

Navorsings- en oorsigartikels

Fisiologie en patofisiologie van selorganelle

2. LISOSOME

A. Inleiding, morfologie en biogenese*

J.J. Theron**, N. Claassen en A. Panzer

Departement Fisiologie, Fakulteit Geneeskunde, Universiteit van Pretoria, Posbus 2034, Pretoria, 0001

N. Lizamore

Departement Anatomic, Fakulteit Geneeskunde, Universiteit van Pretoria

Ontvang 22 Julie 1996; aanvaar 1 Augustus 1996

UITTREKSEL

Lisosome word in die sitoplasma van alle eukariotiese selle behalwe die volwasse rooibloedsel gevind. Die matriks van die organel word van die omringende sitoplasma deur 'n trilaminêre eenheidsmembraan geskei en bevat 'n verskeidenheid suur hidrolitiese ensieme. Morfologies word primêre (nuut gevorm vanaf die Golgi-kompleks) en sekondêre lisosome onderskei. Laasgenoemde ontstaan na versmelting van 'n vakuool met 'n primêre lisosoom en is ultrastruktureel besonder heterogeen weens die groot verskeidenheid substrate (makromolekule) wat in die matriks van die organel geïnkorporeer kan word. Die suur hidrolases van lisosome kan in vyf groepe verdeel word, naamlik fosfatases, nukleases, polisakkaried- en glikosaminoglikaan (GAG)-hidrolases, proteases en lipases. Die substrate van hierdie ensieme bereik sekondêre lisosome langs drie, moontlik vier, roetes: vanaf ekstrasellulêr (bv. deur reseptor-bemiddelde endositose), vanaf intrasellulêr (bv. outofagie van endogene makromolekule of van verouderde organelle), deur fagositose van ekstrasellulêre partikels soos bakterieë en stofpartikels, en moontlik deur direkte oordrag oor die lisosoommembraan van sitosolproteïene wat die sinjaalpeptied KFERQ bevat. Sintese van oplosbare lisosoomensieme begin in ribosome wat aan membrane van die endoplasmiese retikulum (ER) vasgeheg is. Na N-glikosilering in die lumen van die ER verkry ensieme bestem vir lisosome 'n spesifieke merker, naamlik mannose-6-fosfaat (M6F) en kan dan aan twee tipes M6F-reseptore bind. Integrale proteïene van die lisosoommembraan, sowel as ensieme bestem vir inkorporasie in dié membraan, volg nie die M6F-afhanklike pad nie.

ABSTRACT

Physiology and pathophysiology of cell organelles

2. LYSOSOMES

A. Introduction, morphology and biogenesis

Lysosomes are found in the cytoplasm of all eucaryotic cells except mature red blood cells. The matrix of the organelle is separated from the surrounding cytoplasm by a trilaminar unit membrane and contains a variety of acid hydrolytic enzymes. Morphologically primary (recently formed from the Golgi-complex) are distinguished from secondary lysosomes. The latter type is formed after fusion of a vacuole with a primary lysosome and is ultrastructurally extremely heterogeneous due to the large variety of substrates (macromolecules) incorporated in the matrix of the organelle. The acid hydrolases of lysosomes are divided into the following five groups: phosphatases, nucleases, polysaccharide- and glycosaminoglycans (GAG)-hydrolases, proteases and lipases. Three, possibly four, routes are used for incorporation of the substrates of these enzymes into secondary lysosomes: extracellular origin (e.g. receptor-mediated endocytosis), intracellular (e.g. autophagy of endogenous micromolecules and aging organelles), through phagocytosis of extracellular particles such as bacteria and dust, and probably through direct transfer over the lysosomal membrane of cytosolic proteins with the signal peptide, KFERQ. Synthesis of soluble lysosomal enzymes is initiated in ribosomes attached to the membrane of the endoplasmic reticulum (ER). After N-glycosylation in the lumen of the ER, enzymes destined for lysosomes receive a specific marker, mannose-6-phosphate (M6P). These phosphorylated proteins can then associate with two types of M6P-receptors. Integral proteins of the lysosomal membrane and enzymes which will be incorporated in this membrane do not follow the M6P-dependent pathway.

INLEIDING

Die studie van selorganelle begin gewoonlik met die versameling van morfologiese waarnemings waarna die organel in relatiewe suiwer fraksies geïsoleer word, dan volg biochemiese en

funksionele ondersoeke op sulke fraksies. In die geval van lisosome het hierdie historiese patroon in die teenoorgestelde rigting verloop. Professor C. de Duve en sy medewerkers¹ het naamlik fraksies verkry deur differensiële sentrifugering van rotlewars, ondersoek en tot die gevolgtrekking gekom dat sekere

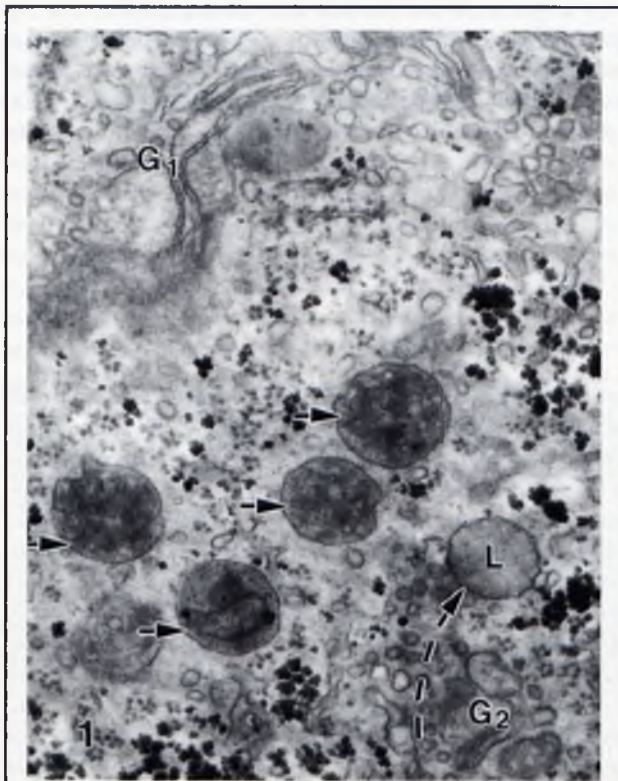
* B. Patologie en fisiologie van lisosome word in die Junienommer gepubliseer.

