

Karbonhidratlar ve Glikobiyoloji

Prof. Dr. Bektaş TEPE

Biyokimya

Bölüm 7



Karbonhidratlar ve Glikobiyoloji

- Karbonhidratlar, yeryüzündeki en bol biyomoleküller arasında yer alır ve fotosentezle her yıl çok büyük miktarlarda üretilir.
- Şeker ve nişasta birçok bölgede temel besin kaynaklarıdır; karbonhidratların oksidasyonu çoğu fotosentetik olmayan hücrede başlıca enerji sağlayan yollardan biridir.
- Karbonhidrat polimerleri hücre duvarlarında yapısal ve koruyucu görevler üstlenirken, bazıları eklemlerde kayganlaştırıcı özellik gösterir.
- Hücre yüzeyindeki karbonhidratlar, hücrelerin birbirini ve diğer molekülleri tanımasına katkıda bulunur.



Karbonhidratların Yapısal Özellikleri

- Karbonhidratlar poli-hidroksi aldehit veya keton yapısında olabilir ya da hidroliz edildiğinde bu tür bileşikleri oluşturabilir.
- Karbonhidratların çoğu yaklaşık olarak $(CH_2O)_n$ ampirik formülüne uysa da bazıları azot, fosfor veya kükürt de içerir.
- Karbonhidratlar başlıca monosakkaritler, oligosakkaritler ve polisakkaritler olmak üzere üç temel sınıfa ayrılır.
- Bu sınıflandırma, molekülün içerdiği şeker birimlerinin sayısına dayanır.





Monosakkaritler, Oligosakkaritler ve Polisakkaritler

- Monosakkaritler tek bir poli-hidroksi aldehit veya keton biriminden oluşan en basit karbonhidratlardır.
- Oligosakkaritler, glikozidik bağlarla birbirine bağlanmış kısa monosakkarit zincirlerinden oluşur.
- Disakkaritler iki monosakkarit birimi içerir; sükroz, glikoz ve fruktozdan oluşan yaygın bir örnektir.
- Polisakkaritler yüzlerce veya binlerce monosakkarit birimi içerebilir ve doğrusal ya da dallanmış yapıda bulunabilir.





Polisakkaritlerin Yapı ve İşlev Çeşitliliği

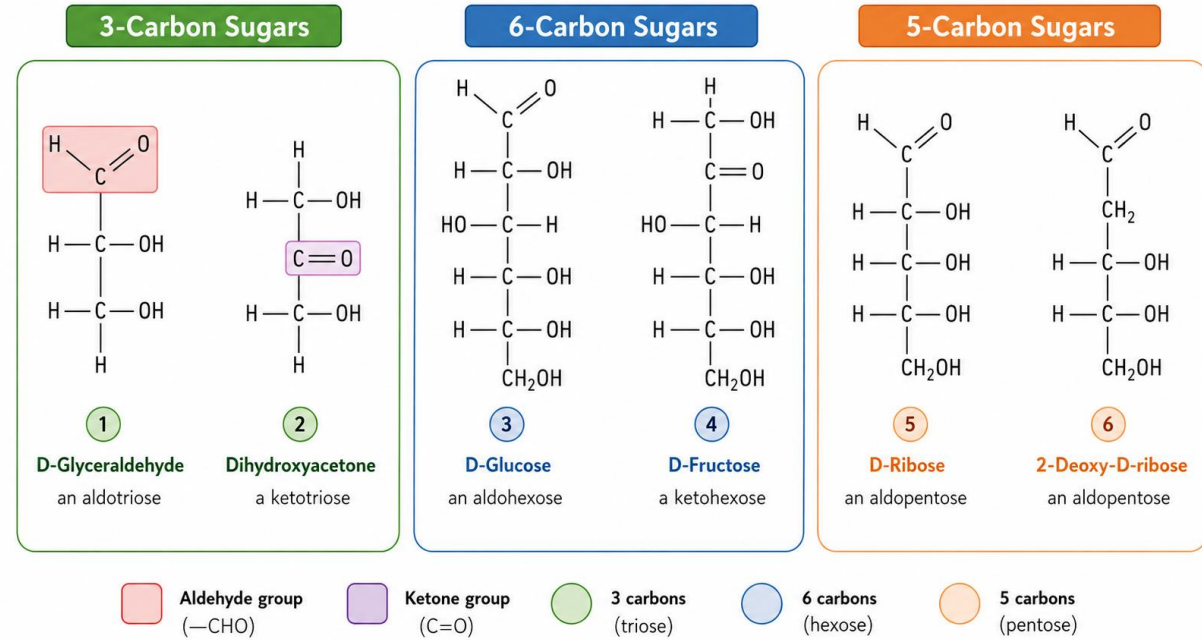
- Selüloz gibi bazı polisakkaritler doğrusal zincirlerden, glikojen gibi bazıları ise dallanmış zincirlerden oluşur.
- Selüloz ve glikojenin her ikisi de tekrarlayan D-glikoz birimlerinden meydana gelir.
- Buna karşın glikozidik bağlarının tipi farklı olduğundan bu iki polisakkarit belirgin biçimde farklı özelliklere ve biyolojik rollere sahiptir.
- Hücrelerdeki oligosakkaritlerin çoğu serbest halde bulunmaz; lipit veya proteinlere bağlanarak glikokonjugatları oluşturur.





Monosakkaritlerin Temel Yapısı

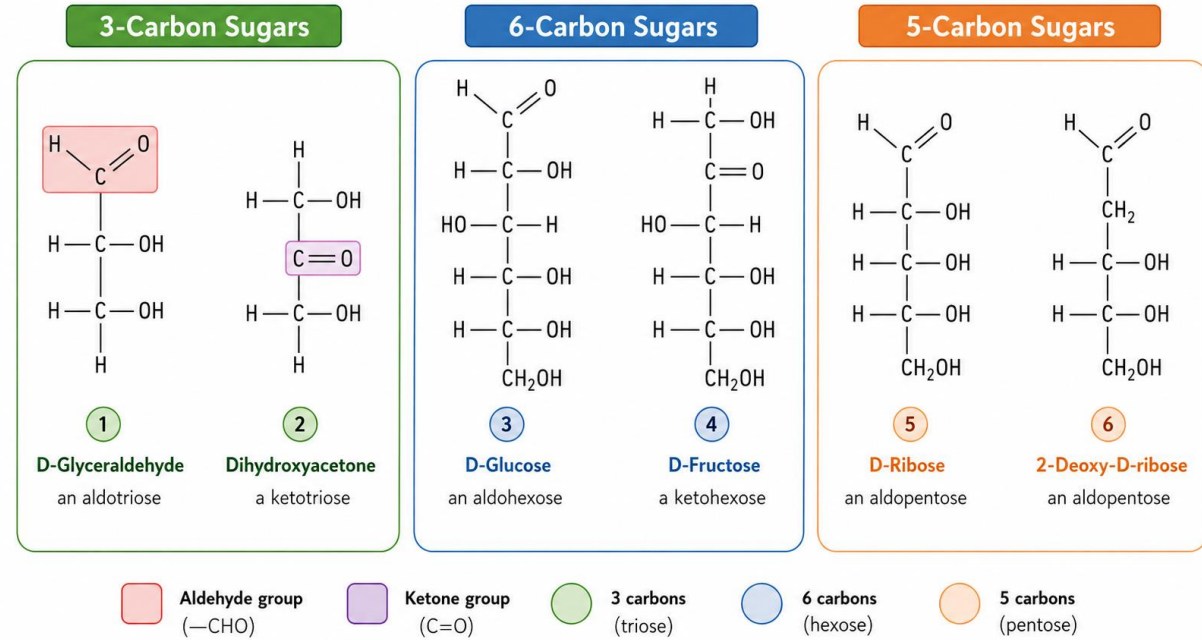
- Monosakkaritler iki veya daha fazla hidroksil grubu içeren aldehit ya da keton yapısındaki bileşiklerdir.
- En basit monosakkaritler üç karbonlu gliseraldehit ve dihidroksiasetondur.
- Glikoz ve fruktoz altı karbonlu, riboz ve 2-deoksi-D-riboz ise beş karbonlu yaygın monosakkarit örnekleridir.
- Yandaki figürde farklı karbon sayılarına ve karbonil gruplarına sahip temsili monosakkaritler gösterilmektedir.





Aldozlar ve Ketozlar

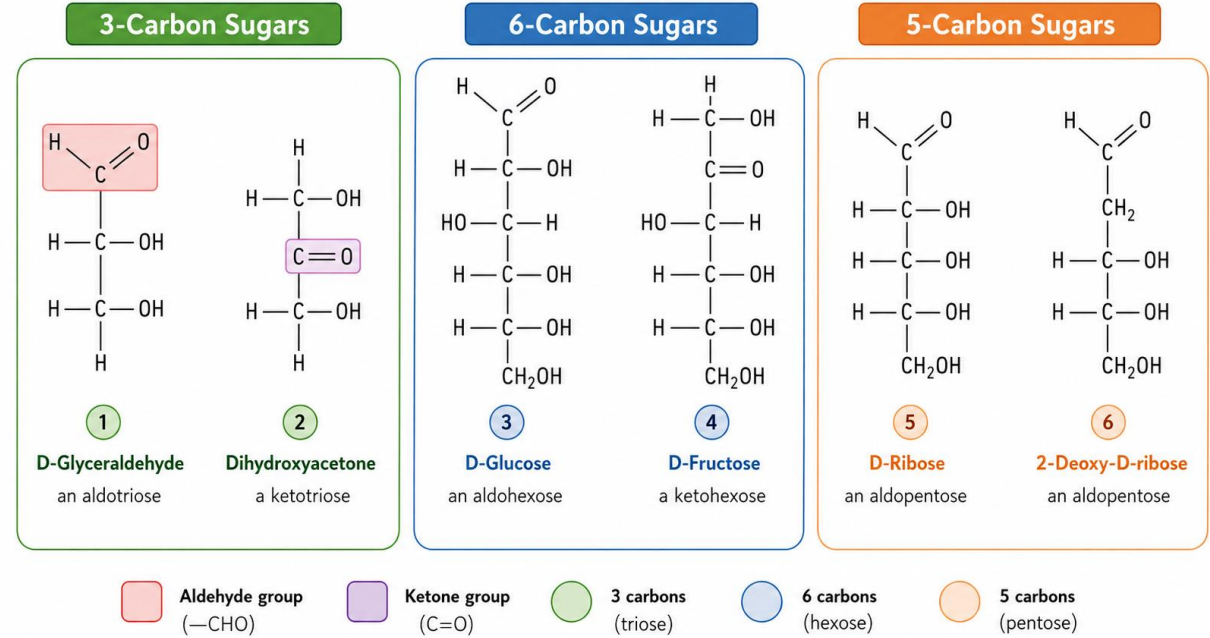
- Monosakkaritler renksiz, kristal yapılı, suda kolay çözünen ve polar olmayan çözücülerde çözünmeyen katılardır.
- Karbonil grubu karbon zincirinin ucundaysa monosakkarit aldoz, başka bir konumdaysa ketoz olarak adlandırılır.
- Gliseraldehit bir aldotrioz, dihidroksiaseton ise bir ketotriozdur.
- Karbon sayısına göre monosakkaritler trioz, tetroz, pentoz, heksoz ve heptoz gibi gruplara ayrılır.





Yaygın Aldoz ve Ketozlar

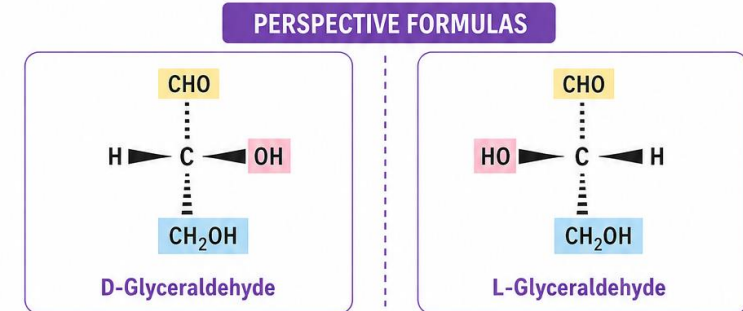
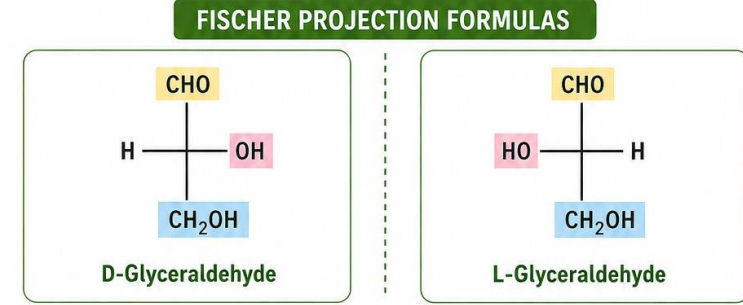
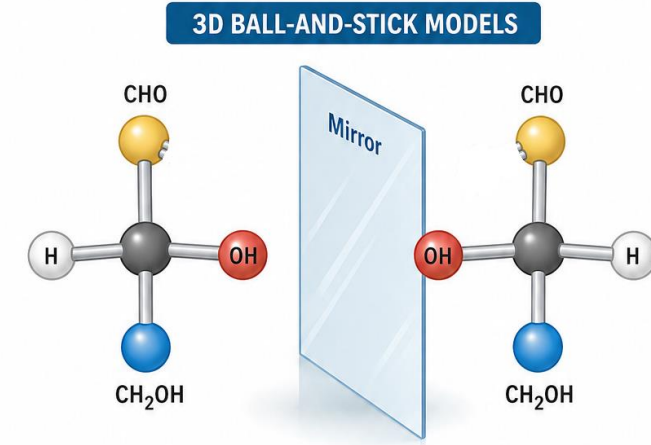
- Aldotetrozlar ve ketotetrozlardan başlayarak karbon sayısındaki artış, monosakkarit çeşitliliğini artırır.
- Heksozlardan D-glikoz ve ketoheksozlardan D-fruktoz doğada en yaygın monosakkaritler arasındadır.
- Riboz ve 2-deoksi-D-riboz ise nükleotitlerin ve nükleik asitlerin önemli bileşenleridir.
- Yandaki figürde trioz, pentoz ve heksoz örneklerinin yapısal farklılıkları karşılaştırmalı olarak sunulmaktadır.





Monosakkaritlerde Asimetrik Karbon Merkezleri

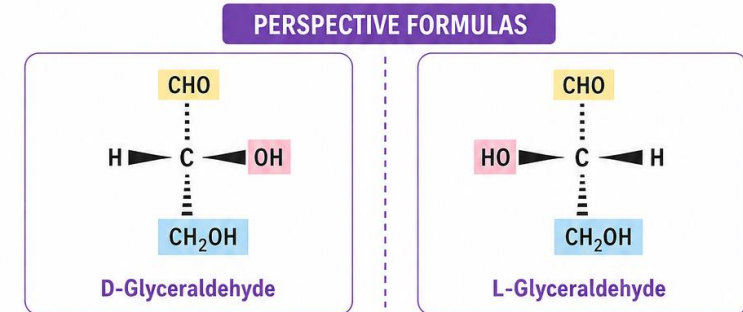
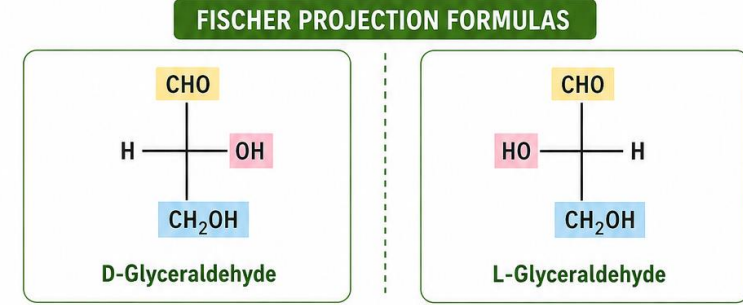
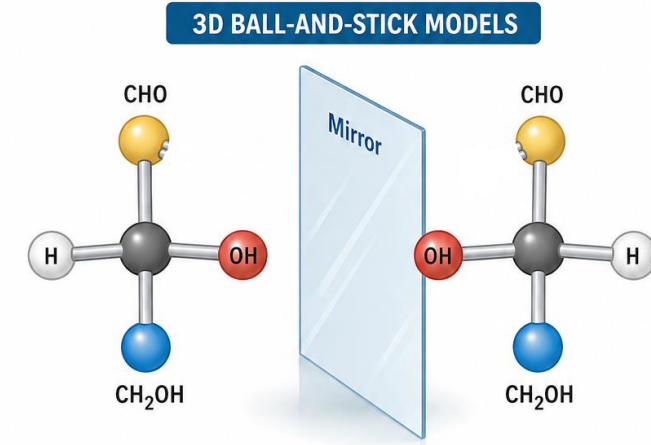
- Dihidroksiaseton dışındaki monosakkaritler bir veya daha fazla asimetrik, yani kiral karbon atomu içerir.
- Kiral merkezlerin varlığı, aynı molekülün optikçe aktif farklı izomerik biçimlerde bulunmasını sağlar.
- Gliseraldehit tek bir kiral merkeze sahip olduğundan iki enantiyomer halinde bulunur.
- Yandaki figürde D- ve L-gliseraldehitin ayna görüntüsü ilişkisi ve farklı gösterim biçimleri verilmektedir.





Fischer Projeksiyonları ve D/L Gösterimi

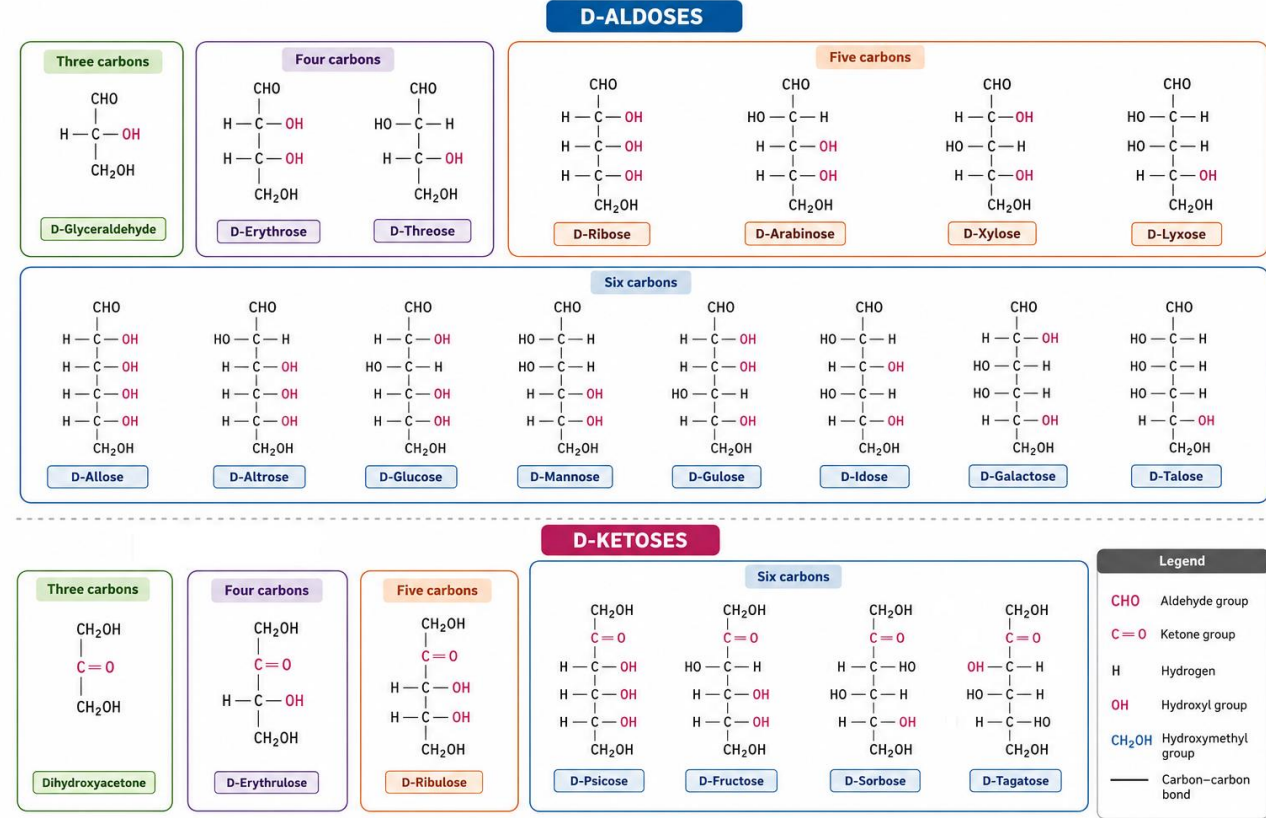
- Üç boyutlu şeker yapılarının düzlem üzerinde gösterilmesinde Fischer projeksiyonlarından yararlanır.
- Fischer projeksiyonunda yatay bağlar okuyucuya doğru, dikey bağlar ise kâğıt düzleminin arkasına doğru uzanır.
- Gliseraldehitin iki enantiyomerinden biri geleneksel olarak D, diğeri ise L izomeri olarak tanımlanır.
- Yandaki figürde gliseraldehit enantiyomerleri top-çubuk modeli, Fischer projeksiyonu ve perspektif formüllerle gösterilmektedir.





Aldoz ve Ketozların Stereoizomerleri

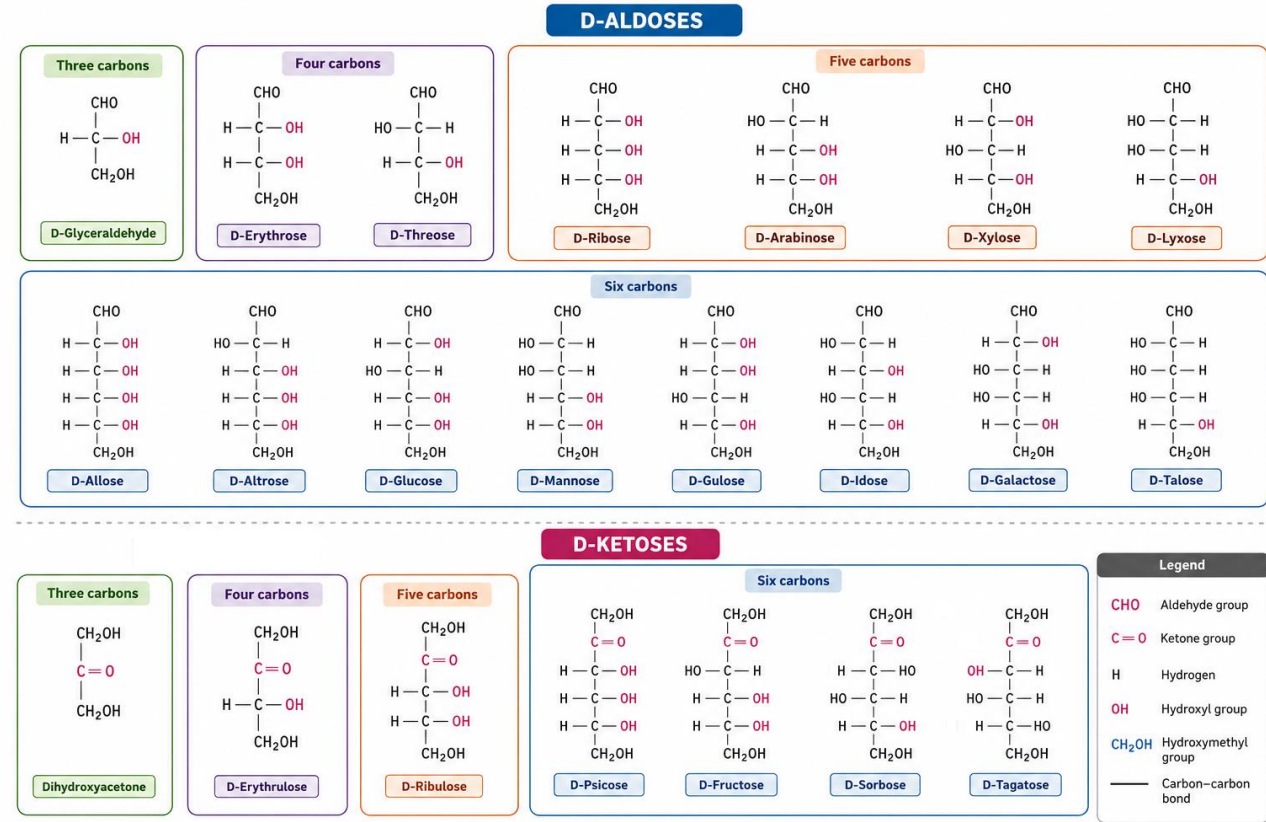
- Bir monosakkaritte kiral karbon sayısı arttıkça mümkün olan stereoizomerlerin sayısı da artar.
- Genel olarak 'n' kiral merkeze sahip bir molekülün 2^n stereoizomeri bulunabilir.
- D ve L tanımlaması, karbonil karbonundan en uzaktaki kiral karbonun konfigürasyonuna göre yapılır.
- Yandaki figürde üç ile altı karbonlu D-aldoz ve D-ketozların Fischer projeksiyonları gösterilmektedir.





D ve L Monosakkaritlerin Sınıflandırılması

- Referans kiral merkezinin konfigürasyonu D-gliseraldehitle aynı olan şekerler D, L-gliseraldehitle aynı olanlar L izomeri olarak adlandırılır.
- Heksozların 16 aldoz stereoizomerinin sekizi D, sekizi ise L formundadır.
- Doğada bulunan heksozların çoğu D izomerleri şeklindedir.
- Yandaki figürde D-aldoz ve D-ketozların karbon sayısına bağlı stereoizomer çeşitliliği ayrıntılı olarak sunulmaktadır.

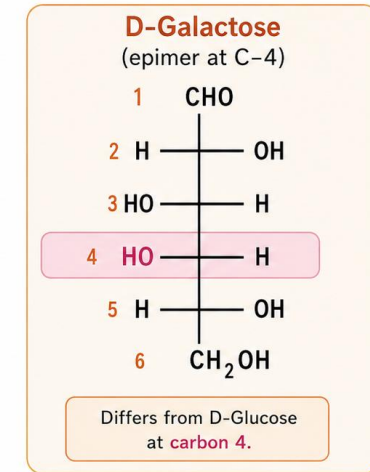
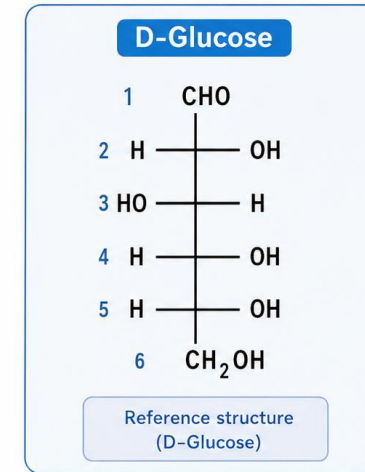
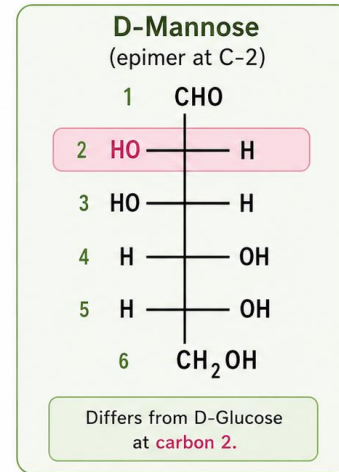




Monosakkaritlerde Epimerler

- Yalnızca tek bir kiral karbonun konfigürasyonu bakımından farklı olan iki şeker epimer olarak adlandırılır.
- D-glikoz ile D-mannoz C-2 karbonunda, D-glikoz ile D-galaktoz ise C-4 karbonunda birbirinin epimeridir.
- Ketopentoz ve ketoheksozların adlandırılmasında karşılık gelen şeker adlarının kullanıldığı örnekler bulunur.
- Yandaki figürde D-glikozun D-mannoz ve D-galaktoz ile epimer ilişkisi gösterilmektedir.

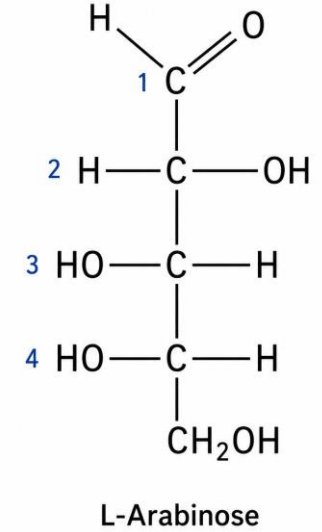
Epimers of D-Glucose





Doğada Bulunan L Şekerler

- Şekerlerin bazıları doğada L formunda bulunabilir.
- L-arabinoz, doğada bulunan L şekerlere örnek olarak verilir.
- Bazı glikokonjugatlarda bulunan şeker türevlerinin de L izomerlerine rastlanır.
- L-arabinozun Fischer projeksiyonu bu yapıya örnek olarak verilebilir.

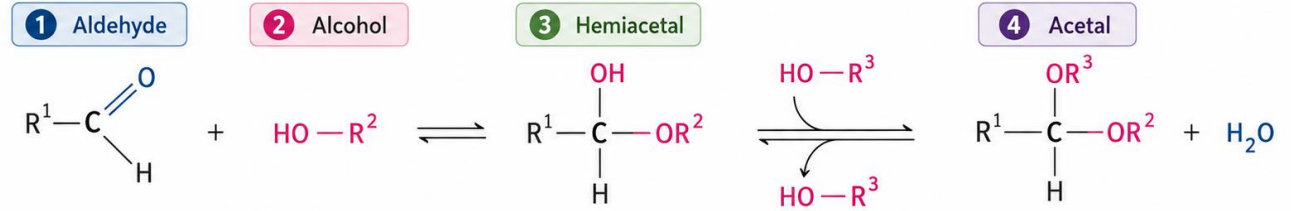




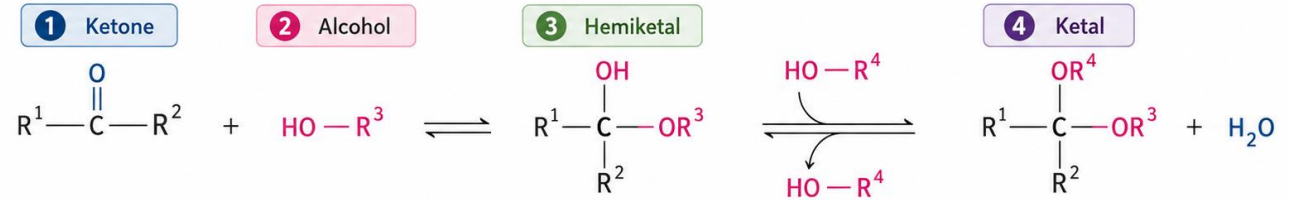
Monosakkaritlerin Halkalı Yapıya Geçişi

- Beş veya daha fazla karbon içeren aldotetroz dışındaki aldozlar ve monosakkaritler sulu çözeltide çoğunlukla halkalı yapıda bulunur.
- Halka oluşurken karbonil grubu, aynı zincirdeki bir hidroksil grubuyla kovalent bağ oluşturur.
- Aldehit ile alkolün tepkimesi hemiasetal, keton ile alkolün tepkimesi ise hemiketal oluşturur.
- Yandaki figürde hemiasetal ve hemiketal oluşumunun genel reaksiyonları gösterilmektedir.

