

LİZOZOMLAR

Prof.Dr. Ayşe CAN

Doç.Dr. Tuğba YILMAZ ÖZDEN

Lizozomlar,

- memeli alyuvar hücreleri hariç tüm ökaryotik hücrelerde bulunan,
- tek bir düzgün membran ile sınırlı,
- veziküler yapılı,
- **hücre içi sindirimden sorumlu organellerdir.**

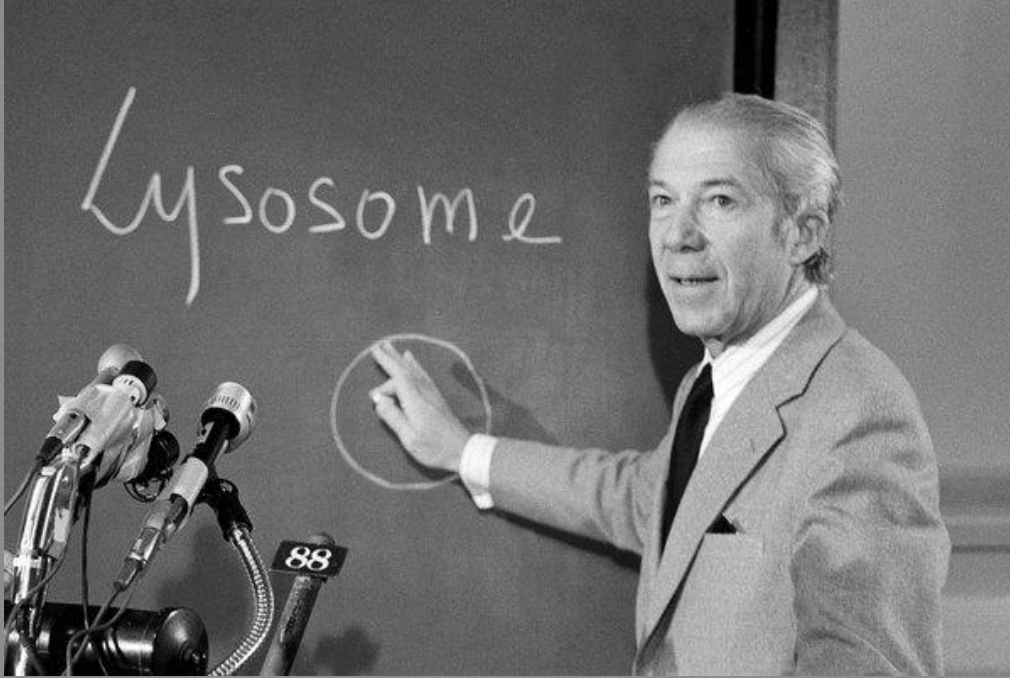
Lizozomlar, protein, nükleik asit, karbohidrat ve lipid gibi makromolekülleri yıkabilen yaklaşık 50 farklı hidrolitik enzim (**asit hidrolazlar**) içerirler.



Lizozomların keşfi

1955 yılında Belçikalı araştırmacı de Duve tarafından bulunmuştur.

Doku homojenatlarındaki asit fosfatazlar üzerine yaptığı çalışmalar sonucu, bu enzimlerin hücrenin içinde zarla kaplanmış bir çeşit organelde olduklarını öne sürmüştür.



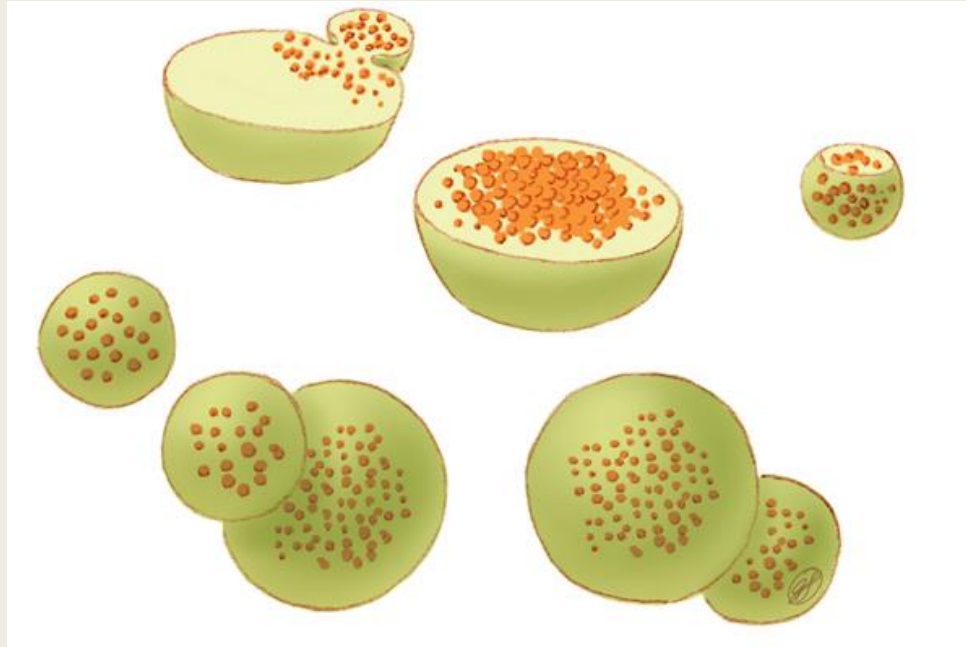
Christian René de Duve

2 Ekim 1917 – 4 Mayıs 2013

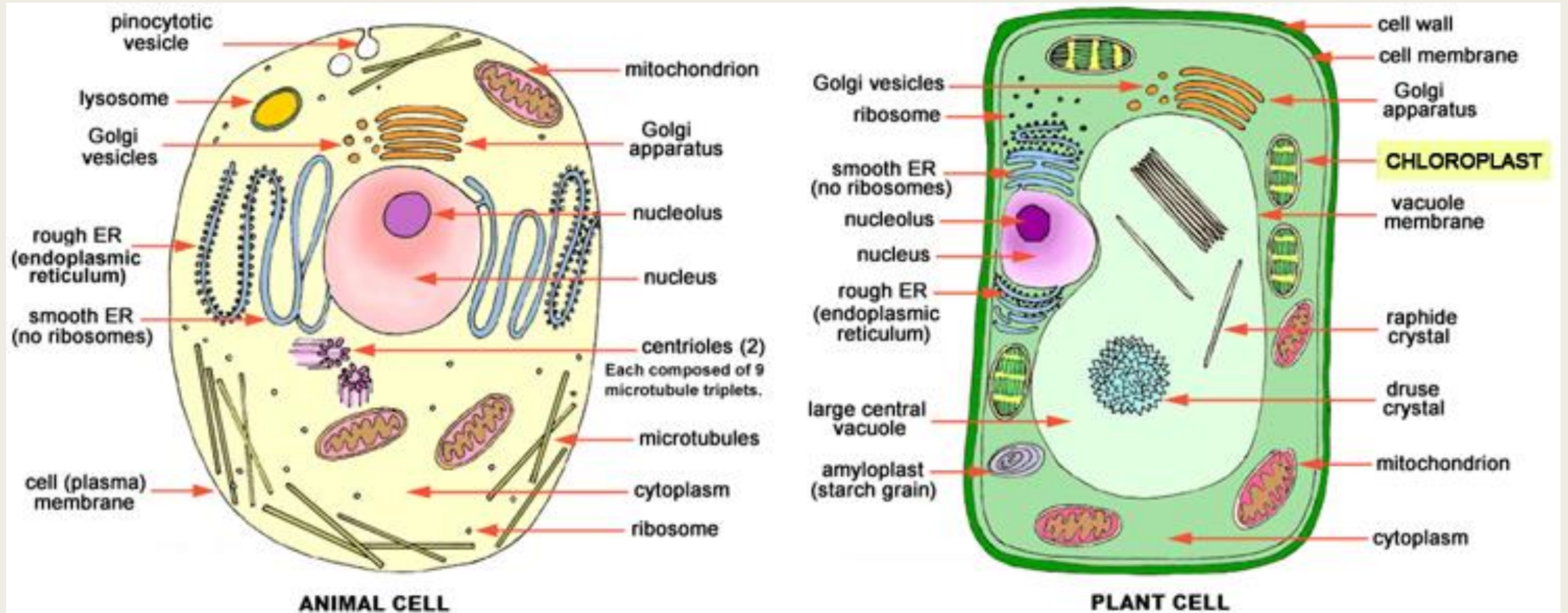
1974 yılında Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'nü kazanmıştır.



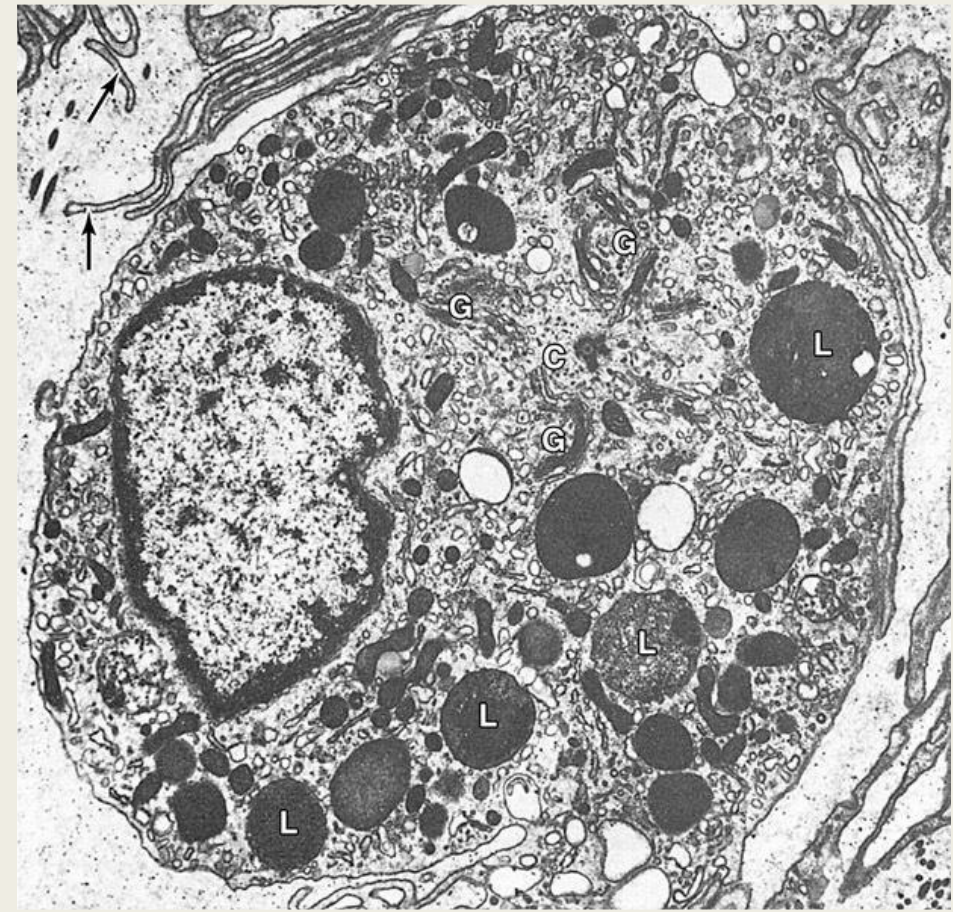
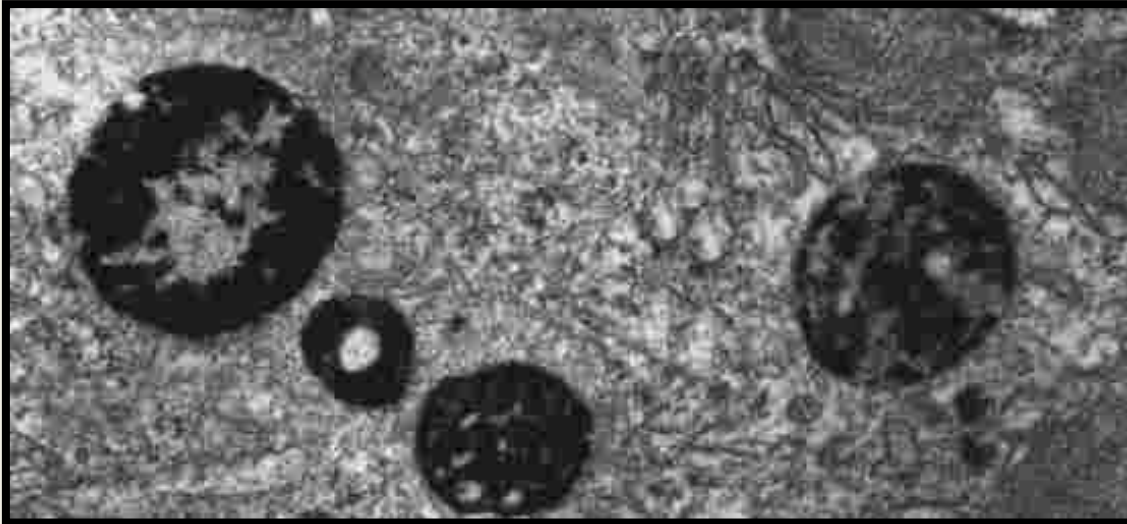
- Yüksek oranda asit fosfataz ve diğer hidrolitik enzimleri de içerdikleri için bu organellere de Duve ve ark. tarafından **lizozom**: *lysosome* (yunanca, *lysis*-eritme; *soma*-body-vücut) adı verilmiştir.
- (önceleri intihar torbaları: **Suicide bags** veya **suicide sacs** adı verilmiştir)



Bitki hücrelerinde ise lizozom bulunmaz, fakat lizozomlara benzer fonksiyon gösteren **vakuol** denilen yapılar bulunur.



