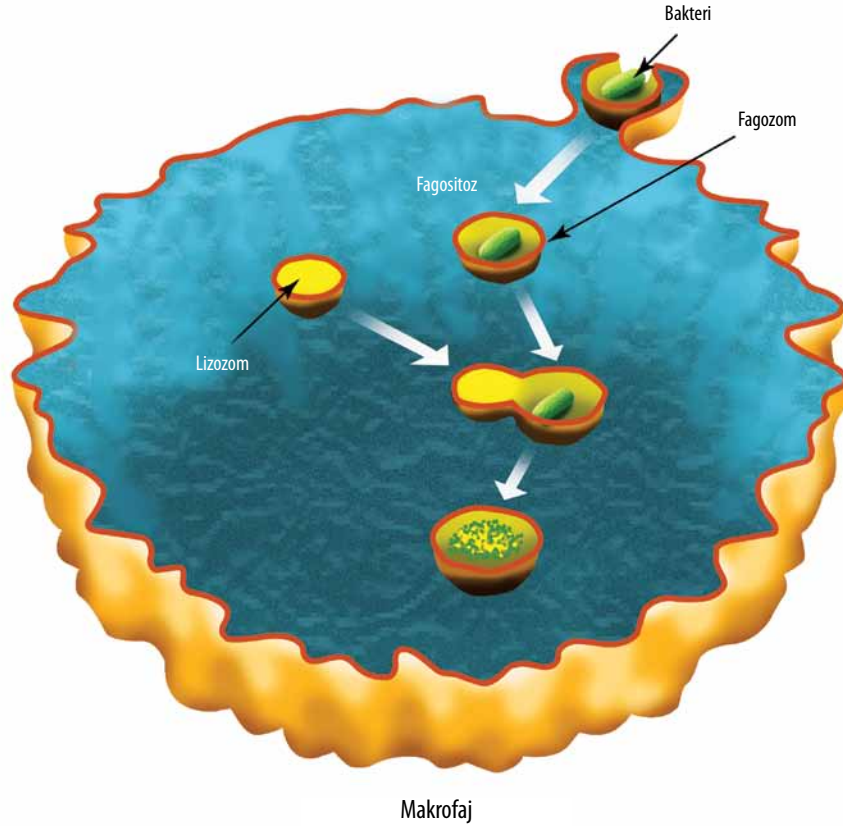




# Hücrenin Sindirim Organelleri

## Lizozomlar

Sindirim, organizmanın olduğu kadar hücrenin de en temel işlevlerinden biri. Hücrenin sindirim ve geri dönüşüm organeli olan lizozomlar sadece yıkılması gereken büyük moleküllerin parçalandığı yer değil, aynı zamanda bakteriler gibi davetsiz misafirlerin de etkisiz hale getirildiği son durak. Lizozomların aldıkları biyomolekülleri parçalayamaması sonucu ortaya çıkan lizozomal depo hastalıkları, günümüzde hâlâ çözüm bekleyen önemli tıbbi sorunlardan biri.



Çekirdeği olan tüm hayvan hücrelerinde bulunan lizozomlar olağanüstü sindirim yeteneğine sahiptir. Hücredeki tüm yapıları sindirebilirler. Bitki hücrelerinde ise lizozomlar yerine vakuol denen yapılar bulunur. Her hücrede çok sayıda (ortalama 300 kadar) lizozom vardır. 1955 yılında Christian de Duve tarafından keşfedildiğinden bu yana lizozomun çok önemli işlevleri olduğu an-

laşıldı. Çalışmalarında yüksek devirli santrifüj ve biyokimyasal belirteçleri (örneğin enzimleri) birlikte kullanan Duve, hücrenin önemli bileşenlerinden biri olan peroksizomları da keşfetti. Hücrenin yapısal ve işlevsel organizasyonunun aydınlatılmasına yaptıkları katkılardan dolayı, 1974 yılı Nobel Tıp veya Fizyoloji Ödülü Albert Claude, George E. Palade ve Christian de Duve arasında paylaşıldı.

