

لیزوزومها

« Lysosomes »

ترجمه غلامعلی فخرسلطانی از مجلات

Lysosome, P. Mazziak Ed. Doin
1975.

La Recherche, Oct. 1974

در سال ۱۹۴۹ De Duve و همکارانش هنگام مطالعه درباره طرز عمل انسولین در سلولهای کبد موش صحرایی و آنزیمهایی که در متابولیسم قند بکار می روند مانند فسفات اسید و غیره ... مشاهده کردند که برخلاف آنچه که در مورد دیگر آنزیمها صادق است در این مورد با خرد کردن و هموژنیزه کردن بافتها اثر آنزیمی کم می شود. تحقیقات بیوشیمیایی بعدها این معما را باین صورت حل کرد که فسفات اسید در داخل کیسه های قابل نفوذی قرار دارد و تا موقعی سلول دست نخورده باقی مانده و غشاء کیسه ها پاره نشده و محتویات آن خارج نشده است اثر آن محفوظ می ماند.

این کیسه ها همان لیزوزوم ها یا با اصطلاح معده های سلولی هستند. در مرحله اول De Duve متوجه شد که چهار آنزیم مختلف باضافه فسفاتاز اسید با هم در یک کیسه وجود دارند و این چهار آنزیم هم مانند فسفاتاز اسید هیدرولازهایی هستند که فعالیت ایتیمم آنها در محیط اسیدی صورت میگیرد اما سوسترای آن Substrat (ماده ای که آنزیم بر روی اثر میکند) متفاوت میباشد برای دسته اول پیروتین و گروه دوم اسیدهای نوکلئیک (ADN-ARN)

آنرا به دست می‌سوزانند. آئینم‌ها در مجموع می‌توانند غالب مواد را هضم کنند. امروزه تحقیقات در این زمینه از مطالعه درباره کبد موش صحرایی فراتر رفته و تمام بافت‌های گیاهی و جانوری مورد بررسی قرار گرفته است.

نتیجه اینکه چنین ساختمان‌هایی (لیزوزوم) در تمام سلول‌های گیاهی و جانوری بجز باکتری‌ها وجود دارد. شناسائی لیزوزوم‌ها قبل از هر چیز مدیون تجارب بیوشیمی بوده و مطالعه آنزیمی فسفاتاز اسید موجب شناسائی خواص غشاء لیزوزوم‌ها شده و نیز از راه سانتریفوگاسیون خواص فیزیکی مربوط به (اندازه و وزن مخصوص) لیزوزوم‌ها مشخص گردید.

میکروسکوپ الکترونیک علاوه بر تصدیق این تجارب اطلاعاتی هم درباره ساختمان غیر منظم و متفاوت لیزوزوم‌ها بیا میدهد و چند شکلی یا polymorphisme لیزوزوم‌ها آنچنانست که می‌تواند بعنوان ضابطه‌ای برای شناسائی لیزوزوم‌ها مورد استفاده قرار گیرد. لیزوزوم‌ها تقریباً همه چیز را هضم میکنند:

دیدیم که لیزوزوم‌ها کیسه‌های هاضمه‌ای هستند که توسط یک دیواره محافظت شده‌اند، کار این غشاءها محدود کردن کانون‌های فعالیت و نیز ممانعت از مجاورت و صدمه رساندن محتویات آنزیمی به سیتوپلاسم اطراف می‌باشد، ساختمان داخلی غشاء طوری است که آنزیم روی آن بی‌اثر است و اگر بعللی این ساختمان از بین برود تمام سلول در معرض خطر هضم لیزوزومی قرار می‌گیرد. در داخل لیزوزوم آنزیم‌ها در یک محیط اسیدی عمل گوارشی خود را انجام می‌دهند و در این مورد سه سؤال پیش می‌آید:

