

# Glikoproteinler ve Biyomedikal Önemi

## GLYCOPROTEINS AND BIOMEDICAL IMPORTANCE

Özlem YAVUZ\*

\* Yrd.Doç.Dr., Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya AD, DÜZCE

### Özet

Glikoproteinler, küçük fakat yapısal olarak kompleks olan kovalen bağlı oligosakkaritler içerirler. Hayvan hücrelerinde iki farklı tipte şeker içeren protein bulunur: Glikoproteinler ve proteoglikanlar. Bir çok plazma membran proteini hormonlar için reseptör olarak görev yapan veya dolaşımdaki diğer proteinler ve hücreler arası etkileşimlere aracılık eden proteinler glikoprotein yapısındadır. Endoplazmik retikulumun ve Golgi aygıtının proteinlerinin çoğu ve hücreler tarafından salgılanan serum ve mukus proteinleri de glikoprotein yapısındadır. Glikozilasyon, proteinlerin sentezlendikten sonra meydana gelen en önemli değişimdir. Glikozilasyon endoplazmik retikulümda protein sentezi sırasında veya protein sentezlendikten sonra Golgi aygıtına transferi sırasında meydana gelir. Glikoproteinlerin karbonhidrat zincirlerinin fonksiyonu çeşitlidir: Proteini denaturasyona karşı stabilize edebilirler, proteini proteolitik parçalanmaya karşı korurlar, çözünürlüğünü artırırlar veya hücreler arası etkileşimlerde hücrelerin birbirini tanımasını sağlarlar.

**Anahtar Kelimeler:** Glikoproteinler, Proteoglikanlar, Glukozilasyon

T Klin Tıp Bilimleri 2001, 21:517-522

### Summary

Glycoproteins contain covalently linked oligosaccharides that are small but structurally complex. There are two distinct types of sugar containing proteins that occur animal cells: glycoproteins and proteoglycans. Most of the proteins that are integral components of the plasma membrane and that function as receptors for hormones or other molecules in the circulation, or that mediate interactions between cells, are glycoproteins. In addition, many of the proteins of the endoplasmic reticulum and Golgi apparatus, and those that are secreted by cells, including serum and mucous proteins, are glycoproteins. Indeed, glycosylation is the major postsynthetic modification of proteins; it occurs either during the course of protein synthesis in the endoplasmic reticulum or once the protein has been synthesised and transported to the Golgi apparatus. The functions of carbohydrate chains of the resulting glycoproteins are diverse: they may stabilise the protein against denaturation, protect it from proteolytic degradation, enhance its solubility, or serve as recognition signals to facilitate cell-cell interactions.

**Key Words:** Glycoproteins, Proteoglycans, Glycosylation

T Klin J Med Sci 2001, 21:517-522

Glikojen ve glukoz dışındaki karbonhidrat, vücutta glikolipid ve glikoproteinlerin bir parçası olarak bulunmaktadır. İki tip, şeker içeren protein vardır: Glikoproteinler ve proteoglikanlar.

Glikoproteinler, kısa oligosakkarit (glikan) zincirlerine (1-20 şeker) sahiptir. Bu glikanlar yüksek derecede dallanmıştır ve tekrarlayan diziler içermez. Proteoglikanlar, uzun, düz, tekrarlayan birimlerden oluşmuş disakkaritlerin bulunduğu dallanmamış glikanlar içerirler (1).

Glikoproteinler bakteriden insana kadar canlıların çoğunda bulunur. Farklı işlevlere sahip birçok protein

glikoprotein yapısındadır, bunların karbonhidrat içeriği %1-%85 arasındadır. Albümin dışında plazma proteinlerinin hemen tümü glikoprotein yapısındadır. Hücre zarı proteinlerinin bir çoğu önemli miktarda karbonhidrat taşır (2). Kan grubu maddelerinin bir kısmı glikoproteindir, diğer kısmı ise glikosfingolipid yapısındadır.

Glukozilasyon, proteinlerin sentezden sonraki en önemli değişimdir. Proteinlerin Endoplazmik Retikulümdaki (ER) sentezi sırasında ya da sentezden sonra golgi aygıtına transferi sırasında gerçekleşir.

