

TEMA 3.

Lisosomas.

CONCEPTO.

Son componentes del sistema endomembrana o vacuolar. Son cavidades delimitadas por membrana con una determinada estructura. Son orgánulos intracitoplasmáticos de forma más o menos esférica, rodeados por una membrana de tipo unitario con enzimas (hidrolasas ácidas) que funcionan con pH 5. Tienen función de digestión de material tanto intra como extracelular mediante esas enzimas.

Aparecen en todas las células menos en los glóbulos rojos maduros de los mamíferos. En los glóbulos rojos inmaduros sí que aparecen.

PROPIEDADES.

Estabilidad. Es fundamental para la integridad de la célula. La membrana lisosómica protege a la célula de los enzimas. En condiciones normales la digestión se produce en el interior del lisosoma, pero en condiciones patológicas se puede romper la membrana y los enzimas pueden salir, y en determinadas condiciones de pH, digerir la célula.

Pleomorfismo. Es la variación en cuanto a forma, tamaño y contenido (interior homogéneo, con acumulaciones...) de estos orgánulos. Su clasificación morfológica es difícil: podemos mediante marcadores averiguar que son: inmunohistoquímica.

Latencia de sus enzimas. En condiciones de no digestión son inactivas. Se cree que existen otras proteínas en los lisosomas: lipoproteínas con grupos ácidos, que se unen a los grupos básicos de los enzimas (centros activos) mediante fuerzas electrostáticas. La activación se produce cuando el pH desciende hasta 5: se rompen las fuerzas electrostáticas quedando libre el centro activo y las hidrolasas. Esto se consigue porque en la membrana existe una bomba de protones que mediante la hidrólisis de ATP introduce protones en la célula disminuyendo el pH.

TIPOS.

Lisosomas primarios. No han intervenido en ningún proceso digestivo. Son pequeños, de contenido homogéneo y conocido. En ellos no existen oxidasas (clave para diferenciarlos de los peroxisomas, que sí las poseen). No todos tienen enzimas con la misma función: su equipo enzimático varía. La membrana lisosómica tiene particularidades: permite la salida de modo activo o pasivo de materiales: partículas de bajo peso molecular que la célula necesita. Encontramos en su membrana proteínas con función de reconocimiento de vesículas con las que se van a fusionar: proteínas receptoras de marcadores de acoplamiento.

Lisosomas secundarios. Son aquellos que resultan de un proceso digestivo. Se clasifican en:

heterofagosomas. Son lisosomas secundarios que se encargan de la digestión intracelular de material extracelular. Resulta de la fusión de uno o varios lisosomas primarios con un fagosoma o vacuola fagocítica (estructura con material fagocitado extracelular. Envuelta por una membrana). Llevan a cabo digestión, determinada por la cantidad y especificidad de los enzimas.

autolisosomas o citolisosomas. Son lisosomas secundarios que llevan a cabo la digestión intercelular de orgánulos a eliminar porque han sufrido un proceso patológico o por su edad.

cuerpos multivesiculares. Son vacuolas que rodean a pequeñas vesículas. Se cree que son cuerpos previos a la formación de heterofagosomas en los que varias vesículas de pinocitosis se fusionan con varios lisosomas primarios y la membrana que los rodea.

cuerpos residuales. Son lisosomas secundarios que han participado en el proceso digestivo, han extraído a través de membrana las sustancias aprovechables y tienen en su interior restos no digeridos. En las neuronas tienden a acumularse, determinando los llamados pigmentos de desgaste, que derivan de autolisosomas.

FUNCIONES.

Están relacionadas con la digestión celular. Funciones:

heterofagia: proceso de digestión intracelular de materiales procedentes del exterior. Sigue el siguiente proceso:

la célula reconoce los materiales por receptores, produciéndose una endocitosis, que puede ser de dos tipos:

pinocitosis: introducción de material líquido que puede contener o no solutos.

fagocitosis: cuando las partículas son grandes. La célula capta moléculas o células por un proceso de invaginación de la membrana plasmática que introduce partículas en su interior.

las vacuolas fagocíticas van a ser reconocidas por los lisosomas, que se van a unir con ellas.

