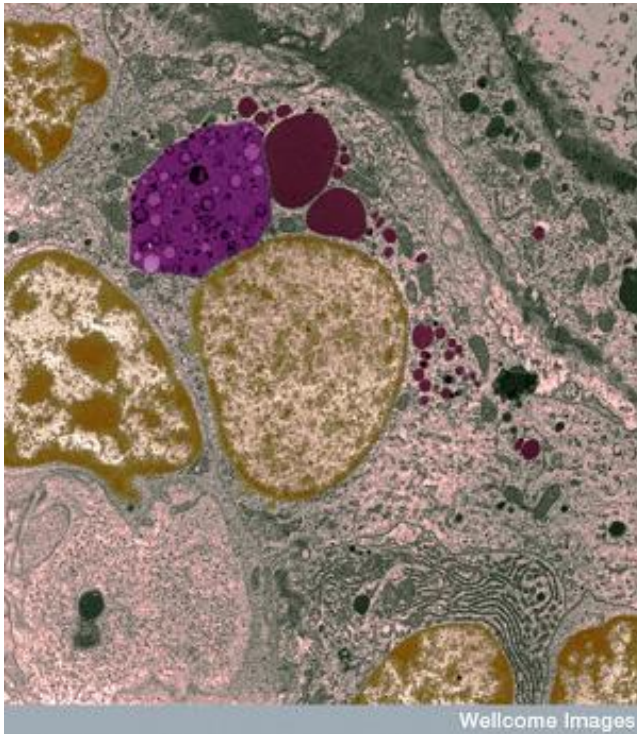


11

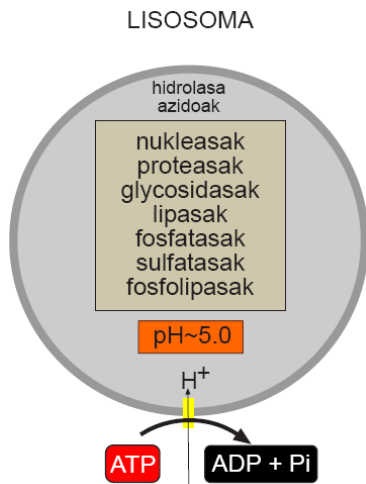
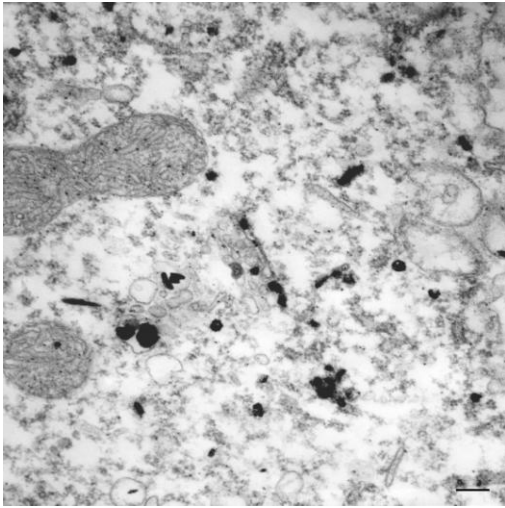
LISOSOMAK



Animalia-zeluletan, makromolekula askoren degradazioa konpartimentu itxietan gauzatzen da, lisosometan hain zuzen; horrela, entzimen jarduera mugatuta geratzen da.

Lisosomak funtsezkoak dira zelula berziklatzeko; hori dela eta, jarduera lisosomikoaren akatsak oso larriak dira, bereziki neuronetan (iturria: © University of Edinburg/Wellcome Images. Creative Commons by-nc-nd 2.0 UK).

Lisosomaren funtzio orokorra digestioa da. Hala ere, digestio fisiologikoa ez bezala, lisosoman egiten denak ez du balio energia lortzeko, horretarako zitoplasman baitago beste organulu bat, mitokondrioa, oso eraginkorra dena. Orduan, zertarako balio du digestio lisosomikoa? Jarraian ikusiko dugunez, lisosomak prozesu zelular anitzetan inplikaturik daude: soberan dauden egiturak ezabatzen erabiltzen dira, organulu zitoplasmatico akastunak ordezkatzeko, oinarritzko osagai zelularrak eskuratzeko, produktu espezifikoak funtzional bihurtzeko, edo zelula hildakoak eta mikroorganismo patogenoak deuseztatzen.



11-1 irudia. Lisosomak mikroskopia elektronikoan ikusita (iturria: The Cell/[CIL:36742](#)), eta osagai lisosomiko nagusiak: hidrolasa azidoak.

Lisosomak oso organulu heterogeneoak dira

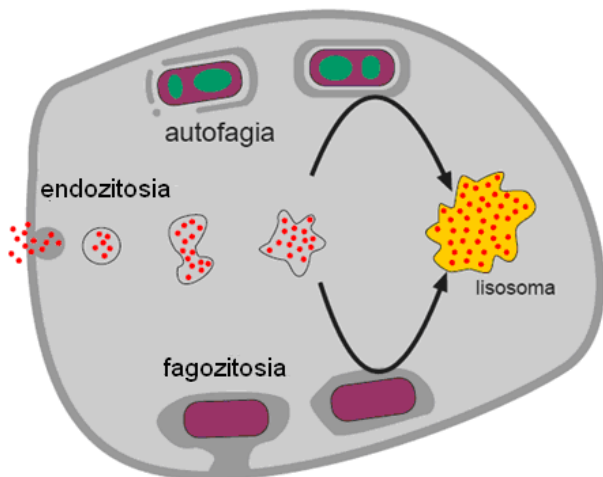
Lisosomak hidrolisi-entzimaz beteriko barrunbe esferikoak dira (11-1 irudia). Entzima horien bitartez, makromolekulak apurtzen dira produktu sinpleagoak emateko. Lisosomen tamaina eta morfologia baldintzatzen dituen faktorerik garrantzitsuenak digeritzen ari diren produktuak dira. Produktu horien mota eta kopurua askotarikoak izan daitezke, batez ere beren jatorriaren arabera. Lisosomak, beraz, oso organulu heterogeneoak dira. Polimorfismo horrengatik, lisosomak identifikatzeko ezin dira erabili irizpide morfologikoak, irizpide biokimikoak baizik, fosfatasak azidoaren presentzia, hain zuzen ere.

