

Características generales

- ⇒ Antes de llegar a lisosoma pasa por el estadio de endosoma.
- ⇒ **LISOSOMAS**: vesículas membranosas que contienen una mezcla de enzimas hidrolíticos usados para la digestión intracelular de macromoléculas.
- ⇒ Orgánulo descubierto hace muy poco.
- ⇒ Se sospechó que existía algo que contenía enzimas para la digestión de moléculas.
- ⇒ Los descubrió **de Duve** que vio que existían en la célula gran cantidad de enzimas hidrolíticos que podían digerir cualquier cosa, por lo que debían estar rodeados por membrana para no degradar a la propia célula.
- ⇒ **Morfología**
 - ⇒ Miden entre 0'2 y 0'5 μm .
 - ⇒ Son variables en forma y tamaño y están rodeados de membrana.
 - ⇒ Su estructura varía mucho entre células y dentro de una misma célula. La única forma de asegurar que una vesícula es un lisosoma es mediante técnicas citoquímicas marcando enzimas hidrolíticas ácidas.

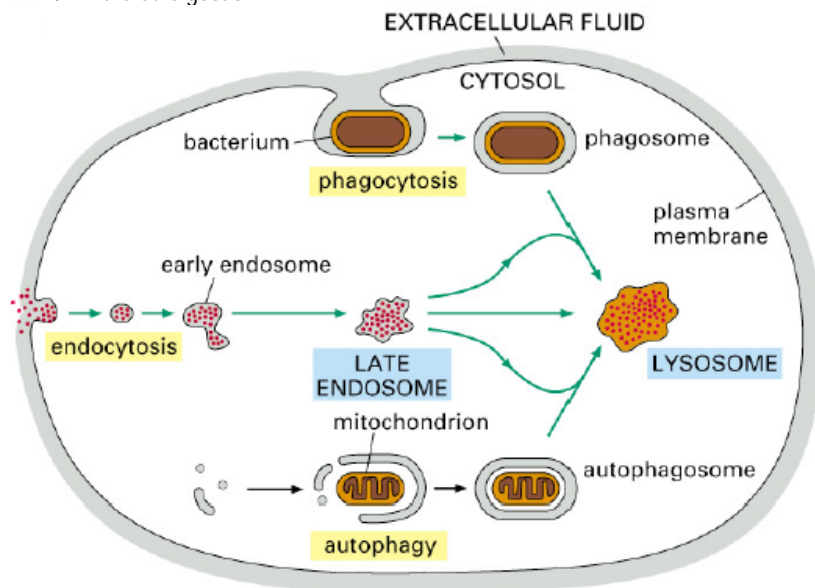
Composición química

- ⇒ Poseen gran cantidad de enzimas que actúan a un pH de aproximadamente 5.
- ⇒ Digieren ácidos nucleicos, glúcidos, ácidos grasos... casi todo tipo de macromoléculas y sustancias orgánicas.
- ⇒ El pH 5 lo produce una bomba de protones localizada en la membrana lisosomal. Esta membrana es especial:
 - ⇒ Tiene gran cantidad de **proteínas de transporte** (ácidos nucleicos, aminoácidos, monosacáridos...). Por ellas salen del lisosoma los productos de la digestión.
 - ⇒ Tiene gran cantidad de las comentadas **bombas de protones**.
 - ⇒ **Membrana muy glicosilada** para impedir la acción de las enzimas de digestión.

