

MUERTE APOPTÓTICA EN *Drosophila melanogaster* Y EN VERTEBRADOS SUPERIORES*

Olivia Vázquez Martínez, Verónica Morales Tlalpan y Mauricio Díaz Muñoz

RESUMEN

La apoptosis o muerte celular genéticamente programada es un mecanismo crucial durante el desarrollo de los organismos, por el cual se eliminan células dañadas, infectadas o sin ningún destino en el organismo adulto. La falta de coordinación en el proceso apoptótico se asocia a la aparición de padecimientos como el cáncer, insuficiencia cardíaca, enfermedades autoinmunes e infertilidad. La apoptosis es un fenómeno evolutivamente conservado a lo largo de la escala filogenética. Estudios experimentales con organismos genéticamente menos complejos que el mamífero, como la *Drosophila*, han ayudado a dilucidar una gran parte de la vía apoptótica. En el presente trabajo se ofrece una panorámica de la importancia biológica de este proceso con base en la experimentación realizada en otros organismos experimentalmente más accesibles.

PALABRAS CLAVE: Muerte celular genéticamente programada, *Drosophila melanogaster*, mamíferos.

ABSTRACT

Programmed cell death or apoptosis is a crucial mechanism to eliminate damaged or infected cells, as well as cells that disappear during the embryonic development. Failure in the coordination of this process results in pathological consequences such as cancer, cardiac insufficiency, autoimmune diseases and infertility. Apoptosis is a phenomenon conserved along the evolutionary progression. The experimental studies in genetically less complex organism than mammals, have given insights into the molecules and events related to apoptotic pathways. We offer an overview about the biological importance of apoptosis, and point out that the most relevant information about this process is based in basic research done in more accessible organisms.

KEY WORDS: Genetically programmed cell death, *Drosophila melanogaster*, mammals.

GENERALIDADES DEL PROCESO APOPTÓTICO

La apoptosis es un fenómeno altamente complejo que se considera como una forma de muerte celular programada y que ocurre durante el desarrollo embrionario, en ejemplos de procesos homeostáticos en el organismo maduro, así como en ciertas patologías.

Apoptosis es un término derivado del griego y está conformado por 2 vocablos: apo - proveniente de y ptosis - que cae, por lo que de ma-

nera genérica hace referencia al evento de caída de hojas y pétalos que presentan plantas y flores. Es un serie de eventos que engloba mecanismos de regulación muy eficientes y genéticamente conservados a lo largo de la escala filogenética. Es crucial durante el desarrollo embrionario eliminando células dañadas, infectadas o destinadas a desaparecer durante la morfogénesis, así como para mantener la homeostasis celular en los tejidos adultos (1). La apoptosis se

considera como un mecanismo de control homeostático/reostático que aunque implica la destrucción de la integridad celular, es necesario para el funcionamiento y conformación correctos de tejidos y órganos. Los cambios homeostáticos se dan alrededor de un punto de equilibrio y amortiguan las variaciones, mientras que los cambios reostáticos implican cambios en el punto de equilibrio y favorecen nuevas formas de control.

Los tejidos durante el desarrollo ontogénico están constantemente

*Recibido: 15 de agosto de 2006 Aceptado: 13 de marzo de 2007

Departamento de Neurobiología Celular y Molecular. Instituto de Neurobiología, Campus UNAM-Juriquilla, Querétaro, México. C. P. 76230. Tel y fax: (442) 238-1035 Correo E: vazquez@inb.unam.mx

proliferando y en recambio, por lo que el tamaño y la forma del órgano es el resultado de un equilibrio entre la proliferación y la muerte celular (2). Algunas características comunes a la progresión del ciclo celular y al proceso apoptótico son la pérdida de adhesión, la disminución del tamaño celular y la reorganización nuclear.