Lisosomak ulertzeko, kontuan hartu behar dugu lisosoma funtzionalak bi barrunbe desberdinen fusioaren ondorioz sortzen direla: entzima lisosomikoak gordetzen dituen barrunbea eta degradatuak izango diren gaiak gordetzen dituen barrunbea (11-2 irudia). Era berean, kontuan hartu behar dugu digestio lisosomikoa prozesu bat dela eta prozesu horretan zehar ere lisosomaren morfologia eta tamaina alda daitekeela. Azken irizpide horren arabera, klasikoki lisosomak hiru taldeetan sailkatzen dira: 1) lisosoma primarioak, edo lisosoma berriak; txikiak dira, barneko oso homogeneoa da eta barruan entzima lisosomikoak besterik ez dago, 2) lisosoma sekundarioak, barruan entzima lisosomikoak gehi digeritzen ari diren produktuak daude; horiek handiago eta heterogeneoagoak izango dira, 3) hondakin-gorputzak: barruan produktu ez-digerigarriak metatu egin dira, lisosoma zaharrak dira eta, askotan, itxuraz oso espezifikoak zelula-motaren arabera (11-3 irudia).

Entzima lisosomikoak hidrolasa azidoak dira

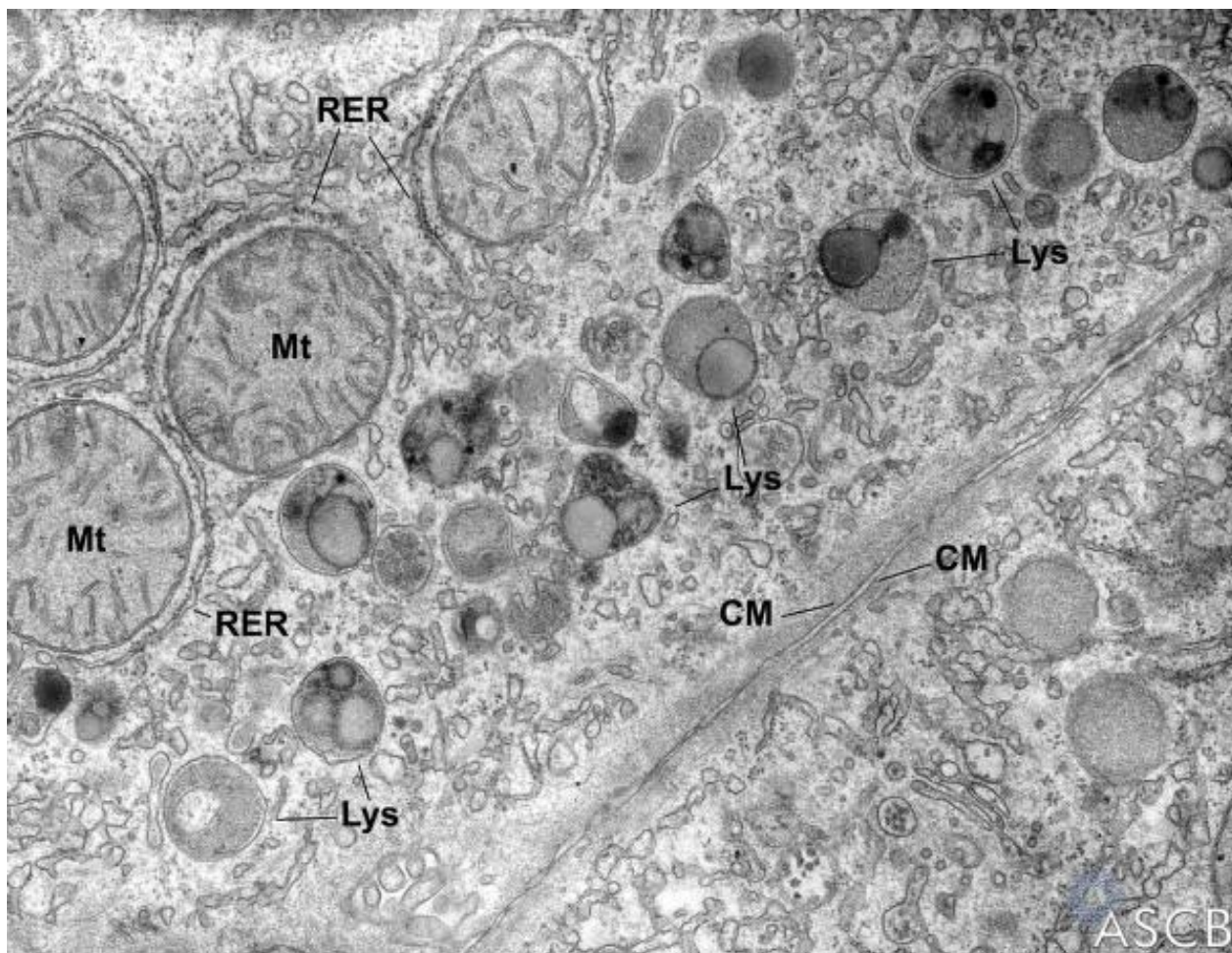
Lisosomaren osagairik garrantzitsuenak barruan gordetzen diren entzimak dira. Entzima lisosomiko guztiak hidrolasak dira: makromolekulen loturak apurtzen dituzte ur molekulen laguntzarekin. Izan ere, ikuspuntu biokimikotik "digeritu" eta "hidrolizatu" hitzak sinonimoak dira. Loturak oso egonkorak direnez (aminoazidoen arteko lotura peptidikoa, esate baterako), baldintza berezietan bakarrik apurtuko dira, hala nola pH ezohikoan. Hori gertatzen da urdailean, eta antzeko egoera dago lisosometan: organuluaren barnean pH oso baxua da (pH = 4-5). Entzima lisosomikoak, beraz, hidrolasa azidoak dira. Horrek esan nahi du pH azidoan lan egiten dutela, edo, behintzat, beren jardura optimoa ingurune azido batean gertatzen dela. Egoera horren ondorioz lisosomaren mintza apurtzen bada eta hidrolasak zitosolera askatzen badira, eragin kaltegarria murriztuta geratuko da.