** Outeur aan wie korrespondensie gerig kan word.

van sy resultate alleen verklaar kan word indien rotleweselle 'n tipe organel bevat wat afsonderlik is van mitochondria en waarin hulle vyf suur hidrolitiese ensieme (suurfosfatase, ribonuklease, deoksiribonuklease, katepsien en β -glukuronidase) kon lokaliseer. De Duve het verder gepostuleer dat die organel 'n deursnit van ongeveer $0,4 \mu\text{m}$ het en dat dit omring word deur 'n membraan wat deurlaatbaar is vir glukose, maar nie vir groter molekule soos sukrose of die bogenoemde vyf hidrolases nie. Weens die hoë voorkoms van hidrolitiese ensieme is die nuwe organel as 'n lisosoom beskryf en het die eerste beskrywing van hierdie morfologies heterogene organelle (die lisosoom-sisteem) deur Novikoff en medewerkers² gevolg. Die hidrolase, suurfosfatase word gereeld as merkerensiem vir lisosome gebruik en die toepassing van histochemiese tegnieke vir hierdie ensiem het bewys dat lisosome in alle eukariotiese selle, behalwe die volwasse rooibloedsel, gelokaliseer is.

Morfologie

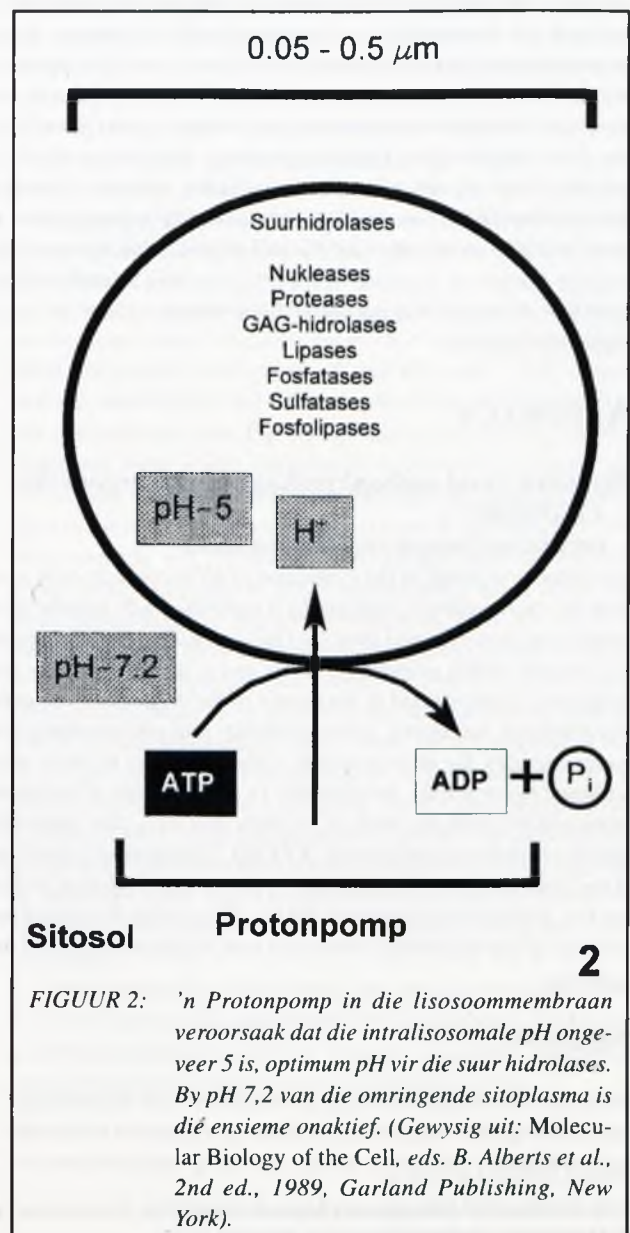
In hul eenvoudigste vorm (bv. direk na vorming vanaf die Golgi-kompleks, sien later onder biogenese) kan lisosome beskryf word as sitoplasmiese vakuoles van verskillende groottes met 'n matriks wat kan varieer van agranulêr tot fyn granulêr en wat omring word deur 'n trilaminêre eenheidsmembraan (figuur 1). Selfs op hierdie vroeë stadium in hul ontwikkeling bevat die sg. **primêre lisosome** reeds hul volle komplement van suur hidrolases. Die groot aantal lisosomale hidrolitiese ensieme (ongeveer 50+) kan in vyf hoofgroepe onderverdeel word, en kataliseer almal reaksies van die tipe



FIGUUR 1: Rotlewesel: Membrane van Golgi-komplekse word deur G_1 en G_2 aangedui. Vanaf G_2 ontstaan 'n reeks sitoplasmiese vakuoles (stippellyn) wat in 'n nuutgevormde **primêre lisosoom (L)** geïnkorporeer word. Die pyltjies dui op 4 **sekondêre lisosome** wat vakuoles, fyn granulêre materiaal en ander bestanddele bevat (X 21,700).

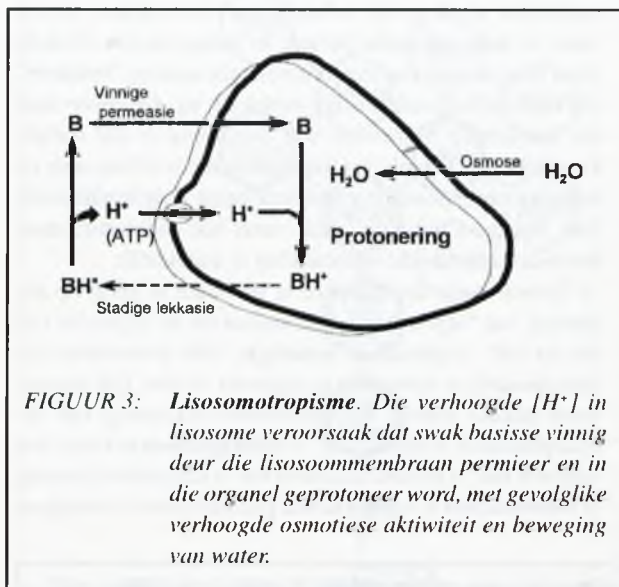
ENSIEM	SUBSTRAAT
1. Fosfatases	
bv. Suurfosfatase	Meeste fosfomonoesters
2. Nukleases	
bv. Suur-ribonuklease	RNA
Suur-deoksiribonuklease	DNA
3. Polisakkaried en glikosaminoglikaan (GAG)-hidrolases	
bv. α -glukosidase	Glikoogeen
α -mannosidase	Glikoproteïene
Lisosiem	Bakteriële selwande e.a. GAG's
β -glukuronidase	Verskeie GAG's
Sulfatases	Gesulfateerde GAG's
4. Proteases	
bv. Katepsien(e)	Proteïene
Kollagenase	Kollageen
5. Lipases	
bv. Esterase(s)	Asielesters
Fosfolipase(s)	Fosfolipiede

