

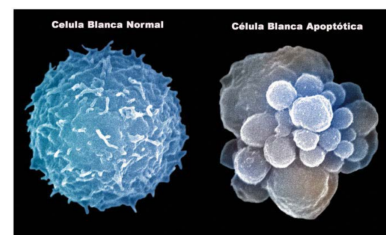
8. GAIA: APOPTOSIA

AURKIBIDEA

1. Heriotza zelularra
 - 1.1. Heriotza zelularra izaki plurizelularretan
2. Apoptosia vs nekrosia
 - 2.1. Apoptosia
 - 2.1.1. Zertarako da beharrezkoa apoptosia gorputzaren fisiologian?
3. Apoptosi prozesuaren asaldurek gaixotasunak dakartzate
4. Apoptosiaren prozesu zelularra
5. Gertakarien segida
 - 5.1. Zitoplasmaren kondentsazioa eta mintzaren uzkurketa
 - 5.2. Kromatinaren fragmentazioa eta kondentsazioa
 - 5.3. Nukleoaren fragmentazioa
 - 5.4. Zelularen besikulazioa
 - 5.5. Fagozitosia
6. Apoptosiaren eragile metabolikoak maila molekularretan
7. Apoptosiaren aktibazioa
 - 7.1. Apoptosia aktibatze bide extrinsekoa (kanpoko)
 - 7.2. Apoptosia aktibatze bide intrinsekoa (barneko)

1. HERIOTZ ZELULARRA

Apoptosia heriotz zelular programatua da. Zelulak hil egiten dira, edozein izaki bizidun bezala heriotz zelularra arrazoi desberdinegatik eman daiteke (kanpoko zein barneko eragileengatik) eta ezin da konpondu ez atzera egin.



- KANPOKO ERAGILEENGATIK. Kanpoko baldintzak haien bizitzarako egokiak ez direnean.
 - **Kanpoko baldintza fisiko-kimikoen aldaketak:** erredura (beroa), estres mekanikoa (zuntzen apurketa hipertentsioa dela eta, adibidez), erradiazioa, pH aldaketak (alkalinizazio edo azidifikazio prozesu intentsuak), oreka hidrosalinoaren aldaketa (ioien pilaketa)...
 - **Patogenoek eraginda.** Arrazoi biologiko batengatik; birusak, bakterioak, toxinak... Birusei dagokienez, zelulak kutsatu egiten dituzte, haien barruan ugaltzen dira eta ateratzerakoan zelulak lisatu egiten dira. Bakterioak direla eta, ekintza zuzenaren bidez zelula propioak hil egin ditzakete edota jariatzen dituzten toxinek eragin ditzakete zelularen heriotza.
 - **Substantzia kimikoengatik:** pozoiak...
- BARNE ERAGILEENGATIK. Baldintza propioak direla eta.
 - **Zahartzapena.** Zelulak zahartu egiten direnean, check point-etan ziklo zelularra aurrera eraman behar duten edo ez erabaki behar dutenean, momentu batean antzeman dezakete beraien baldintzak hurrengo belaunaldi

batera haien geneak pasatzeko edota ugaltzeko, ez direla egokiak. Horrek, alde batetik arriskuak sortarazi ditzake organismoarentzat, kaltetutako geneak hurrengo zeluletara transmitituz. Beraz, mekanismoak daude horrelako anomaliak daudenean zelula bere buruaz beste egitera bultzatzeko.

Hain kalte handiak egonik, hurrengo belaunaldira pasako diren zelulak ez dira bideragarriak izango; hil egingo dira. Beraz, ez dio organismoari merezi zelula horiek ugaltzea. Izan ere, hainbat baliabide behar izango ditu ugalketa emateko, eta zelula horiek azkenean ez dira funtzionalak izango eta hil egingo dira.

- **DNA kaltea.** Zahartzapenarekin lotuta dago.
- **Biziraupen faktoreen eza.** Organismo plurizelularretan, normalean, zelulak, nahiz eta berez bakoitzak ugaltzeko gaitasuna izan, ehunetan integratuta egonik, haien zatiketa eta ugalketa erregulatuta dago; kanpotiko seinale kimikoen bidez, ugaltzeko egiten dira. Kasu batzuetan, substantzia konkretu baten presentzia minimo bat behar dute haien bizitza mantentzeko.
- **Zelulak berak aktibatutako prozesuak.** Edozein arazo direla eta.