Función

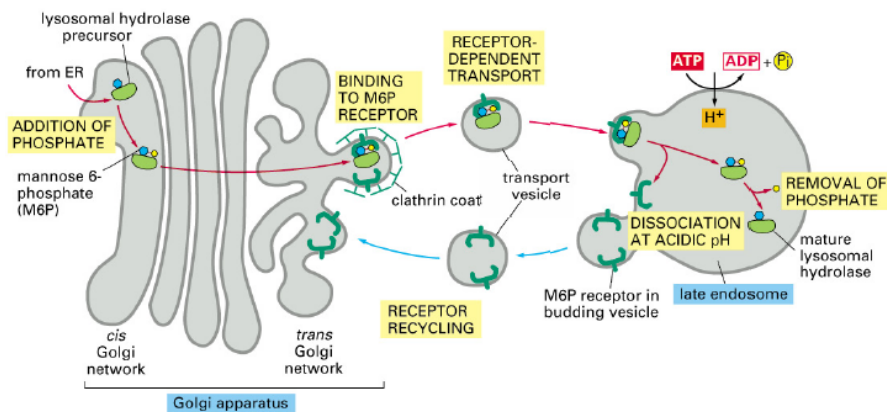
- ⇒ Digestión
- ⇒ Tres rutas de aporte
 - ⇒ **Endocitosis**: materiales incorporados a la célula. Macromoléculas que entran del exterior de la célula mediante vesículas rodeadas de clatrina.
 - ⇒ **Endosoma temprano** que se va acidificando, madura y se forma un **endosoma tardío**. El endosoma tardío recibe las vesículas procedentes del **Aparato de Golgi** cargadas de enzimas hidrolíticos. Tiene un pH 6.
 - ⇒ En el lisosoma se digiere la macromolécula asimilada. Los nutrientes pasarán al citoplasma. Queda un **cuerpo residual** donde quedan los productos de deshecho.
 - ⇒ **Seres unicelulares**: vierten por defecación.
 - ⇒ **Seres pluricelulares**: quedan en el cuerpo residual a no ser que se encuentre en una situación de estrés.
 - ⇒ Hay células que han desarrollado un sistema de exocitosis mediante el cual el contenido del cuerpo residual es vertido al exterior.
 - ⇒ P. Ej. Los **melanocitos** liberan la **melanina** (restos residuales). La **melanina** será captada por los **queratinocitos** que nos darán nuestro pigmento característico en la piel.
 - ⇒ **Autofagia**:
 - ⇒ Envuelve los orgánulos obsoletos con una membrana: **autofagosoma** que se puede fusionar con:
 - ⇒ **Endosoma tardío**
 - ⇒ **Lisosoma**
 - ⇒ Para poderse digerir.
 - ⇒ Los orgánulos son digeridos **cuando se señalizan** como material de degradación.
 - ⇒ **Fagocitosis** (sobre todo en el sistema inmunológico)
 - ⇒ Se retiran del exterior celular bacterias, virus...
 - ⇒ Está llevada a cabo por células especializadas (macrófagos, neutrófilos, eosinófilos...)
 - ⇒ La estructura es captada y se forma un **fagosoma** que se puede unir con:
 - ⇒ **Endosoma tardío**

- ⇒ Lisosoma
- ⇒ Para su digestión.



Biogénesis

- ⇒ Las proteínas de la membrana del lisosoma y las proteínas que son enzimas lisosomales van a salir del **aparato de Golgi** en vesículas especializadas que irán a fusionarse con el endosoma tardío.
- ⇒ **Proteínas enzimáticas**
 - ⇒ Para que esto ocurra la **proteína glicosilada** que formará el enzima lisosomal debe ser reconocida por la **cisterna cis-Golgi** mediante una **secuencia especial de aminoácidos** contenida en estas proteínas.
 - ⇒ En la **red cis-Golgi** estas proteínas son marcadas por manosa-6-fosfato (una molécula específica)
 - ⇒ En realidad se fosforilan grupos manosa de los oligosacáridos de las proteínas lisosomales.
 - ⇒ Para que esto ocurra se produce una reacción en dos tiempos
 - 1) **N-acetilglucosamina fosfotransferasa** añade a la manosa una N-acetilglucosamina fosforilada.
 - 2) **Fosfoglucosidasa** retira la N-acetilglucosamina y deja unido a la manosa el fosfato.
 - ⇒ El enzima modificado atraviesa el aparato de Golgi y llega a la **red trans-Golgi** y se une a un receptor específico de la manosa-6-fosfato.
 - ⇒ El receptor colabora para formar una vesícula de clatrina. Una vez escindida la vesícula se pierde la clatrina y viaja hasta fusionarse con un endosoma tardío.
 - ⇒ La unión entre el receptor y la proteína se realiza a pH 6.87 y se desprende a un pH 6.
 - ⇒ Se elimina el fosfato y la hidrolasa lisosomal queda libre en la vesícula. Esta eliminación del fosfato es muy rápida para:
 - ⇒ Impedir el retorno de la hidrolasa al aparato de Golgi.
 - ⇒ La enzima está lista para actuar en un pH 5.
 - ⇒ Los receptores son reciclados. Vuelven a la **red trans-Golgi** por medio de vesículas desnudas para ser utilizados de nuevo.
 - ⇒ El endosoma recibirá enzimas del aparato de Golgi. Este se irá acidificando y se convertirá en un lisosoma.
- ⇒ **Proteínas de membrana**
 - ⇒ Viajan en vesículas al aparato de Golgi y el endosoma tardío.
 - ⇒ Las vesículas del aparato de Golgi hasta el lisosoma son muy diferentes al resto:
 - ⇒ Están muy glicosiladas, con proteínas muy glicosiladas.



