma maneira controlada;
- Células apoptóticas possuem morfologia específica:
  - células menores e condensadas,
  - citoesqueleto colapsado
  - o envelope nuclear desintegrado
  - cromatina nuclear condensada e fragmentada
- células apoptóticas tornam-se quimicamente alteradas e são engolfada por uma célula vizinha ou macrófagos;
- A célula é rapidamente eliminada, sem causar uma resposta inflamatória prejudicial;
- **Necrose celular** morte acidental de células animais em resposta a uma injúria aguda, como um trauma ou a falta de suprimento de sangue;
- Células necrosadas se expandem e explodem, liberando seus conteúdos sobre os vizinhos e provocando uma resposta inflamatória.

## A morte celular programada elimina células desnecessárias

- células morrem quando a estrutura formada por elas não é mais necessária;
- a morte celular ajuda a regular o número de células;
- processo de controle de qualidade no desenvolvimento, eliminando células que são anormais, posicionadas incorretamente, não-funcionais ou potencialmente perigosas;
- a morte e a divisão celular devem ser finamente reguladas para assegurar que estejam em exato equilíbrio

## Células apoptóticas são bioquimicamente reconhecíveis

- células apoptóticas possuem características morfológicas e bioquímicas distintas das células normais;
- mudança especialmente importante ocorre na membrana plasmática de células apoptóticas: “flip” de fosfatidilserina → sinaliza para células vizinhas e macrófagos a fagocitarem a célula morta e bloqueia a inflamação

Apoptose

## Apoptose ou morte celular programada / necrose

- células ativam um programa de morte intracelular e matam a si mesmas de uma maneira controlada;
- Células apoptóticas possuem morfologia específica:
  - células menores e condensadas,
  - citoesqueleto colapsado
  - o envelope nuclear desintegrado
  - cromatina nuclear condensada e fragmentada
- células apoptóticas tornam-se quimicamente alteradas e são engolfada por uma célula vizinha ou macrófagos;
- A célula é rapidamente eliminada, sem causar uma resposta inflamatória prejudicial;
- **Necrose celular** morte acidental de células animais em resposta a uma injúria aguda, como um trauma ou a falta de suprimento de sangue;
- Células necrosadas se expandem e explodem, liberando seus conteúdos sobre os vizinhos e provocando uma resposta inflamatória.

## A morte celular programada elimina células desnecessárias

- células morrem quando a estrutura formada por elas não é mais necessária;
- a morte celular ajuda a regular o número de células;
- processo de controle de qualidade no desenvolvimento, eliminando células que são anormais, posicionadas incorretamente, não-funcionais ou potencialmente perigosas;
- a morte e a divisão celular devem ser finamente reguladas para assegurar que estejam em exato equilíbrio

## Células apoptóticas são bioquimicamente reconhecíveis

- células apoptóticas possuem características morfológicas e bioquímicas distintas das células normais;
- mudança especialmente importante ocorre na membrana plasmática de células apoptóticas: “flip” de fosfatidilserina → sinaliza para células vizinhas e macrófagos a fagocitarem a célula morta e bloqueia a inflamação

## A apoptose depende de uma cascata proteolítica intracelular mediada por caspases

- família de proteases que têm uma cisteína no seu sítio ativo e clivam
- suas proteínas-alvo em ácidos aspárticos específicos.
- Caspases: “c” para cisteína e “asp” para ácido aspártico
- Caspases: sintetizadas na célula como precursores inativos e são ativadas apenas durante a apoptose.
- Existem duas principais classes de caspases apoptóticas:
  - caspases iniciadoras: iniciam o processo apoptótico (monômeros solúveis e inativos no citosol)
  - caspases executoras: dímeros inativos que após clivagem por uma caspase iniciadora sofre rearranjo conformacional e assume uma forma ativa
- > 1.000 proteínas que são clivadas por caspases durante a apoptose:
  - clivagem das lamina nucleares provoca a degradação irreversível
  - clivagem da endonuclease inativa (iCAD) libera a endonuclease ativa (CAD) para fragmentar o DNA no núcleo da célula
  - clivagem do componentes do citoesqueleto e proteínas de adesão célula-célula
- dois mecanismos de ativação: via extrínseca e via intrínseca ou mitocondrial