Karbonhidrat zincirlerinin fonksiyonu (3) (Tabo 1) :

- Proteini denaturasyona karşı stabilize etmek
- Hücre içinden ve dışından gelecek proteolizden korumak.
- Biyolojik etkinliğe katılmak (hCG)

**Geliş Tarihi:** 02.02.2001

**Yazışma Adresi:** Dr.Özlem YAVUZ  
İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi  
Biyokimya ve Klinik Biyokimya AD, DÜZCE

T Klin J Med Sci 2001, 21

517

**Tablo 1.** Bazı Glikoproteinlerin Fonksiyonları

Fonksiyon	Glikoproteinler
Yapısal	Kollajen
Besin deposu	Bitki poleni allerjenleri, K-Kazein
Kaydırıcı ve koruyucu	Müsin
Transport	Transferrin, seruloplazmin
İmmün sistemler	$\gamma$ -globulinler, HLA antijenleri
Enzim	Ribonukleaz B, Protrombin, $\beta$ -D- Glukuronidaz
Hormon	HCG, TSH
Plazma	$\alpha$ 1-asitglikoprotein, fibrinojen
Hücre membranları	Eritrosit glikoforini
Özgül karbonhidratlarla etkileşim	Bazı lektinler

- Zarlara yerleşme, hücre içi göç, sınıflandırılma ve salgılama gibi hücre fonksiyonları
- Proteinlerin fizikokimyasal niteliklerini (çözünürlük, akışkanlık, yük) değiştirmek
- Hücreler arası etkileşimleri kolaylaştırmak için hücrelerin birbirlerini tanımalarını sağlamak.
- Embriyolojik gelişme ve farklılaşma
- Kanser metastazlarında kanser hücrelerinin yüzeyindeki glikoprotein ve diğer glukokonjugatların yapısındaki değişikliklerin önemli olduğu düşünülmektedir.

Şekerler arasında çok sayıda glikozit bağları oluşabilir ve üç farklı heksozun birbirine bağlanması ile binden fazla trisakkarit meydana gelebilir. Şekerler oligosakkarit içinde farklı konformasyonda bulunabilir. Oligosakkarit zincirleri önemli miktarda biyolojik bilgi depolar, bu bilgi moleküldeki şekerlere, bunların dizilmesine ve konformasyonlarına bağlıdır (4).

### Glikoproteinlerin saptanma, saflaştırma ve yapısal analizi için kullanılan yöntemler

Proteinler ve enzimleri saflaştırmak için kullanılan klasik yöntemler glikoproteinler için de kullanılabilir. Glikoproteinlerin izolasyonu ve karakterizasyonu için bir çok kromatografik/elektroforetik yöntem geliştirilmiştir. Afinité kromatografisi tek basamaklı yöntem olarak veya

genel kromatografik/elektroforetik yöntemler ile birleştirilerek kullanılabilir. Bu şekilde  $\alpha$ 1-asit glikoprotein, immünglobulinler, seruloplazmin, eritropoetin gibi biyolojik önemi olan glikoproteinler saflaştırılabilir. Glikoprotein kromatografisi kullanılarak saflaştırıldıktan sonra kütle spektrofotometresi ve NMR spektrofotometresi ile glikan zincirlerinin yapısı belirlenebilir. Öte yandan yaklaşık bütün glikoproteinler glikan grupları ile polimorfizm gösterirler. Bu özellik çok sık görülür ve rekombinant DNA glikoproteinlerindeki kadar doğal olarak gözlenmiştir.

Son zamanlarda gelişmiş elektromigrasyon yöntemi (yüksek performanslı kapiller elektroforez) ve kromatografik/elektroforetik yöntemler (iki boyutlu poliakrilamid jel elektroforezi, atışlı amperometrik belirlemeli yüksek pH anyon değişim kromatografisi) gibi teknikler glikoproteinlerin mikroheterojenitesinin kalitatif ve kantitatif belirlenmesinde kullanılmaktadır (5).

Doğada bulunan 200 monosakkaritten sadece 8 tanesi glikoproteinlerin oligosakkarit zincirlerinde bulunur (Tablo 2) N-Asetil Nöraminik asit (NeuAc) oligosakkarit zincirlerinin ucunda Galaktoz veya N-Asetilgalaktozamine bağlı olarak bulunur. Listedeki diğer şekerler daha iç konumda yer alır. Glikoproteinlerde çoğunlukla sülfat bulunur. Gal, GalNAc veya GlcNAc'ye bağlı haldedir (4).

### Lektinler

Hücreler veya hücre ve substrat arasındaki etkileşimler, spesifik reseptörleri ve onların ligandları ile ilgilidir. Son yıllarda tanımlanan hücre yüzey reseptörleri arasında karbonhidrat bağlayıcı proteinler olan lektinler üzerinde olağanüstü bir ilgi yoğunlaşmıştır. Lektinler hücreleri aglutine veya glikokonjugatları presipite eden karbonhidrat bağlayıcı proteinlerdir. Bir grup lektinin kendileri glikoproteindir. Şekerler ile reaksiyona giren Ig'ler lektin olarak kabul edilmez. Lektinler en az iki tane şeker bağlayıcı nokta içerir. Tek şeker bağlayıcı nokta içeren proteinler hücreleri aglutine veya glikokonjugatları presipite edemezler. Bir lektinin spesifitesi aglutinasyon veya presipitasyon yapıcı özelliğini en fazla inhibe eden şeker ile tanımlanır. Enzimler, toksinler ve taşıyıcı proteinler çok sayıda şeker bağlayıcı nokta içermeleri halinde lektinler olarak sınıflandırılabilir (6).