FROM ALDEHYDES: HEMIACETAL AND ACETAL FORMATION



FROM KETONES: HEMIKETAL AND KETAL FORMATION

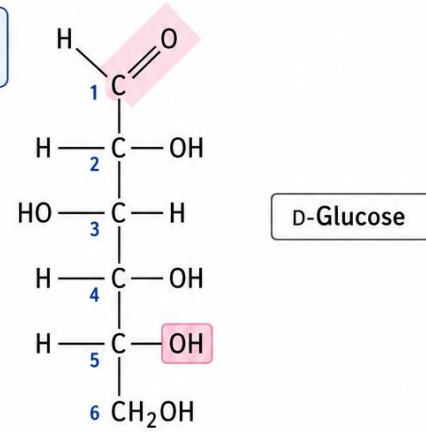




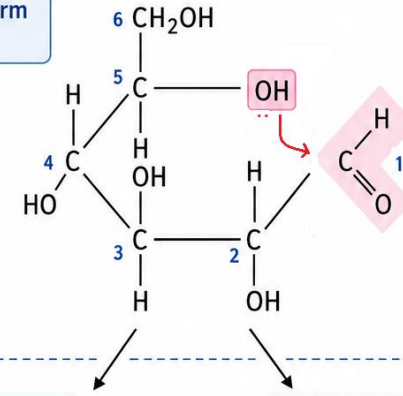
D-Glikozun Halkalı Formlarının Oluşumu

- D-glikozda C-1 ile C-5 arasındaki reaksiyon sonucunda altı üyeli halkalı bir hemiasetal oluşur.
- Halka oluşumu sırasında C-1 karbonu yeni bir asimetric merkez haline gelir ve iki stereoizomer ortaya çıkar.
- Bu iki yapı α -D-glukopiranoz ve β -D-glukopiranoz olarak adlandırılır.
- Yandaki figürde doğrusal D-glikozdan α ve β halkalı formların oluşumu gösterilmektedir.

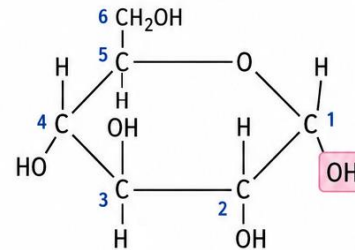
1 Linear form of D-Glucose (Fischer projection)



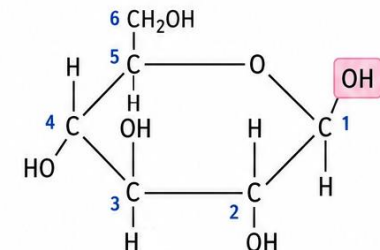
2 Ring closure to form hemiacetal



3a α -D-Glucopyranose



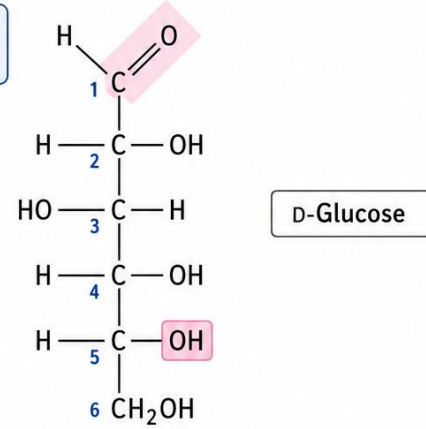
3b β -D-Glucopyranose



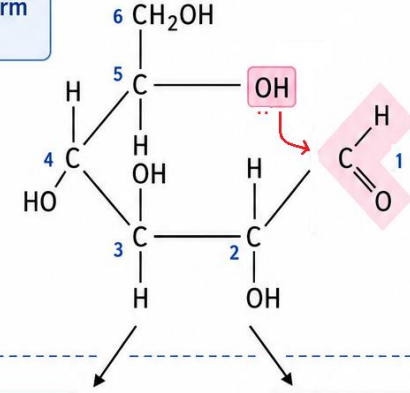
Anomerik Karbon ve α/β Anomerleri

- Halkalı monosakkaritlerde yalnızca anomerik karbonun konfigürasyonu bakımından farklı olan izomerler anomer olarak adlandırılır.
- α ve β anomerlerinin birbirine dönüşmesi mutarotasyon olarak adlandırılır.
- D-glikoz çözeltisi dengeye ulaştığında yaklaşık üçte bir α -D-glikoz ve üçte iki β -D-glikoz içerir.
- Yandaki figürde α ve β anomerlerinin oluşumu ve birbirlerine dönüşümü gösterilmektedir.

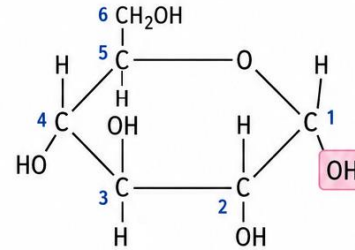
1 Linear form of D-Glucose (Fischer projection)



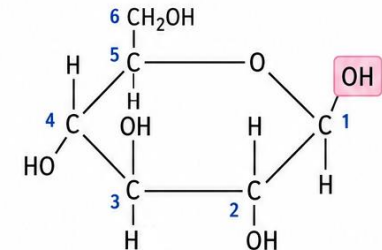
2 Ring closure to form hemiacetal



3a α -D-Glucopyranose



3b β -D-Glucopyranose





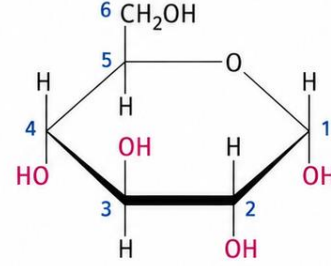
Piranoz ve Furanoz Halkaları

- Altı üyeli şeker halkaları pirana benzedikleri için piranoz, beş üyeli halkalar ise furana benzedikleri için furanoz olarak adlandırılır.
- Aldoheksozlarda altı üyeli aldopiranoz halkası baskınken, yalnızca beş veya daha az karbonlu aldozlar furanoz halkaları oluşturabilir.
- Ketoheksozlar sulu çözeltide hem piranoz hem de furanoz halkaları oluşturabilir.
- Yandaki figürde D-glikozun piranoz ve D-fruktozun furanoz formlarının Haworth perspektifleri gösterilmektedir.

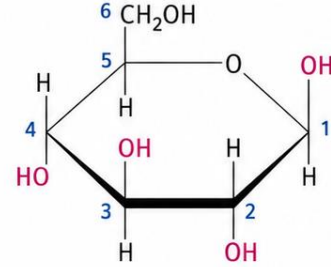
CYCLIC FORMS OF D-GLUCOSE AND D-FRUCTOSE

Pyranose forms (six-membered rings)

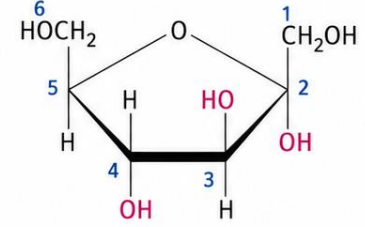
α -D-Glucopyranose



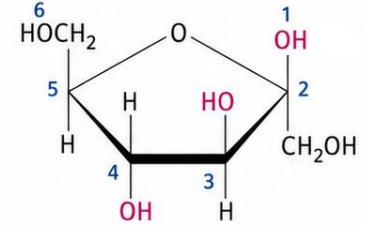
β -D-Glucopyranose



α -D-Fructofuranose

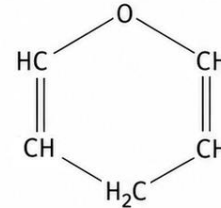


β -D-Fructofuranose

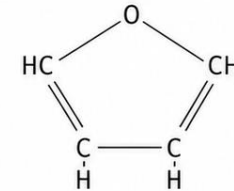


Ring types

Pyran (six-membered ring)



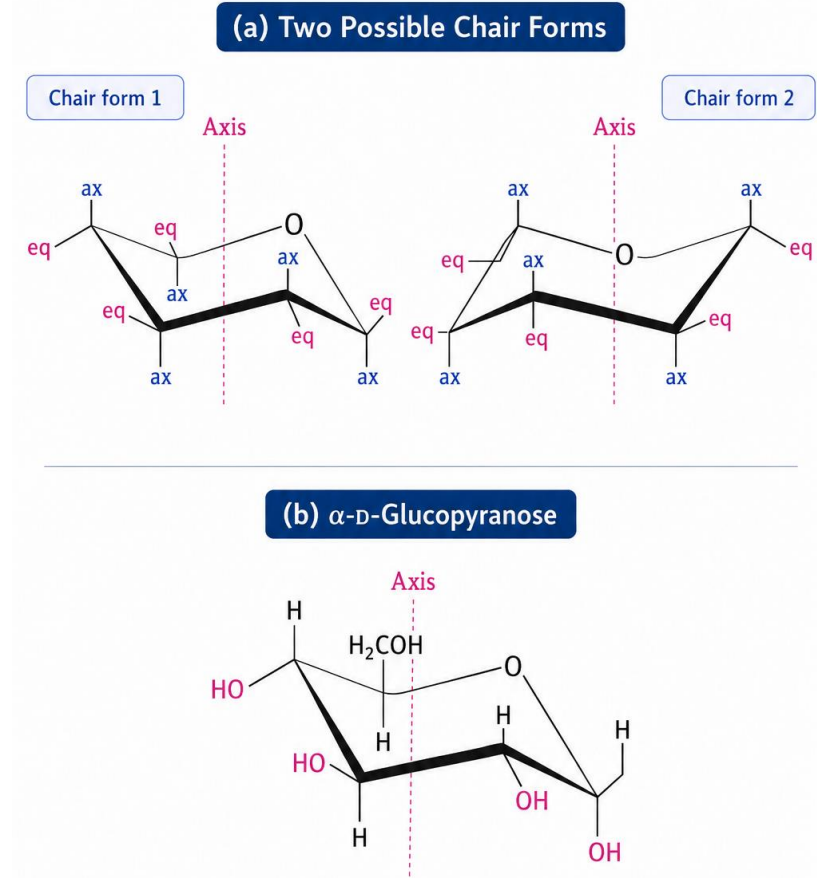
Furan (five-membered ring)





Haworth Perspektifi ve Halka Konformasyonu

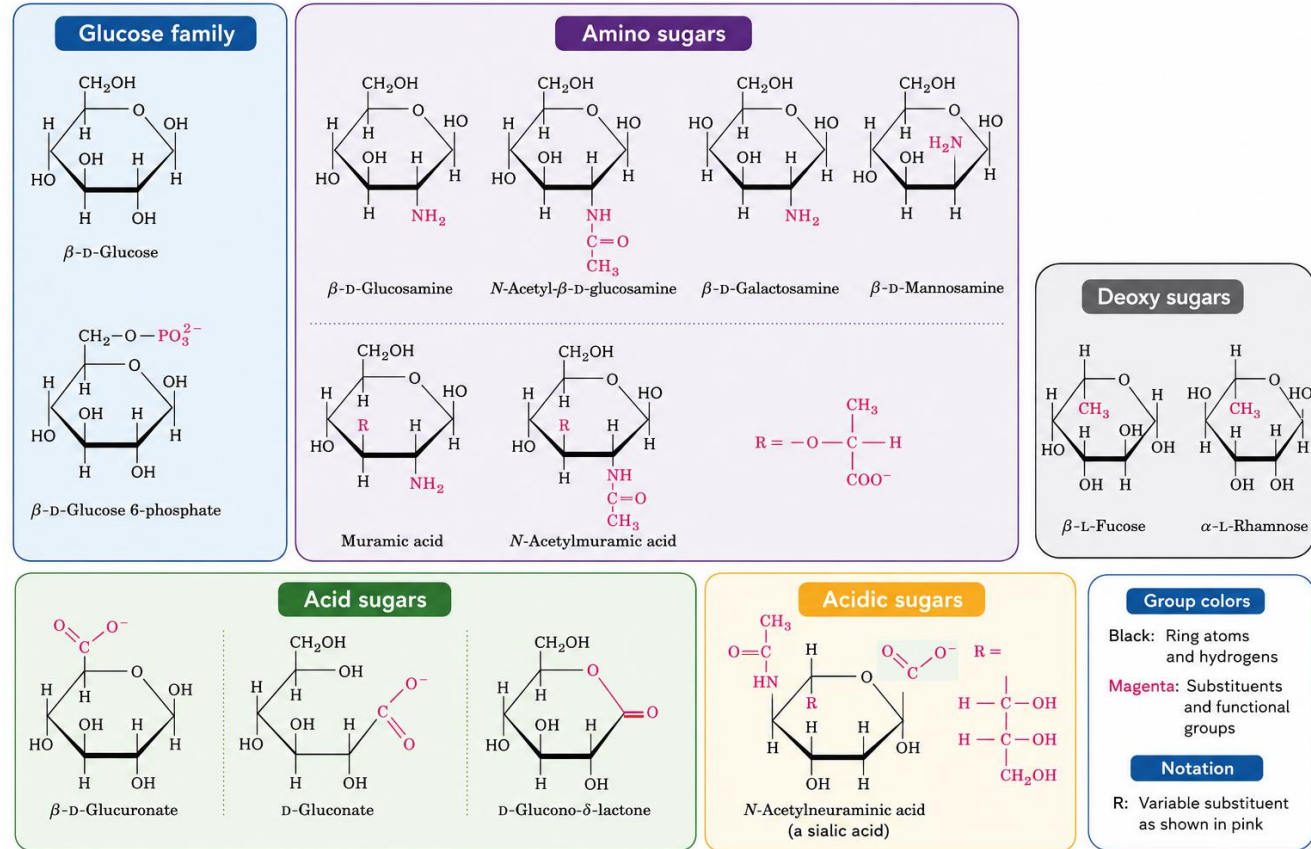
- Haworth perspektifleri monosakkaritlerin halkalı yapılarındaki stereokimiyayı göstermek için yaygın olarak kullanılır.
- Altı üyeli piranoz halkası gerçekte düzlemsel değildir ve iki farklı sandalye konformasyonuna sahip olabilir.
- Halka üzerindeki gruplar eksenel veya ekvatoryal konumlarda bulunabilir.
- Yandaki figürde piranoz halkasının iki sandalye konformasyonu ve α -D-glukopiranozun tercih edilen konformasyonu gösterilmektedir.





Heksoz Türevleri ve Amino Şekerler

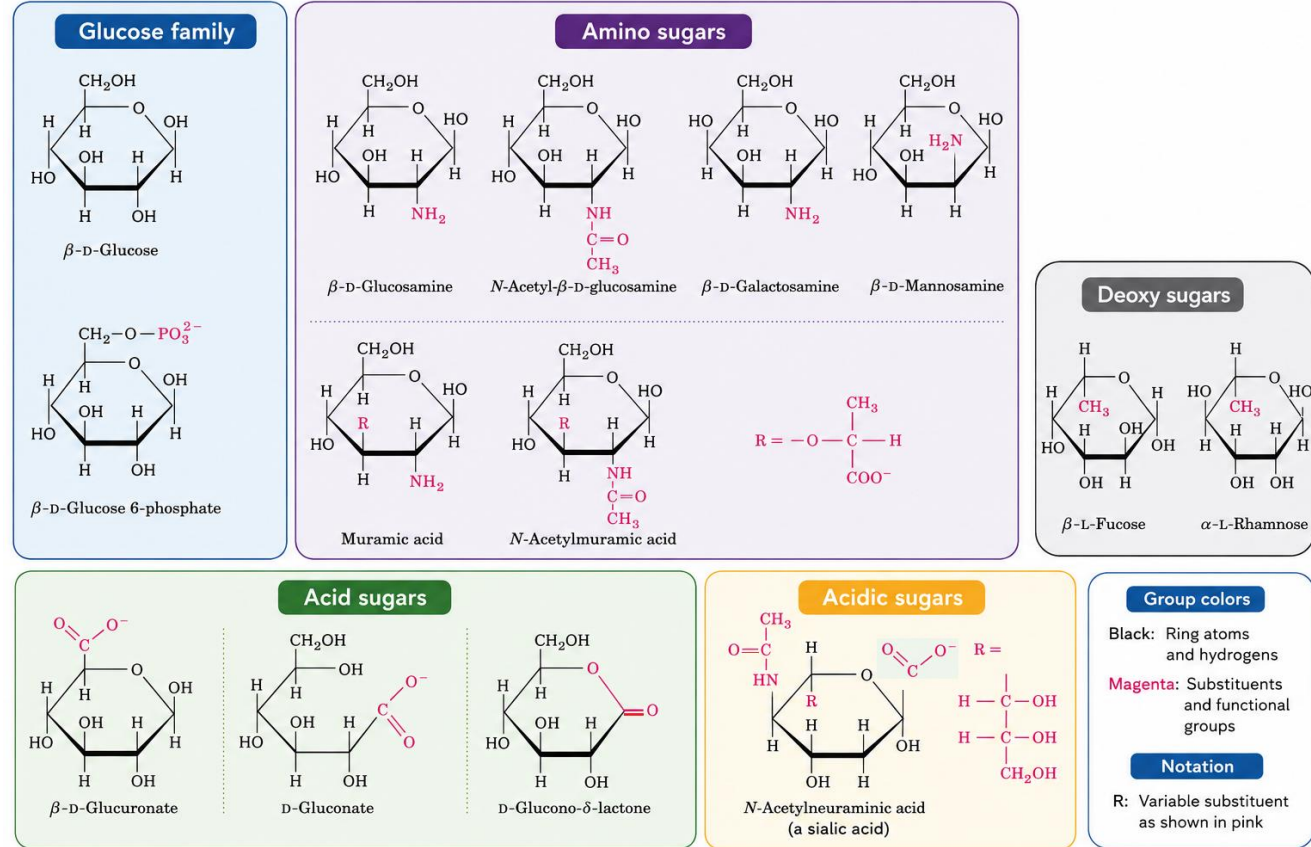
- Glikoz, galaktoz ve mannoz gibi basit heksozların yanında çeşitli şeker türevleri de bulunur.
- Amino şekerlerde ana monosakkaritteki bir hidroksil grubunun yerini amino grubu alır.
- Glukozamin, galaktozamin ve mannozamin bu gruba örnek oluşturur; amino grubu asetillenmiş biçimde de bulunabilir.
- Yandaki figürde glikoz ailesi ve biyolojik açıdan önemli çeşitli heksoz türevleri gösterilmektedir.





Deoksi ve Asidik Şekerler

- Deoksi şekerlerde bir hidroksil grubunun yerini hidrojen alır; L-fukoz ve L-ramnoz bu gruba örnektir.
- Aldozların aldehit karbonunun oksidasyonu aldonik asitleri, diğer uçtaki karbonun oksidasyonu ise üronik asitleri oluşturur.
- Glukonik asit bir aldonik asit, glukuronik asit ise bir üronik asit örneğidir.
- Yandaki figürde amino şekerler, deoksi şekerler ve asidik şekerlerin yapıları birlikte sunulmaktadır.





Şeker Fosfatları

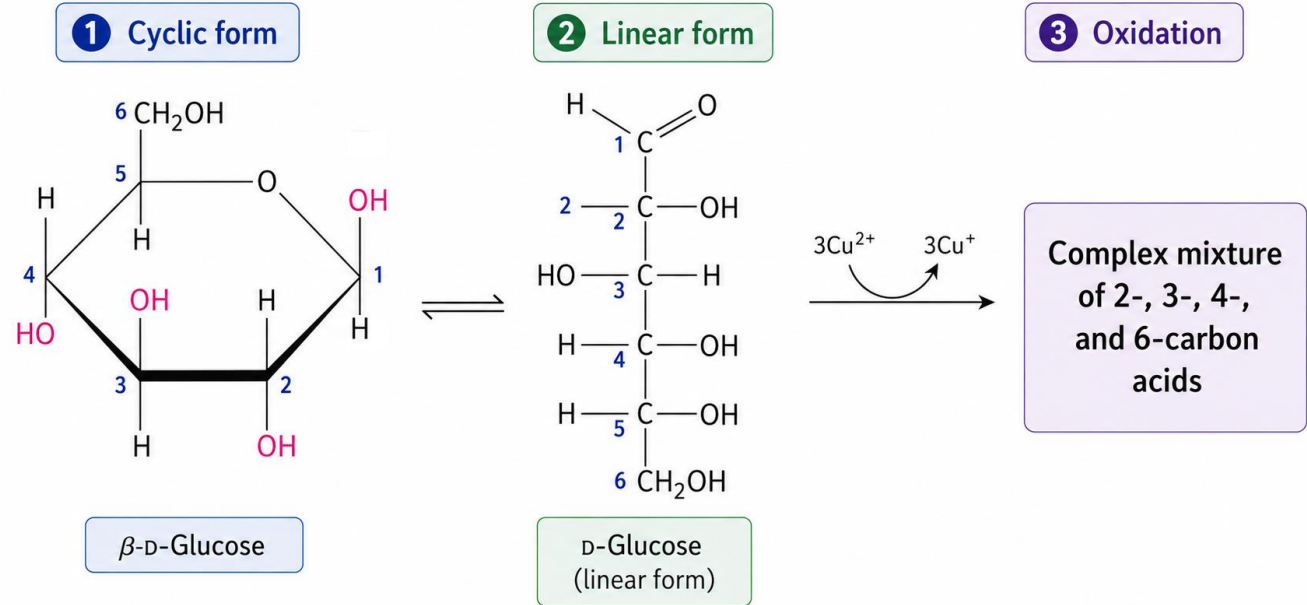
- Karbonhidratların sentez ve metabolizmasındaki ara ürünler çoğu zaman serbest şekerlerden çok fosforillenmiş türevleridir.
- Bir hidroksil grubunun fosforik asitle kondensasyonu sonucunda glikoz 6-fosfat gibi şeker fosfatları oluşur.
- Şeker fosfatları pH 7 civarında kararlı ve negatif yüklü bileşiklerdir.
- Fosforilasyon, şekerlerin hücre içinde tutulmasına ve sonraki kimyasal dönüşümler için etkinleştirilmesine katkıda bulunur.





Monosakkaritlerin İndirgen Özelliği

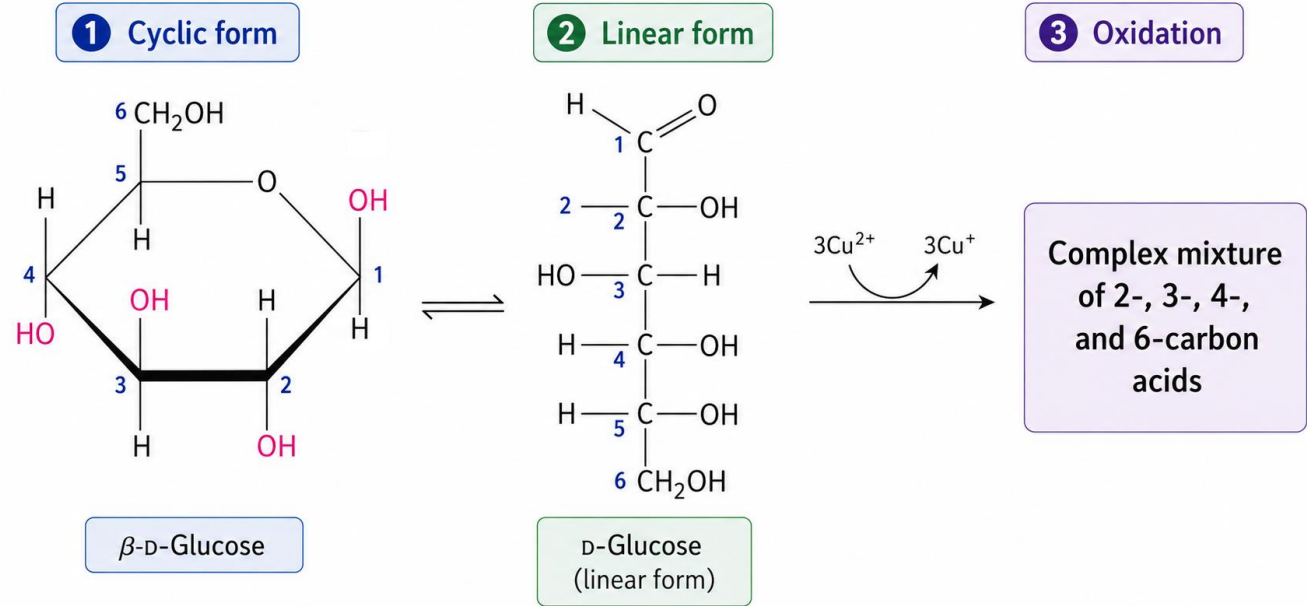
- Monosakkaritler, Cu^{2+} gibi görece hafif oksitleyici ajanlar tarafından oksitlenebilir.
- Glikoz gibi oksitlenebilen şekerler indirgen şekerler olarak adlandırılır.
- Aldozların oksidasyonu sırasında karbonil karbonu aldonik aside dönüşürken oksitleyici ajan indirgenir.
- Yandaki figürde glikozun Cu^{2+} varlığındaki oksidasyonu ve Fehling reaksiyonunun temeli gösterilmektedir.





İndirgen Şekerlerin Belirlenmesi

- Fehling reaksiyonu, indirgen şekerlerin belirlenmesinde kullanılan kalitatif bir testin temelini oluşturur.
- Belirli miktardaki şeker çözeltisinin Cu^{2+} ile oksidasyonu ölçülerek şeker konsantrasyonu tahmin edilebilir.
- Bu tür testler uzun yıllar kan ve idrardaki yüksek glikoz düzeylerinin saptanmasında kullanılmıştır.
- Yandaki figür, açık zincirli ve halkalı glikoz formları arasındaki dengenin indirgen özellik açısından önemini göstermektedir.





Disakkaritler ve O-Glikozidik Bağ

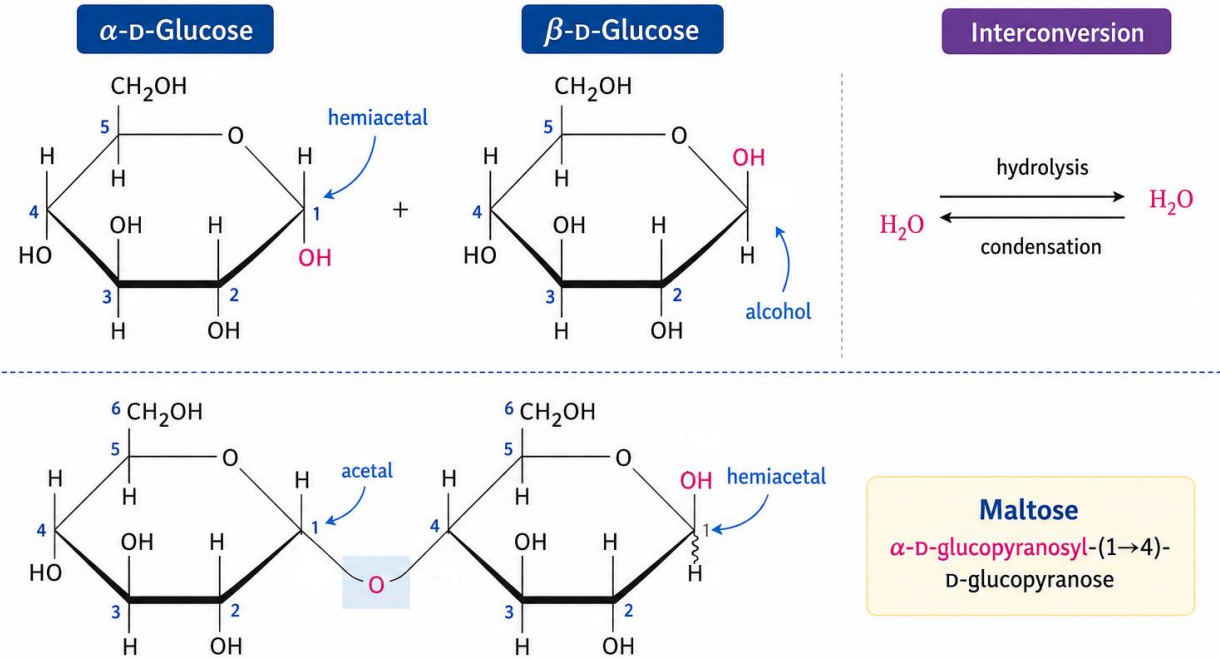
- Sükroz, laktoz ve maltoz gibi disakkaritler iki monosakkaritin O-glikozidik bağ ile kovalent olarak birleşmesiyle oluşur.
- Bu bağ, bir şekerin hidroksil grubu ile diğer şekerin anomerik karbonunun reaksiyonu sonucunda meydana gelir.
- Glikozidik bağlar asitle kolayca hidroliz edilebilirken bazlara karşı dirençlidir.
- Glikozidik bağların hidrolizi, disakkaritleri yeniden serbest monosakkarit bileşenlerine ayırır.





Maltozun Oluşumu

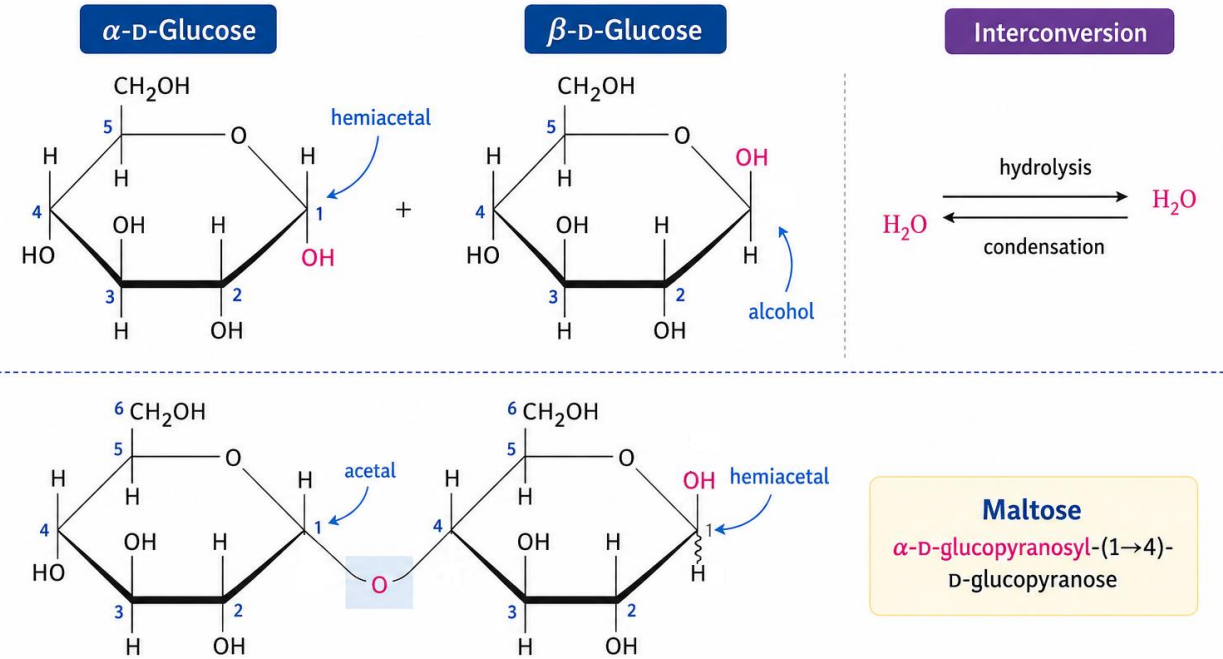
- Maltoz, iki D-glikoz biriminin α -glikozidik bağla birleşmesi sonucunda oluşur.
- Bağ, bir glikozun C-1 anomerik karbonu ile diğer glikozun C-4 hidroksil grubu arasında kurulur.
- İkinci glikozun anomerik karbonu bağa katılmadığından maltoz indirgen bir şekerdir.
- Yandaki figürde iki glikoz molekülünden maltoz oluşumu ve glikozidik bağın hidrolizi gösterilmektedir.





