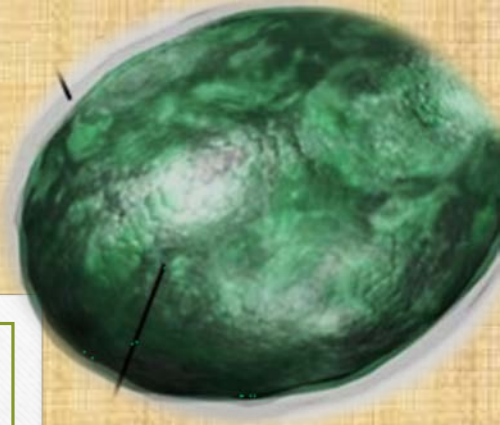


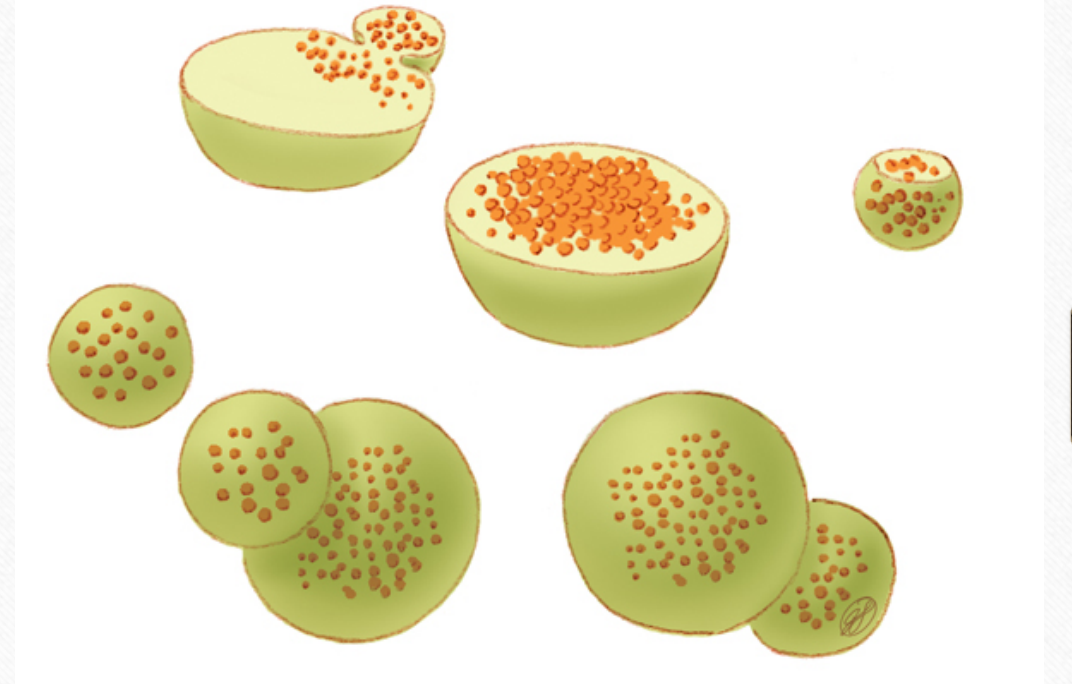
LİZOZOMLAR VE LİZOZOM DEPO HASTALIKLARI

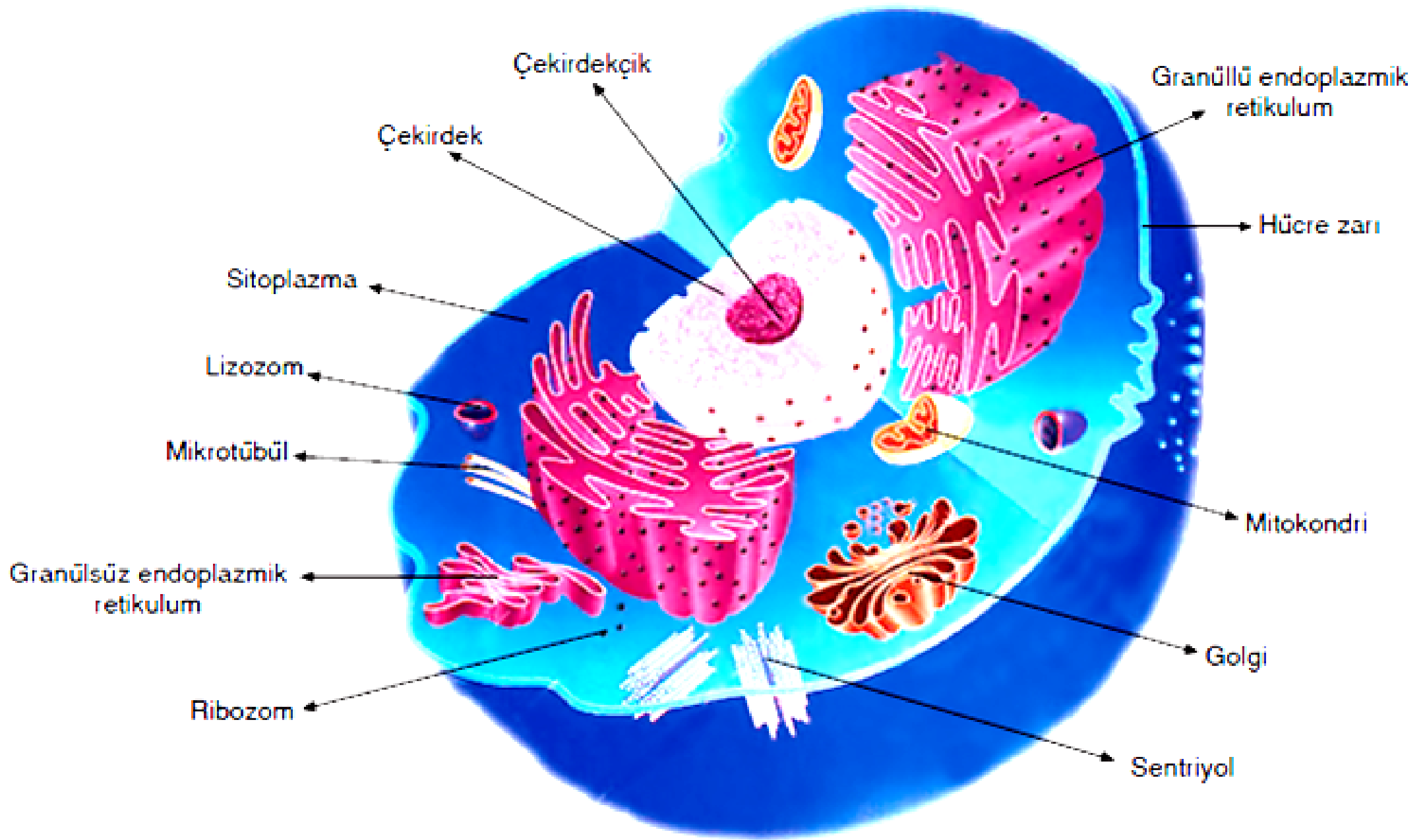
Prof. Dr. Ayşe CAN
2015



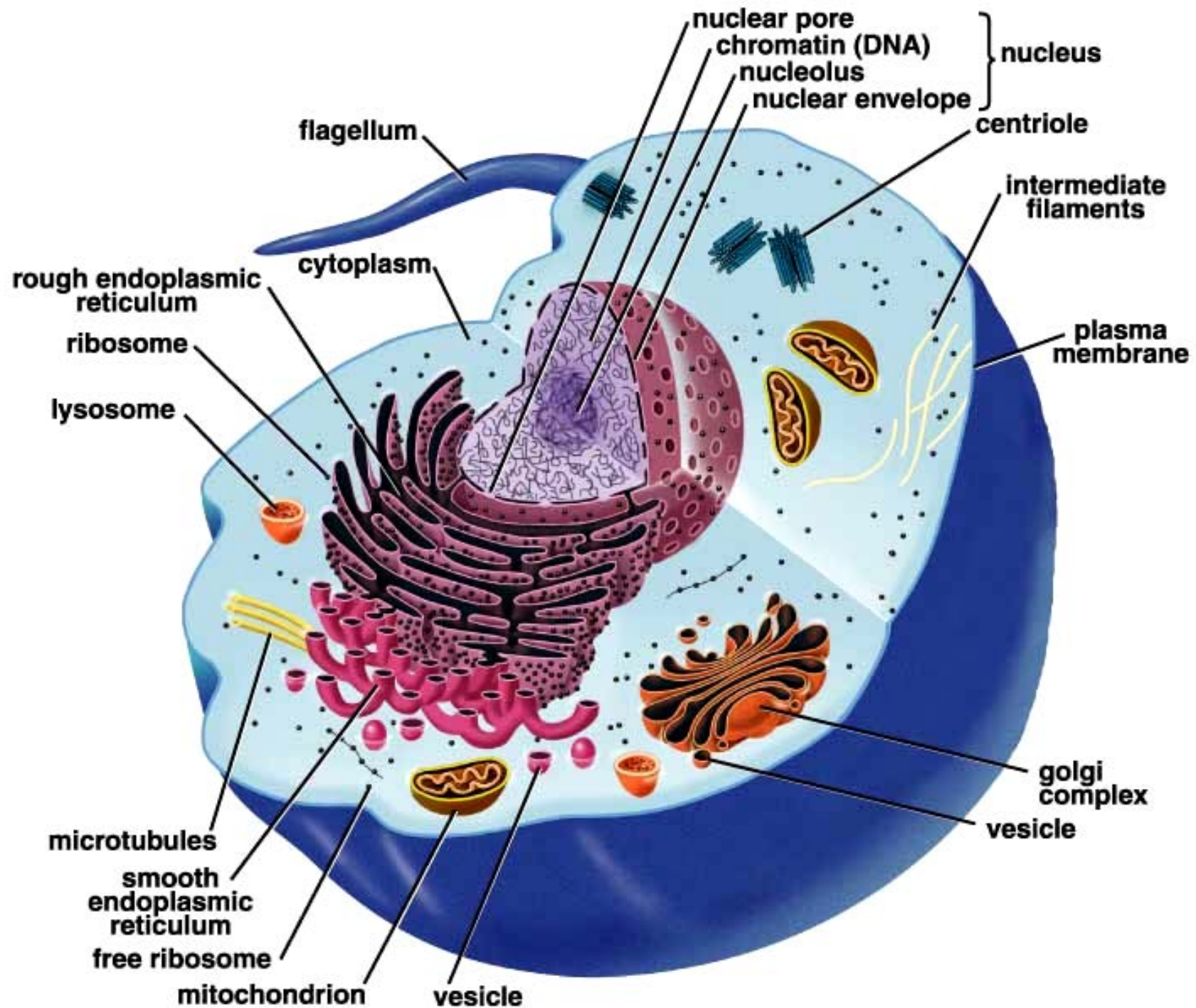
LİZOZOMLAR

- Lizozomlar bütün ökaryotik hücrelerde bulunan, düzgün bir membranla sınırlı sitoplazmik organellerdir.
- Memeli hücrelerinin çoğunda total hücre volümünün ve total hücre proteininin % 1-15'ini kapsarlar.



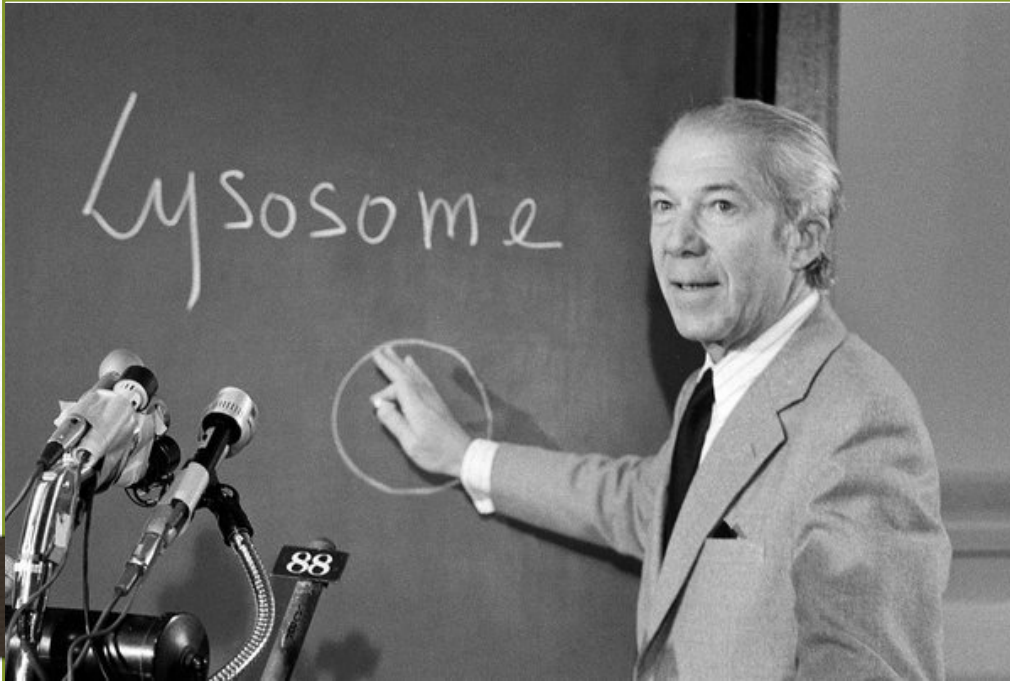


Hayvan hücresi



- Belçika'lı Christian Ren  de Duve ve arkadaşlarının 1950'li yıllarda yaptığı çalışmalar sonunda fare karaciğer hücrelerinden hücre fraksiyonu yöntemi ile izole edilmişlerdir.
- de Duve bu çalışmaları ile 1974 yılında Nobel Fizyoloji ve Tıp  d l 'n  kazanmıştır.



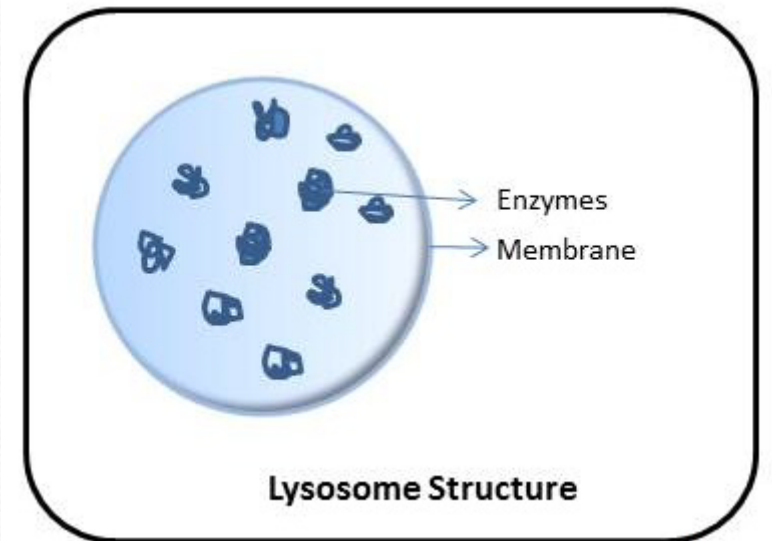


Christian René de Duve

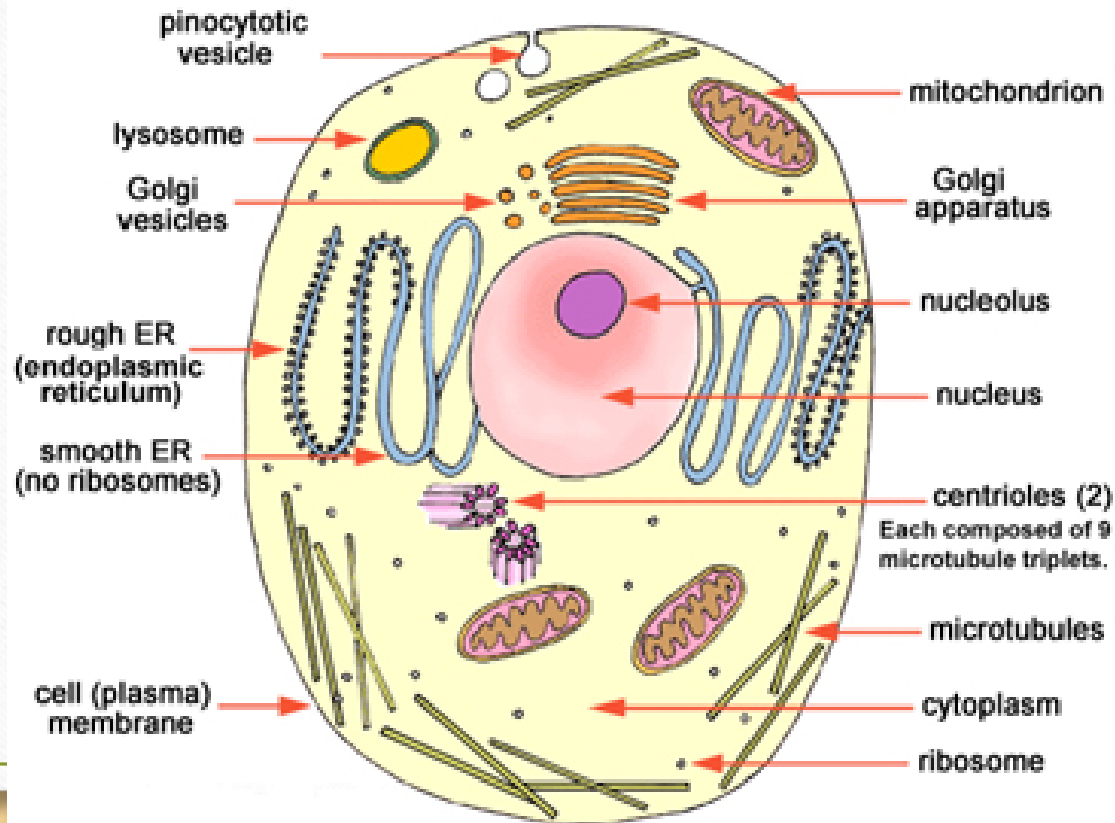
2 October 1917 – 4 May 2013



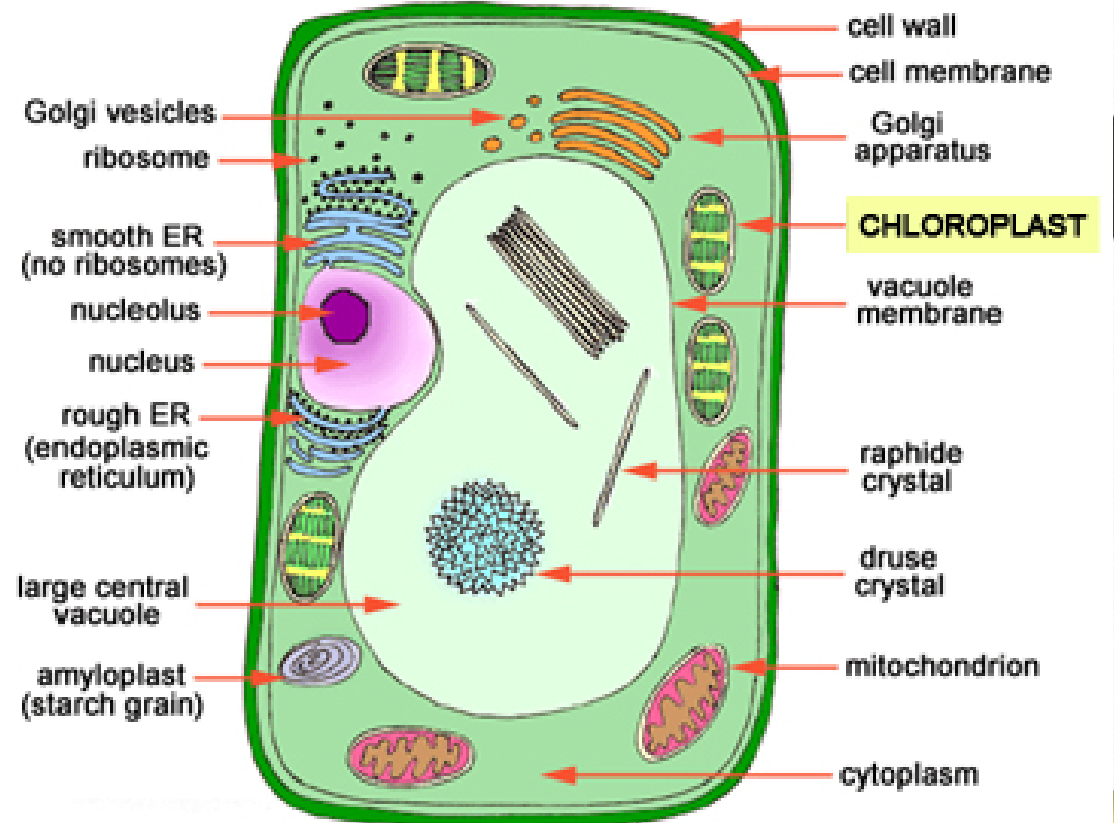
- Yüksek oranda asit fosfataz ve diğer hidrolitik enzimleri de içerdikleri için bu organellere De Duve ve ark. tarafından **lizozom**: lysosome (yunanca, lysis-eritme; **soma**-body-vücut) adı verilmiştir.
- (önceleri intihar torbaları: **Suicide bags** veya **suicide sacs** adı verilmiştir)



- Lizozomlar eritrosit hariç tüm hayvan hücrelerinde çeşitli sayıda ve tiplerde bulunurlar.
- Bitki hücrelerinde ise lizozom bulunmaz, fakat lizozomlara benzer fonksiyon gösteren vakuol denilen yapılar bulunur.