La muerte celular por apoptosis es un mecanismo conservado evolutivamente y se ha reconocido principalmente en una gran gama de organismos, desde levaduras hasta mamíferos. Incluso entidades como los virus, tienen mecanismos para adaptarse y contender con este fenómeno durante su ciclo de infección en una célula hospedera. Por ejemplo, ante un ataque viral la célula afectada desencadena procesos de defensa, que incluye la activación de la apoptosis, para limitar la replicación y la expansión viral. Sin embargo, los virus cuentan con recursos fascinantes y estrategias efectivas para evadir la respuesta inmune y la iniciación del proceso apoptótico (3).

En humanos, alteraciones en la regulación de la apoptosis se asocia a enfermedades como: cáncer, padecimientos del corazón, inmunodeficiencias, desórdenes que cursan con neurodegeneración, deficiencias hematopoyéticas e infertilidad (4, 5).

ADAPTACIONES CELULARES A LA APOPTOSIS

Después de recibir la señal de inicio de muerte o al perder el estímulo de supervivencia, se activa una maquinaria molecular que desencadena la muerte apoptótica. Durante el proceso se presentan cambios bioquímicos y morfológicos en casi todos los organelos subcelulares. Las células apoptóticas tienen una morfología característica: aparición de protube-

rancias en la membrana, reducción del tamaño celular, condensación nuclear y fragmentación del DNA.

Por ejemplo, en la membrana plasmática se expresan epítopes específicos que se asocian al reconocimiento y la posterior remoción del remanente celular por fagocitos. Uno de estos epítopes es el lípido de membrana fosfatidilserina, que al ser translocado de la monocapa interna a la externa de la membrana plasmática, ha sido empleado como indicador de que la célula se encuentra en apoptosis activa (6). Existen receptores de muerte localizados en la superficie celular, que se caracterizan por tener un dominio extracelular rico en cisteínas y que al unir a su ligando específico promueven la muerte celular programada. Estos receptores pertenecen a la familia de proteínas de los Factores de Necrosis Tumoral (TNF).

Un evento clave de la apoptosis ocurre en el citoplasma, y es la activación de proteasas especializadas llamadas caspasas, las cuales son iniciadoras y efectoras responsables de desencadenar muchos de los mecanismos bioquímicos y metabólicos que caracterizan el proceso (7). Las caspasas (en inglés "caspases: cysteinyl aspartate-specific proteases") son cisteín-proteasas que reconocen y cortan a sus sustratos en sitios contiguos a residuos de ácido aspártico. Normalmente se expresan como zimógenos inactivos (pro-caspasas), y se componen de un pro-dominio de longitud variable, seguido por una región larga y una corta donde se encuentran los sitios de reconocimiento al sustrato y el sitio catalítico. Usualmente las caspasas se han dividido en dos tipos: las caspasas iniciadoras (tipo I) y las caspasas ejecutoras (tipo II), según el papel secuencial que desempeñan en el proceso apoptótico (8, 9).

De manera notable, la mitocondria destaca como un factor determinante durante la apoptosis. Una forma clásica de apoptosis conlleva la liberación desde la mitocondria del citocromo C y otros factores inductores y que eventualmente activan las enzimas caspasas. Otras proteínas mitocondriales que pertenecen a la familia Bcl2 (del inglés "**B**-cell lymphoma 2"), actúan como sensores importantes de señales extra e intracelulares y regulan positiva y negativamente el proceso apoptótico. Otros factores mitocondriales que influyen en la apoptosis incluyen aspectos de mal funcionamiento del organelo, como alteraciones en la fosforilación oxidativa, el potencial de membrana y la capacidad de amortiguar los niveles del Ca^{2+} citoplásmico. Las alteraciones mitocondriales relacionadas a la apoptosis, usualmente se asocian con alteraciones en la permeabilidad de la membrana interna mitocondrial (7).