Die gemeenskaplike kenmerke van al hierdie hidrolases is egter dat hulle slegs optimaal funksioneer by 'n pH van 5. Hierdie



suur intralisosomale pH word bewerkstellig deur 'n protonpomp in die membraan van die lisosoom wat die energie van ATP-hidrolise gebruik om H^+ in die lisosoom in te pomp. By die pH wat in die omringende sitosol heers (nl. 7.2), is lisosomale hidrolases onaktief (figuur 2). Soortgelyke protonpompe word ook in mitochondriale en endosoommembrane (sien latere artikels in die reeks) en in die selmembraan van pariëtale selle in die maagmukosa gevind waar hulle H^+ vir die vorming van HCl verskaf. Verder is hierdie sogenaamde "vakuolêre" H^+ -ATP-ases ook van groot belang in renale H^+ -ioonsekresie.

'n Verdere gevolg van die verhoogde $[H^+]$ in lisosome is dat swak basisse aangetrek word, vinnig deur die deurlaatbare lisosoommembraan diffundeer en in die lisosoom akkumuleer, mits sulke basisse geprotoneer word (Eng: "proton trapping") (figuur 3). Hierdie verskynsel van **lisosomotropisme** word

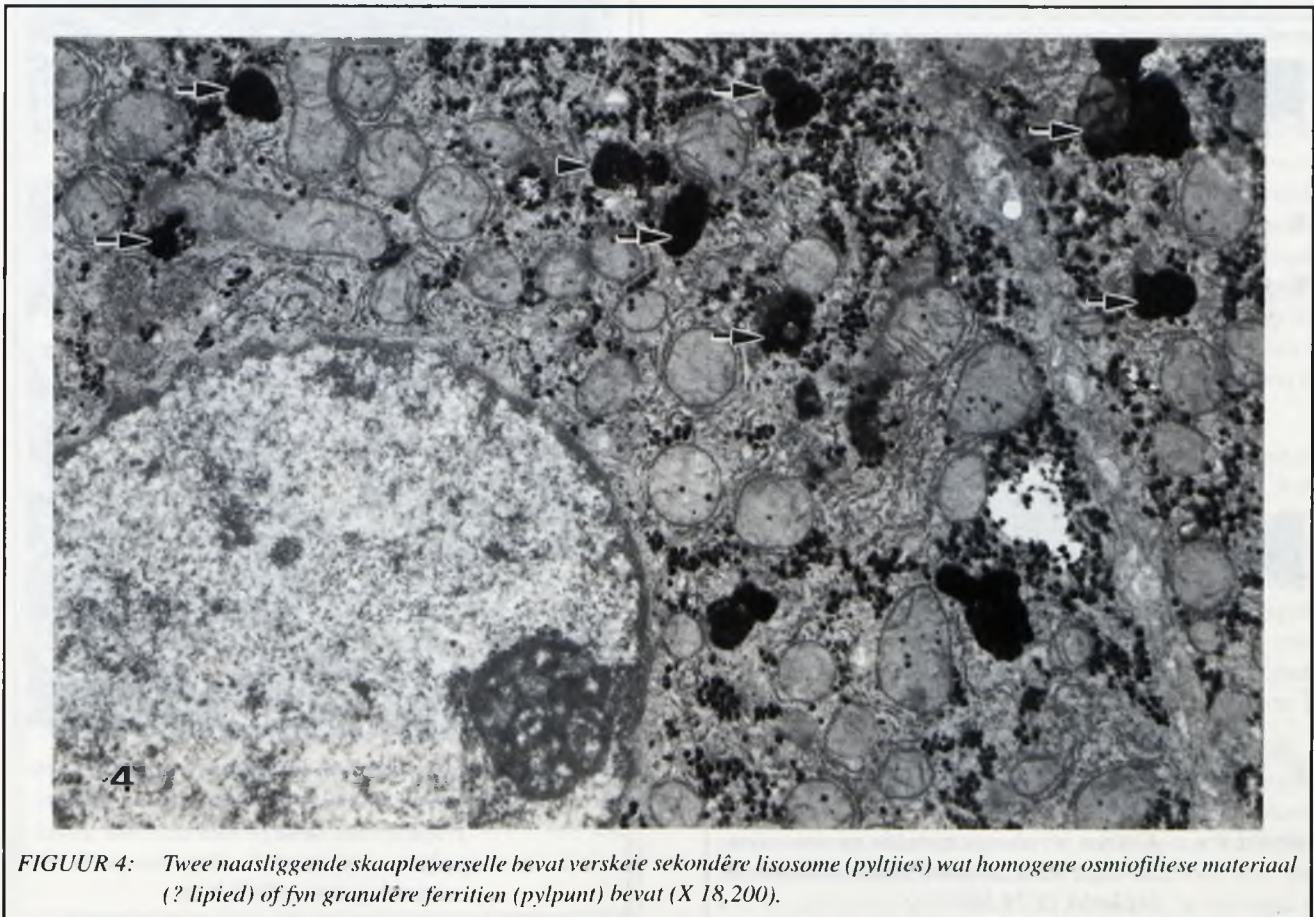


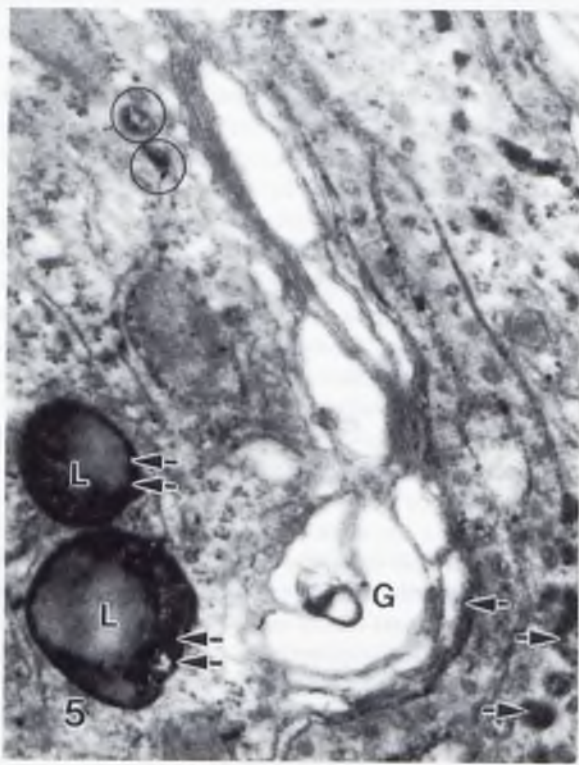
toegepas vir die vitale kleuring van lisosome met byvoorbeeld, neutraal rooi, 'n swak basis. Verder mag dit verantwoordelik wees vir sekere tipes van hidropiese degenerasie of vakuolisasie van selle. Dit word verder beweer dat akkumulاسie van die antimalaria-middel chloroquine in lisosome, die lisosomale pH verhoog wat hidrolise van hemoglobien onderdruk met gevolglike afsterwe van malaria-parasiete.

Alhoewel intralisosomale pH ongetwyfeld 'n belangrike faktor in die beheer van hidrolise deur die organel is, het onlangse werk met geïsoleerde hepatosiete¹ bewys dat die spesifieke aktiwiteit van lisosomale proteases nie uitsluitlik deur pH-veranderinge beheer word nie. Faktore soos aanpassings in beskikbare ATP, akkumulاسie van aminosure (veral leusien) en sellulêre vakuolisasie mag ook van belang wees.