**Tablo 2.** Glikoproteinlerde bulunan başlıca şekerler

Şeker	Tipi	Kısaltma	Nükleotid şeker	
Galaktoz	Heksoz	Gal	UDPGal	N-bağlı glikoproteinlerde bulunur.
Glukoz	Heksoz	Glc	UDPGlc	N-bağlı glikoproteinlerin sentezi sırasında yer alır, olgun GP'de bulunmaz
Mannoz	Heksoz	Man	GDPMan	N-bağlı glikoproteinlerde sık
N-Asetil Nöraminik asit	Siyalik asit	NeuAc	CMP-NeuAc	Hem N hem de O bağı GP'in uç şekeri
Fukoz	Deoksiheksoz	Fuc	GDP-Fuc	Hem N hem de O bağı GP de dışta yer alır
N-Asetil galaktozamin	Aminoheksoz	GalNAc	UDP- GalNAc	Hem N hem de O bağı GP de bulunur
N-Asetil glukozamin	Aminoheksoz	GlcNAc	UDP- GlcNAc	N-bağlı glikoproteinlerde Asn üzerinden bağlanır.
Ksiloz	Pentoz	Xyl	UDP-Xyl	Ser'in OH'a bağlıdır

**Tablo 3.** Lektinler ve bağladıkları oligosakkarit ligandlar

Lektin ailesi ve lektin	Kısaltma	Ligandlar
<i>Bitki</i>		
Concanavalin A	Con A	Man $\alpha$ 1-OCH <sub>3</sub>
Griffonia simplicifolia lektin	GS4	Lewis b (Le <sup>b</sup> ) tetrasakkarit
<i>Hayvan</i>		
Gelectin-1		Gal ( $\beta$ 1→4) Glc
Mannoz-bağlayıcı protein A	MBP-A	Mannozca zengin oktasakkarit
<i>Viral</i>		
Influenza virus hemaglütinin	HA	Neu5Ac( $\alpha$ 2→6)Gal( $\beta$ 1→4)Glc
Poliyoma virus protein 1	VP1	Neu5Ac( $\alpha$ 2→3)Gal( $\beta$ 1→4)Glc
<i>Bakteriyel</i>		
Enterotoksin	LT	Gal
Kolera toksin	CT	GM1 pentasakkarit

Günümüzde yapılan çalışmaların çoğu inflamasyon ve kanser metastazı gibi patolojilerde görülen hücreler arası etkileşimlerde çeşitli hayvan lektinlerinin rolü üzerinde yoğunlaşmıştır. Glikolipidler, glikoproteinler ve proteoglikanların hayvan hücrelerinin yüzeyindeki lektinler ile etkileştiği gösterilmiştir (Tablo 3). Hayvan lektinleri, çeşitli biyolojik işlemlerde önemli rol oynayan proteinler olarak tanımlanır. Bu biyolojik işlemler arasında lektinlerin glikokonjugatlara ve selektinler, sialoadhezinler (CD 22, CD 33), natural killer reseptörler (NKR-P1, CD69 ve CD94/NKG2), hiyalüronat reseptörler (CD44, RHAMM, ICAM-1), B-hücre antijeni (CD23, CD72) gibi lektin benzeri reseptörlere bağlanması sayılabilir. Ayrıca lektinlerin mannoz, mannoz 6-fosfat veya asiyaloglikoprotein için iyi bilinen reseptörlere bağlanarak bilginin hücre dışından hücre içine iletilmesinde aracılık edebileceği öne sürülmüştür (7, 8).

Selektinler, plazma membranında bulunan, hücre-hücre etkileşimine aracılık eden bir grup lektindir. Enfeksiyon veya inflamasyon bölgelerinde immün hücrelerin (T lenfositler) kapiller duvar aracılığı ile kandan dokuya hareketinde rol oynarlar. Bir enfeksiyon bölgesinde, kapiller endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan P-selektin, dolaşan T lenfositlerin glikoproteinlerinin spesifik oligosakkaritleri ile etkileşir. Bu etkileşim T hücreler kapiller endotel hücrelerin yüzeyine yapıştığı için yavaşlar. İkinci bir etkileşim, plazma membranının T hücrelerindeki integrin molekülleri ve endotel hücre yüzeyindeki bir yapışma proteini arasındadır. T hücreler kapiller duvar aracılığı ile enfekte dokuların içine doğru hareket eder ve immün cevabı başlatır. Diğer iki selektin de bu işleme katılır: Endotel hücre yüzeyindeki E-selektin ve T hücre yüzeyinde bulunan ve diğer hücredeki aynı kökenli oligosakkaritlere bağlanan L-selektin (8, 9).

