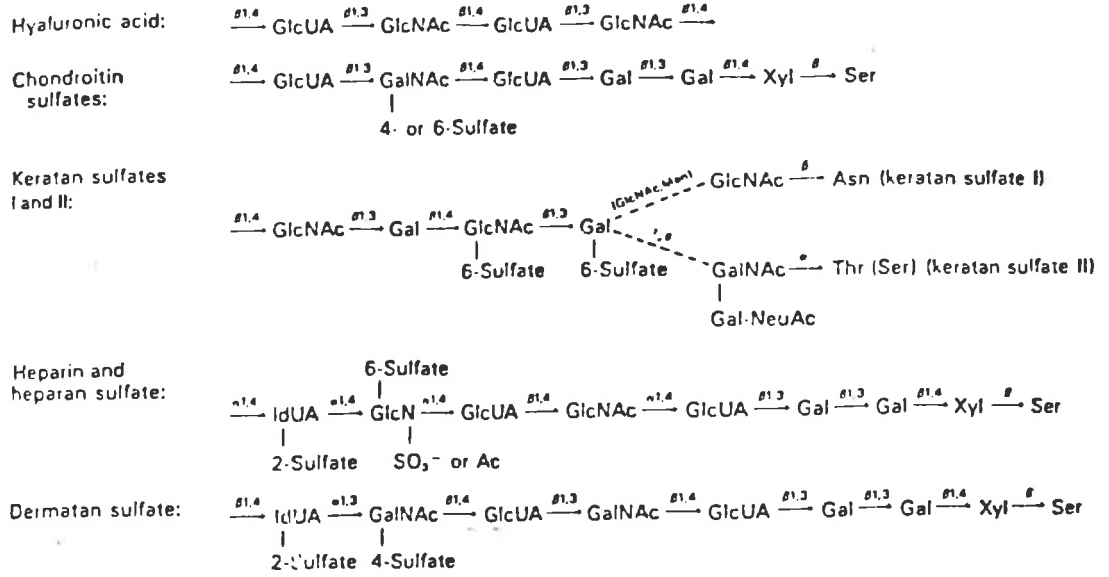


GLİKOZ AMİNOGLİKANLAR (GAG) (45, 46, 47, 48)

GAG'lar tekrarlayan disakkarit üniteleri taşıyan heteropolisakkaritlerdir. Yapılarında özgülleşmiş türev monosakkaritleri ve sülfatlanarak türevin türevi olmuş monosakkaritleri içerirler. Bunlar glukuronik asit (Glc-UA), iduronik asit (IdUA), N-asetil galaktoz amin (Glc-NAC) veya N-asetil glukozamin (Glc-NAC) sülfatlı bileşiklerdir. GAG'ların yapılarına ait bilgiler aşağıdaki Tablo-2 ve Şekil-4'te özetlenerek verilmiştir.

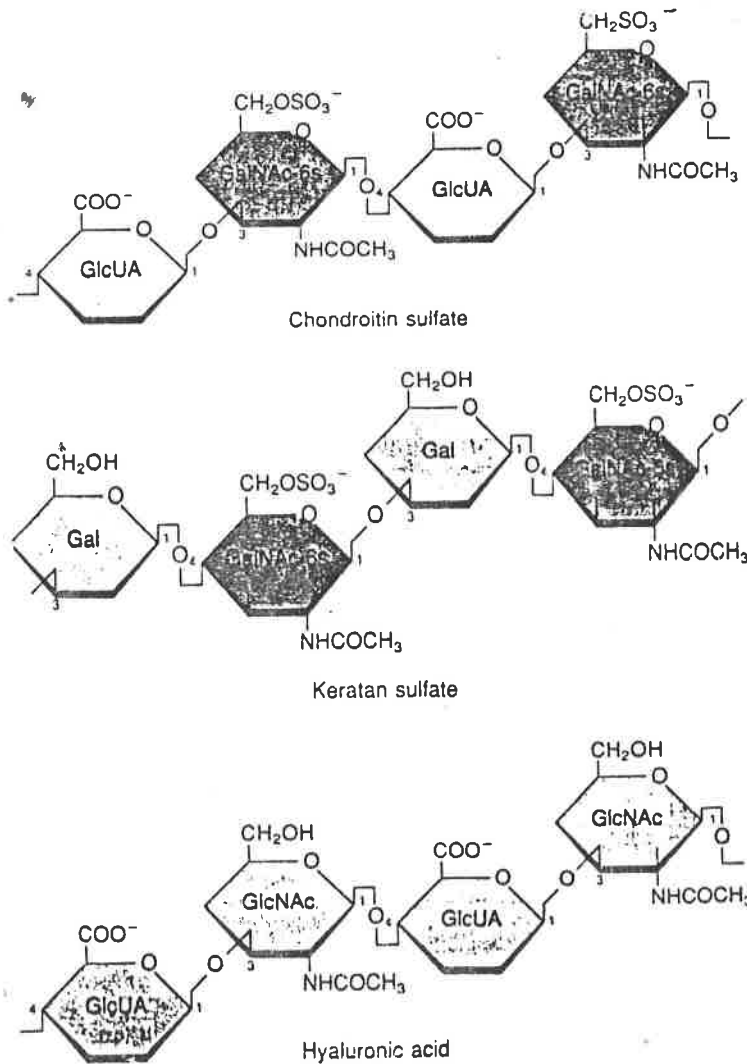
Tablo-2 Glikozaminoglikonların bileşimi, özellikleri ve Dağılımı