Nuutgevormde primêre lisosome bevat dus die volle komplement van lisosomale hidrolases. Die biogenese, funksionele ontluiking en morfologiese diversiteit van die lisosoomstelsel word egter eers duidelik wanneer 'n primêre lisosoom met een van verskeie moontlike tipes sitoplasmiese vakuoles versmelt om **sekondêre lisosome** te vorm. Afhangende van die tipe polimeer (substraat) wat die vakuool bevat, kan morfologies heterogene sekondêre lisosome (figuur 4) gevul met byvoorbeeld osmiofiliese lipiedagtige materiaal, glikogeen of granulêre ferritien gevind word. In pasiënte met verhoogde ysterabsorpsie (diët- of sg. Bantoesiderose) vertoon die Golgi-kompleks van dundermepiteelselle besonder groot en aktief (figuur 5) en is die Golgi-cisternae aan die inkomende (cis- of konvekse) oppervlak gevul met ferritienmolekules, wat deur die kompleks beweeg en dit op die uitgaande (trans- of konkawe) oppervlak verlaat as primêre lisosome (figuur 5). Laasgenoemde versmelt dan met ander vakuoles om ferritien-tipe sekondêre lisosome wat gewoonlik ook ander substrate (? lipied, figuur 5) bevat, te vorm.

'n Ander rede vir die morfologiese heterogeniteit van die lisosoomstelsel is besondere tipes lisosome in gespesialiseerde





FIGUUR 5: Dundermepiteelsel van 'n swart pasiënt met dieetsiderose. Cisternae en vakuoles (enkel-pyltjies) aan die inkomende kant van die Golgi-kompleks (G) is gevul met elektrondigte ferritiën-molekule. Die ferritiën word vanaf die uitgaande oppervlak van die Golgi-komplekse in primêre lisosome (sirkels) geïnkorporeer wat met ander vakuoles versmelt om sekondêre lisosome (dubbelpyltjies) gevul met ferritiën en lipied (L) te vorm (X 29,500).

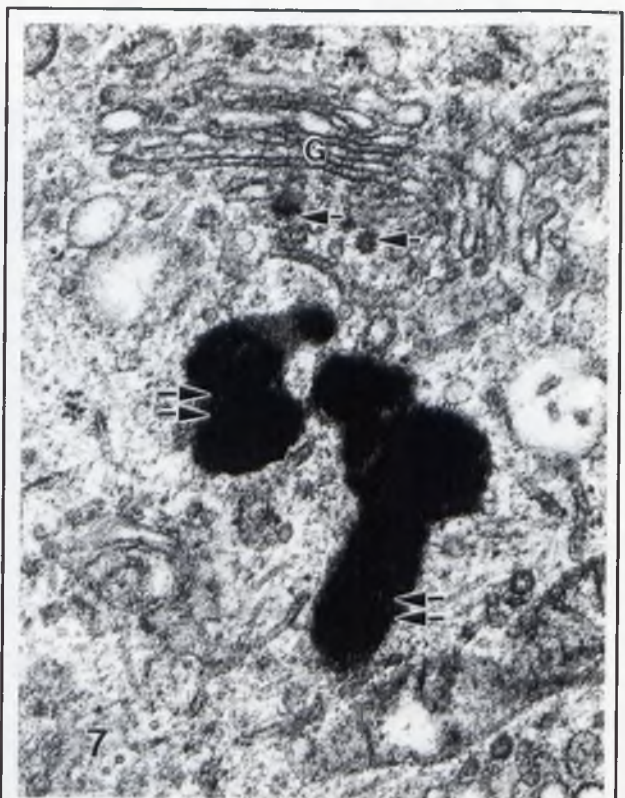


FIGUUR 6: Kop van 'n volwasse menslike spermatozoon: die digte kern (K) word deur die akrosoom (A) bedek (X 29,300).