Biopatología

⇒ Enfermedades lisosomales de almacenamiento (defectos genéticos).

- ⇒ Las enzimas lisosomales están ausentes o presentan una pérdida de función, por lo que se acumula el producto a digerir y no se aprovecha.
- ⇒ Generalmente son recesivas.
- ⇒ En los cuerpos residuales queda el sustrato que no se puede digerir.
- ⇒ **Enfermedad de Pompe:** déficit en 1 – 4 glucosidasa. El glucógeno no puede ser digerido.
- ⇒ **Glucosinosis.** El glucógeno queda acumulado ocupando el citoplasma y se puede observar claramente en células musculares e hígado.
- ⇒ **Enfermedad de Tay-Sach:** déficit en **N-acetilhexosaminidasa**. Las membranas no pueden ser recicladas, digeridas, y se van acumulando en los cuerpos residuales. Los niños enfermos mueren antes de los 5 años y en sus células se observan los residuos de lípidos en los citoplasmas. Según la mutación la enfermedad es más grave o menos.
- ⇒ **Enfermedad celular-I:** descubierta hace pocos años. En esta enfermedad los lisosomas de los **fibroblastos** están **vacíos**. No poseen enzimas. Es una enfermedad muy grave y recesiva. Se produce por un defecto del gen que produce la **N-acetilglucosamina fosfotransferasa**. Al no estar marcada la enzima no es reconocida por el receptor manosa-6-fosfato.
 - ⇒ Los enzimas lisosomales aparecen en sangre debido a la ausencia de marcaje, pero no actúan debido al pH sanguíneo de aproximadamente 7.
 - ⇒ En la membrana plasmática hay receptores manosa-6-fosfato que pueden recoger enzimas que se hayan escapado y devolverlos en forma de endosoma al lisosoma posteriormente.
 - ⇒ Existen enzimas en los lisosomas de los hepatocitos:
 - ⇒ Hay una **segunda vía** de señalización de otros grupos celulares que será secundaria al marcaje de manosa-6-fosfato.

⇒ Enfermedades lisosomales producidas por la naturaleza del sustrato

- ⇒ A veces el sustrato entra en la célula en cantidades altas o no puede ser digerido.
- ⇒ **Gota:**
 - ⇒ Con concentraciones altas de grasas aparece el ácido úrico que disminuye el pH de la sangre y precipita en forma de cristal de **urato sódico**. Estos cristales son fagocitados por macrófagos y forman un fagosoma.
 - ⇒ Llega hasta el endosoma tardío y se produce un lisosoma. Los cristales se digieren y se forman cristales puntiagudos debido a la incapacidad de los enzimas de digerir dicho sustrato.
 - ⇒ El lisosoma se rompe y los enzimas salen al citoplasma atacando y rompiendo la célula, dando como resultado la liberación de los cristales, con lo que se repite el ciclo.
- ⇒ **Silicosis:** cristales de silicatos que respiran los mineros y acontecen hechos similares a los que producen la **gota**.