Apoptosiaz gain beste heriotz mota desberdinak daude. Zelula normal batek heriotzerako estimulua jasotzen du eta estimulu horren arabera prozesua desberdina izango da:

1. **Prozesu nekrotikoak** (kanpo eragile batek sortuak, zelularen mintzaren egitura galdu egiten da eta barneko osagaiak kanporatzen dira). Ustekabeko heriotz bat da, zelulak ez dauka inolako kontrol aktiborik heriotz prozesu horretan.
2. **Heriotz zelular programatua.** Zelulak barne baldintzengatik edo kanpotik datozen seinaleek eragiten diotelako, aktibatu egiten dute beren buruaz beste egiteko prozesua.

Horien artean, komunena, apoptosia da; gertakari segida nahiko konkretuez osatutako prozesua. Oso erregulatua da, erreakzio sistemen bidez. Normalean gene batzuen aktibazioa gertatzen da.

Hala ere, badaude beste heriotz zelular programatu batzuk. Hala nola, erantzun inmunean aktibatu egiten dira, kasu batzuetan, onkosi eta piroptosi prozesuak. Hauek T linfozitoek aktibatu egiten duten heriotz zelularrerako mekanismo ez-apoptotikoak.

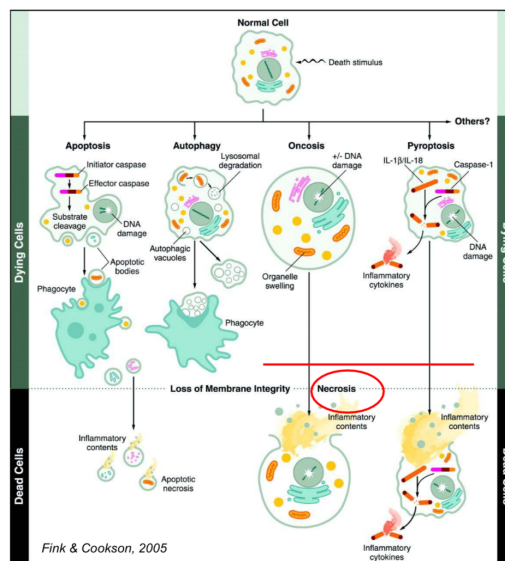
Badauzkate ezaugarri komun batzuk, baina ez dira guztiz apoptosiak. Besteak beste, inflamazio prozesuak aktibatu egiten direlako; eta normalean, apoptosian ez da inflamaziorik ematen.

3. **Autofagia.** Zelulak bere elementu propioak birziklatu egiten dituzte, baliabideak eskuratu ezin dezaketelako ingurunetik. Orduan, haien elementuen berrantolaketa egiten dute. Batez ere, gosete baldintzak daudenean, zelulek ezin dituzte baliabideak esploratu ingurunetik. Hori dela eta, zelulak haien elementu propioak (organuluak, proteinak...) birziklatzen hasi egingo dira funtsio primarioak zihurtatzeko; haien baldintza minimoak mantentzeko.

Hau ez da apoptosi bat, baina zelulak kontrolatzen duen prozesua da. Horregatik heriotza zelular programatuen barne agertzen da.

Apurketa ematen denean, kanpo eragile batek eraginda, prozesu inflamatorio bat

dugu; bertan nekrosia ematen da. Izan ere, zelularen barne osagaiak kanporatu eta horietako asko proinflamatorioak dira; sistema immunearen aktibatzaileak eta beraz, hantura erantzun bat sortaraziko dute.



1.1. HERIOTZA ZELULARRA IZAKI PLURIZELULARRENGAN

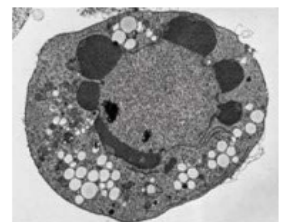
Organismo plurizelularretan, ehun espezializatuak dauzkaten heinean, garapen prozesuak beharrezkoak dira. Era berean, organismoaren konplexutasun funtzionala eta egitura handia denean, ehunen eta organoen arteko erregulazioak ere konplexutasun handiagoa du. Koordinazioa eta integrazioa beharrezkoak izanik. Hori dela eta, heriotza zelularren prozesua beharrezkoa izan daiteke, ehun, organo edota gorputzaren funtzionamendu fisiologiko egokirako.