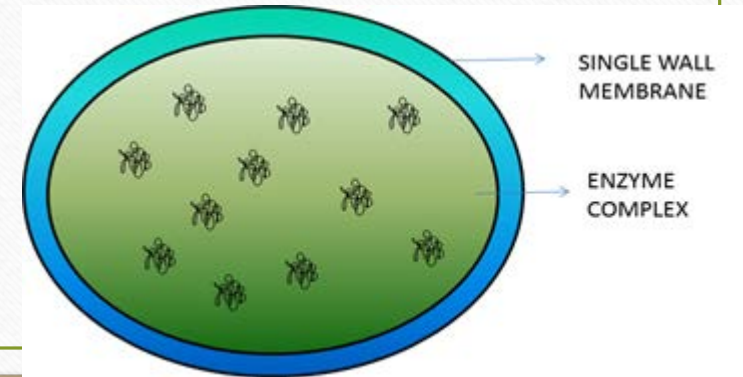
ANIMAL CELL



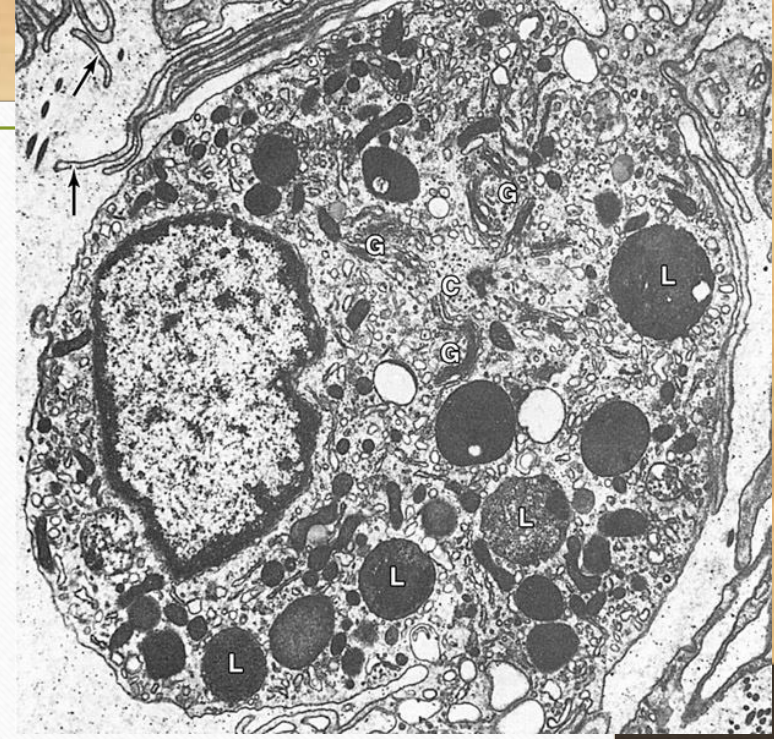
PLANT CELL

- Bitki hücrelerinde bulunan lizozoma benzeyen yapılara **vakuol** veya **sferozom** veya **fitolizozom** adı verilir.
- Bu organaller bitkilerde hayvan hücreleri lizozomları gibi hücrenin eriyerek parçalanmasında iş görürler.
- Bu vakuoller bitki hücrelerinin yaklaşık olarak % 70-90'ını kaplar. Hayvan hücrelerinde bulunan lizozomlar küçüktür ve birden fazla sayıdadır.

- Lizozomlar 0.05-2 mikron çapında, tek zarla çevrili oval veya küresel yapılardır. Büyüklükleri ve şekilleri yıkılmak üzere lizozom içine alınan materyalin büyüklüğü ve şekline göre değişiklik göstermektedir.
- Bir hücrede ortalama sayıları 300 civarında olmakla birlikte makrofaj, lökosit gibi fagositik hücrelerde bu sayı artabilir.



- Lizozomların hücredeki yerleri, sayıları ve büyüklükleri hücreden hücreye, hatta aynı hücrenin farklı fonksiyonel devrelerinde çeşitlilik gösterdiğinden bu organel için genel bir morfolojik tanımlama yapmak güçtür.
- Aynı hücre içinde bile biçimleri ve yapıları farklı olur. En önemli özellikleri hücrede stabil halde bulunmalarıdır.
- Özellikle makrofajlarda, nötrofil granülositlerde, Kupffer hücrelerinde, böbrek proksimal tubül epitel hücrelerinde fazla miktarda bulunurlar.

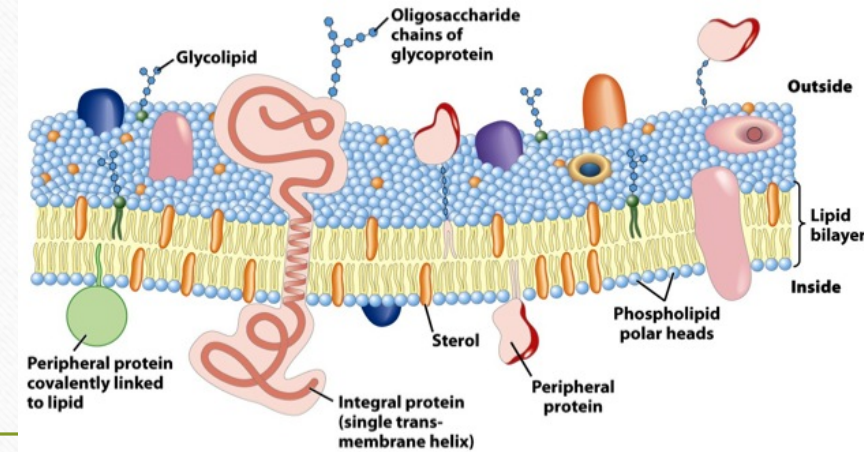
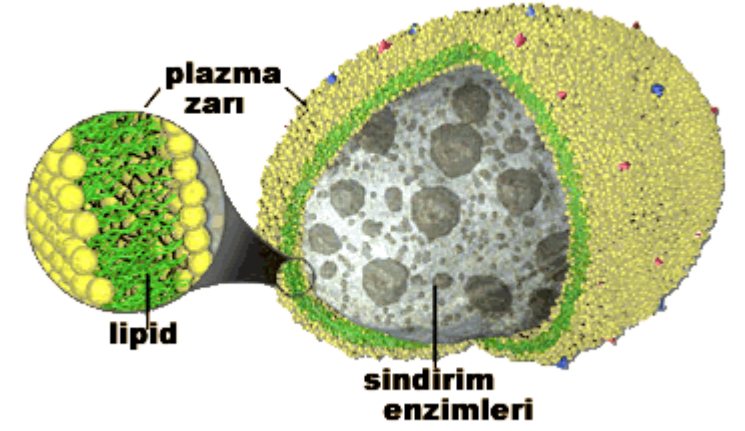


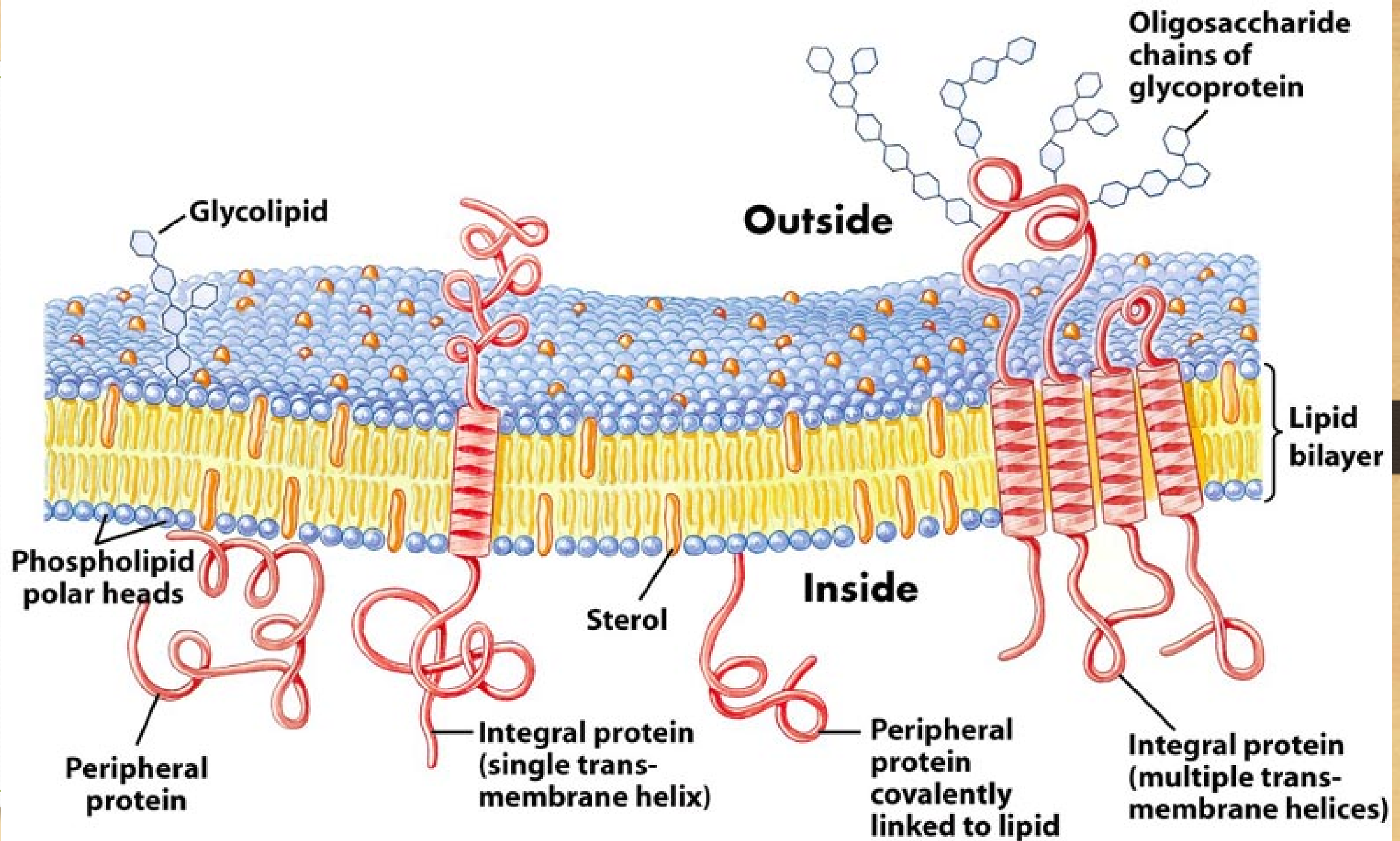
Lizozomların Fonksiyonları

- Hücreiçi zararlı maddeler sindirilerek uzaklaştırılır.
- Hücrelerde bulunan yüksek molekül ağırlıklı maddeler parçalanarak kullanıma hazır hale getirilir.
- Hücre organellerinin yenilenmesi sağlanır.
- Fazla miktarda sentezlenen salgı granülleri fagositte edilerek sekresyon düzenlenir.
- Lizozomlar sadece geçişi sağlayan ve kontrol eden organeller değildir. Gerektiğinde bir paketleme, bir salgı malzemesi olarak da kullanılırlar.

Lizozomal Membran Yapısı

- Lizozomların etrafı "ünit membran" özelliği gösteren bir zarla çevrilidir.
- Lizozomal membran yapısı, hücre membran yapısına benzer olup; küçük molekül ağırlıklı (<300 dalton) çözünmüş maddeler için geçirgendir.
- Lizozomal membran yapısı lizozomu asit hidrolazların etkisinden korur.

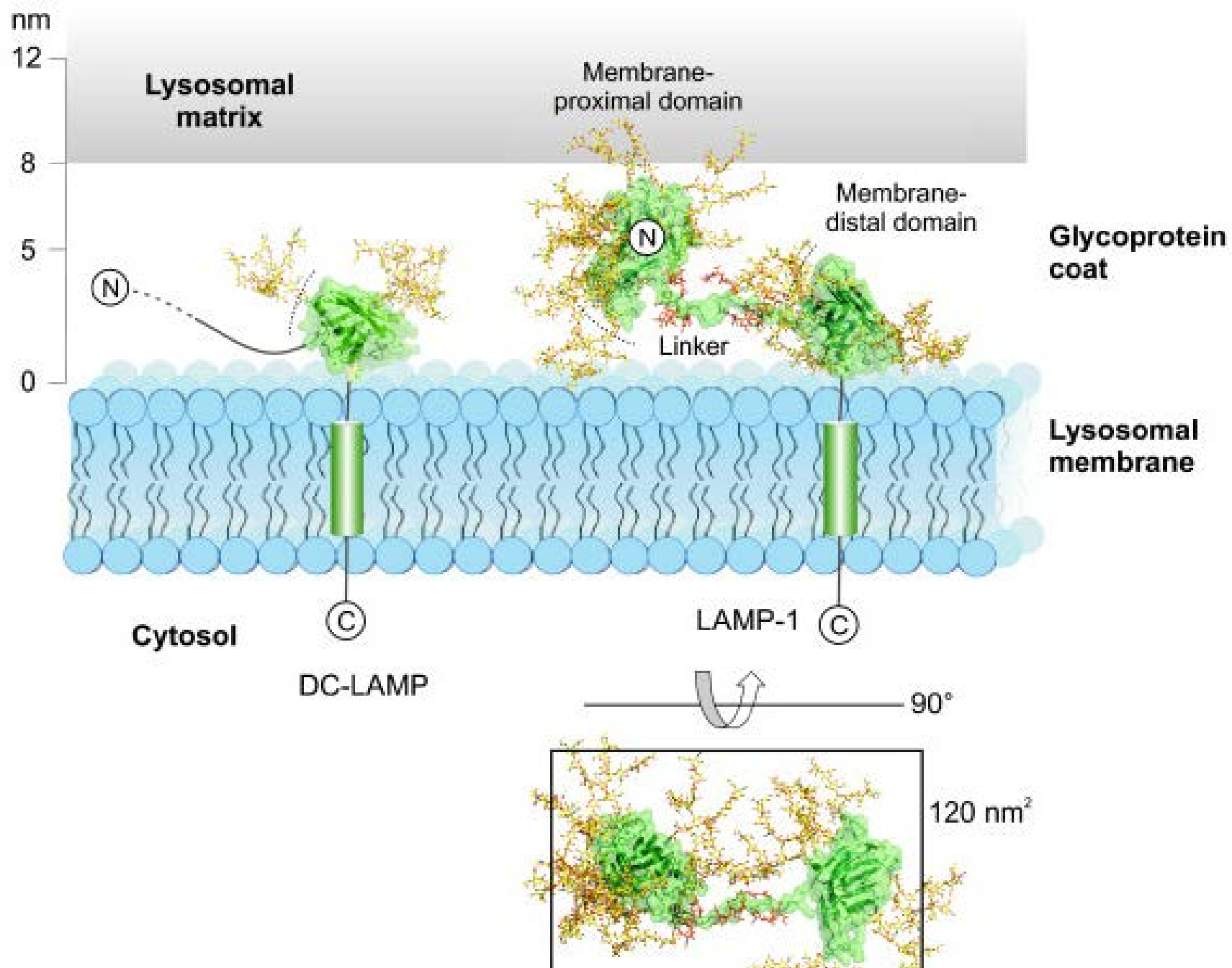


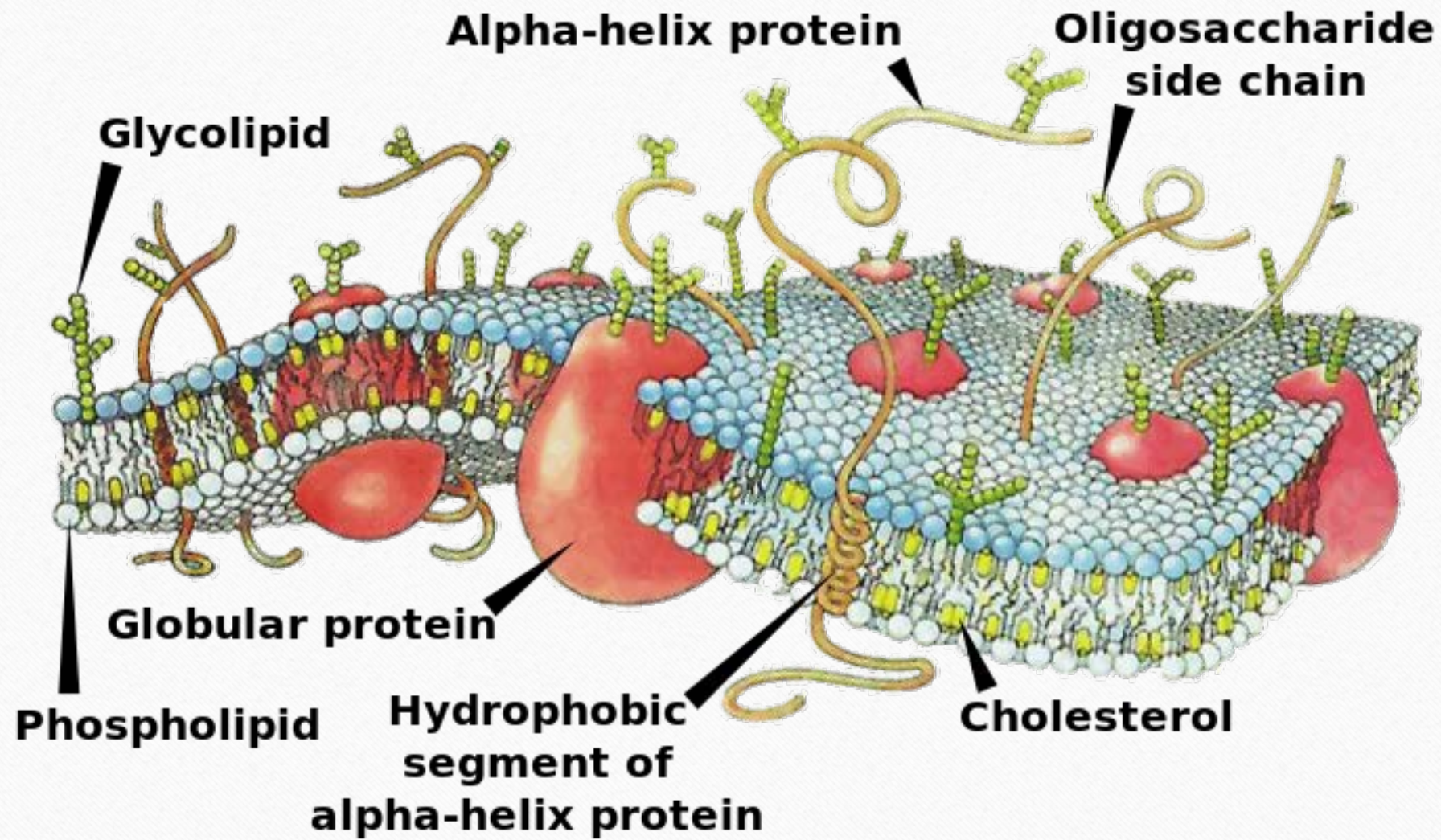


- Tek katlı bu membran, sindirim enzimlerini sitoplazmadan ayırarak, lizozomal enzimlerin sitoplazma bileşenlerine saldırıp hücreyi sindirmesini engeller.
- Lizozom membranı lizozom içindeki enzimlere karşı dayanıklıdır. Sindirim tümü ile lizozom içinde tamamlanır.
- Lizozom toksik maddelerle yaralanırsa veya lizozom membranı yırtılırsa ya da patolojik koşullarda lizozom içindeki enzimler serbest kalıp bütün hücreyi sindirebilirler.
- Lizozom membranının geçirgenliği hücrenin gereksinimine göre ayarlanır.

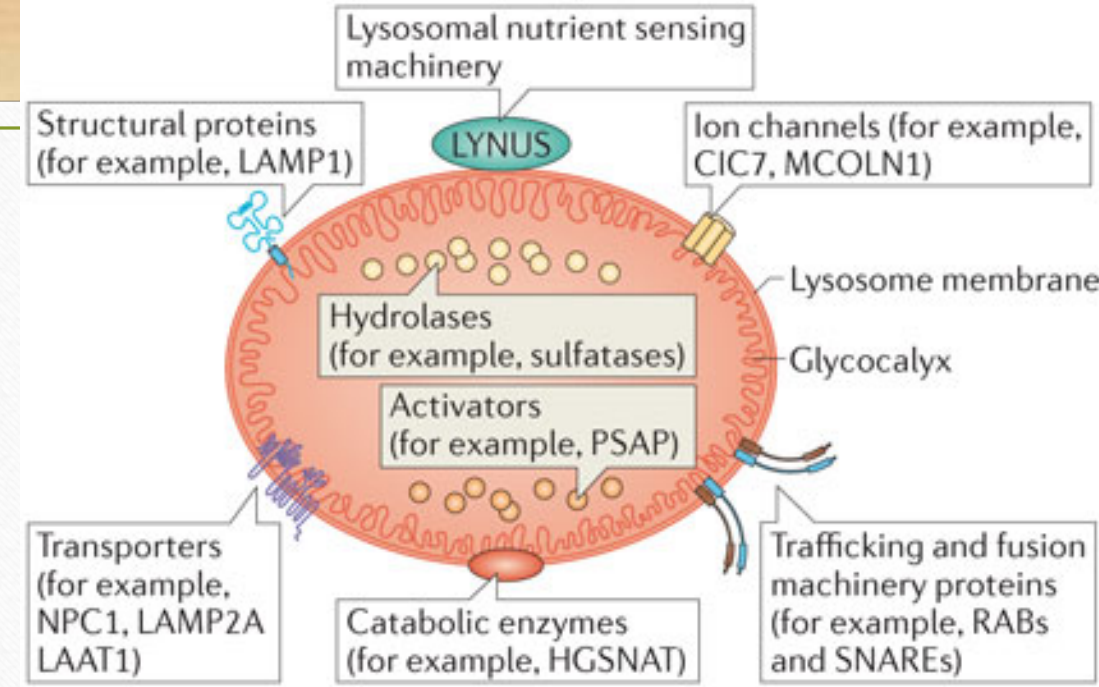
- Lizozomal membran yapısı, hücre membran yapısına benzer.
- Lizozomal membran yapısı incelendiğinde, membranın Golgi membranı ile endositik (fagositoz, pinositoz) yollarla alınan vezikül membranının karışımı olduğu görülür.
- Ancak membranın lipid yapısı farklılıklar gösterir; Fosfatidilkolin (PC) dominant lipiddir. Ayrıca lizozom membranı için özel olan monoasilgliserolfosfatlar bulunur.

- Lizozomal integral membran glikoprotein (LIMP-CD63) ve lizozomla ilişkili membran protein (glikoprotein) 1 ve 2 (LAMP1 ve LAMP 2) aktivasyon sonrasında plazma membranına eksprese olur. LAMP 1 CD 107a (Cluster of Differentiation 107a) olarak da isimlendirilir. Lizozomların bütünlüğünden, pH'sından ve katabolizmasından sorumludur. LAMP1'in tümör hücrelerinden ekspresyonu bazı kanser tiplerinde (pankreas, melanoma, kolon kanseri) görülür.
- LAMP 2 de CD 107b olarak da isimlendirilir.
- İnsanlarda LAMP 2 genindeki bir mutasyon Danon hastalığına (kalp ve kaslarda autofajik kompartmanlara neden olan) LAMP 2'nin kolesterol metabolizmasında da rolü olduğu bulunmuştur.
- LAMP 2 ve LAMP 1 yokluğunda esterleşmemiş kolesterol endozom ve lizozomlarda birikir. Bu birikim kolesterolün geç endozom ve lizozomlardan kolesterolün uzaklaştırılamaması ile ilgilidir.