Hidrolasa lisosomikoak oso entzima espezifikoak dira: bakoitzak lotura mota bat moztzen du. Digeritzen diren produktuak mota askotakoak direnez, entzima mota asko dago: 60 inguru identifikatu dira: fosfatasak, nukleasak, proteasak, glikosidasak, lipasak, fosfolipasak, sulfatasak, eta



11-2 irudia. Lisosoman degradatzen diren gaien jatorria.

abar (11-1 irudia). Haietako bat, fosfatasa azidoa, edozein lisosomatan aurkitzen da; hori dela eta, lisosomak identifikatzeko erabiltzen da (ester monofosforikoak apurtzen ditu).



11-3 irudia. Lisosoma sekundarioak (iturria: ASCB/G.E.Palade).

Glikosilazio handiak lisosomaren mintza babesten du

Beste organuluekin gertatzen den bezala, mintz lisosomikoaren osaketa espezifiko da: zenbait osagai bereziki ugariak dira. Mintz-proteinen artean, H^+ ponpak aipatu behar dira. H^+ ponpei esker protoiak aktiboki inportatzen dira lisosomaren barrura zitosoletik; horrela, lisosomaren lumenaren azidotasuna konstante mantentzen da.

Mintz lisosomikoan ere badira proteina garraiatzaile ugari. Proteina horiek produktu espezifikoak garraiatzen dituzte: azukreak, aminoazidoak, nukleotidoak, etab., makromolekulen digestioa bukatu ondoren sortzen direnak, hain zuzen ere. Beste aldetik, lisosomaren mintzak, barneko aldean, karbohidratozko geruza lodi bat du: mintz-glikoproteinen glikosilazio-maila oso handia da; horrela, mintz lisosomikoak jasan behar dituen baldintza gogorrei (pH azidoa eta hidrolasa azidoen erasoak) aurre egiten diote.

