



TEORÍA SOBRE LA BIOGÉNESIS LISOSÓMICA. MATERIAL COMPLEMENTARIO

Autores: Dra. Ibis Ofelia Sánchez Rodríguez¹, Dra. Marisela Resco Zequeira², Dra. Danieya Matamoros Romero³.

¹ Especialista de Primer Grado en MGI e Histología. Profesora Asistente.

² Especialista de Primer Grado en MGI e Histología. Profesora Asistente.

³ Especialista de Primer Grado en MGI e Histología. Profesora Instructora.

Facultad De Ciencias Médicas De Manzanillo Celia Sánchez Manduley.
Manzanillo-Granma

RESUMEN

En la célula eucariota un componente fundamental del sistema de endomembranas son los lisosomas, orgánulos intracitoplasmáticos cuya función principal es la digestión de material intracelular o proveniente del exterior: 1) digieren alimentos y otros materiales incorporados por endocitosis; 2) digieren partes de las células por el proceso de autofagia; 3) digieren material extracelular por medio de enzimas que liberan en el medio circundante. Resulta de interés profundizar en la biogénesis de los lisosomas, lo que constituye el propósito del presente trabajo. La primera teoría sobre la biogénesis lisosómica, formulada hace casi medio siglo, postulaba que los lisosomas se originaban como orgánulos completos y funcionales por brotación desde el aparato de Golgi. En la actualidad, es de mayor aceptación que los lisosomas se forman en una serie compleja de mecanismos que convergen en los endosomas tardíos, transformándolos en lisosomas.



INTRODUCCIÓN

La célula eucariota tiene un alto grado de organización estructural, su citoplasma es atravesado por un complejo sistema laberíntico de túbulos, vesículas y sacos aplanados constituidos por membranas y extensamente comunicados entre sí. Esto debe ser interpretado tridimensionalmente como una vasta red membranosa que subdivide al citoplasma en dos compartimientos fundamentales: uno comprendido dentro de las membranas y el otro situado por fuera de ellas (es decir, la matriz citoplasmática o citosol).

Sin estos compartimientos, organizados y separados, se mezclarían al azar miles de enzimas, sus sustratos, cofactores y reguladores, y sobrevendría el caos bioquímico.

Existe continuidad e interconexiones funcionales entre distintos componentes del sistema de endomembranas citoplasmático.

Un componente fundamental de este sistema son los lisosomas, orgánoides intracitoplasmáticos cuya función principal es la digestión de material intracelular o proveniente del exterior: 1) digieren alimentos y otros materiales incorporados por endocitosis; 2) digieren partes de las células por el proceso de autofagia; 3) digieren material extracelular por medio de enzimas que liberan en el medio circundante. ⁽¹⁻³⁾

Los lisosomas contienen numerosas enzimas hidrolíticas que intervienen en los mecanismos de la digestión celular. Cuando alguna de estas enzimas está alterada genéticamente se producen importantes modificaciones de las funciones de las células, destacándose el papel de los lisosomas en patología y medicina.

Resulta de interés profundizar en la biogénesis de los lisosomas, lo que constituye el propósito del presente trabajo.



DESARROLLO

Los lisosomas son orgánulos digestivos descubiertos sólo después de haber usado procedimientos histoquímicos para detectar enzimas lisosómicas. Demostrándose que contienen gran cantidad de enzimas hidrolíticas en su interior como proteasas, nucleasas, glucosidasas, lipasas y fosfolipasas, las mismas son sintetizadas en el RER y se clasifican en el aparato de Golgi en base a su capacidad de unión a los receptores M-6-P.

Un lisosoma representa un compartimento digestivo principal en la célula que degrada macromoléculas derivadas de los mecanismos endocíticos, así como de la célula misma en un proceso conocido como autofagia.

Pueden identificarse en secciones de tejidos mediante tinción citoquímica para fosfatasa ácida; rodeados de una sola membrana que posee proteínas especiales con una capa sustancial de moléculas de azúcar en el lado luminal; los azúcares los protegen de la cincuentena de tipos de hidrolasas ácidas alojadas en este organelo.