selle. In hierdie groep vind ons, byvoorbeeld, die **akrosoom** op die punt van die volwasse spermatozoon (figuur 6) wat gedurende die akrosoomreaksie hidrolitiese ensieme vrystel vir die bevrugting van die ovum. Verder word aanvaar dat **melanosome**, organelle waarin melaniënpigment gevorm word, (figuur 7) gespesialiseerde lisosome is.⁴

Makromolekulêre substrate bestem vir hidrolise kan primêre lisosome deur **drie, moontlik vier roetes** bereik:⁵

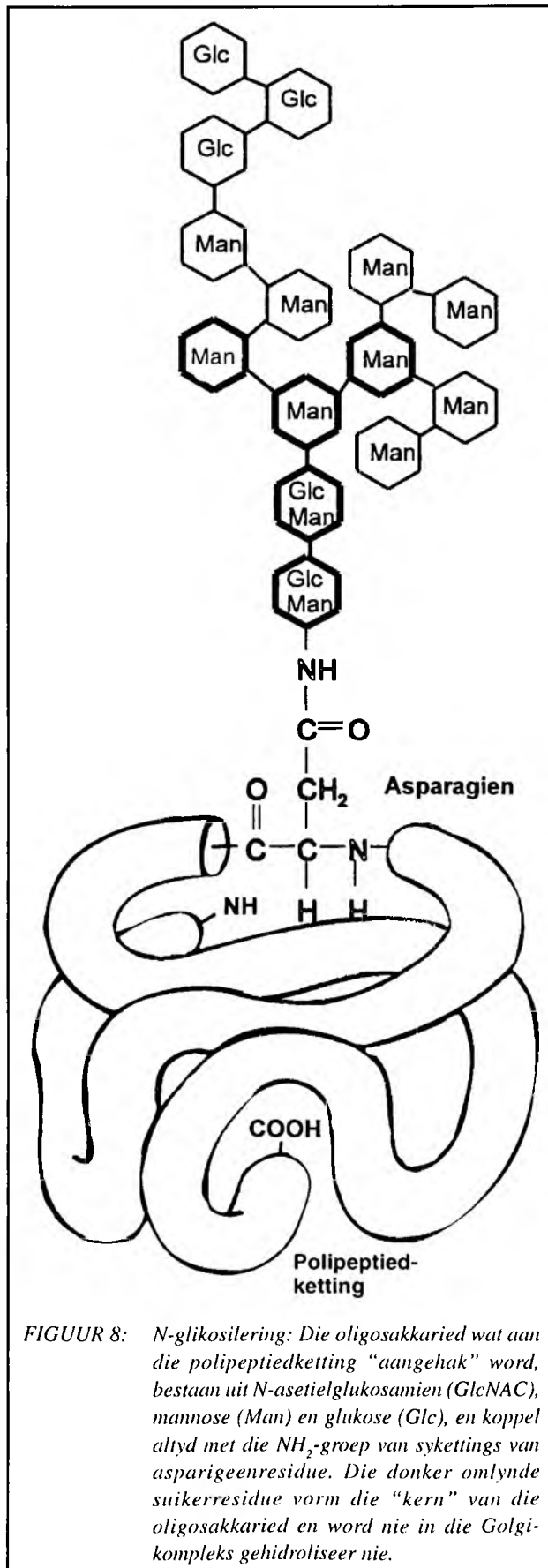
- Substrate wat buite die sel geleë is, kan deur die selmembraan opgeneem word deur sogenaamde **endositose** (bv. reseptor-bemiddelde endositose). Die besonderhede van hierdie endositotiese pad sal later meer volledig bespreek word. Kortliks, endositotiese molekules beland in intrasellulêre vesikels of **vroë endosome**. Sommige van die molekules word na die selmembraan hersirkuleer terwyl ander in **laat endosome** beland. In laasgenoemde vesikels vloei twee strome van transportvesikels saam en "ontmoet" die ekstrasellulêr-afkomstige molekule vir die eerste keer die lisosomale hidrolases wat oorsprong in die Golgi-kompleks het. Die pH van laat endosome is effens suur en hidrolise van endositotiese molekule begin waarskynlik reeds hier. Volwasse lisosome vorm vanaf laat endosome, maar besonderhede van dié omskakeling is onduidelik.
- 'n Tweede roete tot hidrolise in lisosome is gerig op die afbraak van "afgeleefde" makromolekule en organelle van die sel self - sogenaamde **outofagie**.⁶ Die lewensduur van mitochondria in lewerselle is ongeveer 10 dae. Die organel word daarna omring deur membrane afkomstig van die endoplasmiese retikulum om 'n **outofagosoom** te vorm, wat versmelt met 'n primêre lisosoom om 'n sekondêre lisosoom of **outolisosoom** te vorm. Hierdie gekontroleerde fisiologiese



FIGUUR 7: Pinealosiet van 'n Chacma-bobbejaan: Digte melaniën-bevattende melanosome (dubbelpyltjies) word vanaf primêre lisosome (enkel-pyltjies) wat vanaf die Golgi-kompleks (G) ontstaan, gevorm (X 29,300).

proses is veral van groot belang in sekere weefsels, byvoorbeeld hermodellering van been.

- Die derde roete word veral gevind in selle verantwoordelik vir **fagositose** van partikels en mikro-organismes (makrofae, neutrofiel). 'n **Fagosoom** word gevorm wat na versmelting met 'n primêre lisosoom 'n sekondêre of **heterolisosoom** vorm. Na vorming van die fagosoom volg verhoogde sintese



FIGUUR 8: N-glikosilering: Die oligosakkaried wat aan die polipeptiedketting "aangehak" word, bestaan uit N-asetielglukosamien (GlcNAC), mannose (Man) en glukose (Glc), en koppel altyd met die NH₂-groep van sykettings van asparigeenresidue. Die donker omlende suikerresidue vorm die "kern" van die oligosakkaried en word nie in die Golgi-kompleks gehidroliseer nie.

van lisosoomensieme sowel as die sogenaamde **respiratoriese ontploffing** (Eng.: "respiratory burst"), wat die sentrale gebeurtenis in lise van bakteriële en ander partikels is. Hierdie "ontploffing" behels 2-5X-toename in nonmitochondriale O₂-verbruik deur die sel as gevolg van aktivering van 'n unieke, membraangebonde ensiem, gereduseerde nikotienamied-adenien-dinukleotied-fosfaat (NADPH)-oksidase. In teenstelling met sitokroomoksidase van mitochondria reduseer hierdie ensiem O₂ slegs gedeeltelik met gevolglike vorming van hoogs reaktiewe O₂⁻, H₂O₂, HO• en HOCl wat onder andere lise van bakteriële wande veroorsaak.