Akats lisosomikoak: entzima lisosomikoen sintesia txarto gauzatzen denean

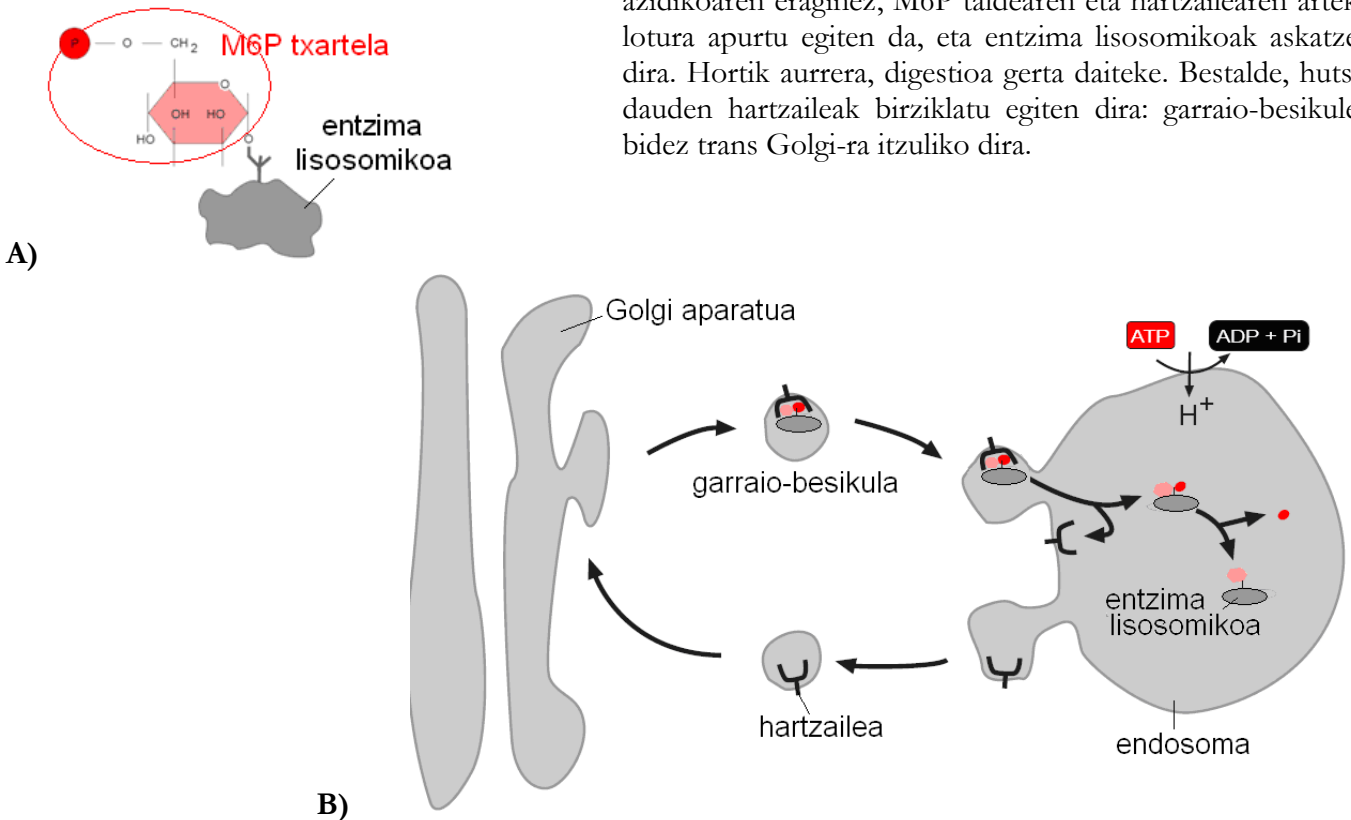
Zenbait gaixotasunek lisosomen jarduera okerrean dute oinarria. Sindrome genetikoak dira, non, mutazio batengatik, hidrolasa lisosomiko espezifikoa falta den edo ez den funtzionala. Egoera horretan, entzimak degradatzen dituen substratuak lisosometan metatzen dira digeritu gabe. Ondorio patologikoak oso larriak izan daitezke, batez ere nerbio-sisteman. Gaucher sindromean glikolipido bat degradatzen duen entzima falta da; Hurler sindromean, ordea, glikosaminoglikanoak ez dira apurtzen modu egokian; baina, bereziki larria den sindromean (I-cell sindromea) hidrolasa lisosomiko guztiak falta dira. Kasu horretan, mota guztiakako produktuak metatzen dira, eta inklusioak osatzen dituzte zelularen barruan. Sindrome horretan akatsa M6P taldea gehitzeaz arduratzen den entziman dago: M6P etiketarik gabe, hidrolasen sailkapena txarto gauzatzen da, eta zelulaz kanpoko gunera askatzen dira.

Lisosoma berriak Golgi aparatuan sortzen dira

Hidrolasa azidoak, osagai lisosomiko garrantzitsuenak, erretikulu endoplasmatikokoan sintetizatzen dira. Hortik, eta garraio-besikulen bidez, Golgi aparatua garraiatzen dira, non, aldaketa batzuk jasan ondoren, Golgiren trans aldean paketatuta izango diren beste besikuletan. Hidrolasa lisosomiko guztiak duten seinaleari esker —manosa-6-fosfato taldea (M6P)— lortzen da sailkapena. Talde hori entzimen N-oligosakaridoetan dagoen manosa eraldatu bat besterik ez da, fosfato bat aurkezten duena.

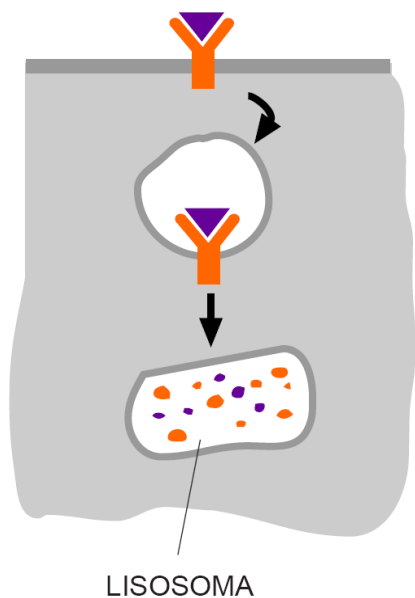
M6P taldea Golgi-ren cis sareaan gehitzen da; horretarako, bi entzima beharrezkoak dira. Lehenak N-azetilglukosamina-fosfato talde bat gehitzen du manosa batean; ondoren, bigarren entzimak N-azetilglukosamina ezabatzen du, eta fosfato taldea manosaren seigarren karbonoan utzi (11-4 irudia). M6P taldea entzima lisosomikoetan soilik gehitzen da (eta ez Golgi aparatuan sartzen diren glikoproteina guztietan) proteina horiek dituzten ezaugarri molekularrengatik.

M6P taldea Golgi trans sareaan dauden M6P hartzaileek ezagutzen dute. Horrela, entzima lisosomikoak beste proteinetatik banatzen dira, eta besikula espezifikoetan metatzen dira. Besikula horiek ez dira benetako lisosomak; izan ere, besikularen lumenean pHa neutroa da. Lisosoma funtzionalak sortzeko, Golgitik datorren garraio-besikulak endosomarekin fusionatu behar du. Endosomaren pH azidikoaren eraginez, M6P taldearen eta hartzailearen arteko lotura apurtu egiten da, eta entzima lisosomikoak askatzen dira. Hortik aurrera, digestioa gerta daiteke. Bestalde, hutsik dauden hartzaileak birziklatu egiten dira: garraio-besikulen bidez trans Golgi-ra itzuliko dira.