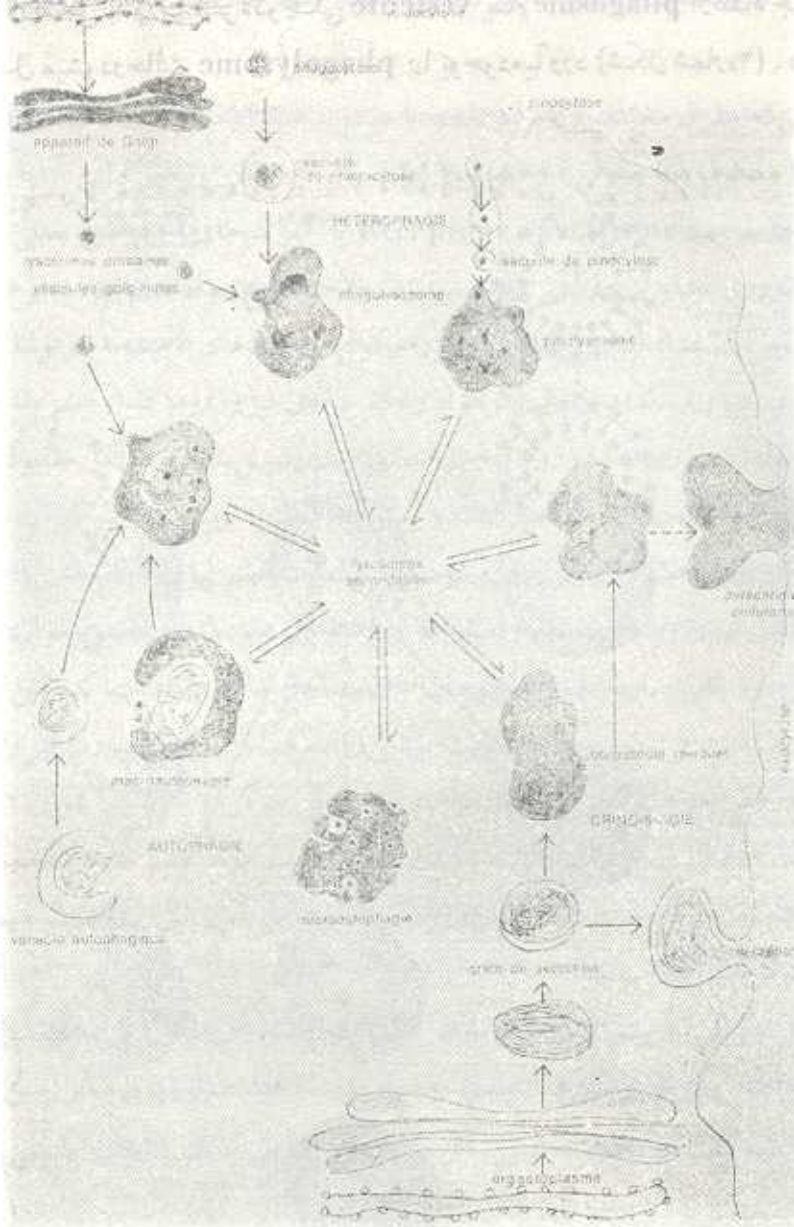
۱- محتویات لیزوزومی بر روی چه موادی اثر می‌کند؟