- 'n Vierde moontlike roete is beperk tot die vervoer van **proteïene** in die sitosol en geskied direk oor die lisosoom-membraan. Sulke proteïene moet die sinjaalpeptied:K(lisien)-F(feniialanien)-E(glutamaat)-R(arginien)-Q(glutamien) bevat.⁷ Daar is waarskynlik 'n transportproteïen in die lisosoommembraan wat die KFERQ-volgorde herken en verantwoordelik is vir direkte transmembraanvervoer. Hierdie proses word deur ATP en 'n lid van die 70 kD-hitteskokproteïenfamilie gestimuleer.

Biogenese van lisosome^{8,9,10}

Daar moet onderskei word tussen sintese, prosessering van oplosbare lisosoomensieme (wat hoofsaaklik in die matriks van die organel lokaliseer) en ensieme wat aan die membraan van die vormende organel gebonde sal wees. Die inisiële sintese, vervoer en prosessering van **oplosbare ensieme** is presies dieselfde as die van proteïene wat vir sekresie bestem is en sal in latere artikels oor die endoplasmiese retikulum en intrasellulêre transport volledig bespreek word. Kortliks, sintese vind plaas in ribosome wat aan membrane van die growwe endoplasmiese retikulum vasgeheg is deur 'n spesifieke sinjaalpeptied (15-30 hidrofobiese N-terminale aminosure). Deur die tussenkoms van 'n ribonukleoproteïen in die sitosol (die sinjaalherkenningspartikel, SHP) en 'n SHP-reseptor word die proteïen oorgeplaas in die lumen van die growwe endoplasmiese retikulum. In die lumen word 'n kort oligosakkariedketting bestaande uit N-asetielglukosamien, mannose en glukose aan die proteïen vasgeheg (sogenaamde **N-glikosilering**, figuur 8).

Na N-glikosilering skei die prosessering van proteïene bestem vir sekresie en hidrolases bestem vir lisosome. Laasgenoemde hidrolitiese ensieme verkry 'n spesifieke merker, **mannose-6-fosfaat (M6F)** wat nie in sekretoriese proteïene gevind word nie. Die ensiem, N-asetielglukosamien-fosfortransferase is noodsaaklik vir aanhegting van M6F aan 'n proteïen. Die volgende stap in die prosessering van hidrolases vind waarskynlik in die Golgi-kompleks plaas en behels binding van M6F-bevattende proteïene aan **M6F-reseptore**. Tot dusver kon twee tipes M6F-reseptore onderskei word:¹¹

- 'n Divalente kation-onafhanklike reseptor (KO), 'n integrale membraanproteïen met 'n molmassa van $\geq 215\ 000$, wat 'n bifunksionele proteïen is omdat dit ook funksioneer as reseptor vir IGF II. Die moontlike funksionele belang van 'n reseptor wat beide lisosoomhidrolases en IGF II bind, word volledig deur Kornfeld & Mellman⁹ (bl. 496-497) bespreek.
- 'n Divalente kation-afhanklike reseptor (KA) wat ook 'n integrale membraangebonde glikoproteïen is, maar met 'n molmassa van $\pm 46\ 000$. Kalsium bevorder binding van KA met ligande.

Dit moet beklemtoon word dat beide die KO- en KA-reseptore slegs proteïene met 'n gefosforileerde oligosakkaried-syketting herken. Die kliniese belang van die M6F-merker word bewys deur pasiënte met die sogenaamde I-sel sindroom (sien later) wie se selle geen M6F bevat nie. Alhoewel 'n oorvloed van

lisosoomhidrolases in die sitosol aanwesig is, kan hulle nie lisosome bereik nie en 'n verskeidenheid lisosoomsubstrate akkumuleer dus in groot insluitliggaampies in die defektiewe selle en is lisosoomensieme ook in die sirkulasie aanwesig ("oortvloei"-sekresie).

Die vraag ontstaan hoekom twee M6F-reseptore benodig word. Volgens huidige kennis⁹ neem beide KO- en KA-reseptore deel aan "sortering" van lisosoomensieme, maar is die groter KO-reseptor dominant en kan moontlik volledig kompenseer vir die afwesigheid van die KA-reseptor. Verder kan slegs die KO-reseptor hidrolases wat die lisosoom deur reseptor-bemiddelde endositose bereik, hanteer. Die KA-reseptor kan nie met sulke proteïene bind nie.¹² Dit is duidelik dat verdere navorsing oor die noodsaaklikheid van 'n KA-reseptor benodig word.

Dit moet beklemtoon word dat M6F-reseptore nie alleen in die Golgi-membrane nie, maar ook in die selmembraan geleë is. Eksogene proteïene wat M6F-gefosforileerde oligosakkaried-sykettings bevat, kan dus deur 'n proses soos reseptor-bemiddelde endositose in sogenaamde klatrien-bedeekte vesikels (KV) opgeneem word. Lisosoomhidrolases wat vanaf die Golgi-kompleks afkomstig is, beland waarskynlik ook eers in KV-vesikels. Eksogene én Golgi-afkomstige proteïene word nou in tubulo-vesikels met gladde membrane, die sogenaamde **CURL-kompartement**¹³ oorgeplaas (CURL: "compartment of uncoupling of receptor and ligand"). Soos die naam aandui, vind dissosiasie tussen die lisosoomensiem en die M6F-reseptor in hierdie strukture plaas en word die reseptore hersirkuleer. Die hidrolitiese ensieme beland daarna in primêre lisosome. Die belangrikste stappe in die biogenese word in figuur 9 opgesom.