11-4 irudia. A) M6P txartela. B) Entzima lisosomikoen sailkapena Golgi aparatuaaren trans aldean eta hartzaileen birziklapena.

Hainbat gai endozitosiaren bidez heltzen dira lisosomaraino



11-5 irudia. Bide endozitikoaren azken helmuga: lisosoma.

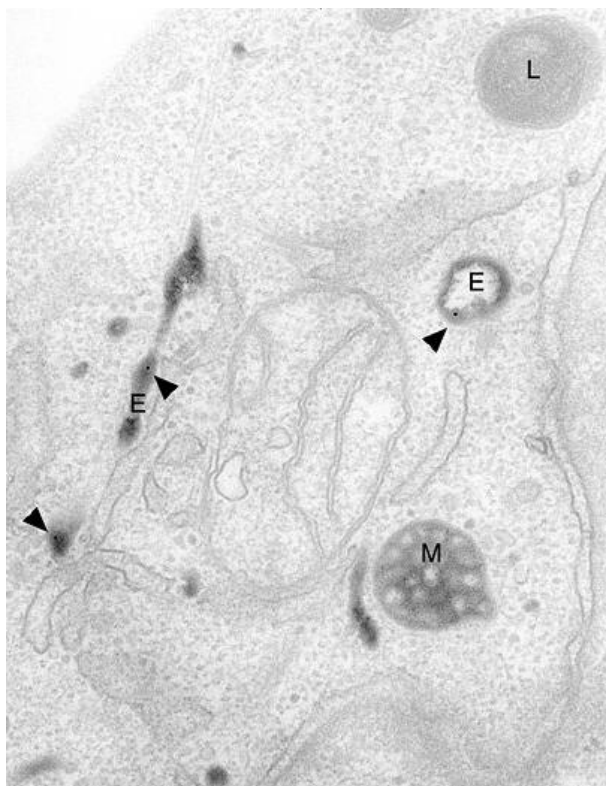
Animalia-zeluletan endozitosia etengabe gertatzen ari da: prozesu horretan gune estrazelularreko molekulak edota mintz plasmatikokoan daudenak etengabe sartzen ari dira zelularen barrura. Molekula horien helmuga, mintz plasmatikora itzultzen ez badira, lisosoma izango da (11-5 irudia).

Lisosometara heldu arte, gaiak zenbait konpartimentutatik pasatzen dira: garraio-besikulen bidez endosoma goiztiarrera mugitzen dira, eta handik endosoma berantiarrera. Konpartimentu endosomikoa azidikoa denez (pH =6), batzuetan hantxe hasten da molekulen degradazio partziala. Endosoma berantiarra funtsezkoa da lisosoma funtzionala sortzeko: bertan lehen aldiz nahasten dira endozitaturiko gaiak eta entzima lisosomikoak. Goian aipatu den bezala, entzimak Golgi aparatutik zuzenean etor daitezke garraio-besikula batean paketatuta; beste batzuetan, ordea, dagoeneko eratutako lisosoma batekin fusionatzen da endosoma. Edonola ere, lisosomaren eraketa prozesu progresiboa da: fusioa gertatu ondoren, pHa jaisten da, hidrolasa azido gehiago metatzen dira, osagai batzuk endosomara itzultzen dira eta gaien degradazioa gertatuko da. Digestioa bukatu ondoren, molekula txikiak mintz lisosomikoa zeharkatzen dute zitosolerantz (berez edo proteina garraiatzaileen laguntzaz), ez-digerigarriak diren materialak izan ezik.

Lisosomari esker, kanpoko gaiak edo mintz plasmatikokoan kokatutako molekulak ezabatzen dira

Endozitaturiko gaiak etengabe degradatzen ari dira lisosometan, baina, zertarako erabiltzen du zelulak prozesu hori? Askotan, helburua honako hau da: zelularen azalean dauden molekula espezifiko bat ezabatzea. Hori da zelulaz kanpoko seinale askoren kasua: seinalea dagokion mintz-hartzailearekin elkartzen da, eta konplexua endozitosiaren bidez barneratzen da; seinaleak eta hartzaileak endosoma goiztiarretan elkarrengandik banantzen dira: hartzaileak mintz plasmatikora itzultzen dira; seinaleak, berriz, lisosometan degradatu eta ezabatuak izango dira.

Gerta daiteke endozitatu eta degradatua izan behar duena mintz-osagaia izatea; goian aipatu diren hartzaileak, esate baterako. Hartzaileak mintz plasmatikotik endosomaren mintzera mugitzen dira, eta handik lisosomarenera; baina, geruza bikoitzean txertaturik, hartzailearen digestioa oso zaila da. Hartzaileek konpartimentuaren barruan geratu behar dute degradatuak izan ahal izateko. Nola lortzen da hori? Endosoma besikulatzen da: endosomaren mintzean inbaginazio-prozesuak gertatzen dira, eta besikula txiki asko lumenean askatzen dira. Egitura horiei **gorputz multibesikular** deritze (11-6 irudia). Gero, lisosomekin

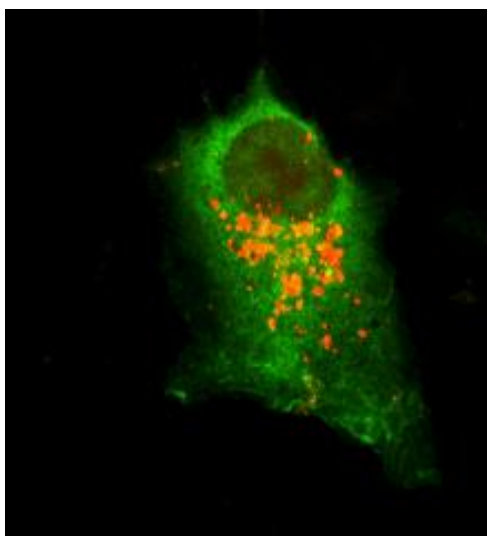


11-6 irudia. Gorputz multibesikularrak (M) (iturria: Wikimedia).

fusionatu ondoren, besikulak eta han dauden hartzaileak degradatuak izango dira.