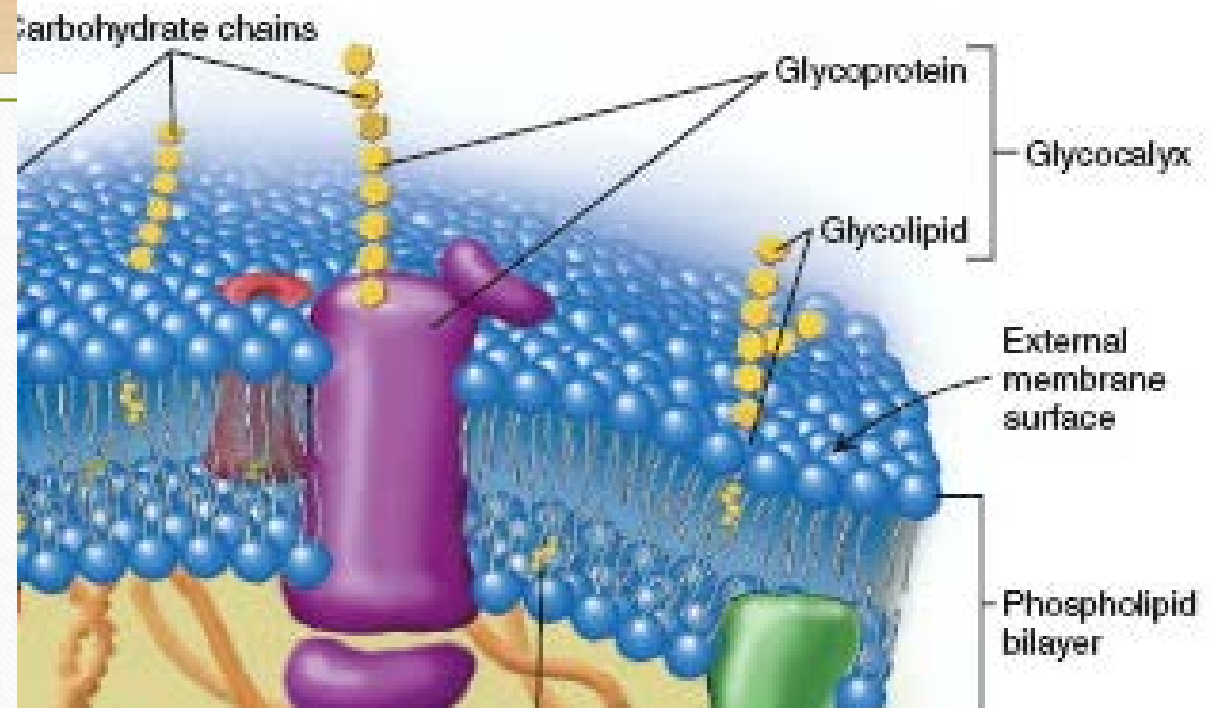


- ❖ Lizozomal membranlarda çok sayıda glikoprotein bulunmaktadır.
- ❖ Özellikle membranın lümene bakan yüzündeki proteinler yüksek oranda glikozillenmiştir.
- ❖ Membrandaki glikoproteinler, glikokaliks yapısı oluşturarak lizozomu asit hidrolazların etkisinden korur.
- ❖ Lizozomal membranda yer alan proteinlerden bazıları lizozom içinde sindirilen moleküllerin sitoplazmaya çıkmasını sağlayan permeazlardır.



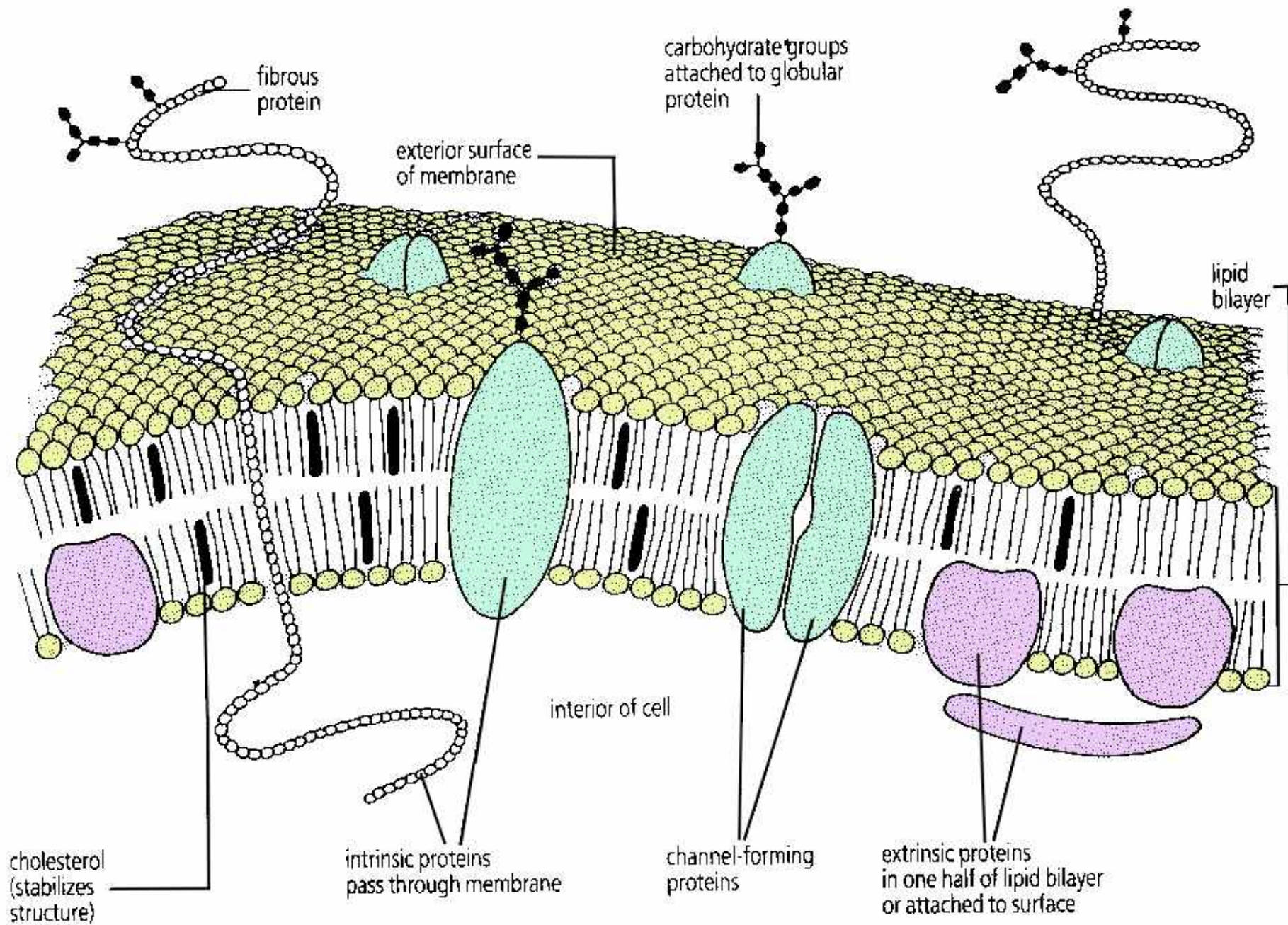
- Tek katlı olan lizozom membranı, litik enzimleri (hidrolazlar, proteazlar, lipazlar ve fosfatazlar vd.) sitoplazmadan ayırarak, lizozomal enzimlerin sitoplazma bileşenlerine saldırıp sindirmesini engeller.
- Hücre yüzeyinin yapı ve fonksiyonuna katılan iki elemanından birincisi lipoprotein yapısındaki plazma zarı (hücre zarı), diğeri ise plazma zarının dış yüzeyinde bulunan yapıdır. İkinci yapı glikoprotein, glikolipid ve oligosakkaridlerce zengin hücre yüzü örtüsüne **glikokaliks** adı verilir.
- Lizozomal proteinlerin yarılanma ömürleri nispeten uzundur.
- Lizozomal protein glikolizasyonunun, proteinleri yıkımdan koruyan bir faktör olduğu kabul edilmektedir.

- ❖ Hücre zarına bağlı olan glikokaliks, hücre zarının bütün uzantıları, çöküntüleri, kavisleri, oyuntuları gibi, onun bütün hareketlerine ve değişikliklerine tamamen uyar ve hücre zarıyla birlikte görülür.
- ❖ Bu tür glikokaliks omurgalıların alyuvar duvarlarında, safra kesesi ve sindirim borusundaki ince uzantıların etrafında, fagositoz yapan birçok hücrenin yüzeyinde ve protozoa'da görülür.
- ❖ Hücre zarına bağlı olmayan glikokaliks, bazal tabaka, bazal zar (membran) gibi isimler almaktadır. Hücre zarının bütün hareketlerine onunla birlikte uymaz ve birlikte görülmez. Bu tür glikokaliks bakterilerde, mantarlarda, bitkilerde ve omurgalıların epitel hücrelerinin yüzeyinde ve kas hücrelerini de içine alan birçok hücre çeşidinde görülmektedir.



- ❖ Karbohidrat + Protein = Glikoprotein
 - ❖ Karbohidrat + Lipid = Glikolipid
- } Glikokaliks

- ❖ Glikokaliks her hücre için özeldir.
- ❖ Hücrelerin birbirini tanımasını sağlar.
- ❖ Hormonların hücreleri tanımasını sağlar.



Fluid mosaic model of plasma membrane structure

- Proteinleri yıkımdan koruyan diğer bir mekanizma da makromoleküler komplekslerin oluşması olabilir.
- Örneğin katepsin A lizozomal enzimlerin birçoğu ile kompleks yapabilmektedir.
- Katepsin A yokluğunda lizozomal proteinler proteolize daha hassastır.

- Lizozomlar yaklaşık olarak 50 farklı enzim içerir.
- Bu enzimlerin büyük bir kısmı asid pH (~5.0)'da etkili olan asid hidrolazlardır.
- Bu 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.

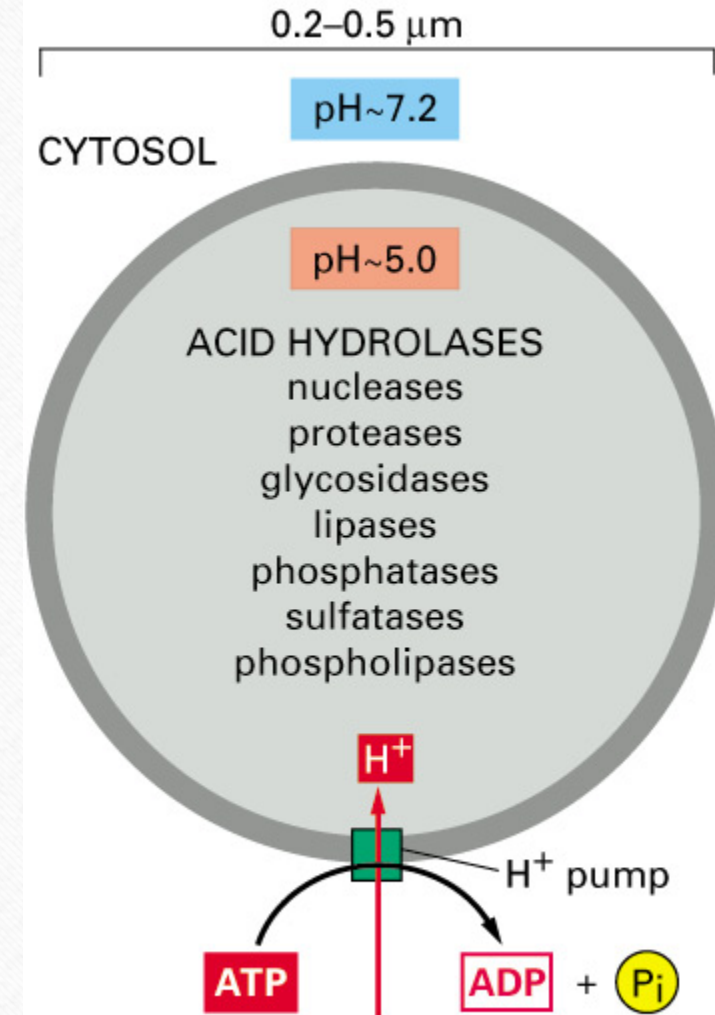


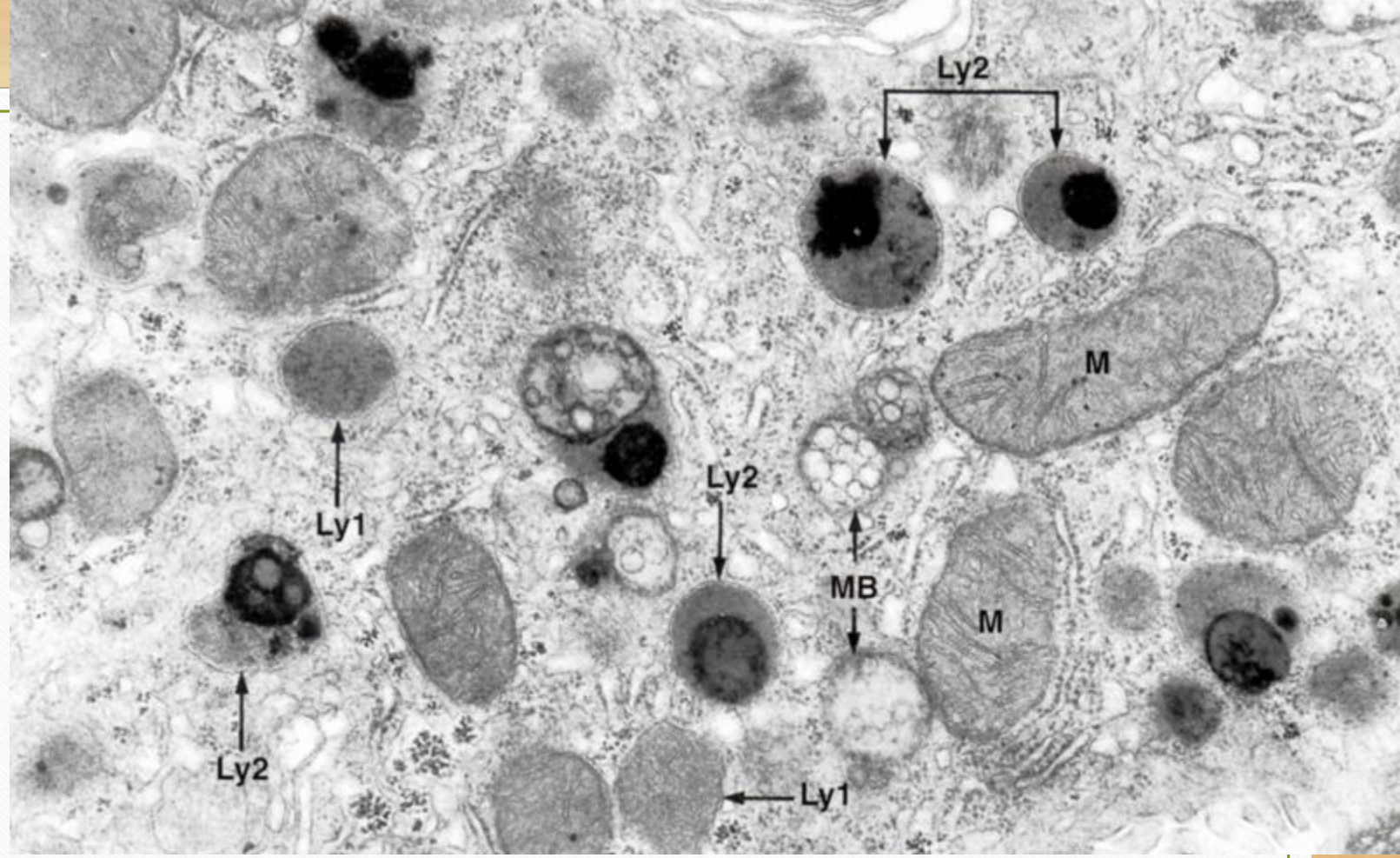
Figure 13–31. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Lizozomal Enzimler	Lizozomal Enzimlerin Substratları
Polisakkaritleri 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

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

Lizozomal Enzimler	Lizozomal Enzimlerin Substratları
Fosfatazlar	
Fosfataz	Fosfomonoesterler
Fosfodiesteraz	Fosfodiesterler
Sulfatazlar	Heparan sülfat, dermatan sülfat

- Bu enzimlerin hepsi aynı tip lizozomda bulunmadığından birbirinden çok farklı büyüklükte lizozom vardır.



- Tablodan da görüldüğü gibi hidrolitik enzimler hemen hemen bütün makromolekül sınıflarını hidroliz eder ve bu sırada oluşan parçalanma ürünleri hücre içinde metabolik olarak kullanılır.

- **Lizozomal Asid Hidrolazlar**
- Lizozomlar protein, nükleik asid, karbohidratlar ve lipid gibi biyolojik polimerleri yıkabilen asid hidrolaz enzimlerini taşırlar.
- Nükleazlar RNA ve DNA'yı mononükleotidlere yıkarlar;
- Fosfatazlar ise mononükleotid, fosfolipid gibi moleküllerden fosfat gruplarını uzaklaştırırlar.
- Lizozomal enzimler makromoleküllerin yapısından ziyade, bu molekül yapısında yer alan rezüdüelere (gruplara) spesifiktirler.

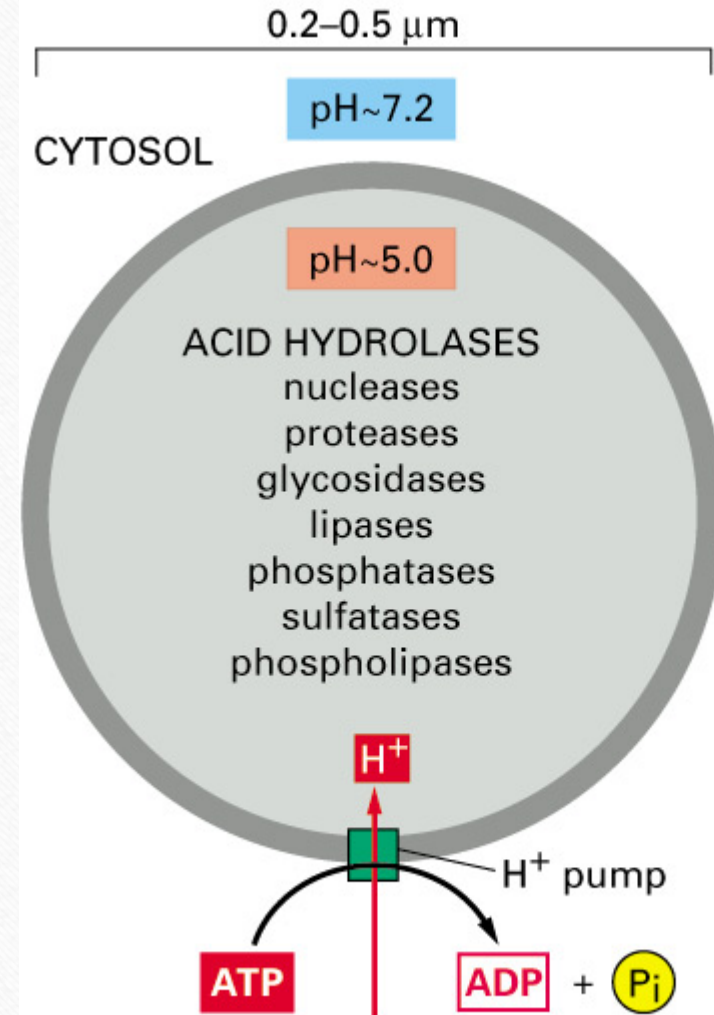


Figure 13–31. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

- Lizozomal Asid Hidrolazlar

- 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.

- Bununla beraber katepsin L gibi bazı lizozomal hidrolazlar pH 7.0'da bile aktivitelerini korur.
- Lizozomlar içerisindeki asidik ortam polimerleri denatüre ederek enzim etkisine yol açar.
- Lizozomlar içinde enzimlerden başka, enzimatik reaksiyonları kolaylaştıran proteinler de bulunur.