Bazı mikrobiyolojik patojenler, konakçıya bakteriyel yapışmaya veya toksinlerin hücre içine girişine aracılık

eden lektinlere sahiptir. Çoğu gastrik ülserden, bakterilerin sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Helikobakter pylori, bakteriyel membran lektinleri ve gastrik epitel hücrelerinin membran glikoproteinlerinin spesifik oligosakkaritleri arasındaki etkileşimlerle midenin iç yüzeyine yapışır. H. pylori tarafından tanınan bağlama bölgeleri arasında Le<sup>b</sup> oligosakkariti (O kan grubu belirleyicisinin bir kısmı) yer alır bu gözlem, O kan grubuna sahip insanlarda gastrik ülser insidansının A ve B kan grubundakilerden çok daha fazla olduğunu açıklamaya yardımcı eder. Kimyasal olarak sentezlenen Le<sup>b</sup> oligosakkaritinin analogları bu tip ülselerin tedavisinde yararlıdır. Oral yoldan verildiğinde bakteriyel lektinin bağlanma bölgeleri için gastrik glikoproteinler ile yarışarak bakteriyel yapışmayı önlerler (10).

Vibrio cholerae tarafından oluşturulan kolera toksin molekülü, bağırsaktan su emiliminden sorumlu olan intestinal hücrelere girdikten sonra diyareyi başlatır. İntestinal epitel hücrelerinin yüzeyindeki bir membran fosfolipidi olan gangliosid GM1'in oligosakkariti aracılığı ile hedef hücrelerini etkiler (8).

### Glikoproteinlerin sınıflandırılması

Polipeptid zincirleri ile oligosakkaritler arasındaki bağa göre sınıflandırılır (1):

- O-glikozid bağlı (O-Bağlı)
- N-glikozid bağlı (N-bağlı)

A. N-bağlı oligosakkaritler plazma ve membran proteinlerinde bulunur. Asparagin'in amid azotu ile N-asetilglukozamin arasında bir glikozilamin bağı içerir: GlcNac-Asn.

B. Polipeptidin OH yan zinciri (serin veya treonin) N-asetilgalaktozamin arasındaki O-glikozid bağı (O-Bağlı) GalNac-Ser(thr). Bir çok membran proteini ve müköz sekresyonlardaki proteinler (müsünler) O-glikozid bağlı oligosakkaritleri içerirler (11).

C. Kollajende bir glukozil-galaktoz disakkariti hidroksilizin OH grubu ile bağlanabilir. Hidroksilizin kollajende bulunan olağan olmayan bir amino asittir. Kollajen hücrede prokollajen olarak adlandırılan bir prekürsörden sentezlenir. Prokollajenler N-bağlı glikoproteinlerdir. Ancak proteinin olgunlaşması sırasında N-bağlı oligosakkaritleri içeren peptid parçaları çıkarılır. Kollajende sadece O-bağlı oligosakkaritler kalır. Tendonlar gibi fibröz yapılarda daha az glikozile kollajenler bulunur. Bazal membran gibi ağı yapılarında yüksek derecede glikozile kollajenler bulunur (11).

D. Bir çok plazma proteininde bulunan son zamanlarda keşfedilmiş bir yapıda proteindeki serin kalıntılarına O-glikosid bağı ile bağlı tek bir GlcNac bulunur (11).

### N- bağılı oligosakkaritler

Bütün N- bağılı oligosakkaritlerde 3 mannoz birimi ve 2 GlcNac kalıntısı içeren çekirdek bir yapı bulunur. Bu

çekirdek yapının ötesinde glikoproteinler birbirinden çok farklı yapılar içerir (Şekil 2). Bütün N bağlı oligosakkaritler başlangıçta mannozca zengin yapılar şeklinde oluşur daha sonra farklı tipte kompleks oligosakkaritlere değişir. Mannoza zengin oligosakkaritler sınırlı sayıda hayvan glikoproteininde bulunur. Daha çok düşük ökaryotlarda ve viral zarf glikoproteinlerinde yer alır (1, 4).