2. APOPTOSIA VS NEKROSIA

APOPTOSIA (zelularen heriotza programatua)

- **Zelula zimurtu eta kondentsatu (deshidratazioa) egiten da.** Mintzak okupatzen duen bolumena murrizten da eta zelulak izar itxura hartuko du (ur galera ematean kontrolatua kanalen bidez). Orduan bolumena galdu eta zimur geratzen da.
- **Zitoeskeletoa eta gaineztadura nuklearren desantolaketa edo berrantolaketa bat emango da.** Gaineztaldura nuklearren fragmentazioa gertatzen da. Zati handitan besikulatuko da eta barruan, kromatina zatiak eramango ditu.
- **DNAREN zatikapen ordenatua ematen da.** DNA modu sistematikoan apurtu egiten da.
- **Permeabilitatea mantendu egiten da.** Zelula ez da lisatzen eta ioientzako iragazkortasun-tasak, maila batean, mantendu egiten dira. Mantendu egiten da barne ingurune hiposodiko bat eta kanpoan sodio gehiago; eta alderantziz. Ez da desagertzen substantzien elkartrukerako kontrol guztia.

APOPTOSIA

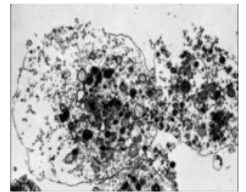


- **Fagozitosi prozesu bat emango da** (hanturarik gabekoa).
- **Ez da INFLAMAZIORIK emango.**
- **Energia (ATP) + Erregulatua:** Zelulak bere barne baliabideak (energetikoak) erabili beharko ditu heriotz prozesuak bideratzeko. Beraz, energiaren gastu bat emango da.
- **Ez da emango kalte tisular orokortu eta inespezifikorik.** Zelulak indibidualki hiltzen direnez, ez dago kalte orokortu bat aldameneko zelulen inguruan.
- **Geneek (partzialki) gidatutako prozesua emango da.** Prozesuaren parte bat kodetuta dago gure genomak. Zelulek badaukate apoptosia aurrera eramateko mekanismo genetiko konkretu batzuk; baldintza konkretu batzuetan aktibatzen direnak.
- **Orohar, prozesu fisiologikoa (onuragarria gorputzarentzat) da:** Baldintza normaletan apoptosia beharrezkoa da organismoaren homeostasia mantentzeko. Normalean, gorputzarentzat funtzio onuragarria bilatzen da.

NEKROSIA (bilatu gabeko heriotza)

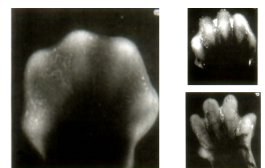
- **Zelula eta organuluak puztu egiten dira.** Hala nola, oreka osmotikoa mantentzeko sartu den urarekin. Horren ondorioz, zelula apurtu daiteke (plasmolisia).
- Horren ondorioz, **zelulen mintzak apurtu egiten dira.** Mintzen permeabilitatea edo iragazkortasuna ez da mantenduko eta zelulak "eztanda" egiten du (lisia deritzo), haren eduki guztiak kanpoko ingurunera askatzen. Hori dela eta, ez dago substantzien elkartrukerako kontrol selektibo bat.
- **INFLAMAZIOA** edo hantura-prozesua emango da hildako zelula egon den ingurunean.
- **Energia EZ da behar,** kanpoko eragile batek eragingo baitu zelularen heriotza. **Ez du erregulaziorik** izango, zelulak ez du aktiboki prozesua bideratuko. (ez du ATP-rik behar, prozesua guztiz **exergonikoa**)
- Kasu gehienetan **kalte tisularra emango** da. Izan ere, normalean, zelulak ez dira banan banan hiltzen. Nekrosi prozesu bat ematen bada, adibidez, kanpo eragile batek aldameneko zelula eta ehun guztiak modu inespezifikoan (modu ez selektiboan) eragingo ditu.
- **Inolako kontrol genikorik.** Geneek ez dute parte hartuko prozesuan. Ez dira azaltzen gene espezifikoak nekrosia gertatzeko, kanpotik datorren zeozer da.
- **Kaltegarria da organismoarentzat,** honek ez baitu prozesua kontrolatzen; aldiz, kanpo-faktoreek eragiten dute zelularen heriotza. Hori dela eta, ez dauka inolako onurarik gorputzarentzat (patologikoa da).