## Yapısı

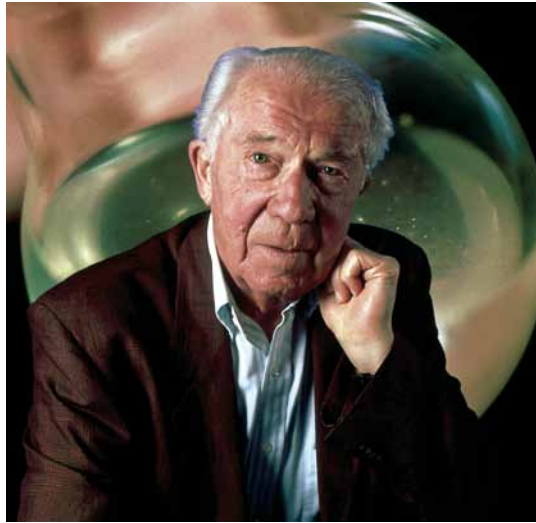
Lizozom diğer hücre içi organeller gibi bir zarla çevrelenmiştir. Sitoplazma içinde koruma altındadır. Bu koruma kalkanı özellikle hücre için yaşamsal öneme sahiptir. Çünkü, lizozomlar hücrenin tüm bileşenlerini parçalayabilen enzimlerle doludur. Lizozomların içi asidiktir, pH değerleri de sitoplazmaya göre oldukça düşüktür. Lizozom zarı hücre zarına benzer. Ancak zarın lipid (yağ) ve karbonhidrat (şeker) yapısında bazı farklılıklar vardır; iç kısmı da özel karbonhidrat birimleriyle kaplı olduğu için asit ve enzimlerin olumsuz etkisinden korunur.

## İşlevleri

Sentez kadar yıkım da yaşamsal bir olaydır. Hücre içi proteinlerin çoğu, hücrenin yaşam süresine göre daha kısa ömürlüdür. Yanlış sentezlenen, normal işlevleri sırasında hasar gören ve görevleri tamamlanan proteinlerin yıkılması (temel yapıtaşlarına ayrıştırılması) gerekir. Bu proteinler genellikle lizozomlar yerine hücre içinde, özel protein yıkım birimleri olan ubiquitin proteozom sisteminde yıkılır. Hemoglobin gibi bazı proteinler ise hücrenin yaşamı boyunca yıkılmaz. Uzun ömürlü proteinler, zar proteinleri ve hücre dışı proteinler ise lizozomlarda yıkılır. Kuşkusuz hücrede sadece proteinler yıkılmaz; karbonhidratlar, lipidler, nükleik asitler gibi büyük moleküllerin yanı sıra hücrenin organelleri, hücrelerarası ölü doku parçacıkları ve mikroorganizmalar da lizozomlarda yıkılır. Yıkılacak materyaller özel paketler içinde lizozoma gönderilir. Bu paketlere vezikül denir. Veziküller zarla çevrili küçük baloncuklardır; özellikle hücre içi taşımada önemli işlevleri vardır.

Yıkım için lizozomlarda özel bir ortam oluşturulmuştur. Lizozomlardaki enzimler hücrenin tüm bileşenlerini parçalayabilir. Lizozom 50'den fazla farklı enzim içerir. Bunlar, lizozomların büyük molekülleri parçalamak için kullandığı özel araçlardır, tıpkı bir kasabın kullandığı kesici aletler gibi. Proteinleri parçalayan proteazlar, lipidleri parçalayan lipazlar ve fosfolipazlar, karbonhidratları parçalayan glikozidazlar ve daha pek çok enzim. Bunlara genel olarak asit hidrolazlar denir. Hepsinin ortak özelliği asidik ortamda makromolekülleri parçalayabilmeleridir.