Nola erabakitzen da zein hartzaile degradatuko diren eta zein ez? Lisosometan amaitzekoak diren hartzaileak markatu egin behar dira: ubikitina izeneko molekula bat itsasten zaie. Molekula hori solutua lotu ondoren baina endozitosisa gertatu baino lehen gehitzen zaie, hau da, oraindik mintz plasmatikoa daudela.

11-7 irudia. [Kolesterol molekulak lisosometan eskuratzen dira](#) (iturria: NCBI).

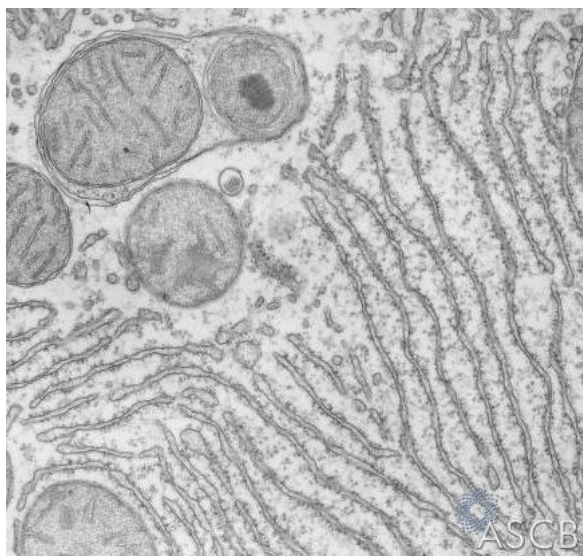


Jarduera lisosomikoak molekula espezifikoak eskuratzeko ere balio du

Bestalde, kanpoko molekulen degradazio lisosomikoaren bidez elikagai espezifikoak lortzen dira. Kolesterola, esate baterako, zelulan sintetizatua izaten bada ere, kanpotik ere hartzen da. Kanpotik sartzen den kolesterola konplexu lipoproteiko baten osagaia da (LDL partikula). LDL partikulak hartzaile espezifikoen bidez endozitatzen dira, eta endosomen bidez lisosometara garraiatuak izango dira. Lisosometan LDL partikulak digeritzen dira, eta, ondorioz, kolesterola askatzen da; orduan, prest dago mintz-zelularretan erabili ahal izateko (11-7 irudia).

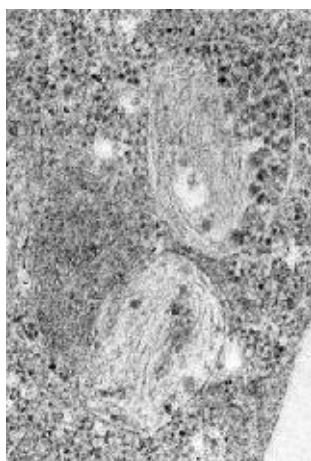
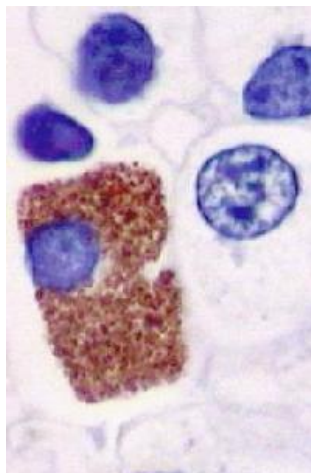
Autofagiaren bidez zelularen osagaiak berziklatzea lortzen da

Lisosomen funtzio garrantzitsu bat soberan dauden edo akatsak dituzten egitura zelularrak ezabatzea da; hori autofagia dugu, eta animalia-zelula guztietan gertatzen da. Mitokondrioetan, beren jarduera metabolikoaren ondorioz, mutazioak edo akatsak metatzen dira, eta autofagiaz ezabatzen dira: (mitokondrioen batezbesteko bizitza 10 egunekoa da hepatozitoan). Era berean, erretikulu endoplasmatikoko leuna, gai baten detoxifikazioa bukatu ondoren, soberan dago, eta ezabatu egiten da. Jarduera autofagiko hori dela eta, askotan ikus daitezke lisosomen barruan mitokondrioak, mintzak, erretikulu endoplasmatikokoaren zatiak eta abar (11-8 irudia). Organuluak ez ezik, molekulak ere degradatzen dira autofagiaz: zenbait proteinen berziklapena edo agregatu proteikoen ezabapena horrela gauzatzen da. Izan ere, neuronetan, autofagiaren akatsek eragindako agregatu proteikoen metaketa gaixotasun neurodegeneratiboekin erlazionatu da.