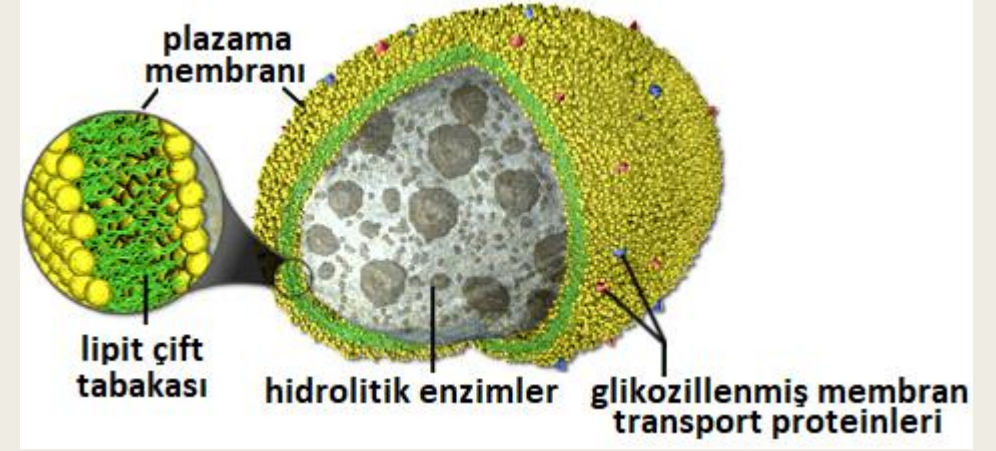
- Lizozomlar 50nm-2 μ m çapında görülmelerine rağmen büyüklükleri ve şekilleri yıkılmak üzere lizozom içine alınan materyalin büyüklüğü ve şekline göre değişiklik göstermektedir.
- Bir hücrede ortalama 300 civarında lizozom bulunmakla birlikte fagositoz için  zelle mi  hücrelerde (makrofaj, lökosit, kupffer hücreleri) bu sayı artabilir.



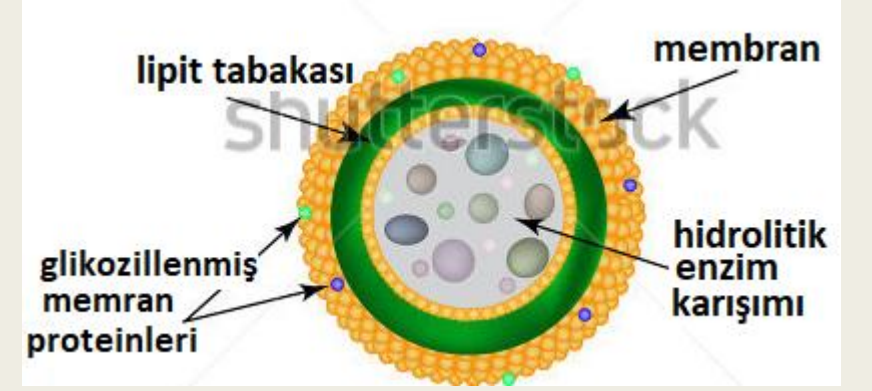
LİZOZOM MEMBRANI

Lizozom matriksini saran lizozom membranı belirli özelliklere sahiptir.

- Küçük molekül ağırlıklı (<300 dalton) maddeler için geçirgendir.
- Lizozom membran yapısı golgi mebranı ile endozomlara ait membran karışımıdır.
- Lizozom membranı, sindirim enzimlerini sitoplazmadan ayırarak, lizozomal enzimlerin sitoplazma bileşenlerine saldırıp hücreyi sindirmesini engeller.



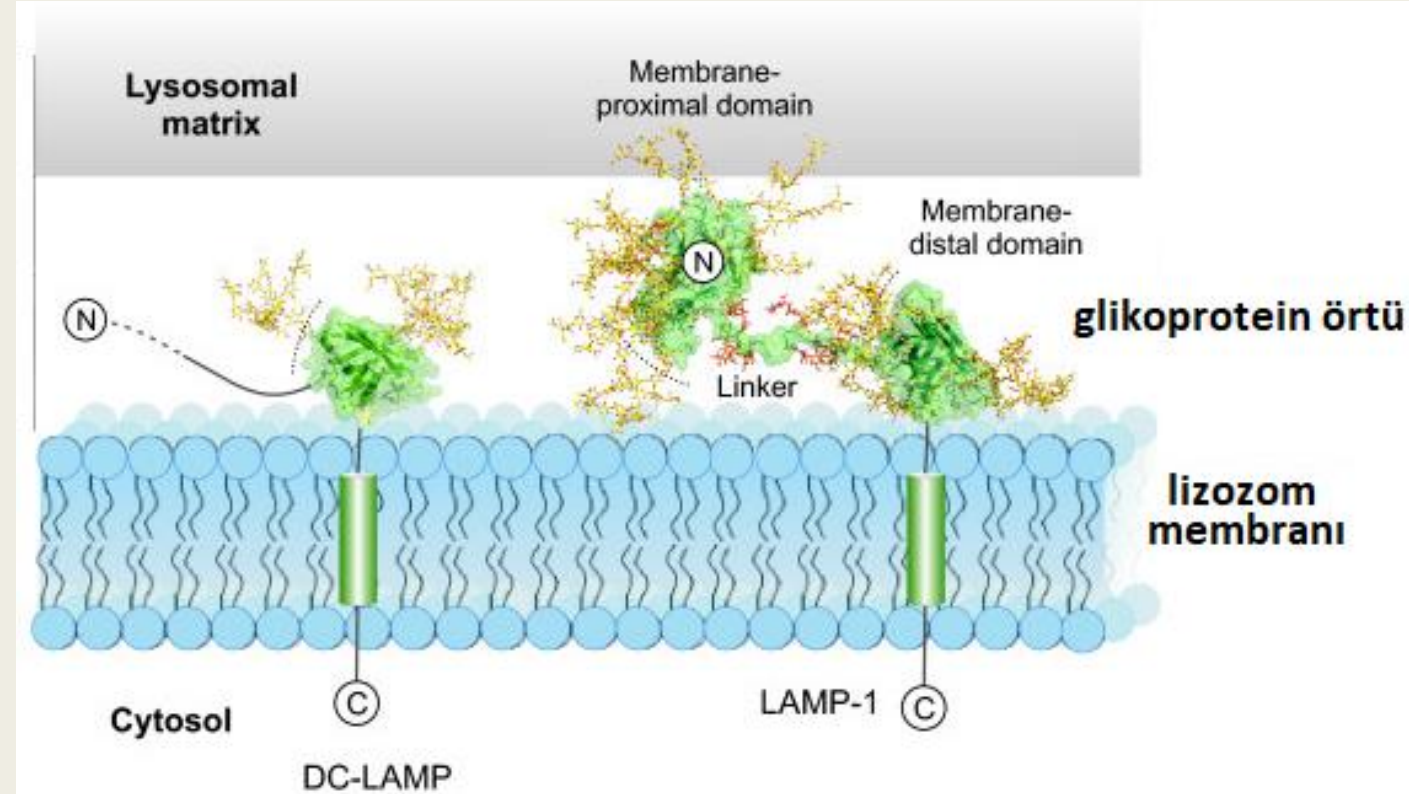
- Lizozom membranı lizozom içindeki enzimlere karşı dayanıklıdır. Sindirim tümü ile lizozom içinde tamamlanır.



- Lizozom membranının 2 önemli özelliği vardır;
 - 1- Membran proteinleri ileri derecede glikozillenmiştir.
 - 2- Asit pH'nın devamlılığı için H^+ pompası içerir.

1- Glikozillenmiř proteinler

- Lizozom membranında çok sayıda glikoprotein bulunmaktadır. Özellikle membranın lümene bakan yüzündeki proteinler yüksek oranda glikozillenmiştir.
- Glikozillenme membran proteinlerini lümendeki enzimlerin (proteaz) sindirici etkisinden korur.



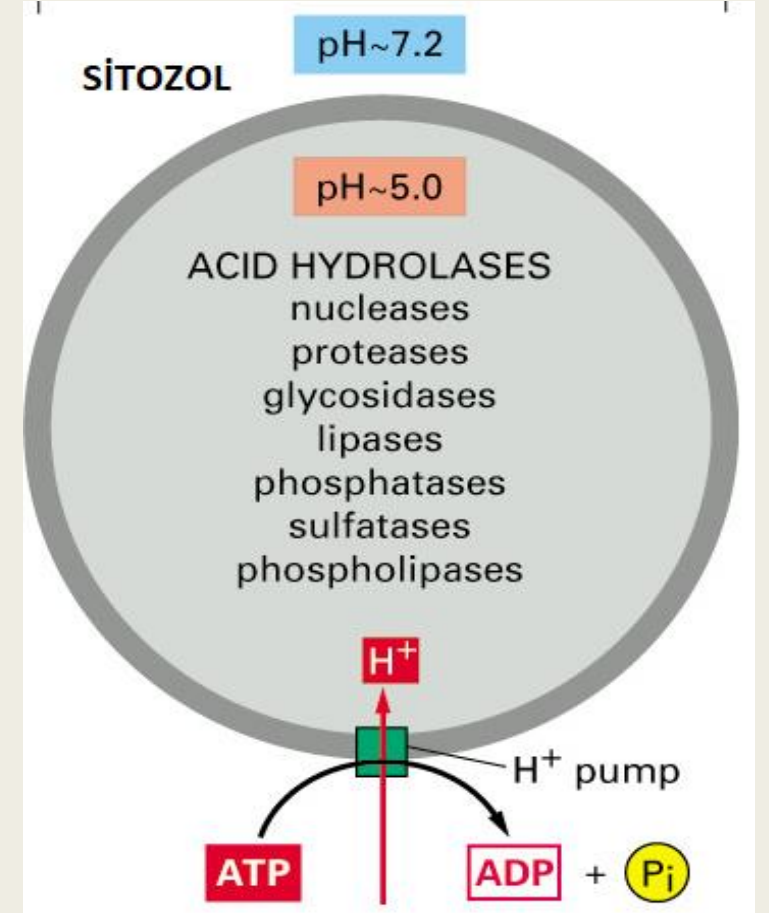
LAMP; lizozomla ilişkili membran protein (glikoprotein)
(*lysosomal associated membrane protein*)

2- H⁺ pompası

Lizozom içinde bulunan hidrolitik enzimlerin aktivitesi için gerekli olan asidik ortamın (pH 3-5) devamlılığı lizozom membranında bulunan H⁺ pompası ile sağlanır.

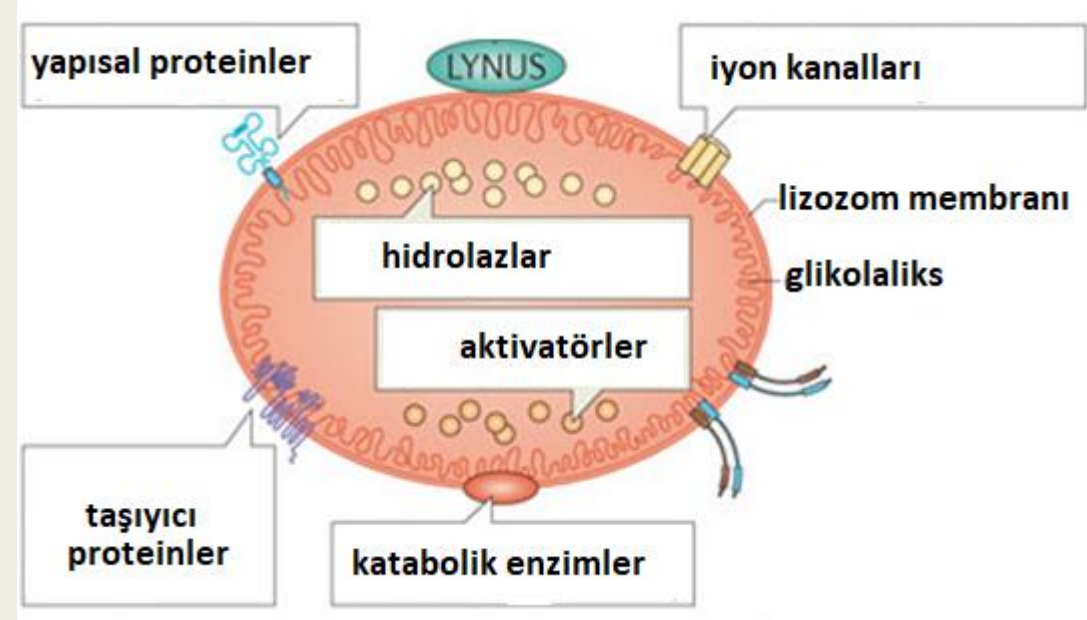
ATPaz ATP'yi parçalar ve elde edilen enerji ile H⁺ iyonları lizozom içine taşınır.