Lizozom enzimleri endoplazmik retikulumda sentezlendikten sonra golgi kompleksine gönderilir. Golgi kompleksinde proteinler gidecekleri yere göre paketlenir ve öyle gönderilir. Lizozom enzimleri de mannoz 6-fosfat adlı bileşik ile işaretlenir. Golgi kompleksinden lizozoma gidecek vezikülde, man-

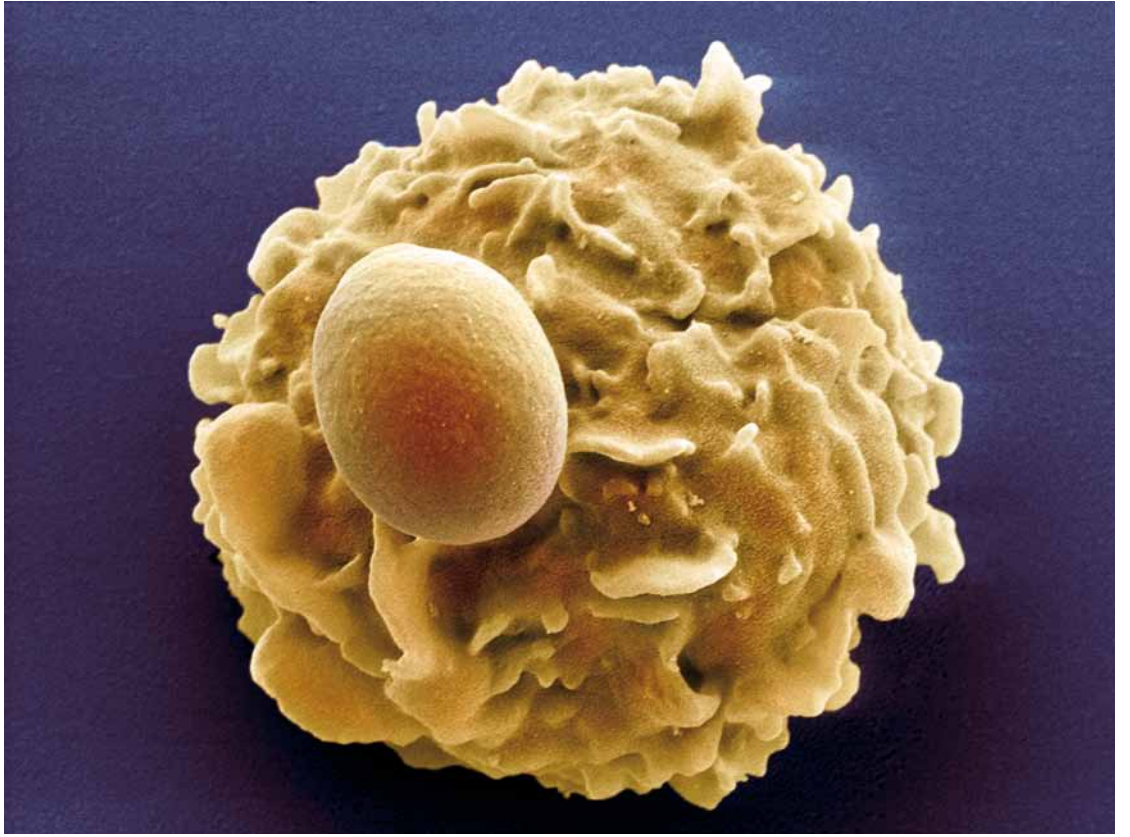


Christian de Duve

noz 6-fosfat almaç bulunur, bu almaç sayesinde sadece mannoz 6-fosfat taşıyan proteinler bu veziküle alınır. Böylece lizozoma gidecek proteinler seçilmiş olur. Enzimlerin golgiden lizozoma gönderilmesi sırasında bazı ilginç olaylar da yaşanır. Bazı hidrolazlar vezikülle "binip" lizozoma gitmek yerine hücre zarına ve oradan da dışarıya kaçar. İşte kaçan bu enzimleri geri getirip lizozoma teslim etmek için bir sistem kurulmuştur. Bazı mannoz 6-fosfat almaçları dolambaçlı bir yol izleyerek hücre zarına uğrar ve orada lizozom enzimlerini yakalar. Daha sonra endositozla hücre içine geçip taşıdıkları enzimleri lizozoma teslim ederler.