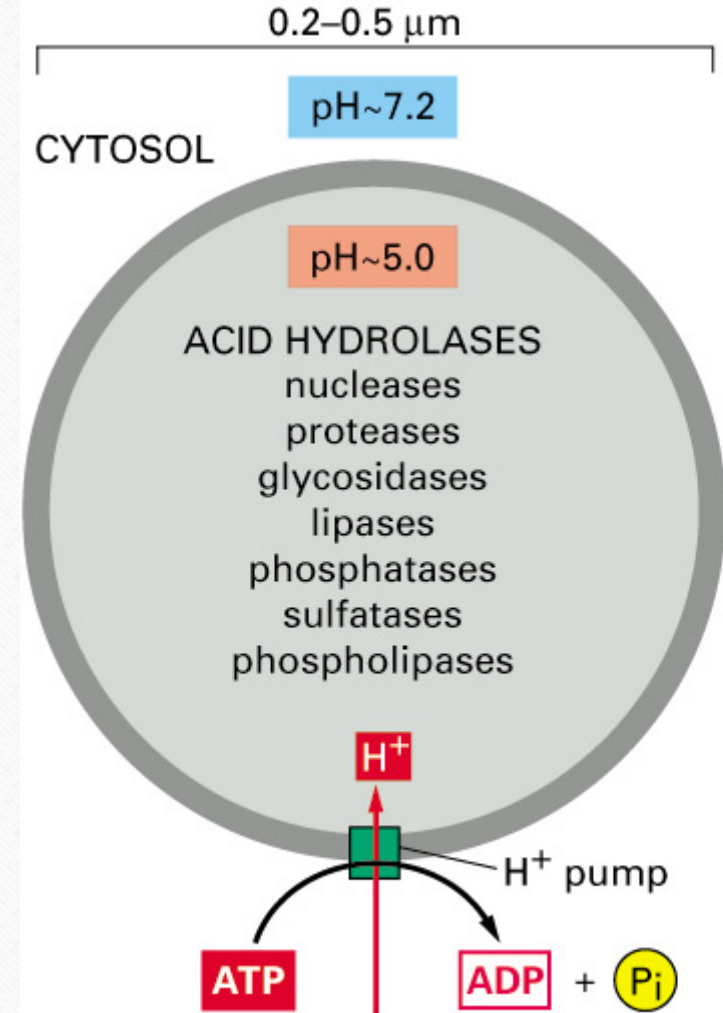
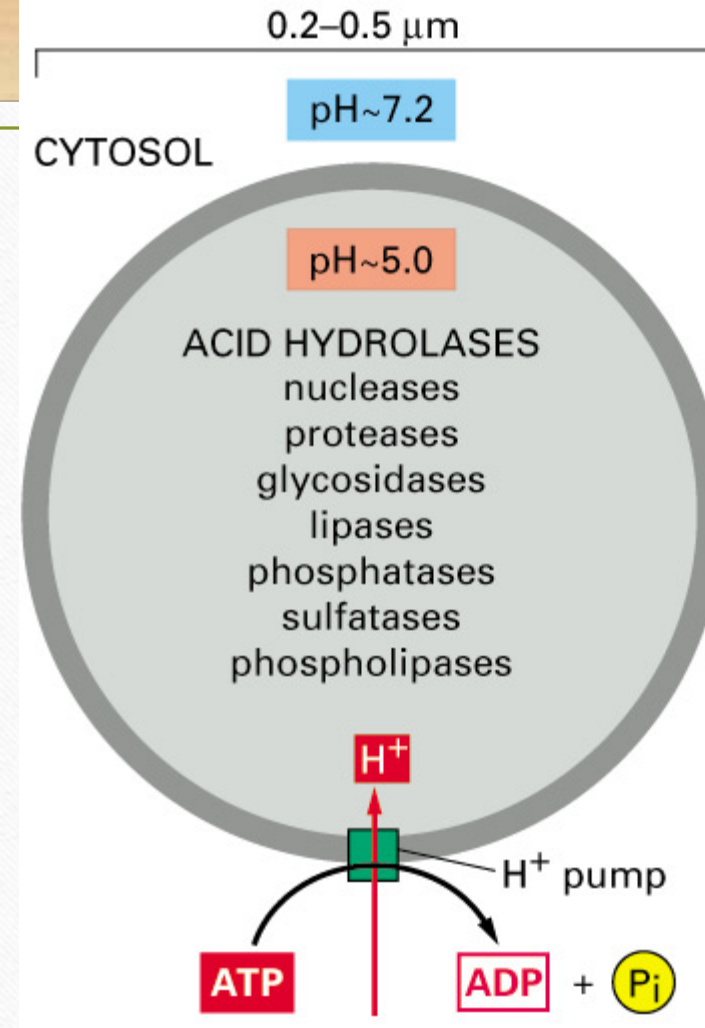


Figure 13–31. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

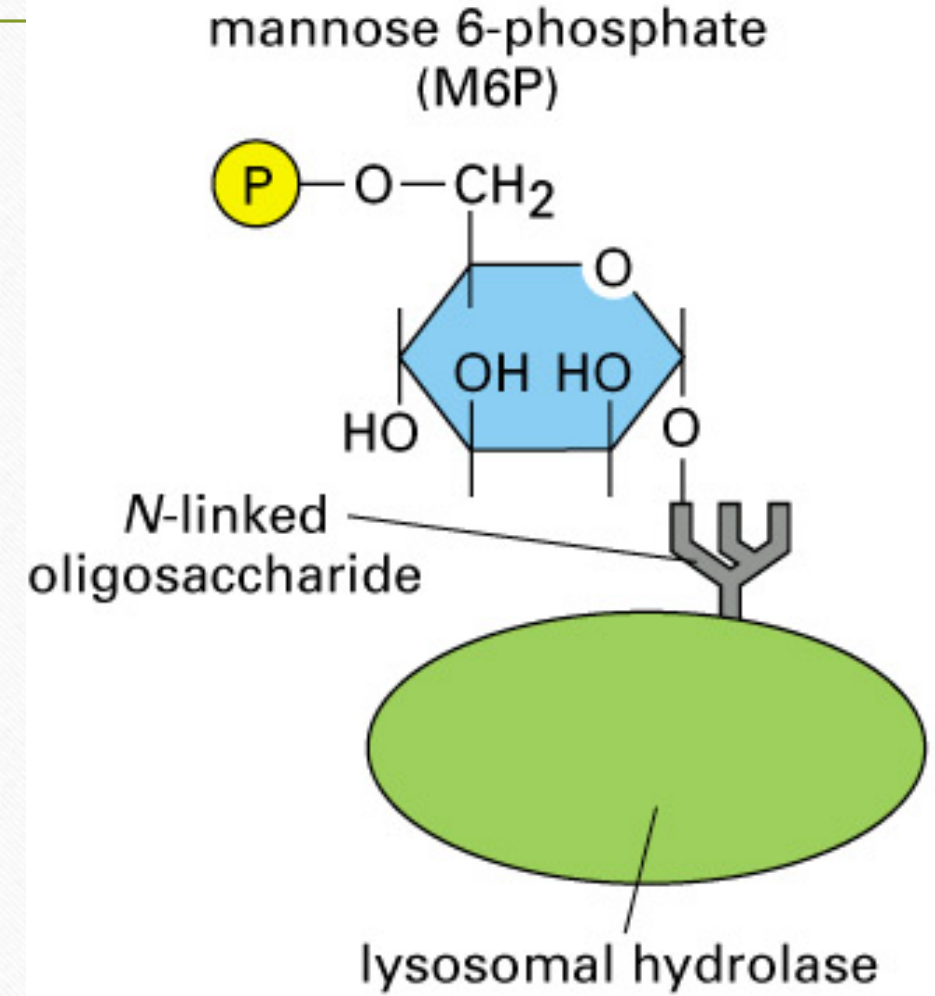
- Lizozomlar içindeki asidik ortamın sağlanmasında lizozomal membranda bulunan bir hidrojen (proton) pompası (Vakuoler H^+ ATPaz) rol oynar.
- Proton pompası aktif transport ile sitosolden lümene H^+ iyonlarını pompalayarak asidik ortamı sağlar.

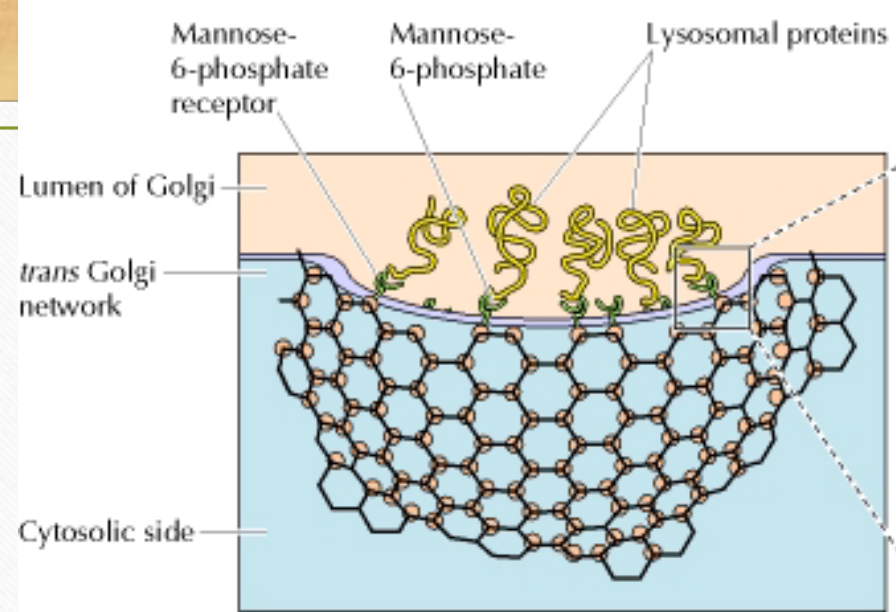


Lizozom membranının iki önemli özelliği vardır:

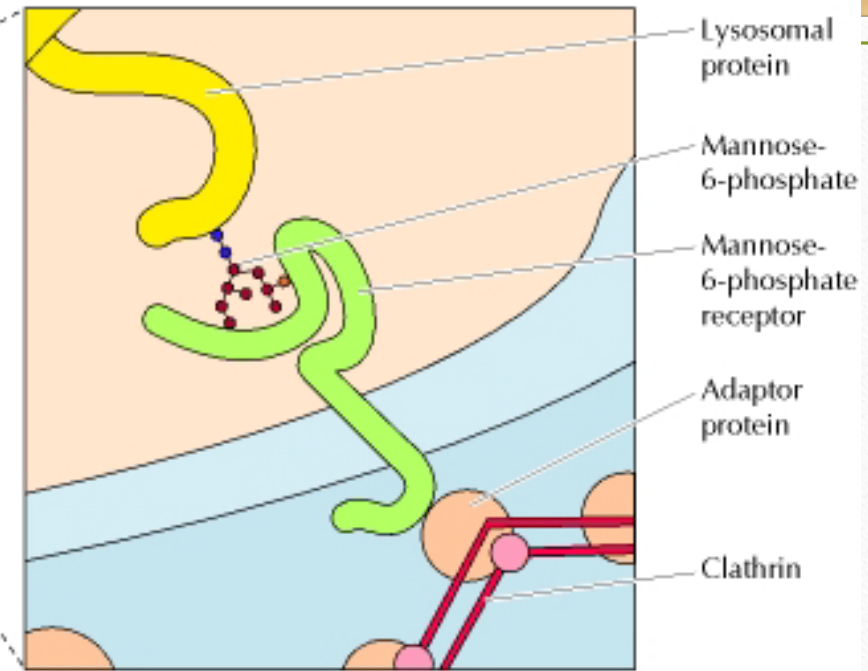
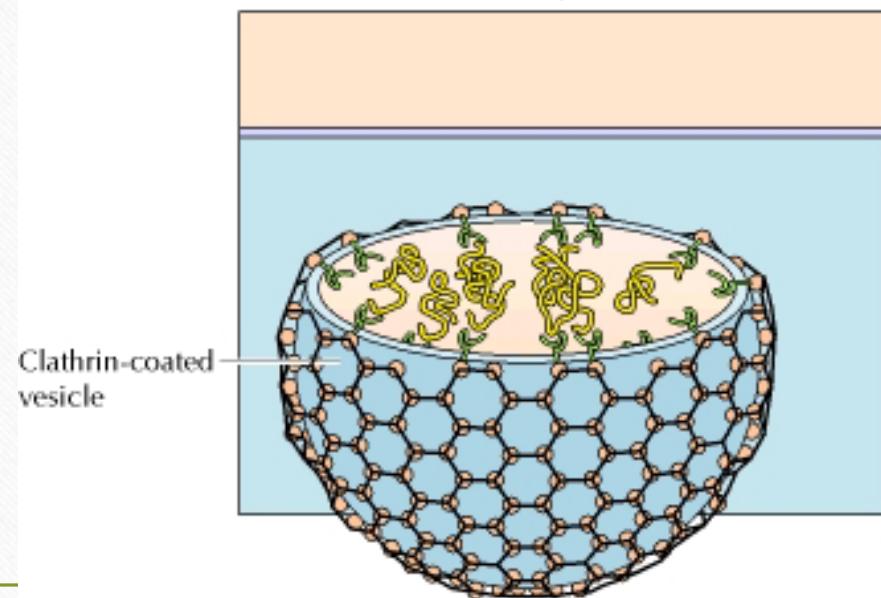
- Lizozomal membran proteinlerinin çoğu ileri derecede glikozillenmiş proteinlerdir (lizozomal hidrolazlardan koruma)
- Lizozomal membranlar H^+ pompaları içerirler (lizozomun asid pH'sının devamı için)
- Deneysel ve patolojik koşullar ve çeşitli ilaçlar lizozom membranının geçirgenliğini arttırır veya membranını kırar. Hidrolazlar sitoplazmaya geçer ve hücre sindirilir (Otoliz).
- Şok, anoksi, bakteri-virus enfeksiyonu, aşırı A vitamini, çeşitli ilaçlar ve yüksek ısı lizozom membran kırılmasını arttırır.
- Yüksek dozda A vitamini lizozom membran geçirgenliğini bozar, aşırı osteoklast aktivitesine (kemik yiyen hücre) bağlı kemik kırıklarına yol açar.

- Lizozomlar içinde yer alacak proteinleri diğer proteinlerden ayıran ve onların lizozoma yönlendirilmesini sağlayan özellik; sentezden sonra Golgide uğradıkları modifikasyon ile kazandıkları mannoz-6-fosfat (M6P) kalıntılarıdır.
- Lizozom enzimleri ve lizozom membranına ait proteinler GER'de sentezlenir, daha sonra Golgi cisimciğinde paketleme işlemi yapılır, öncelikle cis sisterna içerisinde fosforillenerek, mannoz-6-fosfat (M6P) artığı ile işaretlenirler. Bu işaretlenme enzimleri Golgi kompleksindeki diğer ürünlerden ayırır. Golgi cisimciğinde oluşan bu küçük veziküller Golgi cisimciğinden ayrılır ve primer lizozomları (depo granülleri) oluştururlar.

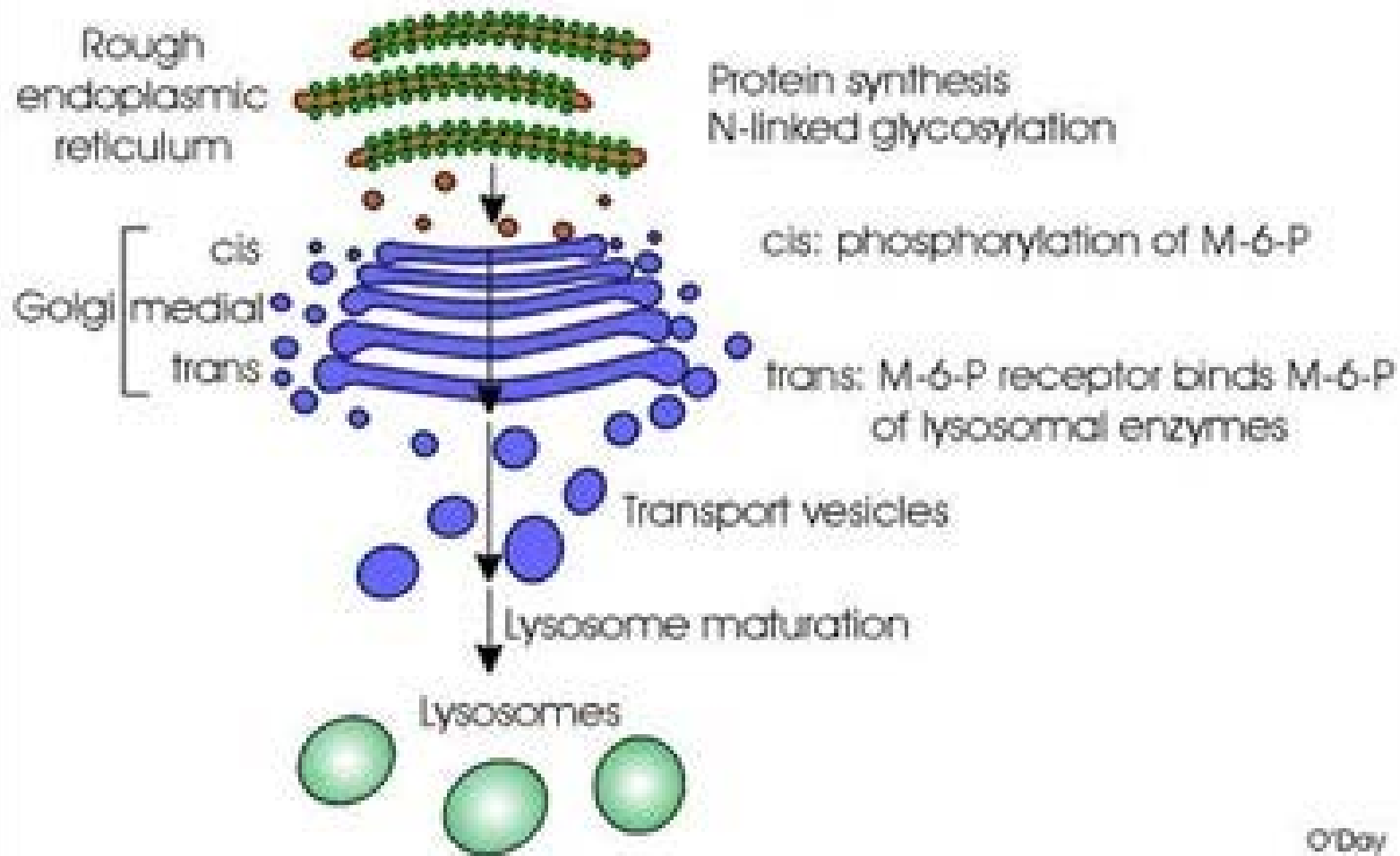




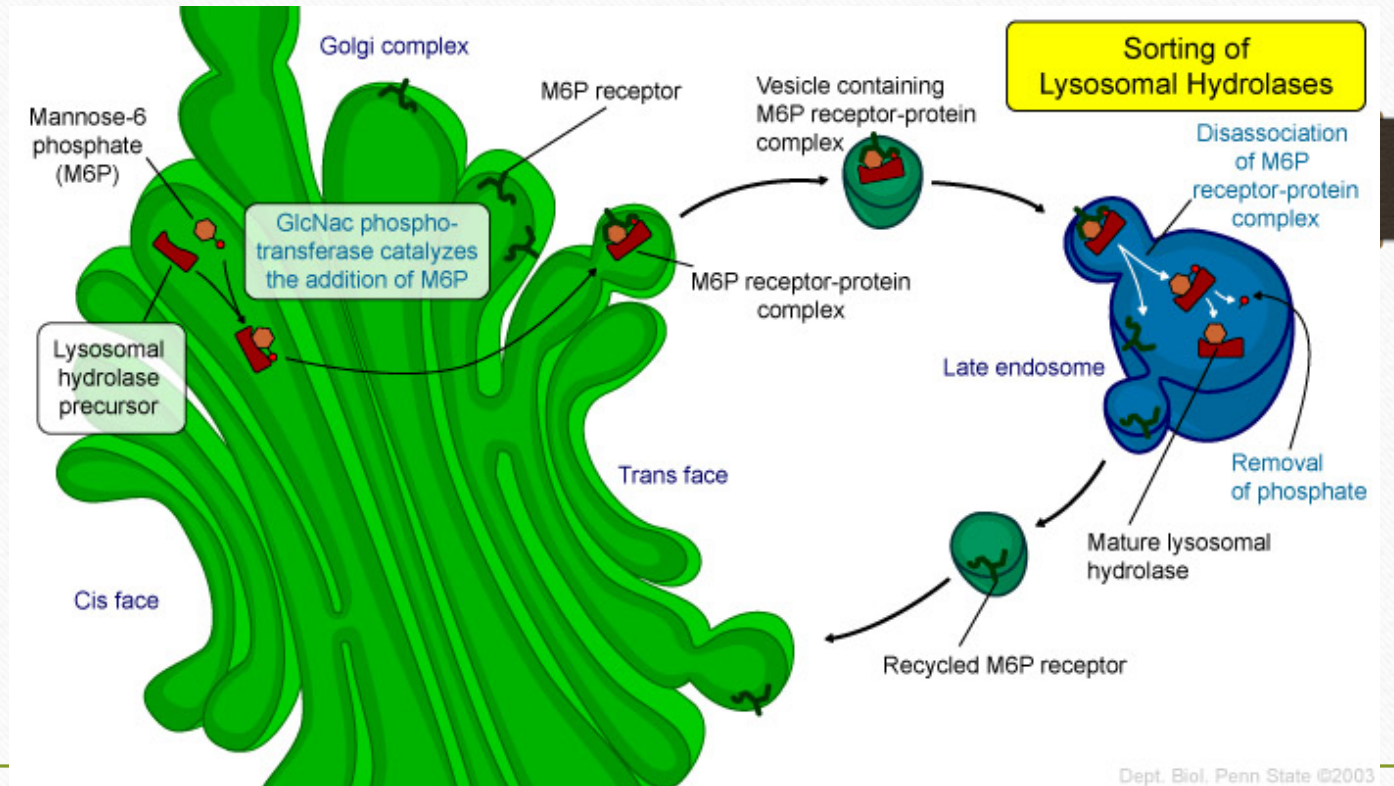
Budding



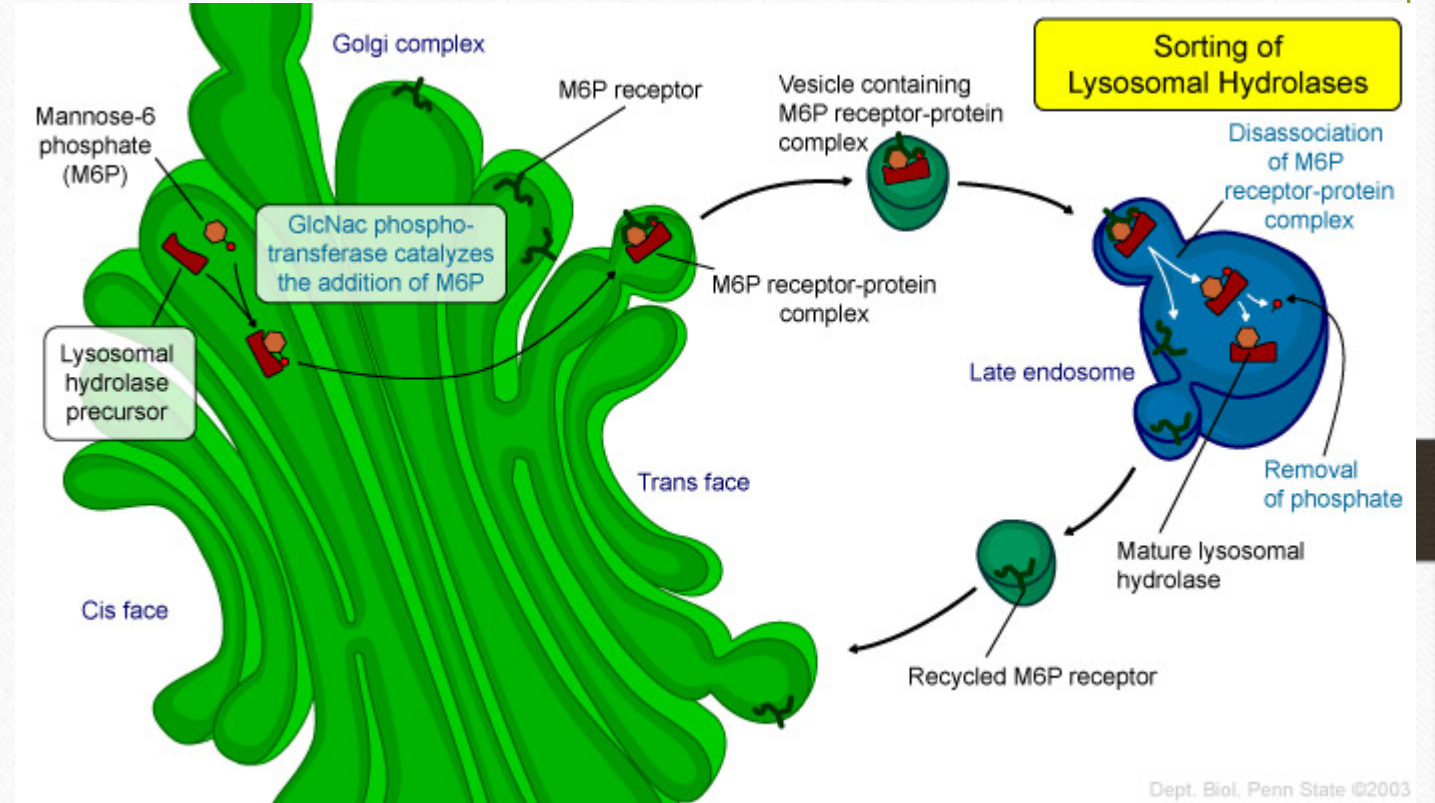
The Formation of Lysosomes



- Lizozomal asid hidrolazlar Endoplazmik retikuluma bağlı polizomlarda inaktif öncüller olarak sentezlenir.
- Lizozomlar içinde proteoliz ile aktif hale geçerler.
- Sentezden sonra Endoplazmik retikulum ve Golgi kompleksi boyunca ilerlerken glikozillenirler.