Maltozda Mutarotasyon ve Bağ Gösterimi

- Maltozdaki serbest anomerik karbon α ve β formları arasında dönüşebildiğinden molekül mutarotasyon gösterebilir.
- Glikozidik bağın yapısı, bağa katılan karbonların numaraları ve anomerik konfigürasyon belirtilerek ifade edilir.
- Maltozdaki bağ $\alpha(1 \rightarrow 4)$ biçiminde gösterilir.
- Yandaki figür, maltozun yapısında indirgen ve indirgen olmayan uçların anlaşılmasını sağlamaktadır.





Disakkaritlerin Adlandırılması

- İndirgen disakkaritler adlandırılırken önce birinci monosakkaritin anomerik konfigürasyonu belirtilir.
- Ardından indirgen olmayan birim adlandırılır ve iki şekeri birleştiren glikozidik bağın karbon numaraları gösterilir.
- İkinci şekerin adı son sırada belirtilir ve gerektiğinde halka tipi de adlandırmaya dahil edilir.
- Bu sistem maltoz gibi disakkaritlerin bağ yapısının açık biçimde tanımlanmasını sağlar.





Yaygın Monosakkarit Sembolleri

- Monosakkaritler ve bazı türevleri, karmaşık karbonhidrat yapılarının gösterimini kolaylaştıran standart kısaltmalarla ifade edilebilir.
- Glikoz Glc, galaktoz Gal, mannoz Man, fruktoz Fru, riboz Rib ve ksiloz Xyl şeklinde kısaltılır.
- Glukozamin (GlcN), N-asetilglukozamin (GlcNAc) ve glukuronik asit (GlcA) gibi türevlerin de özel kısaltmaları bulunur.
- Yandaki tabloda yaygın monosakkaritlerin ve bazı türevlerinin sembol ve kısaltmaları verilmektedir.

Symbols and Abbreviations for
Common Monosaccharides and Some of Their Derivatives

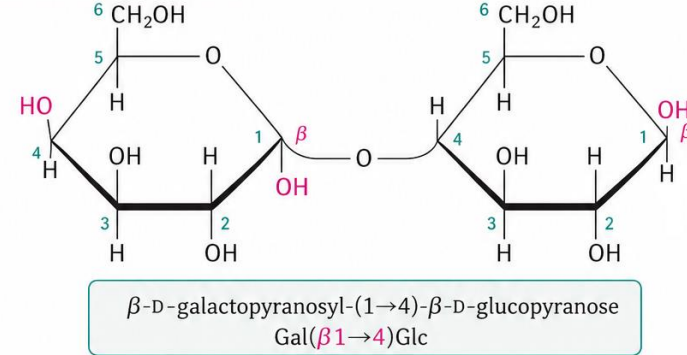
Common Monosaccharides			Some Monosaccharide Derivatives		
Monosaccharide	Abbrev.	Symbol	Derivative	Abbrev.	Symbol
Abequose	Abe		Glucuronic acid	GlcA	
Arabinose	Ara		Galactosamine	GalN	
Fructose	Fru		Glucosamine	GlcN	
Fucose	Fuc		N-Acetylgalactosamine	GalNAc	
Galactose	Gal		N-Acetylglucosamine	GlcNAc	
Glucose	Glc		Iduronic acid	IdoA	
Mannose	Man		Muramic acid	Mur	
Rhamnose	Rha		N-Acetylmuramic acid	Mur2Ac	
Ribose	Rib		N-Acetylneuraminic acid (a sialic acid)	Neu5Ac	
Xylose	Xyl				



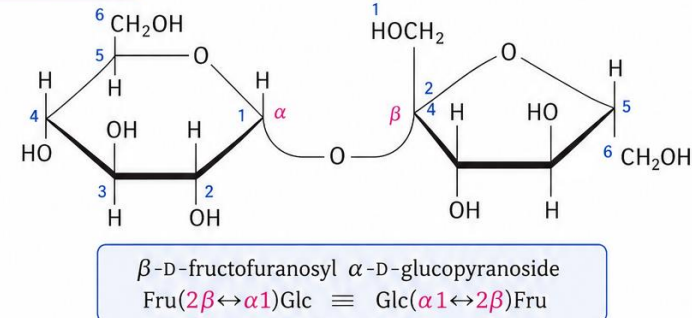
Laktoz

- Laktoz hidroliz edildiğinde D-galaktoz ve D-glikoz oluşturur ve doğal olarak sütte bulunur.
- Glikoz biriminin anomerik karbonu oksidasyona açık olduğundan laktoz indirgen bir disakkarittir.
- Laktozun kısaltılmış gösterimi $\text{Gal}(\beta 1 \rightarrow 4)\text{Glc}$ şeklindedir.
- Yandaki figürde laktozun yapısı ve $\beta(1 \rightarrow 4)$ glikozidik bağı gösterilmektedir.

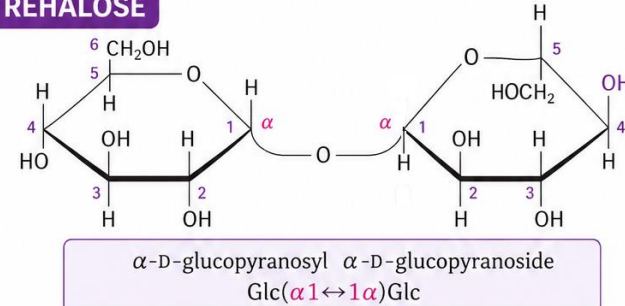
1 LACTOSE (β form)



2 SUCROSE



3 TREHALOSE

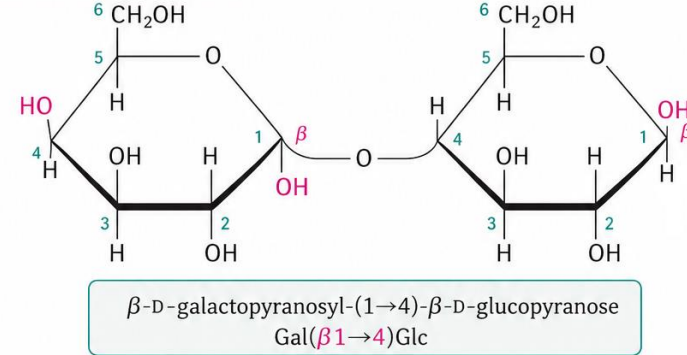




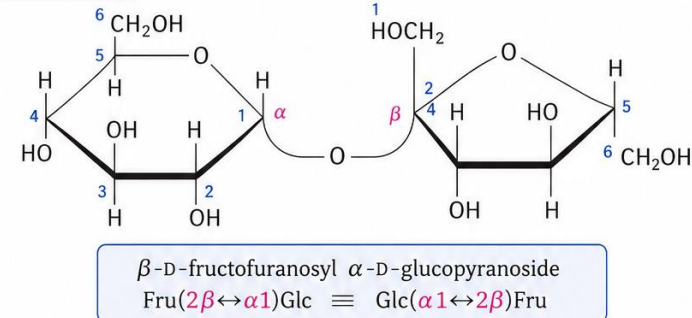
Sükroz

- Sükroz, D-glikoz ve D-fruktozdan oluşur ve bitkiler tarafından sentezlenir.
- Her iki monosakkaritin anomerik karbonu glikozidik bağa katıldığından sükrozda serbest anomerik karbon bulunmaz.
- Bu nedenle sükroz indirgen olmayan bir şekerdir ve mutarotasyon göstermez.
- Yandaki figürde sükrozun yapısı ve iki anomerik karbonu birleştiren glikozidik bağ gösterilmektedir.

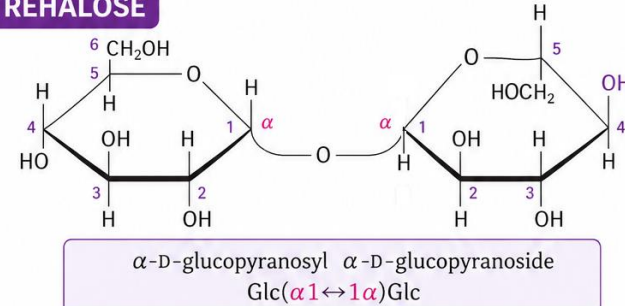
1 LACTOSE (β form)



2 SUCROSE



3 TREHALOSE

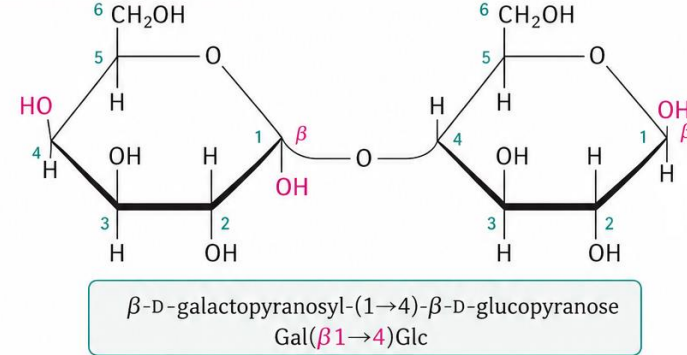




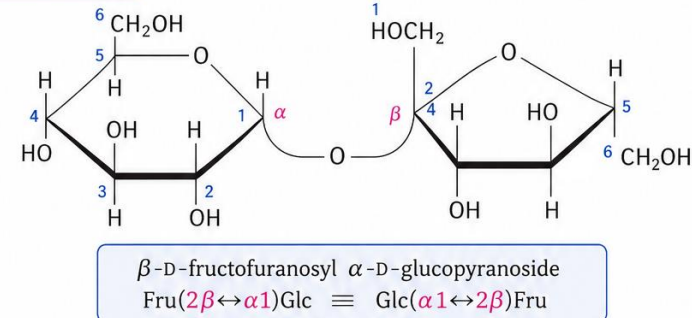
Trehaloz

- Trehaloz, süktroz gibi indirgen olmayan bir disakkarittir.
- Molekül iki D-glikoz biriminden oluşur ve her iki anomerik karbon glikozidik bağa katılır.
- Trehaloz, böceklerin dolaşım sıvısı hemolenfte başlıca bileşenlerden biri olarak bulunur ve enerji depolayan bir bileşik olarak görev yapar.
- Yandaki figürde trehalozun yapısı laktoz ve süktrozla birlikte karşılaştırmalı olarak sunulmaktadır.

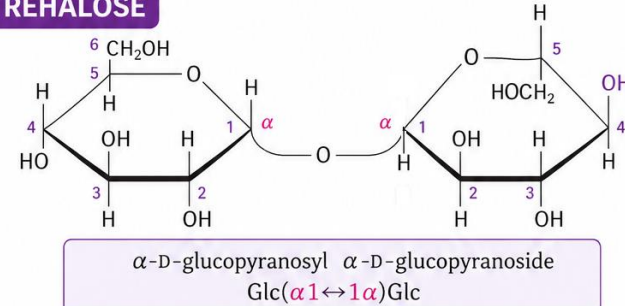
1 LACTOSE (β form)



2 SUCROSE



3 TREHALOSE





Yaygın Disakkaritlerin Karşılaştırılması

- Maltoz iki glikoz birimi içerir ve serbest anomerik karbonu nedeniyle indirgen özellik gösterir.
- Laktoz galaktoz ile glikozdan oluşur ve serbest anomerik karbon taşıdığı için indirgendir.
- Sükroz ve trehalozda her iki anomerik karbon glikozidik bağa katıldığından bu şekerler indirgen değildir.





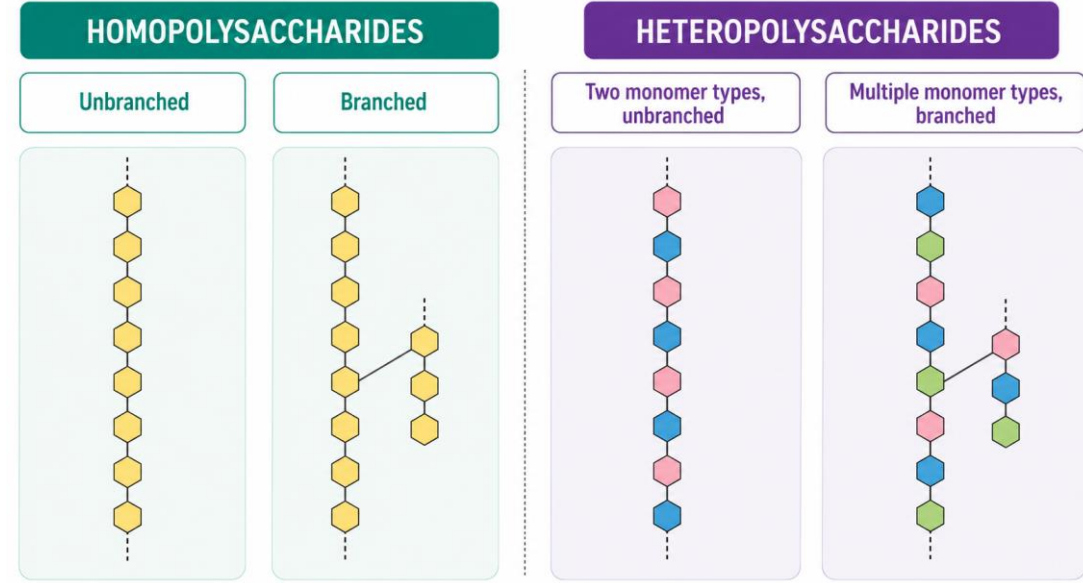
Polisakkaritlerin Genel Özellikleri

- Doğada bulunan karbonhidratların büyük bölümü, orta ile yüksek molekül ağırlığına sahip polisakkaritler şeklinde bulunur.
- Glikanlar olarak da adlandırılan polisakkaritler, tekrarlayan monosakkarit birimleri, zincir uzunluğu, bağ tipleri ve dallanma dereceleri bakımından farklılık gösterir.
- Homopolisakkaritler yalnızca tek tip monosakkarit içerirken, heteropolisakkaritler iki veya daha fazla farklı monosakkarit türünden oluşur.
- Polisakkaritler enerji depolama veya hücre ve dokulara yapısal destek sağlama gibi farklı biyolojik işlevler üstlenir.



Homo- ve Heteropolisakkaritlerin Yapısı

- Homopolisakkaritler tek tip monosakkaridin doğrusal veya dallanmış zincirler halinde tekrarlanmasıyla oluşabilir.
- Heteropolisakkaritlerde iki veya daha fazla farklı monosakkarit birimi doğrusal ya da dallanmış zincirler oluşturabilir.
- Yandaki figürde homo- ve heteropolisakkaritlerin doğrusal ve dallanmış yapısal organizasyonları karşılaştırılmaktadır.
- Bu yapısal çeşitlilik, polisakkaritlerin farklı biyolojik roller üstlenmesine olanak sağlar.





Polisakkaritlerin Biyolojik Roller

- Nişasta ve glikojen, hücrelerde yakıt olarak kullanılabilecek monosakkaritlerin depo formlarıdır.
- Selüloz ve kitin, sırasıyla bitki hücre duvarları ve hayvan dış iskeletlerinde yapısal eleman olarak görev yapar.
- Bakteri hücre zarfındaki peptidoglikan, değişen iki monosakkarit biriminden oluşan bir heteropolisakkarit içerir.
- Hayvan dokularındaki hücre dışı matriks de hücreleri bir arada tutan ve dokulara destek sağlayan heteropolisakkaritlerden zengindir.





Polisakkaritlerde Zincir Uzunluğu

- Proteinlerden farklı olarak polisakkaritlerin genellikle kesin olarak tanımlanmış tek bir molekül ağırlığı bulunmaz.
- Bu farklılık, iki polimer türünün sentez mekanizmalarının birbirinden farklı olmasından kaynaklanır.
- Protein sentezinde kalıp görevini belirli uzunluktaki mRNA üstlenirken, polisakkarit sentezinde böyle bir kalıp bulunmaz.
- Polisakkarit zincirinin uzunluğu sentezi gerçekleştiren enzimlerin özelliklerine bağlıdır ve belirli bir sonlanma noktası yoktur.





Nişasta ve Glikojen

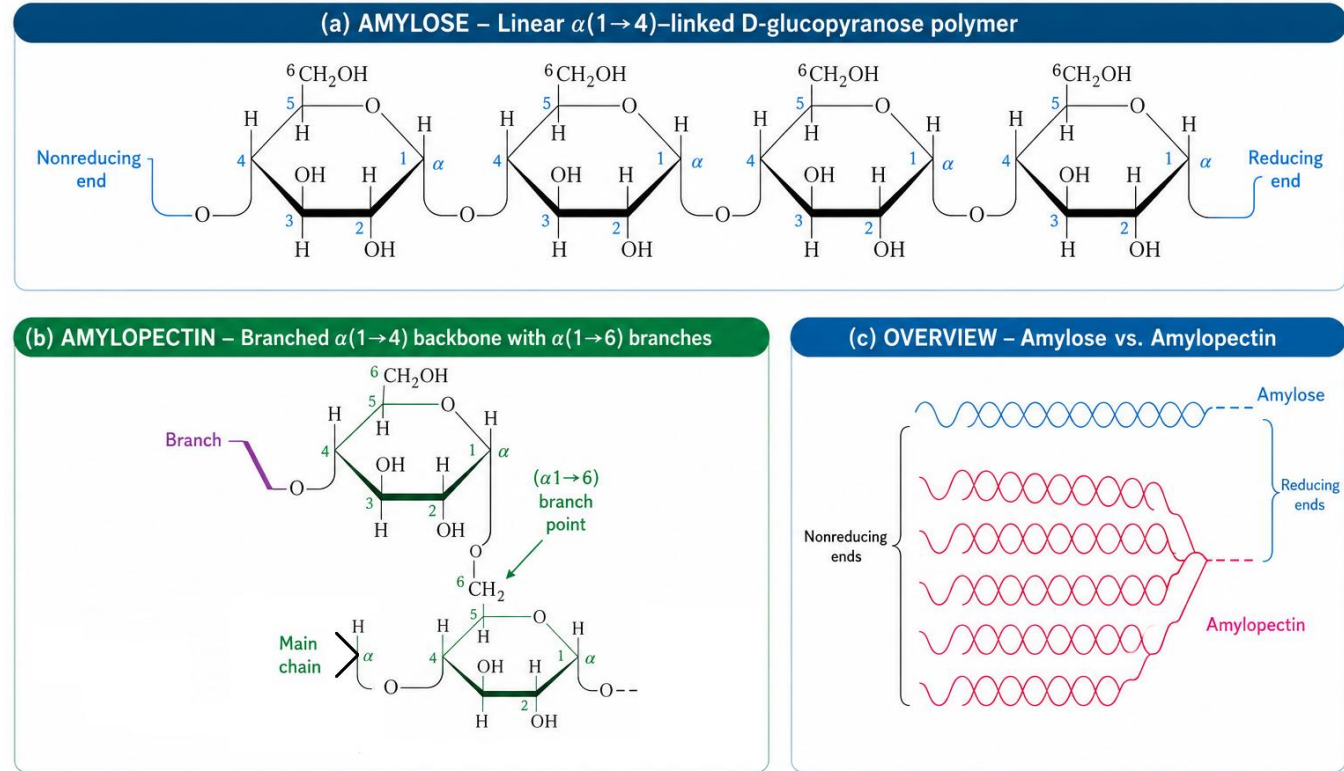
- Nişasta bitki hücrelerinde, glikojen ise hayvan hücrelerinde bulunan başlıca depo polisakkaritleridir.
- Her iki polisakkarit de hücre içinde büyük kümeler veya granüller halinde bulunabilir.
- Çok sayıdaki hidroksil grubuna rağmen bu büyük moleküller, granül halinde bulunduklarında hücre içinde görece az su tutar.
- Nişasta özellikle yumru, tohum ve diğer bitkisel dokularda bol miktarda depolanabilir.





Nişastanın İki Bileşeni

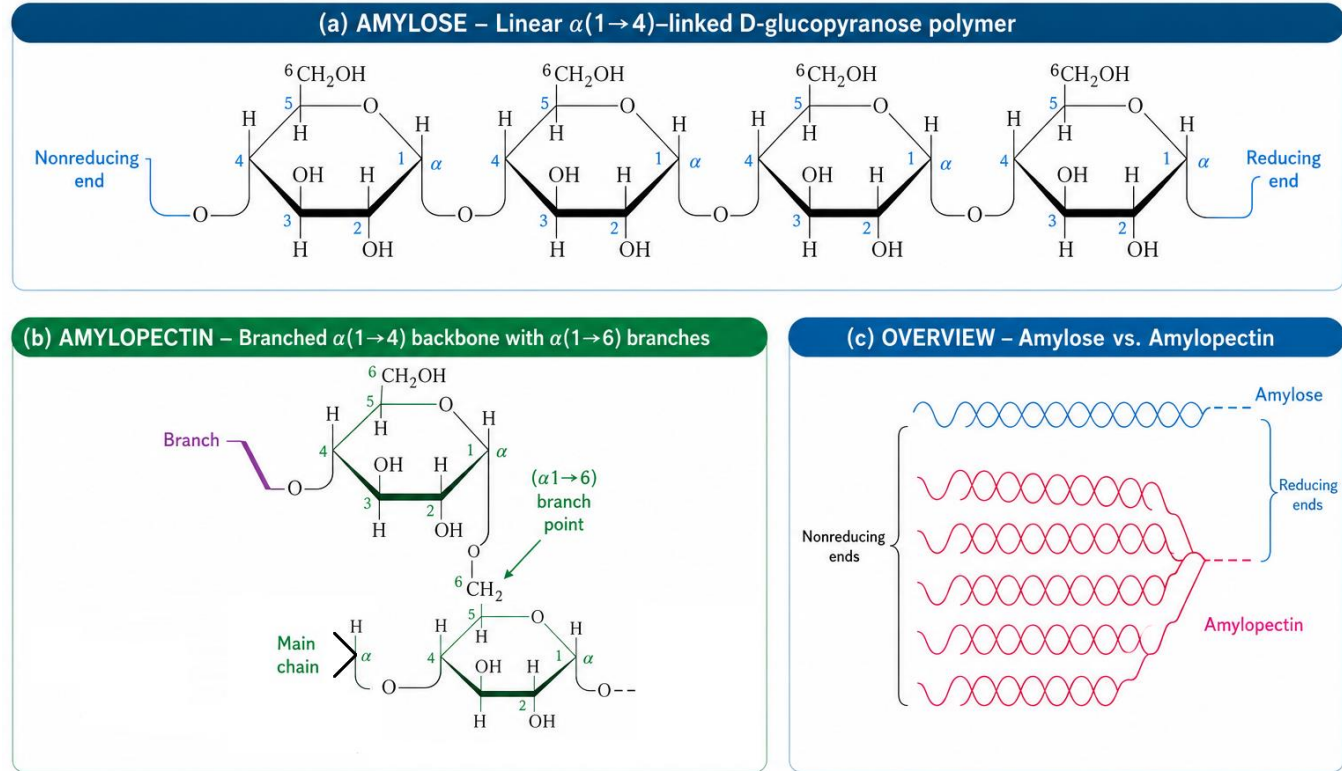
- Nişasta, iki farklı glikoz polimeri olan amiloz ve amilopektinden oluşur.
- Amiloz, $\alpha(1\rightarrow4)$ bağlarıyla bağlanmış D-glikoz birimlerinden oluşan uzun ve dallanmamış zincirlere sahiptir.
- Amilopektin de yüksek molekül ağırlığına sahiptir ancak amiloza göre daha fazla dallanma gösterir.
- Figür a'da amiloz zinciri, Figür b'de ise amilopektin veya glikojende bulunan $\alpha(1\rightarrow6)$ dallanma noktası gösterilmektedir.





Amilopektinin Dallanmış Yapısı

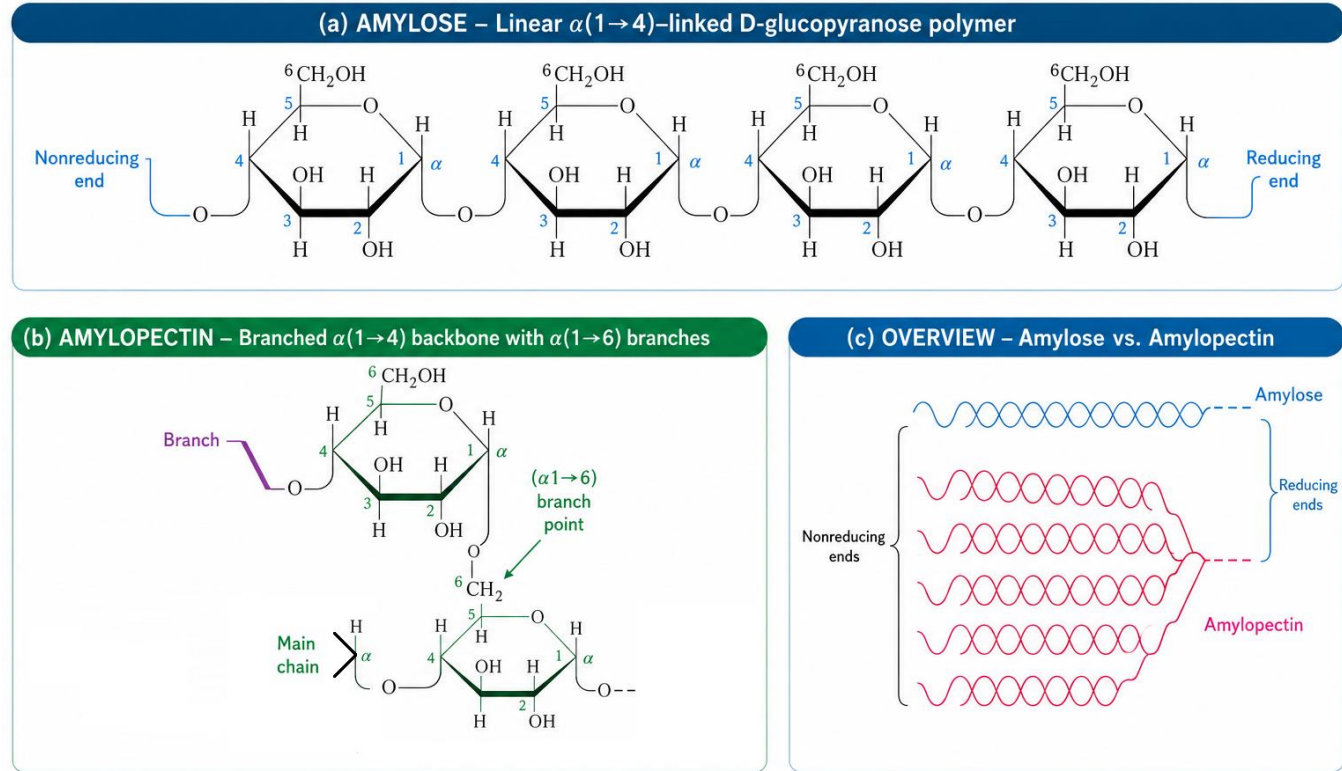
- Amilopektindeki ardışık glikoz birimleri ana zincirde $\alpha(1 \rightarrow 4)$ glikozidik bağlarla birbirine bağlanır.
- Dallanma noktalarında ise $\alpha(1 \rightarrow 6)$ glikozidik bağlar bulunur.
- Amilopektinde dallanma noktaları yaklaşık her 24–30 glikoz biriminde bir ortaya çıkar.
- Figür c’de amiloz ve amilopektin zincirlerinin nişasta granülleri içinde birlikte bulunabileceği yapı gösterilmektedir.





Glikojenin Yapısı

- Glikojen, hayvan hücrelerinin temel depo polisakkaridi olup $\alpha(1 \rightarrow 4)$ bağlı D-glikoz birimlerinden oluşur.
- Dallanma noktalarında amilopektinde olduğu gibi $\alpha(1 \rightarrow 6)$ glikozidik bağlar bulunur.
- Glikojen yaklaşık her 8–12 glikoz biriminde bir dallandığından amilopektinden daha yoğun dallanmış ve daha kompakt yapıdadır.
- Yandaki figürde glikojen ve amilopektinin temel zincir ve dallanma özellikleri karşılaştırmalı olarak gösterilmektedir.





Glikojen Granülleri

- Glikojen özellikle karaciğerde bol bulunur ve burada yaş ağırlığının yaklaşık %7'sini oluşturabilir.
- İskelet kasında da glikojen bulunur ancak miktarı daha düşüktür.
- Hepatositlerde glikojen, tek ve oldukça dallanmış moleküllerden oluşan büyük granüller halinde bulunur.
- Bu granüllerde glikojen metabolizmasından sorumlu enzimler de sıkı biçimde ilişkili halde yer alır.





Glikojenin Çok Sayıda İndirgen Olmayan Ucu

- Glikojenin her dalı indirgen olmayan bir uçla sonlanırken, molekülde yalnızca tek bir indirgen uç bulunur.
- ‘n’ sayıda dala sahip bir glikojen molekülünde ‘n+1’ adet indirgen olmayan uç ve yalnızca bir indirgen uç vardır.
- Glikojen enerji kaynağı olarak kullanıldığında glikoz birimleri indirgen olmayan uçlardan birer birer uzaklaştırılır.
- Çok sayıdaki uçta aynı anda çalışan enzimler, glikojenin monosakkaritlere dönüşümünü hızlandırır.





Glikozun Glikojen Olarak Depolanmasının Avantajı

- Hepatositlerin glikojeni serbest glikoz yerine polimer halinde depolaması hücrenin ozmotik dengesinin korunmasına katkıda bulunur.
- Hepatositler yaklaşık 0.4 M glikoza eşdeğer miktarda glikojen depolayabilmektedir.
- Çözünmeyen glikojenin sitozolün ozmolaritesine katkısı yaklaşık 0.01 μM düzeyindedir.
- Aynı miktarın serbest glikoz olarak bulunması hücreye su girişine ve ozmotik sorunlara yol açardı.





Dekstranlar

- Dekstranlar, bakteri ve mayalar tarafından üretilen ve $\alpha(1\rightarrow6)$ bağlı D-glikoz birimlerinden oluşan polisakkaritlerdir.
- Bu polimerlerde ayrıca $\alpha(1\rightarrow3)$ bağları ve $\alpha(1\rightarrow2)$ ya da $\alpha(1\rightarrow4)$ dallanmaları bulunabilir.
- Diş yüzeyinde gelişen bazı bakterilerin oluşturduğu dental plak dekstran bakımından zengindir.
- Dekstranların çapraz bağlanmış biçimleri, farklı gözenek boyutlarına sahip çözünmeyen materyaller oluşturabilir.





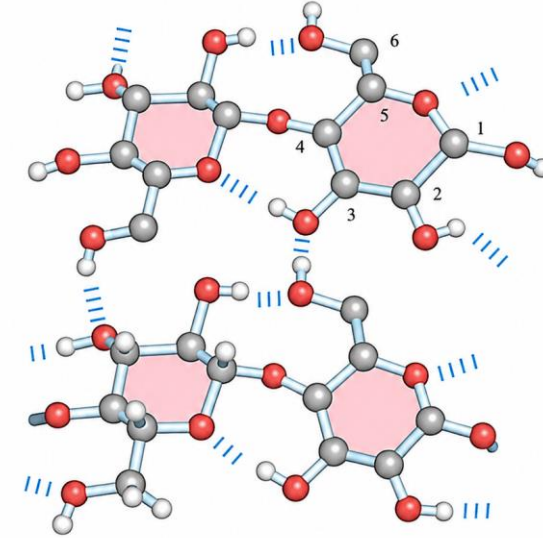
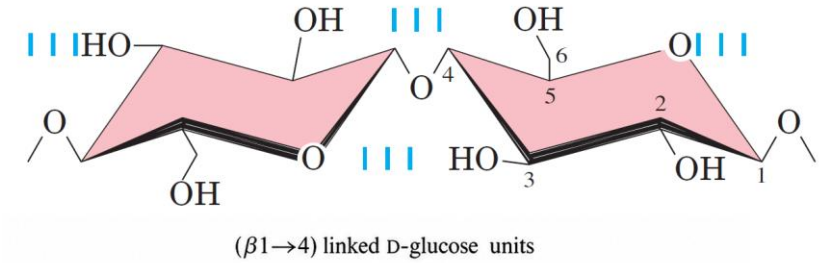
Selülozun Yapısal Rolü

- Selüloz, bitki hücre duvarlarında özellikle gövde, dal ve odunsu kısımlarda bulunan lifli, dayanıklı ve suda çözünmeyen bir maddedir.
- Odunun büyük bölümünü, pamuğun ise neredeyse tamamını selüloz oluşturur.
- Selüloz, 10.000–15.000 D-glikoz birimine ulaşabilen doğrusal ve dallanmamış bir homopolisakkarittir.
- Selülozdaki glikoz birimleri $\beta(1\rightarrow4)$ glikozidik bağlarla birbirine bağlanır.