Lizozomal enzimler sitoplazmik nötral pH (7.2)'da çok zayıf aktivite gösterirler. Aktivitedeki bu sınırlama, herhangi bir nedenle lizozomal enzim içeriğinin sitoplazmaya çıkması durumunda, sitoplazmadaki bileşenlerin kontrolsüz olarak yıkılmasını engeller.



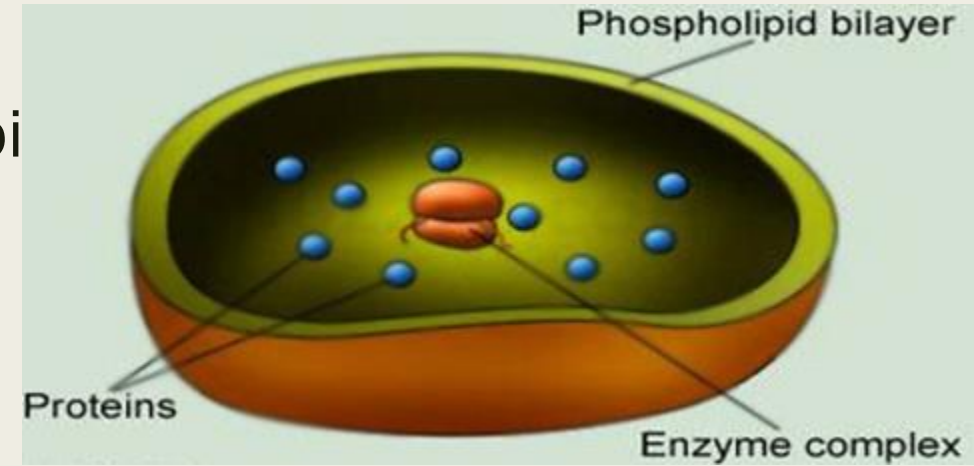
Lizozom mebranı transport proteinleri

- Lizozom membranında, karbonhidrat, protein, nükleik asit gibi makromoleküllerin sindirimi sonucu elde edilen son ürünlerin (*monosakkaritler, amino asitler, yağ asitleri, nukleozidler*) sitoplazmaya geçişini sağlayan transport proteinleri (**permeazlar**) bulunur.
- Sindirilen bu maddeler,
 - *ya hücre dışına salgılanır*
 - *ya da hücrede kullanılır.*



LİZOZOM MATRİKSİ

- Lizozom matriksinin ana bileşeni bir sınıf enzim olan **asit hidrolazlar**dır. Bu enzimler asit pH'da aktiftirler.
- Protein, nükleik asit, karbonhidrat ve lipid gibi makromolekülleri yıkabilen 50'den fazla enzim tanımlanmıştır. Bunların hepsi her lizozomda bulunmaz.
- Lizozom matriksinde yer alan bütün proteinler enzim değildir. Nispeten küçük olan bu proteinler (20 kDa), katalitik olaylarda özel hidrolazlar ile substratlar arasındaki etkileşime katılarak reaksiyonları kolaylaştırırlar.

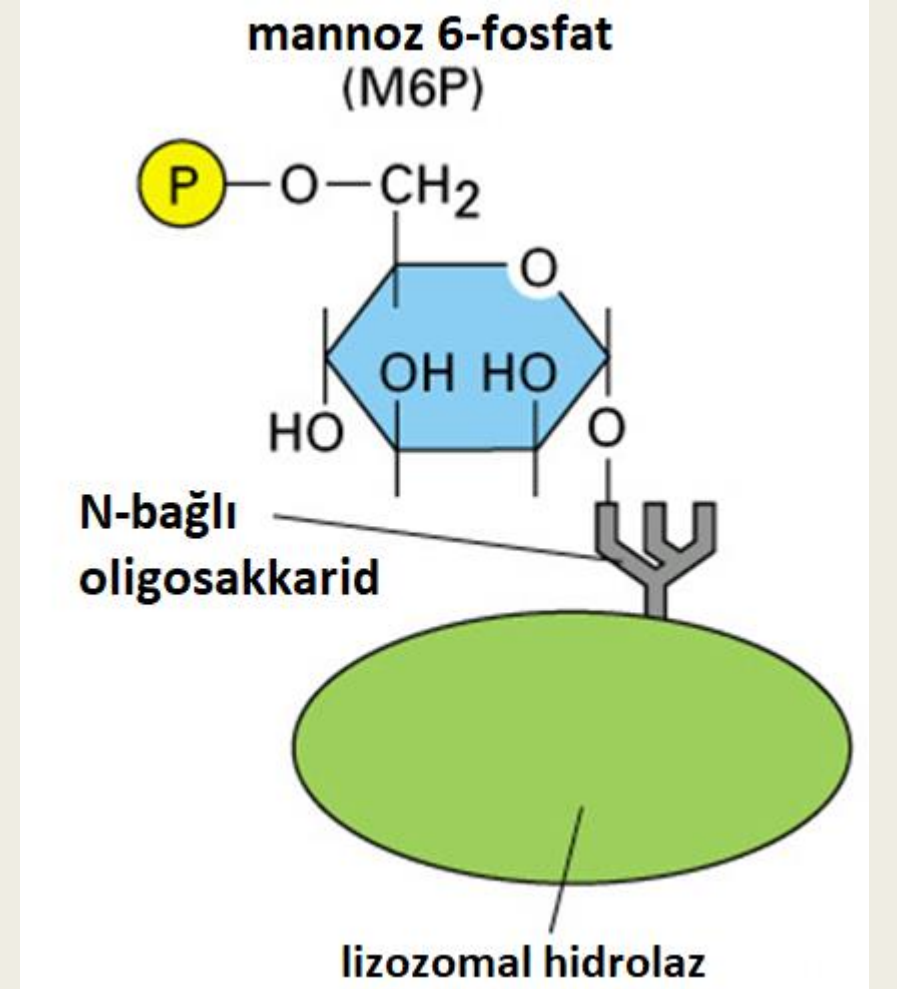


Lizozomal Enzimler	Lizozomal Enzimlerin Substratları
Proteinleri Hidroliz Eden Enzimler (Proteazlar)	
Katepsinler	Proteinler
Kollajenaz	Kollajen
Elastaz	Elastin
Peptidazlar	Peptidler
Nukleik Asitleri Hidroliz Eden Enzimler (Nukleazlar)	
Ribonukleaz	RNA
Dezoksiribonukleaz	DNA
Lipidleri Hidroliz Eden Enzimler	
Lipazlar	Trigliseridler ve kolesterol esterleri
Esteraz	Yağ asidi esterleri
Fosfolipaz	Fosfolipidler

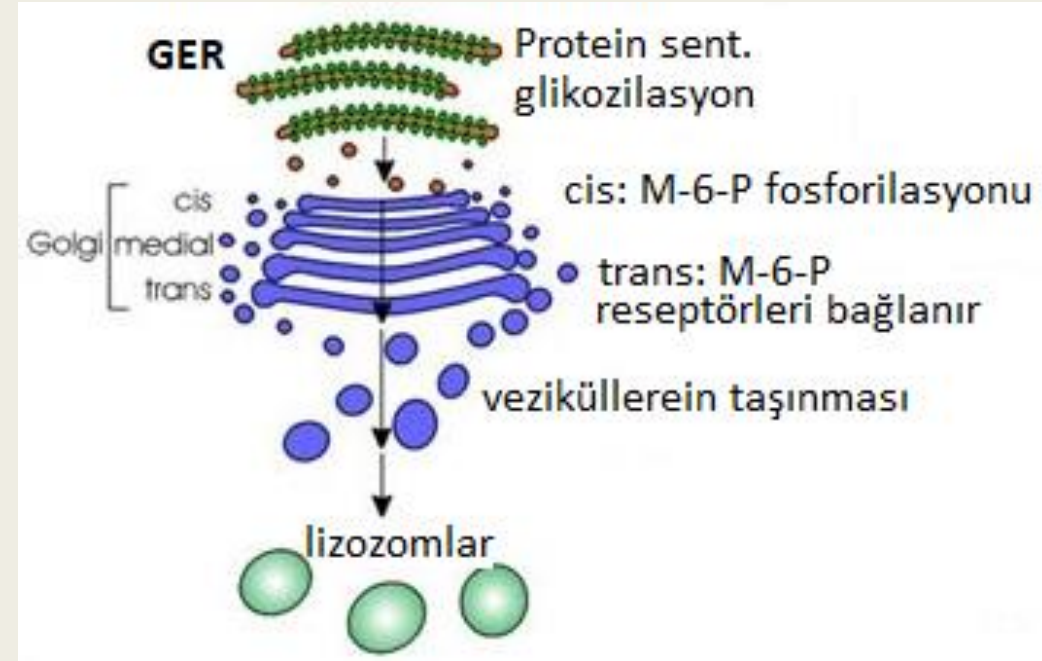
Lizozomal Enzimler	Lizozomal Enzimlerin Substratları
Polisakkarit ve Mukopolisakkaritleri Hidroliz Eden Enzimler	
α-Glukozidaz	Glikojen
α-Fukozidaz	Fukoz
β-Galaktozidaz	Galaktozidler
α-Mannozidaz	Mannozidler
β-Glukuronidaz	Glukuronidler, Mukopolisakkaritler
Hiyaluronidaz	Hiyaluronik asit ve kondroitin sülfatlar
Aril sülfataz	Organik sülfatlar
Lizozim	Bakteri hücre duvarı, Mukopolisakkaritler
Fosfat Bağlarını Hidroliz Eden Enzimler (Fosfatazlar)	
Asit fosfataz	Birçok fosfomonoester
Asit fosfodiesteraz	Oligonukleotid ve diğer fosfodiesterler

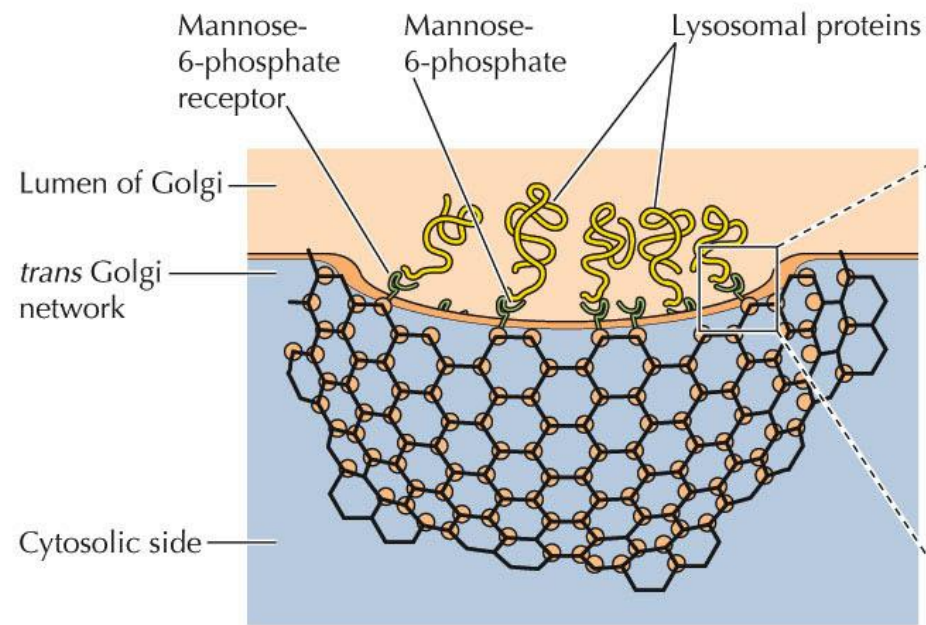
- Lizozomal enzimler makromoleküllerin yapısından ziyade, bu molekül yapısında yer alan gruplara spesifiktirler. (Örneğin, heksozaminidaz glikozaminoglikanlar, glikoproteinler gibi farklı sınıf makromoleküllerin oligosakkaritleri üzerine etkilidir.)
- Lizozomlar hem hücre dışından alınan materyalleri hem de hücrenin kendi materyalini yıkma yeteneğine sahiptir.
- Hücresel protein döngüsünün % 50-70'inden lizozomlar sorumludur.
- Lizozomal enzimler proteinleri, lipidleri ve nükleik asitleri aktif veya pasif transportla lizozomal membrandan geçebilecek büyüklükte parçalara yıkar.
- Yıkılan bu ürünler sitoplazmada yeni makromoleküllerin sentezinde kullanılır veya hücre dışına salgılanır.