- ❖ Lizozomlar ER'dan Golgi'ye veziküler (coatomer) bir yolla geçerler.
- ❖ trans-Golgi'den ise farklı veziküler (clathrin) bir yol kullanarak ayrılırlar.
- ❖ Veziküler yapıyı oluşturacak trans-Golgi membranında yer alan M6P reseptörleri lizozomal enzimlerdeki M6P yapılarını tanıyarak veziküller içerisine sadece lizozomal enzimlerin toplanmasını sağlar.
- ❖ Bununla beraber, bazı lizozomal enzimlerin M6P yolundan farklı bir yol izledikleri de tespit edilmiştir.



- Trans-Golgi'de yer alan M6P reseptörleri yeni sentezlenen lizozomal enzimlerin lizozomlar içinde toplanmasını sağlarken plazma membranında yer alan M6P reseptörleri ise hücreden yanlışlıkla sekrete edilen lizozomal enzimlerin tekrar geri alınarak lizozomlara yollanmasını sağlar.
- Lizozomal asidik ortam lizozomal enzimlerin reseptörden ayrılmasını sağlar.
- Reseptör içeren veziküller tekrar kullanılmak üzere Golgi'ye geri dönerler.

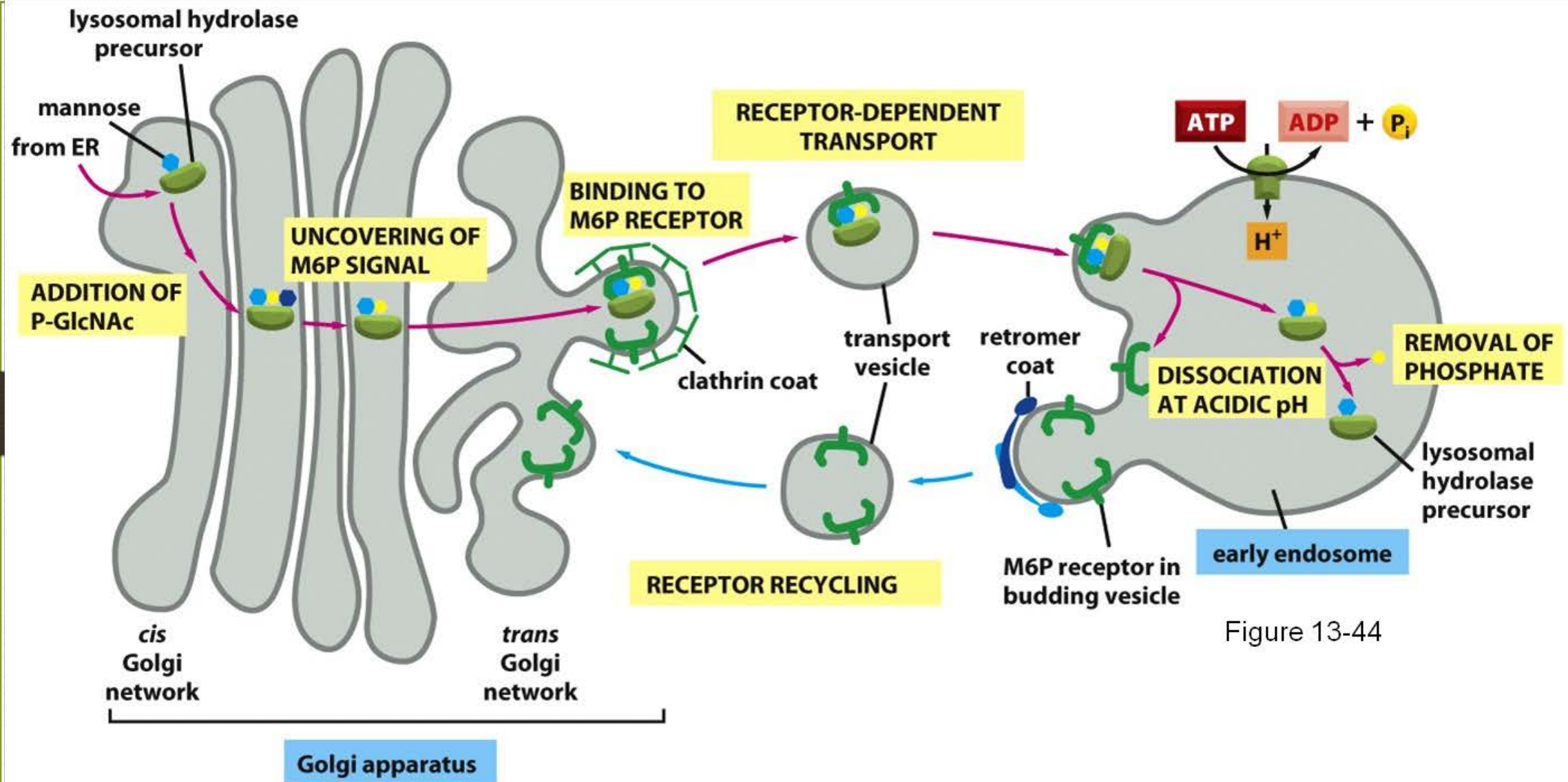


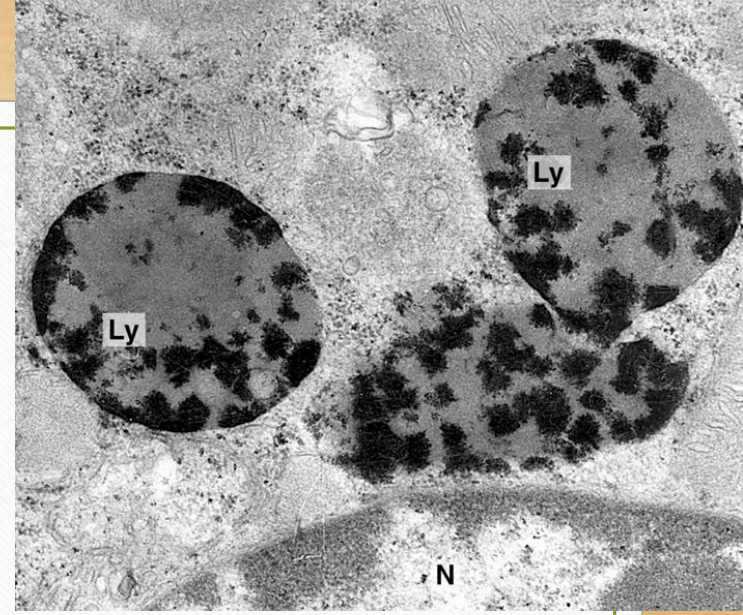
Figure 13-44

LIZOZOM TIPLERİ

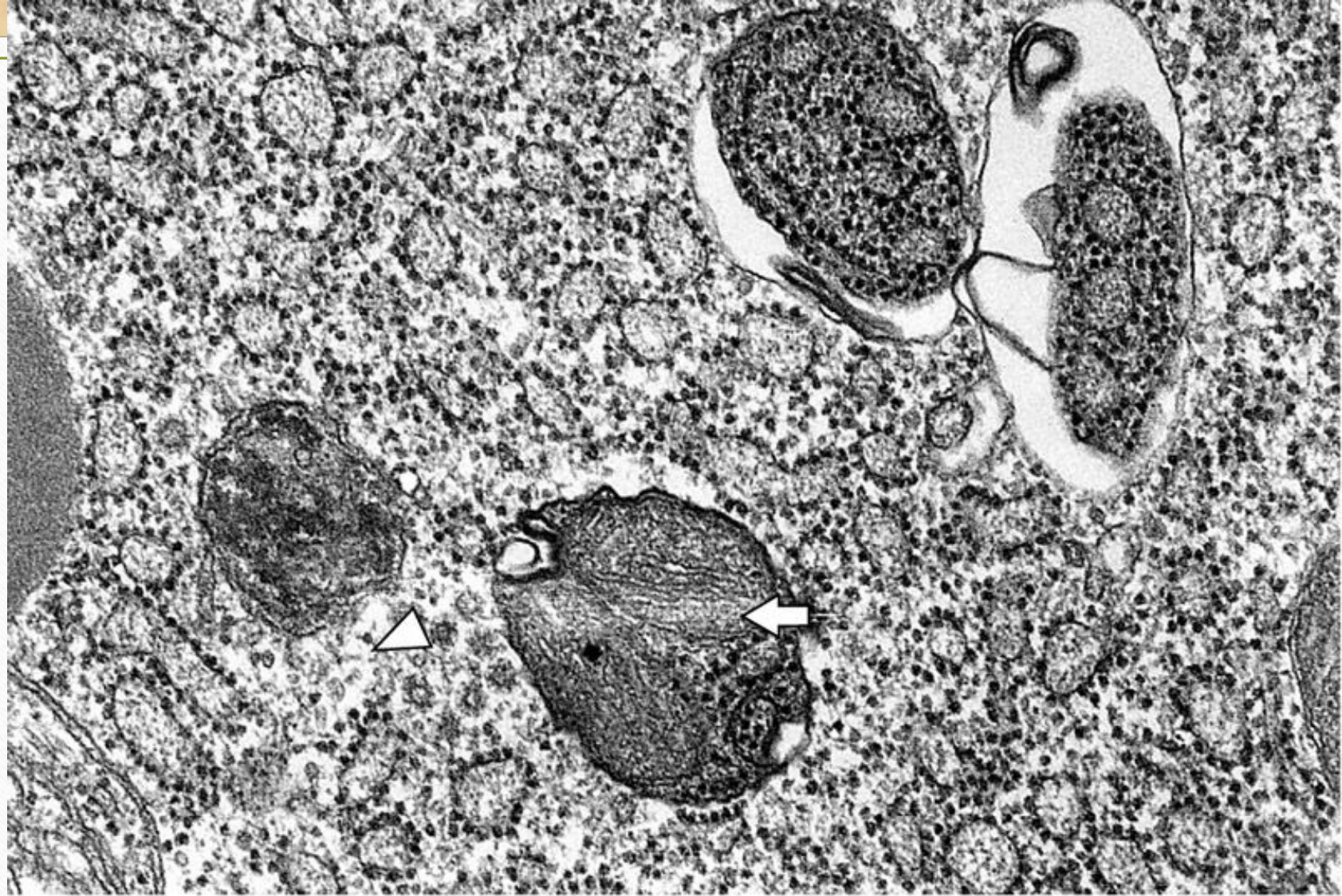
Hücrelerde primer ve sekonder olmak üzere iki tip lizozom ayırt edilir.

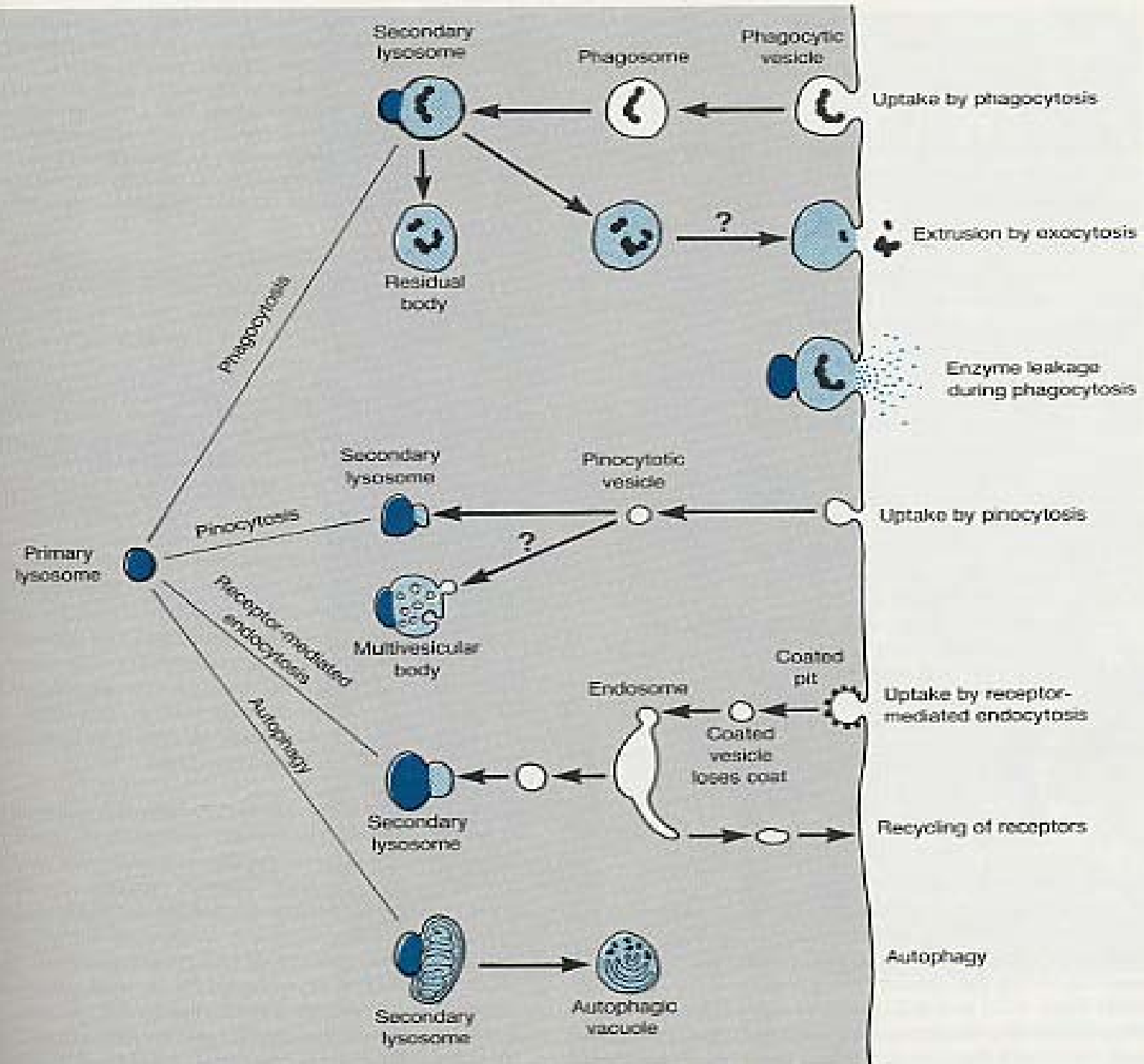
- **Primer lizozomlar:** İlk oluşan ince yapıli organellerdir. Golgi'den ayrılan ve lizozomal enzimler içeren veziküller primer lizozomlardır. **Depo tanecikleri** olarak da adlandırılan primer lizozomlar, ribozomlar tarafından sentez edilen enzimleri içerirler. Primer lizozomlarda genellikle bir tip enzim vardır. Primer lizozomların içerikleri homojen ve yoğundur. Sindirim olayına katılmayan lizozomlar primer lizozom olarak isimlendirilirler.

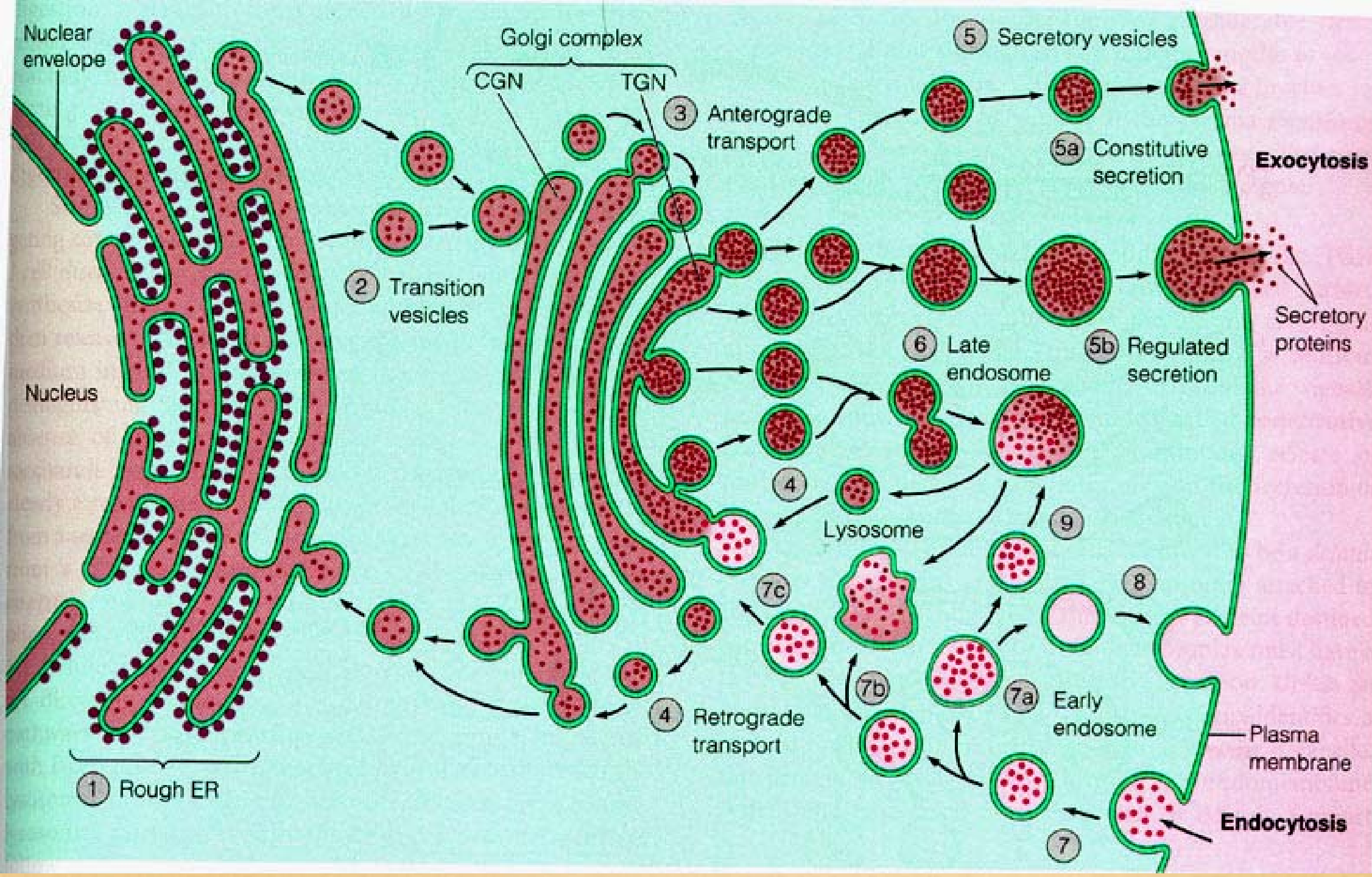
- **Sekonder lizozomlar:** Enzim taşıyan primer lizozomlar farklı yollarla (endositoz, fagositoz ve otofaji) oluşan ve içinde sindirilecek materyal taşıyan vakuollerle (genç endozom) birleşerek sekonder lizozomları oluştururlar. Diğer bir deyişle primer lizozomların içinde sindirilecek materyal taşıyan vakuollerle birleşmesiyle oluşmaktadırlar.
- Sekonder lizozomlar içlerinde sindirimin meydana geldiği yapılardır. Çapları 0.2-2 μ m'dir. Sindirdikleri materyalin çok farklı olmasından dolayı elektron mikroskobu ile heterojen olarak görünürler.