Selüloz ve Nişasta Arasındaki Yapısal Fark

- Selülozdaki D-glikoz birimleri β konfigürasyonuna sahipken, amilozdaki glikoz birimleri α konfigürasyonundadır.
- Selülozdaki $\beta(1 \rightarrow 4)$ bağları, nişastadaki $\alpha(1 \rightarrow 4)$ bağlarından farklı bir üç boyutlu yapı oluşturur.
- Bu bağ farklılığı, selüloz ve nişastanın fiziksel özelliklerinin belirgin biçimde farklılaşmasına neden olur.
- Yandaki figürde selüloz zincirindeki $\beta(1 \rightarrow 4)$ bağlı D-glikoz birimleri ve zincirler arasındaki hidrojen bağları gösterilmektedir.





Selülozun Sindirimi

- Besinlerle alınan glikojen ve nişasta, $\alpha(1\rightarrow4)$ glikozidik bağları parçalayan α -amilazlar ve glikozidazlar tarafından hidroliz edilir.
- Çoğu hayvan selülozdaki $\beta(1\rightarrow4)$ bağlarını hidroliz edemediği için selülozu yakıt kaynağı olarak kullanamaz.
- Termitler, bağırsaklarında yaşayan *Trichonympha* adlı simbiyotik mikroorganizma sayesinde selülozu sindirebilir.
- Yandaki figürde selülaz üreterek selülozdaki $\beta(1\rightarrow4)$ bağlarını parçalayan odun mantarlarının etkisi gösterilmektedir.





Selülozun Doğada Parçalanması

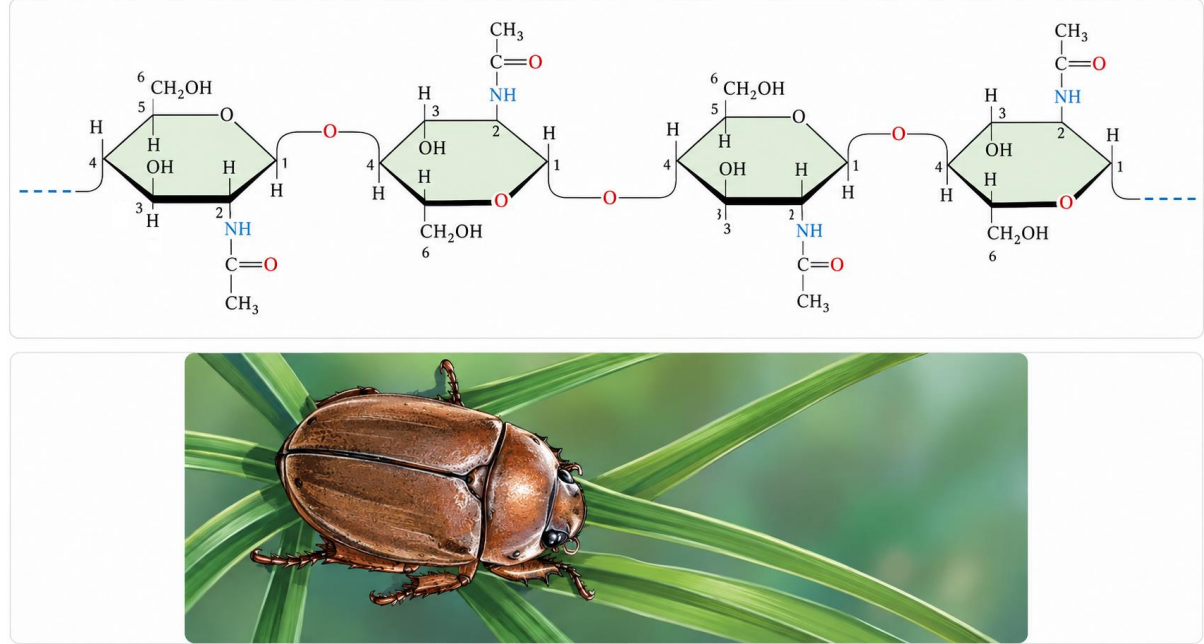
- Odun mantarları ve bazı bakteriler selüloz üreterek selülozun $\beta(1\rightarrow4)$ bağlarını hidroliz edebilir.
- Bu parçalanma sonucunda selüloz, mikroorganizmalar tarafından kullanılabilir metabolize edilebilir şekerlere dönüştürülür.
- Kaynakta selülozu besin olarak kullanabilen omurgalıların, bağırsaklarında selüloz üreten simbiyotik bakteriler ve protistler taşıdığı belirtilmektedir.
- Yandaki figürde meşe kütüğü üzerinde gelişen ve selülozu parçalayan bir odun mantarı örneği sunulmaktadır.





Kitinin Yapısı

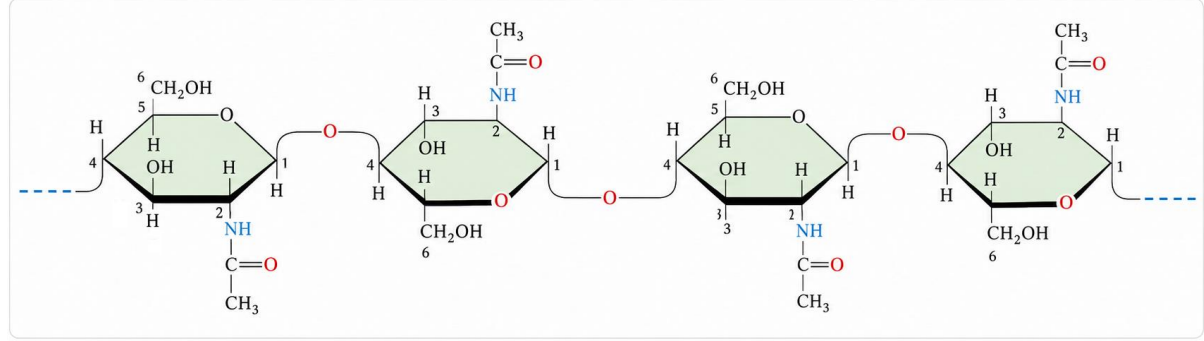
- Kitin, $\beta(1\rightarrow4)$ bağlarıyla birleşmiş N-asetilglukozamin birimlerinden oluşan doğrusal bir homopolisakkarittir.
- Selülozdan temel kimyasal farkı, C-2 konumundaki hidroksil grubunun yerini asetillenmiş amino grubunun almasıdır.
- Kitin, selüloza benzer biçimde uzamış lifler oluşturur ve suda çözünmeyen dayanıklı bir yapı meydana getirir.
- Yandaki figürde kitinin kısa bir zincir bölümü gösterilmektedir.





Kitinin Biyolojik Önemi

- Kitin, yaklaşık bir milyon eklem bacaklı türünün sert dış iskeletinin temel bileşenidir.
- Ayrıca birçok mantarın hücre duvarında da bulunur.
- Selülozdan sonra doğada en bol bulunan polisakkaritlerden biri olduğu belirtilmektedir.
- Yandaki figürde dış iskeleti kitinden oluşan benekli Haziran böceği *Pelidnota punctata* gösterilmektedir.





Polisakkaritlerin Katlanmasını Belirleyen Etkileşimler

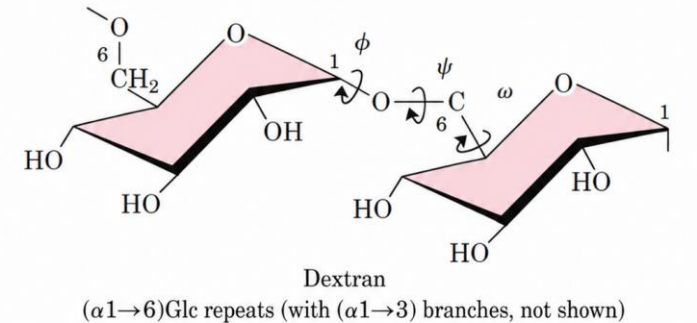
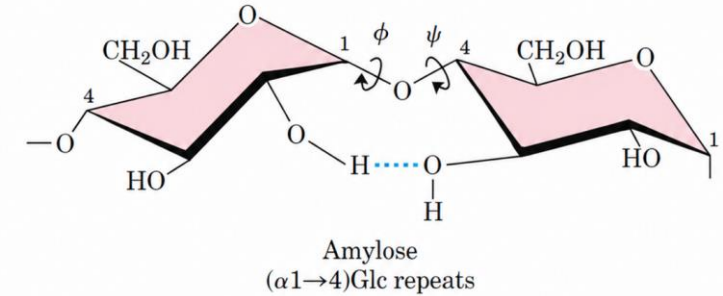
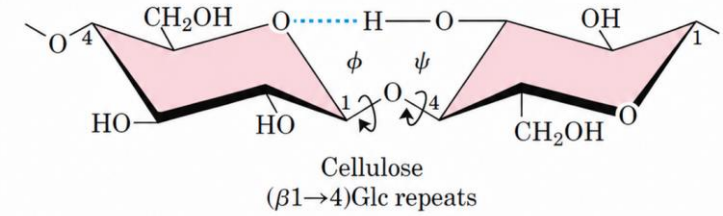
- Polisakkaritlerin üç boyutlu katlanması, kovalent bağların izin verdiği rotasyonlara ve zayıf moleküler etkileşimlere bağlıdır.
- Hidrojen bağları, hidrofobik ve van der Waals etkileşimleri polisakkarit yapılarını kararlı hale getirebilir.
- Polisakkaritlerdeki çok sayıdaki hidroksil grubu, özellikle hidrojen bağlarının oluşmasını kolaylaştırır.
- Glikozidik bağ çevresindeki rotasyonlar, polisakkaritlerin üç boyutlu konformasyonlarını belirleyen temel unsurlardandır.





Glikozidik Bağların Konformasyonu

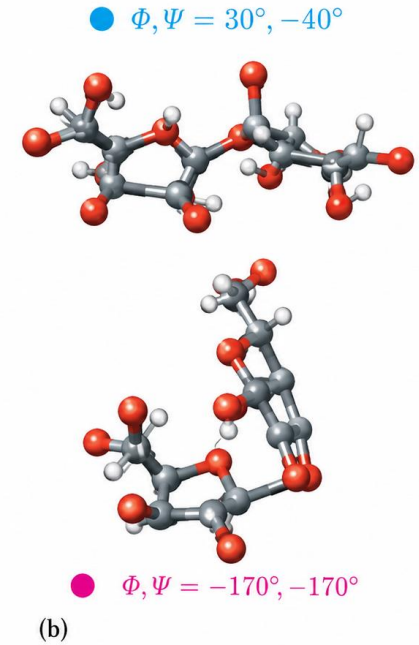
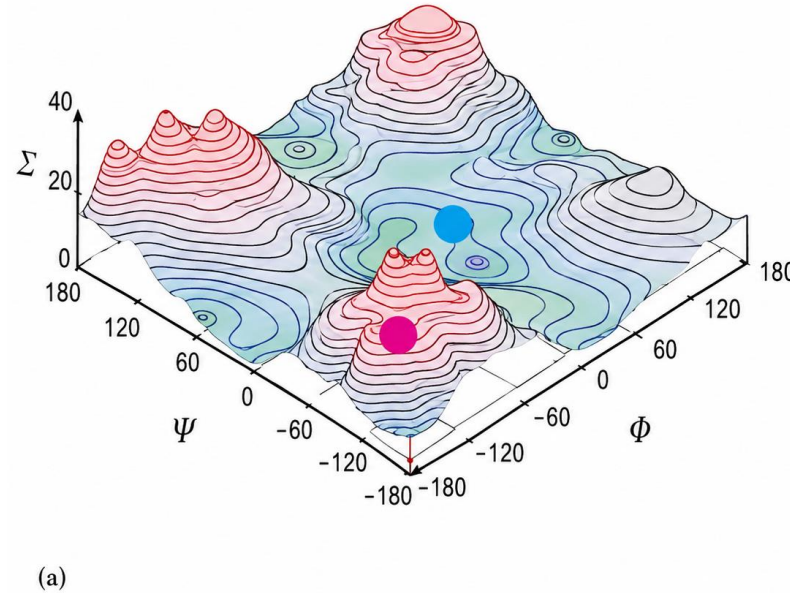
- Polisakkarit omurgasındaki glikozidik bağların çevresinde belirli ölçülerde dönme serbestliği bulunur.
- Bu konformasyonlar, protein omurgasındaki bağ açılarına benzer şekilde ϕ ve ψ torsiyon açılarıyla tanımlanabilir.
- Piranoz halkasının hacimli yapısı ve bağlı gruplar, bazı ϕ ve ψ açılarını sterik olarak sınırlar.
- Yandaki figürde selüloz, amiloz ve dekstranda glikozidik bağ çevresindeki dönme açıları gösterilmektedir.





Polisakkaritlerde Tercih Edilen Konformasyonlar

- Bazı ϕ ve ψ açıları sterik engeller nedeniyle elverişsizken, bazıları daha kararlı konformasyonların oluşmasına izin verir.
- Polisakkaritlerin olası konformasyonları, ϕ ve ψ açılarına bağlı enerji haritalarıyla değerlendirilebilir.
- Figür a'da oligosakkarit ve polisakkaritler için tercih edilen konformasyonların enerji haritası gösterilmektedir.
- Figür b'de bir disakkarit için düşük enerjili iki farklı konformasyon örneği sunulmaktadır.





Nişastanın Helikal Yapısı

- Nişasta ve glikojendeki $\alpha(1\rightarrow4)$ bağlı zincirlerin en kararlı üç boyutlu yapısı sıkı biçimde kıvrılmış bir helikstir.
- Amilozda bu heliks, zincir içi hidrojen bağlarıyla kararlı hale gelir.
- Amiloz heliksinin her dönüşünde yaklaşık altı glikoz birimi bulunur.
- İyot moleküllerinin heliks içine yerleşmesiyle oluşan kompleks, nişastanın tanınmasında kullanılan renk reaksiyonunun temelini oluşturur.





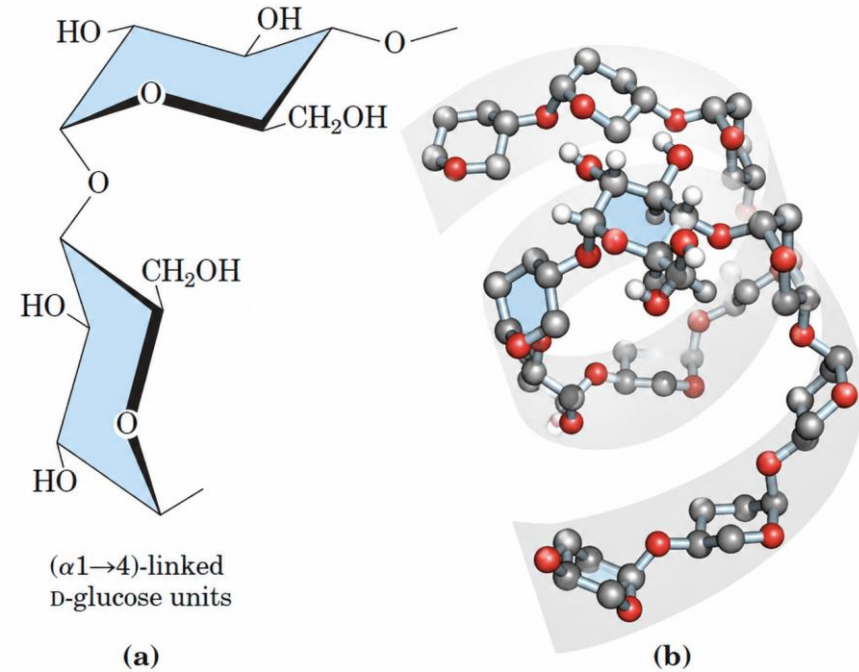
Selülozun Lifli Yapısı

- Selülozda en kararlı konformasyonda her bir glikoz birimi komşusuna göre yaklaşık 180° dönmüş durumdadır.
- Bu düzenleme, doğrusal ve uzamış bir zincirin oluşmasına neden olur.
- Yan yana bulunan selüloz zincirleri arasındaki hidrojen bağları, düz ve dayanıklı supramoleküler lifler oluşturur.
- Bu özellik selüloza yüksek çekme dayanımı kazandırır ve onu çeşitli yapısal materyaller için uygun hale getirir.



Amilozun Kompakt Organizasyonu

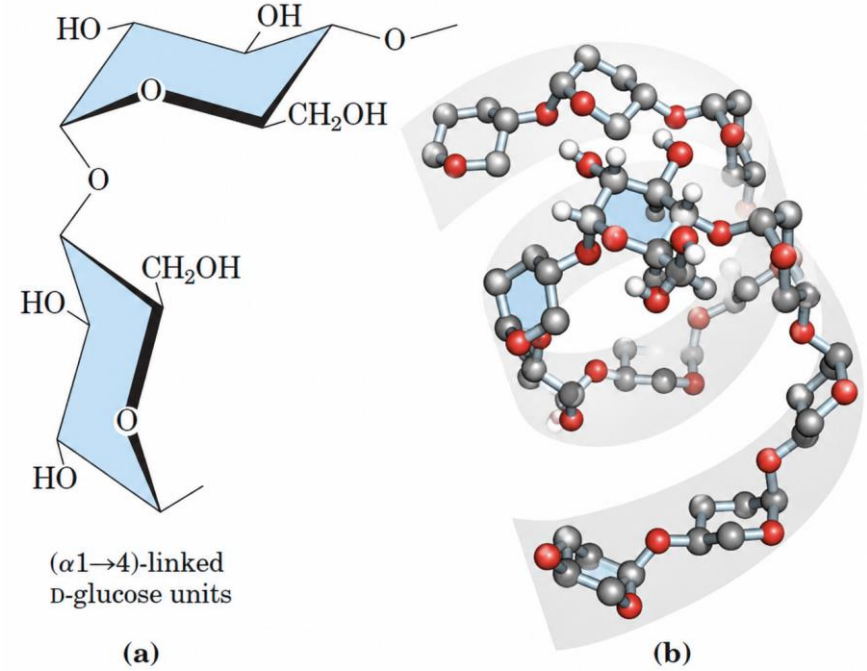
- $\alpha(1\rightarrow4)$ bağılı glikoz birimleri, nişastadaki amiloz zincirlerinin kıvrılmış helikal yapılar oluşturmalarına izin verir.
- Bu kompakt yapı, polisakkarit zincirlerinin sıkı biçimde paketlenmesini sağlar.
- Nişasta ve glikojen granüllerinin yoğun yapısı, bu helikal organizasyonla ilişkilidir.
- Yandaki figürde amilozun en kararlı konformasyonu ve zincirin helikal organizasyonu gösterilmektedir.





Selüloz ve Nişastanın Yapısal Sonuçları

- Selülozdaki $\beta(1\rightarrow4)$ bağları düz ve uzamış zincirler oluştururken, amilozdaki $\alpha(1\rightarrow4)$ bağları kıvrılmış heliksler oluşturur.
- Selüloz zincirleri arasındaki yoğun hidrojen bağları yüksek dayanımlı liflerin meydana gelmesini sağlar.
- Amilozun helikal yapısı ise nişastanın daha kompakt biçimde paketlenmesine katkıda bulunur.
- Yandaki figür, bağ konfigürasyonundaki farklılığın polisakkaritlerin üç boyutlu yapısına nasıl yansıdığını göstermektedir.





Bakteri Hücre Duvarında Peptidoglikan

- Bakteri hücre duvarının sert bileşeni olan peptidoglikan, değişen monosakkarit birimlerinden oluşan bir heteropolimerdir.
- Yapıda $\beta(1\rightarrow4)$ bağlı N-asetilglukozamin ve N-asetilmuramik asit birimleri bulunur.
- Doğrusal polisakkarit zincirleri kısa peptitlerle çapraz bağlanarak hücreyi çevreleyen güçlü bir yapı oluşturur.
- Peptidoglikan hücreye sertlik kazandırır ve ozmotik su girişine bağlı şişme ve lizise karşı koruma sağlar.





Peptidoglikanın Hedeflenmesi

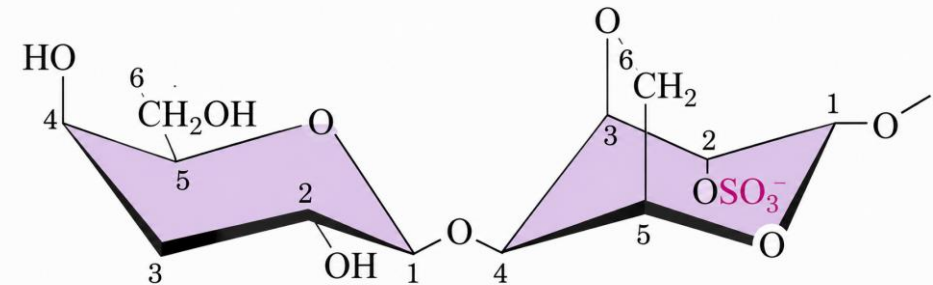
- Lizozim, N-asetilglukozamin ile N-asetilmuramik asit arasındaki $\beta(1\rightarrow4)$ glikozidik bağı hidroliz ederek bakterileri parçalayabilir.
- Lizozim gözyaşında bulunur ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada rol oynar.
- Penisilin ve ilişkili antibiyotikler peptidoglikandaki çapraz bağların sentezini engeller.
- Çapraz bağların oluşmaması hücre duvarını ozmotik lizise karşı yeterince dayanıklı olmaktan çıkarır.





Alg Hücre Duvarlarında Agar

- Bazı kırmızı alglerin hücre duvarları, sülfatlanmış heteropolisakkaritlerin karışımı olan agar içerir.
- Agar, D-galaktoz ve L-galaktoz türevlerinden oluşur ve sülfat ile pirüvat grupları bakımından değişkenlik gösterebilir.
- Agarın en önemli bileşenlerinden agaroz, molekül ağırlığı yaklaşık 150.000 olan dallanmamış bir polimerdir.
- Yandaki figürde agarozun tekrarlayan disakkarit birimi ve $\alpha(1\rightarrow3)$ ile $\beta(1\rightarrow4)$ glikozidik bağları gösterilmektedir.



Agarose

3) D-Gal(β 1 $\rightarrow$ 4)3,6-anhydro-L-Gal2S(α 1 repeating units



Agarozun Jel Oluşturması ve Kullanımı

- Agaroz süspansiyonu ısıtılıp soğutulduğunda çift sarmal yapılar oluşur ve üç boyutlu bir matriks meydana gelir.
- Bu matriks büyük miktarda suyu hapsederek jel oluşturur.
- Agaroz jelleri, nükleik asitlerin ayrılmasında kullanılan elektroforez için ‘inert’ destek materyali olarak yaygın biçimde kullanılır.
- Agar ayrıca bakteriyel kolonilerin geliştirilmesinde kullanılan yüzeylerin hazırlanmasında da kullanılır.



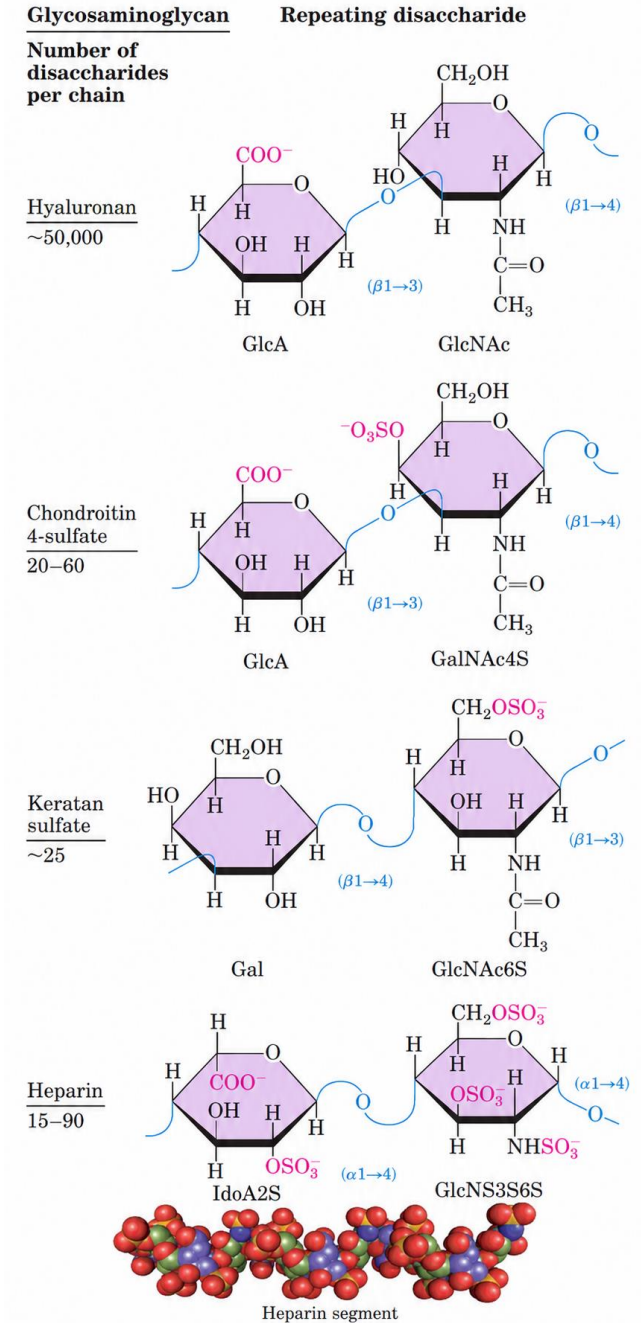
Hücre Dışı Matriks ve Glikozaminoglikanlar

- Çok hücreli hayvan dokularında hücre dışı boşluk, jel benzeri hücre dışı matriks ile doldurulur.
- Bu matriks hücreleri bir arada tutar ve besinler ile oksijenin hücrelere difüzyonuna olanak sağlayan gözenekli bir yol oluşturur.
- Hücre dışı matriks; heteropolisakkaritler ve fibriler kollajen, elastin, fibronektin gibi proteinlerden oluşan bir ağ içerir.
- Bu heteropolisakkaritler arasında glikozaminoglikanlar önemli bir yer tutar.



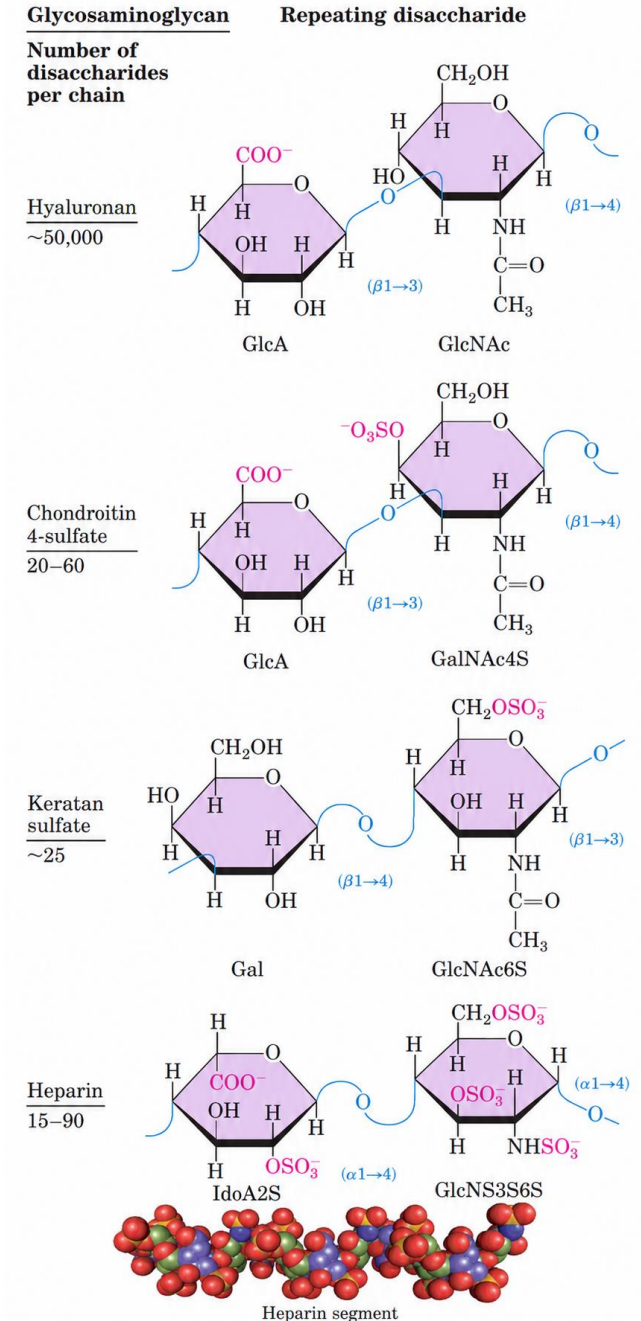
Glikozaminoglikanların Genel Yapısı

- Glikozaminoglikanlar, tekrarlayan disakkarit birimlerinden oluşan doğrusal polimerlerdir.
- Tekrarlayan birimlerden biri çoğunlukla N-asetilglukozamin veya N-asetilgalaktozamindir.
- Diğer birim çoğu zaman D-glukuronik asit veya L-iduronik asit gibi bir üronik asittir.
- Yandaki figürde hücre dışı matrikste bulunan bazı yaygın glikozaminoglikanların tekrarlayan birimleri gösterilmektedir.