Enzimler başta proteinler olmak üzere büyük molekülleri yıkmak için tek başlarına yeterli olmayabilir. Lizozomlarda enzimlerin işini kolaylaştırmak için asidik ortam ve yardımcı proteinler kullanılır. Asidik ortam proteinleri denatüre ederek (üç boyutlu yapılarını bozarak) onları enzimlerin etkilerine daha açık hale getirir. Başka bir ifadeyle tıpkı midemizde olduğu gibi sindirimi kolaylaştırır. Lizozomlarda organel içi pH sitoplazmaya göre çok düşüktür, yaklaşık 5,0 civarındadır. Lizozom enzimleri de 5,0-6,0 pH düzeyi civarında etkinlik gösterecek yapıdadır. Bu enzimler daha yüksek pH değerlerinde etkinliklerini büyük oranda kaybeder. Ancak Kaptapsin L gibi bazı lizozom enzimleri pH 7,0'ye kadar etkinliğini korur.

Peki lizozomlar iç ortamlarındaki pH düzeyini sitoplazmaya göre düşük tutmayı nasıl başarır? Lizozomlar kendi iç pH düzeylerini düşük tutabilmek için özel pompalar kullanır. Lizozom zarında bulunan bu pompalar sitoplazmadan lizozom içine proton (hidrojen iyonu, H<sup>+</sup>) pompalayarak pH değerini düşük tutmaya çalışır. Kuşkusuz bunun bir bedeli de vardır. Bu bedel yüksek enerjili bir bileşik olan ATP harcanarak ödenir.



Fagositoz. Bir nötrofilin (savunma hücresi) mantar sporunu içine alırken çekilmiş elektron mikroskopik görüntüsü.

## Endositoz ve Lizozomlar

Lizozomlara yıkılmak üzere hem hücre içinden hem de hücre dışından maddeler gelir. Özellikle hücre dışı maddelerin yıkımı önemli bir yer tutar. Yıkılacak maddeler öncelikle hücre içine alınmalıdır. Bu amaçla hücre zarının belirli bir kısmı hücreye alınacak maddeleri sararak cep şeklinde içe doğru tomurcuklanır. Sonraki aşamada bu yapı hücre zarından kopar ve endozom adı verilen bir keseciğe dönüşür. Bu olaya endositoz denir. Endozomların görevi, dışarıdan aldıkları maddeleri lizozomlara aktarmaktır. Ancak endozomlar lizozomlarla kaynaşmadan önce pek çok işlemden geçer. Çünkü lizozomlar hücreye yeni alınan ve işlenmemiş endozomlarla kaynaşmaz. Yeni endozomlar öncelikle golgi kompleksinden gelen ve lizozom enzimleri taşıyan vezikülle kaynaşır. Böylece sindirim daha endozomlarda başlar. Endozomlarda bulunan bir grup protein ise yıkılmaz. Bunlar golgi kompleksinden ve hücre yüzeyinden ilgili maddelerin lizozoma gitmesini sağlayan almaçlar ile başka işlevler gören bir takım proteinlerdir. Bunların yıkılmaması gerekir, çünkü görevleri bitince tekrar kullanılırlar. Endozomlarda, görevli proteinlerin yıkılacak proteinlerden ayırt edilip geri gönderilmesi çok önemlidir. Peki, ayırma işlemi nasıl gerçekleşir? Bunun için endozom içi pH

kademeli olarak düşürülür. pH düşürülmeye başlandığında görevli proteinler de ayrılmaya başlar. Örneğin pH değeri 6,0 civarında iken mannoz 6-fosfat almaçları ayrılıp golgi kompleksine geri döner. Endozomlarda yıkım işlemleri devam eder ve olgunlaşan endozom lizozomla kaynaşarak endolizozom adını alır. Yıkımın devam ettiği endolizozomlar sonuçta içinde yavaş yıkılan moleküllerin kaldığı olgun lizozoma dönüşür. Bu lizozomlar daha sonra olgunlaşan diğer endozomlarla veya endolizozomlarla kaynaşarak yıkım işlemlerine yardımcı olur. Tüm bu yapılar birlikte değerlendirildiğinde lizozomların heterojen bir grup oluşturduğu söylenebilir.