La membrana lisosomal cuenta además con una estructura fosfolipídica inusual que contiene colesterol y un lípido exclusivo denominado ácido lisobifosfatídico, el cual podría desempeñar un papel importante en la restricción de la actividad de las enzimas lisosómicas dirigidas contra la membrana, convirtiéndola en una estructura resistente a la digestión hidrolítica que ocurre en su luz. Además, bombas de protones activadas por ATP presentes en esta membrana mantienen un pH ácido.

La primera teoría sobre la biogénesis lisosómica, formulada hace casi medio siglo, postulaba que los lisosomas se originaban como orgánulos completos y funcionales por brotación desde el aparato de Golgi.

Estos lisosomas recién formados se denominaron lisosomas primarios en contraste con los lisosomas secundarios, que ya se habían fusionado con endosomas. Sin embargo, la teoría de los lisosomas primarios y secundarios ha demostrado que tiene poca validez dado que los datos de nuevas



investigaciones permiten una mayor comprensión de los detalles de los mecanismos de secreción proteica y del destino de las vesículas endocíticas.

En la actualidad, es de mayor aceptación que los lisosomas se forman en una serie compleja de mecanismos que convergen en los endosomas tardíos, transformándolos en lisosomas.

Estos mecanismos son responsables de la entrega dirigida de las enzimas lisosómicas neosintetizadas y de las proteínas estructuradas de la membrana lisosómica a los endosomas tempranos y tardíos.

Como ya se estableció anteriormente los lisosomas se forman cuando el material secuestrado se fusiona con un endosoma tardío y empieza la degradación enzimática. (Fig. 1).

En la formación de lisosomas están implicados los siguientes intermediarios:

- Endosomas tempranos. Son vesículas irregulares situadas cerca de la periferia de la célula, tienen una estructura tubulovesicular, su luz se subdivide en cisternas que están separadas por la invaginación de su membrana y se forman a partir de la vía endocítica mediada por receptor por lo que también se conocen como compartimiento para el desacoplamiento de receptores y ligandos; su medio interno se conserva ácido ($\text{pH} < 6$) gracias a bombas protónicas impulsadas por ATP, esta acidez ayuda al desacoplamiento de receptores y ligandos; los receptores retornan a la membrana plasmática y los ligandos se trasladan en vesículas a un endosoma tardío. ⁽³⁻⁵⁾

Este flujo de vesículas del endosoma temprano al tardío fue evidenciado a través del uso del MET y fueron llamadas cuerpos multivesiculares los cuales representan transportadores muy selectivos.

El destino de estas moléculas en el interior de los cuerpos multivesiculares es de ser degradadas en los lisosomas, ya sea por la unión a un endosoma tardío el que madura y se convierte finalmente en un lisosoma, o mediante la fusión



de endosomas tardíos con lisosomas ya existentes en el citoplasma; en ocasiones teniendo en cuenta el material presente en su interior los cuerpos multivesiculares pueden unirse a la membrana plasmática y liberar las vesículas al medio extracelular convirtiéndose las mismas en exosomas.

- Endosomas tardíos. Son vesículas que tienen una función clave en distintas vías lisosómicas y a veces se les denomina compartimento intermedio. Poseen una estructura más compleja y con frecuencia exhiben membranas internas con aspecto de cebolla. Contienen un medio más ácido que los endosomas tempranos con un $\text{pH} < 5.5$, están situados en partes profundas de la célula, reciben ligandos vía transporte microtubular a través de los cuerpos multivesiculares desde endosomas tempranos.

Los endosomas tardíos contienen tanto proenzimas lisosómicas (hidrolasas ácidas inactivas) así como proteínas de membrana lisosómicas; éstas se forman en el RER como proenzimas, son transportadas al aparato de Golgi para su procesamiento, y se entregan en vesículas separadas a estos endosomas debido a la presencia de manosa- 6-fosfato (M-6-P).