las enzimas van a actuar sobre el sustrato, hidrolizando los distintos materiales. Parte de las sustancias resultantes van a volver a salir del lisosoma:

las moléculas pequeñas van a salir a través de la membrana para ser utilizadas por la célula para una nueva síntesis.

los restos no digeridos se acumulan en los lisosomas, dando lugar a cuerpos residuales. En las células de los mamíferos (salvo excepciones) se acumulan en el interior de la célula sin ser vertidos al exterior. En las de invertebrados sí que se expulsan. En los animales adultos esto es importante porque se relaciona con la defensa celular: las bacterias se fagocitan y digieren, por lo que estos restos son abundantes en macrófagos y leucocitos. Excepciones son algunos microorganismos con mecanismos de defensa: el bacilo de la tuberculosis es fagocitado, pero da componentes que impiden la fusión del lisosoma con el fagosoma. Otros microorganismos resisten la acción de las enzimas.

autofagia: digestión intracelular de material propio de la célula, como orgánulos degenerados (viejos, dañados...). Estos orgánulos producen una señal química que tiene como consecuencia el que sean rodeados por membrana. La vacuola autofágica es reconocida por los lisosomas, que vierten enzimas al interior, constituyendo un autolisosoma. Las enzimas hidrolizan los componentes y el resultado sale al exterior para volver a ser utilizado. Esto es importante en relación con los glóbulos rojos de los mamíferos: es necesaria una digestión de orgánulos para favorecer la maduración. También es importante en procesos patológicos:

la crinofagia es la digestión intracelular de material propio de la célula: digestión de gránulos de secreción en determinadas circunstancias (exceso de secreción, no hay señal de liberación...). Es importante que estos gránulos no se acumulen porque pueden producir problemas a la célula y al organismo: incluso pueden producir muerte.

digestión extracelular: liberación de enzimas fuera de la célula. Un ejemplo es el proceso de remodelación que sufre el tejido óseo por los osteoclastos. Estos tienen muchos lisosomas que se dirigen al medio extracelular.

En el desarrollo embrionario determinadas estructuras son duales en determinados momentos y se produce la eliminación de, por ejemplo, los conductos de Wolff en el embrión femenino... Esto se produce por la liberación extracelular de lisosomas. Es importante en la fecundación: el espermatozoide libera las enzimas del acrosoma para romper la barrera que rodea al óvulo.

ORIGEN.

Las enzimas protéicas son sintetizadas en el REG y clasificadas y procesadas en el aparato de Golgi. La forma de empaquetado depende de un oligosacárido con restos de manosa 6-fosfato en estas proteínas. Las señales son reconocidas por el complejo de Golgi, que envía las proteínas a una determinada zona donde se van a agrupar para salir al citosol en una vesícula que se desprende por gemación. Las vesículas, inicialmente, son vesículas revestidas: por fuera tienen un recubrimiento protéico de clatrina.

Estas no son estructuras estables: se pueden alterar por procesos patológicos, desestabilizándose la membrana y vertiéndose su contenido al interior de la célula. Este proceso tiene como causas a las toxinas, a un medio hipotónico, a un estado de hipoxia (disminución en la concentración de oxígeno)... Factores que la estabilizan son fármacos como la cortisona. Defectos genéticos pueden causar lesiones: lisosomas con enzimas no eficaces o sin enzimas. Esto causa que determinados sustratos se acumulen dentro de la célula causando lesiones mortales. Cuando esto ocurre, el feto no suele nacer y si lo hace no vive más de un año. Si tienen cierta capacidad de digestión la enfermedad se convierte en crónica.

Peroxisomas.

Pertenecen al sistema endomembrana y existen en la mayoría de las células. Son abundantes en las células hepáticas, en las renales y en las relacionadas con la síntesis de esteroides. En su interior hay enzimas relacionadas con procesos de oxido-reducción similares a las de las mitocondrias. Son vesículas rodeadas de una membrana de tipo unitario en cuyo interior hay una sustancia granular más o menos homogénea: la matriz. Esta tiende a condensarse a veces en el centro, en una estructura cristaloide más densa o nucleoide. En la matriz se encuentran las enzimas, que son peroxidasas, uricasas y una elevada proporción de catalasas (que no existen en los lisosomas). La dotación enzimática no está siempre en la misma proporción y hay grandes variaciones de tamaño: hay desde microperoxisomas hasta peroxisomas mayores.