La activación de las caspasas requiere de la interacción con el citocromo C liberado de la mitocondria, y se lleva a cabo en un complejo macromolecular conocido como apoptosoma. En un principio fue descrito en el nematodo *C. elegans*, pero ha sido reconocido en todos los metazoarios hasta ahora estudiados. El apoptosoma presenta una estructura tetramérica constituida por proteínas conocidas como CED-4 (del inglés "**c**ell death abnormality") en *C. elegans*, Apaf-1 (del inglés "**a**poptosis activating factor-1") en mamíferos y ARK (del inglés "**a**poptosis related killer") en *Drosophila melanogaster*.

También se presentan cambios distintivos en el núcleo celular durante la apoptosis. Al microscopio electrónico, en la fase temprana hay condensación de la cromatina, para

formar masas uniformemente densas; el nucléolo presenta disposición periférica de la cromatina con formación de gránulos osmiofílicos hacia el centro del núcleo. Eventualmente la cromatina se compacta en grado extremo y el nucléolo termina por desintegrarse.

Además de los elementos ya mencionados, existen otros reguladores del proceso apoptótico entre los que se encuentran: aumentos de Ca^{2+} citosólico, acumulación de cAMP, activación de la proteína cinasa C, activación de cinasas de residuos de tirosina, la producción de ceramidas, la intervención del retículo endoplásmico a través de la actividad de chaperonas conocidas como reticulinas y otros más (7).

Las células apoptóticas son ingeridas y digeridas por células vecinas o macrófagos, sin desencadenar ninguna respuesta inflamatoria. Es esta desaparición y procesamiento silenciosos de los cuerpos apoptóticos generados lo que hace que la apoptosis sea considerada por muchos autores como un tipo de muerte celular fisiológica.

MODELOS EXPERIMENTALES

Muchos grupos de investigación se han esforzado para llegar a entender el proceso apoptótico y han recurrido a modelos experimentales menos complejos que el mamífero para poder dilucidar los pasos de este complejo fenómeno.

Ya que se trata de un proceso evolutivamente conservado, organismos como el nemátodo *Caenorhabditis elegans* y la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* han sido útiles para estudiar este fenómeno. Gracias a estos organismos ha sido posible identificar numerosos factores genéticos, adaptadores, reguladores, receptores y enzimas implicados en la iniciación, ejecución y

regulación del proceso apoptótico. Por el gran número y la relevancia de las aportaciones realizadas al campo de la apoptosis, en esta sección se mencionarán exclusivamente los hallazgos principales empleando a *D. melanogaster* como sistema experimental (2).

APOPTOSIS EN *Drosophila melanogaster*

La mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, como modelo experimental, provee un sistema de complejidad intermedia entre el nemátodo *C. elegans* y el mamífero para estudiar con un enfoque multidisciplinario los mecanismos de la muerte celular, ya que presenta componentes y vías similares al mamífero pero con menos redundancia.

La muerte celular es importante durante el desarrollo embrionario y la metamorfosis en la *Drosophila*. Estudios moleculares, han permitido identificar algunos genes involucrados en la muerte celular apoptótica, como *reaper*, *head involution defective (hid)* y *grim*.

El gen *reaper* se expresa en células que están destinadas a morir y su patrón de expresión corresponde a las células que con su desaparición depuran el desarrollo embrionario. Este gen codifica para una proteína que se asemeja a las regiones intracelulares de los receptores a FAS y del factor de necrosis tumoral y que es esencial para la actividad promotora de muerte. Los genes *hid* y *grim* modulan la actividad del gen *reaper* durante la muerte apoptótica en la *Drosophila* (Dr. Michael Wride and Dr. Leon Browder).

En el genoma de *D. melanogaster*, también se han reconocido siete genes que codifican para enzimas con actividad de caspasa: *dcp-1*, *dredd*, *drice*, *dronc*, *decay*, *strica* y *damm*. En estudios realizados en

las regiones pro-dominio de estas enzimas, se ha logrado identificar a las caspasas iniciadoras *Dronc*, *Dredd* y *Strica*, y a las efectoras, *drICE*, *Dcp-1*, *Decay* y *Damm* (8, 10).