Glikozaminoglikanlarda Negatif Yük

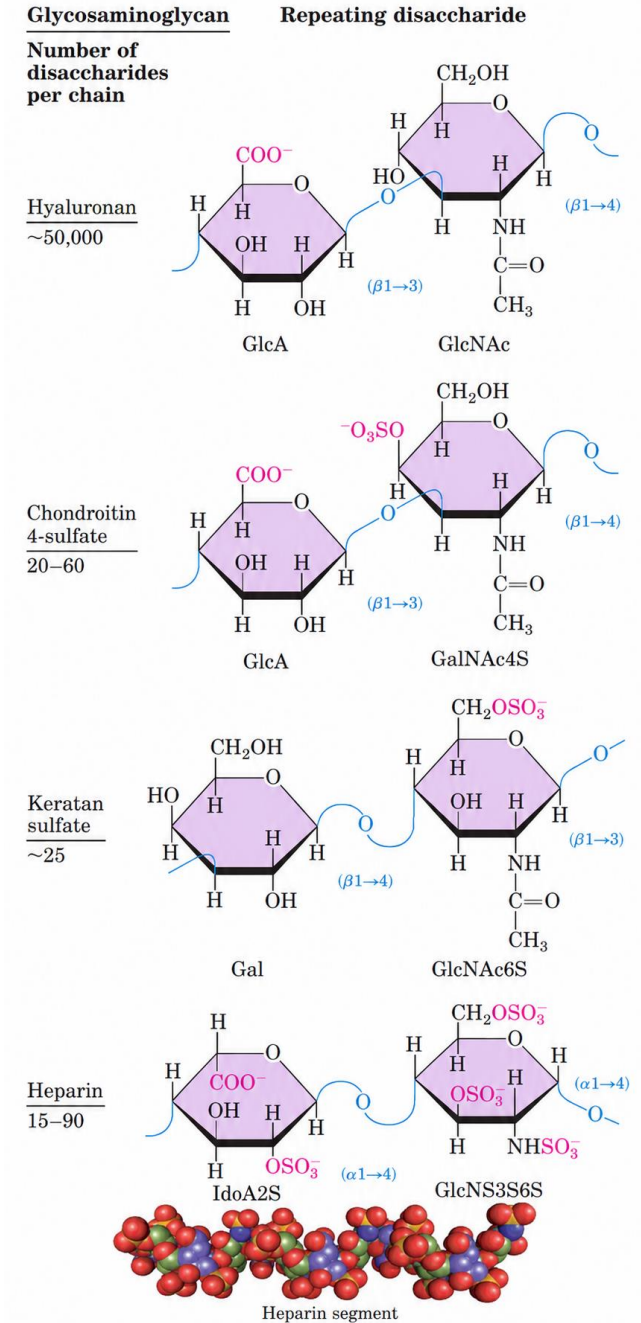
- Bazı glikozaminoglikanlar esterleşmiş sülfat grupları içerir ve bu gruplar yüksek negatif yük yoğunluğu oluşturur.
- Üronik asitlerin karboksilat grupları da molekülün negatif yüküne katkıda bulunur.
- Negatif gruplar arasındaki itici kuvvetleri azaltmak için bu moleküller çözeltide uzamış konformasyonlar benimser.
- Yandaki figürde heparinin uzamış, çubuk benzeri üç boyutlu yapısı da gösterilmektedir.





Hyaluronan

- Hyaluronan, D-glukuronik asit ve N-asetilglukozaminin tekrarlayan birimlerinden oluşur.
- Tek bir hyaluronan molekülü 50.000'e kadar tekrarlayan disakkarit birimi içerebilir ve molekül ağırlığı birkaç milyona ulaşabilir.
- Hyaluronan berrak ve yüksek viskoziteli çözeltiler oluşturarak eklemlerdeki sinoviyal sıvıda kayganlaştırıcı görevi görür.
- Yandaki figürde hyaluronanın tekrarlayan disakkarit yapısı diğer glikozaminoglikanlarla birlikte gösterilmektedir.





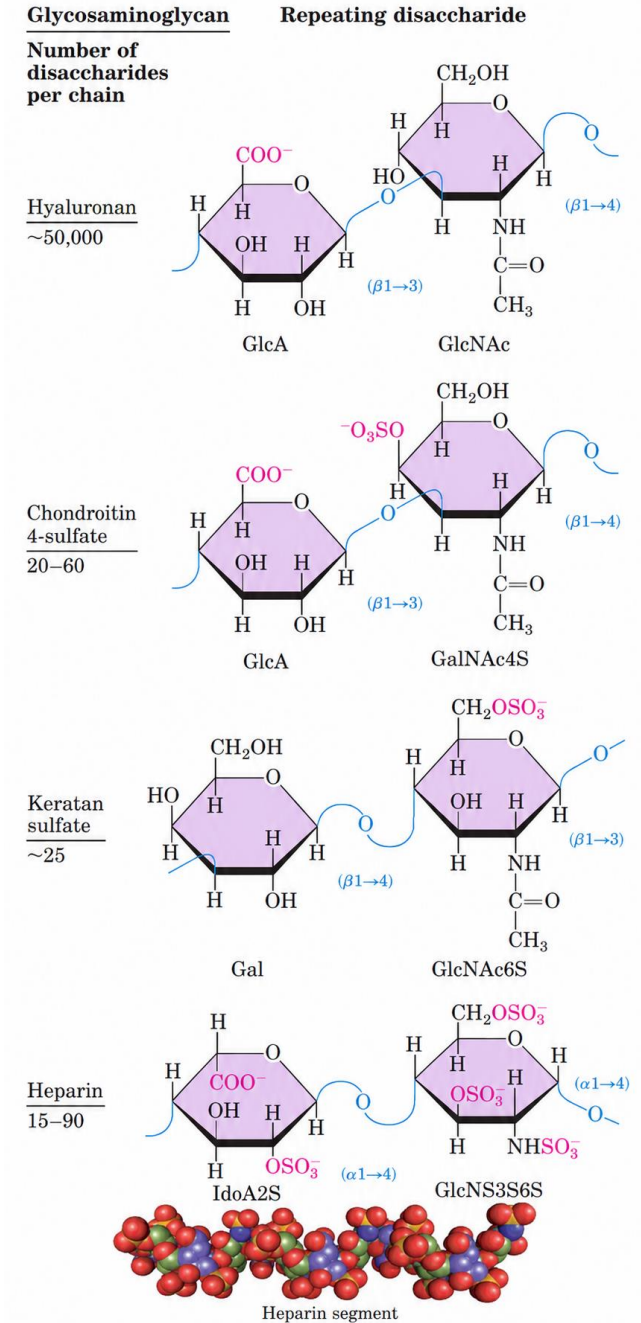
Hyaluronanın Hücre Dışı Matrikstekki Rolü

- Hyaluronan gözün vitreus sıvısına jel benzeri kıvam kazandırır.
- Kıkırdak ve tendonların hücre dışı matriksinde bulunarak çekme dayanımı ve elastikiyete katkıda bulunur.
- Hyaluronidaz enzimi hyaluronanın glikozidik bağlarını hidroliz ederek dokuları bakteriyel yayılıma daha duyarlı hale getirebilir.
- Bazı türlerde spermdede bulunan benzer bir enzim, ovumu çevreleyen glikozaminoglikan tabakasını hidroliz ederek penetrasyona olanak sağlar.



Kondroitin Sülfat ve Dermatan Sülfat

- Hyaluronan dışındaki glikozaminoglikanlar genellikle daha kısa polimerlerdir ve belirli proteinlere kovalent olarak bağlanabilir.
- Kondroitin sülfat, kıkırdak, tendon, bağ ve aort duvarlarının çekme dayanımına katkıda bulunur.
- Dermatan sülfat, derinin esnekliğine katkı sağlar ve kan damarları ile kalp kapaklarında da bulunur.
- Yandaki figürde kondroitin 4-sülfatın tekrarlayan disakkarit birimi gösterilmektedir.





Keratan Sülfat ve Heparan Sülfat

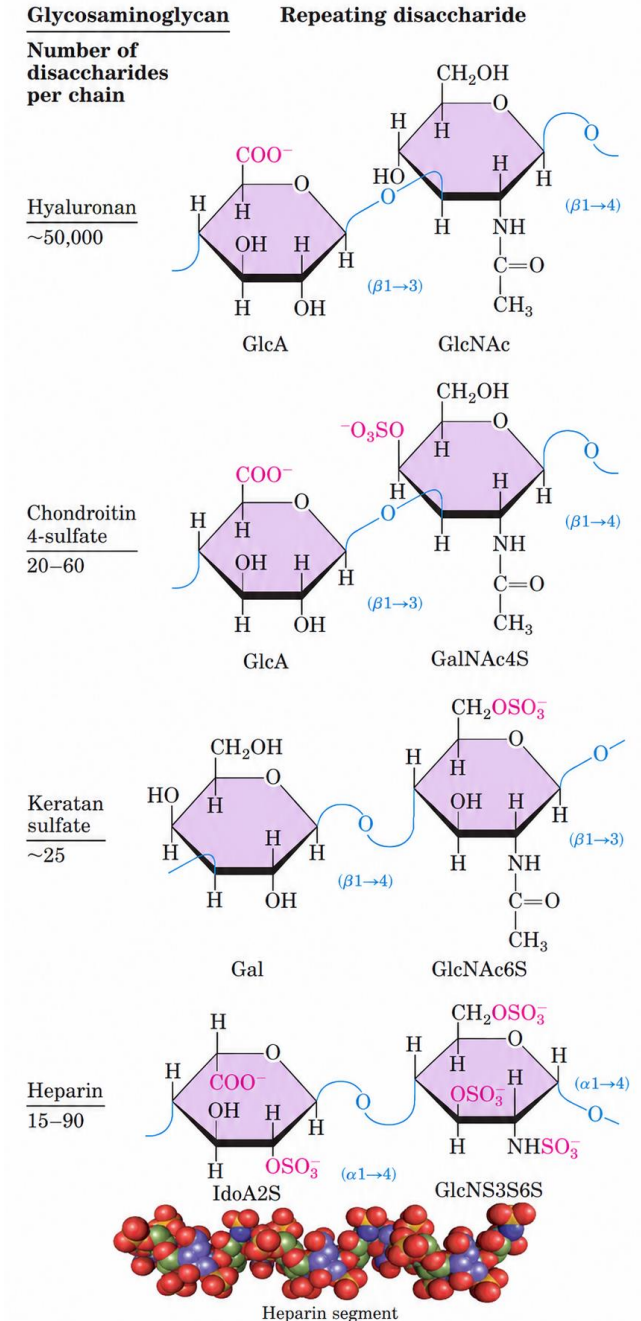
- Keratan sülfatlar üronik asit içermez ve yapılarında bulunan sülfat miktarı değişkenlik gösterebilir.
- Keratan sülfatlar kornea, kıkırdak, kemik ile boynuz, saç, toynak, tırnak ve pençe gibi yapılarda bulunur.
- Heparan sülfat, tüm hayvan hücreleri tarafından üretilir ve sülfatlanmış ile sülfatlanmamış şekerlerin değişken düzenlenişlerini içerir.
- Heparan sülfat zincirleri, hücre yüzeyinde bulunan proteinlerle etkileşebilecek bölgeler oluşturabilir.





Heparin

- Heparin, büyük ölçüde sülfatlanmış şeker birimlerinden oluşan ve yüksek negatif yük yoğunluğuna sahip bir glikozaminoglikandır.
- Heparin, çoğunlukla mast hücrelerinden elde edilen heparan sülfatın fraksiyonlanmış bir biçimidir.
- Antitrombine bağlanarak trombini inhibe etme kapasitesini artırır ve böylece kanın pıhtılaşmasını engeller.
- Yandaki figürde heparinin tekrarlayan yapısı ve uzamış üç boyutlu konformasyonu gösterilmektedir.





Heparinin Klinik Kullanımı

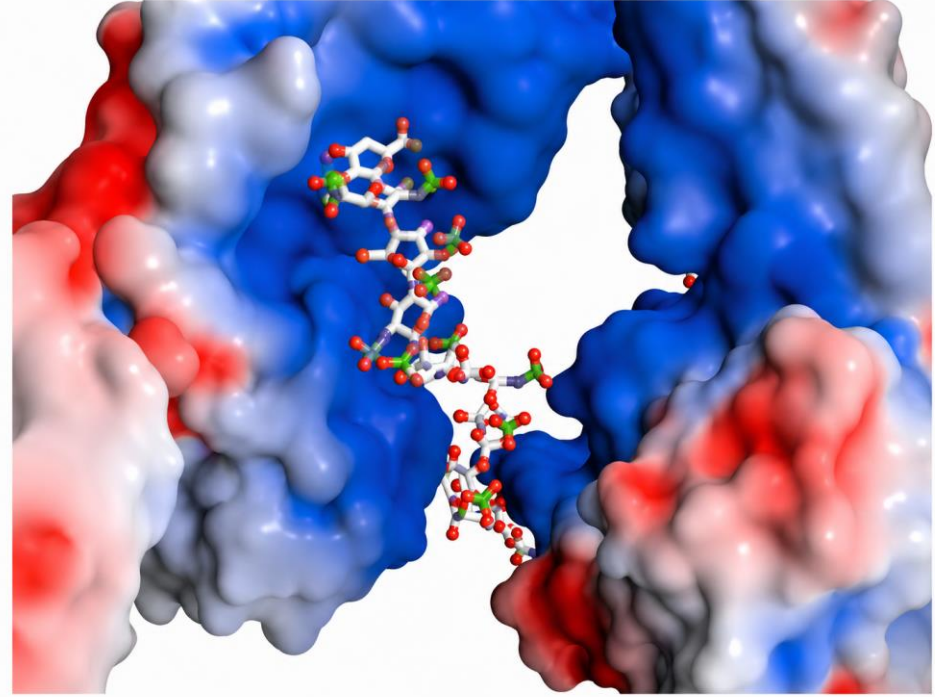
- Heparin, kan pıhtılaşmasını inhibe etmek amacıyla terapötik bir ajan olarak kullanılır.
- Etkileşimin güçlü elektrostatik karakteri, heparinin yüksek negatif yük yoğunluğundan kaynaklanır.
- Saflaştırılmış heparin, analiz için alınan kan örneklerine ve transfüzyon amacıyla alınan kana pıhtılaşmayı önlemek için eklenebilir.
- Bu özellikleri heparini biyolojik ve klinik açıdan önemli bir glikozaminoglikan haline getirir.





Glikozaminoglikan–Protein Etkileşimleri

- Glikozaminoglikanların sülfatlanmış şekerleri, çeşitli protein ligandlarının tanınması için özgül bölgeler sağlayabilir.
- Yandaki figürde heparan sülfatın fibroblast büyüme faktörü 1 ile etkileşimi yapısal olarak gösterilmektedir.
- Proteinin yüzeyinde pozitif ve negatif elektrostatik bölgeler bulunurken, heparin güçlü biçimde negatif yüklüdür.
- Bu örnek, hücre yüzeyindeki heparan sülfatın proteinlerle özgül etkileşimler kurabileceğini göstermektedir.





Polisakkaritlerin Yapı ve İşlevlerinin Genel Özeti

- Polisakkaritlerin işlevleri; monosakkarit bileşimi, glikozidik bağ tipi, dallanma derecesi ve zincir uzunluğuyla yakından ilişkilidir.
- Nişasta ve glikojen enerji depolarken; selüloz, kitin, peptidoglikan ve agaroz başlıca yapısal roller üstlenir.
- Hyaluronan gibi heteropolisakkaritler ise hücre dışı matrikste yapısal ve fiziksel özelliklere katkıda bulunur.





Karbonhidratların Bilgi Taşıyıcı Rolü

- Polisakkaritler yalnızca enerji depolayan veya yapısal görev üstlenen moleküller değildir; aynı zamanda önemli bilgi taşıyıcılarıdır.
- Bazı karbonhidratlar hücreler arası iletişimde, proteinlerin taşınmasında ve belirli hücresel bölgelere yönlendirilmesinde görev alır.
- Hücre yüzeyindeki oligosakkaritler, hücrenin çevresine ilişkin bilgi taşıyan zengin bir yüzey oluşturur.
- Bu yapılar hücre tanınması, hücre adezyonu, gelişim, kan pıhtılaşması, bağışıklık yanıtı ve yara iyileşmesi gibi süreçlere katılır.





Glikokonjugatların Temel Grupları

- Bilgi taşıyan karbonhidratlar çoğunlukla bir proteine veya lipide bağlanarak biyolojik olarak aktif bir glikokonjugat oluşturur.
- Proteoglikanlarda bir veya daha fazla glikozaminoglikan zinciri bir çekirdek proteine kovalent olarak bağlanır.
- Glikoproteinlerde farklı karmaşıklıkta bir veya birkaç oligosakkarit zinciri proteine kovalent olarak bağlanır.
- Glikolipitlerde ise hidrofilik baş grupları oligosakkaritlerden oluşan membran sfingolipitleri bulunur.





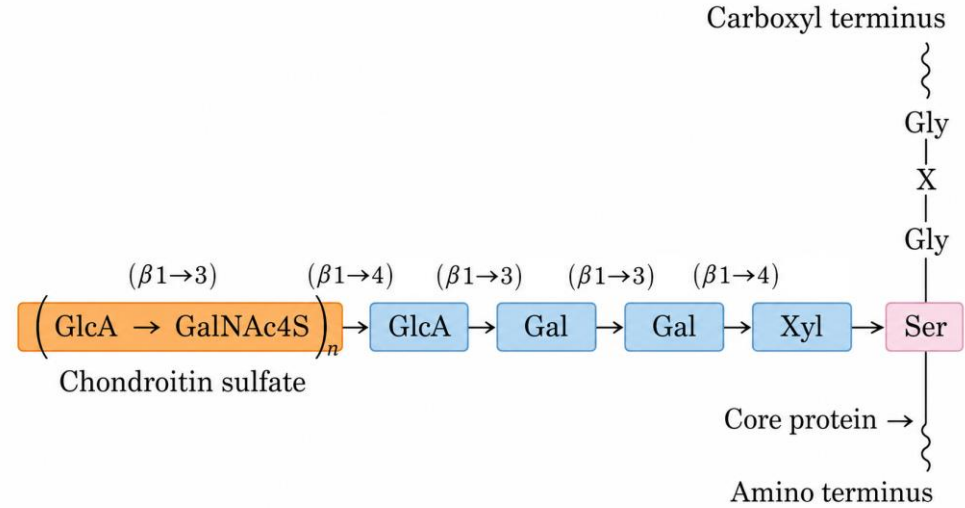
Proteoglikanların Genel Yapısı

- Proteoglikanlar, hücre yüzeyinin veya hücre dışı matriksin önemli makromolekülleridir.
- Bir veya daha fazla sülfatlanmış glikozaminoglikan zinciri, membran proteinine ya da salgılanan bir proteine kovalent olarak bağlanır.
- Glikozaminoglikan zinciri, negatif yüklü grupları aracılığıyla çeşitli proteinlerle elektrostatik etkileşimler kurabilir.
- Proteoglikanlar tüm hücre dışı matrikslerin başlıca bileşenleri arasında yer alır.



Glikozaminoglikanların Çekirdek Proteine Bağlanması

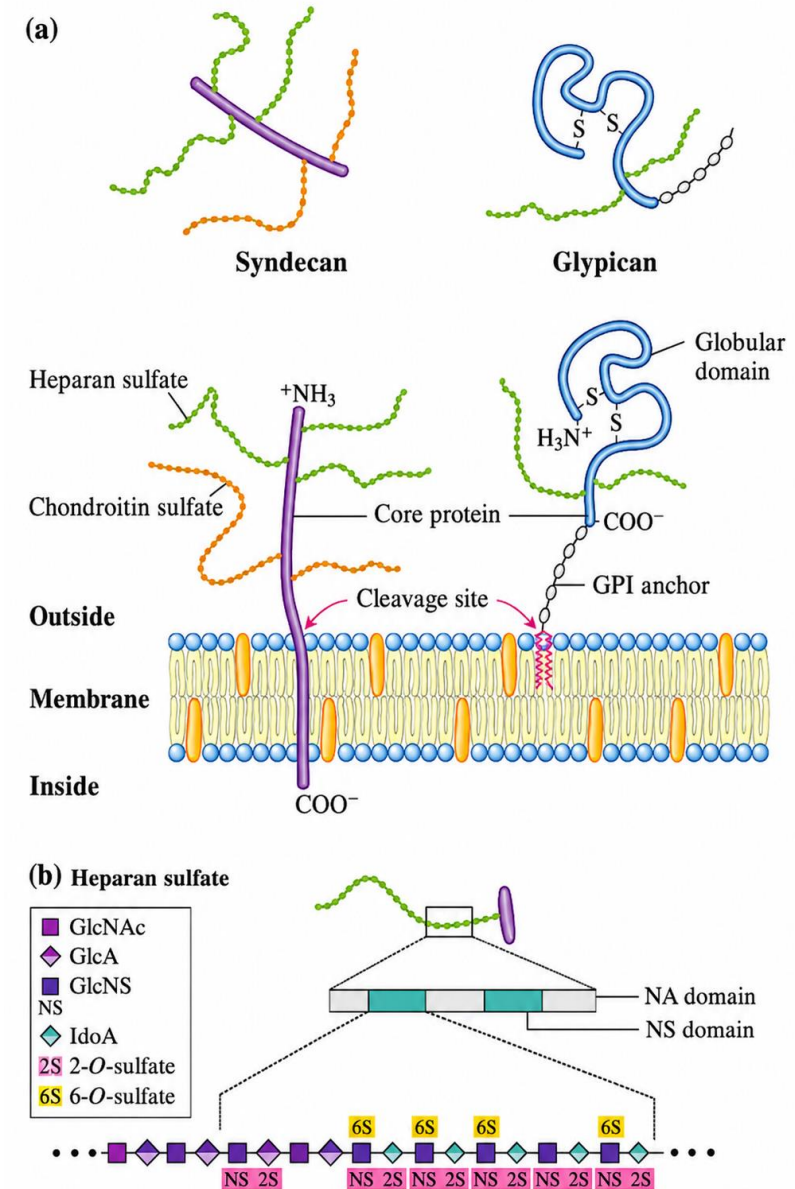
- Glikozaminoglikan zinciri, çekirdek proteindeki bir Ser kalıntısına karakteristik bir tetrasakkarit köprüsü aracılığıyla bağlanabilir.
- Bu bağlantıda Ser kalıntısını glikozaminoglikan zincirine bağlayan özgün bir oligosakkarit bölgesi bulunur.
- Yandaki figürde kondroitin sülfat zincirinin çekirdek proteine bağlanmasını sağlayan tetrasakkarit köprüsü gösterilmektedir.
- Figürde glikozaminoglikan zincirinin indirgen ucunun bağlantı bölgesine nasıl katıldığı da görülmektedir.





Hücre Dışı ve Membrana Bağlı Proteoglikanlar

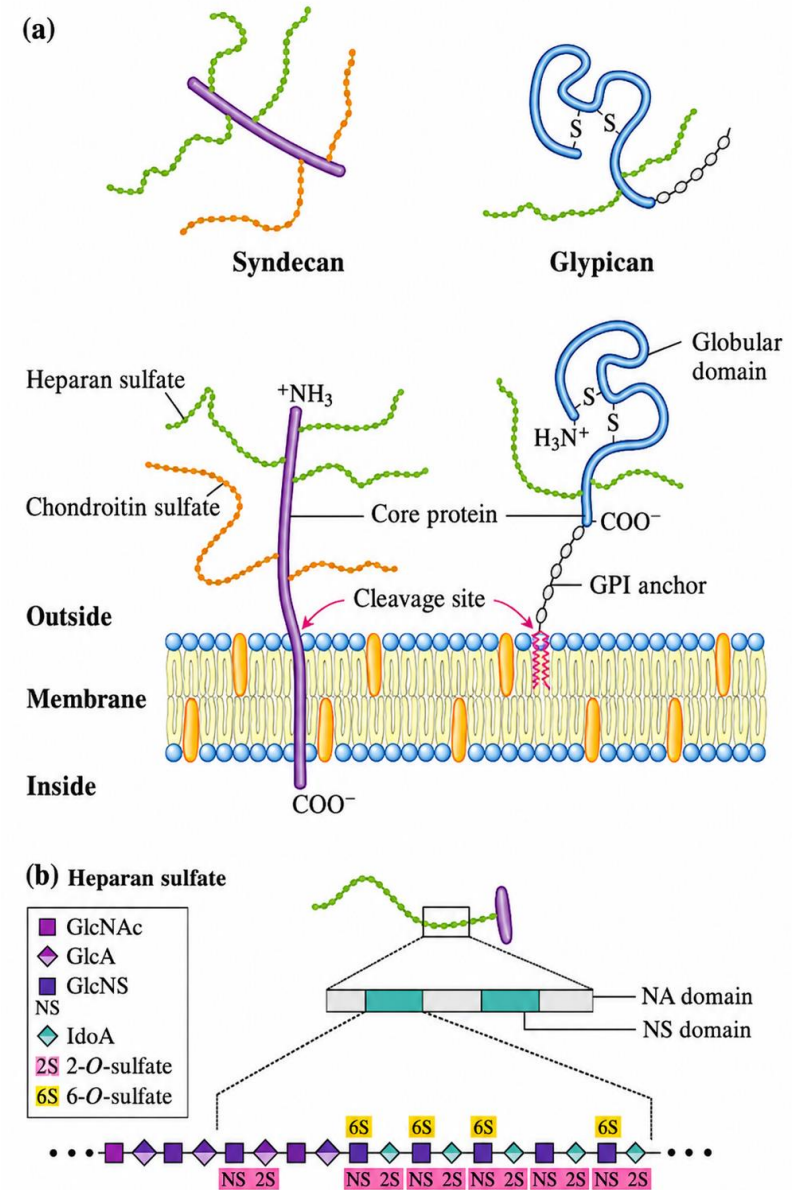
- Birçok proteoglikan hücre dışı matrikse salgılanırken, bazıları integral membran proteinleri olarak hücre yüzeyinde bulunur.
- Bazı hücrelerde çekirdek proteinlere kovalent olarak bağlanmış çok sayıda heparan sülfat zinciri bulunabilir.
- Membrana bağlı heparan sülfat proteoglikanlarının iki temel ailesi syndecanlar ve glypicanlardır.
- Figür a'da bu iki proteoglikan ailesinin hücre zarındaki organizasyonu karşılaştırılmaktadır.





Syndecan ve Glypican

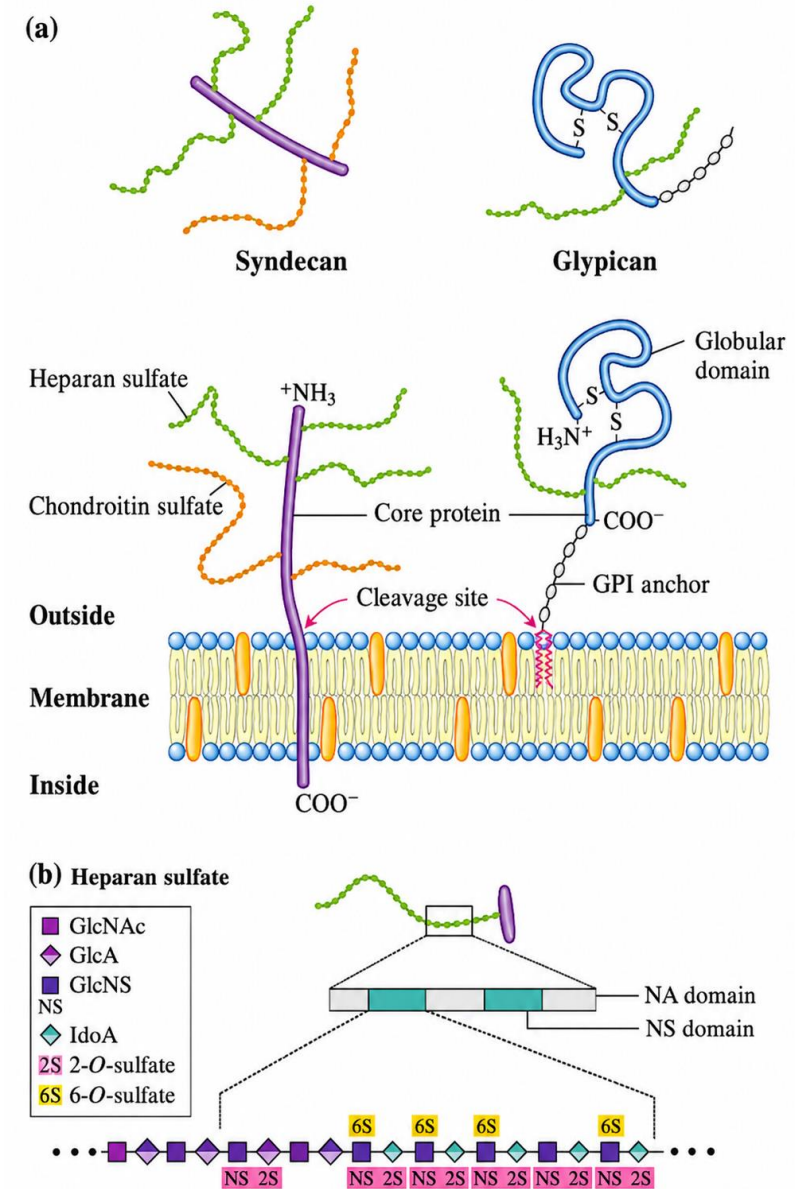
- Syndecanlar tek bir transmembran bölgeye ve hücre dışına uzanan bir bölgeye sahiptir.
- Syndecanların hücre dışı bölgesi heparan sülfat ve bazı durumlarda kondroitin sülfat zincirleri taşır.
- Glypicanlar hücre zarına bir lipit bağlantısı olan GPI çapası aracılığıyla bağlanır.
- Figür a'da syndecan ve glypicanların membrana farklı biçimlerde bağlanmaları gösterilmektedir.





Membran Proteoglikanlarının Serbestleştirilmesi

- Syndecan ve glypicanların her ikisi de hücre dışı boşluğa serbest bırakılabilir.
- Syndecan, membran yüzeyine yakın bölgesinin proteazla kesilmesi sonucunda hücre yüzeyinden ayrılabilir.
- Glypican ise membran lipidlerini parçalayan bir fosfolipaz tarafından GPI bağlantısından serbestleştirilebilir.
- Böylece membrana bağlı proteoglikanların hücre dışı ortama geçişi farklı mekanizmalarla gerçekleşebilir.





Heparan Sülfat ve Protein Etkileşimleri

- Heparan sülfat zincirleri çeşitli hücre dışı ligandlara bağlanarak bu ligandların özgül hücre yüzeyi reseptörleriyle etkileşimini düzenleyebilir.
- Sülfat gruplarının belirli dizilimleri, bazı proteinlerin bağlanması için özgül tanıma bölgeleri oluşturur.
- Aynı çekirdek protein, farklı hücre tiplerinde sentezlendiğinde farklı heparan sülfat yapılarına sahip olabilir.
- Bu yapısal çeşitlilik, proteoglikanların farklı hücresel işlevlere katılmasına olanak sağlar.

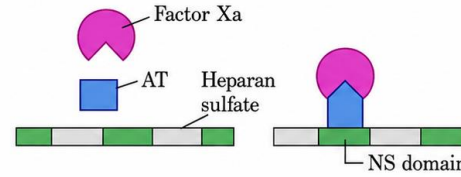




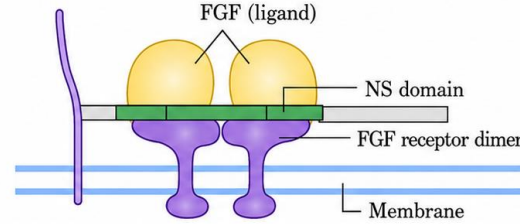
Heparan Sülfatın Protein Etkileşimlerindeki Rollerini

- Heparan sülfatın NS domainleri proteinlerin konformasyonunu değiştirebilir veya iki proteini birbirine yaklaştırabilir.
- Bu domainler hücre dışı ligandların reseptörleriyle birlikte bağlanmasına da katkıda bulunabilir.
- Ayrıca bazı proteinleri hücre yüzeyinde belirli bölgelerde yoğunlaştırabilir.
- Yandaki figürde heparan sülfatın NS domainleri aracılığıyla gerçekleştirdiği dört farklı protein etkileşimi gösterilmektedir.