۲- این مواد چگونه داخل لیزوزوم می‌شوند؟

۳- نتیجه این نوع گوارش چیست؟

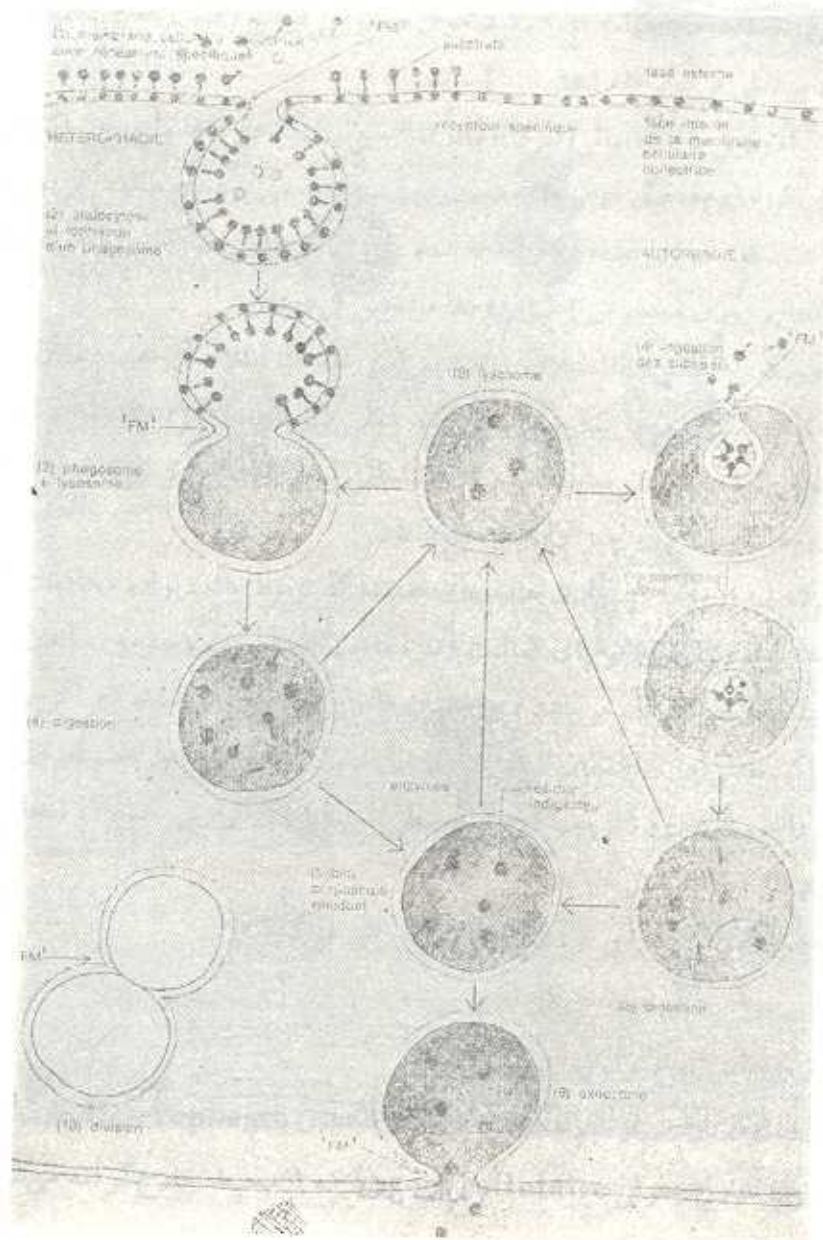
در مورد سؤال اول می‌توانیم بگوئیم لیزوزوم یک عمل Heterophagie دارد که خصوصاً

برای هضم مواد خارج سلولی Extera cellulaire که از محیط خارج گرفته می‌شوند، بکار



شکل شماره ۱

غشاء این فرورفتگی بصورت حفره کوچکی به نام phagosome غشاء جدا شده و به لیزوزوم متصل میشود و حالت phagolysome را بوجود میآورد (شکل شماره ۲). در این حالت



اجسامی که بطرق مختلف وارد لیزوزومها میشوند میتوانند اندازه‌های متفاوت داشته داشته باشند (ملکولی یا سلولی) و همچنین جذب آنها ارتباطی به فراوانی آنها در محیط ندارد و با توجه بوجود *Recepteur spécifique* یا گیرنده‌های اختصاصی بعضی از اجسام بهتر از دیگران روی غشاء لیزوزومی تجمع می‌ابند. بالاخره نوع مواد هضم شده به نوع لیزوزوم بستگی دارد زیرا از غشاء لیزوزوم تمام میکروملکولها، اسیدهای آمینه، مونوساکاریدها و واسیدهای چرب عبور میکنند. حال اگر مواد وارد بدخل لیزوزومها قابل هضم باشند پس از گوارش، محصول آن از درون لیزوزوم بدخل سیتوپلاسم و سپس بدخل سیکل متابولیک سلول راه می‌یابد ولیزوزوم بحالت اولیه بازگشته و میتواند فعالیت خود را از سر گیرد. اما اگر مواد فاسد یا غیر قابل هضم وارد لیزوزوم شود و یا قدرت هضم لیزوزوم کم باشد در اینحال این مواد در داخل لیزوزوم باقی مانده و نمیتواند از غشاء آن عبور کند در چنین مواردی ممکن است غشاء لیزوزوم بکلی پاره شده و محتویات آن بدخل سلول راه یابد که این پدیده را *Exocytose* مینامند و نزد موجودات پست بیشتر دیده میشود. در اینصورت بیرون ریختن محتویات لیزوزومی موجب تخریب کامل ساختمان سلولی میگردد. (شکل شماره ۲)

در حالت دوم لیزوزوم سالم باقی میماند و بدین ترتیب مواد هضم نشده که ممکن است احياناً مسموم کننده هم باشند در داخل لیزوزوم باقی مانده و این عمل لیزوزومها را در پدیده‌های پاتولوژیک ایفا میکند.