GAG (Molekül Ağırlığı)	Amino Şeker	Üronik Asit	Sülfata Bağlanma Şekli	Dokulara Dağılımı
Hyaluronat (4-80 x 10 ⁶)	D-Glukozamin	D-Glukuronat	Hiçbiri	Bağ dokusu, kıkırdak, eklem sıvısı, camsı cisim, Göbek kordunu
Kondroitin Sülfat (5000-50000)	D-Galaktozamin	D-Glukuronat	Galaktozaminde 4. veya 6. Karbon	Kıkırdak, kemik, deri, kornea, kan damarı duvarı
Dermatan Sülfat (15000-40000)	D-Galaktozamin	L-İduronat D-Glukuronat	Galaktozaminde 4. Karbon; iduro- nat da 2. karbon	Deri, kalp kapakçığı, tendon, kan damar duvarı
Keratan Sülfat (4000-19000)	D-Glukozamin	D-Galaktoz	Her iki karbonhidratta 6. Karbon	Kıkırdak kornea, İntervertebral disk
Heparan sülfat (10 ⁴ - 10 ⁵)	D-Glukozamin	D-Glukuronat (major) L- İduronat (minor)	Glukozaminde 6. Karbon; İduronat da 2. Karbon	Akciğer, kan damar duvarı birçok hücre yüzeyi
Heparin (10 ³ -10 ⁶)	D-Glukozamin	L-İduronat (major) D-Glukuronat (minor)	İduronat da 2. Karbon Glukozaminde 6. Karbon	Akciğer, karaciğer, deri, intestinal mukoza (mast hücreler)



Şekil: 4- GAG'ların yapıları.

Proteinlere bağlanma yeri olarak sonlarında Gal-Gal-Ksiloz yapısı mevcuttur. 100-1000 disakkarit birimi düz zincir halinde biraraya gelecek dallanmamış yapıyı oluşturur. GAG'larda disakkarit üniteleri aminoşekerlerden ve genellikle D-galaktozamin



Şekil: 5- Tekrarlayan bazı GAG yapıları.

den oluşmuştur. Keratan sülfat ise uronik asit içerir. Hiyaluronik asit hariç hepsi O-sülfat bileşikleri içerir ve hepsi proteinle kovalent bağlar yapabilir (Şekil-5).

GAG'lar polianyonik olduklarından Na^+ ve K^+ gibi kation ve polikationları bağlarlar. Bu özellik ozmotik basınç aracılığı ile ekstraselüler matrikste suyun çekilmesine ve ortamın turgorunun sağlanmasına katkıda

bulunur. GAG'lar jel formunda büyük moleküllerin geçişini kısıtlayan, ancak ufak moleküllerin diffüzyonuna mücade eden bir süzgeç vazifesi görürler. Hücre migrasyonunda (hiyaluronik asit) ağırlık taşınmasında, kartilajın sıkışabilmesinde (hiyaluronik asit, kondroitin sülfat), korneal transparanlıkta (keratan sülfat , dermatan sülfat), sklerada yapısal rol oynarlar.

Hiyaluronik asit, tümör hücrelerinin ekstrasellüler matrikse migrasyonunda önemli rol alır. Tümör hücreleri GAG'ların sentezini arttırmak için fibroblastları uyabilmektedir.

Dermatan sülfat, plazmanın düşük dansiteli lipoproteinlerini bağlar. Aterosklerotik plağın oluşumunda önemli rol oynar.