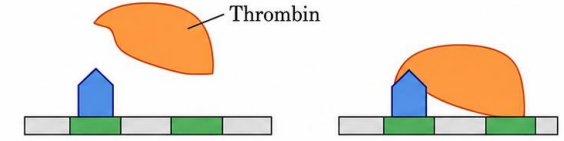
(a) Conformational activation



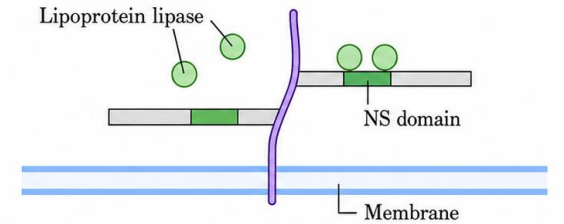
(c) Coreceptor for extracellular ligands



(b) Enhanced protein-protein interaction



(d) Cell surface localization/concentration

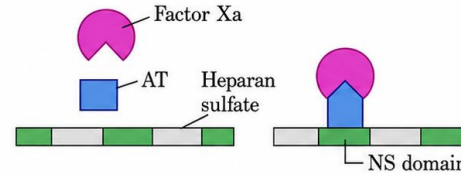




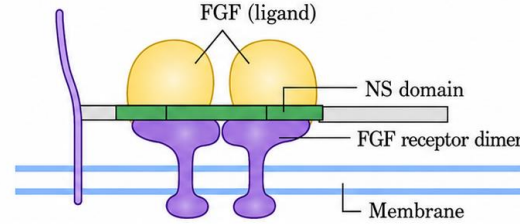
Konformasyonel Aktivasyon

- Heparan sülfata bağlanma, bazı proteinlerde biyolojik aktiviteyi etkileyen konformasyonel değişiklikler oluşturabilir.
- Antitrombinin heparan sülfata bağlanması, proteinde konformasyonel bir değişikliğe yol açar.
- Bu değişiklik antitrombinin pıhtılaşma faktörü Xa ile etkileşimini güçlendirerek kan pıhtılaşmasını engeller.
- Figür a'da heparan sülfat aracılı konformasyonel aktivasyon örneği gösterilmektedir.

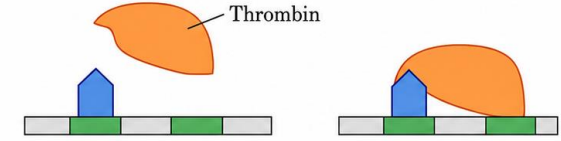
(a) Conformational activation



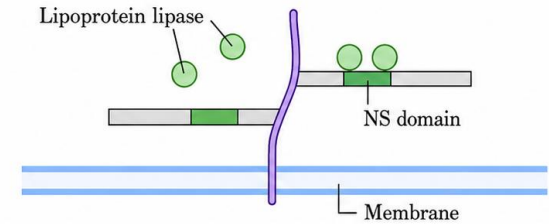
(c) Coreceptor for extracellular ligands



(b) Enhanced protein-protein interaction



(d) Cell surface localization/concentration

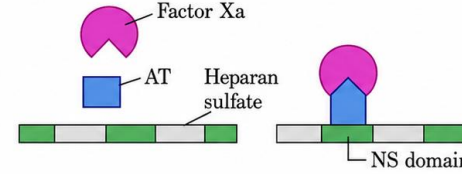




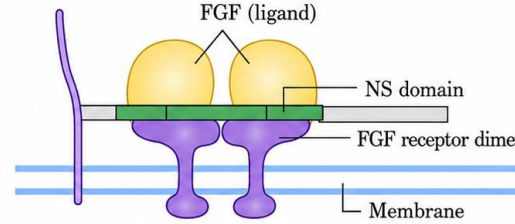
Protein–Protein Etkileşiminin Güçlendirilmesi

- Komşu heparan sülfat domainleri aynı anda iki farklı proteine bağlanarak onları birbirine yaklaştırabilir.
- Antitrombin ve trombinin komşu NS domainlerine bağlanması, iki proteinin etkileşimini kolaylaştırır.
- Bu yaklaşma trombinin inhibisyonunu destekleyerek kan pıhtılaşmasını sınırlar.
- Figür b’de heparan sülfat aracılığıyla güçlendirilen protein–protein etkileşimi gösterilmektedir.

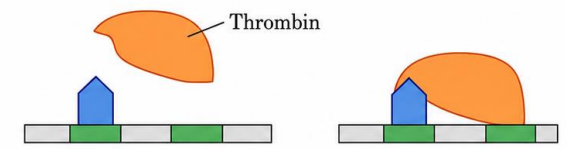
(a) Conformational activation



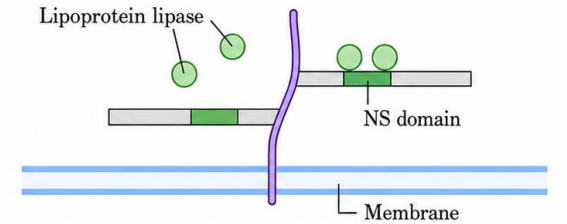
(c) Coreceptor for extracellular ligands



(b) Enhanced protein-protein interaction



(d) Cell surface localization/concentration

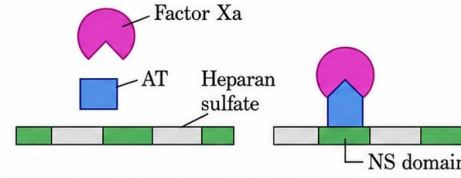




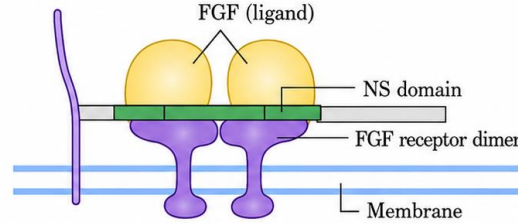
Heparan Sülfatın Ko-Reseptör Rolü

- Heparan sülfat bazı hücre dışı sinyal moleküllerinin hücre yüzeyindeki yerel konsantrasyonunu artırabilir.
- Fibroblast büyüme faktörü FGF, syndecan moleküllerinin heparan sülfat bölgelerine bağlanabilir.
- Syndecan, FGF'nin hücre yüzeyindeki reseptörüyle karşılaşmasını kolaylaştırarak hücrel yanıtın oluşmasına katkıda bulunur.
- Figür c'de heparan sülfatın hücre dışı ligandlar için ko-reseptör görevi gösterilmektedir.

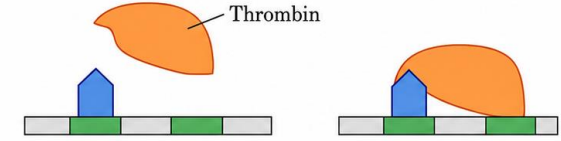
(a) Conformational activation



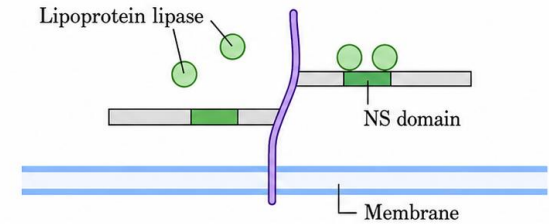
(c) Coreceptor for extracellular ligands



(b) Enhanced protein-protein interaction



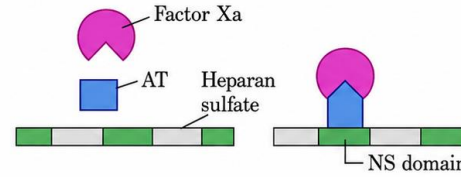
(d) Cell surface localization/concentration



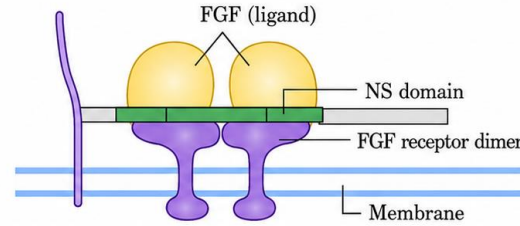
Hücre Yüzeyinde Moleküllerin Yoğunlaştırılması

- Heparan sülfatın negatif yüklü NS domainleri bazı hücre dışı moleküllerin hücre yüzeyinde tutulmasını sağlayabilir.
- Lipoprotein lipaz, heparan sülfatın negatif yüklü bölgeleriyle elektrostatik ve diziye özgü etkileşimler kurabilir.
- Böylece enzimin hücre yüzeyindeki yerel konsantrasyonu yüksek tutulabilir.
- Figür d'de heparan sülfat aracılı hücre yüzeyi lokalizasyonu ve yoğunlaştırılması gösterilmektedir.

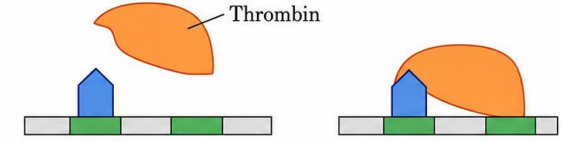
(a) Conformational activation



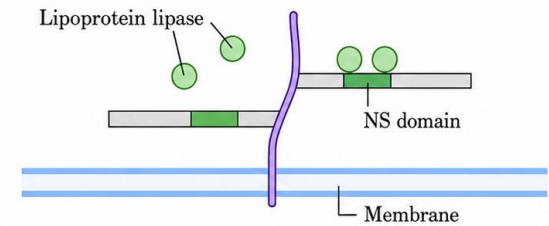
(c) Coreceptor for extracellular ligands



(b) Enhanced protein-protein interaction



(d) Cell surface localization/concentration





Heparan Sülfatın Biyolojik Önemi

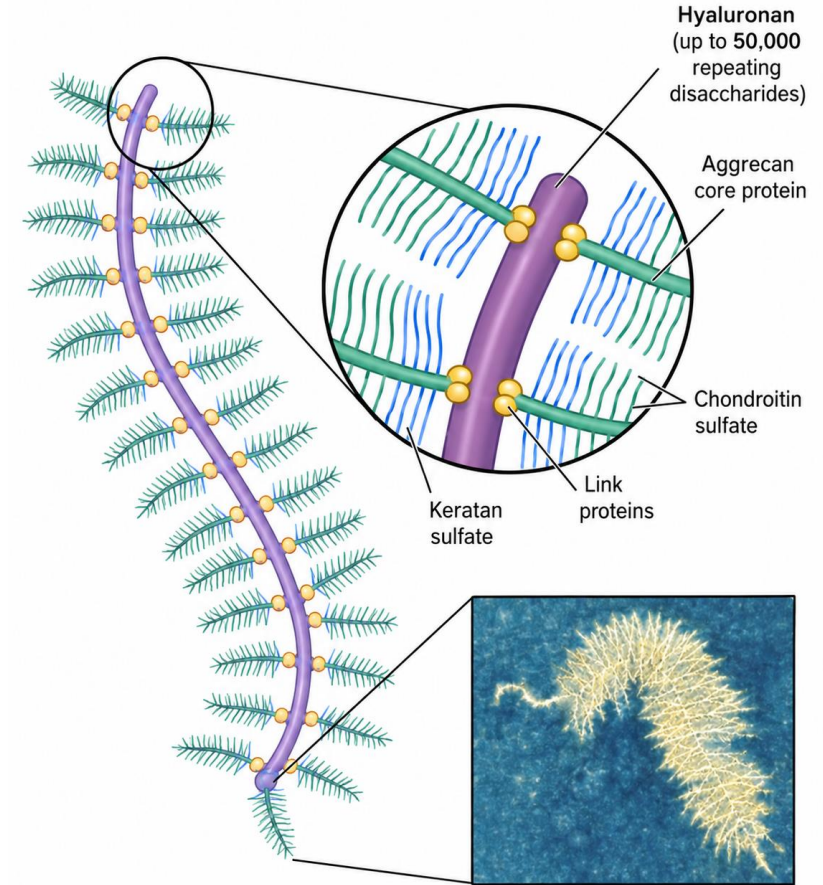
- Heparan sülfattaki sülfatlanmış domainlerin doğru biçimde sentezlenmesi normal biyolojik işlevler açısından önem taşır.
- Kaynakta C-2 hidroksil grubunu sülfatlayan enzimin bulunmadığı farelerde böbrek ve iskelet gelişiminde ciddi bozukluklar olduğu belirtilmektedir.
- Heparan sülfat yapısındaki değişiklikler bazı proteinlerin hücre yüzeyindeki etkileşimlerini etkileyebilir.
- Bu nedenle heparan sülfatın yapısı ile protein bağlama özellikleri arasında yakın bir ilişki bulunur.





Proteoglikan Agregatları

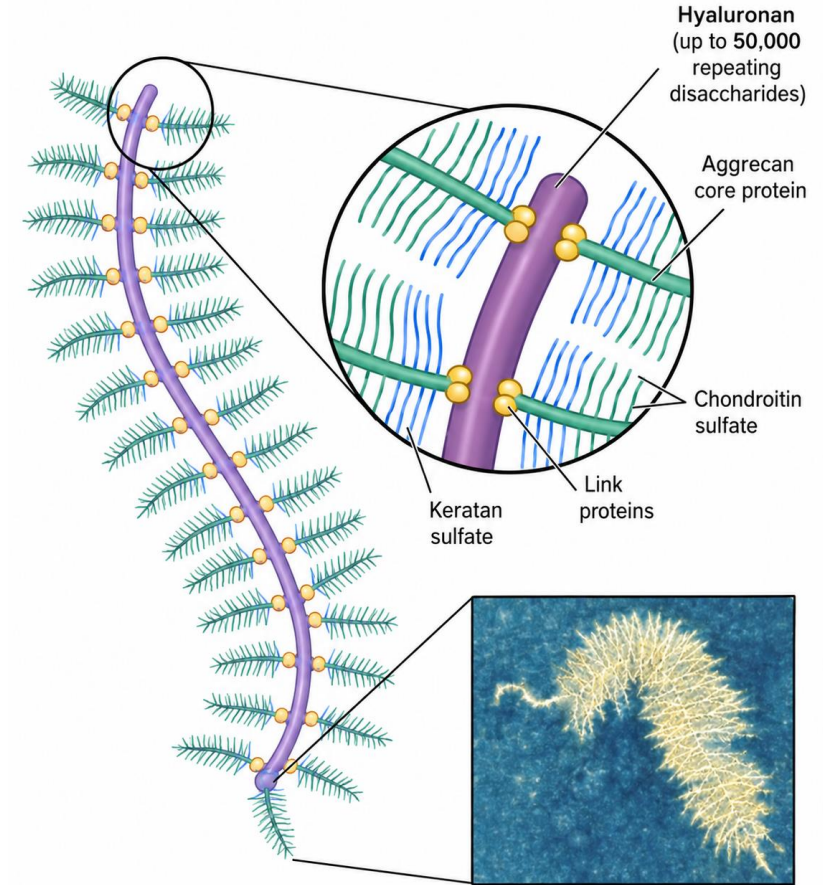
- Bazı proteoglikanlar, çok sayıda çekirdek proteinin tek bir hyaluronan molekülüne bağlandığı büyük agregatlar oluşturabilir.
- Aggrecan, çok sayıda kondroitin sülfat ve keratan sülfat zinciri taşıyan büyük bir çekirdek proteindir.
- Çok sayıda aggrecan molekülünün hyaluronana bağlanması son derece büyük bir proteoglikan agregatı meydana getirir.
- Yandaki figürde hücre dışı matrikstekki aggrecan–hyaluronan proteoglikan agregatı gösterilmektedir.





Aggrecanın Hücre Dışı Matrikteki Rolü

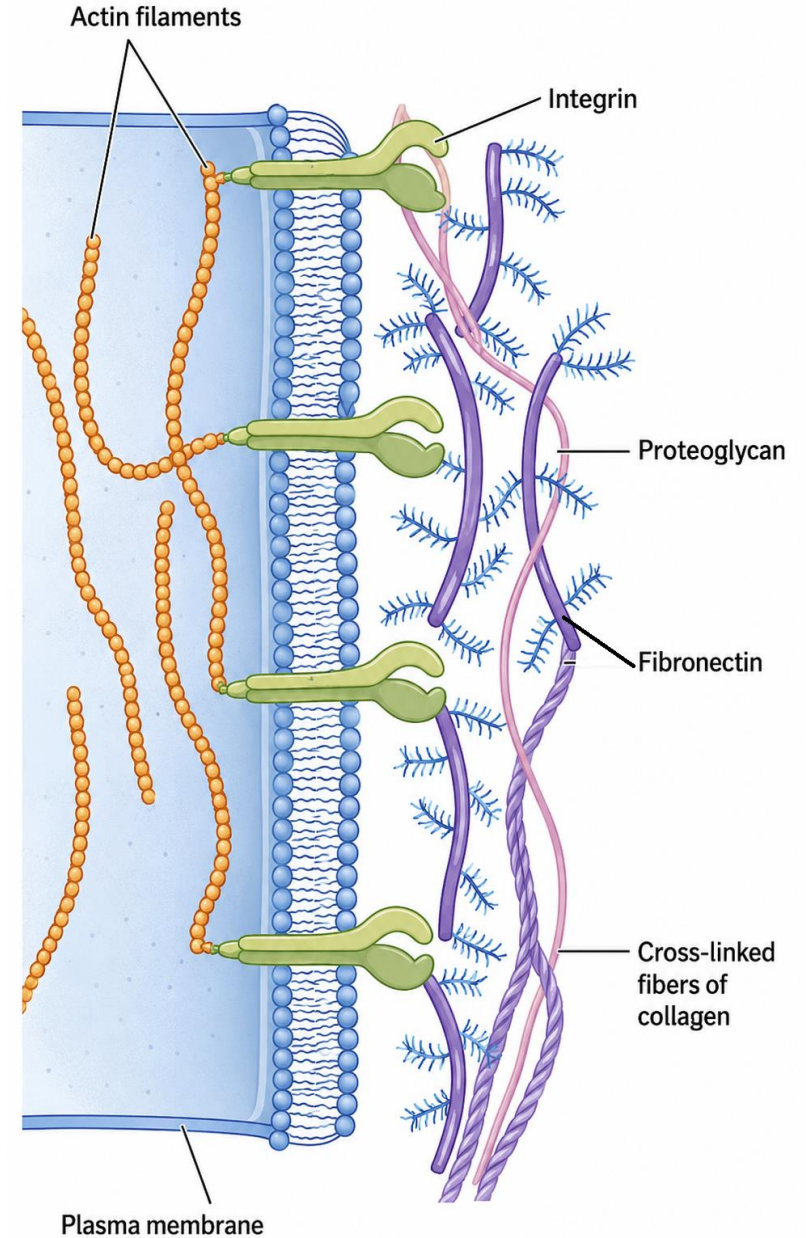
- Aggrecan çekirdek proteinleri hyaluronan boyunca düzenlenir ve bağlantı proteinleri bu etkileşimi güçlendirir.
- Ortaya çıkan proteoglikan agregatları çok büyük hacim kaplayabilir.
- Aggrecan, kıkırdağın hücre dışı matriksinde kollajenle güçlü biçimde etkileşir.
- Bu organizasyon dokunun gelişimine, çekme dayanımına ve esnekliğine katkıda bulunur.





Hücre–Matriks Etkileşimleri

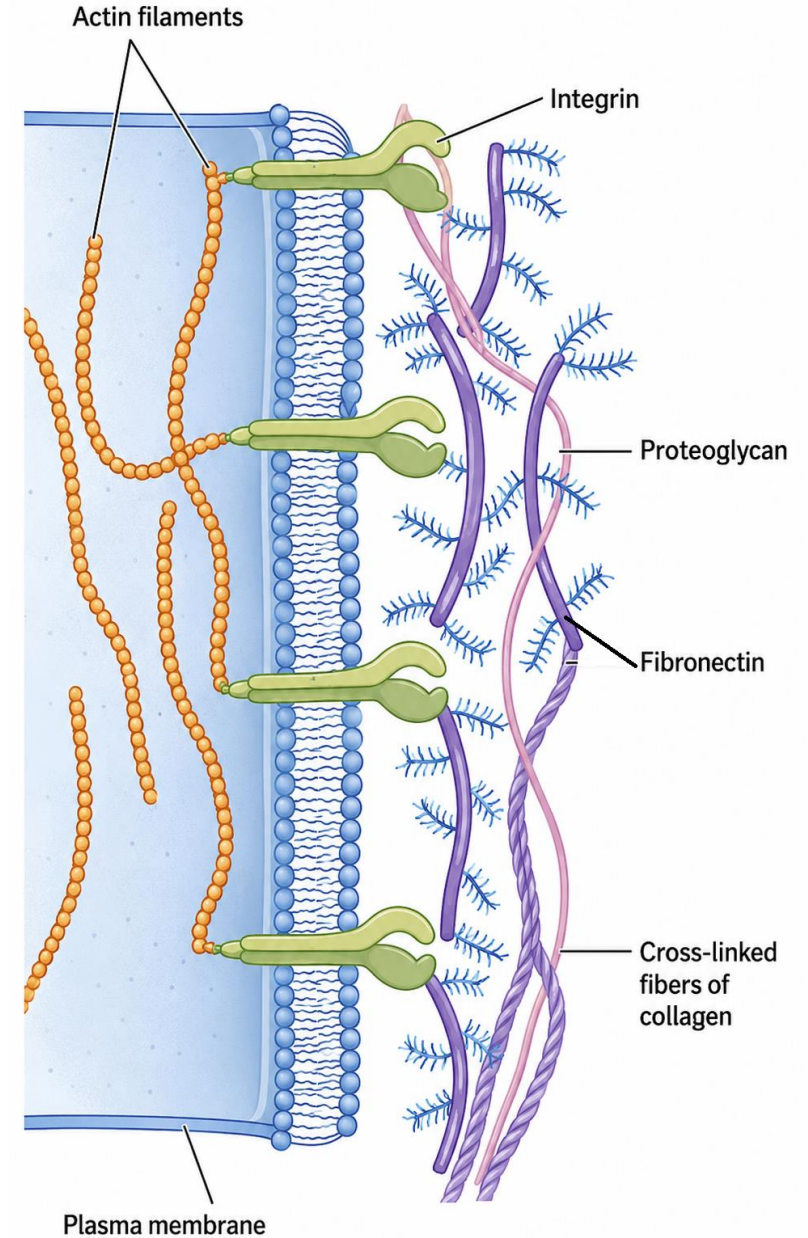
- Proteoglikanlar kollajen, elastin ve fibronektin gibi fibröz matriks proteinleriyle birlikte çapraz bağlantılı bir ağ oluşturabilir.
- Fibronektin, farklı matriks molekülleri için ayrı bağlanma bölgeleri taşıyan çok bölgeli bir proteindir.
- Ayrıca hücre zarındaki integrin proteinlerine bağlanarak hücre ile hücre dışı matriks arasında bağlantı kurar.
- Yandaki figürde hücre ile proteoglikan bakımından zengin hücre dışı matriks arasındaki etkileşimler gösterilmektedir.





Hücre Dışı Matriks ve Hücre İskeleti Arasındaki Bağlantı

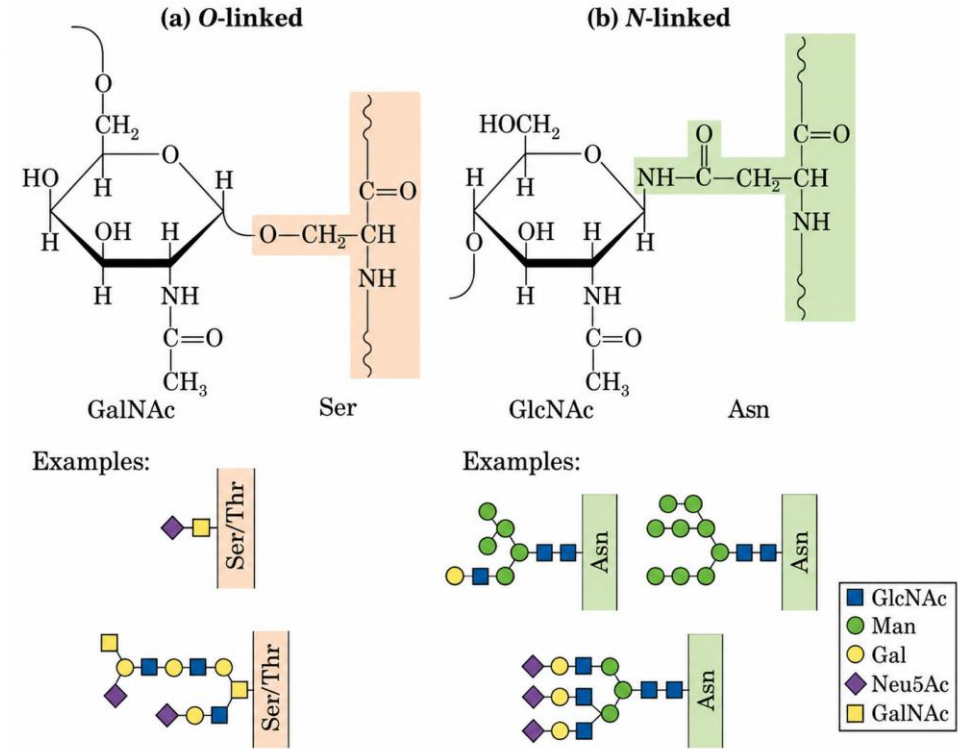
- Hücre dışı matriksteki kollajen lifleri fibronektin ve proteoglikanlarla yakın ilişki içindedir.
- Fibronektin, integrinler aracılığıyla plazma zarına bağlanır.
- Integrinler hücrenin iç tarafında aktin filamentleriyle bağlantı kurarak matriks ile hücre iskeleti arasında ilişki sağlar.
- Yandaki figürde kollajen, fibronektin, proteoglikan, integrin ve aktin filamentleri arasındaki organizasyon gösterilmektedir.





Glikoproteinlerin Genel Yapısı

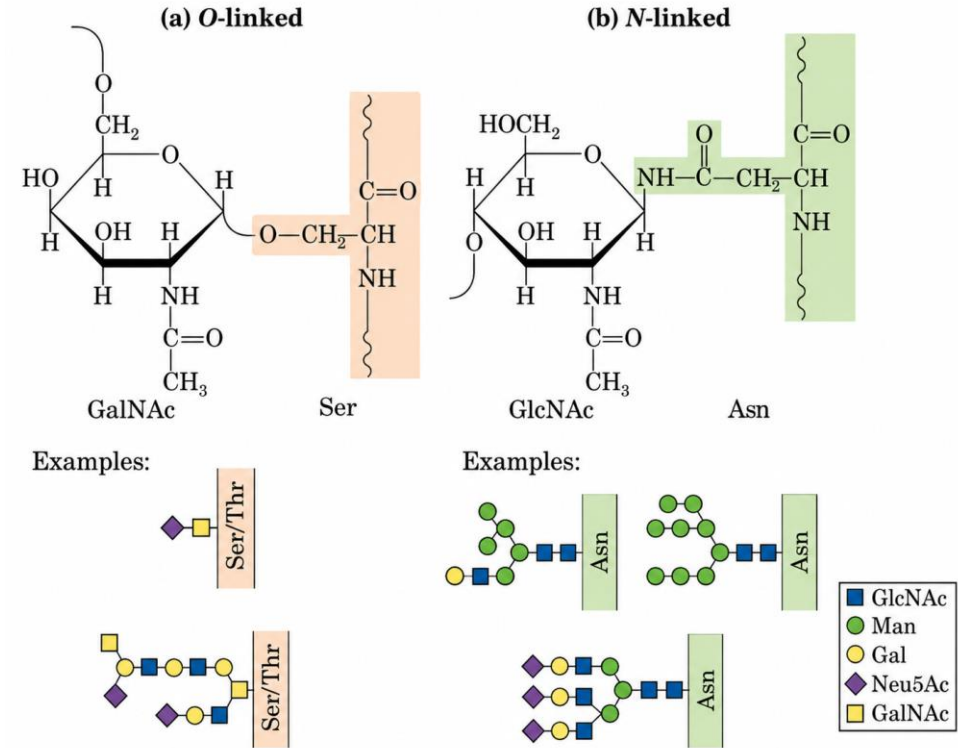
- Glikoproteinler, karbonhidrat ile proteinin kovalent olarak birleştiği glikokonjugatlardır.
- Glikoproteinlerdeki glikanlar, proteoglikanlardaki glikozaminoglikanlara göre genellikle daha küçük, dallanmış ve yapısal olarak daha çeşitlidir.
- Karbonhidrat zinciri proteindeki Ser veya Thr kalıntısına O-bağlı, Asn kalıntısına ise N-bağlı olarak bağlanabilir.
- Yandaki figürde glikoproteinlerdeki O-bağlı ve N-bağlı oligosakkarit bağlantıları gösterilmektedir.





O-Bağlı Oligosakkaritler

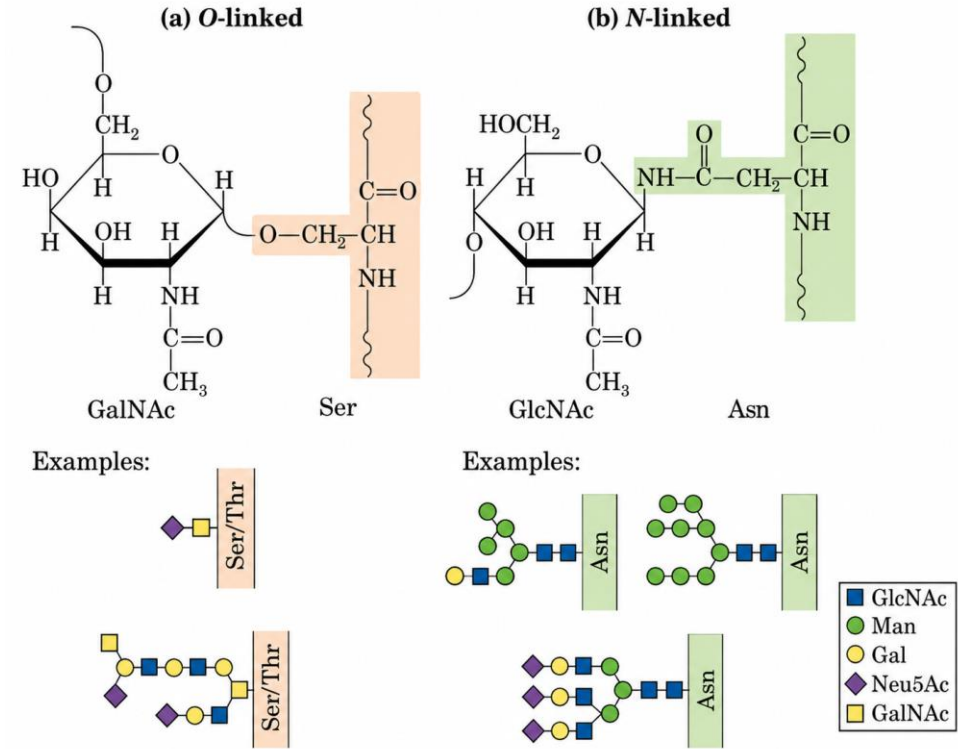
- O-bağlı oligosakkaritlerde glikozidik bağ, Ser veya Thr kalıntısının hidroksil grubuyla kurulur.
- GalNAc içeren yapılar bu bağlantı tipine örnek olarak verilebilir.
- Bir proteinde birden fazla O-bağlı oligosakkarit zinciri bulunabilir.
- Figür a'da O-bağlı oligosakkaritlerin Ser veya Thr kalıntılarına bağlanması ve bazı örnek yapılar gösterilmektedir.





N-Bağlı Oligosakkaritler

- N-bağlı oligosakkaritlerde glikan, Asn kalıntısının amid azotuna N-glikozil bağı ile bağlanır.
- Bu bağlantıda terminal şeker olarak GlcNAc yer alır.
- N-bağlı oligosakkaritler, O-bağlı yapılardan farklı bağlantı ve dallanma özelliklerine sahiptir.
- Figür b'de N-bağlı oligosakkarit bağlantısı ve üç farklı oligosakkarit zinciri örneği gösterilmektedir.