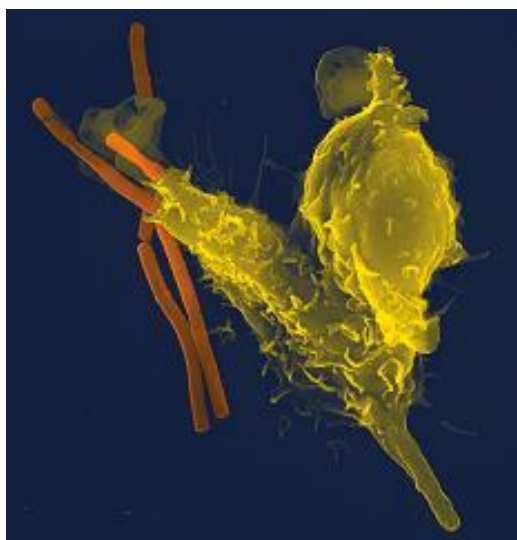


11-8 irudia. Autofagosomak (iturria: A) The Cell: An Image Library/[CIL:13914](#), B) ASCB/D.L:Ennist).

Autofagia oso hertsiki erregulatuta dago, eta aukeratuak izango diren egitura zelularrak bakarrik degradatzen dira; hala ere, oraindik ez dago argi nola pizten den. Prozesuan lau urrats bereizten dira: 1) zisterna lauaren itxura duen mintz zati bat kurbatzen hasten da digerituko diren organuluak inguratuz; mintzaren jatorria ezezaguna da (EEa, Golgi aparatua edo, agian, endosoma). 2) Mintza itxi ondoren, barrunbe bat sortzen da, autofagosoma, mintz bikoitz batez mugatua. 3) Autofagosoma lisosomekin fusionatzen da. 4) Digestioa: barne-mintza eta barruan dauden osagaiak degradatu egiten dira. Gutxienez 25



11-9 irudia. Melanina eta melanosomak (iturria: EurekAlert!).



11-10 irudia. Zelula fagozitikoak. Neutrofiloak (iturria: Wikimedia).

proteina hartzen dute parte autofagian, eta prozesu osoa, autofagosomaren eraketa gehi digestioa, 15 minutuan burutu daiteke.

Autofagiaren helburua zelularen berriztapena bada ere, elikagaiak lortzeko mekanismo bat izan liteke. Izan ere, glukagoia, glukogenoaren degradazioa eragiten duen hormona, autofagiaren inductorea da. Era berean, aminoazido espezifikoaren kontzentrazio txikiegiek autofagia eragiten dute. Intsulinak, berriz, kontrako eragina dauka: inhibitzaila. Horrek guztiak autofagiaren eta katabolismoaren arteko erlazioa nabarmentzen du.

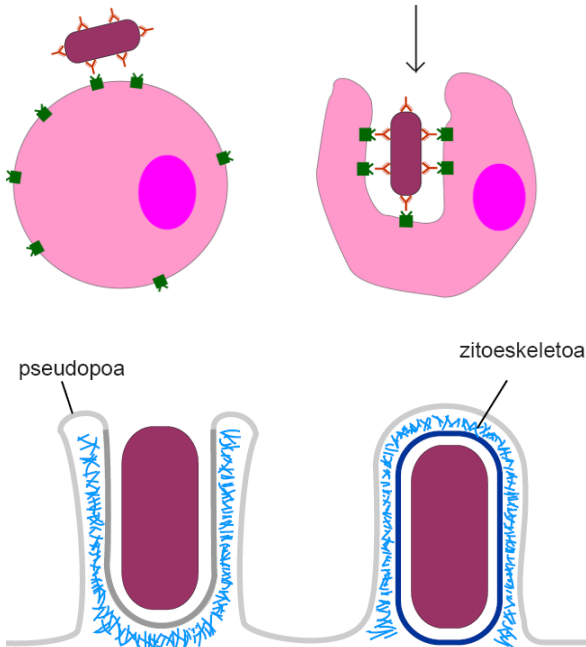
Zenbait kasutan, entzima lisosomikoak kanporatzen dira

Digestio zelularra lisosomaren barruan gauzatu ohi da; izan ere, entzima lisosomikoen askapena, gehienetan, hondamendi hutsa izango da zelularentzat. Hala ere, zenbait kasutan digestio estrazelularra gertatzen da. Adibide bat hezuraren birmoldaketa da. Horretarako, osteoklastoek hidrolasa azidoak kanporatzen dituzte exozitosiaren bidez, eta zelulaz kanpoko matrizearen osagaien degradazioa eragiten dute.

Bestalde, funtzio lisosomikoa produktu espezifikoaren sintesiari eta esportazioari asoziatu egon daiteke; kasu horretan, esan dezakegu lisosomak jariatze-pikor bereziak direla. Prozesu horri jariatze lisosomiko deritso. Lisosoma berezi horiek mintz plasmatikorekin fusioa daitezke, barneko edukia askatuz. Horren adibide melanosomak ditugu, melanozitoek (larruazaleko pigmentu-zelulek) melanina ekoizteko erabiltzen dituzten organuluak; melanosomak lisosoma bereziak besterik ez dira (11-9 irudia). Melanosomek melanina askatzen dute zelulaz kanpoko gunera; gero, ingurunean dauden keratinozitoek pigmentua hartzen dute. Horrela lortzen da larruazaleko pigmentazioa.