آخرین سؤالی که پیش می‌آید مربوط است به منشأ و سنتز آنزیم‌های لیزوزومی، این آنزیمها مانند سایر پروتئینها نسبت به تمام پروتئازها حساسند و بنابر این فنا پذیر میباشند. ولی باید گفت که مقاومت نسبی آنزیم‌های لیزوزومی بعات انتخاب طبیعی بیشتر از سایر آنزیمها است.

منشأ و تغییر و تحولات لیزوزومها:

فعال است از رتیکولوم جدا شده و باوزیکول‌های دستگاه گلژی (دیکتیوزوم) مجموعاً لیزوزوم اولیه را بوجود می‌آورند (شکل شماره ۳). این لیزوزوم هنوز غیر فعال است. دیکتیوزوم‌های گلژی با خود گلیکولپید و گلیکوپروتئین همراه دارند که مکمل فعالیت آنزیمی لیزوزوم‌ها است، و نیز با کمک حفره‌های دیگر که به لیزوزوم‌های اولیه متصل می‌شوند، لیزوزوم ثانویه تشکیل می‌گردد که برخلاف لیزوزوم‌های اولیه فعال هستند.

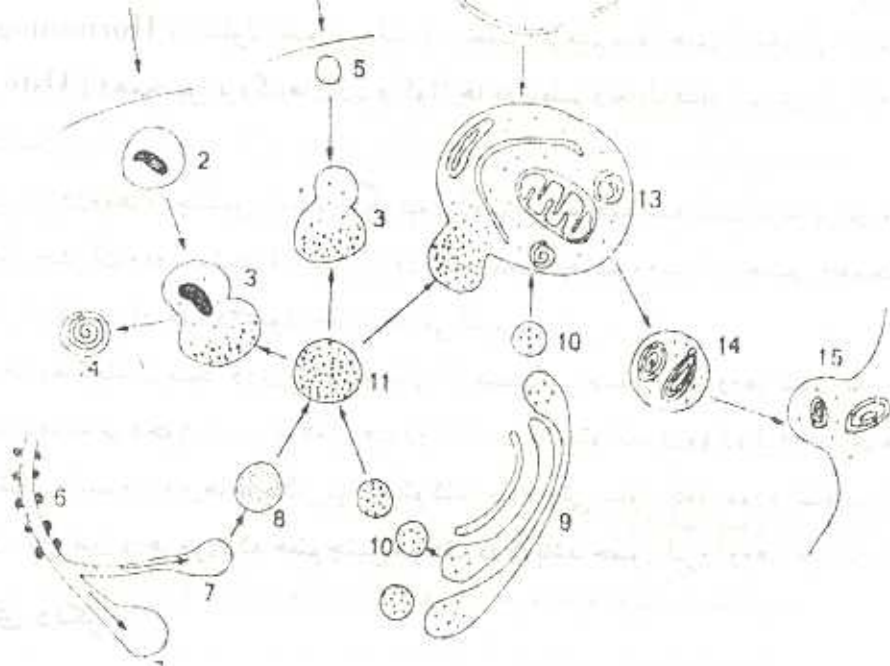
دسته‌ای از این لیزوزوم‌ها تیپ اتوفازی و عده‌ای لیزوزوم‌های هتروفازی هستند، در مجموع این همان راهی است که پروتئین‌های ترشحی می‌پیمایند (این راه توسط Palad و مکتبش مطالعه شده) با این تفاوت که پروتئین‌های ترشحی در آخر کار بکمک Exocytose به محیط خارج می‌ریزند در حالیکه پروتئین‌های لیزوزومی در دستگاه لیزوزومی باقی می‌مانند در کنار این تغییر و تحولات علاوه بر کارهای آنزیمی و کوارشی پدیده‌های انرژی‌تیک دیگر نیز انجام می‌شود که از جمله مبادلهٔ پیام‌های شیمیائی در داخل سلول می‌باشد.