Glikoproteinlerin Hücredeki Dağılımı

- Glikoproteinler hücre yüzeyinde, hücre dışı matrikste ve kanda yaygın olarak bulunur.
- Golgi kompleksinin salgı granülleri ve lizozomlar gibi bazı hücre içi yapılarda da glikoproteinlere rastlanır.
- Oligosakkarit bölümleri oldukça heterojen olabilir ve özgül tanıma bölgeleri oluşturabilir.
- Bu bölgeler, lektin adı verilen karbonhidrat bağlayıcı proteinler tarafından yüksek özgüllük ve afiniteyle tanınabilir.





Musinler ve Yoğun O-Glikozilasyon

- Musinler, çok sayıda O-bağlı oligosakkarit zinciri taşıyabilen glikoproteinlerdir.
- Musinler salgılarda bulunur ve mukusa karakteristik kayganlığını kazandırır.
- Membran glikoproteinlerinde de çok sayıda O-bağlı oligosakkarit bulunabilir.
- Glikoproteinlerdeki oligosakkaritlerin sayısı ve dağılımı proteinler arasında önemli ölçüde değişebilir.





N-Bağlı Glikozilasyonun Dizisel Özelliği

- N-bağlı oligosakkaritlerin bağlanması belirli amino asit dizilerinin varlığına bağlıdır.
- Kaynakta bu konsensus dizi Asn–X–Ser/Thr şeklinde verilmektedir.
- Buradaki X konumunda belirli kısıtlamalar dışında farklı amino asitler bulunabilir.
- Bununla birlikte, uygun dizinin bulunması her potansiyel bölgenin mutlaka glikozilleneceği anlamına gelmez.





Nükleer ve Sitozolik Proteinlerde O-GlcNAc

- Bazı sitozolik ve nükleer proteinler de glikozillenmiş durumda bulunabilir.
- Bu proteinlerde genellikle Ser kalıntısının hidroksil grubuna tek bir N-asetilglukozamin O-glikozidik bağla bağlanır.
- Bu modifikasyon geri dönüşümlüdür ve çoğu zaman protein aktivitesini düzenleyen Ser kalıntılarında görülür.
- O-GlcNAc eklenmesi ile fosforilasyonun aynı Ser kalıntısında birbirini dışlayabileceği belirtilmektedir.





Hücre Zarındaki Glikoproteinler

- Plazma zarının dış yüzeyi farklı karmaşıklıklarda oligosakkaritler taşıyan çok sayıda membran glikoproteini içerir.
- Eritrosit zarındaki glycophorin A iyi tanımlanmış membran glikoproteinlerinden birisidir.
- Glycophorin A'nın kütesinin yaklaşık %60'ını karbonhidratlar oluşturur.
- Molekülde çok sayıda O-bağlı oligosakkarit zinciri ve bir N-bağlı zincir bulunur.



Glikomik

- Glikomik, belirli bir hücre, doku veya organizmadaki karbonhidrat bileşenlerinin sistematik olarak karakterize edilmesidir.
- Glikoproteinlerin incelenmesi, hangi proteinlerin glikozillendiğinin ve oligosakkaritlerin hangi amino asitlere bağlandığının belirlenmesini kapsar.
- Glikozilasyon örüntülerinin normal ve hastalıkla ilişkili durumlarda nasıl değiştiği de araştırılabilir.
- Karbonhidrat bileşenlerinin yapılarının ve bağlanma noktalarının belirlenmesinde çeşitli analitik yöntemlerden yararlanılır.





Salgılanan Proteinlerde Glikozilasyon

- Ökaryotik hücrelerden salgılanan proteinlerin önemli bir bölümü glikoprotein yapısındadır.
- Bazı kan proteinleri, immünoglobulinler, belirli hormonlar, süt proteinleri ve pankreas proteinleri glikoproteine örnek olarak verilebilir.
- Lizozomlarda bulunan proteinlerin çoğu da glikozillenmiştir.
- Bu geniş dağılım, protein glikozilasyonunun hücresel proteinlerin önemli bir özelliği olduğunu gösterir.





Glikozilasyonun Protein Özelliklerine Etkisi

- Oligosakkaritlerin proteinlere eklenmesi proteinlerin polaritesini ve çözünürlüğünü değiştirebilir.
- Yeni sentezlenen proteinlere bağlanan oligosakkarit zincirleri, protein katlanması ve kalite kontrol süreçlerinde rol oynayabilir.
- Bazı oligosakkarit zincirleri proteinlerin hücre içinde belirli bölgelere yönlendirilmesine katkıda bulunur.
- Protein yüzeyindeki yoğun oligosakkarit bölgeleri, proteolitik enzimlerin proteine ulaşmasını da sınırlandırabilir.





Protein Glikozilasyonunun Önemi

- Oligosakkarit zincirleri proteinin yüzeyinden dışarı uzanan ve belirgin fiziksel özellikler taşıyan yapılar oluşturabilir.
- Glikozilasyon, yeni sentezlenen proteinlerin hedeflenmesi ve başka proteinler tarafından özgül olarak tanınması için bilgi sağlayabilir.
- İnsanlarda glikozilasyonla ilişkili genetik bozuklukların ciddi gelişimsel sonuçlara yol açabildiği belirtilmektedir.
- Bu durum, normal protein glikozilasyonunun biyolojik önemini ortaya koyar.





Glikolipitler

- Glikolipitler, kovalent olarak bağlanmış oligosakkarit zincirleri taşıyan lipidlerdir.
- Gangliosidler, polar baş gruplarında oligosakkaritler bulunan membran lipidleridir.
- Gangliosidlerin bazı oligosakkarit bölgeleri lektinler tarafından özgül olarak tanınabilir.
- Beyin ve nöronlar gangliosidler bakımından zengindir ve bu moleküller sinir iletimi ile miyelin oluşumuna katkıda bulunur.





Hücre Yüzeyindeki Glikolipitler

- Glikolipitlerin oligosakkarit zincirleri plazma zarının dış yüzeyinde bulunur.
- Bu oligosakkaritler hücrelerin diğer moleküller tarafından tanınmasına katkıda bulunabilir.
- Bazı gangliosidlerin oligosakkarit bölgeleri insan kan gruplarının belirlenmesinde rol oynar.
- Glikolipitler bu yönleriyle hücre yüzeyindeki bilgi taşıyan karbonhidrat yapılarının bir bölümünü oluşturur.





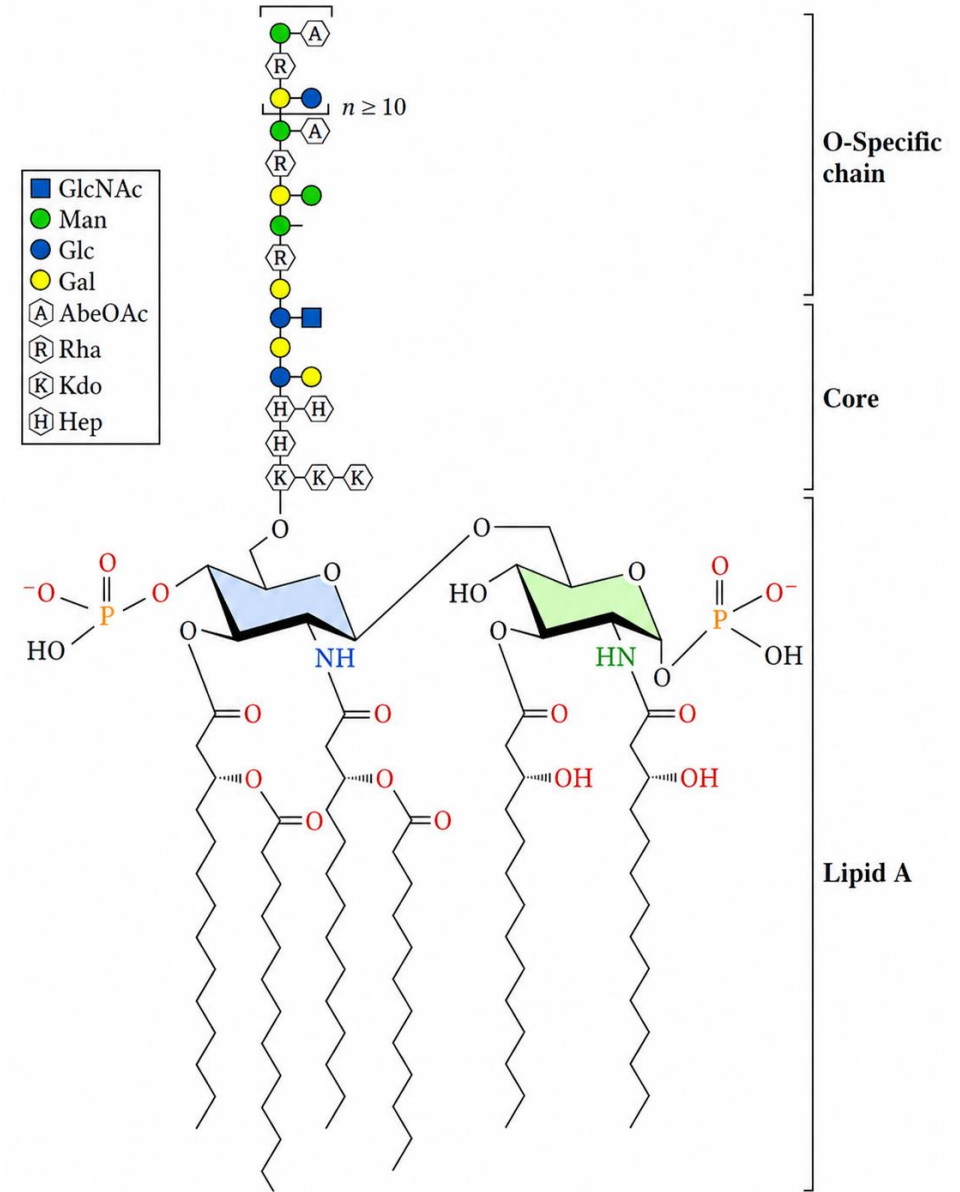
Lipopolisakkaritler

- Lipopolisakkaritler, gram-negatif bakterilerin dış zarının baskın yüzey bileşenleri arasında yer alır.
- Bu moleküller, dış zar yüzeyinde oligosakkarit zincirleri taşıyan kompleks yapılardır.
- *Escherichia coli* ve *Salmonella typhimurium* gibi gram-negatif bakterilerde lipopolisakkaritler bulunur.
- Lipopolisakkaritler, omurgalı bağışıklık sisteminin bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak oluşturduğu antikorların önemli hedeflerindendir.



Lipopolisakkaritin Yapısı

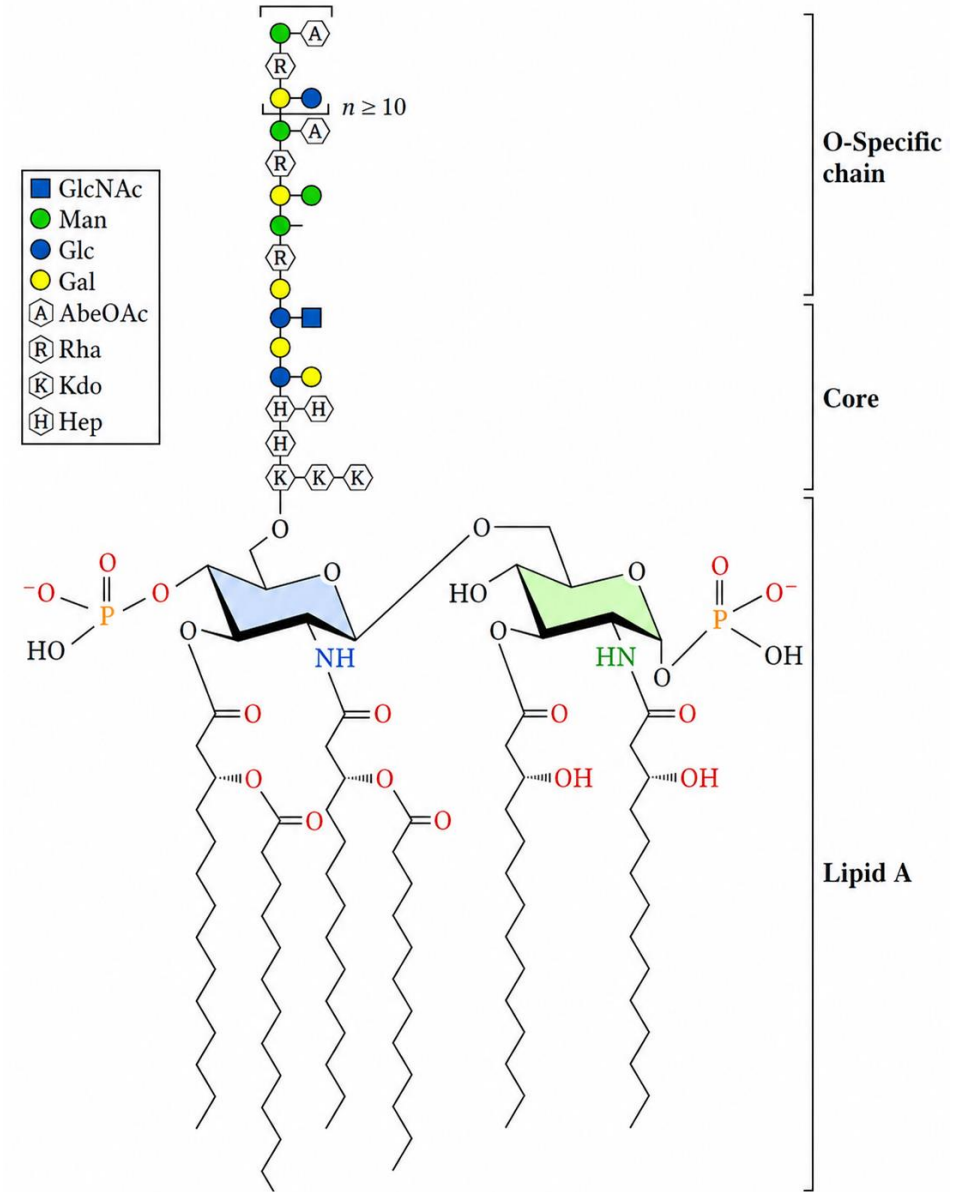
- Lipopolisakkarit yapısı temel olarak lipid A, çekirdek bölgesi ve O-spesifik zincir bölümlerinden oluşur.
- Lipid A bölümü yağ asitleri içeren ve dış zarla ilişkili olan bölgedir.
- O-spesifik zincirin yapısı bakterinin serotipinin belirlenmesinde önemli rol oynar.
- Yandaki figürde *Salmonella typhimurium* dış zar lipopolisakkaritinin şematik yapısı gösterilmektedir.





O-Spesifik Zincir ve Bakteriyel Serotipler

- Gram-negatif bakterilerin dış yüzeyinde çok sayıda lipopolisakkarit bulunduğundan hücre yüzeyi büyük ölçüde O-spesifik zincirlerle kaplanabilir.
- O-spesifik zincirin yapısı bakteriyel suşların serolojik özelliklerinin önemli belirleyicilerindendir.
- Farklı bakteri suşları farklı lipopolisakkarit yapıları taşıyabilir.
- Yandaki figürde O-spesifik zincirin çekirdek oligosakkarite ve lipid A bölgesine göre konumu gösterilmektedir.





Lipid A ve Endotoksin

- Lipopolisakkaritin lipid A bölümü bazı bakterilerde endotoksin olarak adlandırılır.
- *E. coli* lipopolisakkaritinin lipid A bölümü insanlarda ve diğer hayvanlarda toksik etkiler oluşturabilir.
- Lipid A'nın kan dolaşımına geçmesi kan basıncında ciddi düşüşe yol açabilir.
- Bu durum gram-negatif bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili endotoksik şokun temelini oluşturabilir.





Glikokonjugatların Genel Biyolojik Önemi

- Proteoglikanlar, glikoproteinler ve glikolipitler karbonhidratların protein veya lipitlerle oluşturduğu başlıca glikokonjugatlardır.
- Proteoglikanlar özellikle hücre yüzeyi ve hücre dışı matriksin organizasyonunda önemli roller üstlenir.
- Glikoproteinlerdeki oligosakkaritler proteinlerin katlanması, hedeflenmesi, korunması ve tanınmasına katkıda bulunabilir.
- Glikolipitler ve bakteriyel lipopolisakkaritler ise hücre yüzeyinde dış ortama açık karbonhidrat zincirleri taşır.





Glikokonjugatlarda Yapı–İşlev İlişkisi

- Glikokonjugatların karbonhidrat bileşenleri yalnızca yapısal eklentiler değil, özgül biyolojik bilgi taşıyan moleküler yapılardır.
- Karbonhidrat dizileri hücrelerin, proteinlerin ve diğer moleküllerin birbirini tanımasına katkıda bulunabilir.
- Glikozaminoglikanların sülfatlanma örüntüsü ve glikoprotein oligosakkaritlerinin yapısı, moleküler etkileşimlerin özgüllüğünü etkiler.
- Böylece hücre yüzeyi ve hücre dışı matriks, karbonhidrat temelli çok sayıda tanıma ve etkileşim bölgesi içerir.





Glikobiyoloji ve Şeker Kodu

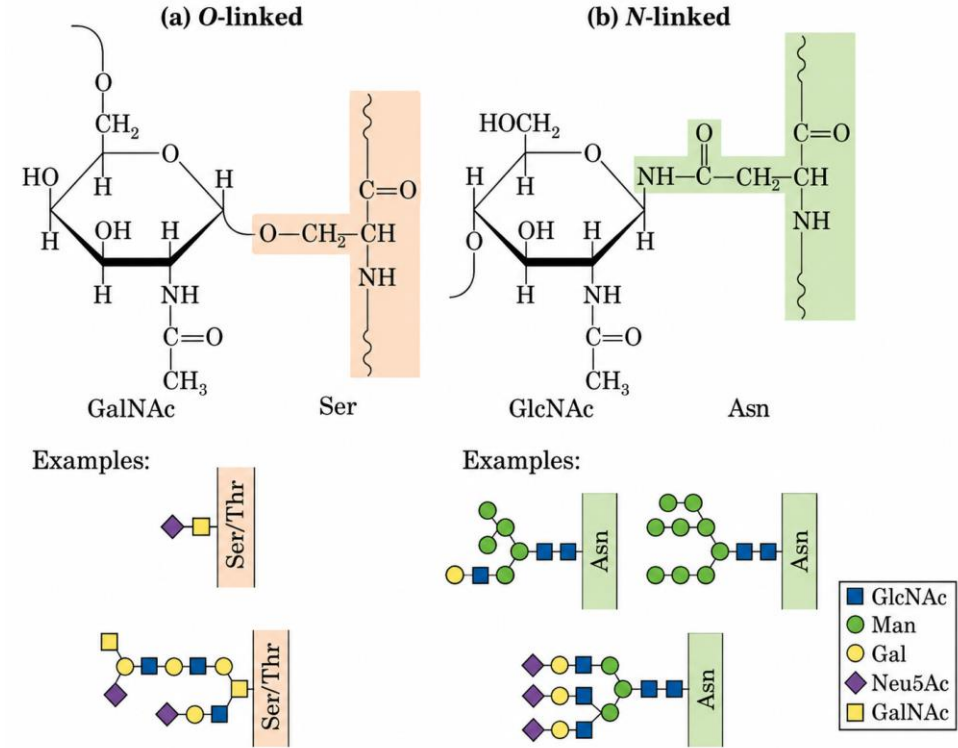
- Glikobiyoloji, biyolojik olarak aktif glikokonjugatların yapı ve işlevlerini inceleyen bilim alanıdır.
- Hücreler, hücre içi hedefleme ve hücreler arası etkileşimlerde özgül oligosakkaritleri bilgi taşıyıcıları olarak kullanır.
- Bu karbonhidrat yapıları hücre farklılaşması, doku gelişimi ve hücre dışı sinyallere verilen yanıtlarda rol oynar.
- Oligosakkaritlerin taşıdığı bu moleküler bilgi, şeker kodu kavramının temelini oluşturur.





Oligosakkaritlerde Yapısal Çeşitlilik

- Oligosakkaritler, monosakkaritlerin türü ve diziliminin yanı sıra glikozidik bağların konumu ve konfigürasyonu bakımından çeşitlilik gösterir.
- Yandaki figürde gösterilen en karmaşık oligosakkaritlerden biri, dört farklı türden toplam 14 monosakkarit kalıntısı içerir.
- Bu yapıda $\alpha(1\rightarrow2)$, $\alpha(1\rightarrow3)$, $\alpha(1\rightarrow4)$, $\alpha(1\rightarrow6)$, $\beta(1\rightarrow3)$ ve $\beta(1\rightarrow6)$ gibi farklı glikozidik bağlar bulunur.
- Dallanmış yapıların da mümkün olması, oligosakkaritlerin yapısal çeşitliliğini daha da artırır.





Oligosakkaritlerin Bilgi Kapasitesi

- Yaklaşık 20 farklı monosakkaridin oligosakkaritlerin yapısında kullanılabildiği kabul edildiğinde çok sayıda farklı yapı oluşturulabilir.
- Altı farklı monosakkarit içeren bir oligosakkarit için bile 6.4×10^7 farklı yapı olasılığı bulunmaktadır.
- Bağ konumları, anomerik konfigürasyonlar ve dallanmalar dikkate alındığında olası yapıların sayısı çok daha fazla artar.
- Biyosentezin getirdiği sınırlamalar nedeniyle bu yapıların yalnızca belirli bir bölümü canlılarda gerçekten bulunur.





Şeker Kodunun Bilgi Yoğunluğu

- Oligosakkaritlerdeki yapısal çeşitlilik, karbonhidratların büyük miktarda moleküler bilgi taşımasına olanak sağlar.
- Glikanların bilgi kapasitesi, nükleik asitlerdeki bilgi yoğunluğuna rakip olmakla kalmayıp onu aşabilmektedir.
- Oligosakkaritlerin üç boyutlu yüzeyleri, kendileriyle etkileşen proteinler tarafından okunabilen moleküler birer “kelime” gibi işlev görebilir.
- Bu özellik, şeker kodunun hücresel tanıma süreçlerindeki temelini oluşturur.





Lektinler

- Lektinler, karbonhidratlara yüksek özgüllükle ve orta ile yüksek afiniteyle bağlanan proteinlerdir.
- Lektinler tüm organizmalarda bulunur ve çok çeşitli hücresel tanıma süreçlerine katılır.
- Hücre–hücre tanınması, sinyalleşme ve yeni sentezlenen proteinlerin hücre içindeki hedeflerine yönlendirilmesi bu süreçler arasındadır.
- Lektinler bu özellikleriyle oligosakkaritlerde kodlanmış bilgiyi okuyabilen proteinlerdir.



Lektinlerin Kaynakları ve Ligandları

- Bitki, hayvan, virüs ve bakterilerde bulunan farklı lektinler, belirli oligosakkarit yapılarını özgül olarak tanır.
- Örneğin bitkisel lektinler arasında concanavalin A, GS4, buğday tohumu aglütinini ve risin bulunur.
- Hayvansal, viral ve bakteriyel lektinlerin de kendilerine özgü karbonhidrat ligandları vardır.



Karaciğerde Glikoproteinlerin Tanınması

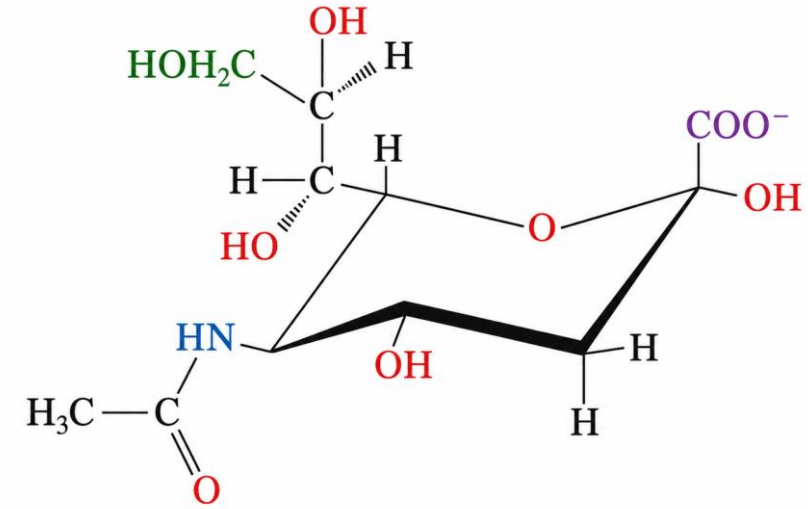
- Bazı peptit hormonlarının dolaşımdaki yarı ömrü, oligosakkarit yapıları tarafından güçlü biçimde etkilenir.
- Lüteinleştirici hormon ve tiotropin, oligosakkarit zincirlerinin uçlarında belirli bir disakkarit yapısı taşır.
- Bu yapı hepatositlerde bulunan bir lektin tarafından tanınarak hormonların hücre içine alınmasını ve parçalanmasını sağlar.
- Böylece hormonların kandaki düzeyi, salgılanmaları ile karaciğer tarafından uzaklaştırılmaları arasındaki dengeyle düzenlenir.





Sialik Asit ve Glikoproteinlerin Dolaşımdaki Ömrü

- Birçok plazma glikoproteininin oligosakkarit zincirlerinin uçlarında Neu5Ac, yani sialik asit kalıntıları bulunur.
- Bu terminal sialik asitler, glikoproteinleri karaciğerde gerçekleşen alım ve parçalanmadan koruyabilir.
- Sialik asitlerin uzaklaştırılması, alttaki galaktoz kalıntılarının hepatosit yüzeyindeki lektinler tarafından tanınmasına yol açar.
- Bu tanınma glikoproteinin reseptör aracılı endositozunu ve hücre içinde parçalanmasını başlatır.



N-Acetylneuraminic acid (Neu5Ac)
(a sialic acid)



Eritrositlerin Dolaşımdan Uzaklaştırılması

- Memeli eritrositleri yeni sentezlendiğinde yüzeylerinde Neu5Ac ile sonlanan oligosakkaritler taşıyan membran glikoproteinlerine sahiptir.
- Eritrosit yaşlandıkça sialik asit kalıntılarının uzaklaştırılması alttaki galaktoz kalıntılarını açığa çıkarabilir.
- Bu değişiklik eritrositlerin dolaşımdan uzaklaştırılmasına katkıda bulunur.
- Sialik asitleri uzaklaştırılmış eritrositlerin dolaşımdan hızla kaybolduğu deneysel olarak belirtilmektedir.





Selektinler ve Hücre–Hücre Tanınması

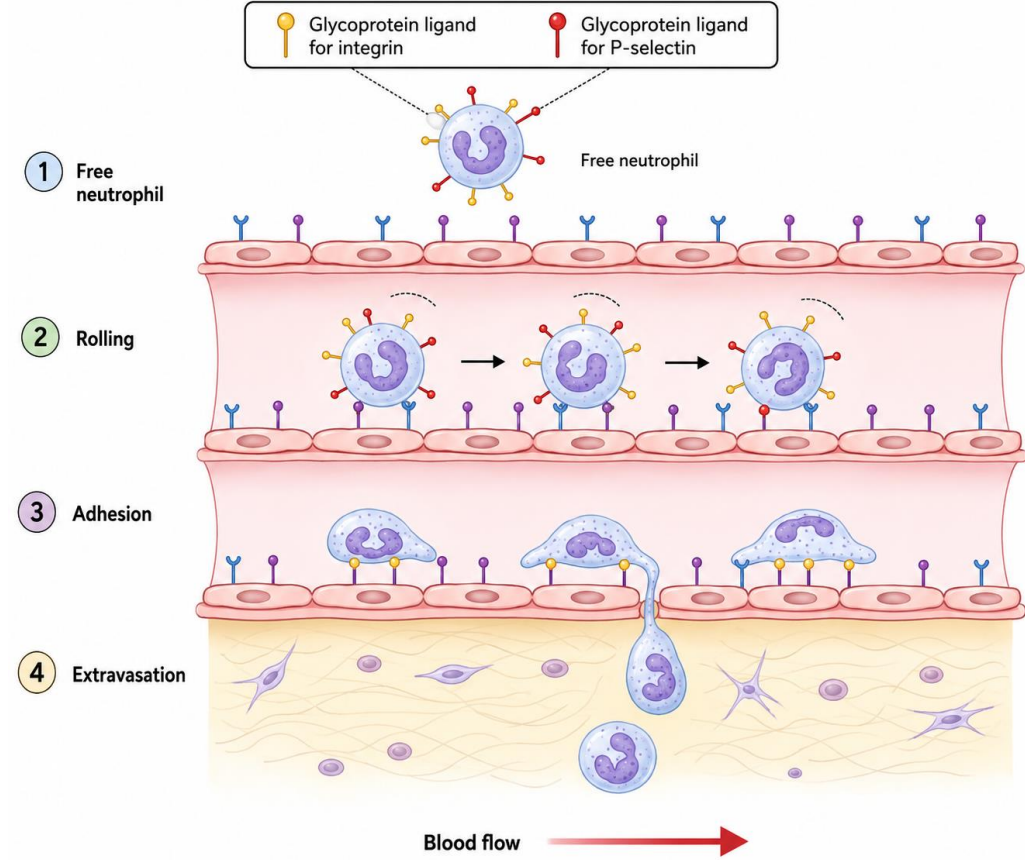
- Selektinler, hücre–hücre tanınmasına ve adezyonuna aracılık eden plazma zarı lektinleridir.
- Bağışıklık hücrelerinin kılcal damarlardan enfeksiyon veya inflamasyon bölgelerine hareketinde selektinler görev alır.
- Endotel hücrelerinin yüzeyindeki P-selektin, dolaşımdaki nötrofillerin oligosakkaritleriyle etkileşir.
- Bu etkileşim nötrofillerin damar duvarı boyunca yuvarlanmasını sağlayan ilk basamaklardan biridir.





Nötrofilin İnflamasyon Bölgesine Geçışı

- Nötrofil önce P-selektin aracılı zayıf etkileşimlerle endotel yüzeyi boyunca yuvarlanır.
- İnflamasyon bölgesine yaklaştığında daha güçlü etkileşimler gelişir ve hücre endotel yüzeyine sıkıca tutunur.
- Ardından nötrofil kapiller duvardan geçerek enfekte dokuya ulaşır ve bağışıklık yanıtına katılır.
- Yandaki figürde nötrofilin yuvarlanma, adezyon ve ekstrasvazasyon basamakları gösterilmektedir.





Selektinlerin İnflamasyondaki Rolü

- P-selektin endotel hücrelerinde, L-selektin ise nötrofillerde bulunan önemli selektin örnekleridir.
- Bu lektinler hücre yüzeyindeki özgül oligosakkaritlerle etkileşerek inflamatuvar hücre hareketlerini düzenler.
- İnsanlarda selektinler romatoid artrit, astım, psoriasis ve multipl skleroz gibi inflamatuvar süreçlere aracılık edebilir.
- Selektin aracılı hücre adezyonu bazı nakledilmiş organların reddinde de rol oynayabilmektedir.





Sialyl Lewis x ve Hücre Adezyonu

- Selektinler, hücre yüzeyindeki belirli oligosakkarit yapılarını özgül biçimde tanır.
- Nötrofillerdeki sialyl Lewis x yapısı bu tanınmaya örnek olarak verilmektedir.
- Bazı kanser hücreleri de normalde yalnızca belirli hücrelerde bulunan bu oligosakkaritleri ifade edebilir.
- Dolaşıma geçen bu hücrelerde söz konusu yapılar, hücrelerin hayatta kalmasına ve metastatik süreçlere katkıda bulunabilir.