En este díptero, las proteínas *Dronc* (*Drosophila* "Nedd-2 like caspase") y *Dredd* ("Nedd2 like protein") son caspasas activadoras. *Dronc* contiene motivos CARD ("Caspase activation and recruitment domain") en la región pro-dominio, y sus contrapartes en mamíferos son las caspasas 2 y 9. Mutantes de *Dredd* muestran defectos en la apoptosis. Por otra parte *Dredd* es estructuralmente similar a la caspasa 8 de mamíferos. Algunas evidencias experimentales indican que *Dredd* está también relacionada con la respuesta inmune innata. *Strica* es otra caspasa iniciadora, contiene un pro-dominio rico en residuos de serina y treonina y se ha señalado que no posee una contraparte en mamíferos, ya que no muestra similitud con el pro-dominio de las caspasas de eucariontes superiores (8, 10).

Las caspasas *drICE*, *Dcp-1* ("Death caspase"), *Decay* y *Damm* (*Drosophila* "activity monitor") no contienen pro-dominios iniciadores, y por esta razón se les ha reconocido como caspasas efectoras. Se ha demostrado que la función de estas proteínas es esencial en determinados tipos de apoptosis. La caspasa *Dcp-1* induce apoptosis cuando los nutrientes disminuyen durante los estadios tempranos del desarrollo, mientras que la ausencia de *DrIce* inhibe la apoptosis (8, 10).

La contraparte de APAF1 en la *Drosophila* se denomina *Dark* (*Drosophila* "Apaf-1 related killer"). *Dark* contiene en su región amino terminal un dominio CARD y varios dominios WD-40 (del inglés "winged domain"). La activación de *Dark* también involucra la liberación

del citocromo C de la mitocondria. Dark puede ser inmunoprecipitado con el citocromo C y su asociación depende de los dominios WD-40. Se ha demostrado que este complejo de la *D. melanogaster* puede activar a las caspasas efectoras en lisados de células de vertebrados (8).

DIAP1 (*Drosophila* "inhibitor of apoptosis protein I") es un miembro de la familia de IAPS ("inhibitors of apoptosis proteins") en la *Drosophila*. Se ha demostrado que la ausencia de esta proteína promueve una entrada rápida a la ruta apoptótica en diversos tejidos. En moscas las proteínas pro-apoptóticas Reaper (Rpr), Grim, Hid y Sickie actúan como inhibidores de la actividad de IAPS, y se ha publicado evidencia experimental de que la ausencia de Rpr, Grim e Hid evita la muerte por apoptosis en varios tejidos (8).

En la figura 1 se ilustra un esquema comparativo entre los diversos componentes moleculares que forman y regulan al apoptosoma en células humanas y en *Drosophila*. Es evidente que la estructura general de este complejo macromolecular se ha conservado a lo largo del proceso evolutivo que separa estas dos especies.

Algunos ejemplos de procesos en el desarrollo y fenómenos fisiológicos en los que la apoptosis juega un papel central en la mosca de la fruta se enuncian a continuación.

Durante el desarrollo embrionario de la *Drosophila*, la muerte celular apoptótica elimina un gran número de células, especialmente aquellas que no completan exitosamente su programa de desarrollo. La selección de las células que deben morir está influenciada por diversas señales, entre las cuales se incluyen hormonas, factores de crecimiento y estímulos tróficos (11, 12).