NEKROSIA



Lehen aipatu den bezala, apoptosia ezinbestekoa da zelularen hainbat prozesutarako, adibidez:

- GORPUTZAREN GARAPEN ENBRIONARIOAN
 - **Barrunbeen sorrera** (peritoneo, perikardioa...)
 - **Egitura anatomiko konplexuen garapenean** (hatzamarrak, *ikusi argazkia*)
 - **Soberako egituren deuseztapena.** Garapenean, eboluzioz, heredatu egin ditugun organo eta elementu batzuk; baina gero desagertu egin



behar direnak. Hasieran, garapenean, mantendu egiten dira, baina gero, desagertu egiten dira (zapaburuen buztanak)

- **Nerbio-sistemaren arkitektura osatzeko** (neuronen deuseztapena). Adierazgarriena haurtzaroaren bukaeran izaten da. Bertan, neuronen galera handi bat ematen da, beharrezkoa dena garunaren arkitektura funtzional bat izateko.

- ORGANISMO HELDUAN

- **Ehunen berriztapenerako.** Zelula batzuk hil behar izango dira beste berri batzuentzako lekua uzteko.
- **Egitura soberakinak deuseztatzeko** (ugatz-ehunak, esnea sortarazteko gaitasuna galdu)
- **Organoen tamaina mantentzeko**
- **Erreakzio inmunearen bukaera burutzeko** (linfozitoen kopuruaren murriztapena). Erreakzio inmunea ematerakoan, zelula inmuneen kopuruaren gorakada ematen da. Zelula horietako batzuk, kaltegarriak izan ahal dira; horregatik, murriztu egin behar dira.

T linfozito autoerreaktiboaren kontrola ematen da. T linfozitoak, gure zelula propioak ezagutzen dituzten zelula erasokorra dira. Hauek, ikasi egiten dute gure zelula propioak ez erasotzen.

Ikasi behar dute, alde batetik, patogeno baten aurka modu selektiboan haren aurka joaten, eta beste aldetik, gure zelula osasuntsuen aurka ez joaten.

Haien garapenean, linfozito klonak beste zelula inmunei batzuei lotuta hasten dira: **APC** (*células presentadoras de antígeno*). Hauek, bi gauza horiek erakutsi egingo dizkie.

Hala ere, prozesu horretan arazorik egonez gero, eta APC zelula horiek antzematen badute linfozitoek ez dutela ikasi gure zelula osasuntsuak errespetatzen, heriotz zelular programatuko prozesu batera induzitu egingo dira.

Linfotoak gure zelula osasuntsu baten aurka joaterakoan, gaixotasun autoinmuneak sortzen dira. Hala nola, lupusa.

- ZELULA KALTETUAK/KALTEGARRIEN EZABAKETA ESPEZIFIKOA

- Zelula autoerreaktiboak, minbizi-zelulak, mutazioak dituzten zelulak, G1-S faseen arteko kontrol-puntuan detektatutako zelula-akatsdunak, birusek kutsatutakoak...

GARRANTZITSUA: Heriotza zelular programatua eta apoptosia bi kontzeptu desberdin dira. Heriotza zelular programatua genetikoki programatuta gertatzen den heriotza da, eta apoptosia hau burutzeko gertatzen den prozesua da. Hala ere, beste prozesu batzuk egon daitezke.

3. APOPTOSIAREN ASALDURAK ETA GAIXOTASUNAK

3.1. APOPTOSI ESKASIAK

- **Minbizi mota ezberdinak.** Apoptosia galerazita edo gutxituta baldin badago minbiziaren ager daiteke. Ulertu behar da zelulen heriotz programatua eta apoptosia minbiziaren

eta zelularen proliferazioaren kontrako norabidea izango balitz bezala. Beraz, hauek prozesu paraleloen bidez, baina kontrako norabideetan, erregulatu egiten dira. Prozesu hauek ibilbide edo molekula gakoak elkarbanatu egiten dituzte. Aipatzeko, zenbait proteina, hala nola, proteina pro-apoptotiko batzuk. Proteina hauek kaltetuta daudenean minbiziak sortarazteko mekanismoak indartuta egongo dira, eta alderantziz.

Esan bezala, apoptosi gutxiren kasuan, zelulen proliferazioa handituta egon daiteke, eta horrek minbiziak sortarazteko arriskuak ekarriko ditu. Zenbait proteinen mutazioak ematen badira (p53, p21 edo proteina pro-apoptotikoak, besteak beste) zelula S fasera pasatuko da, DNA bikoiztu egingo du eta ibilbide guztia jarraituko du zatitu arte. Beraz, kalteak DNA mailan ez dira konponduko, eta hurrengo belaunaldi batera pasako dira. Hau dela eta, minbizia pairatzeko aukera gehiago emango dira hurrengo belaunaldian.