Tanto los endosomas tempranos como tardíos son organelos cuyas membranas poseen receptores de M-6-P. de esta manera es que reciben las enzimas lisosómicas destinadas a ellos.

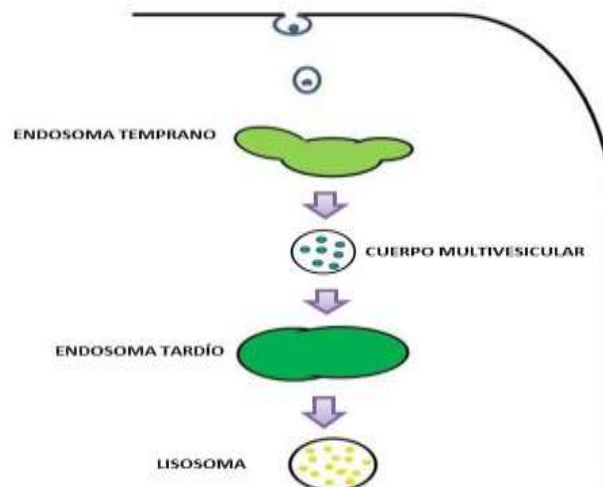


Figura 1. Formación del lisosoma.

Cuando los endosomas tardíos han recibido un juego completo de enzimas lisosómicas, empiezan a degradar sus ligandos, y a partir de este momento pasan a denominarse lisosomas. Una vez formados los mismos se clasificarán en función del material reconocible que contienen; el término lisosoma hace referencia a todos ellos en general.⁽¹⁻⁴⁾ (Fig. 2).

Según su naturaleza, el material para la digestión dentro de los lisosomas llega por diferentes mecanismos

Las partículas extracelulares grandes, como bacterias, detritos celulares y otros materiales extraños son engullidos en el proceso de fagocitosis. Un fagosoma recibe posteriormente enzimas hidrolíticas para convertirse en un endosoma tardío, el que madura hasta convertirse en un lisosoma que recibe el nombre de fagolisosoma. ⁽⁴⁻⁶⁾

Las partículas extracelulares pequeñas, como proteínas extracelulares, proteínas de la membrana plasmática y complejos ligando-receptor se incorporan por pinocitosis y endocitosis mediada por receptores. Estas partículas siguen la vía endocítica a través de los compartimentos endosómicos temprano y tardío y, finalmente, se degradan en lisosomas.



Las partículas intracelulares, como organitos envejecidos a dañados u otros son aislados de la matriz citoplasmática por las membranas del retículo endoplásmico, transportadas hacia los lisosomas y degradadas, obteniéndose un autofagolisosoma.

Por último están los cuerpos residuales, considerados lisosomas de cualquier tipo de los anteriores que han agotado su capacidad de degradar material en su interior. ^(2,3)

Los cuerpos residuales pueden liberar su contenido (material no degradado) por exocitosis o perdurar en la célula durante toda la vida. Por ejemplo, en las neuronas, los cuerpos residuales se denominan pigmento de desgaste o gránulos de lipofuscina y representan una característica normal del envejecimiento celular.

Además, algunas células (p. ej., osteoclastos que participan en la resorción ósea y neutrófilos que intervienen en la inflamación aguda) pueden liberar enzimas lisosómicas directamente hacia el espacio extracelular para digerir los componentes de la matriz extracelular.