Fagositoz endositozun özel bir şeklidir, bu yolla daha büyük yapılar ve bakteriler hücre içine taşınır. Bu yapıları fagozom denir. Bunlar da endozomlar gibi lizozomlarla kaynaşarak içlerindeki yapıların yıkılmasını sağlar.

Hangi yolla gelirse gelsin kargoları taşıyan yapıların lizozoma aktarılmasında başta SNARE olmak üzere çok sayıda füzyon (birleşme) proteini rol alır.

Lizozomlar sadece endozomların ve fagozomların değil gerektiğinde hücre içi organellerin yıkımını da sağlar. Hücre içi organellerin yıkımı yani hücrenin kendini yemesi otofaji olarak bilinir.



## Otofaji ve Lizozomlar

Otofaji kendi kendini (auto) yeme (phagy) anlamına gelen bir sözcük. Kendi kendini yeme, kulağa pek hoş gelmeyen bir sözcük olmasına rağmen organizmanın bütünlüğü ve sağlığı için vazgeçilmez bir işlemdir. Hücre içi organellerin ve büyük moleküllerin lizozomlarda parçalanmasını sağlayan bir mekanizmadır. Hücredeki organeller belli bir süre sonra işlevselliklerini ve dolayısıyla verimliliklerini yitirmeye başlar. Örneğin karaciğer hücrelerindeki mitokondrilerin ortalama yaşam süresi 10 gündür ve 10 gün sonra lizozom tarafından yıkılırlar. Burada çok ilginç bir yöntem kullanılır. Öncelikle yıkılacak organel bir şekilde işaretlenir ve daha sonra üzeri çift zarla kaplanır. Bu yapıya otofagozom denir. Otofagozomlar lizozomla kaynaşır ve böylece içindeki malzemenin lizozom tarafından yıkımı sağlanır. Tıpkı bir binada yapılan tadilat gibi. Öncelikle hasarlı yapılar tespit edilir ve işaretlenir, daha sonra üzerleri bir branda ile örtülür ve yıkıma alınırlar. Böylece çevreye rahatsızlık verilmemiş olunur. Otofaji sadece işlevlerini kaybetmeye başlayan organellerin yenilenmesi için değil aynı zamanda açlık döneminde hücrenin ayakta kalabilmesi için gereksinim duyduğu besin maddelerinin karşılanabilmesi için de önemli bir kaynak sağlar. Özellikle de hücredeki amino asit miktarı belli bir düzeyin altına düşünce.

Lizozomlar sürekli birtakım büyük molekülleri parçalıyorlar, peki yıkım ürünleri nereye gidiyor?

## Geri Dönüşüm

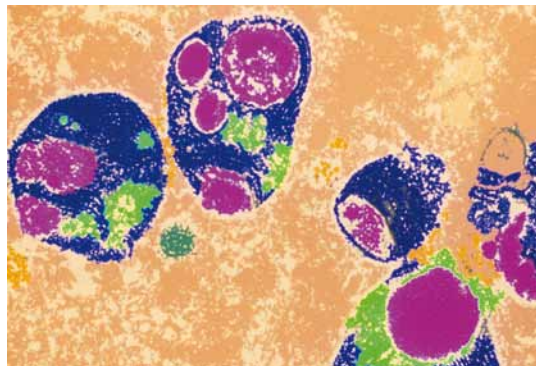
Lizozomlarda makromoleküllerin yıkımıyla elde edilen temel yapıtaşları sitoplazmaya geçerek hücrede yeni moleküllerin sentezinde kullanılır. Bu açıdan bakıldığında lizozomlar sadece yıkımı gerçekleştiren organeller değil aynı zamanda çok etkili birer geri dönüşüm ünitesidir. Yıkım sonucu elde edilen tüm ürünler yeniden hücrenin kullanımına sunulur. Ancak bu maddelerin lizozom dışına çıkışı sızma yoluyla veya lizozomun parçalanmasıyla değil özel taşıyıcı proteinlerle gerçekleşir. Yani kontrollü bir geri dönüşüm söz konusudur. Bu amaçla permeazlar olarak da bilinen ve lizozom zarında bulunan özel taşıyıcı proteinler kullanılır. Görüldüğü gibi hücrenin enerji ve hammadde politikasında israfa yer yoktur. Çok iyi bir geri dönüşüm sistemi vardır. Tüm bunlara rağmen yine de bazı maddeler parçalanmayıp lizozomlarda kalabilir. Özellikle kalp kası ve sinir hücreleri gibi uzun ömürlü hücrelerde bu sindirilmeyen maddeler birikir ki bunlara lipofuksin (yaşlılık pigmenti) denir.