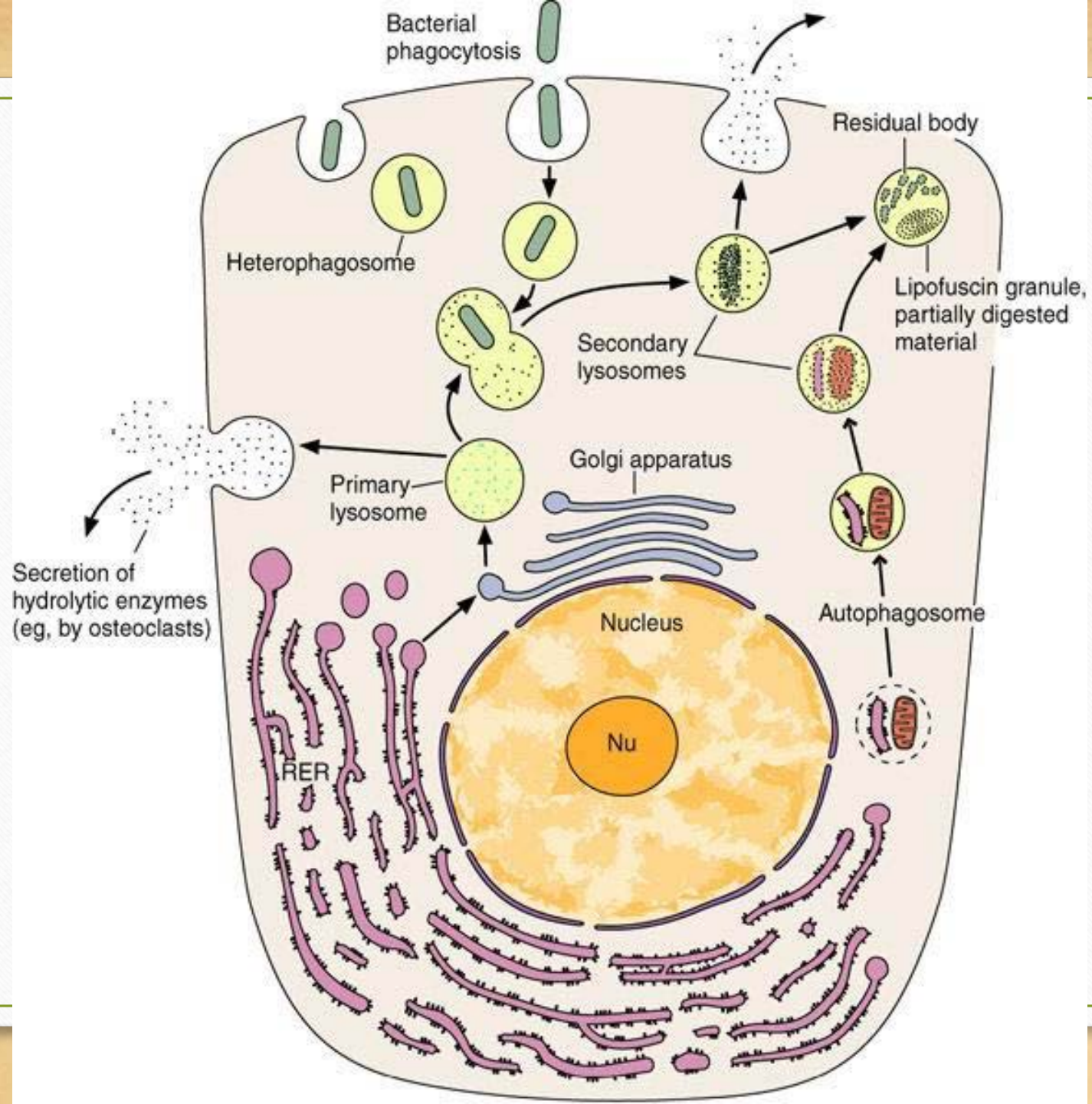


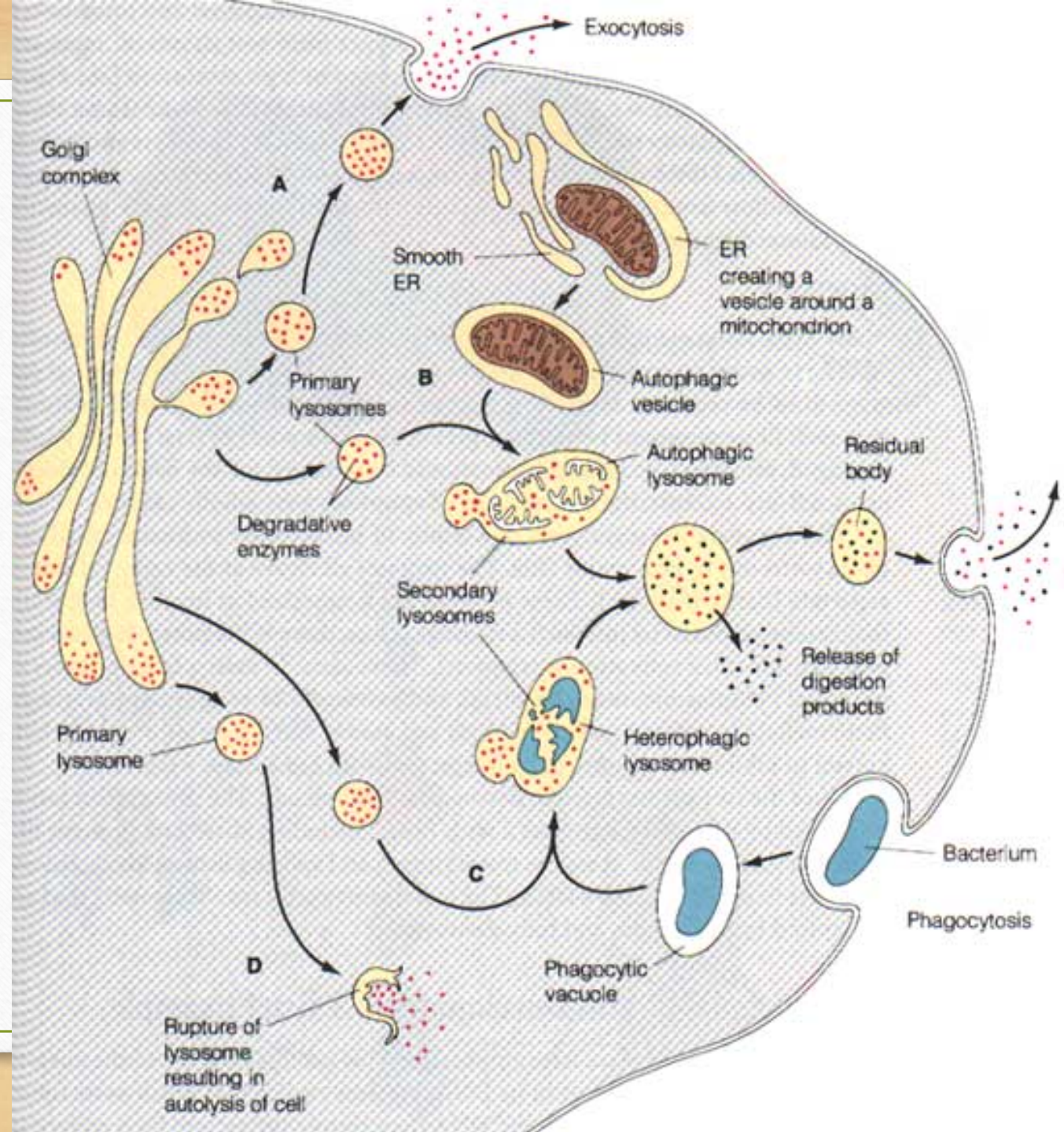
- Sekonder lizozom içeriđi sindirildikten sonra, sindirilmeyen besinler sitoplazmaya geđer ve vakuoller iđerisinde depolanır.

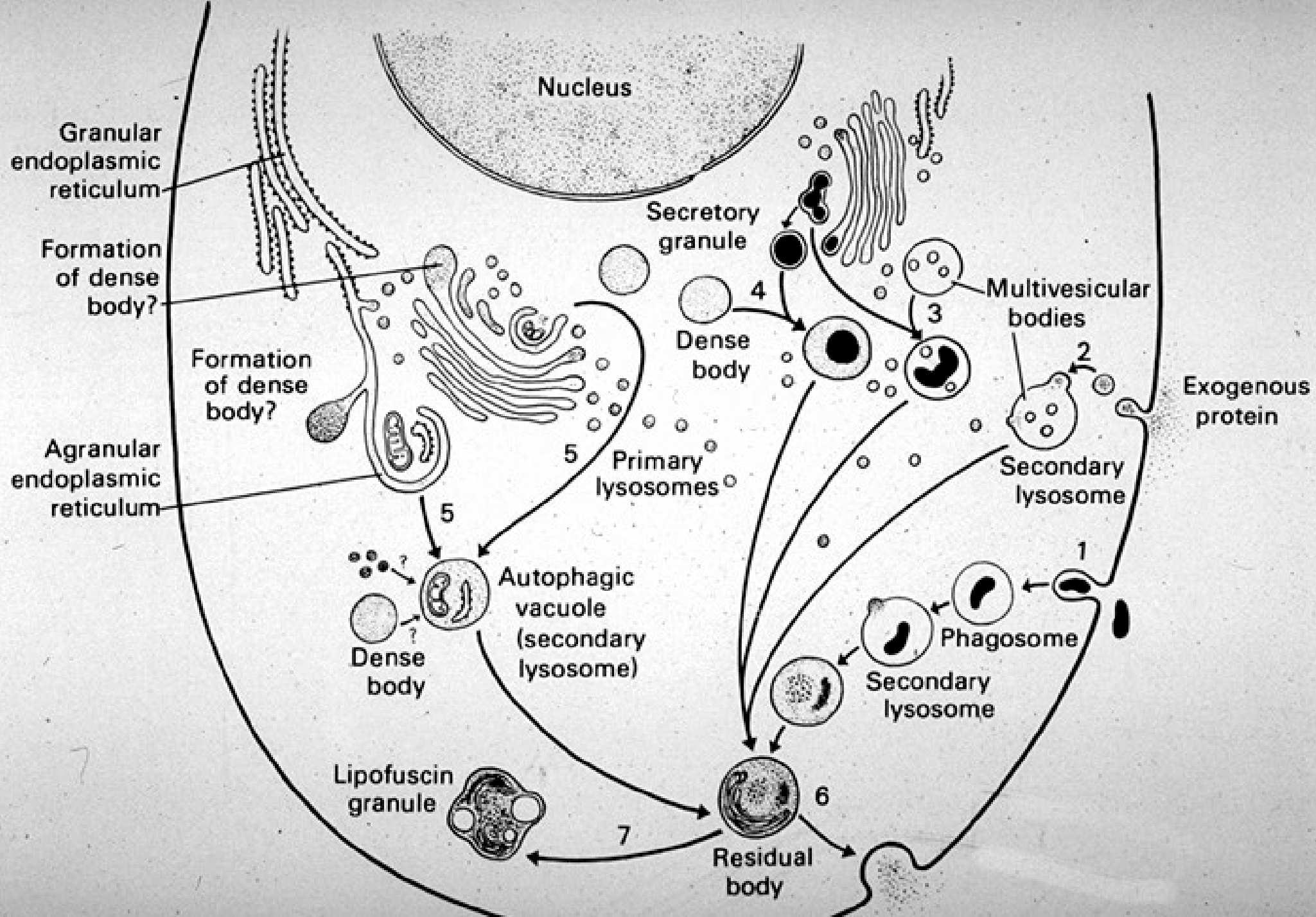


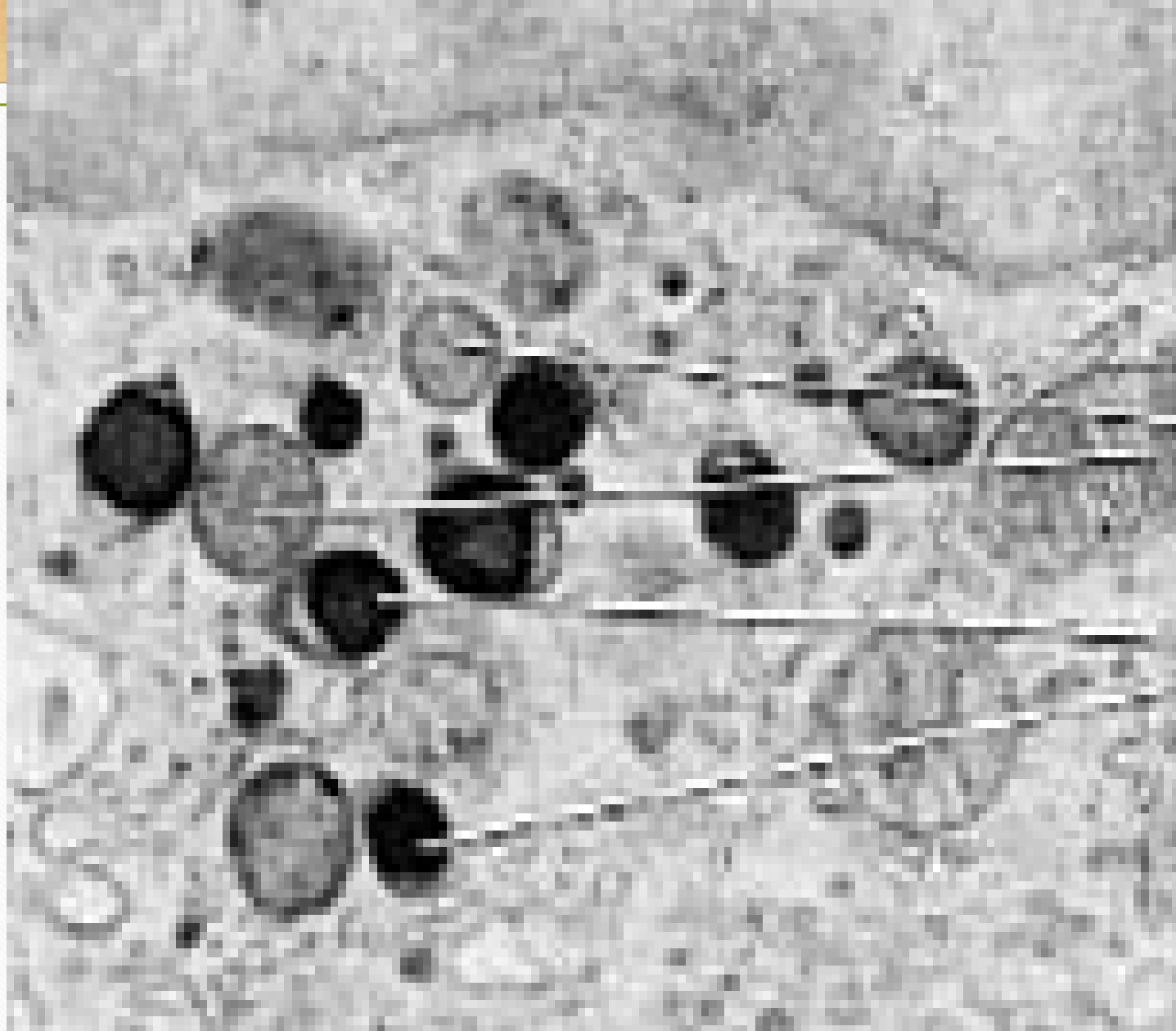












Primary
lysosomes

Secondary
lysosomes

Sekonder Lizozomlar sindirecekleri materyalin niteliğine göre iki farklı şekilde adlandırılır.

Sekonder Lizozom

```
graph TD; A[Sekonder Lizozom] --> B[Heterofagazom (heterofajik vakuol-fagolizozom)]; A --> C[Otofagozom (otofajik vakuol-sitolizozom sitozom)];
```

Heterofagazom (heterofajik vakuol-fagolizozom)

Otofagozom (otofajik vakuol-sitolizozom sitozom)

Heterofagozom ile otofagozom arasındaki fark nedir?

- Hücre dışından hücre içine fagositoz yolu ile alınan dış kaynaklı yapılar örneğin bakteri, virus, çeşitli antijenler, kompleman parçaları ve apoptotik cisimler heterofagozomlar içinde depolanırlar ve primer lizozomlar ile birleşerek ortaya çıkan sekonder (ikincil) lizozomlarda sindirilme gerçekleşir. Bu işlem heterofaji olarak adlandırılır.
- Hücresel sindirimden sonra makromoleküller monomerlere ayrılır (yağlar yağ asitlerine, proteinler amino asidlere vb). Monomerler yeniden hücre yapılanmasına katılırlar.