هزارویک نقش لیزوزوم

نزد موجودات پست که از راه فاگوسیتوز تغذیه می‌کنند دستگاه لیزوزومی نقش جهاز هاضمه را بازی می‌کند بعلاوه وجود این دستگاه یک وسیله دفاعی در مقابل اجسام خارجی است: باین ترتیب که این اجسام در لیزوزوم‌ها بدام افتاده و هضم می‌شوند.

هنگامی که پروتوزوئرها دچار فقر غذایی باشند در داخل سلول واکوئل‌های اتوفازی فراوان بوجود می‌آید، این واکوئل‌ها قسمتی از سیتوپلاسم داخلی را تجزیه و هضم می‌کنند. این پدیده می‌تواند تا بهبود وضع غذایی محیط و گاهی تا هفته‌ها بطول انجامد.

هتروفازی در واقع فقط وسیله‌ای برای بقا در شرایط سخت نیست بلکه یک عامل مهم بیوسنتز است، چه نه تنها کارترمیم داخلی سیتوپلاسم را بعهده دارد بلکه آنرا از مواد غیر مفید



شکل شماره ۳

۱- فاکوسیتوز ۲- واکوئل‌های فاکوسیتوز ۳- تشکیل یک واکوئل تغذیه‌ای که در آن مواد هیدرولیز شده بصورت ضربه‌دار دیده می‌شود ۴- پینوسیتوز ۵- پینوزوم ۶- رتیکولوم آندوپلاسمیک و ریبوزوم‌ها ۷- رتیکولوم آندوپلاسمیک و ریبوزوم‌ها ۸- تجمع آنزیم در حفره‌های رتیکولوم ۹- یک حفره جدا شده از رتیکولوم ۱۰- دیکتیوزوم ۱۱- یک حفره گلزی محتوی کلیکولیبید و کلیکوپروتئین ۱۲- لیزوزوم اولیه ۱۳- تشکیل یک واکوئل اتوفازی مرحله ۱۳- واکوئل اتوفازیک (مجموعه‌ای از لیزوزوم اولیه و حفره گلزی) ۱۴- مواد زائد ۱۵- مواد دفع شده بطرف خارج سلول.

و مضر نیز پاک می‌سازد. این اعمال اولیه سیستم لیزوزومی (اتوفازی و هتروفازی) در طول تحول موجودات نگهداری شده مثلاً اتوفازی یکی از صفات عمومی هر سلول گیاهی و حیوانی است که خصوصاً برای تجدید ساختمان سلول مفید است. یک سلول نه تنها به کلوز، اسید آمینه و چربی

Osteoclast (همچنین نزد گیاهان رل و اکوئل‌ها در تنظیم و تعادل فشار اسمزی نیز از جمله این صفات است.

نقش لیزوزوم‌ها در چندین پدیده دیگر بیولوژیک نیز شناخته شده است که ما برای مثال از متامورفوز حشرات و دوزیستیان و با نقش لیزوزوم‌ها در تحول جنینی و سیکل جنسی و همچنین عکس‌العمل ارکانیسم در موارد کمبود تغذیه یاد می‌کنیم.

در خانمه بجاست یادآوری کنیم که یکی از صفات برجسته لیزوزوم‌ها نسبت به سایر دستگاه‌های تغذیه‌ای وجود یک سری کامل هیدرولاز است که می‌توانند در موارد لزوم برای هضم اجسام مختلف مانند ویروس‌ها یا باکتری‌ها و میتوکندری‌ها و حتی سلول کامل مورد استفاده قرار گیرد. روی این اصل در هر مورد که هضم چنین موادی در کار باشد حضور لیزوزوم‌ها اجباری است.