Durante el desarrollo de *Drosophila*, la ecdisona (20-hidroxiecdisona), que

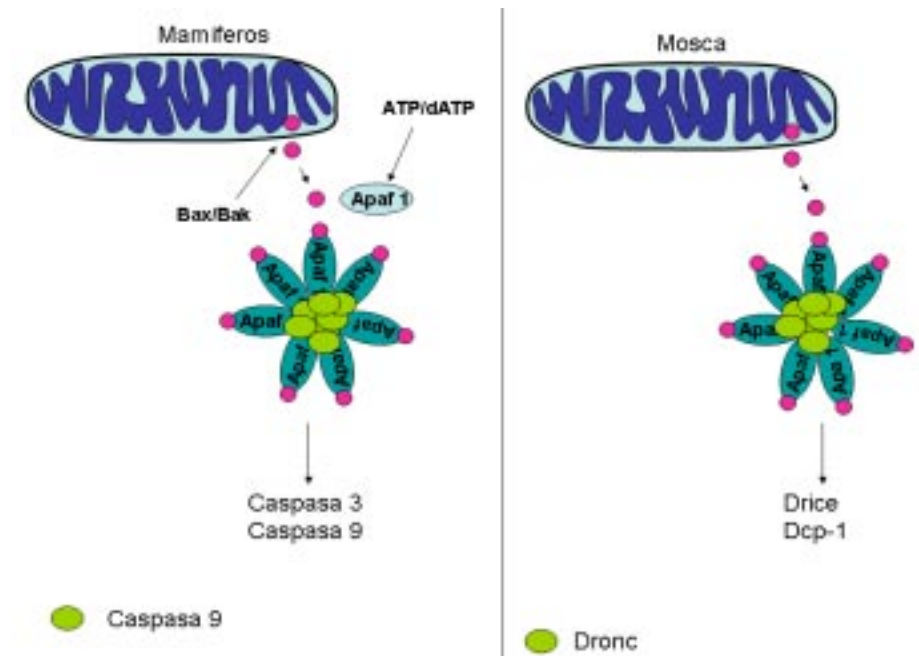


Figura 1. Modelos comparativos de la regulación del apoptosoma en mamíferos y en *D. melanogaster*. Ambas rutas presentan un alto grado de similitud. La formación del apoptosoma inicia cuando el citocromo C es liberado de la mitocondria en mamíferos, sin embargo, en *D. melanogaster* se especula la existencia de esta proteína o de algún factor relacionado. APAF/Dark son las proteínas que unen al citocromo C y junto con caspasa 9/Dronec forman el apoptosoma. Posteriormente, se activan las caspasas efectoras: caspasa 3 y 7/Drice y Dcp-1. En ambos procesos XIAP/DIAP inhiben la apoptosis. Otras proteínas específicas (Smac/Diablo y Rpr, Hid y Grim) promueven la auto-ubiquitinación de XIAP/DIAP provocando la formación del apoptosoma. Modelo modificado a partir de las referencias 8, 9 y 10.

es una hormona que regula la muda, participa en la inducción de muerte celular en diversos tejidos. En la metamorfosis temprana esta hormona dirige la muerte de ciertas células, a concentraciones elevadas, pero en estadios posteriores, es capaz de inducir apoptosis en concentraciones menores (11).

Durante la embriogénesis de la mosca, los primeros eventos de muerte celular programada se observan en la región cefálica dorsal durante el estadio 11, cuando la banda germinal empieza a retraerse. A medida que la banda germinal se encoge (etapa 12 y 13), la muerte celular empieza a extenderse ampliamente a lo largo del resto del embrión, particularmente en las regiones ventrolateral y alrededor de los lóbulos procefálicos.

En la etapa 14, durante el cierre dorsal, una zona de células dege-

nerantes se organizan en forma de anillo alrededor del tejido que se está ocluyendo y hacia la etapa 16, aparece una gran cantidad de eventos apoptóticos a lo largo del sistema nervioso (13).