- Lizozomlar içinde yer alacak proteinleri diğer proteinlerden ayıran ve onların lizozoma yönelenmesini sağlayan özellik; bu proteinlerin sentezlendikten sonra Golgi'de uğradıkları modifikasyon ile kazandıkları **mannoz-6-fosfat (M6P)** kalıntılarıdır.

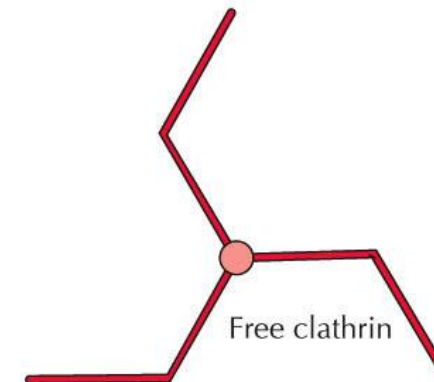
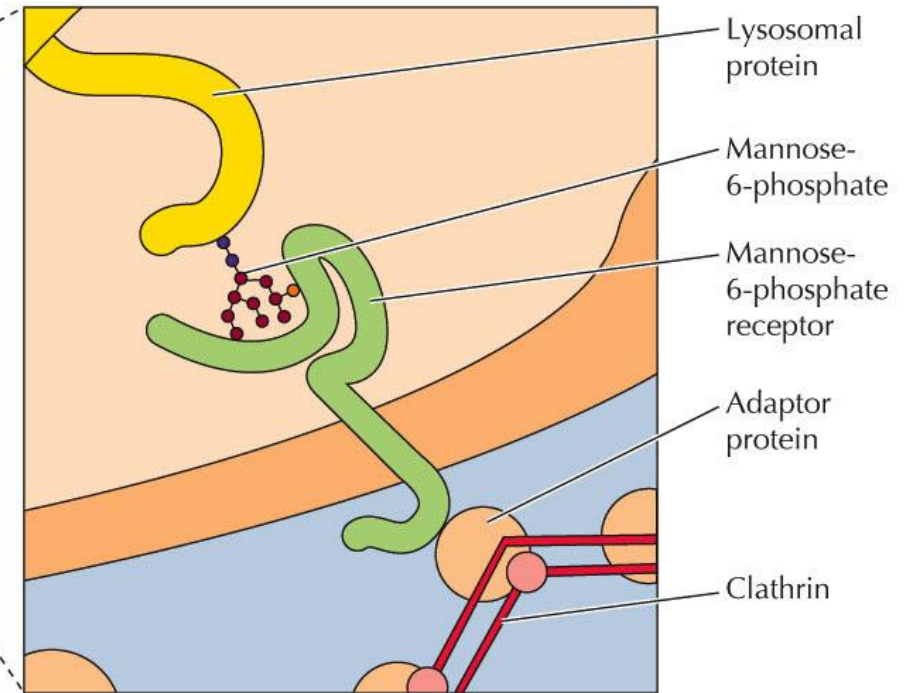
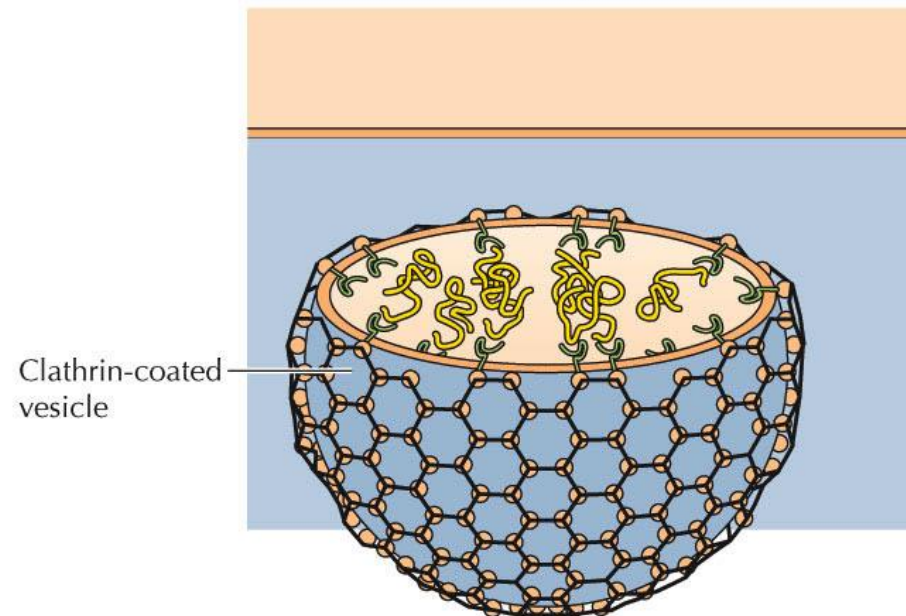


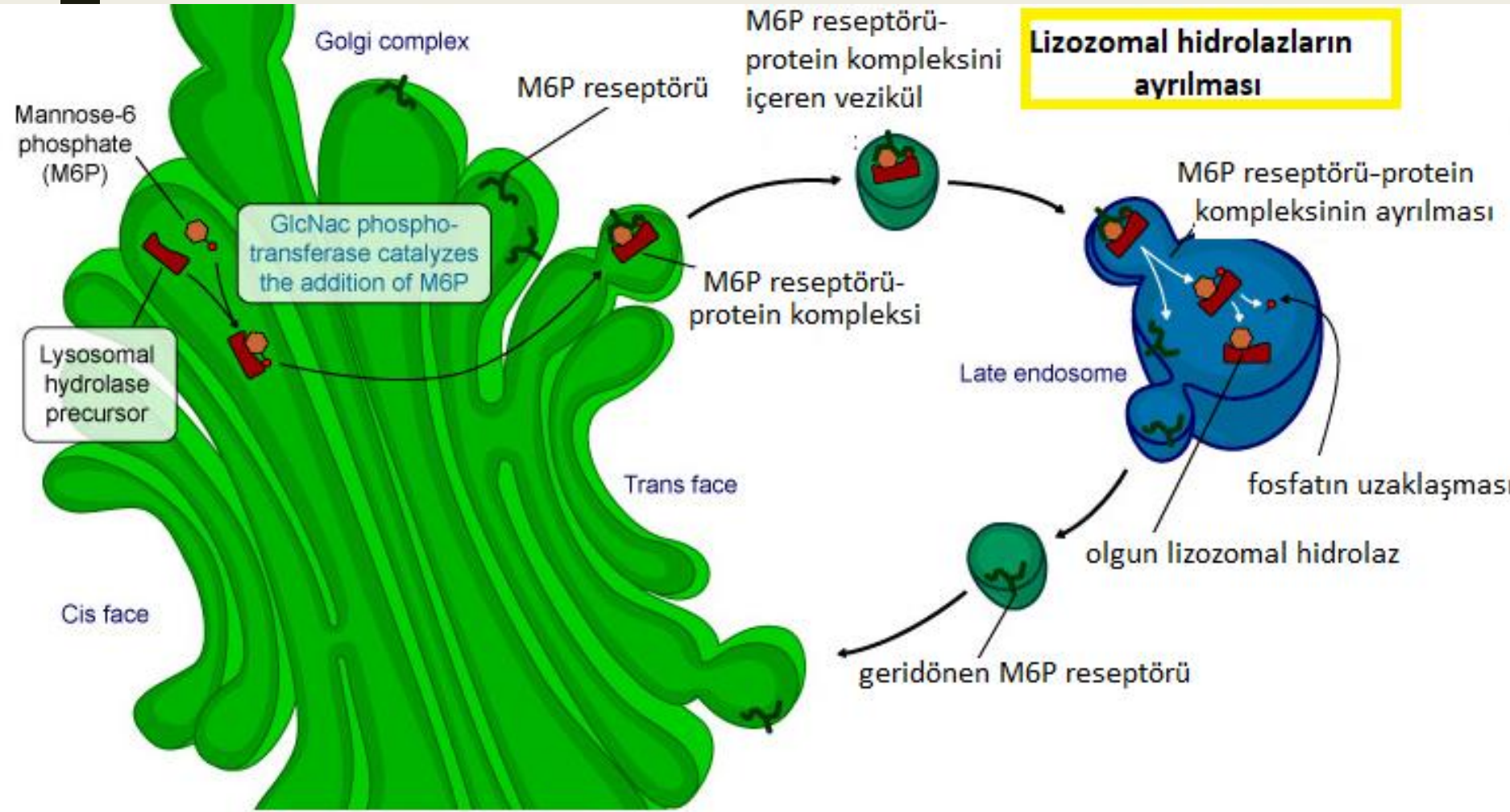
- Lizozomal enzimler ve lizozom membranına ait proteinler GER'ye bağlı ribozomlarda sentezlenirler,
- Golgi kompleksi boyunca ilerlerken glikozilasyona uğrarlar
- Golgi'de cis sisterna içerisinde fosforillenerek, mannoz-6-fosfat (M6P) eklenir.
- Trans Golgi membranında M6P reseptörleri bulunur. Bu reseptörler lizozomlara ait proteinlerdeki M6P yapılarını tanıyarak bir cep içinde sadece lizozomal enzimlerin toplanmalarını sağlar.
- Trans Golgi'deki sisternaların ucunda yoğunlaşan proteinleri içeren cep tomurcuklanarak ayrılır.
- Trans Golgi'den klatriin kaplı veziküller ile ayrılırlar.





Budding





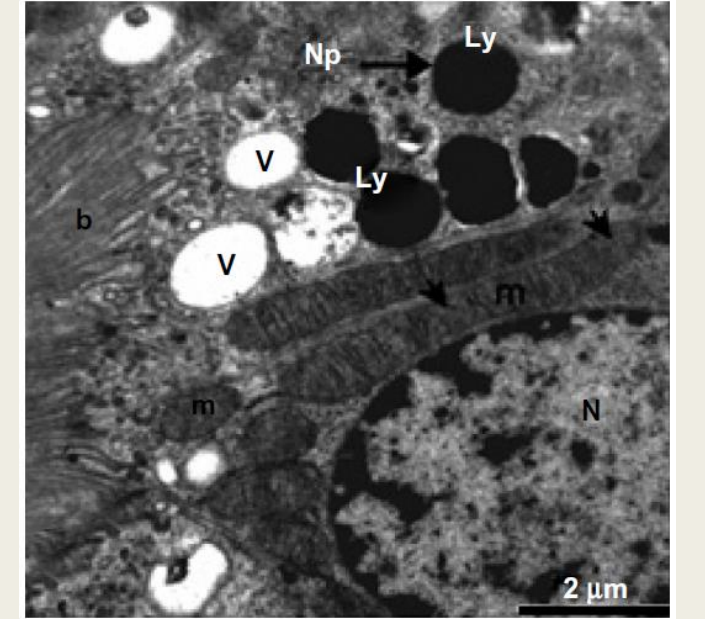
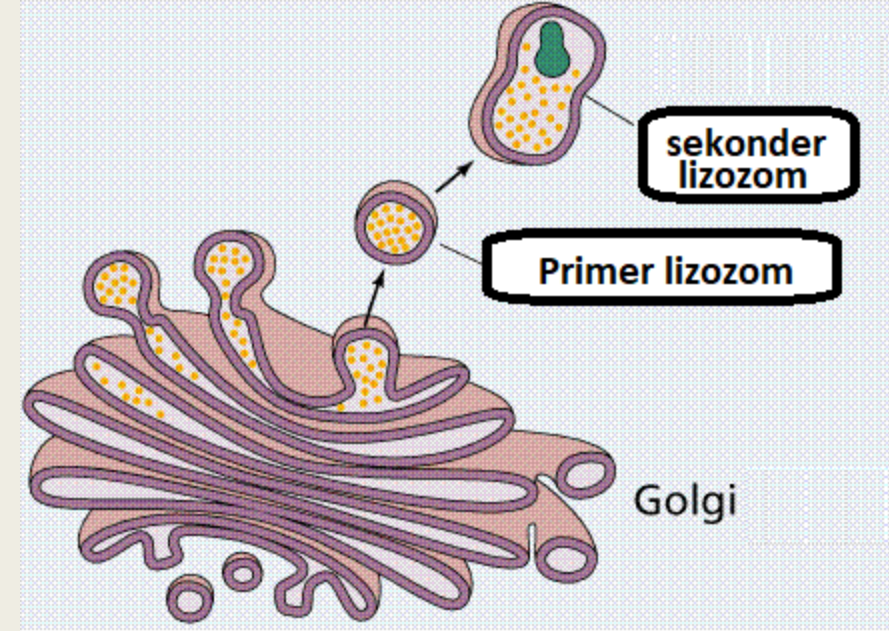
- Lizozom içindeki asidik ortam lizozomal enzimlerin reseptörden ayrılmasını sağlar.
- Kargosunu boşaltan M6P reseptörleri veziküller şeklinde ayrılarak tekrar kullanılmak üzere Golgi'ye geri döner.