Fagozitosian partikula handiak degradatzen dira

Fagozitosia endozitosi berezi bat da, non barneratutako egitura oso handia den ($> 0,25 \mu\text{m}$); egitura hori beste zelula bat ere izan daiteke. Organismo zelulabakarretan fagozitosia elikatzeko erabiltzen bada ere, organismo multizelularretan prozesuaren helburua egitura ezabatzea da. Goi-mailako animalietan fagozitosi-gaitasuna oso murriztuta dago: zelula fagozitiko garrantzitsuenak [makrofagoak](#), neutrofiloak (11-10 irudia) eta zelula dendritikoak dira (guztiak odol-zelulen familiakoak). Zelula horiek mikroorganismo arrotzak (bakterioak, protozooak) jaten dituzte; horretaz gain, hildako zelulak edo hiltzeko zorian dauden zelulak ere ezabatzen dituzte. Globulu gorriak, esate baterako, etengabe ordezkutzen ari dira; eta makrofagoak dira eritrozito zaharrak ezabatzeaz arduratzen direnak (10^{11} eritrozito egunero).



11-11 irudia. Bakterio baten fagozitosia.

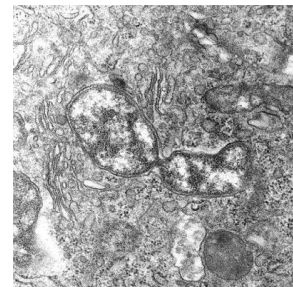
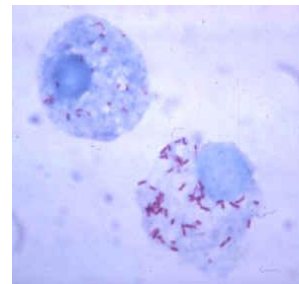
Fagozitosia ez da prozesu konstitutiboa: fagozitoak seinale bat ezagutu behar du prozesua hasteko. Mikroorganismoen kasuan, seinale garrantzitsuenak antigorputzak dira. Antigorputzez gaineztaturiko mikroorganismoa fagozitoak ezagutzen du hartzaile espezifikoaren bidez: Fc hartzaileak (11-11 irudia). Beste kasu batzuetan, mintz plasmaticoaren osaketan gertatzen den aldaketa bat izan daiteke seinalea: hiltzeko zorian dauden zeluletan fosfatidilserina (normalean, alde zitosolikoan dagoen fosfolipidoa) alde estrazelularrean agertzen da.

Seinalea jaso ondoren, fagozitoak partikula inguratzen du pseudopodoak izeneko mintz plasmaticoaren luzakinen bidez. Pseudopodoen hedapenaren eta fusioaren ondorioz, barrunbe berri bat sortzen da: fagosoma. Horretarako, aktinazko zitoeskeletoa ezinbestekoa da. Gero, periferiatik barrurantz mugitzen den bitartean, fagosomaren heltzea gertatuko da: lisosomekin fusionatuko da fagolisosoma sortuko da. Azkenik, digestioa gauzatzen da (30-60 minutuan osatzen da). Batzuetan produktu ez-digerigarriak fagosomaren barruan geratzen dira, eta gorputz erresidualak osatzen dituzte.

Bestalde, fagosoma sor daiteke, baina fagosomaren heltzea eta digestioa gertatu gabe. Kasu horietan, zelularen barruan beste zelula bat (edo batzuk) ikus daiteke besikula batean sartuta. Fagozituriko zelula berak fagozitosia piztu du, baina ez da deuseztatzen; beraz, zaila da esatea zer den: benetako fagozitosia ala inbasio-prozesu bat (11-12 irudia). Leukozitoek (odol-zelulek) antzeko mekanismoa erabildezakete epitelio-geruzak tranzitosiaren bidez zeharkatzeko.

Fagozitosia saihesten duten patogenoak

Zenbait mikroorganismo patogenok gure zelulen barruan bizi eta ugaltzen dira. Horretarako, estrategia bat garatu dute: degradazio lisosomikoa saihesten dute. Patogenoa fagozitatua izan ondoren, fagosoma eraikitzen da; ohiko prozesuan gertatzen den bezala, baina fagosoma ez da fusionatzen lisosomekin. *Salmonella enterica* bakterioak —beherakoa eragiten duena— fagosomaren mintz-lipidoak eraldatzen ditu, eta fagosomaren heltzea eteten da; *Listeria* edo *Rickettsia*, beste bakterio mota batzuk, fagosomatik askatzen dira zitosolera, fagosomaren mintza degradatuz. Azken finean, bakterioek lisosomatik ihes egitea lortzen dute...baina ez beti. Badago bigarren aukera bat zelularentzat: fagozitosiak huts egiten badu, zelulak autofagia erabil dezake haren orde. Dena den, patogeno batzuek ikasi dute autofagosomaren barruan bizirik irauten, hau da, fagozitosiaz gain autofagia ere saihestea lortu dute.



11-12 irudia. Rickettsiak zelula ostalariaren barruan (iturria: CDC).

GAIA JORRATZEKO GALDERAK

- Zein dira lisosomaren osagai nagusiak eta haien eginkizuna?
- Zer osagai espezifiko daude mintz lisosomikoan?
- Zergatik da hain txikia pH lisosomikoa?
- Zer erlazio dago endosoma eta lisosomen artean?
- Nola sortzen dira lisosoma funtzionalak?
- Nondik datoz lisosometan degradatzen diren molekulak?
- Zertarako degradatzen dira lisosometan endozitosiaren bidez barneratzen diren gaiak?
- Zein da autofagiaren mekanismoa eta zertarako erabiltzen du zelulak?
- Zein da fagozitosiaren mekanismoa?
- Nola eraikitzen dira lisosoma berriak?
- Nola sailkatzen dira entzima lisosomikoak Golgi aparatuan?
- Zein dira ondorioak lisosomen biogenesis gaizki gauzatzen bada?