Se ha acumulado una gran cantidad de información en relación a la muerte apoptótica en tejidos pertenecientes al sistema sensorial de la *Drosophila*. Por ejemplo, las células que componen la antena de este insecto provienen de líneas gliogénica y no gliogénica y estudios diversos han sugerido que la diferencia en la presencia de estos linajes celulares en la antena del adulto, son resultado de este tipo de muerte celular programada. Los genes necesarios para la iniciación de la apoptosis en la glia y en otros tipos celulares afines son *reaper* (*rpr*), *grim* y *head involution defective* (*hid*). Como ya se mencionó anteriormente, las

proteínas codificadas por estos genes actúan en conjunto al formar un complejo e inactivar a DIAP1. Adicionalmente a estas proteínas, para que el proceso se lleve a cabo se necesita de factores tróficos emitidos por los axones contiguos a las células gliales que sufrirán la apoptosis (10).

La muerte celular apoptótica en la mosca adulta, también está implicada en conferir la arquitectura más adecuada a estructuras bien diferenciadas y que requieren de un patrón morfológico preciso para ser exitosas en su función. Muchas estructuras en la mosca adulta derivan de los llamados discos imaginales. Estos son células embrionarias que están destinadas a proliferar y crecer en la vida larvaria sin diferenciarse, pero que dan origen a estructuras adultas desde la pupa.

Durante la formación del ala aparecen células apoptóticas en racimos de 3 a 4 células en el disco imaginal correspondiente. Estos racimos de células también se encuentran en los halteros (estructuras balanceadoras situadas a los lados del tórax) y en los discos que dan origen a las patas. Las células apoptóticas se mantienen en el epitelio de 2-4 horas, antes de ser digeridas por células de la hemolinfa (14).

Otro ejemplo interesante de muerte apoptótica es la formación de la estructura del ojo, la cual depende de un número ya definido de células con un arreglo espacial preciso.

El ojo de la mosca de la fruta, está compuesto de ~750 unidades oculares llamadas omatidias, arregladas en un patrón hexagonal exacto. Antes de la metamorfosis de la larva hacia el adulto, las células del ojo de la mosca tienen ya destinos especificados. Aproximadamente, una tercera parte de estas células, son

removidas por apoptosis en un proceso que constituye el paso final que dará arreglo preciso al ojo. Este proceso involucra una señalización célula-célula, y una vez activado es similar a lo que ocurre en tejidos de mamíferos.

Durante la vida larvaria, el disco imaginal del ojo cambia de ser una capa epitelial no diferenciada a un neuroepitelio altamente organizado. Las primeras células que se transforman corresponden al grupo de fotorreceptores. Durante la etapa larvaria tardía y la etapa temprana de pupa, los fotorreceptores se retraen por debajo de la superficie apical del ojo y reclutan al siguiente tipo celular, que son las 4 células cono. Cada célula cono recluta 2 células pigmentarias primarias. Las células restantes formarán la superficie inter-omatidia de las células pigmentarias secundarias, terciarias y las quetas mecanosensoras. Este sistema celular en conjunto delimita la vecindad de las omatidias y permite el patrón hexagonal exacto del ojo. Las células pigmentarias secundarias y terciarias que están en exceso, sufren apoptosis en un proceso altamente regulado. Si este exceso de células no es eliminado, por alguna mutación o tratamiento experimental, el ojo se desarrolla rugoso y mal alineado, lo que afecta su buen funcionamiento.

La especificación de los tipos celulares (fotorreceptores, conos, células pigmentarias primarias) se completa a las 20 h después de la formación de la pupa. A las 22 h estas células se reorganizan, y a las 24 h empieza la muerte celular por apoptosis (15).

El gen *pineapple* ("*pie*") del ojo de la mosca codifica para una proteína nuclear que interviene en el procesamiento del RNA mensajero y que es requerida para la supervi-

vencia celular. A diferencia de otros genes, la mutación del gen *pie* no es completamente inviable, pero predispone a las células en el disco imaginal a presentar una tasa alta de apoptosis. Por lo tanto la omatidia, que es la unidad ocular en la mosca, inicia su desarrollo de forma normal, pero llega a ser muy defectuosa en su conformación final. Los tipos celulares que se forman más tardíamente en el desarrollo del ojo, como los conos, las células pigmentarias y algunos fotorreceptores, usualmente están ausentes en estos mutantes. Los individuos adultos con la mutación en el gen *pie* tienen ojos rugosos e irregulares, pero aún no se saben con certeza los mecanismos moleculares o bioquímicos responsables de estas alteraciones. Si la muerte celular ocurre en tiempos tardíos a los establecidos, queda sólo un pequeño remanente de células precursoras y la pérdida de células en esta etapa no puede ser reemplazada por divisiones celulares compensatorias.