Kompleks oligosakkaritler hayvan glikoproteinlerinde bulunur. Kompleks oligosakkaritler, mannozca zengin oligosakkaritler ile aynı çekirdek yapıya sahiptir. Ancak terminal trisakkarit sırası çekirdek mannoz yapıya bağlanmış sialik asit-galaktoz-GlcNac şeklindedir. Fukoz çekirdek-te veya kompleks oligosakkaritlerde sialik asitin yerinde bulunabilir. Bir glikoprotein aynı veya farklı yapılarda birden fazla N bağlı oligosakkarit içerebilir. Genellikle kompleks oligosakkaritler amino terminaline yakın, mannozca zengin tip oligosakkaritler karboksit terminaline yakın yerleşmiştir. 100'den fazla farklı kompleks tip oligosakkarit belirlenmiştir. Bu da kimyasal işaretleme ve tanıma olaylarında karbonhidratların farklılığını gösterir (8).

#### **O-bağlı oligosakkaritler**

Müsinlerde bulunur. Sialik asit (N asetil nöraminik asit), galaktoz ve GalNac (bazen GlcNac ve fukoz) içeren kısa, dallanmış yapılardır. Tükürükte bulunan müsin çok sayıda serin ve treonin kalıntıları içerir. Bunlar sialik asit-galaktoz-GalNac trisakkariti ile glikozile olmuştur. O-bağlı oligosakkaritler sialik asitin varlığından dolayı negatif yüküdür. Kümelenmelerinde veya yakınlaştıklarında birbirini iterek proteinin katlanmasını önlerler. Müsinler epitel hücrelerinin yüzeyinde koruyucu bir bariyer oluşturur, yüzeyler arasında kayganlığı sağlar ve GIS'de yiyeceklerin hareketi gibi transport olaylarını kolaylaştırır (1, 4).

#### **Glikoproteinlerin genel yapısı**

Bir glikoprotein tek bir N-bağlı oligosakkarit yapısı içerebileceği gibi birden fazla tipte oligosakkarit de içerebilir. N-bağlı oligosakkaritler aynı yapıda veya farklı yapılarda olabilir ya da aynı zamanda O-bağlı oligosakkaritler de bulunabilir. Oligosakkarit zincirlerinin sayısı çok değişkendir, proteine ve fonksiyonuna bağlıdır (8).

Örneğin LDL reseptörü düz kas hücrelerinin ve fibroblastların plazma membranında bulunur. İki tane N-bağlı (iki antenli) kompleks zincir içerir. Membrana yakın bölgede O-bağlı oligosakkarit kümeleri de vardır (1).

#### **Oligosakkaritlerin Biosentezi**

##### **N-bağlı oligosakkaritler**

N-bağlı oligosakkarit zincirlerinin bir araya gelmesi ER'da başlar. ER'un integral lipidi olan dolikol-P (Dol-P)'a GlcNac, mannoz ve glikoz tek tek eklenir,  $Glc_3Man_9GlcNac_2$  oluşur ve proteine transfer edilir. N-bağlı oligosakkaritler için glikozilasyon kotranslasyoneldir, peptid zinciri membrana bağlı ribozom üzerinde sentez-

lendiği sırada oluşur. İlk GlcNac P'a eklendiğinde çekirdek yapı dolikol pirofosfat-GlcNac (Dol-PP-GlcNac) oluşur. Kalan GlcNac 5 mannoz diğer şeker nükleotidlerinden transfer edilir ( UDP-GlcNac ve GDP-Man). Diğer 4 mannoz ve 3 glukoz lipit prekürsörlerden gelir ( Dol-P-mannoz ve Dol-P-glukoz). Şekerler, Dol-P taşıyıcısına glikozil transferaz enzimleri ile transfer edilir (11).

Tamamlanan oligosakkarit Dol-PP türeviden proteinde bulunan Asn-X-Ser (Thr) dizisindeki asparagin'e transfer edilir. Oligosakkarit sentezinde glikozların fonksiyonu, lipidden proteine oligosakkarit transferini hızlandırır. Oligosakkarit transferaz 3 glukoz birimi içeren oligosakkaritleri transfer eder. Glukoz birimleri protein katlanmasının hızlandırılmasında önemlidir (12).