AUTOPHAGY

PHAGOCYTOSIS

Endoplasmic reticulum

Mitochondrion

Autophagosome

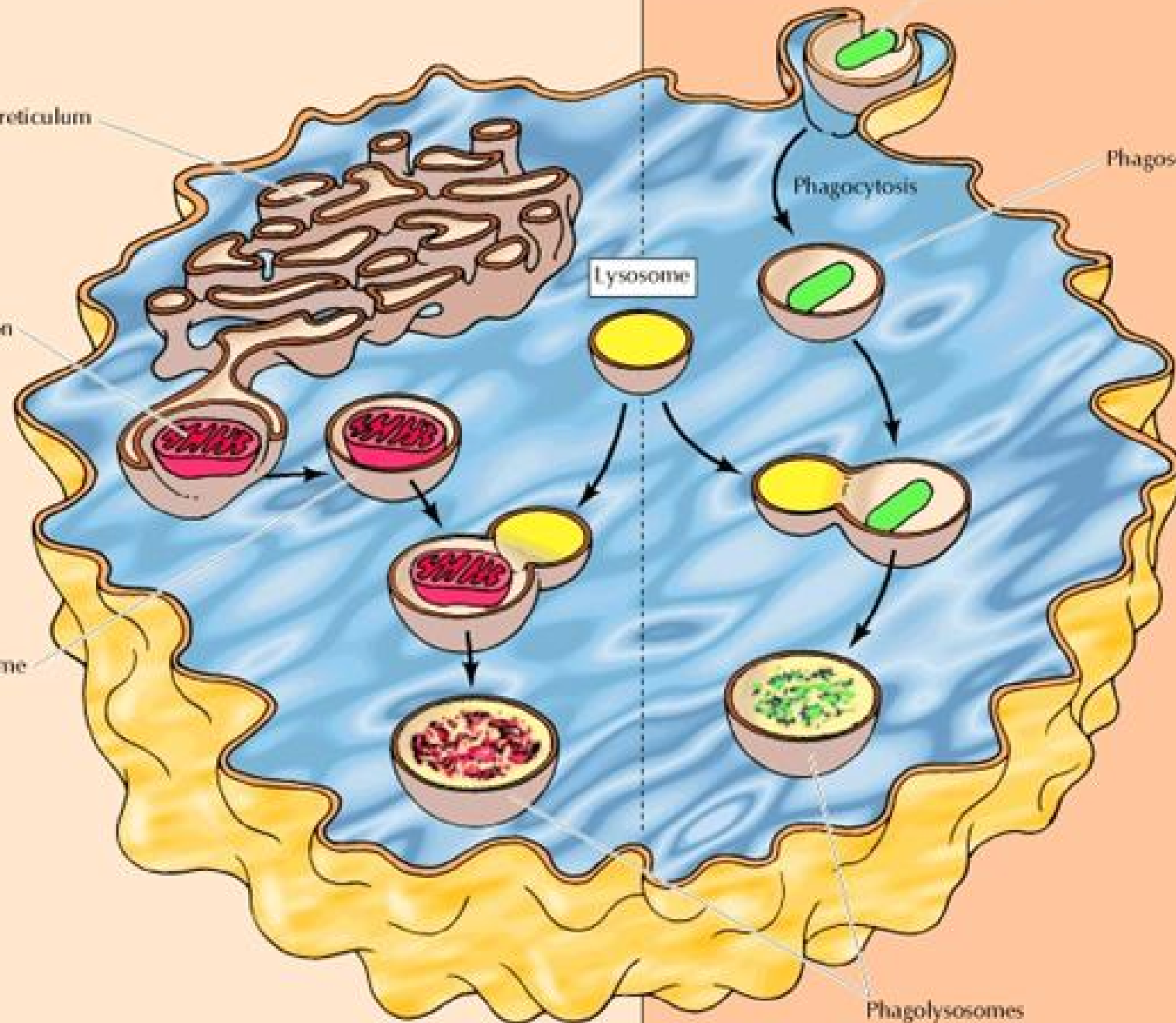
Lysosome

Bacterium

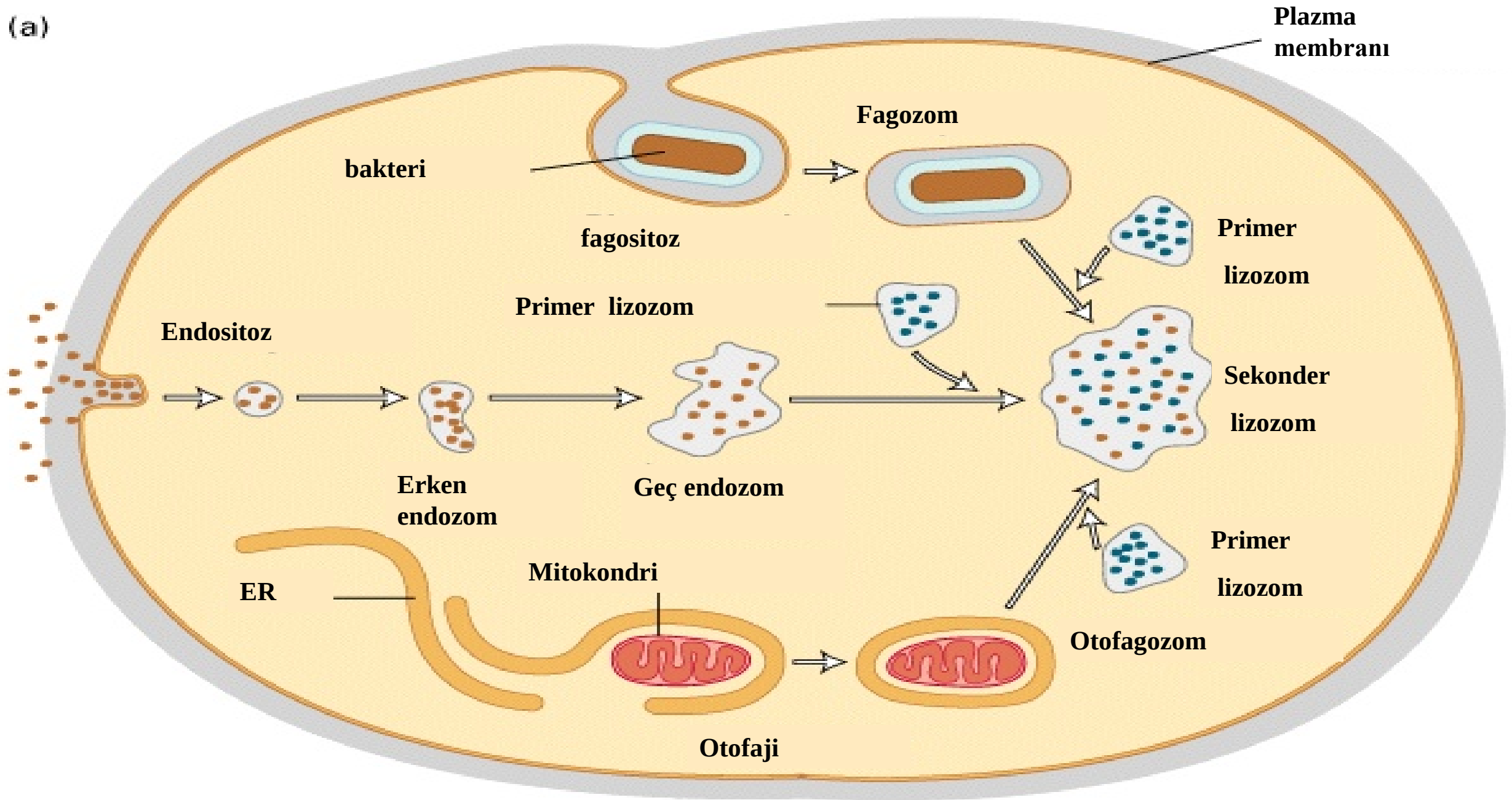
Phagocytosis

Phagosome

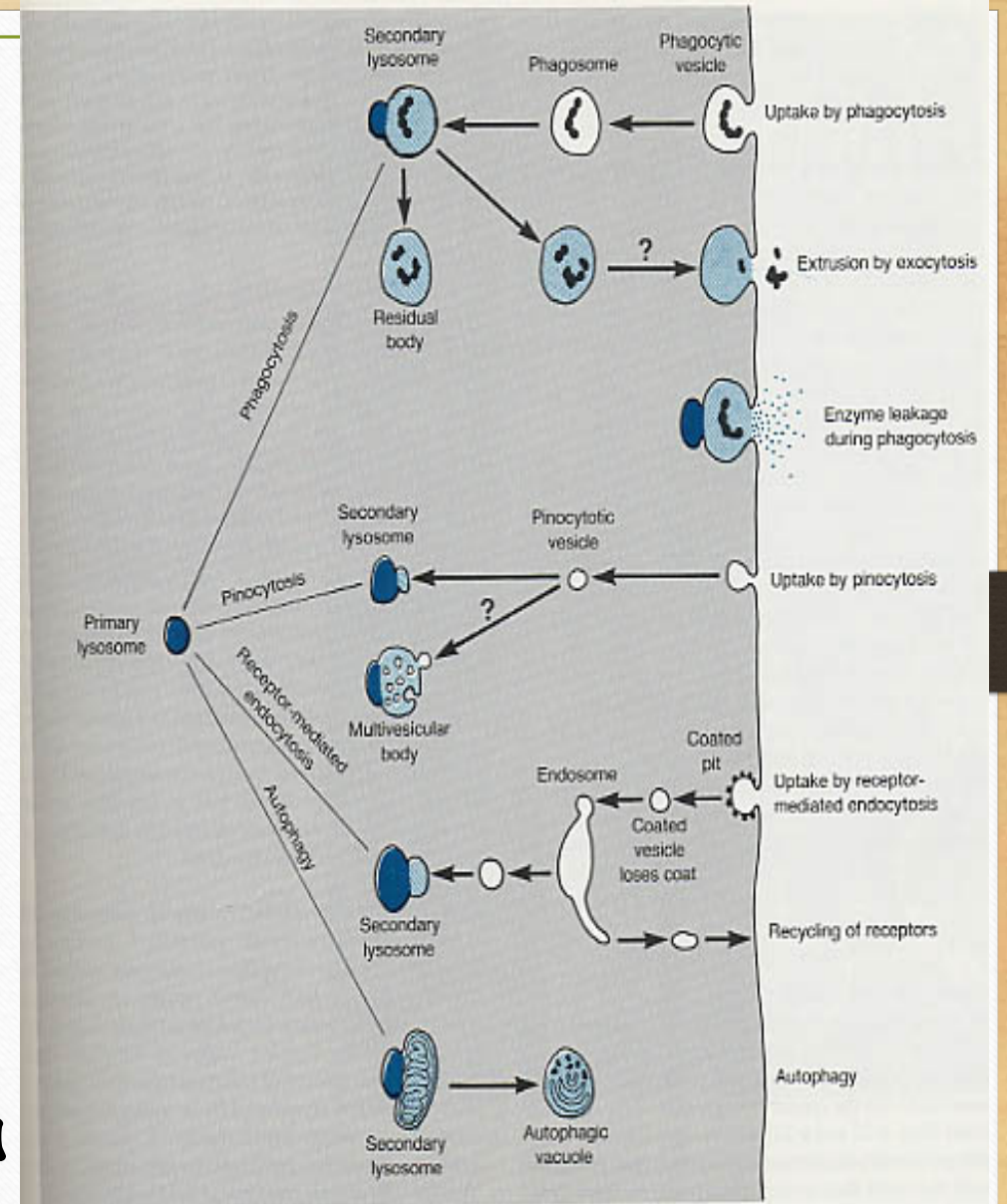
Phagolysosomes

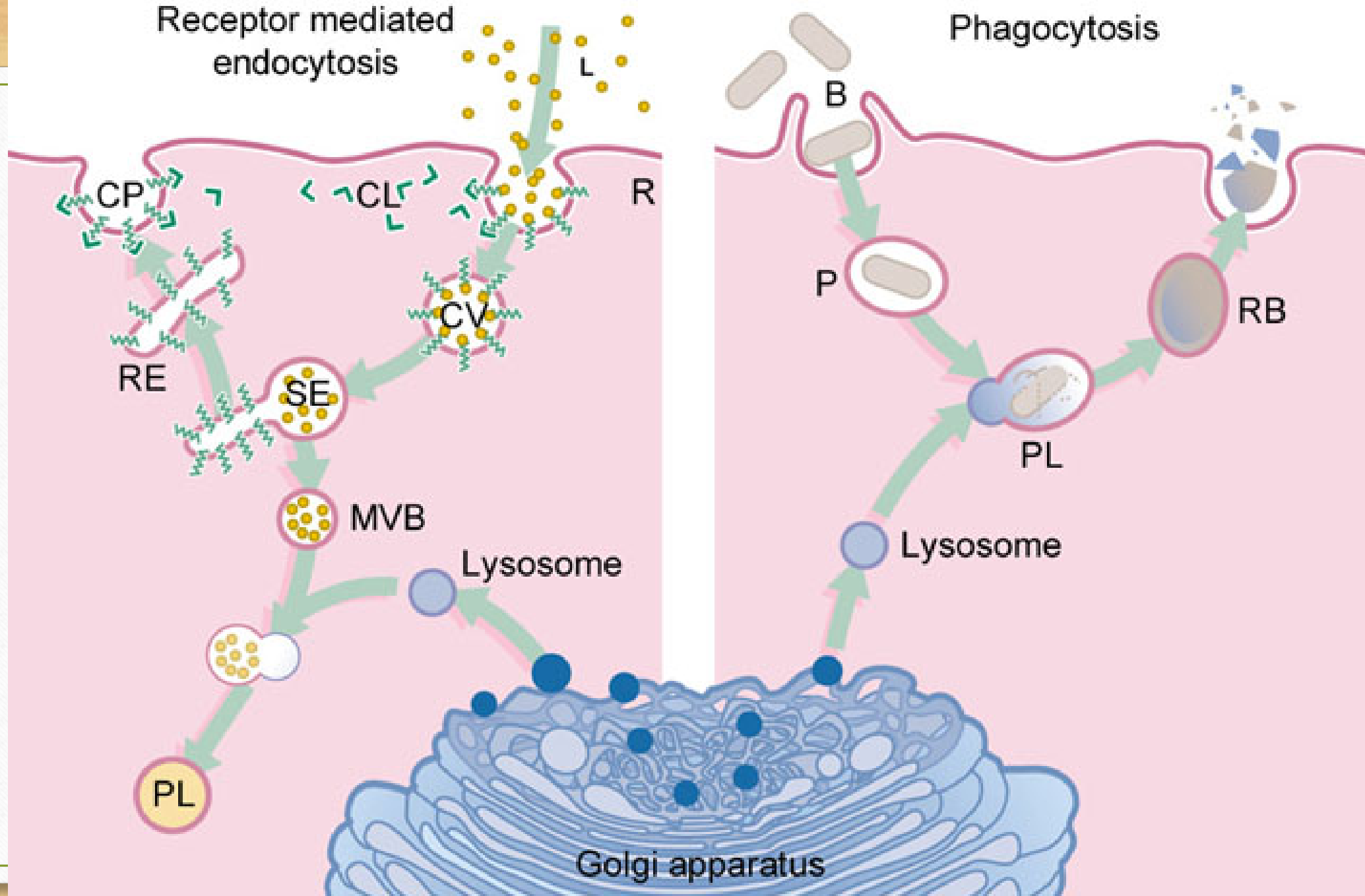


(a)



- Lizozomların önemli fonksiyonlarından biri hücre dışından endositoz ile alınan materyalin yıkılmasını sağlamaktadır (reseptöre bağlı endositoz).
- Lizozomlar endositoz ile alınan materyallerin yıkılmasına ilave olarak pinositoz, fagositoz ve otofaji ile alınan materyallerin yıkılmasında da rol oynarlar.





MVB: multivesicular bodies; CL: clathrin; CV: clathrin coated vesicles; PL: phagosome lysosome;

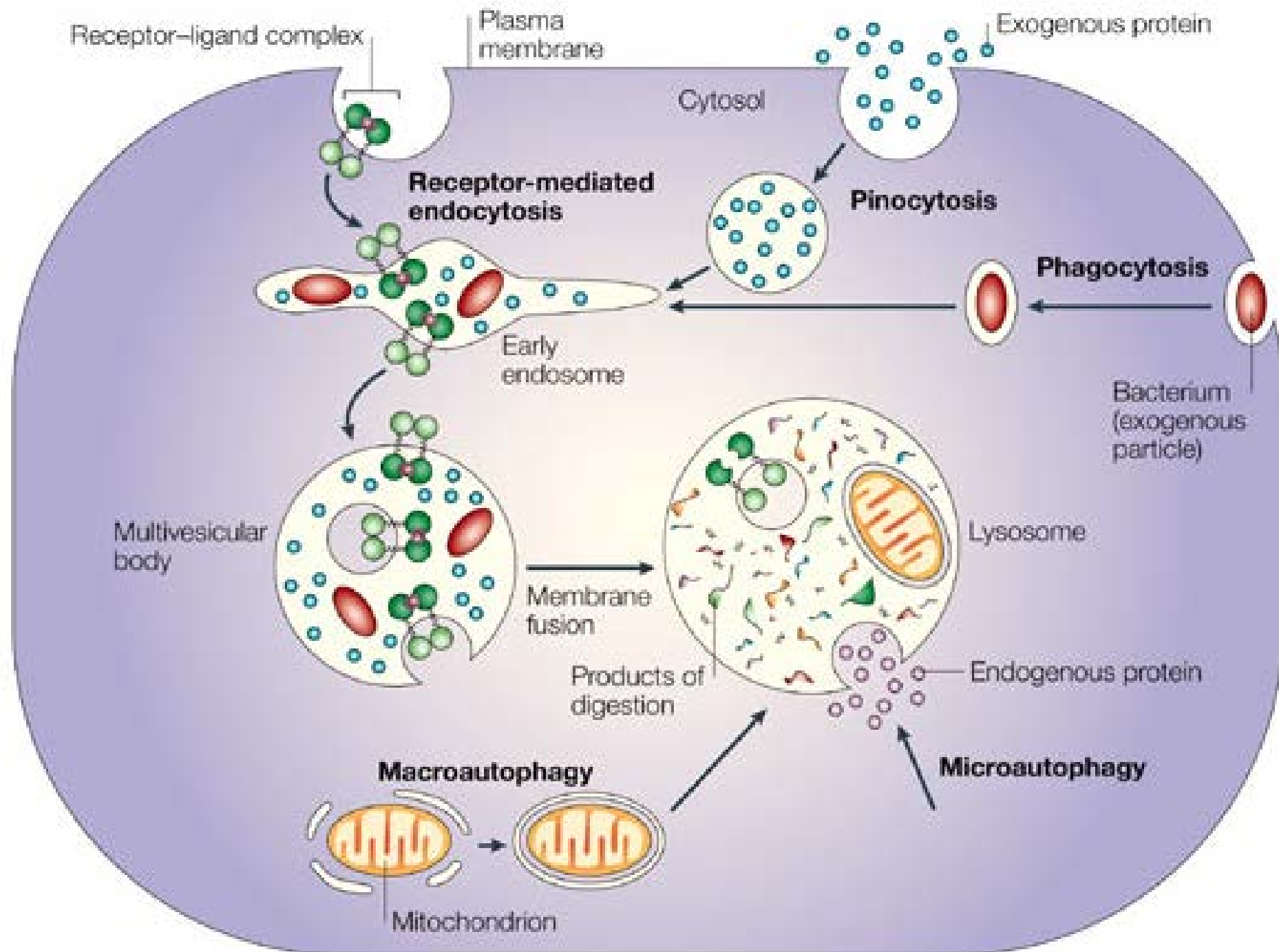
Otofaji

- Hücresel komponentlerin lizozomal enzimlerce yıkılması sürecine «otofaji» denir.
- Mikrotofaji
- Makrotofaji
- Krinofaji
- *Sitoplazmik komponent yıkılması işlemi;*
- Mikrotofaji ve makrotofaji

- Çok hücreli organizmalarda embriyonik gelişim sürecinde hücrenin gereksinim duyduğu besinler otofaji yöntemiyle sağlanır.
- Açlıkta, hücreler özellikle otofaji ile besinlerini elde etme yolunu seçerler.
- Otofaji hücrede kontrollü gerçekleşen bir işlemdir.
- Otofaji mekanizmalarında bozukluklar ile insanda kanser ve nörodejeneratif hastalıklar ortaya çıkabilir.

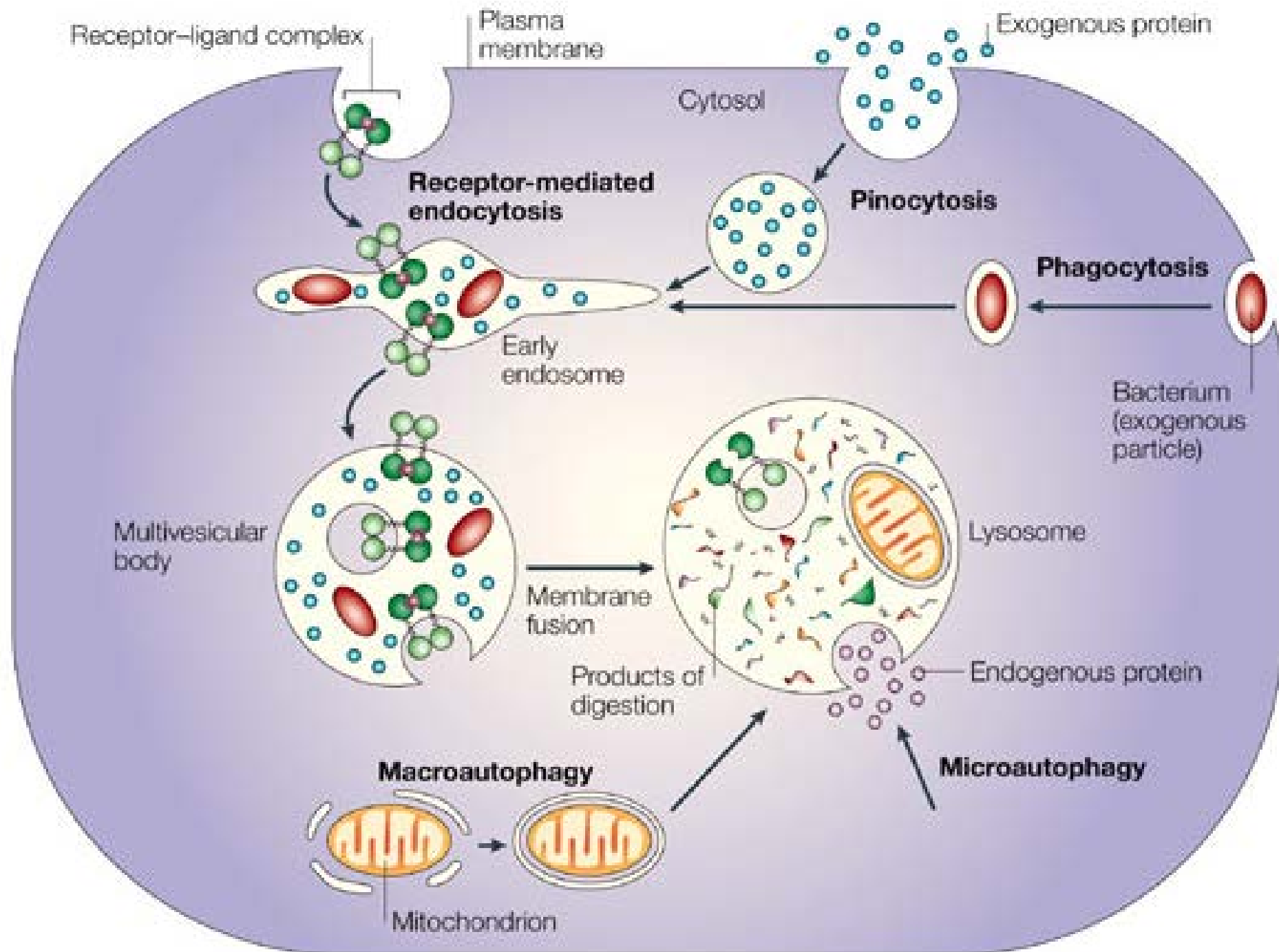
Lizozomun İşlevi

- Sindirilecek olan maddeler, lizozoma;
 - 1-Fagozomlar: Dış ortamdan fagositoz → Fagozomla, hücre içine aktarım → Fagozom, geç endozomla / lizozomla birleşiyor → Sindirim
 - 2-Otofagozomlar: Organel yaşlanır → Etrafı, endoplazmik retikulumla çevrelenir → Otofagozom vezikülleri ortaya çıkar → Geç Endozomla / Lizozomla birleşir → Sindirim
 - 3-Pinositik Veziküller: Pinositoz yoluyla alınan maddelerin taşınmasında rol alır.

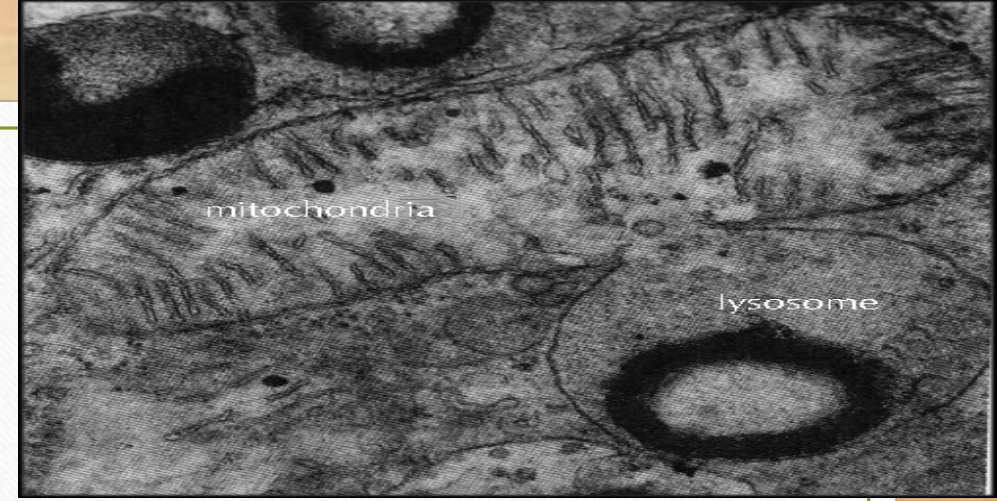


Mikrotofaji

- Ufak hücresel/sitoplazmik komponentlerin yıkılmasıdır.
- Reseptöre bağlı endositoz sürecinin ürünleri olarak oluşan içinde sitoplazmik yapılar taşıyan vezikül içerik mikrotofaji ile yıkılır.