- **Gaixotasun autoinmuneak:** Lupusa, Artritis erreumatoidea, sarkoidosia... hurrenez hurren. Gaixotasun autoinmuneetan, linfuzito autoerreaktiboak ez badira kontrolatzen, sistemara pasatu egingo dira eta bertan gure zelula osasuntsuen kontra egin dezakete. Adibidez, lupusaren kasuan, gure linfuzito batzuk erasotu egiten dituzte gure endotelioko (odol hodietako paretak) zelulak. Horien aurka egiterakoan, ingurune desberdinetan prozesu inflamatorio lokalak sortzen dira eta honek gure ehunak kaltetzea eragiten du. Diabetes I-aren kasuan, bestalde, gure linfuzitoek β -zelulak, intsulina ekoizleak erasotu egiten dituzte. Hau dela eta, intsulina ekoizten duten zelula gabe geratzen gara.
- **Gaixotasun birikoak.** Birusez kutsatutako zelulak, partzialki, heriotz programatuaren bidez kontrolatu egiten dira. Linfuzito zitotoxikoek eta NK zelulek erasotu egiten dituzte biruses kutsatutako zelula propioak eta eragiten diete heriotz zelular programatua. Hau gertatuko ez balitz, birusen ugalketak aurrera egingo luke.

3.2. APOPTOSI HIPERAKTIBATUAK

- **Inmunoeskasia:** Linfuzitoak nahiz eta osasuntsu egon ez dira heldutasuna iristen eta beraz zelula inmuneen ekoizpen eskasa izango dugu.
- **Gaixotasun neurodegeneratiboak:** Gaixotasun hauen kausa bakarra ez da gehiegizko apoptosi bat izango, baina faktore bat izango da, gaixotasun hauen agerpenean lagundu egingo duena.
 - **Parkinson**
 - **Alzheimerra**
 - **AEA (ELA):** Nerbio sistema zentraleko neuronetan mielina zorroa ekoizten duten zelulen heriotza ematen da, oligodendroezitoetan zehazki.
- **Hezur mineko displasia:**
- **Lesio iskemikoak:** odol hodietako apurketak.

4. APOPTOSIAREN PROZESU ZELULARRA

- **Apoptosia** zelularen heriotzerantz bideratzen duen gertakari zelularren segida ordenatua da, denbora tarte mugatu batean ematen dena.
- Prozesu hau zelularen **lisirik gabe** gertatzen da, hantura prozesu orokorrik gabe.
- Hainbat **mekanismo genetiko** eta **entzimatikoen** bidez kontrolatuta eta koordinatuta dago. Hau da, proteina eta gene batzuk prozesu horretan funtzio konkretu bat izango dute.
- Aldaketa morfologiko zehatzak eta **adierazgarriak** eragiten ditu zelularengan
- **Kanpotik edota barnetiko seinale / baldintzen** bidez aktiba daiteke.
- Nahiz eta ehun bereko zelula askori gertatu aldi berean, zelula bakoitzarengan **prozesu indibidualizatua** da.

5. GERTAKARIEN SEGIDA

- Zelula-zelula interakzioak galdu eta zelula borobildu
- Zitoeskeletoan aldaketak (berrantolatu)
- Zitoplasma trinkotu (ur galera) eta bakuoloak eratu. Zelula uzkurtu.
- Organuluen kokapen perinuklearra (nukleoaren inguruan, bolumena jeitsi delako).
- Proteinen kondentsazioa
- Kromatina nuklearra kondentsatu* eta **zaticatu**
- Nukleoloaren desintegrazioa
- Nukleoaren tamaina murriztu, gaineztadura dilatatu eta **zaticatu** (mikronukleoen agerpena)
- Organuluen trinkotzea
- Mintza besikulatu eta **gorputz apoptotikoak** eratu
- Fagozitoek gorputz apoptotikoak fagozitzatu, hantura prozesurik sortu gabe.

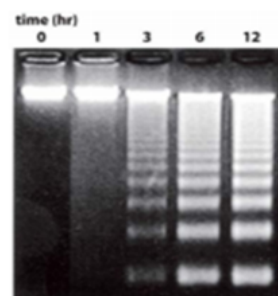
* kondentsazioa ez da kromosometan ematen den tolespenaren antzekoa. Baizik eta zaticapenaren ondorioz osmolaritatea nukleoaren barruan izugarri handitu egiten da, eta ezin dira kromatina zati horiek solbatatu, beraz hauspeatu egiten dira.

5.1. ZITOPLASMAREN KONDENTSAZIOA ETA MINTZAREN UZKURKETA

Zitoplasma trinkotu edo kondentsatuko da, ura galdu egiten duelako barneranzko garraio mekanismoa (poroak) blokeatuta dagoelako. Beraz, deshidratazioa gertatzen da (ur galera kontrolatuaren bitartez, zelularen apurketarik gabe).