#### **Oligosakkarit Zincirinin İşlenmesi**

Oligosakkarit zinciri proteine transfer edildiği sırada çeşitli glikozidazlar protein-oligosakkarit bağı üzerinde etkili olur. Glukozidaz I ve II ile uçtaki glikozlar koparılır (ER'da). Mannoza zengin oligosakkaritler mannozları uzaklaştırır. (Golgi'de) GlcNac transferaz tarafından mannoz kalıntılarından birine GlcN-Ac eklenir. Mannoza zengin oligosakkaritler mannoz kalıntıları 3'e indirilir, 2 GlcNac ve 3 mannoz oluşur ve bu çekirdek oligosakkarit uzatılarak kompleks oligosakkaritler oluşturulur. Uzatma reaksiyonları GlcNac, galaktoz, sialik asit ve fukoz'un eklenmesi ile gerçekleştirilir. Glukoz kalıntıları uzaklaştırıldığında ve protein doğru konformasyonda katlandığında bir ve daha fazla  $Man_9GlcNac_2$  oligosakkariti içeren glikoprotein ER'dan Golgi'ye taşınır (4).

#### **O-Bağlı Oligosakkaritlerin Sentezi**

Şeker nükleotidlerden şekerlerin basamak basamak eklenmesi ile Golgi'de gerçekleşir.

Lipit taşıyıcılar olaya katılmaz

1. UDP-GalNac'den GalNac proteindeki serin ve treonin kalıntılarına transfer edilir. Katalizleyen enzim GalNac transferazdır.

2. GalNac-serin-(protein) galaktoz ve sialik asit için bir alıcı olarak görev yapar. Galaktoz ve sialik asit şeker nükleotidlerinden Golgi galaktozil ve sialil transferazlar ile transfer edilir ve müsindeki son trisakkarit dizisi oluşur.

3. Diğer Golgi glikozil transferazlar proteoglikan ve kollajen üzerindeki oligosakkarit biosentez basamaklarında yer alır. 100'den fazla glikozil transferaz bir hücredeki glikokonjugat biosentezinde görevlidir (13).

#### **Glikoproteinlerin Oligosakkarit Zincirlerinin Fonksiyonları**

##### **N-bağlı oligosakkaritler**

En önemli görevleri protein katlanması sırasındadır. ER'daki şaperon adı verilen proteinler yeni sentezlenen membran proteinlerinin doğru konformasyonda katlan-

malarına yardım eder. İki şaperon (calreticulin ve calnexin) yapılarında kalan tek bir glikoza sahip mannozca zengin oligosakkaritleri tanıyarak katlanmamış glikoproteine bağlanır. Bu iki şaperon lektinler gibi karbonhidrat-bağlayıcı proteinler sınıfındadır. Spesifik karbonhidrat yapıları için bir tanıma ve bağlama bölgelerine sahip proteinlerdir. Katlanma hızı şaperonlarla arttırılır.

Yanlış katlanmış ya da katlanmamış proteinler Golgi'ye normal bir şekilde transfer edilemez ve ER'da parçalanır (12).

#### ***Mannozca zengin oligosakkaritler bazı proteinleri hücredeki spesifik bölgelere hedefler***

Lizozomlar bir çok hücre bileşeninin hidrolizini ve dönüşümünü gerçekleştirir; proteazlar, lipazlar, glukozidazlar gibi bir çok parçalayıcı hidrolitik enzimler içerir. Lizozomal enzimlerin çoğu N-bağlı glikoprotein yapısındadır (8).

Man-6P lizozomal enzimlerin lizozoma yönlendirilmesinde bir işaret olarak kullanılır. Golgi'de Man-6P reseptörü enzimi tanıyarak, bağlar ve lizozomlara yönlendirir. Man-6P reseptörü hücre yüzeyinde de vardır, bu sinyali içeren ekstraselüler enzimler de endositozla alınır ve lizozomlara transfer edilir (13).

#### ***Glikoproteinlerin oligosakkarit zincirleri proteinlerin çözünürlüğünü ve stabilitesini artırır***

Çözünürlük oligosakkarit zincirleriyle arttırıldığı için hücre dışına salgılanan bir çok protein ( plazma proteinleri, maya ve mantarlardan salgılanan parçalayıcı enzimler) glikoprotein yapısındadır. Bu enzimler ısıya, deterjanlara, asitlere ve bazlara çok dayanıklıdır. Karbonhidrat grupların enzimatik olarak ayrılması stabiliteyi büyük ölçüde azaltır (4).

Tunikamisin gibi glikozilasyon inhibitörlerinin (Dol-PP-GlcAc sentezini inhibe eder) varlığında sentezlenen glikoproteinler yanlış katlanma ve işleme ya da çözünürlüğünün azalması nedeniyle ER'da çöker (12).

#### ***Hem N hem de O-bağlı oligosakkarit yapıları tanıma işleminde yer alır***

N-bağlı glikoproteinler hayvan hücrelerinin yüzeyinde bulunur ve hücre-hücre etkileşimlerinde önemli rol oynar (4).