LİZOZOM TİPLERİ

Hücrelerde **primer** ve **sekonder** olmak üzere iki tip lizozom ayırt edilir.

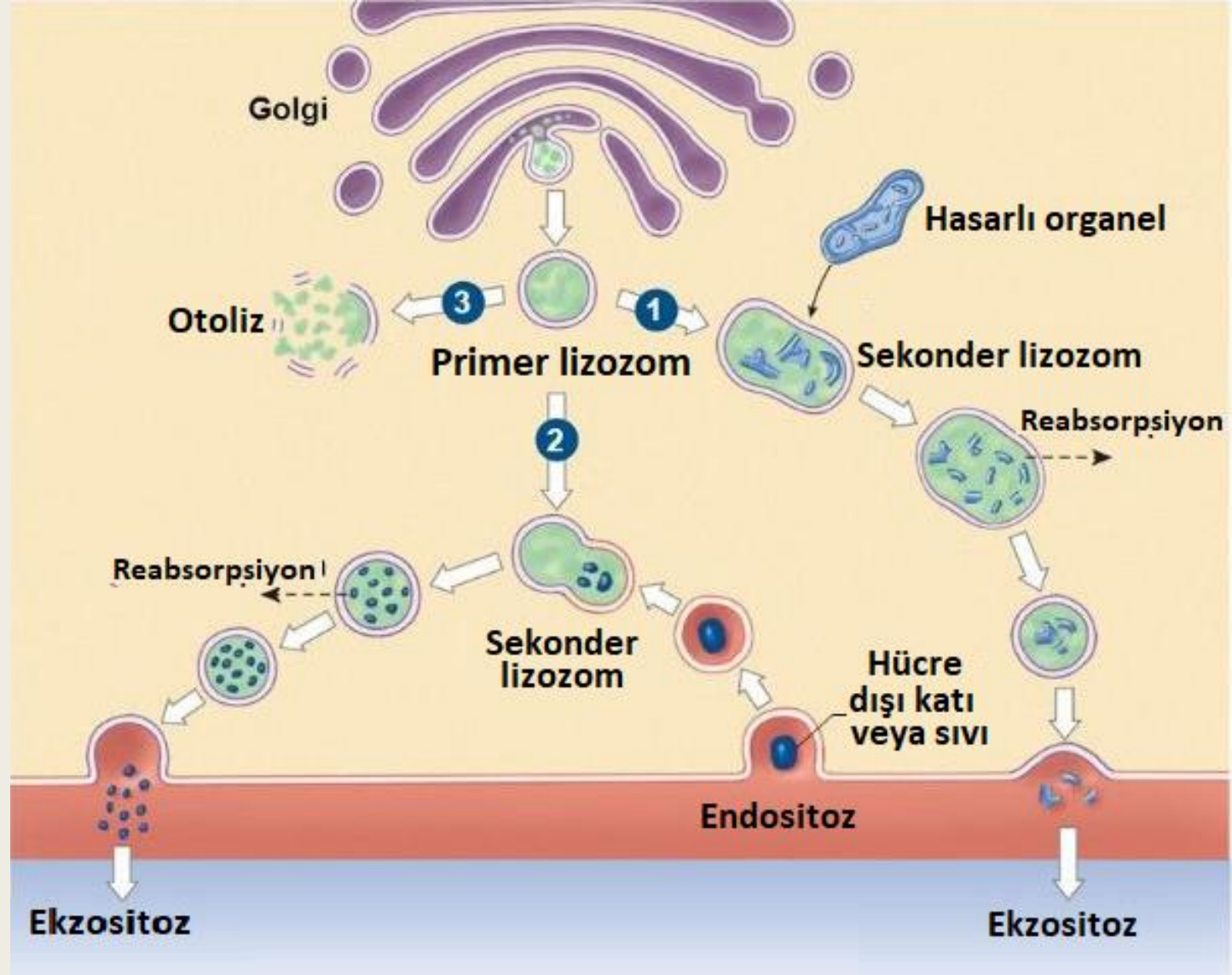
Primer lizozomlar:

- İlk oluşan ince yapılı, küçük kese şeklinde organellerdir. Sitoplazma içinde yayılmışlardır.
- Golgi'den ayrılan ve lizozomal enzimleri içeren veziküllerlerdir. Enzimler çoğunlukla inaktiftir.
- Sindirim enzimlerini depoladıkları için **depo tanecikleri** olarak da adlandırılırlar.
- İçerikleri homojen ve yoğundur. Elektron mikograflarında siyah küreler olarak görülürler.
- Sindirim olayına katılmayan lizozomlar primer lizozom olarak isimlendirilirler.

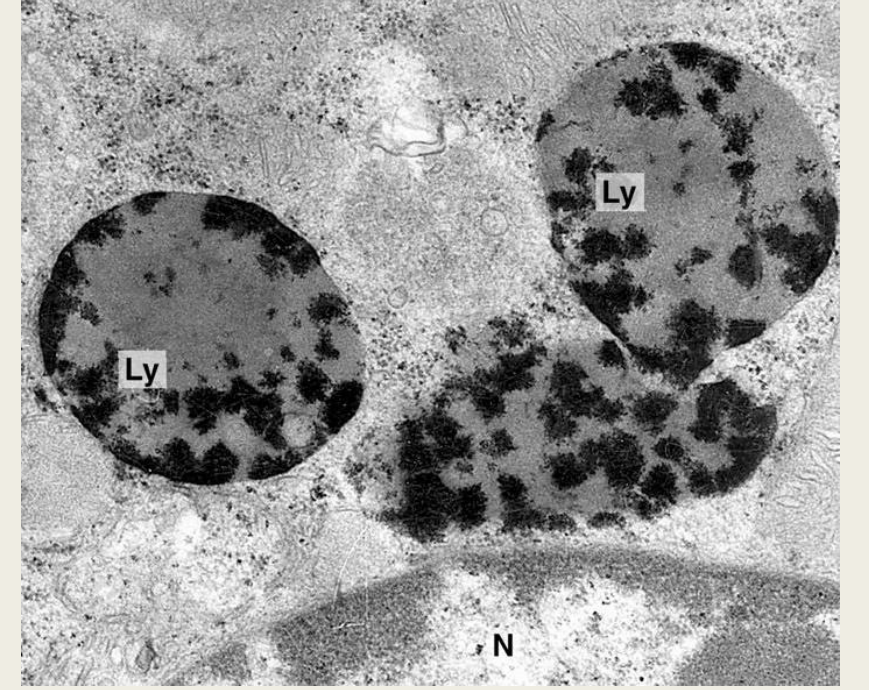


Sekonder lizozomlar:

- Enzim taşıyan primer lizozomların farklı yollarla (**endositoz**, **fagositoz** veya **otofaji**) oluşan ve içinde sindirilecek materyal taşıyan vakuollerle (**endozom**) birleşmesi ile sekonder lizozomlar oluşur.



- Sekonder lizozomlar ilerinde sindirimin meydana geldiği yapılardır. Çapları 0.2-2 μm 'dir. Sindirdikleri materyalin çok farklı olmasından dolayı elektron mikroskobu ile heterojen olarak grnrleri.



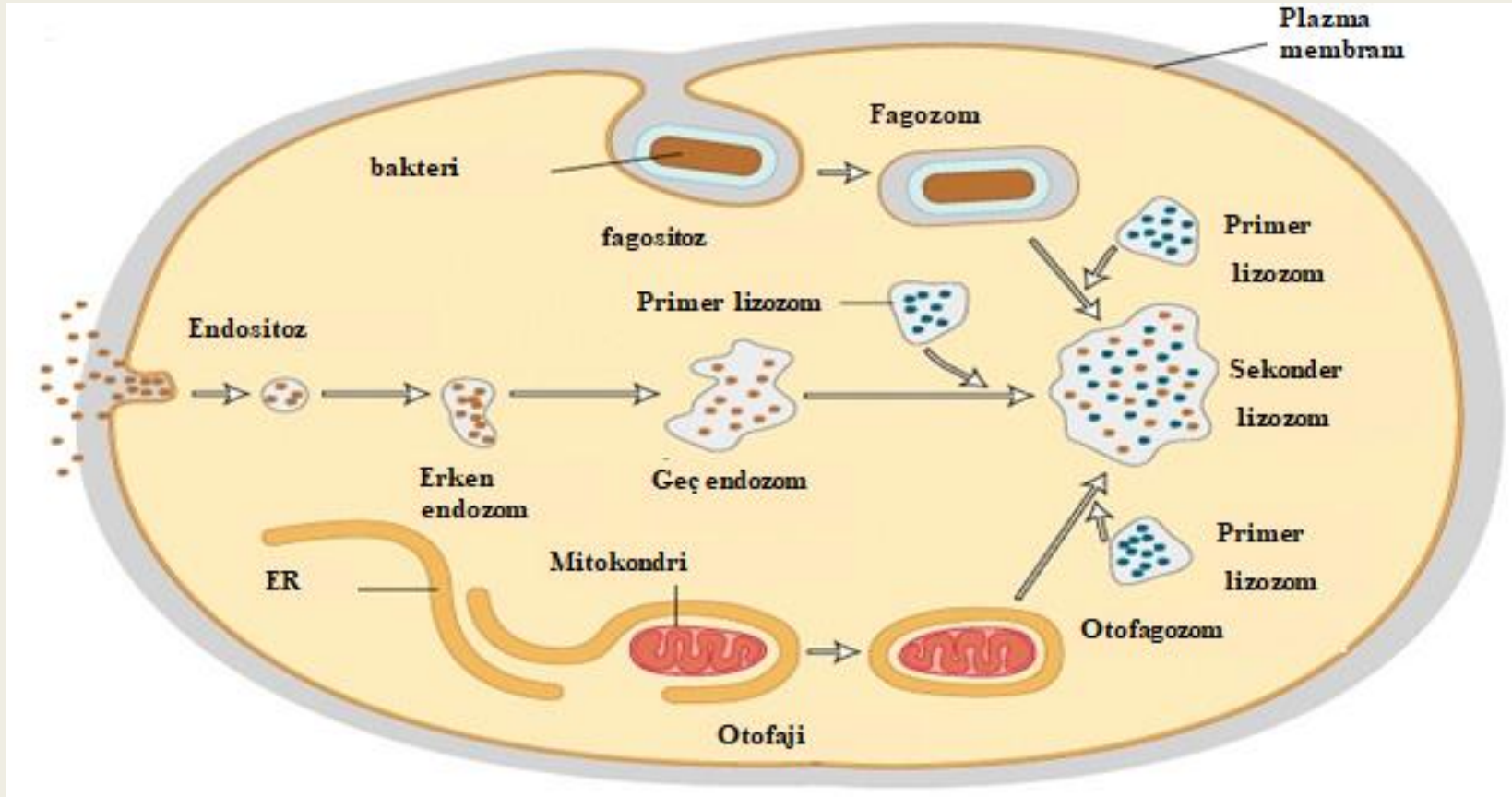
Lizozomların işlevleri-I

- Hücre içi zararlı maddeleri sindirilerek uzaklaştırılması.
- Hücrede bulunan yüksek molekül ağırlıklı maddeleri parçalanarak kullanıma hazır hale getirilmesi.
- Hücre organellerinin yenilenmesi.
- Fazla miktarda sentezlenen salgı granüllerinin fagosite edilerek sekresyonunun düzenlenmesi.
- Hücrenin korunması (bakteri, mantar gibi yabancı cisimlerin parçalanması).

Hücre içi sindirim:

Lizozomun sindireceği materyal hücre tarafından çeşitli yollardan toplanır.