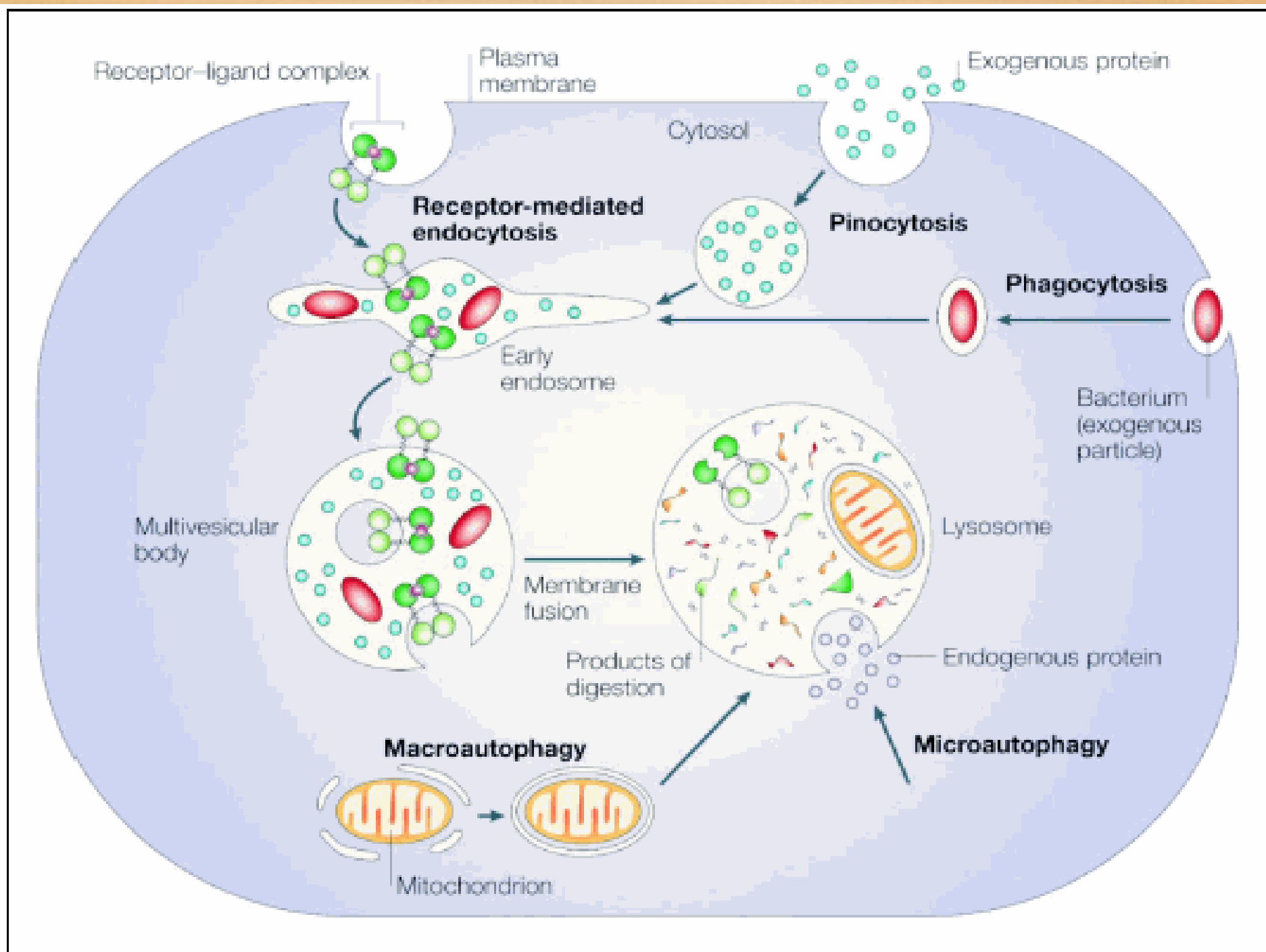


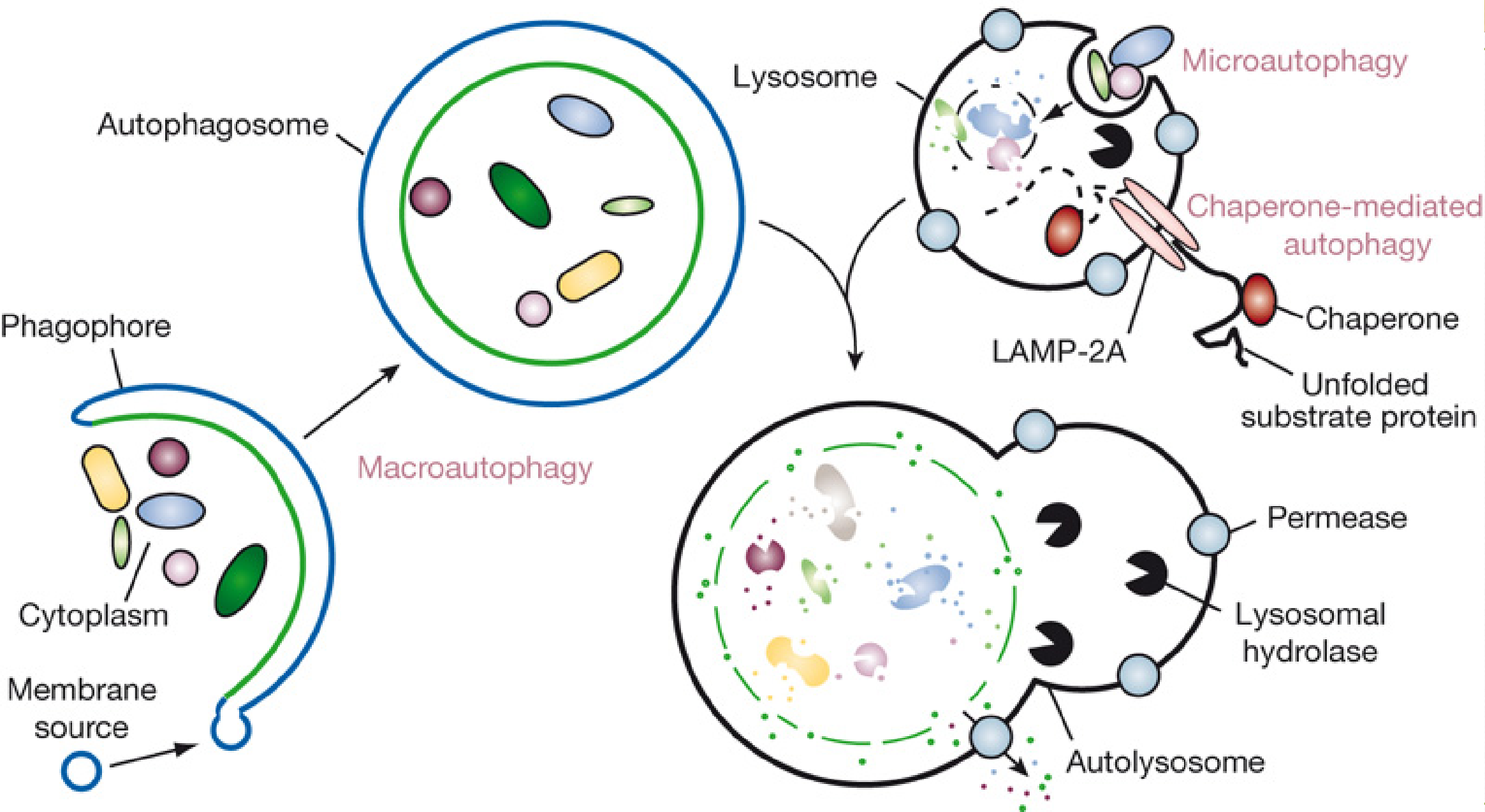
Makrootofaji



- Büyük hücresel komponentlerin yıkılmasıdır.
- Ribozomlar ve mitokondri gibi organeller bu yolla yıkılır.
- İnsan karaciğer hücresinde, her 10 dakikada bir mitokondri otofaji ile yıkılır.
- Bu durum, karaciğer hücresinin yüksek aktivitesini ve yeni organellere olan ihtiyacı yansıtmaktadır.

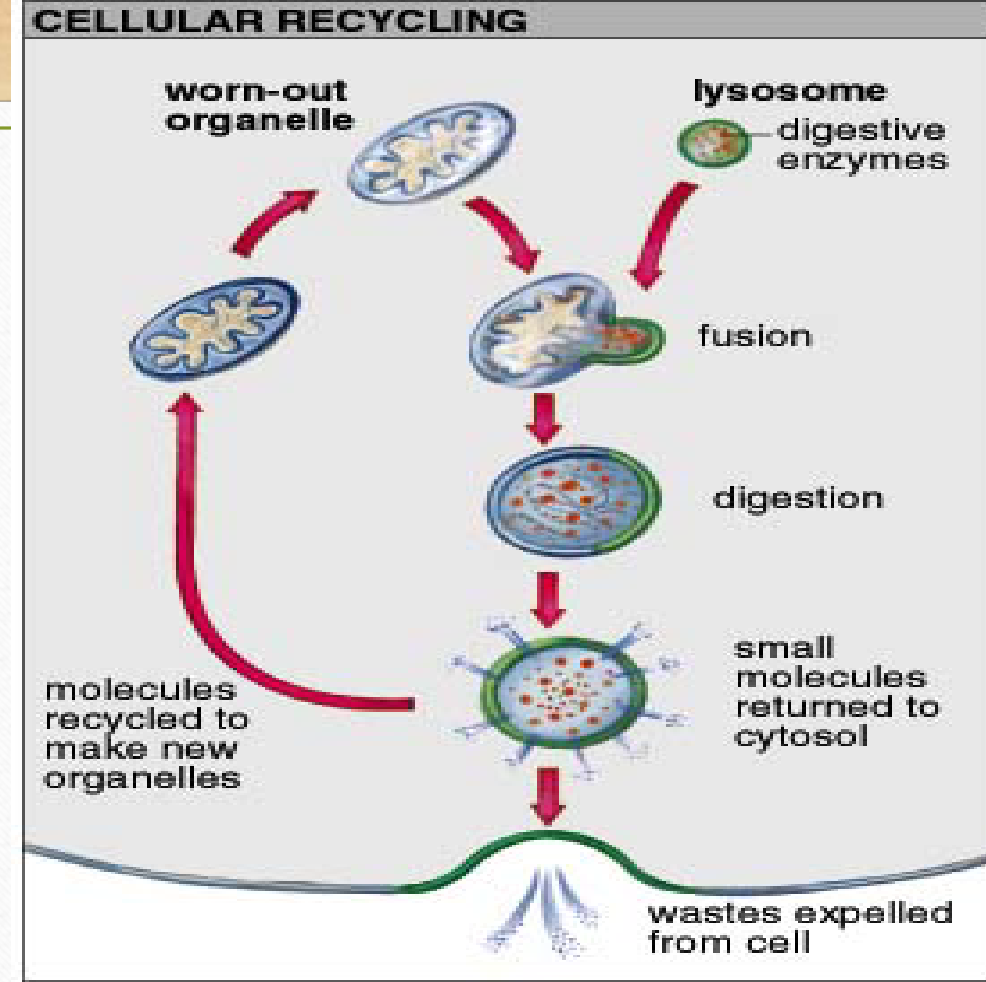
- Glikojen granülleri gibi bazı sitoplazmik moleküller de lizozomlar içinde yıkıma (makrofaji) uğrarlar.
- (Glikojen $\longrightarrow$ Glukoz).
- Bu moleküllerin sitoplazmadan lizozomal matrikse alınabilmesi için membranda spesifik reseptörler bulunmaktadır.
- Ayrıca çeşitli ilaçların (örneğin fenobarbital) uygulanmasından sonra karaciğer hücrelerinde detoksifikasyon amacıyla düzyüzlü ER 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.





- Lizozomlarca sindirilen ürünler lizozom zarından sitosole taşınır, lizozom içinde geriye kalan materyal ekzositoz ile hücre dışına atılır ya da zarla kaplı artık cisim denilen yapıları oluşturur.

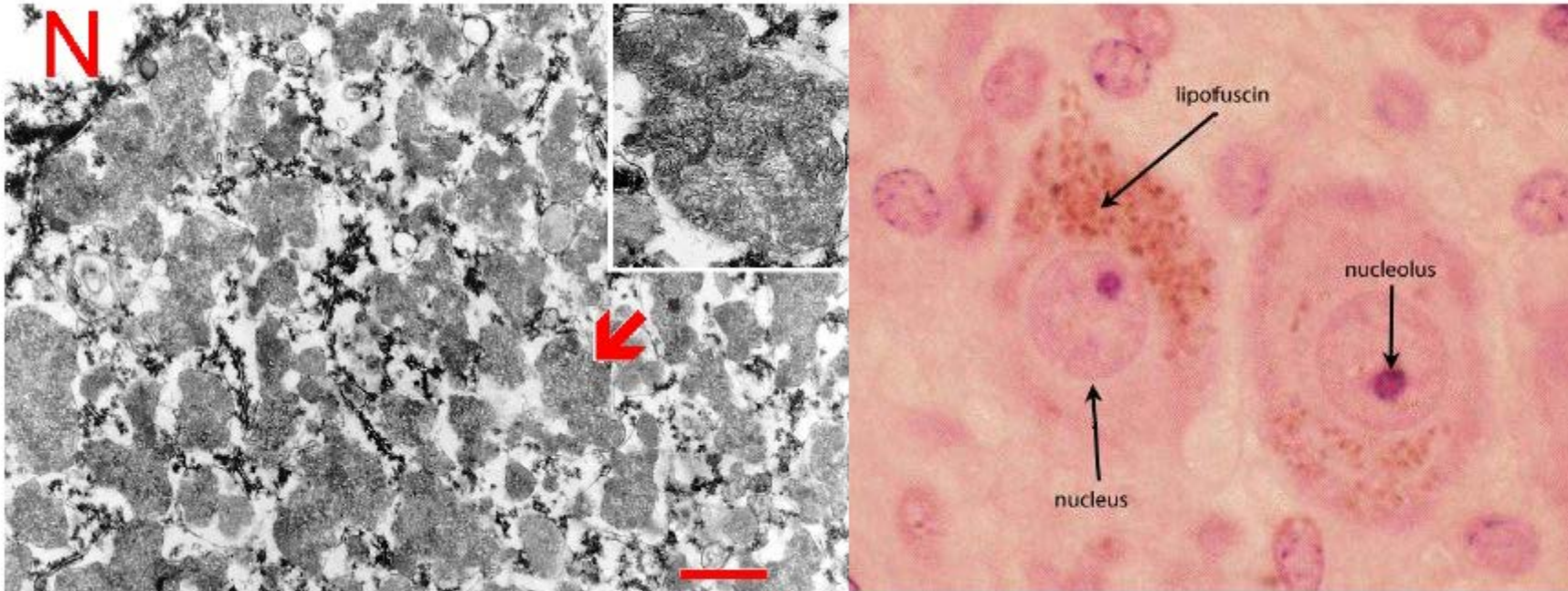
- Bu artık cisimlerin yapıları farklılık gösterir. İçine memransı içerikler bulunan cisim **miyelin şekilli cisim**, pigmentli materyal (lipokrom) içeren cisimler ise **lipofuksin** olarak adlandırılır.



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



Lizozomlara alınan ve sindirilemeyen bazı maddelerin (*lipofuksin* ve *ceroid*) lizozomlardaki miktarı zamanla artar ve lizozomların görev yapmasını engeller. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan bu ürünler **yaşlılık pigmenti** olarak bilinir ve yaşla birlikte artarlar. Artan lipofuksin özellikle kalp kası ve sinir hücreleri gibi bölünmeyen hücrelerde birikir. Hücrelerde bu maddelerin birikimi de hücre yaşlanmasının nedenlerinden biridir.



Krinofaji

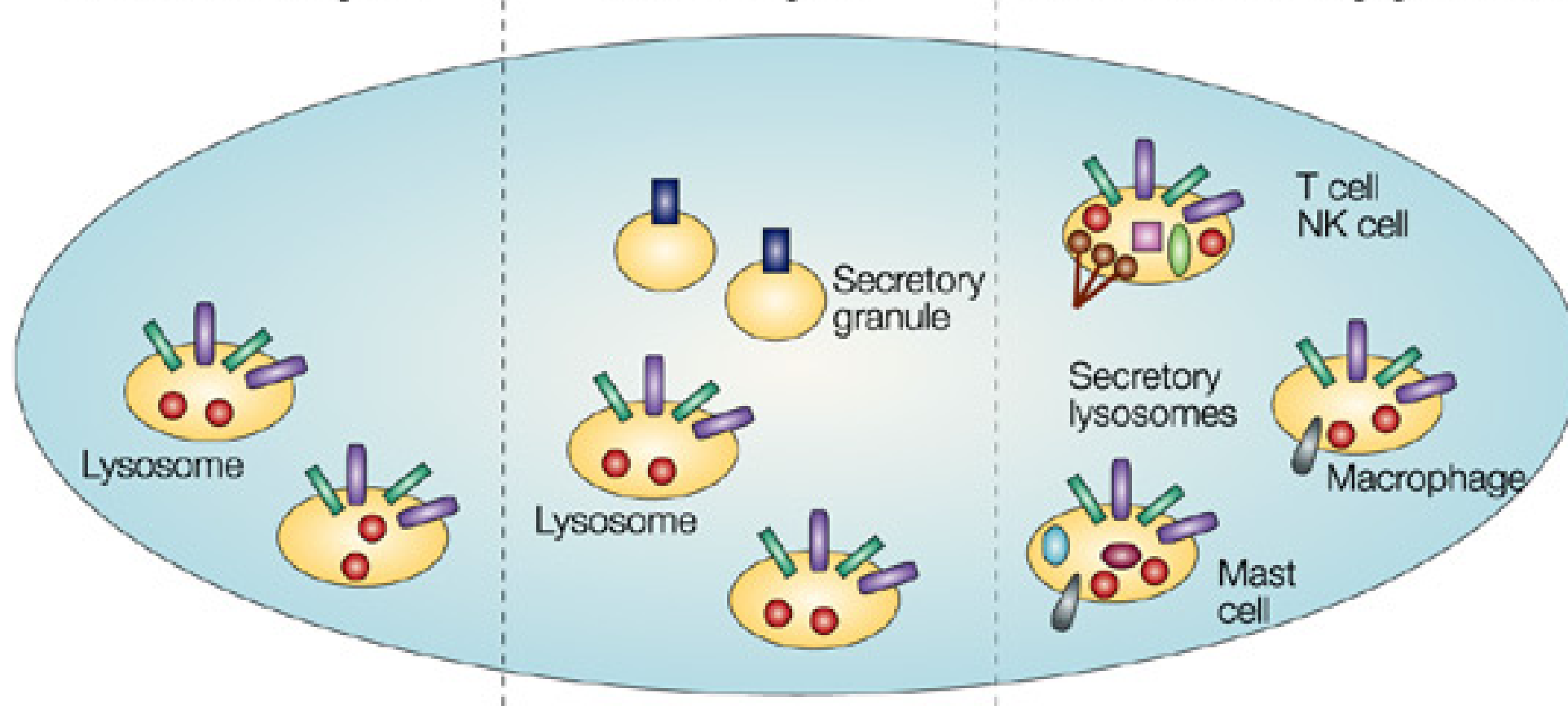
- Sekretuar veziküllerle lizozomal veziküllerin füzyonu sonucu sekretuar proteinlerin yıkılmasıdır.
- Bu süreç özellikle sekretuar dokularda hormon sekresyonunun regülasyonunda önemli rol oynar.
- Krinofaji hasarlanmış protein içeren nispeten yaşlı granüllerin uzaklaştırılmasında da rol oynayabilir.

- Emzirme döneminde hipofizdeki mammotropik hücrelerdeki aşırı prolaktin (luteotropik hormon) birikiminin emzirme olayı bittikten sonra hücredeki aşırı miktardaki salgı granüllerinin ortadan kaldırılması da otofaji (krinofaji) işlemidir.

SEKRETUAR LİZOZOMLAR

- Sekretuar granüller ile klasik lizozomların kombinasyonu.
- Sekretuar lizozom, asid hidrolazlara ilave olarak hücrenin sekretuar ürünlerini de içerirler.
- Sekretuar ürünler lizozomun asidik ortamında inaktif olarak bulunurlar.
- Sekretuar lizozom içeren hücrenin hedef hücre ile teması sonucu meydana gelen çevresel ve kimyasal değişiklikler sekretuar lizozomların ekzositozunu tetikler.
- Hücre dışına verilecek bu tip lizozomal enzimler M6P yolundan farklı bir yol ile paketlenerek hücre dışına atılırlar.

- **T lenfositlerinin** sekretuar lizozomları perforin ve granzimleri (tümör ve virüs infekte hücrelere karşı savunmada kullanılan sekretuar ürünler) sekrete ederler.
- **Melanositlerin** sekretuar lizozomları melanin sekrete ederler.
- **Mast hücrelerinin** sekretuar lizozomları inflamasyon ile ilgili aracıları sekrete ederler.
- **Osteoklastların**, kontrollü olarak kemik şekillenmesinde ve yıkımında rol alan kollajenaz enzimleri de ekzosotoz ile hücre dışına salınır.

a Non-secretory cell**b Secretory cell****c Cell with secretory lysosomes**

LAMP 1
LAMP 2



CD63



Lysosomal
hydrolases



Secretogranin II



Fas ligand



Perforin



Granzyme A



MHC class II



Histamine



Serotonin

Sekretuar lizozomlar ile ilgili genetik hastalıklar;

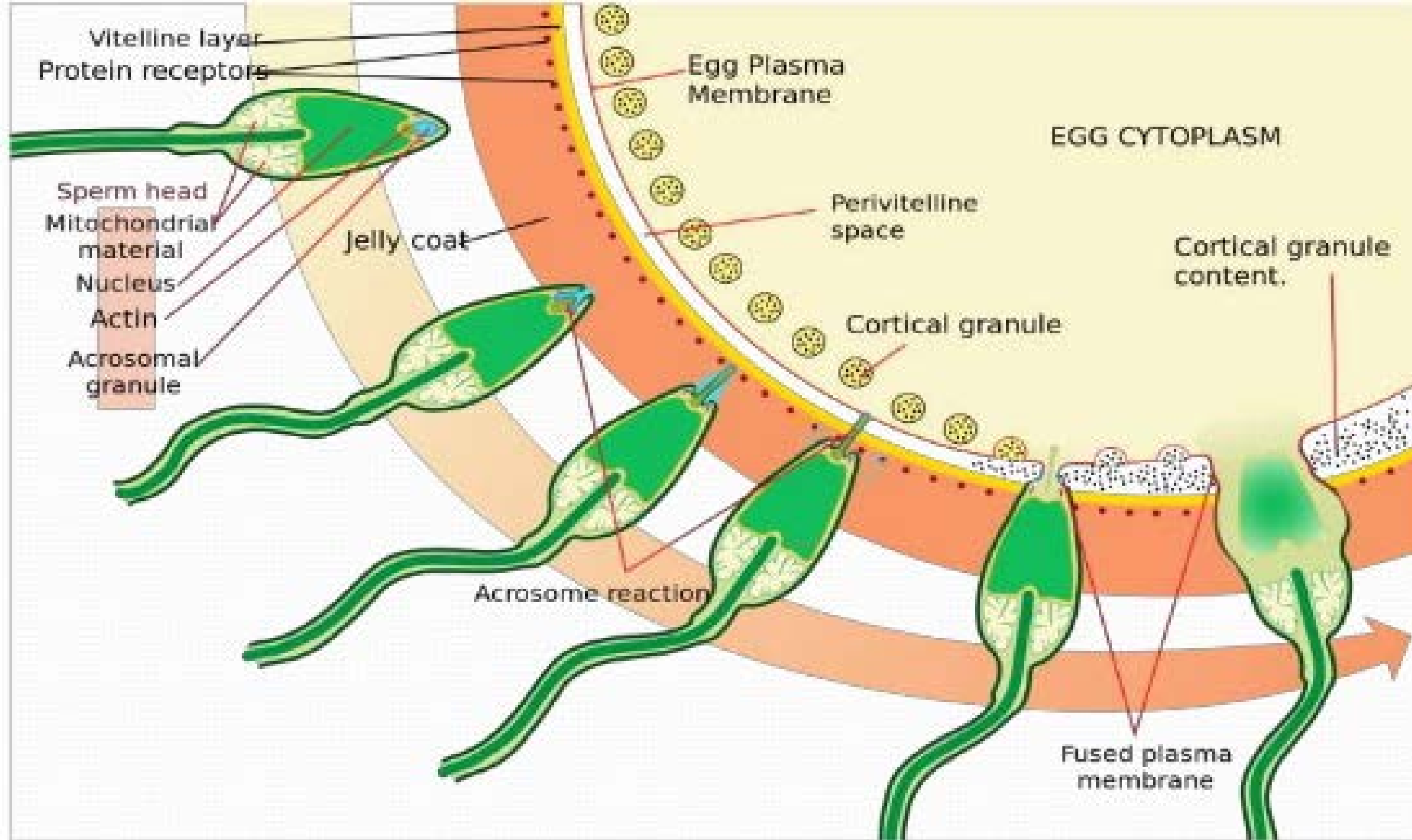
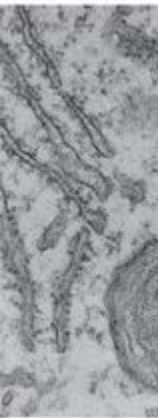
bozulmuş trombosit sentezine,
immün yetmezlik ve
hipopigmentasyona yol açabilir.

LİZOMAL FONKSİYONLAR

- Hücrenin korunması (bakteri, mantar gibi yabancı cisimlerin parçalanması)
- Hücre içi sindirim yolu ile beslenme, Büyük besin partiküllerinin sindirimi
- Uygun olmayan koşullarda otofaji yolu ile beslenme
- Endositoz ile hücreye alınan moleküler materyallerin modifikasyonu ve depolanması,
- Lizozomlar bazı organların embriyolojik gelişiminin normal bir parçası olan, programlı hücre ölümü, hücre farklılaşması gibi fizyolojik olaylarda rol oynar.
- Lizozomun parçalanması hücrede mitozu başlatır ve hücreyi bölünmeye hazırlar.



- Spermin yumurta zarını eriterek sperm pronükleusunun yumurta içine ulaşmasında,
- Doğum sonrası uterusun bazı kısımlarının ortadan kaldırılmasında,
- Laktasyonun kesilmesinden sonra meme bezinde süt kalıntıları ve hücrelerin parçalanmasında,
- Kemik rezorbsiyonunda (Kemikte ara maddeyi osteoklastlardan salgılanan kollajenaz yıkar),
- Eskimiş, fonksiyonu kalmamış, yaşlanmış hücre kısımları ve denatüre olmuş proteinlerin sindirimi.



Vitelline layer

Protein receptors

Egg Plasma Membrane

EGG CYTOPLASM

Perivitelline space

Cortical granule content.

Cortical granule

Acrosome reaction

Fused plasma membrane

Jelly coat

Sperm head

Mitochondrial material

Nucleus

Actin

Acrosomal granule