Bir hücre, hücre yüzeyinde tamamlayıcı hücrenin yüzeyindeki spesifik karbonhidratları bağlayan spesifik lektin gibi tanıyıcı bir protein içerebilir. Bu etkileşim fertilizasyon, inflamasyon gelişimi ve farklılaşmasında anahtar bir faktördür (4).

Fertilizasyon: Sperm, oositin plazma membranına ulaşmak için oositi saran kalın, saydam ve hücresel olmayan bir zarf olan zona pellusida'yı (ZP) aşmak zorundadır. ZP, ZP 1-3 olarak gösterilen üç tane glikoprotein içerir. Bunlardan özellikle ilginç olanı sperm için bir reseptör olarak görev yapan ve O-bağlı glikoprotein olan

ZP3'dür. Sperm yüzeyinde yer alan ve galaktosil transferaz olan bir protein ZP3'ün oligosakkarit zincirleri ile etkileşir; proteazlar, hiyaluronidazlar ve sperm akrozomundaki diğer maddeler ortama salınır ve bu enzimler spermin ZP'yi aşmasına ve oositin plazma zarfına ulaşmasına yardım eder. ZP glikoproteinleri ile ilgili yapılan çalışmalar, fertilitenin düzenlenmesinde immünokontraseptif yöntemlerin planlanması için yararlı bir bakış açısı sağlamaktadır (14).

Inflamasyon: Vasküler endotel hücrelerinin hasarı sonucu oluşan inflamatuvar yanıt ile hasarlı dokudan sitokinler salınır ve lökositleri çeker. Bu lökositlerin kan dolaşımından çıkması ve hasarlı dokuya ulaşması gereklidir. Bunu yapabilirler çünkü sialil Lewis - X antijen (membran glikolipid veya glikoproteinin bir bileşeni) olarak bilinen bir tetrasakkarite sahiptirler. Sialil Lewis-X antijen, endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan ve E-selektin olarak adlandırılan bir lektin tarafından tanınır. Selektin ve sialil Lewis-X antijen arasındaki etkileşim sonucunda lökositler damar duvarına yapışır. Lökositlerin damar duvarına yapışması enfeksiyonlarla mücadelede önemlidir, tehlikeli ve hayatı tehdit edici olabilir. Miyokard infarktüsünde (MI) de lökositler arterleri tıkayabilir ve iskemiye yol açar. Bu etkileşimin önemi nedeni ile sialil Lewis-X antijen yapısını taklit eden glikomimetikler olarak bilinen yeni maddeler araştırılmaktadır. MI geçiren hastalara bu ilaçların verilmesi ile selektin bölgeleri bloke edilir, lökositlerin damar duvarına bağlanması inhibe edilir ve iskemi olasılığı azaltılır (1,15).

#### ***Glikoprotein sentezindeki anomaliler***

Karbonhidrattan fakir glikoprotein sendromları (CDGSs) yeni tanımlanan, nadir görülen genetik hastalıklardır. Bütün hastalarda multisistem patolojiler görülür ve özellikle sinir sistemi ciddi bir şekilde tutulur. Sekretuar glikoproteinler, lizozomal enzimler ve membran glikoproteinlerinin karbonhidratlarındaki eksiklik ile karakterize dört farklı hastalık belirlenmişti. Tanı serum transferrin elektroforezi ile konur. CDGS'de transferrin az miktarda sialik asit içerir ve daha yavaş göçer. Bu hastalık grubundaki temel defekt N-bağlı oligosakkaritlerin sentezinde veya işleme sırasında görülebilir. GlcNAc ve mannozidaz II'deki defektler belirlenmiştir (16, 17).

Glukozidaz inhibitörleri : Bir çok bitki alkaloidi glukozidaz inhibitörüdür ve enzimlerin budanmasını inhibe ederler. Castanospermin glukozidaz I ve II'yi inhibe eder; Glc<sub>3</sub>Man<sub>9</sub>GlcNac<sub>2</sub>-protein'den glukoz ayrılmasını bloke eder. AIDS virüs zarf proteinleri gibi bir çok proteinler calnexin gibi şaperon proteinleri ile etkileşerek katlanmaya yardım ederler. Calnexin tek glukoz kalıntısı kalana dek budanan glikoprotein oligosakkaritlerine bağlanır. Castanospermin ile glukozun çıkarılması inhibe edilirse protein doğru olarak katlanamaz. Diğer bitki alkaloidleri kompleks oligosakkarit sentezi için gereken mannozidazları inhibe eder. Swainsonine mannozidaz II'yi inhibe eder ve sadece parsiyel kompleks zincir içeren oligosakkaritler oluşur (18).