- Hücre dışından **endositoz** ve **fagositoz** yolu ile alınan materyallerin oluşturduğu endozomlar ve fagozomlar,
- Hücre içindeki artık materyallerin toplandığı **otofagozomlar**, lizozomlarla birleşerek **ikincil (sekonder) lizozomları** oluşturur ve hidrolitik sindirim burada gerçekleşir.



Otofaji

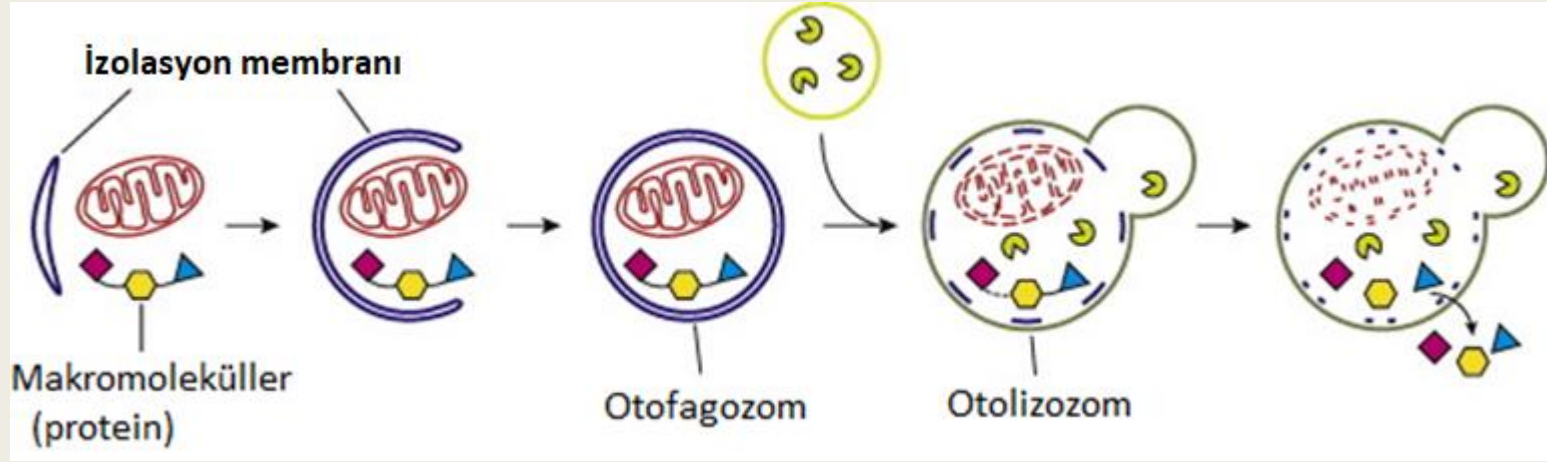
- Hücresel bileşenlerin lizozomal enzimlerce yıkılması sürecine «**otofaji**» denilir.
- Hücrenin kendini yenilemesi içinde önemli bir mekanizmadır.
- Yaşlanmış ya da istenenden fazla üretilmiş hücre içi yapılar veya organeller bu yolla sindirilir.

1- Makrotofaji

2- Mikrotofaji

3- Şaperon aracılı tofaji

1- Makrotofaji



- Sindirilecek olan hücresel yapılar hücre içindeki membranlar tarafından özel olarak oluşturulan **otofagozom** içine alınır.
- Otofagozomun lizozomla birleşmesi ile oluşan sekonder lizozomda sindirim gerçekleşir.
- Hasarlı mitokondriler veya fazla üretilmiş mitokondriler ve peroksizomlar bu yolla ortadan kaldırılır.

2- Mikrotofaji

Lizozom membranının içe çökmesi ile sitoplazmanın lizozom tarafından doğrudan yenilmesi ve içeriğinin lizozom içinde sindirilmesidir.

3- Şaperon aracılı otofaji

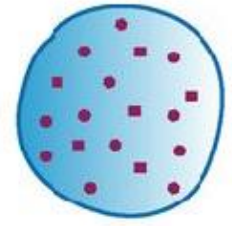
Çeşitli proteinlerin lizozom membranını, sitozolik (hsc70) ve lizozomal (LAMP 2A) şaperonlar vasıtası ile geçtikten sonra lizozom içinde sindirilmesidir.

Makrootofaji

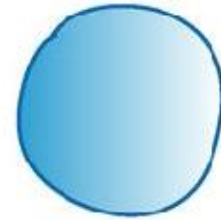
İzolasyon membranı



Otofagozom



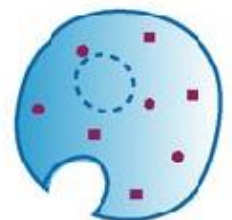
Mikrootofaji



Lizozom



İnvajinasyon



Şaperon aracılı otofaji

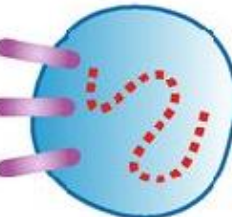
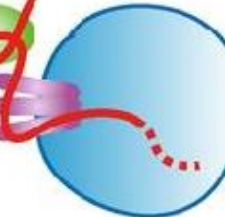
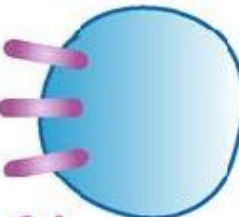
Substrate

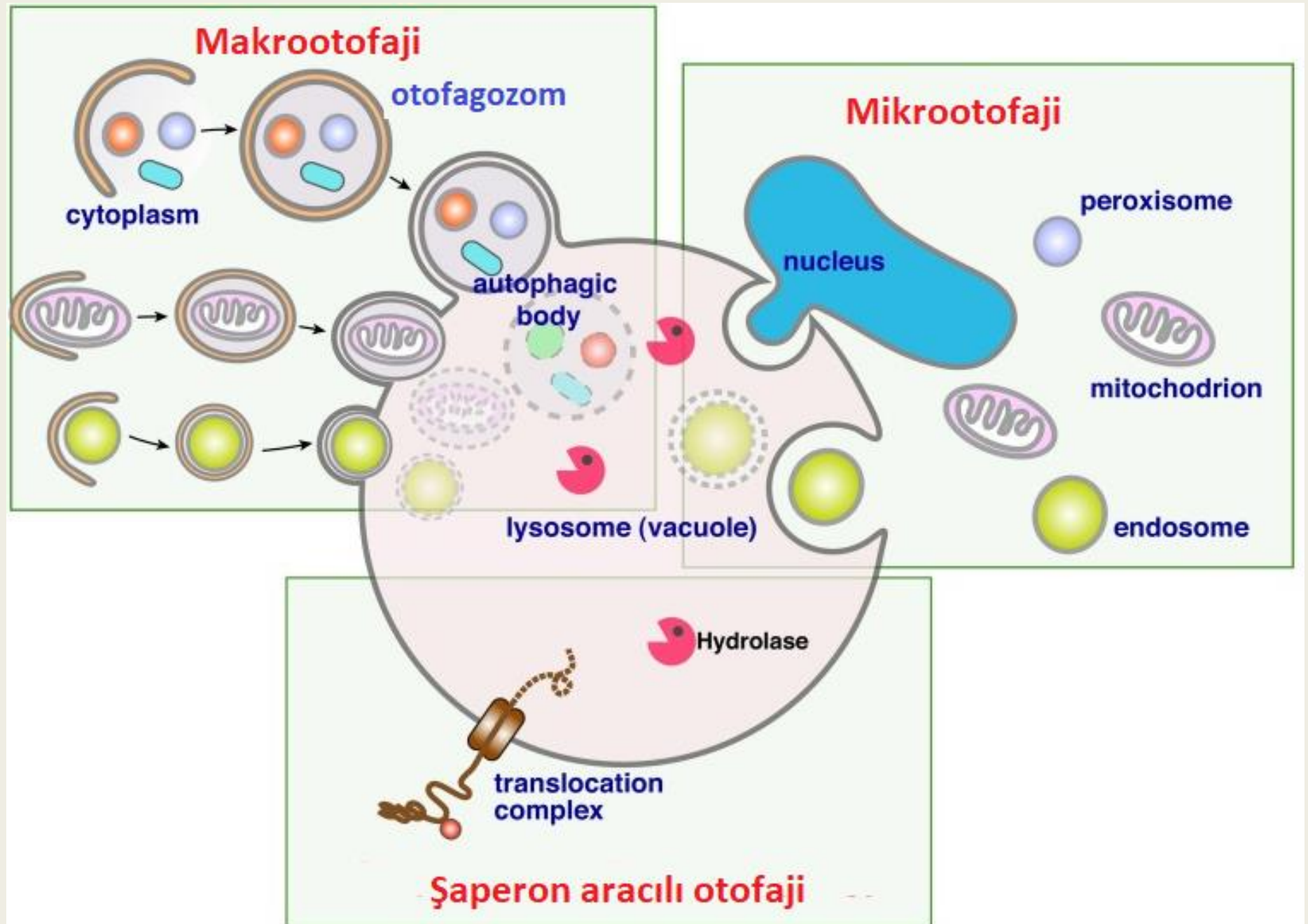


Hsc70/
Co-Şaperonlar



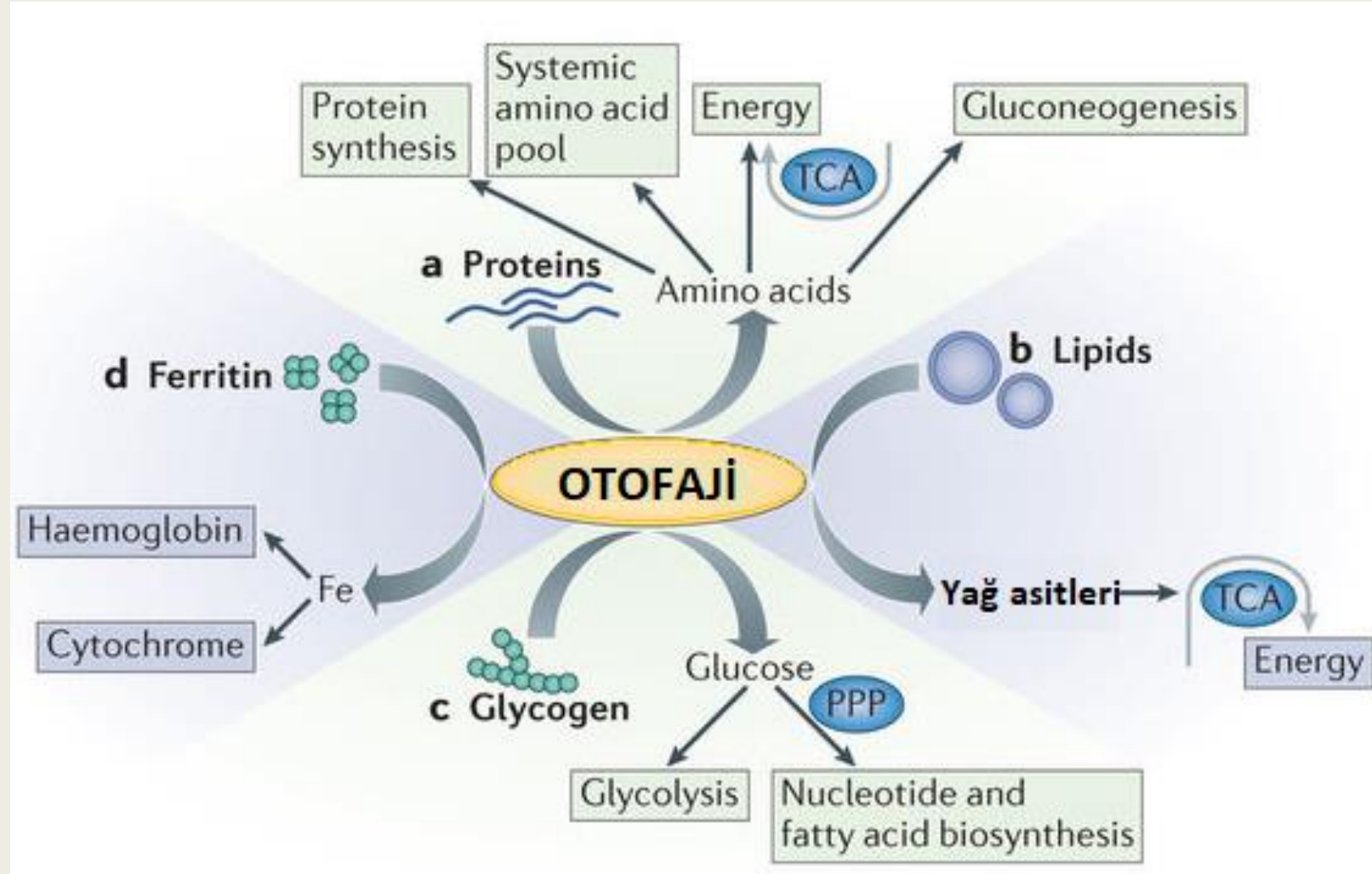
Lizozom





- İnsan karaciğer hücresinde, her 10 dakikada bir mitokondri otofaji ile yıkılır. Bu durum, karaciğer hücresinin yüksek aktivitesini ve yeni organellere olan ihtiyacı yansıtmaktadır.
- Ayrıca çeşitli ilaçların (örneğin fenobarbital) uygulanmasından sonra karaciğer hücrelerinde detoksifikasyon amacıyla düz yüzlü ER (DER) oldukça fazla miktarda artış gösterir. İlaç alımı kesilirse, karaciğer hücrelerinin sitoplazmasında çok sayıda DER ile dolu otofagozomlar gözlenir. Bu durum işi biten DER'lerin ortadan kaldırılma işlemidir.
- Otofaji hücrede kontrollü gerçekleşen bir işlemdir. Otofaji mekanizmalarında bozukluklar sonucunda insanda kanser ve nörodejeneratif hastalıklar ortaya çıkabilir.