FUNCIONES.

Oxidación de sustratos con obtención final de agua. Siguen reacciones secuenciales:

las oxidasas oxidan el sustrato usando O_2 y eliminando H como peróxido de hidrógeno. Esta sustancia es muy tóxica.

las catalasas actúan sobre el H_2O_2 para dar agua.

La diferencia con las mitocondrias es que en ellas la energía es recuperada como ATP y en los peroxisomas esta energía de combustión se pierde.

Intervienen en el catabolismo de las purinas.

Intervienen en la fotorrespiración de los vegetales.

Intervienen en la eliminación de determinados componentes a través de las células hepáticas y renales, por ejemplo alcohol.

Intervienen en el catabolismo de los ácidos grasos para dar acetyl-CoA.

ORIGEN.

Las enzimas son sintetizadas en ribosomas libres o en el REG. Llevan marcadores de dirección que las llevan a través del citosol hacia los peroxisomas. La membrana de los peroxisomas procede del REG.

GLIOXISOMAS Y ESFENOSOMAS.

Son orgánulos vegetales similares a los peroxisomas. Los glioxisomas intervienen en que las reservas grasas de las semillas pasen a hidratos de carbono en la germinación.

Mitocondrias.

CONCEPTO.

Son orgánulos citoplasmáticos especializados en producir energía en forma de ATP utilizando para ello O₂. Son orgánulos presentes en todas las células eucariotas excepto en los glóbulos rojos. Son grandes e incluso pueden ser observadas por el microscopio óptico.

En las células vivas teñidas por colorantes vitales se observan estructuras de imagen alargada que incluso llegan a poder diseccionarse. Se sabe que son osmóticamente activas: en un medio hipotónico se hinchan y en un medio hipertónico ocurre lo contrario. Están formadas por una membrana. A partir de los años 40 el conocimiento de su estructura alcanza su máximo desarrollo.

MORFOLOGIA.

Dan imágenes muy variables: cambian de forma, de tamaño... se pueden dividir, fusionar, ramificar... La forma más común es alargada, parecida a una salchicha de entre 0'2 y 1 micra de diámetro y entre 1 y 4 micras de longitud. Se mueven por el citoplasma.

Su número y tamaño están relacionados con su función: cuanto más activa sea la célula mayores serán las mitocondrias y menor será su número. Un ejemplo son los hepatocitos, que suelen tener unas 1500 y que en ocasiones tienen más de 2500, llegando a ocupar entre un 15 y un 20% del volumen celular. Las células musculares cardíacas llegan a tener hasta un 30% de su volumen ocupado por mitocondrias.

LOCALIZACION.

Están en continuo movimiento por el citoplasma: pueden estar en cualquier punto. En ciertos tipos de células tienen una localización un poco más concreta:

espermatozoides: en la zona del cuello, en la parte más proximal del flagelo ya que ese fragmento necesita una mayor cantidad de energía.

células musculares: dispuestas alrededor de las miofibrillas.

células del túbulo renal: las células se distribuyen alrededor de la luz. Tienen un gran tránsito de iones y en el contacto con la membrana basal presentan pliegues para aumentar la superficie. Es en esos pliegues donde se encuentran las mitocondrias.

células secretoras de proteínas: junto con el RER y el aparato de Golgi.

células de Leydig del testículo: en las proximidades del REL para dar energía para la síntesis de testosterona.

ESTRUCTURA.

Son orgánulos membranosos formados por membranas que tienen que mantenerse íntegras para poder realizar su función. En cada mitocondria se diferencian dos membranas:

membrana externa: envuelve toda la mitocondria y la separa del citoplasma.

membrana interna: una parte está en contacto con la anterior y otra parte forma pliegues hacia el interior que forman las crestas mitocondriales. La presencia de membranas crea espacios acuosos entre las mismas:

espacio intermembrana: entre ambas membranas.

matriz mitocondrial: rodeada de la membrana interna.