I-hücre hastalığı (mukolipidosis II) ve pseudo-Hurler polidistrofi (mukolipidosis III) nadir görülen herediter hastalıklardır. Lizozomal enzimlerin lizozomlara hedeflenmesindeki eksikliğe bağlıdır. GlcNAc-1-P transferaz lizozomal enzimlerde hedefleyici sinyal (N-bağlı oligosakkaritler üzerindeki Man-6-P kalıntıları) bulunmaz ve hücrelerden salgılandıktan sonra lizozomlara gidemezler. Bu hastalardaki fibroblastlarda koyu inklüzyon cisimleri bulunur (I-cell). Lizozomlar sindirilemeyen maddelerle dolar ve bebeklikte ölüme yol açar (19).

### Glikoprotein yıkımındaki anomaliler

Glikoproteinlerin oligosakkaritleri lizozomlarda zincirlerdeki spesifik terminal şeker kalıntılarını uzaklaştıran exoglukozidazlar (endo-b-D-Nac-glikozaminidaz ve aspartil glikozaminidaz) tarafından yıkılır. Bu enzimlerin her biri için lizozomal enzim defektleri söz konusudur. Bu durumda dokularda ve idrarda hidrolize edilmemiş karbonhidrat parçaları birikir (20, 21).

### KAYNAKLAR

1. Elbein A. Complex Carbohydrates: Glycoproteins. In : Crowe L ed. Medical Biochemistry Bynes. Dominiczak Basildon, England: Mosby Publishing. 1999: 308-17.
2. Gahmberg CG, Tolvanen M. Why mammalian cell surface proteins are glycoproteins. Trends Biochem Sci 1996; 21: 308-11.
3. Biological roles of oligosaccharides: All of the theories are correct. Glycobiology 1993; 3: 97-130.
4. Kobata A. Structures and functions of the sugar chains of glycoproteins. Eur. J. Biochem 1992; 209: 483-501.
5. Kishino S, Miyazaki K. Separation methods for glycoprotein analysis and preparation. J Chromatogr B Biomed Sci Appl 1997; 699:371-81.
6. Hong M, Cassely A, Mechref Y, Novotny MV. Sugar-lectin interactions investigated through affinity capillary electrophoresis. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 2001; 752(2):207-16.
7. Herbert E. Endogenous lectins as cell surface transducers. Biosci Rep 2000; 20(4): 213-37.
8. Nelson DL, Michael MC. Carbohydrates and Glycobiology. In: Ryan M ed. Lehninger Principles of Biochemistry. United States of America: Wort Publishers. 2000: 293-324.
9. McEver RP, Moore KL, Cummings RD. Leucocyte trafficking mediated by selectin-carbohydrate interactions. J. Biol. Chem 1995; 270: 11, 025-11, 028.
10. Boren T, Normark S, Falk P. Helicobacter pylori: Molecular basis for host recognition and bacterial adherence. Trends. Microbial 1994; 2: 221-28.
11. Lennarz WJ: The Biochemistry of Glycoproteins and Proteoglycans. Plenum Press, 1980.
12. Opdenakker G, Rudd P, Ponting C, Dweck R. Concepts and principles glycobiology. FASEB J. 1993; 7: 1330-7.
13. Meynial-Salles I, Combes D. In vitro glycosylation of proteins : an enzymatic approach. J Biotechnol 1996; 46: 1-14.
14. Hedrick JL. Comparative structural and antigenic properties of zona pellucida glycoproteins. J Reprod Fertill Suppl 1996; 50: 9-17.
15. Hoke D, Mebius RE, Dybdal N, Dowbenko D, Gribling P, Kyle C, Baumhueter S, Watson SR. Selective modulation of the expression of L-selectin ligands by an immune response. Curr Biol, 1995; (6):670-8.
16. Parodi AJ. Reglucosylation of glycoproteins and quality control of glycoprotein folding in the endoplasmic reticulum of yeast cells. Bim Biophys Acta 1999; 1426: 287-95.
17. Krasnewich D, Gahl WA. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. Adv Pediatr 1997 ; 44 : 109-40.
18. Kaushal GP ; Elbein AD. Glycosidase inhibitors in study of glycoconjugates. Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock 72205. Methods Enzymol. 1994; 230 :316-29.
19. Glickman JN, Morton PA, Slot JW, Kornfeld S, Geuze HJ. The biogenesis of the MHC class II compartment in human I-cell disease B lymphoblasts. J Cell Biol. 1996; 132(5):769-85.
20. Schachter H, Jeaken J. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type II. Biochim Biophys Acta 1999 ; 1455(2-3) : 179-92.
21. Freeze HH. Disorders in protein glycosylation and potential therapy: Tip of an iceberg? J Pediatr. 1998; 133(5):593-600.