- Biyolojik makromoleküller en küçük birimlerine otofaji ile parçalanarak çeşitli biyosentez olaylarında kullanılırlar.



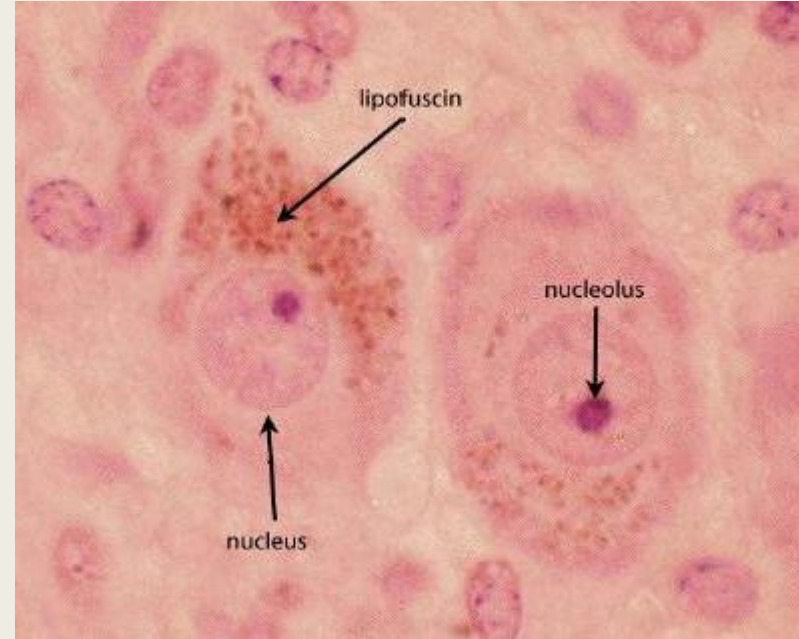
Heterofaji

- Hücre dışından hücre içine fagositoz yolu ile alınan dış kaynaklı yapılar, örneğin bakteri, virüs, çeşitli antijenler **heterofagozomlar** içinde depolanır.
- Bu yapıların primer lizozomlar ile birleşmesi ile oluşan sekonder lizozomlarda sindirilme gerçekleşir, bu işlem heterofaji olarak tanımlanır.

Hücresel sindirimden sonra makromoleküller monomerlerine ayrılır, bunlar lizozom zarından sitoplazmaya taşınır ve hücrede yeniden kullanılır.

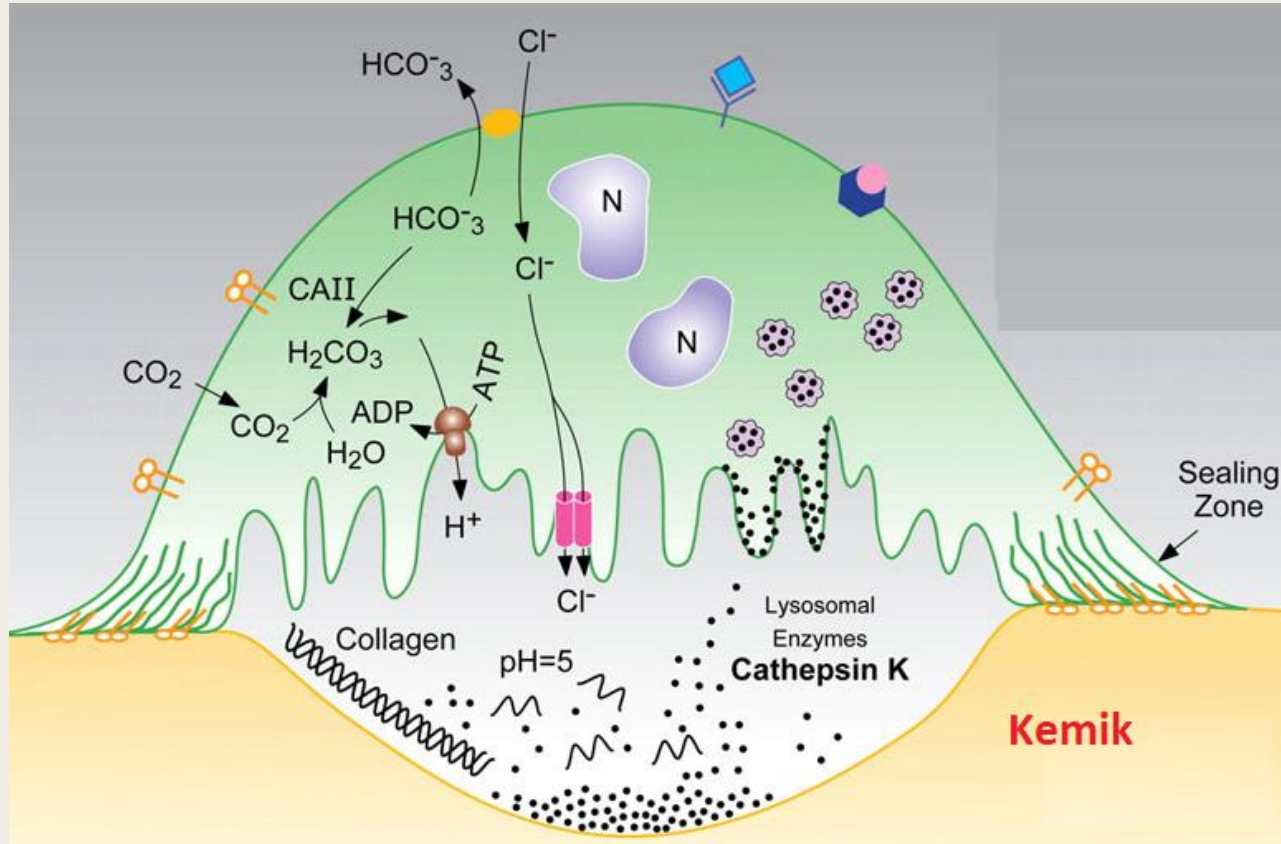
- Yağ → yağ asidlerine,
- Karbohidratlar → glukoz veya diğer monomerlere,
- Proteinler → amino asitlere,
- Nükleik asitler → nükleotidlere parçalanır.

- Lizozomal sindirim sonunda kalan bu cisimler özellikle yaşılr sinir, kalp kası ve karaciğer hücrelerinde biriken **yaşlanma pigmentleri** adı verilen kalıntıları oluşturur. Yaşlandııkça ellerin üzerinde, omuzlarda veya yüzde kahverengi lekelerin oluşması bu pigmentin birikmesindendir.

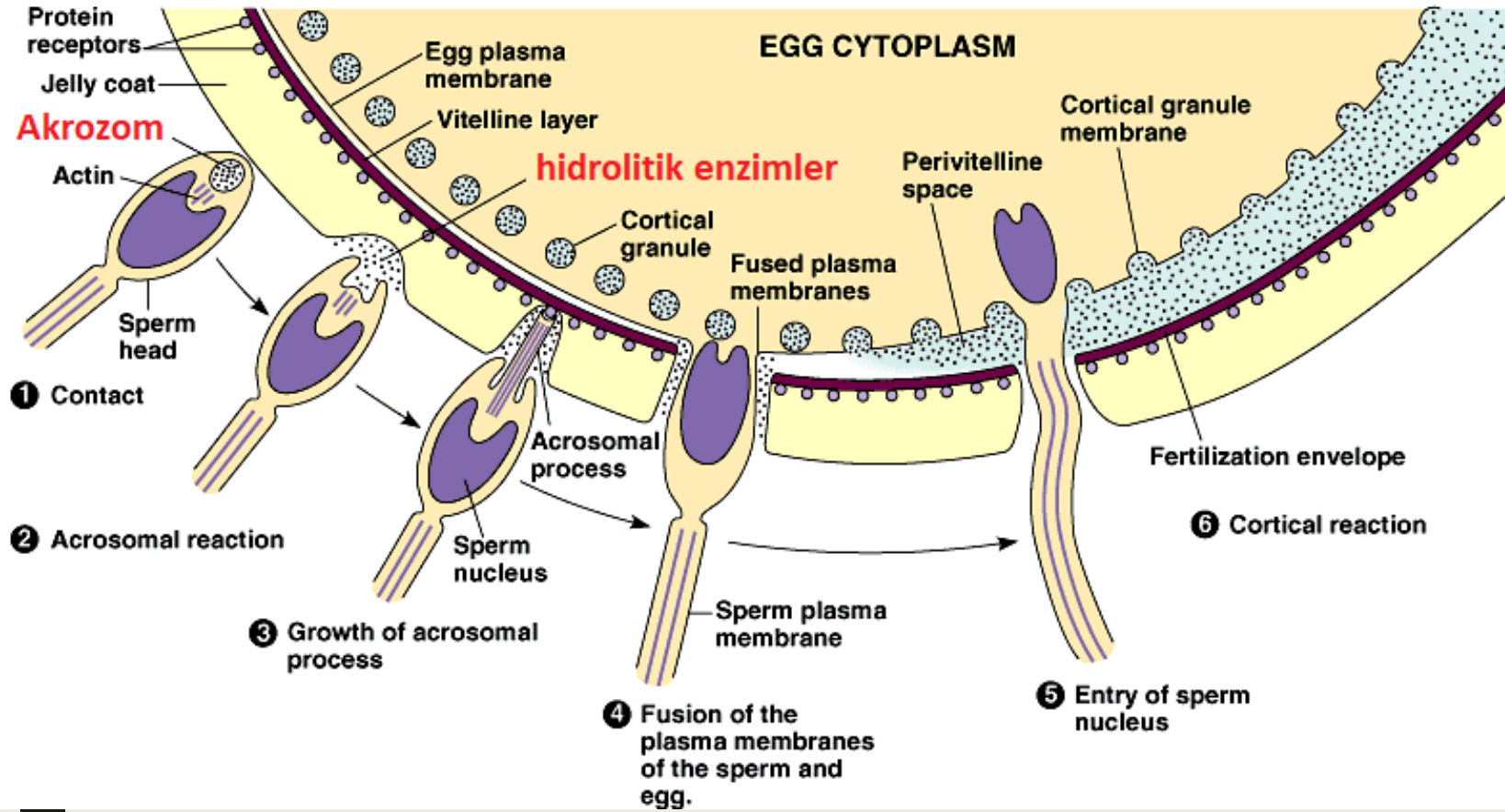


Lizozomların özelleşmiş bazı hücrelerde özel fonksiyonları vardır,

- Böbrek proksimal tübüllerinde lizozomların sayısı fazladır. İdrardan reabsorpsiyon ile hücreye geri alınan proteinler lizozomlar tarafından yıkılır ve son ürünler (amino asitler) tekrar hücresel biyosentez işlemlerinde kullanılır.