5.2. KROMATINAREN FRAGMENTAZIOA ETA KONDENTSAZIOA

- **Kromatina nuklearra hasiko da kondentsatzen**, baina ez kromosomak antolatzeke moduan baizik eta fragmentatu, **zaticu** egiten da sistematikoki era kontrolatu eta ordenatuan: nukleoaren barneko osmolaritatea asko handitzen denez kromatina **hauspeatu**



edo **prezipitatzen** da, heterokromatina kumuluak egongo balira bezala (ez da heterokromatina ez dagoelako tolespenik baina antzekoa ikusi).

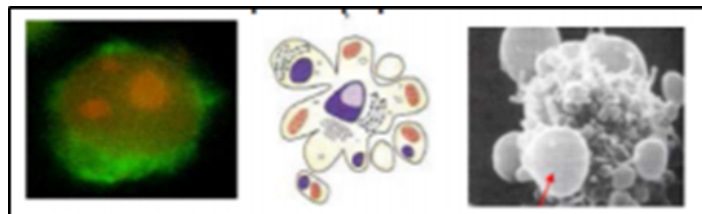
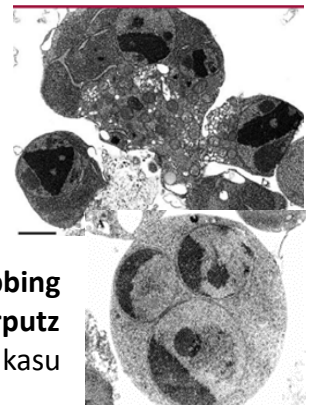
- Nukleoaren barnean **kromatinaren zatikaten** sistematikoa eta ordenatua emango da, eta honetan **CAD (Caspase Activated DNase)** izeneko proteinek (nukleasak) eragingo dute. Kaspasek CAD entzimak aktibatu egingo dituzte, DNA apurtuz 200 base pareetako zati anizkoitzetan.

Kaspasak apoptosiaren kontrolean oso garrantzitsuak diren proteasak dira. Hauek beste proteina batzuen zatiak moztu egiten dituzte, horrela aktibatuz. Izan ere, proteina batzuk erribosomatik irteterakoan oraindik inaktiboak dira. Beraz, moldapen ezberdinak pairatu behar dituzte aktibo bihurtzeko.

5.3. NUKLEOAREN FRAGMENTAZIOA (mikronukleoloen agerpena)

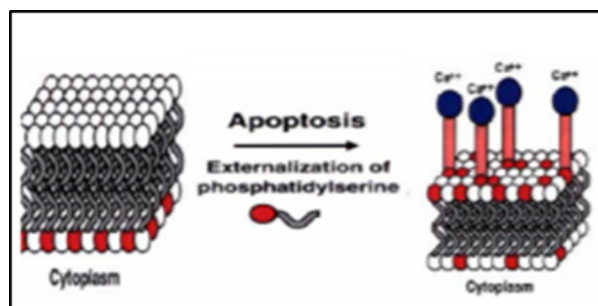
5.4. ZELULAREN BESIKULAZIOA (gorputz apoptotikoen agerpena)

- Organuluak trinkotuko dira (mitokondrioak eta erribosomak izan ezik)
- Zelula hasiko da “burbuil” prozesu batean → burbuilak, besikulak (**blebbing** edo zeiosi prozesua). Horren ostean zelula fragmentatu egingo da, **gorputz apoptotikoak** sortuz, azkenik fagozituak izango direnak. Fragmentuak, kasu batzuetan mikronukleoloak eramango dituzte haien baitan.



5.5. FAGOZITOSIA

Gorputz apoptotikoen mintzean gertatuko da **fosfolipidoen translokazioa**, hau da, **fosfatidilserina kanpora begira** geratu egiten da (normalean barne-geruzalipidikoan kokatzen da, zitosolari begira), eta honek makrofagoak esstimulatu egingo ditu (“eat me” seinalea) fagozitzatzeko.