پدیده‌های دیگر :

لیزوزوم‌های گلبول‌های سفید و ماکروفاژها عوامل نابودی میکروبها و ویروس‌ها هستند روی این اصل تنها عواملی (agents) که از جنگ لیزوزوم‌ها گریخته باشند می‌توانند بیمارینا باشند. مکانیسم عمل متغیر است مثلاً بعضی باکتری‌ها بسادگی فاگوسیته نمیشوند، برای اینکار باید ماده‌ای به ارکانیسم تزریق کرد که آنرا برای لیزوزوم‌های گلبول‌های سفید اشتها آور کند یا برعکس برای خنثی کردن مکانیسم پاتوژنیک و جلوگیری از اتصال (fusion) بین فاکوسم و لیزوزوم (در مورد باسیل کخ) می‌بایست یک ماده آنتاگونیست بکار برد و در این مورد از انواع آنتی بیوتیک‌ها استفاده میشود که ضمن اینکه در لیزوزوم جمع میشوند بر علیه باسیل هم وارد عمل می‌گردند.

چه وقت لیزوزوم‌ها آنزیمشان را آزاد می‌کنند :

علت اصلی باز شدن لیزوزوم‌ها در محیط سلولی تغذیه مواد مسموم کننده است که قابلیت

میگردد، در بیماریهایی مانند اسیدوز و آنوکسی و یا حالات روانی (Choc) نیز ممکن است موارد فوق پیش آید، تشخیص اینکه این حالات نتیجه پارگی غشاء لیزوزومی است یا بیماریهای فوق موجب پارگی غشاء لیزوزومی میشود، هنوز کاملاً روشن نشده است. این علت و معلول چه خارجی باشند یا داخلی آنچه مسلم است آنست که مقاومت غشاء لیزوزوم اهمیت خاصی دارد و مواد شیمیایی که این مقاومت را تغییر دهند راه مهمی را در درمان بیماریها بازی می کنند از جمله میتوان چند ویتامین نظیر A, D, K, E, و اورمونهای جنسی از تیپ استروئید و کورتیزن را یاد کنیم.

اضافه بار (سورشارژ):

از زیاد تعداد لیزوزومها موجب بروز بیماریهای زیادی می گردد از جمله در مواردی که عدم تعادل کیفی یا کمی بین سوبستراهای مخدلف وارده در لیزوزوم وجود داشته باشد، ساده ترین فرم آن هنگامی است که مواد غیر قابل هضم نظیر کربن و کلئیدهای معدنی و پلیمرهای سنتتیک وارد لیزوزوم میشوند و چون هیدرولازی برای هضم آنها وجود ندارد در نتیجه این مواد در لیزوزوم جمع شده و گاهی بر اثر جذب آب متورم شده و موجب تخریب و اکوئلها میگردد.

گروه بیماری Thesaurismoses Congenitales

این دسته بیماری که بنام کاشف آن Hurler, Nieman-Pik شناخته شده اند، تا ۱۰ سال پیش بیماریهای مرموزی بنظر میرسیدند در حالیکه امروزه میدانیم که مثلاً نوعی از آن بنام گلیکوژنوز ناشی از فقدان هیدرولازی در لیزوزوم بنام Glucosidase acide است و از آن موقع بیش از ۲۰ نوع از این بیماری ژنتیکی شناخته شده و در هر مورد علت همان فقدان هیدرولاز است. در نتیجه در حالیکه بطور طبیعی یک ماده در لیزوزوم هضم میشود در این گونه

درمانهای لیزوزومی Thrapoutic lysosomiale

عقوت سلولی و همچنین اضافه بار لیزوزومی موجب از بین رفتن لیزوزومها میشود برای جلوگیری از عواقل بیماریزا از موادی بنام lysosomotrope استفاده میشود .

با توجه به اختصاصات سلولی و مکانیسم آندوسیتوز برای حمل عامل Thrapoutic میتوان داروی مورد نظر را داخل ملکولی که بسادگی آندوسیتوز میشود قرار داد (شکل شماره ۳) . برای مثال داروی D را در داخل یک ملکول V قرار میدهم (کوپاژ DV) و این کمپلکس بوسیله سلول مورد نظر پینوسیتوز شده و داخل لیزوزوم میگردد. پس از هضم قسمت V ، کمپلکس DV، داروی D در لیزوزوم آزاد میشود و برای اینکه این مجموعه مؤثر واقع شود باید اولاً داروی D در داخل لیزوزوم غیر فعال نباشد و حامل V نیز بسادگی جذب شود .