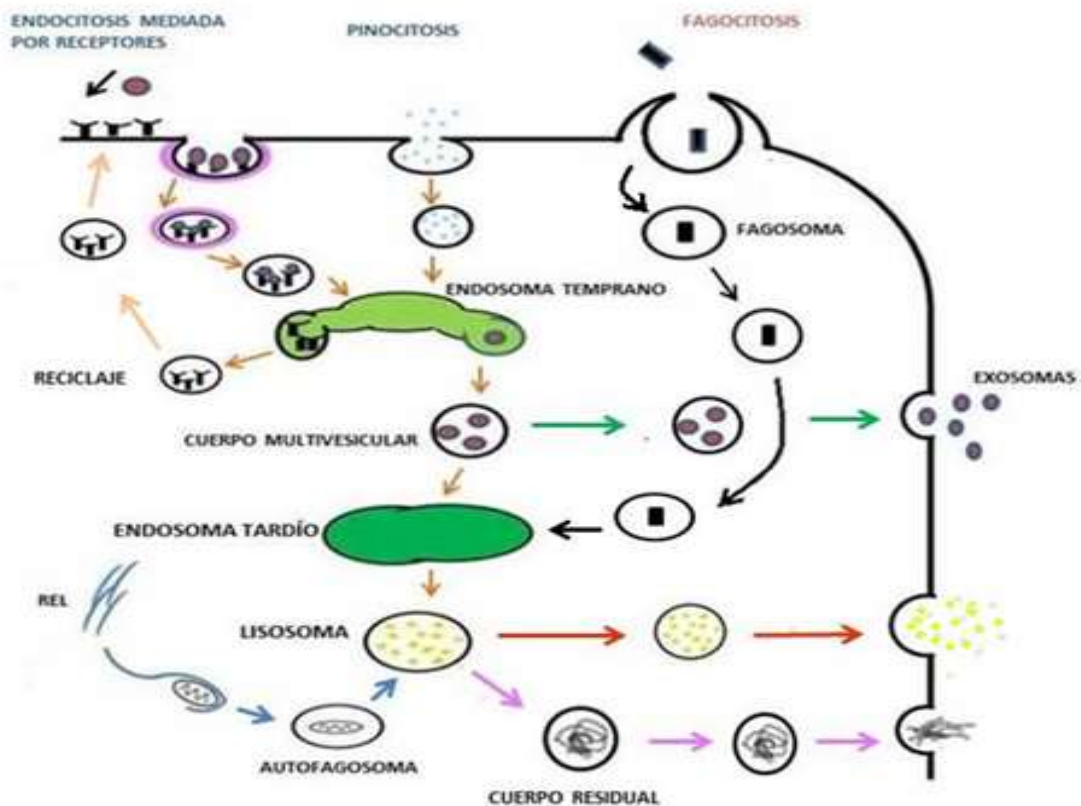


Figura 2. Proceso de digestión del material según su naturaleza y procedencia.

Se han identificado muchas anomalías genéticas en personas con mutaciones en un gen codificador de proteínas lisosómicas, que conducen a un fallo en la degradación del material y por tanto a trastornos patológicos en el organismo. Estas enfermedades se denominan enfermedades por almacenamiento lisosómico (LSD) y se caracterizan por lisosomas disfuncionales.

En la mayoría de los casos, la proteína defectuosa es una enzima hidrolítica o su cofactor; con menos frecuencia, el defecto se halla en las proteínas de la membrana lisosómica o en proteínas que intervienen en la clasificación, envío y transporte de las proteínas lisosómicas.



El resultado es una acumulación en las células de los productos específicos que las enzimas lisosómicas normalmente utilizan como sustratos en sus reacciones. Estos productos no digeridos acumulados interrumpen el normal funcionamiento de la célula y la llevan a la muerte.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rothschuh O U. Lisosomas: definición, características y función. España. 2022. <https://www.ecologiaverde.com/lisosomas-definicion-caracteristicas-y-funcion-3756.html>.
2. Ross M H, Pawlina W. Histología. Texto y Atlas. Correlación con biología molecular y celular. 7ma ed. Buenos aires. Wolters Kluwer 2016.
3. Gartner L P, Hiatt J L. Biología celular e histología. 7ma ed. Buenos aires. Wolters Kluwer 2015.
4. Jongsma MLM, Bakker N, Neefjes J. 2023. Choreographing the motor-driven endosomal dance. Journal of cell sciences. 136, jcs259689. doi:10.1242/jcs.259689.
5. Wenzel EM, Elfmark LA, Stenmark H, Raiborg C. 2022. ER as master regulator of membrane trafficking and organelle function. Journal of cell biology. 221: e202205135.
6. Tráfico vesicular. <https://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/5-endosomas.php>