Suurfosfatase wat gereeld as merkerensiem vir lisosome gebruik word, volg 'n besondere biogenetiese pad:^{14,15} dit word as 'n transmembraanproteïen gesintetiseer en via die selmembraan na lisosome vervoer. Voordat die proteïen as 'n oplosbare ensiem in lisosome geïnkorporeer word, word dit opeenvolgend

gehidroliseer deur sitoplasmiese tiolprotease en lisosomale aspartielprotease. Opname in die lisosoom is afhanklik van 'n tirosienresidu in die sitoplasmiese stert van die proteïen: die M6F-pad is dus nie betrokke nie.

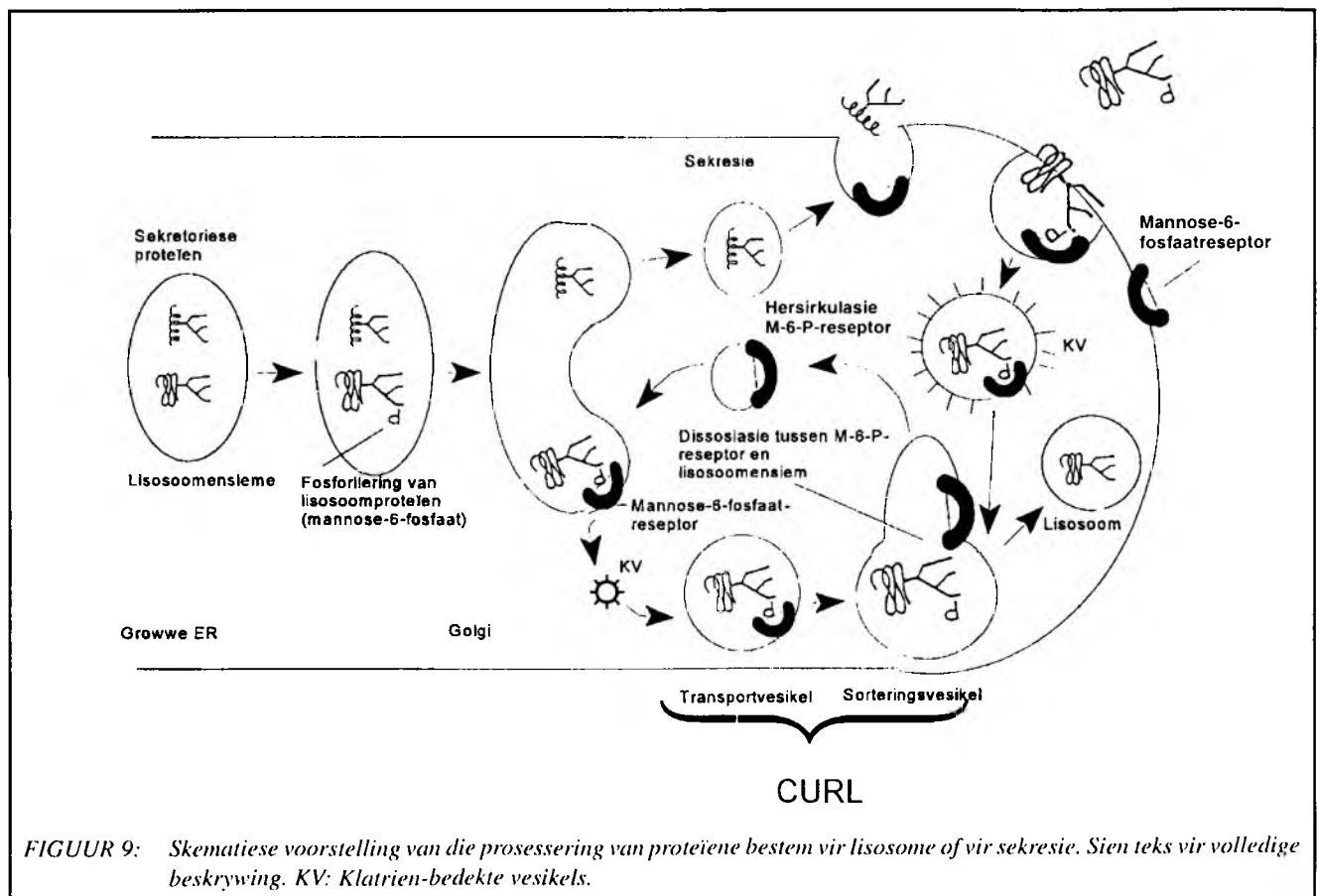
Na opname in die lisosoom vind verdere **intralisomale prosessering** plaas. Die ensieme verloor byvoorbeeld fragmente van hul koolhidraatsykettings deur die werking van lisosomale eksoglikosidase. Besnoeiing ("trimming") van koolhidraat-kettings vind nie plaas in pasiënte met gebrek aan lisosomale sialidase of β -galaktosidase nie, maar blykbaar is finale afronding van koolhidraat-kettings nie noodsaaklik vir effektiewe funksie van die ensieme nie.

Geringe proteolise van hidrolases vind blykbaar ook in lisosome plaas en weereens is hierdie proses (beskryf as **maturasie**) nie noodsaaklik vir funksionering van lisosomale hidrolases nie, behalwe vir die proteases. Hierdie groep ensieme is onaktief in hul voorloperform en vereis proteolitiese hidrolise vir volle aktiwiteit. Dit geld byvoorbeeld vir lisosomale katepsien D¹⁶ en 'n serienprotease.¹⁷

'n Ander tipe proteolitiese prosessering is betrokke by 'n groep van klein, nonensiematiese lisosomale proteïene bekend as **saposiene**. Hierdie proteïene word benodig vir die aktiwiteit van sekere glikolipied-hidrolitiese ensieme. Proteolise van 'n poliproteïenvoorloper in lisosome gee aanleiding tot die vorming van vier saposiene (A, B, C & D). Die vier aktiewe proteïene maak membraangebode glikolipiede meer "oplosbaar" of vorm komplekse met lisosoomensieme of hul glikolipiedsubstrate, waardeur hidrolise van die makromolekule bevorder word.¹⁸

Biogenese van membraangebode ensieme en integrale membraanproteïene van lisosome (M6F-onafhanklike vervoer)

Die funksie van die M6F-merker behels binding van oplosbare ensieme aan membraanreseptore. Dit kan dus verwag word dat



FIGUUR 9: Skematiese voorstelling van die prosessering van proteïene bestem vir lisosome of vir sekresie. Sien teks vir volledige beskrywing. KV: Klatrien-bedeekte vesikels.

membraangebonde ensieme en integrale membraanproteïene nie die M6F-merker nodig vir inkorporasie in lisosome nie. Dit is dus begryplik dat 'n ensiem soos glukoserebrosidase wat met die membraan van lisosome geassosieer is, geen gefosforileerde mannoseresidue bevat nie. Fibroblaste van pasiënte met die I-selsindroom bevat dus nog aantoonbare vlakke van sekere lisosoomensieme, terwyl sellulêre suurfosfatase-aktiwiteit in sulke pasiënte normaal is.