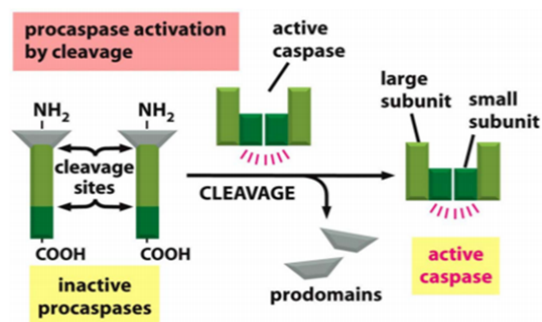
6. APOPTOSIAREN ERAGILE METABOLIKOAK MAILA

MOLEKULARREAN

6.1. KASPASAK

- Zisteinan aberatsa den eskualde errektibo bat dute.
- Beste proteinetan egindako mozketak aspartato aminoazido erresiduoetan egiten dituzte. Hau da, aspartatoak dauden puntuetan eragin ditzaken entzima ebakariak dira.
- 14 bat kaspasa desberdin ezagutzen dira
- Proentzima bezala ekoiztu daitezke. Erribosomatik irtetean inaktiboak dira, eta moztu beharreko domeinu bat daukate aktibatu ahal izateko. Beraz, prokaspasa bezala ekoizten dira eta mozketak gune desberdinak izango dituzte haien aktibitatea erregulatzeko. Beste kaspasa batek prodomeinu horiek moztean, aktibatu eta beste proteina batzuk mozteko ahalmena eskuratuko dute.
- Kaspasak gerarkizatuta daude:
 - Maila gorenean: apoptosiaren hasiera determinatu egiten duten kaspasak, beste kaspasa batzuk aktibatzeke gaitasuna izango dutenak: **hasierako kaspasak/aktibatzaileak (initiators)**. Hauek **8 eta 9. kaspasak** izango dira.
 - Bigarren mailakoak: iturri proteina desberdinak aktibatuko dituzte prozesu ezberdinak erregulatuz: **kaspasa eragileak (executors)**. Hauek **3, 6 eta 7. kaspasak** izango dira. Iturri

Adibide honetan ikusten da prokaspasa aktibatzean nola bilakatu diren kaspasa aktiboan.



APOPTOSI PROZESUAREN BESTE PROTEINA GARRANTZITSUAK

- **IAPs (Inhibitors of Apoptosis Proteins):** Apoptosiaren proteina **inhibitzaileak** dira, kaspasak inhibitzen dituzte ubikitinazio bidez. Horren ondorioz, degradatu egingo dira eta apoptosia atzeratu edo blokeatu egingo da.
- **BCL-2 familiako proteina anti-apoptotikoak (Bcl-2, Bcl XL...):** Apoptosiaren **inhibitzaileak** dira. **Euren aktibazioak apoptosia blokeatu egingo du.** Minbizietan gainespresaturuta ikusiko ditugu eta proliferazioaren eragileak izango dira.
- **BCL-2 familiako proteina pro-apoptotikoak (BAX, BAK, BID):** Apoptosiaren **bideratzaileak** dira.

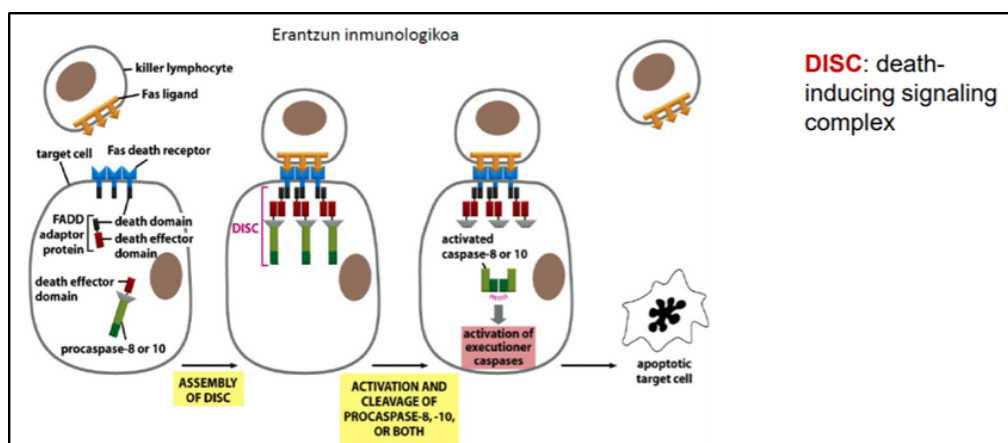
7. APOPTOSIAREN AKTIBAZIOA

7.1. APOPTOSIA AKTIBATZEKO BIDE EXTRINSEKO (kanpoko)

Fas ligandoa da adibide ohikoena. Fas ligandoa linfuzito zitotoxikoen haien mintzean daramaten proteina sorta bat da. Honen funtzioa Fas hartzailearekin (itu zelularen mintzean dagoen hartzaile espezifikoa) lotzerakoan, zelula hil egitea da. Honen helburua linfuzito zitotoxikoak birusez kutsatutako zelula erasotzea da. Izan ere, Fas hartzailea normalean zelula tumorelek edo birusek kutsatutako zelulek adierazten dute.