APOPTOSIS EN CÉLULAS HUMANAS

El fenómeno de muerte celular apoptótica ha sido estudiado a profundidad en células humanas. En esencia, la apoptosis en células de mamífero es similar a la descrita con anterioridad en el modelo de *Drosophila*. Sin embargo, se han reconocido que los 2 sistemas se diferencian en algunos detalles. A continuación se mencionan las principales diferencias.

Se ha reportado que las caspasas iniciadoras que contienen pro-dominios reguladores, se encargan de recibir las señales pro-apoptóticas que llegan desde los receptores extracelulares como Fas, que es un receptor con actividad de cinasa de residuos de tirosina o de los compo-

nentes mitocondriales como el citocromo C. En el pro-dominio de algunas caspasas se localiza el motivo CARD, mientras que en otras se encuentra el motivo DED ("Death effector domain"). Estos motivos son indispensables para el reclutamiento de los componentes que conforman el complejo activador de las caspasas conocido como apoptosoma (Fig. 1) (8-10).

En mamíferos se han identificado a la fecha 14 caspasas que participan en la muerte apoptótica, aunque también se ha reportado que algunas de estas enzimas son también necesarias en la respuesta celular asociada a la inflamación (8).

Apoptosoma y APAF-1

Ya se ha mencionado en este escrito que un componente esencial para la transducción de señales de muerte es el citocromo C, que es necesario para la activación de una proteína adaptadora denominada APAF. Ambos factores son requeridos para la formación del apoptosoma (16). En esta sección se ampliará la información sobre la estructura y función de este complejo.

La asociación del citocromo C con APAF1 depende de la presencia de ATP/dATP y de los dominios WD-40, estos últimos son regiones ricas en residuos de triptofano y de aspártico separadas por 40 aminoácidos en el extremo carbonilo terminal que regulan negativamente la función de APAF1 a través de interacciones intramoleculares con el amino-terminal. Esta unión induce un cambio conformacional en APAF1 y la exposición del dominio CARD (locali-

zado en el amino-terminal) y da como resultado el ensamblaje del apoptosoma y la activación de la pro-caspasa 9 (8, 9 y 16). Esta serie de eventos se han descrito en un gran número de tejidos y líneas celulares.

El apoptosoma es una estructura en forma de rueda que contiene siete monómeros de APAF1. El dominio CARD de APAF1 interactúa con el dominio CARD de la pro-caspasa 9 para activarla. Los dominios CARD se localizan en el centro de la rueda, mientras que los dominios WD-40 se localizan en la parte externa, lo que favorece la interacción con el citocromo C. El APAF1 en su estado inactivo mantiene unidos sus dominios CARD y WD-40, pero después de que interactúa con el citocromo C, el dominio CARD es desplazado del dominio WD-40. Esta unión y desplazamiento es regulado por el dominio central que a su vez es modulado por la unión de ATP/dATP. De esta manera APAF1 sufre un cambio conformacional que permite una estructura más desplegada (16).

INHIBIDORES DE LA APOPTOSIS

Tanto en mamíferos como en la *D. melanogaster* las caspasas son inactivadas por la unión de proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAPS). Las IAPS son proteínas altamente conservadas que se han encontrado en casi todos los eucariontes desde la levadura hasta el ser humano. Las IAPS tienen motivos estructurales denominados BIR, que están formados por aproximadamente 80 aminoácidos y como sello característico presentan sitios

de unión a Zn^{2+} , que son esenciales para su función anti-apoptótica. Además del motivo BIR, algunas IAPS presentan dominios llamados RING ("Really Interesting New Gene"), que presentan actividad de ubiquitin-ligasa (10). Las IAPS inhiben a las caspasas al unirse al sitio BIR, y promover así su degradación (8).