## Lizozomal Depo Hastalıkları

Hepimiz hayatımızın bir döneminde kısa veya uzun süreli hazımsızlık yaşamışızdır. Tıpkı bizler gibi hücrelerimiz de hazımsızlık yaşayabilir. Bazen bu durum kalıcı da olabilir. O zaman lizozomlar aldıkları maddeleri sindiremez. Bu maddeler ne yazık ki lizozomlarda kalır. Bu durumlar lizozomal depo hastalıkları dediğimiz bir grup hastalığa karşılık gelir. Çok farklı tipleri vardır. Genellikle lizozomal enzimlerden kaynaklanır. Yıklılmak üzere hücre içine alınan biyomoleküller tam olarak yıkılmadan birikir. Eksik olan ya da işlevsel olmayan enzimlerin substratı (bir enzimin üzerinde etki gösterdiği madde) olan biyomoleküller lizozom içinde birikir. Lizozomlar tüm organların hücrelerinde buldukları için lizozomal depo hastalıklarında tüm organlar etkilenebilir. Bu hastalıklar eksik olan enzimlere göre sınıflandırılır.

I-cell hastalığı ilginç bir lizozomal hastalıktır. Bu hastalıkta golgi kompleksinden lizozoma gönderilen kargolar doğru adrese teslim edilemez. Lizozoma gitmesi gereken kargo etiketlemedeki bir sorun nedeniyle yanlışlıkla hücre dışına gönderilir. Normalde lizozoma gidecek enzimlere mannoz 6-fosfat eklenirken I-cell hastalığında mannoz 6-fosfatı proteinlere ekleyen enzimde bir bozukluk vardır ve bu etiket lizozoma gidecek enzimlere eklenemez. Dolayısıyla bu enzimler lizozom yerine hücre dışına gönderilir.

Lizozomlar günümüzde üzerlerinde en çok araştırma yapılan organellerin başında geliyor. Başta depo hastalıkları olmak üzere Alzheimer, Parkinson, Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) gibi çok sayıda nörodejeneratif hastalık ve hücre ölümü gibi pek çok olay lizozomları yakından ilgilendiriyor. Bu konularda çok şey bilinmesine rağmen tedavi adına henüz denenilen başarı ne yazık ki elde edilmiş değil.



### Kaynaklar

Albert, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P., *Molecular Biology of the Cell*, (Beşinci Basım), Garland Science, Taylor and Francis Group, 2008.  
Luzio JP, Parkinson MDJ, Gray SR, Bright NA. The delivery of endocytosed cargo to lysosomes.

*Biochemical Society Transactions*, 2009;37:1019-1021  
3. Yin XM, Ding WX, Gao W. Autophagy in the Liver. *Hepatology* 2008;47:1773-1785.  
4. Zhang L, Sheng R, Qin Z. The lysosome and neurodegenerative diseases. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2009;41: 437-45.



Doç. Dr. Abdurrahman Coşkun, 1994 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2000 yılında biyokimya ve klinik biyokimya uzmanı, 2003 yılında yardımcı doçent ve 2009'da doçent oldu. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanmış 32 makalesi var. Özel olarak laboratuvarında kalite kontrol, standardizasyon ve protein biyokimyası konularında araştırmalar yapıyor. Halen Acıbadem Labmed Klinik Laboratuvarları'nda klinik biyokimya uzmanı ve Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda öğretim üyesi olarak çalışıyor.

Böbrek hücrelerindeki lizozomların elektron mikroskopuyla alınmış görüntüsü