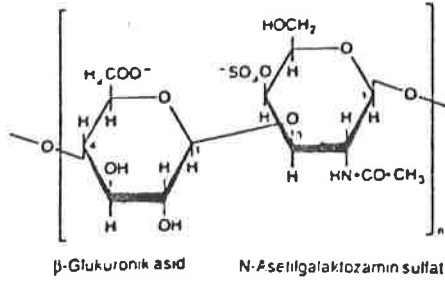
GAG yıkımı sırasında veya metabolizmasındaki bir kademede lizozomal enzimlerdeki bir eksiklik sonucu bunların substratı olan GAG'lar birikir. Kalıtsal enzim eksikliği sonucu GAG'ların yıkılmaması (mukopolisakkarit) ile gelişen hastalık tablolarına mukopolisakkaridozlar denir. Olayın şiddetine göre organlarda büyüme, kemik yapıda bozulma, cilt ve diğer dokular ile ilgili bozukluklar ve zeka geriliği görülebilir. Mukopolisakkaridozlar ile ilgili bilgiler aşağıdaki Tablo-3'te verilmiştir.

Tablo:3- Mukopolisakkaridozlar, mukolipidozlar ve ilişkili bozukluklarda biyokimyasal kusurlar ve diagnostik testler.

İsim	Değişik İsimleme	Enzimatik Kusur	Üriner Metabolitler
Mukopolisakkaridozlar Huzler, Scheie, Hurler/Scheie	MPS I	α Liduronidaz	DS, HS
Hunter	MPS II	Iduronat Sulfataz	DS, HS
Sanfilippo A	MPS III A	HS N-Sulfataz (sulfamidaz)	HS (+)
Sanfilippo B	MPS III B	α - N- asetil glukozaminidaz	HS
Sanfilippo C	MPS III C	Asetiltransferaz	HS
Morquio	MPS IV	N-asetil galaktozamin 6-sulfataz	KS
Morquio-benzeri	Hiçbiri	β -galaktozidoz	KS
Morateaux-Lamy	MPS VI	N asetil galaktozamin 4-sulfataz (aril sulfataz B)	DS
β -glukuronidaz yetm.	MPS VII	β -glukuronidaz	DS, HS (+)
İsimlenmemiş bozukluk	MPS VIII	N-asetil glukozamin 6 - sulfataz	HS, KS,

DS: Dermatan Sülfat
 HS: Heparan Sülfat
 KS: Keratan Sülfat

GAG'lar tekrarlayan disakkarit ünitelerine göre en az yedi ayrı yapı oluştururlar. Bunlar kondroitin sülfat, dermatan sülfat, heparin, heparan sülfat, hiyaluronik asit, keratan sülfat I ve II.

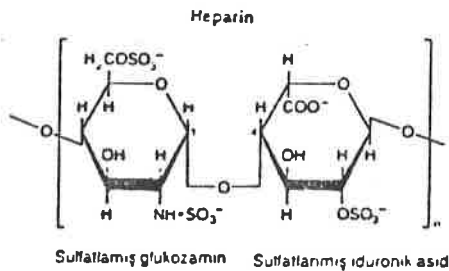


Şekil-6- Kondroitin 4 sülfat.

Hiyaluronik asit ile, 2 bağlantı proteini yardımı ile sıkıca birleşerek bağ dokusunda büyük agregatlar oluşturur (Şekil 6).

Dermatan Sülfat: Başlıca deride, az miktarda kemik ve gözün sklerasında bulunur. Yapısal olarak kondroitin sülfat ve heparan sülfatı andırır. Arterial düz kas hücreleri tarafından sentezlenen temel GAG'dır.

Keratan Sülfat I ve II: Şekil-4'te gösterildiği gibi Glc-NAc'nın ve arasıra Gal'in 6. konumuna bağlı sülfatlar içerirler. Tip I, korneada bol miktarda bulunur. Tip II ise hiyaluronik asite bağlı kondroitin sülfat ile birlikte gevşek bağ dokusunda, kıkırdak ve kemikte bulunur.



Şekil: 7- Heparin.

Kondroitin Sülfatlar: (4'=A, 6'=C) Kıkırdığın önemli bileşenidir (Şekil-6). Sülfat kalıntıları kısmen Ca^{++} ve kısmen de Na^+ bağlar. Korneada, gevşek bağ dokusunda, endokondral kemiğin kalsifikasyon bölgelerinde, nöronların yapısında bulunur.