Apoptose

## Apoptose ou morte celular programada / necrose

- células ativam um programa de morte intracelular e matam a si mesmas de uma maneira controlada;
- Células apoptóticas possuem morfologia específica:
  - células menores e condensadas,
  - citoesqueleto colapsado
  - o envelope nuclear desintegrado
  - cromatina nuclear condensada e fragmentada
- células apoptóticas tornam-se quimicamente alteradas e são engolfada por uma célula vizinha ou macrófagos;
- A célula é rapidamente eliminada, sem causar uma resposta inflamatória prejudicial;
- **Necrose celular** morte acidental de células animais em resposta a uma injúria aguda, como um trauma ou a falta de suprimento de sangue;
- Células necrosadas se expandem e explodem, liberando seus conteúdos sobre os vizinhos e provocando uma resposta inflamatória.

## A morte celular programada elimina células desnecessárias

- células morrem quando a estrutura formada por elas não é mais necessária;
- a morte celular ajuda a regular o número de células;
- processo de controle de qualidade no desenvolvimento, eliminando células que são anormais, posicionadas incorretamente, não-funcionais ou potencialmente perigosas;
- a morte e a divisão celular devem ser finamente reguladas para assegurar que estejam em exato equilíbrio

## Células apoptóticas são bioquimicamente reconhecíveis

- células apoptóticas possuem características morfológicas e bioquímicas distintas das células normais;
- mudança especialmente importante ocorre na membrana plasmática de células apoptóticas: “flip” de fosfatidilserina → sinaliza para células vizinhas e macrófagos a fagocitarem a célula morta e bloqueia a inflamação

## A apoptose depende de uma cascata proteolítica intracelular mediada por caspases

- família de proteases que têm uma cisteína no seu sítio ativo e clivam
- suas proteínas-alvo em ácidos aspárticos específicos.
- Caspases: “c” para cisteína e “asp” para ácido aspártico
- Caspases: sintetizadas na célula como precursores inativos e são ativadas apenas durante a apoptose.
- Existem duas principais classes de caspases apoptóticas:
  - **caspases iniciadoras**: iniciam o processo apoptótico (monômeros solúveis e inativos no citosol)
  - **caspases executoras**: dímeros inativos que após clivagem por uma caspase iniciadora sofre rearranjo conformacional e assume uma forma ativa
- > 1.000 proteínas que são clivadas por caspases durante a apoptose:
  - clivagem das lamínas nucleares provoca a degradação irreversível
  - clivagem da endonuclease inativa (ICAD) libera a endonuclease ativa (CAD) para fragmentar o DNA no núcleo da célula
  - clivagem do componentes do citoesqueleto e proteínas de adesão célula-célula
- dois mecanismos de ativação: via extrínseca e via intrínseca ou mitocondrial

## Receptores de morte na superfície celular ativam a via extrínseca e via intrínseca depende da mitocôndria

### Apoptose

- A ligação de proteínas de sinalização extracelular (ligante de Fas) a receptores de morte (receptor de Fas) na superfície celular dispara a via extrínseca da apoptose. Essa via depende de proteínas adaptadora e caspase-8 que formam o complexo de sinalização indutor de morte (DISC)
- via intrínseca depende da liberação no citosol de proteínas mitocondriais (citocromo c) mediado pela ação de proteínas efetoras da família Bcl2. O citocromo c liga-se a Apaf1 e CARD para formar o apoptossoma que recruta caspase-9

<https://www.youtube.com/watch?v=-vmtK-bAC5E>

<https://www.youtube.com/watch?v=DR8OHuxp4y8>