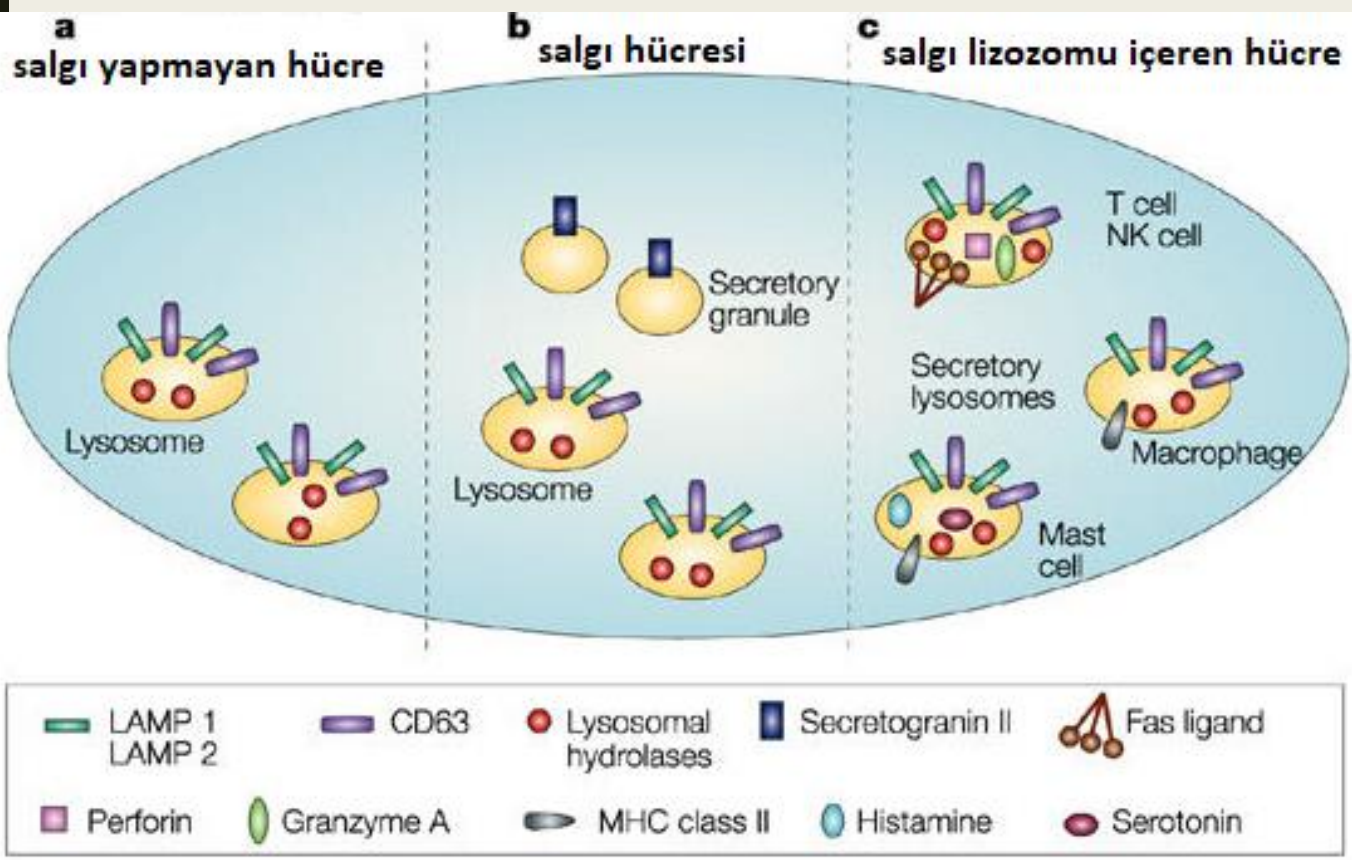
- Kemik rezorbsiyonunda, ara maddenin osteoklastlardan salgılanan **kollajenaz** ile yıkılmasında lizozomlar özel işlev görürler.



- Fertilizasyonda, spermin yumurta zarını eriterek sperm pronükleusunu yumurta içine ulaştırmasında büyük boyutlu lizozom olan **akrozom** görev alır.

Salgı lizozomları (Sekratuvar lizozomlar)

- Klasik lizozomların özelliklerinin yanında salgı granüllerinin de depolandığı organellerdir.
- Salgı granülleri ile klasik lizozomların kombinasyonundan oluşurlar.
- Salgı lizozomları, asid hidrolazlara ilave olarak hücrenin salgı ürünlerini de içerirler.
- Salgı ürünleri lizozomun asidik ortamında inaktif olarak bulunurlar.
- Salgı lizozomu içeren hücrenin hedef hücre ile teması sonucu meydana gelen çevresel ve kimyasal değişiklikler salgı lizozomlarının ekzositozunu tetikler.
- Hücre dışına verilecek bu tip lizozomal enzimler M6P yolundan farklı bir yol ile paketlenerek hücre dışına atılırlar.



- **T lenfositlerinin** salgı lizozomları **perforin** ve **granzimleri** (tümör veya virüs ile enfekte olmuş hücrelere karşı savunmada kullanılan ürünler) sekrete ederler.
- **Melanositlerin** salgı lizozomları **melanin** sekrete ederler.
- **Mast hücrelerinin** salgı lizozomları inflamasyon ile ilgili araçları (**histamin**) sekrete ederler.

- Sekretuar lizozomlar ile ilgili genetik hastalıklar;
 - bozulmuş trombosit sentezine,
 - immün yetmezlik ve
 - hipopigmentasyona yol açabilir.

LİZOZOM DEPO HASTALIKLARI

- Lizozomlar; hücre içinde mukopolisakkaritler, sfingolipidler, glikoproteinler gibi ürünlerin yıkımını sağlayan hidrolitik enzimleri içeren organellerdir.
- Lizozomal enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucunda, sentezi bozulan lizozomal enzimin eksikliği o enzimin substratının aşırı birikimine yol açar. Sonuçta hücre zarar görür ve fonksiyonları bozulur.
- Lizozom depo hastalıkları otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal hastalıklardır.

Lizozom depo hastalıklarının nedenleri;

- Lizozomal hidrolaz enzimlerinin eksikliği,
- Bu enzimler ile substratları arasındaki ilişkiyi sağlayan aktivatör proteinlerin yokluğu,
- Enzimlerin stabilitesini sağlayan proteinlerin eksikliği olabilir.
- Bunlardan farklı olarak lizozom membranındaki taşıyıcı proteinlerdeki defekt sonucu lizozomdan sitoplazmaya taşınamayan maddelerin lizozomlarda birikmesi sonucu da farklı depo hastalıkları ortaya çıkmaktadır (**Sistinozis ve Salla Hastalığı**).

- Lizozomal depo hastalıklarında sfingolipid, glikozaminoglikan, glikoprotein ve glikojen gibi birçok substratın parçalanma ve uzaklaştırılma mekanizmasında hasar vardır ve bu substratlar, bir kompleks halinde lizozom içerisinde depolanmaktadır.
- Eritrosit hariç bütün hücrelerde lizozom bulunduğundan, bu hastalık tüm organları etkileyen, ilerleyici bozukluklardır ve yaşla birlikte patolojik semptomları artar.
- Biriken bu bileşiklerin kimyasal özelliklerine göre 60'tan fazla **Lizozom Depo Hastalığı** bilinmektedir.

Lizozom depo hastalıkları enzim eksikliği sonucu lizozomda biriken maddenin cinsine göre;

- Mukopolisakkaridozlar
- Sfingolipidozlar
- Glikojen depo hastalıkları (Glikojenozlar)
- Lipid depo hastalıkları olarak sınıflandırılmaktadır.

YAYGIN OLARAK GÖRÜLEN LİZOZOM DEPO HASTALIKLARI

Sfingolipidozlar	
<u>Hastalık</u>	<u>Eksik Olan Enzim</u>
Gaucher hastalığı (Glukoserebrozid birikimi)	β -D-glukozidaz (Glukoserebrozidaz)
Nieman-Pick hastalığı A,B (Sfingomiyelin birikimi)	Sfingomiyelinaz
Tay-Sachs hastalığı (Gangliozyd birikimi)	Heksozaminidaz A
Sandhoff hastalığı	Heksozaminidaz A ve B,
Krabbe hastalığı (Galaktoserebrozid birikimi)	Galaktoserebrozidaz

Mukopolisakkaridozlar (MPS)

Hurler sendromu (MPS I)	α -L-iduronidaz
Hunter sendromu (MPS II)	Iduronat sülfataz
Sanfilippo A (MPS III-A)	Heparan N-sülfataz
Sanfilippo B (MPS III-B)	α -N-asetilglukozaminidaz
Sanfilippo C (MPS III-C)	Asetil- α -glukozaminid-asetiltransferaz
Sanfilippo D (MPS III-D)	N-asetilglukozamin-G-sülfataz

Glukoprotein yıkım bozukluklarının görüldüğü durumlar

α - Mannozydosis

α - mannozidaz

Glikojen depo hastalıkları

Pompe hastalığı

α -1-4-glukozidaz

Lipid depo hastalıkları

Wolman hastalığı

Asid lipaz

Çoklu enzim kusurları

İnklüzyon hücre (I-Cell) hastalığı

N-asetilglukozamin fosfotransferaz

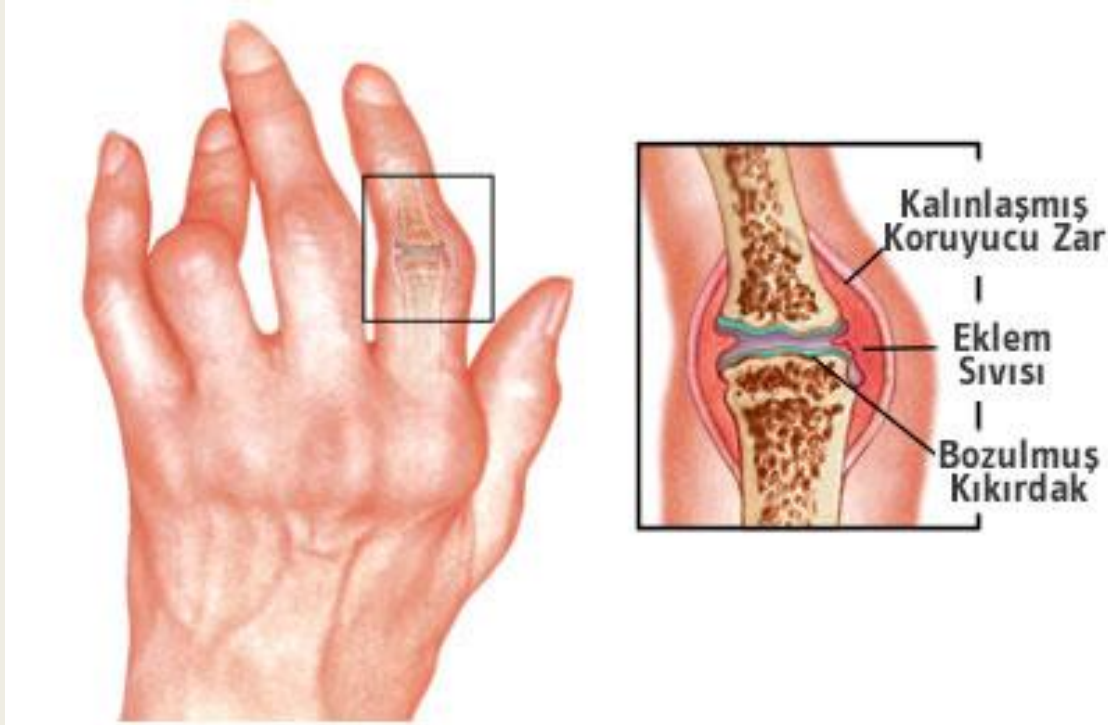
Lizozomal membran hastalıkları

Danon hastalığı	LAMP2 (lizozom ilişkili membran proteini 2)
Sistinozis	Sistinosin (sistin taşıyıcı protein)
Salla hastalığı	Sialin (sialik asid taşıyıcı protein)

LİZOZOMLAR İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

Romatoid artiritis

- Kronik romatoid artiritis hastalığında eklem aralığına boşalan lizozomal enzimler kıkırdığı harap eder.
- Kortizon gibi maddeler lizozom membranının sağlamlığını arttırır ve tedavide antienflamatuvar olarak kullanılırlar.



- **Silikoziste;** silisyum kristalleri (SiO_2), makrofajlar tarafından fagositoz yolu ile hücre içine alındıklarında lizozom zarını parçalarlar ve lizozom içeriği dışarı çıkar, otoliz gerçekleşir. Akciğer dokusunda fibroblastların çoğalmasını sağlayan büyüme faktörlerini salgırlar ve fibröz yapı oluşumundan sorumlu olurlar.
- Maden işçileri, kot taşlama işçileri, oto boya çalışanları, çimento fabrikası çalışanları, cam endüstrisi çalışanları başlıca risk grubunu oluşturur.



- **Asbestozisde;** asbest tozları da silikozisteki olaylar gibi davranır.

Asbest ya da amyant, ısıya, aşınmaya ve kimyasal maddelere çok dayanıklı lifli yapıda kanserojen bir mineraldir. Halk arasında ak toprak, çorak toprak, gök toprak gibi isimlerle de bilinir.

Halk arasında evleri badana yapmak için kullanılır. Diyarbakır, Eskişehir, Denizli, Kütahya, Konya, Karaman, Sivas, Elazığ, Şanlıurfa'nın bazı ilçeleri asbeste bağlı hastalıkların sık görüldüğü yerlerdir.