Proteïene wat bestem is vir inkorporasie in die lisosoommembraan volg ook 'n M6F-onafhanklike biogenetiese pad. Sulke membraanproteïene is almal suurglikoproteïene en twee groepe is tot dusver beskryf, naamlik α gp-A en α gp- β (lisosoommembraan-glikoproteïene). Alhoewel die twee groepe homoloë proteïene is, kan hulle immunologies onderskei word en dit word aanvaar dat individuele lisosome beide α gp-A en - β bevat.¹⁹ Kornfeld en Mellman⁹ (bl. 505-506) verskaf verdere besonderhede oor die aminosuursamestelling en rangskikking van dié proteïene.

Alhoewel die hoë graad van volgordekonservasie in die α gp-en ander membraanproteïene dui op 'n noodsaaklike rol in lisosoomfunksie, kon geen spesifieke aktiwiteite nog aan dié proteïene toegewys word nie. Die struktuur van die α gp-groep maak dit onwaarskynlik dat hulle betrokke is by transport van ione of ander metaboliete oor die lisosoommembraan. Moontlike funksies van α gp sluit in:

- Rol as herkenningsmerker op die sitoplasmiese oppervlak van die membraan, wat interaksie tussen lisosome en ander organelle (bv. vir die vorming van sekondêre lisosome) mag beïnvloed. Die hoë graad (90-100%) konservasie van die kort (\pm 11 aminosure) sitoplasmiese stert van die α gp's ondersteun so 'n moontlikheid.
- Stabilisasie van die lisosoommembraan teen afbraak deur sy eie hidrolases, moontlik deur die skepping van 'n protease-onsensitiewe matriks.

LITERATUURVERWYSINGS

1. Appelmans, F., Wattiaux, R. & De Duve, C. (1955). Tissue fractionation studies. 5. The association of acid phosphatase with a special class of cytoplasmic granules in rat liver, *Biochem. J.*, 59, 438-445.
2. Novikoff, A.B., Beaufay, H. & De Duve, C. (1956). Electron microscopy of lysosome-rich fractions from rat liver, *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 2, 179-184.
3. Luiken, J.J.F.P., Aerts, J.M.F.G. & Meijer, A.J. (1996). The role of intralysosomal pH in the control of autophagic proteolytic flux in rat hepatocytes, *Eur. J. Biochem.*, 235, 564-573.
4. Orlow, S.J. (1995). Melanosomes are specialized members of the lysosomal lineage of organelles, *J. Invest. Derm.*, 105, 3-7.
5. Alberts, B., Bray, D., Lewis, J. et al. (1994). *Molecular Biology of the Cell*, 3rd edition (Garland Publishing, New York).
6. Dunn, W.A. (1990). Studies on the mechanisms of autophagy: formation of the autophagic vacuole, *J. Cell Biol.*, 110, 1923-1945.
7. Dice, J.F. (1992). Selective degradation of cytosolic proteins by lysosomes, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 674, 58-64.
8. Von Figura, K. & Hasilik, A. (1986). Lysosomal enzymes and their receptors, *Ann. Rev. Biochem.*, 55, 167-193.
9. Kornfeld, S. & Mellman, I. (1989). The biogenesis of lysosomes, *Ann. Rev. Cell Biol.*, 5, 483-525.
10. Neufeld, E.F. (1991). Lysosomal storage diseases, *Ann. Rev. Biochem.*, 60, 257-280.
11. Dahms, N.F., Lobel, P. & Kornfeld, S. (1989). Mannose-6-phosphate receptors and lysosomal enzyme targeting, *J. Biol. Chem.*, 264, 12115-12118.
12. Stein, M., Zijderhand-Bleekemolen, J.E. & Geuze, H. et al. (1987). Mr 46,000 mannose 6-phosphate specific receptor: its role in targeting of lysosomal enzymes, *EMBO J.*, 6, 2677-2681.
13. Geuze, H.J., Slot, J.W. & Strous, G.J.A.M. (1983). Intracellular site of asialoglycoprotein receptor-ligand uncoupling, *Cell*, 32, 277-287.
14. Pohlmann, R., Krentler, C. & Schmidt, B. et al. (1988). Human lysosomal acid phosphatase: cloning, expression and chromosomal assignment, *EMBO J.*, 7, 2343-2350.
15. Peters, C., Braun, M. & Weber, B. et al. (1990). Targeting of a lysosomal membrane protein: a tyrosine-containing endocytosis signal in the cytoplasmic tail of acid phosphatase, *EMBO J.*, 9, 3497-3506.
16. Hasilik, A., Von Figura, K. & Conzelmann, E. et al. (1982). Lysosomal enzyme precursors in human fibroblasts, *Eur. J. Biochem.*, 125, 317-321.
17. Galjart, N.J., Gillcman, N. & Meijer, D. et al. (1990). Mouse "protective protein", *J. Biol. Chem.*, 265, 4678-4684.
18. Fuyibashi, S. & Wenger, D.A. (1986). Synthesis and processing of sphingolipid activator protein-2 (SAR-2) in cultured human fibroblasts, *J. Biol. Chem.*, 261, 15339-15342.
19. Green, S.A., Zimmer, K.P. & Griffiths, G. et al. (1987). Kinetics of intracellular transport and sorting of lysosomal membrane and plasma membrane proteins, *J. Cell Biol.*, 105, 1227-1240.