Beheko irudian ikusi dezakegun bezala, **Fas ligandoa** (laranjaz) iristerakoan lotu egiten da **Fas heriotz hartzailearekin** (urdinez) eta zitოსol mailan hainbat proteina akoplatu egiten dira, konplexu bat sortuz, DISC (death inducing signaling complex) izenekoa. DISC horri lotzen zaizkion azken elementuak kaspasak izango dira (8 eta 10. kaspasak). Beraz, hauek aktibatuko izaten dira, ondoren apoptosiaren beste kaspasa batzuk aktibatuko dira eta hortik prozesua bideratuta egongo da (prozesua desenkadatuko da).

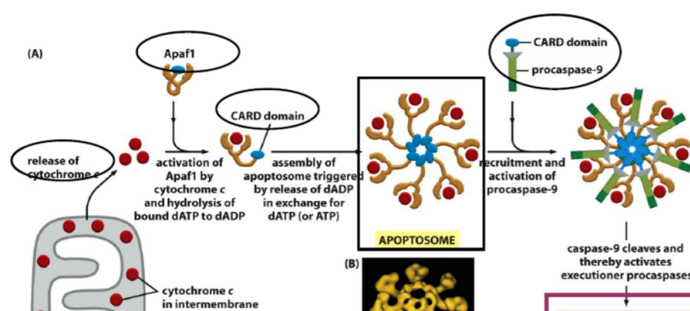
7.2.

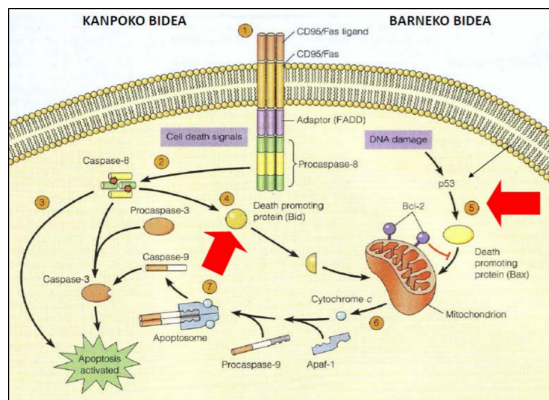
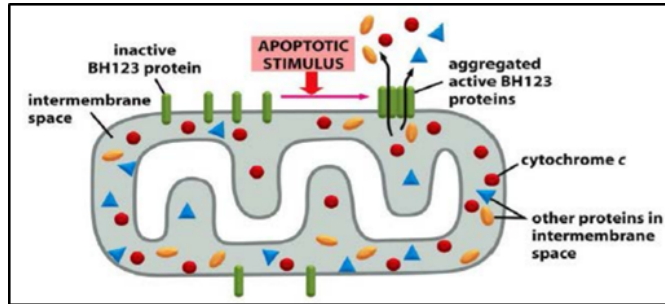


APOPTOSIA AKTIBATZEKO BIDE INTRINSEKOA (barnekoa)

Barneko seinale edo baldintza batek aktibatzen du: Erradiazioak, estres oxidatiboa, DNAren kalteak, **p53** edota antzeko geneen adierazpena... Mitokondrioetan eragin handia duen bidea da ("via de las mitocondrias" deitzen zaio baita ere).

Mitokondrioetan eragina izango du, izan ere, hemen FL2 familiako proteinek haien mintzaren inpermeabilitatea edo integritatea kontrolatzeko mekanismoak galdu egiten dituzte. Ondorioz, mitokondrioaren barnean dauden substantzia batzuk, haien artean **c zitokromoa** kanpora joaten dira. Proteina hauek apoptogenikoak dira eta zitოსoleko beste proteina eta kaspasa batzuekin interakzionatu dezakete, eta apoptosia aktibatu. C zitokromoa irten ondoren, Apaf1 izeneko proteina batekin lotu egiten da eta apaf1 horrek, beste apaf aktibo batzuekin batera, **apoptosoma** izeneko konplexu proteikoa sortzen du. Apoptosomak prokaspasa 9 → kaspasa 9 bezala aktibatuko du, horrela apoptosia eraginez.





Denak 3-kaspara joaten direla ikusi dezakegu irudian.