En mamíferos, las proteínas mitocondriales con actividad de serín-proteasas SMAC/Diablo y OMI/HTRA2, son los factores que presentan dominios de unión a IAPS mejor caracterizados. En estos sistemas las proteínas que unen las IAPS no parecen tener un gran actividad apoptótica autónoma. Normalmente son secuestradas por la mitocondria y son liberadas sólo en células cuya integridad mitocondrial se ve afectada. Mucho se ha especulado de su función, pero se cree que estas proteínas promueven el aumento en la actividad del citocromo C y en consecuencia la actividad de caspasas efectoras (8, 10).

CONCLUSIÓN

Es claro que la muerte celular programada o apoptosis es un mecanismo fascinante y de grandes alcances dentro del estudio de la biología del desarrollo y de otras disciplinas. A pesar de que existen varios estudios al respecto, quedan todavía muchas preguntas por resolver para entender los alcances de la apoptosis. Los modelos experimentales como la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*, resultan ser medios muy convenientes y exitosos para estos propósitos.

REFERENCIAS

1. Danial NN, Korsmeyer SJ (2004) Cell death: critical control points. *Cell* 116: 205-219.
2. Twomey C, McCarthy JV (2005) Pathways of apoptosis and importance in development. *J Cell Mol Med* 9: 343-359.
3. Bowie AG, Zhan J, Marshall WL (2004) Viral appropriation of apoptotic and NF-kappa B signaling pathways. *J Cell Biochem* 91: 1099-1108.
4. Giannetti L, Consolo U, Magnoni C, Muzio L (2004) Apoptosis: Escaping strategies in human skin cancer. *Oncol Rep* Feb 11: 401-5.
5. Hardwick JM (1998) Viral interference with apoptosis. *Semin Cell Dev Biol* 9: 339-49.
6. van den Eijnde SM, Boshart L, Baehrecke EH, De Zeeuw CI, Reutelingsperger CPM, Vermeij-Keers C (1998) Cell surface exposure of phosphatidylserine during apoptosis is phylogenetically conserved. *Apoptosis* 3: 9-16.
7. Yan N, Shi Y (2005) Mechanisms of apoptosis through structural biology. *Annu Rev Cell Dev Biol* 21: 35- 56.
8. Kornbluth S, White K (2005) Apoptosis in *Drosophila*: neither fish nor fowl (nor man, nor worm). *J Cell Sci.* 118:1779-87.
9. Schafer Z, Kornbluth S (2006) The apoptosome: physiological, developmental, and pathological modes of regulation. *Develop Cell* 10: 549-561.
10. Cashio P, Lee TV, Bergman A (2005) Genetic control of programmed cell death in *Drosophila melanogaster*. *Semin Cell Dev Biol* 16: 225-235.
11. Martin DN, Baehrecke EH (2003) Caspases function in autophagic programmed cell death in *Drosophila*. *Development* 131: 275-284.
12. Baehrecke EH (2003) Autophagic programmed cell death in *Drosophila*. *Cell Death and Differentiation* 10: 940-945.
13. Abrams JM, White K, Fessler LI, Steller H (1993) Programmed cell death during *Drosophila* embryogenesis. *Development* 117: 29-43.
14. Milán M, Campuzano S, García-Bellido A (1997) Developmental parameters of cell death in the wing disc of *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 5691- 5696.
15. Brachmann CB, Cagan RL (2003) Patterning the fly eye: the role of apoptosis. *TIGS* 19: 91-96.
16. Ferraro E, Corvaro M, Cecconi F (2003) Physiological and pathological roles of Apaf1 and the apoptosome. *J Cell Mol Med.* 7:21-34.