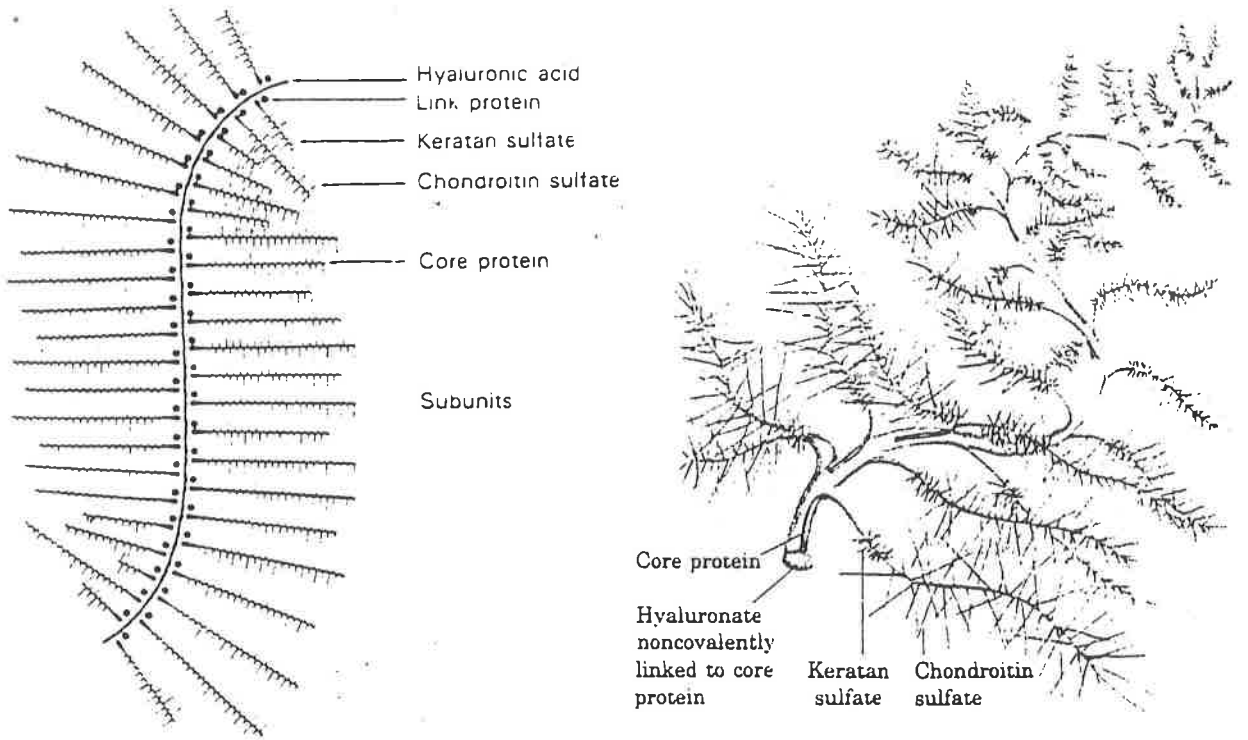
Heparin: Birçok hücre yüzeyinde bulunur. Mast hücrelerinin hücre içi bileşimidir. Ayrıca karaciğer, akciğer ve ciltte bulunur. Önemli bir antikoagülandır. Tekrarlayan disakkarit, glukozamin (GlcN) ve 2 üronik asitten herhangi birini içerir (Şekil-7). Faktör 9 ve 11 ile bağlanır fakat en önemli etkileşimi plazma

antitrombin III'ün lizin kalıntılarına bağlanarak trombini inaktive etme yeteneğini arttırmasıdır. Heparin kapiller duvarda mevcut lipoprotein lipaza bağlanarak dolaşıma salınmasına sebep olur.

Heparan Sülfat: Ekstrasellüler yerleşir. Hücrelerin plazma membranı ile ilişkilidir. Bunlar reseptör gibi davranır ve hücrenin büyümesinin başlatılmasında, hücreden hücreye haberleşmede katkıda bulunurlar.

PROTEOGLİKANLAR:

Bir veya daha fazla GAG ile proteinlerinin bir araya gelerek oluşturduğu yapıya proteoglikanlar denir. Bu çok büyük polianyonlar suya ve katyonlara bağlanarak bağ dokusunun temel maddesini oluştururlar. Proteoglikanlar hücrenin yüzeyinde ve içinde bulunurlar (18, 47). Proteoglikanlar çekirdek proteinine (core-protein) kovalent olarak bağlanmış keratan sülfat, kondroitin sülfat, hiyaluronik asit ve GAG zincirinden oluşmuş yapılardır (Şekil-8) (46, 47, 48).



Şekil-8- Kıkırdak proteoglikanının şematik gösterimi. Proteoglikan agregatı.