Tanto la membrana mitocondrial interna como la externa tienen estructuras parecidas a la membrana plasmática. Hay diferencias en cuanto a la composición:

cantidad de lípidos y proteínas.

funciones.

MEMBRANA EXTERNA.

Tiene gran cantidad de lípidos: hasta el 50% y en su composición entra a formar parte el colesterol. Habrá muchas proteínas, muchas con actividad enzimática (normalmente actúan en los primeros pasos de degradación de lípidos y aminoácidos).

Es permeable a distintos compuestos: agua, iones, sustancias de peso molecular moderadamente alto (hasta 10000 Da). Se debe a que aparecen porinas, que son proteínas integrales de membrana que forman grandes canales no selectivos a través de la membrana.

MEMBRANA INTERNA.

Más o menos paralela a la externa excepto en las zonas donde forma crestas mitocondriales: pliegues aplanados en ángulo recto con la membrana externa. En otras células:

productoras de esteroides: crestas tubulares.

neuronas: pliegues paralelos al eje longitudinal mitocondrial.

El número de crestas está en relación con la actividad celular: cuanto más activa sea la célula mayor número de crestas mitocondriales tendrá, por ejemplo, en los hepatocitos, las crestas ocupan prácticamente todo el espacio interno y van de lado a lado.

Respecto a su composición, la relación entre lípidos y proteínas es de 1 a 3. Además hay que destacar la ausencia de colesterol y la presencia de un fosfolípido raro, la cardiolipina, que es un lípido presente en la membrana externa de las bacterias. No se conoce muy bien su función.

Además la membrana interna presenta en su cara matricial unas partículas esféricas que se denominaban oxisomas cuando no se conocía su función. Ahora se les llama complejos de la ATP-sintetasa o F₀F₁ ATP-sintetasa. Presentan una estructura con una especie de cabeza que sobresale a la matriz F₁ y otra porción que es la base donde se ancla la anterior y que está incluida en la membrana interna: F₀. La F₁ consta

de 5 subunidades distintas y F0 de tres, introduciéndose una de ellas en F1 para su unión.

También existen otras proteínas: complejos de transporte y citocromos, que intervienen regulando el transporte de iones y electrones. La membrana interna es prácticamente impermeable, por lo que las moléculas necesitan de estos transportadores especiales.

ESPACIO INTERMEMBRANA.

Normalmente mide entre 10 y 20 nm. Cuando la mitocondria está en procesos muy activos de fosforilación puede medir más. Aparece muy poco teñido al microscopio óptico: es una zona de tránsito.

MATRIZ MITOCONDRIAL.

Es el espacio que aparece delimitado por la membrana mitocondrial interna, en la que va a haber distintas estructuras:

ribosomas mitocondriales o mitorribosomas: muchas veces adheridos a la membrana interna. Son parecidos a los que existen en el citoplasma pero más pequeños, y parecidos a los de células procariotas. Tienen como función la síntesis de proteínas.

ADN: normalmente circular, de doble cadena y de peso molecular inferior al ADN nucleolar. Parecido al de las células procariotas. Las mitocondrias poseen gracias a él el mecanismo adecuado para producir proteínas.

enzimas que intervienen en el metabolismo.

ARN.

múltitud de otros compuestos: ATP...

gránulos intramitocondriales o inclusiones intramitocondriales: estructuras esféricas y densas, de tamaño apreciable. Contienen iones, sobre todo Ca^{++} en forma de fosfato cálcico.

en algunas células: inclusiones de glucógeno y cristales de proteínas. Sobre todo en ovocitos.

FUNCIONES.

Su función principal es proporcionar la energía que necesita la célula para desarrollar sus funciones vitales, a partir de hidratos de carbono y de lípidos principalmente. Estas moléculas se convierten en ATP, que son las moléculas de intercambio energético. El proceso por el que esto se logra es la fosforilación oxidativa, respiración celular o ciclo de Krebs, que necesita oxígeno. Se produce en la matriz mitocondrial y posteriormente se lleva a cabo la síntesis del ATP en la membrana interna.

También sintetiza algunas proteínas para la membrana interna.

ORIGEN.

Son orgánulos muy cambiantes que tienen su origen en la fusión o división de otras mitocondrias. La división puede ser de muchos tipos: bipartición, gemación...