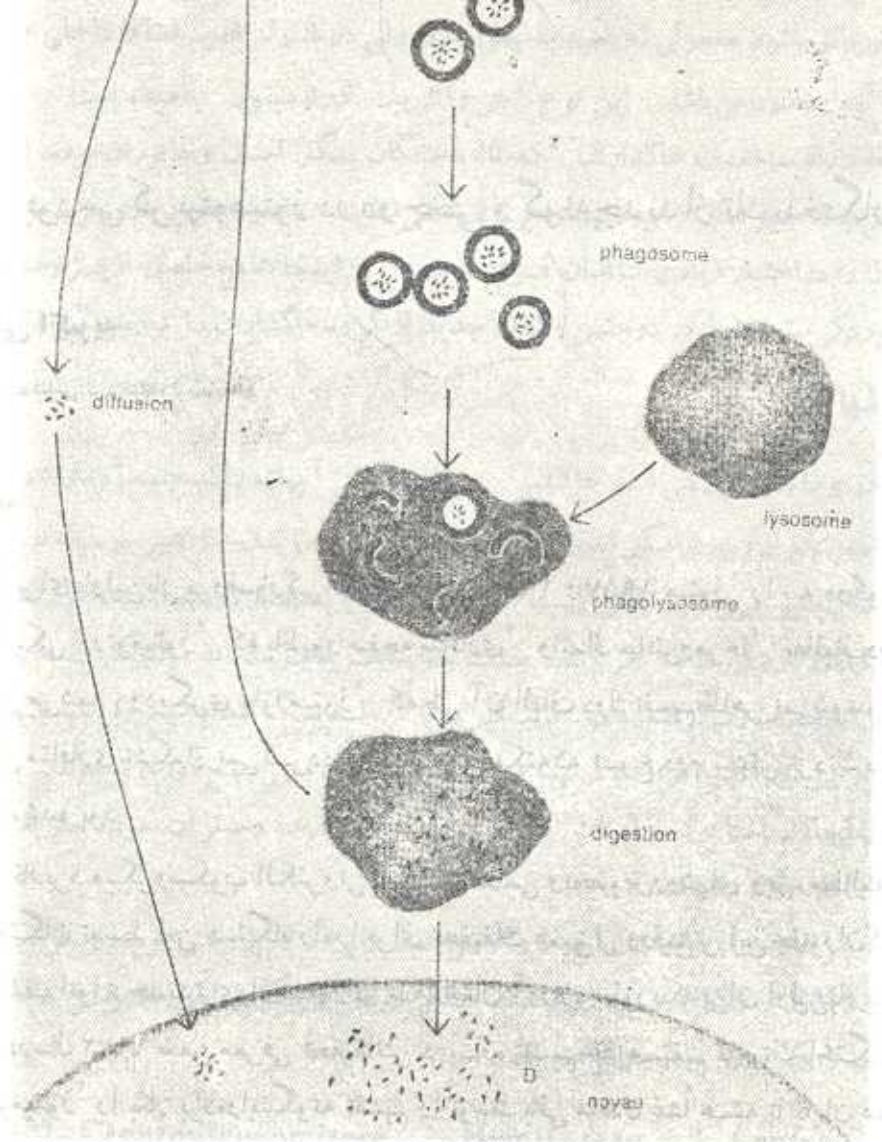
این پدیده در آزمایشگاه Lovain به مرحله عمل در آمده است باینصورت که DNA بعنوان حامل انتخاب شده و با ۲ عامل شیمیوتراپیک بنام -Adriaemycine, dannoru- bicine که مجموعاً یک کمپلکس غیر قابل تجزیه ای را میسازند روی موشهای سفید بمورد آزمایش گذاشته شده است. در کشتهای سلولی و حتی در موارد کلینیکی نیز آزمایشهایی انجام شده که در مجموع بیان آنها مثبت است. در هر حال اصل درمان لیزوزومی در آینده یک واقعیت پزشکی غیر قابل تردید خواهد بود .

منابع

Lysosome. P. Mazziak.

Ed. Doin. 1975.

Recherche Oct. 1974.



شکل شماره ۴