İnfluenza Virüsünün Hücreye Bağlanması

- İnfluenza virüsü, konak hücre yüzeyindeki oligosakkaritlerle etkileşerek hücreye tutunur.
- Viral hemaglutinin, konak hücre yüzeyindeki terminal sialik asit kalıntılarını tanıyan bir lektindir.
- Bu etkileşim viral giriş ve enfeksiyon için gerekli ilk basamaklardan biridir.
- Böylece hücre yüzeyindeki karbonhidrat yapıları viral tanınmanın özgülüğünü belirleyebilir.



İZLE



Influenza Virüsünün Hücreden Ayrılması

- Yeni sentezlenen influenza virüsleri konak hücrenin plazma zarından tomurcuklanarak ayrılır.
- Viral sialidaz, konak hücre oligosakkaritlerindeki terminal sialik asit kalıntılarını uzaklaştırır.
- Bu işlem yeni virüs parçacıklarının hücre yüzeyiyle yeniden etkileşmesini ve birbirlerine yapışmasını önler.
- Böylece virüslerin enfekte hücreden serbest bırakılması kolaylaşır.

Bi Dünya Biyoloji

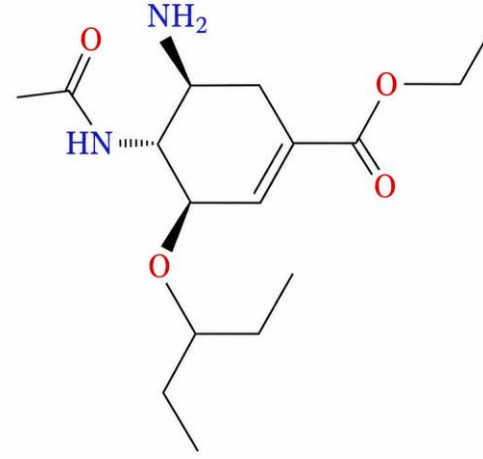


Bektaş Tepe
gezimania_tr

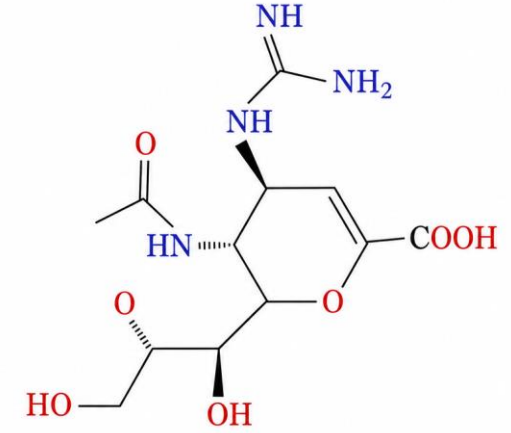


Sialidaz İnhibitörleri

- Oseltamivir ve zanamivir, influenza tedavisinde kullanılan sialidaz inhibitörleridir.
- Bu bileşikler şeker analoglarıdır ve viral sialidazın aktif bölgesine bağlanmak için konak hücre oligosakkaritleriyle yarışır.
- Sialidazın inhibisyonu, yeni virüslerin enfekte hücreden serbest bırakılmasını sınırlar.
- Yandaki figürde oseltamivir ve zanamivirin kimyasal yapıları karşılaştırmalı olarak gösterilmektedir.



Oseltamivir
(Tamiflu)



Zanamivir
(Relenza)





Herpes simplex Virüsleri ve Heparan Sülfat

- *Herpes simplex* virüslerinin yüzeyindeki lektinler, konak hücre yüzeyindeki heparan sülfata özgül olarak bağlanır.
- HSV-1 ve HSV-2 enfeksiyonunda bu etkileşim hücreye tutunmanın erken basamaklarından biridir.
- Enfeksiyon, heparan sülfat polimerinde uygun sülfatlanma örüntüsünün bulunmasına bağlıdır.
- Heparan sülfatın sülfatlanmış bölgelerini taklit eden analogların bu etkileşimi engelleyebileceği belirtilmektedir.





Bakteriyel Lektinlerle Konak Hücre Tanınması

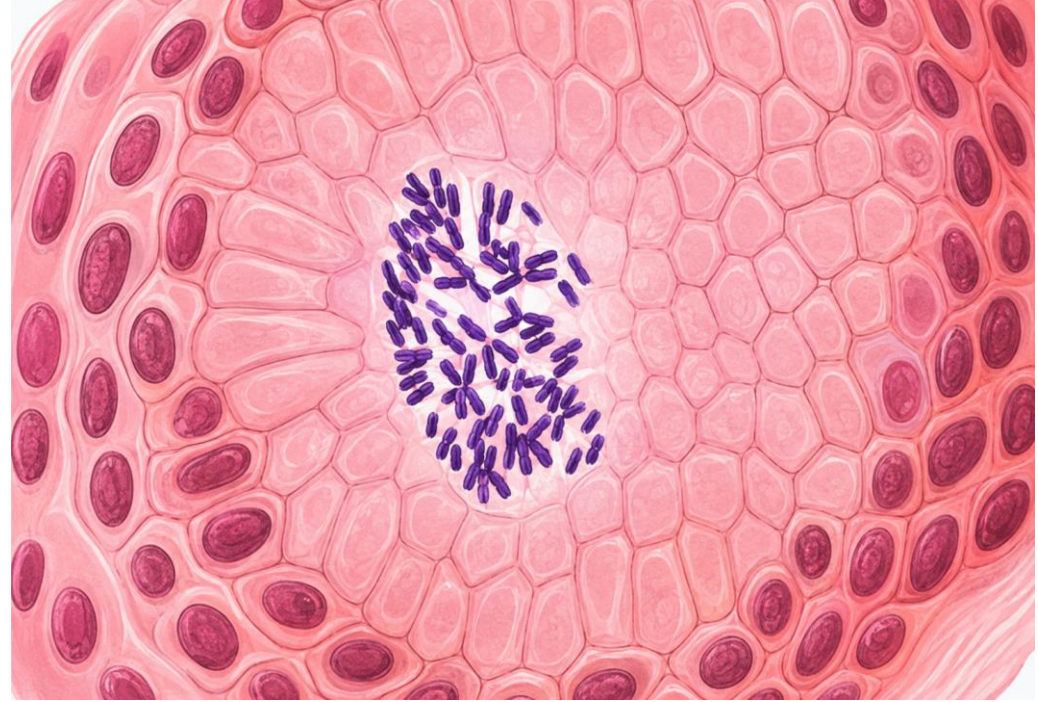
- Bazı mikrobiyal patojenler, konak hücrelere bağlanmayı veya toksinlerin hücrelere girişini sağlayan lektinler taşır.
- Bakteriyel lektinler konak hücre yüzeyindeki belirli oligosakkaritleri tanıyarak enfeksiyon sürecine katkıda bulunabilir.
- Bu etkileşimlerde karbonhidrat yapısı, patojenin hangi hücreye bağlanabileceğinin belirlenmesinde önem taşır.
- Böylece şeker kodu, konak–patojen etkileşimlerinin özgüllüğünde de rol oynar.





Helicobacter pylori ve Lewis b Antijeni

- *Helicobacter pylori*, mide yüzeyine bakteriyel membran lektinleri ile konak hücre oligosakkaritleri arasındaki etkileşimler aracılığıyla tutunur.
- Bakterinin önemli hedeflerinden biri mide epitelindeki Lewis b (Le^b) oligosakkarididir.
- Lewis b yapısı, tip sıfır (O) kan grubuna sahip bireylerde bu oligosakkaridin son ürünü olarak bulunur.
- Yandaki figürde mide yüzeyine tutunmuş *H. pylori* hücreleri gösterilmektedir.





H. pylori Adezyonunun Engellenmesi

- *H. pylori* ile mide glikoproteinleri arasındaki etkileşim, bakterinin mide yüzeyine tutunmasında önem taşır.
- Lewis b oligosakkaridinin sentetik analogları, bakteriyel lektine bağlanmak için mide glikoproteinleriyle yarışabilir.
- Bu rekabet bakteriyel adezyonu ve dolayısıyla enfeksiyonun ilk basamaklarından birini engelleyebilir.
- Bu örnek, karbonhidrat–lektin etkileşimlerinin özgüllüğünden yararlanılabileceğini göstermektedir.





Bakteriyel Toksinlerin Karbonhidratları Tanıması

- Bazı bakteriyel toksinler hedef hücreye girmeden önce hücre yüzeyindeki özgül oligosakkaritlere bağlanır.
- Kolera toksini, bağırsak epitel hücrelerindeki GM1 gangliosidinin oligosakkarit bölümünü tanır.
- Boğmaca toksini de konak hücre yüzeyindeki sialik asit içeren bir oligosakkaridi tanıdıktan sonra hücreye girebilir.
- Karbonhidrat bağlanma bölgesini hedefleyen analogların toksinlerin hücreye bağlanmasını engelleyebileceği belirtilmektedir.



Parazitlerde Yüzey Oligosakkaritleri

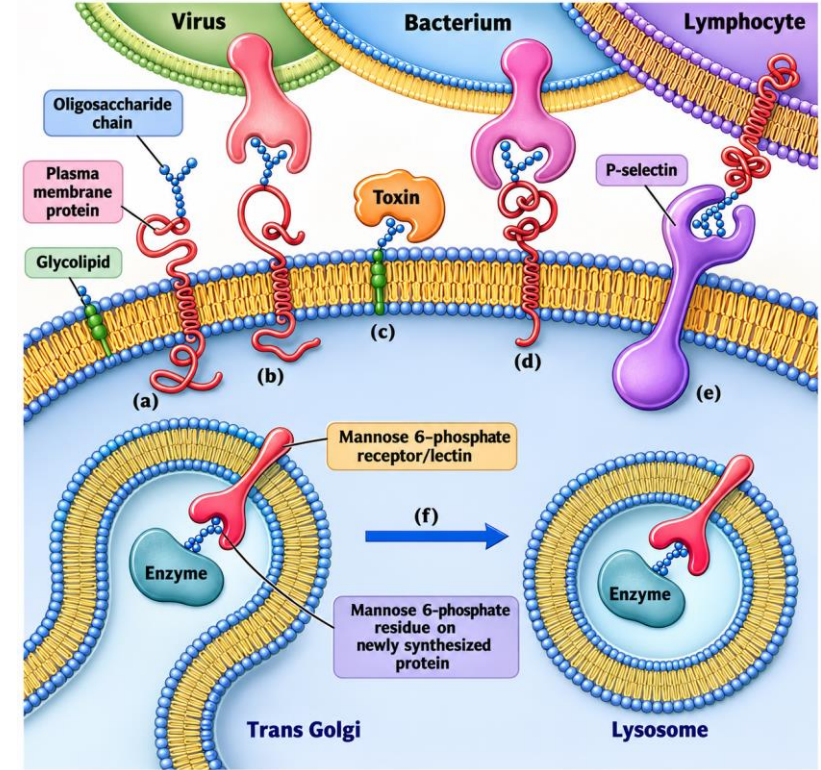
- Bazı ökaryotik parazitler, konak organizmada tanınmalarını etkileyen sıra dışı yüzey oligosakkaritleri taşır.
- Tripanozomlar, *Plasmodium falciparum* ve *Entamoeba histolytica* bu organizmalara örnek olarak verilmektedir.
- Bu oligosakkaritlerin sentezinin engellenmesi, söz konusu parazitlere karşı olası bir yaklaşım olarak ele alınmaktadır.
- Bu nedenle oligosakkarit biyosentez yolları biyolojik açıdan önemli araştırma hedefleri oluşturur.





Mannoz 6-Fosfat ve Lizozomal Hedefleme

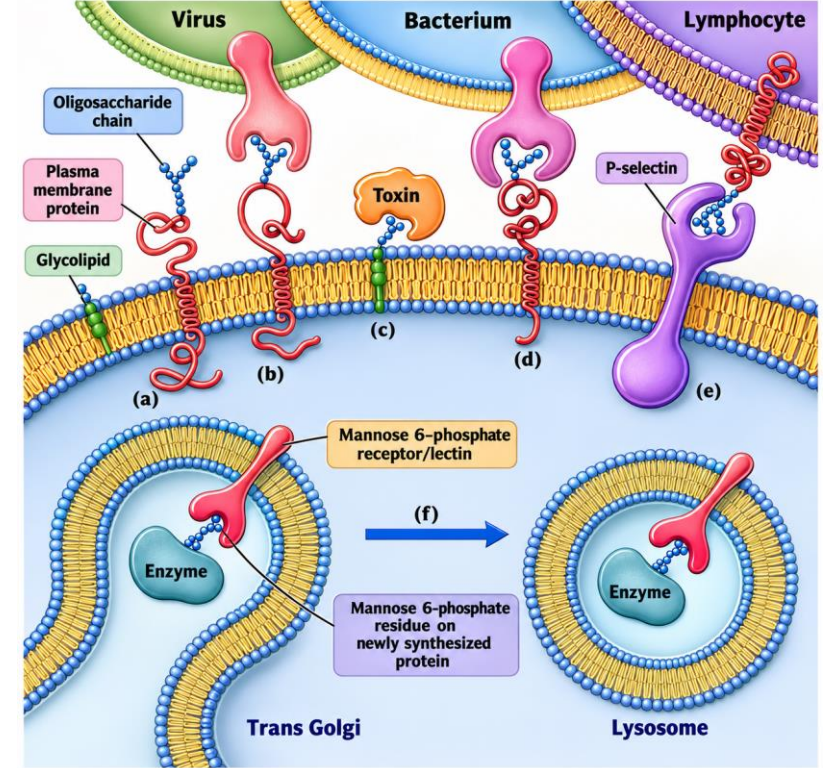
- Lektinler yalnızca hücre yüzeyinde değil, hücre içinde de proteinlerin hedeflenmesinde görev yapar.
- Lizozoma gönderilecek yeni sentezlenmiş proteinlerin oligosakkaritlerinde mannoz 6-fosfat işareti bulunur.
- *trans-Golgi* kompleksindeki mannoz 6-fosfat reseptörü bu işareti tanıyarak proteinlerin taşıma veziküllerine alınmasını sağlar.
- Yandaki figürde 'f' ile belirtilen bölgede mannoz 6-fosfat işaretli lizozomal enzimin Golgi'den lizozoma yönlendirilmesi gösterilmektedir.





Mannoz 6-Fosfat Reseptörünün İşleyişi

- Mannoz 6-fosfat reseptörü, Golgi lümeninde hedef proteindeki fosforillenmiş mannoz kalıntısına bağlanır.
- Taşıma vezikülü lizozomla birleştiğinde reseptörün proteine olan afinitesi azalır ve hedef protein serbest bırakılır.
- Reseptör daha sonra yeni proteinlerin taşınmasında tekrar kullanılabilir.
- Bu sistem, lizozomal enzimlerin doğru hücresel bölmeğe yönlendirilmesini sağlar.





ER'de Lektinler ve Protein Katlanması

- Endoplazmik retikuluma yeni ulaşan proteinler, önceden bağlanmış karmaşık bir oligosakkarit zinciri taşır.
- Calnexin ve calreticulin adlı ER lektinleri bu oligosakkaritleri tanıyarak yeni proteinlere bağlanabilir.
- Bu lektinler proteinlerin doğru üç boyutlu yapıya ulaşmasına yardımcı olan şaperonlar gibi görev yapar.
- Doğru katlanmış proteinler daha sonra Golgi kompleksine yönlendirilir.





Protein Katlanmasının Kalite Kontrolü

- Doğru katlanmış proteinlerin oligosakkaritleri ER'deki enzimler tarafından işlenir ve protein Golgi'ye taşınmaya hazırlanır.
- ERGIC53 adlı başka bir lektin ise doğru katlanmış proteinleri tanıyarak Golgi kompleksine yönlendirir.
- Doğru katlanamayan proteinler yeniden katlanma döngüsüne alınabilir.
- Katlanma başarısız olduğunda protein sitozole gönderilir, ubiquitinlenir ve proteazomlarda parçalanır.





Lektinler Karbonhidratları Nasıl Tanır?

- Lektinlerin karbonhidrat bağlama bölgeleri, belirli oligosakkarit yapılarıyla tamamlayıcı moleküler özelliklere sahiptir.
- Bu tamamlayıcılık, lektinlerin doğru karbonhidrat dizilerini yüksek özgüllükle tanımasını sağlar.
- Oligosakkaritlerin yüksek bilgi yoğunluğu, sınırlı sayıdaki yapıdan özgül moleküler “kelimeler” oluşturulmasına olanak verir.
- Lektin–karbonhidrat etkileşimlerinin özgüllüğü, şeker kodunun biyolojik olarak okunabilmesinin temelidir.





Lektin Bağlanmasında Afinite ve Avidite

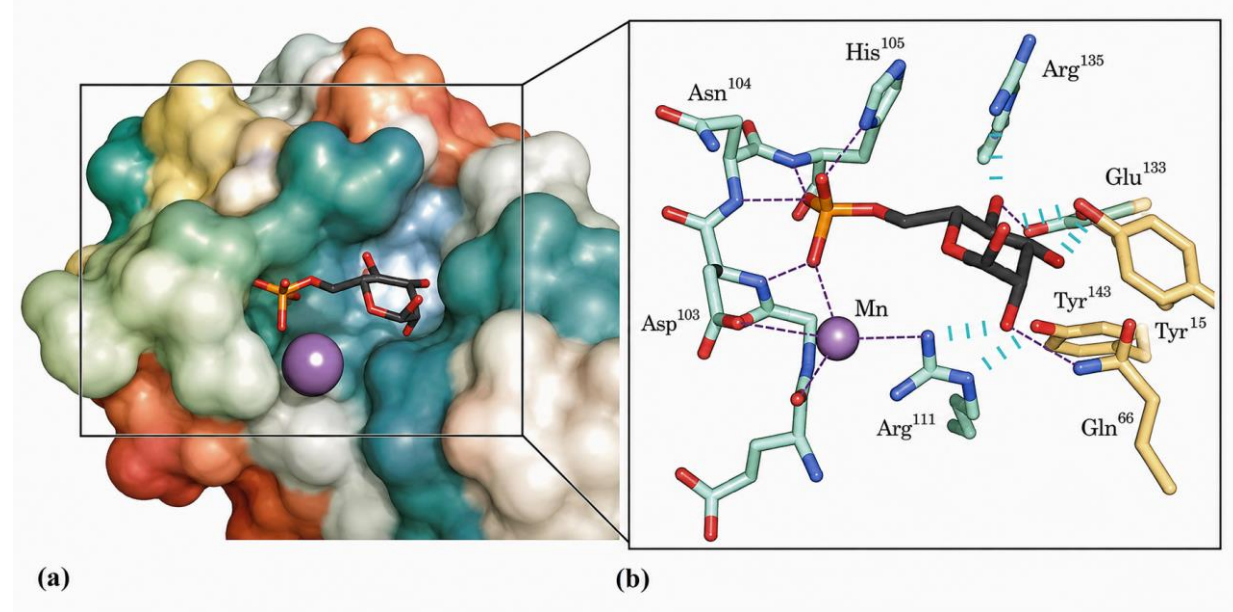
- Tek bir lektin karbonhidrat bağlama bölgesinin oligosakkaride afinite si bazı durumlarda görece sınırlı olabilir.
- Birçok lektinde birden fazla karbonhidrat bağlama bölgesinin bulunması toplam bağlanma gücünü önemli ölçüde artırır.
- Hücre yüzeyinde kümelenmiş oligosakkaritler aynı anda birden fazla bağlanma bölgesiyle etkileşebilir.
- Bu çoklu etkileşimler, hücrelerin birbirine tutunması ve yuvarlanması gibi olaylarda yüksek avidite oluşturabilir.





Mannoz 6-Fosfat Reseptöründe Moleküler Tanıma

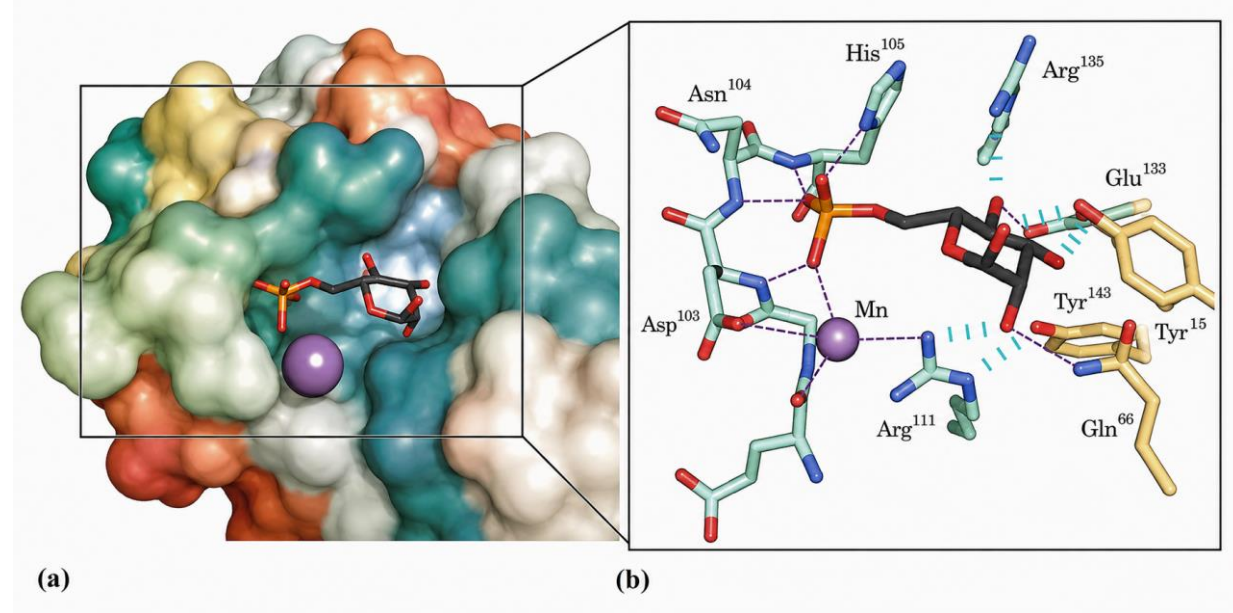
- Mannoz 6-fosfat reseptörünün karbonhidrat bağlama bölgesi, hedef şekerle çok sayıda özgül etkileşim kurar.
- Hidrojen bağları ve diğer moleküler temaslar mannoz 6-fosfatın reseptör tarafından tanınmasına katkıda bulunur.
- Figür a'da mannoz 6-fosfat reseptörünün yüzeyinde ligandın bağlandığı bölge gösterilmektedir.
- Figür b'de bağlanma bölgesindeki amino asitler ve mannoz 6-fosfat arasındaki özgül etkileşimler ayrıntılı olarak gösterilmektedir.





Mannoz 6-Fosfat Tanınmasının Özgüllüğü

- Mannoz 6-fosfatın hidroksil ve fosfat grupları reseptördeki belirli amino asit kalıntılarıyla etkileşir.
- His¹⁰⁵ kalıntısı fosfat grubunun oksijenlerinden biriyle hidrojen bağı oluşturur.
- Reseptör lizozomun daha düşük pH'lı ortamına ulaştığında His¹⁰⁵ protonlanır ve ligandın serbest bırakılmasına katkıda bulunur.
- Yandaki figür, bu moleküler tanımanın hem yapısal özgüllüğünü hem de pH'ya bağlı değişimini göstermektedir.





Siglec Proteinleri ve Sialik Asit Tanınması

- Sialik asit tanıyan bazı lektinler siglec veya sialoadhesin olarak adlandırılır.
- Siglec proteinleri sialik asit içeren oligosakkaritleri özgül moleküler etkileşimlerle tanır.
- Sialik asidin asetil, hidroksil ve karboksilat grupları lektindeki belirli amino asitlerle farklı etkileşimler oluşturur.
- Siglecler bağışıklık ve sinir sistemindeki çeşitli hücresel süreçlerin düzenlenmesine katılır.





Siglec-7 ve Hücresel Tanınma

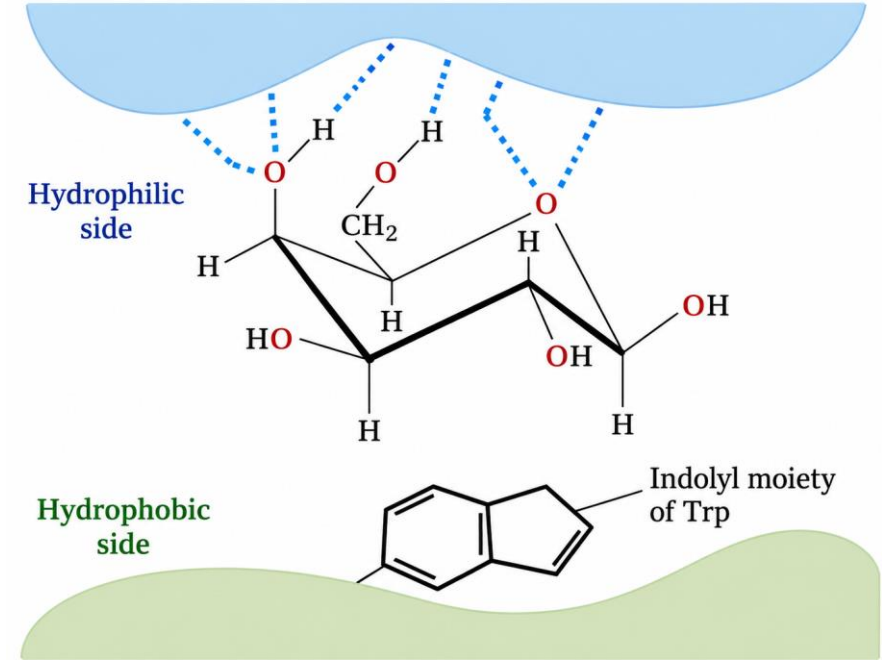
- Siglec-7, iki sialik asit kalıntısı içeren belirli bir ganglioside bağlanan örnek bir siglec olarak bilinmektedir.
- Bu etkileşim doğal öldürücü (natural killer) hücrelerin aktivitesini baskılayabilir.
- Bazı tümörlerde bu gangliosidin düzeyleri yükselebilmektedir.
- Bu artışın tümör hücrelerinin bağışıklık sisteminin koruyucu etkisinden kaçmasına katkıda bulunabileceği ifade edilmektedir.





Şeker Kalıntılarının Hidrofilik ve Hidrofobik Etkileşimleri

- Şeker kalıntılarının bir yüzü hidroksil grupları nedeniyle daha polar özellik gösterebilir.
- Diğer yüz ise halka yapısındaki daha az polar bölgeler nedeniyle hidrofobik etkileşimlere katılabilir.
- Böylece bir şeker aynı anda lektinle hidrojen bağları ve hidrofobik temaslar oluşturabilir.
- Yandaki figürde bir galaktoz kalıntısının polar yüzüyle hidrojen bağları, daha az polar yüzüyle hidrofobik etkileşimler kurması gösterilmektedir.





Yüksek Özgüllüklü Karbonhidrat Tanınmasının Temeli

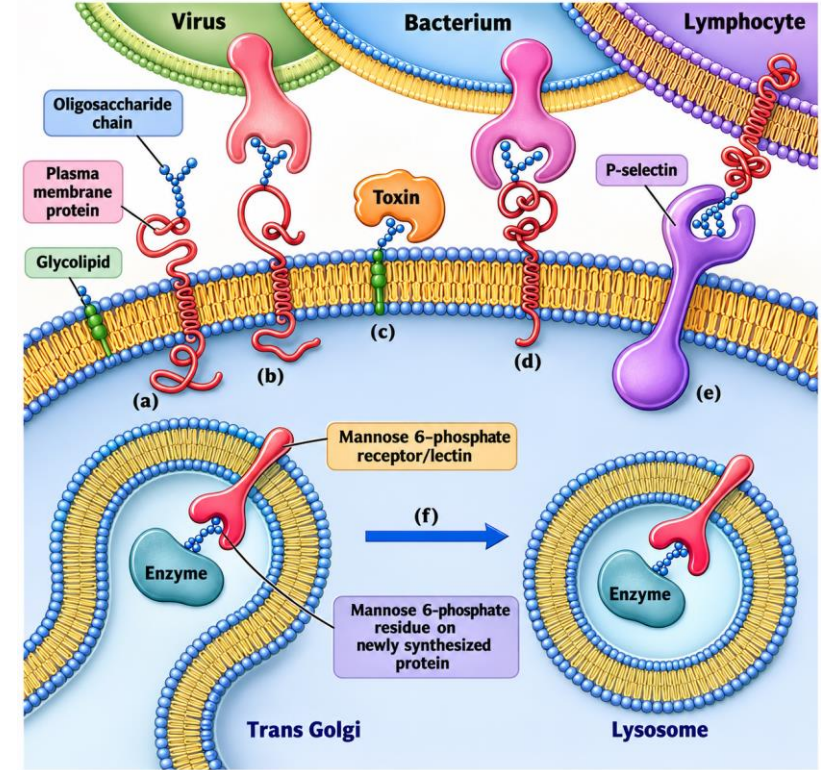
- Lektin–karbonhidrat bağlanması çok sayıda zayıf etkileşimin birlikte oluşturduğu yüksek özgüllüklü bir moleküler tanımaya dayanır.
- Hidrojen bağları, iyonik etkileşimler ve hidrofobik temaslar bu tanımaya katkıda bulunabilir.
- Bu etkileşimlerin toplamı, belirli oligosakkarit yapılarına karşı yüksek bağlanma özgüllüğü oluşturur.
- Böylece lektinler şeker kodunda taşınan bilgiyi hücresel süreçlere dönüştürebilir.





Hücre Yüzeyinde Oligosakkaritlerin Tanıma Rollerini

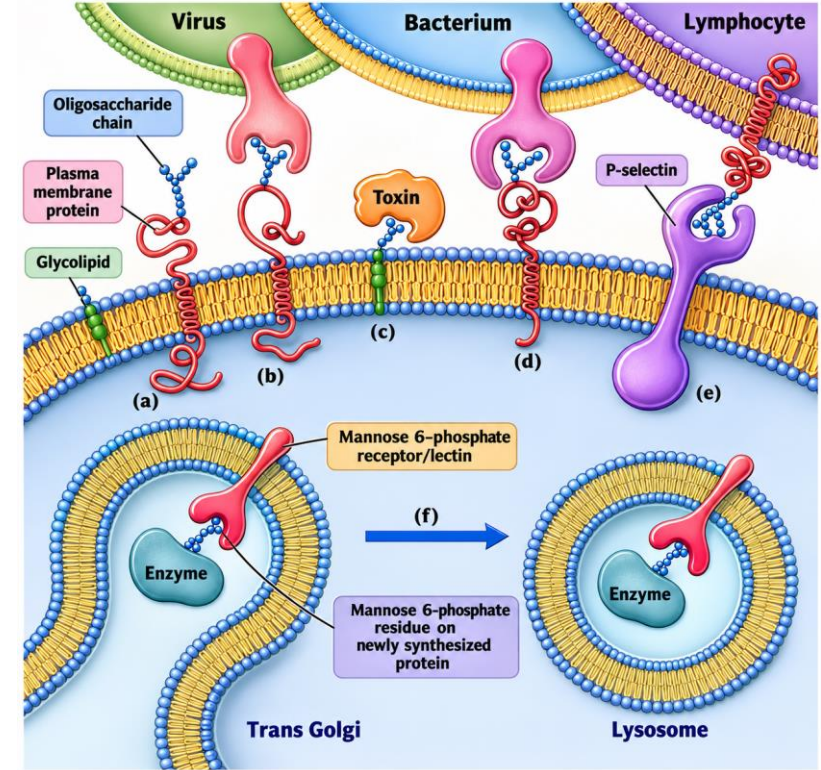
- Hücre yüzeyindeki oligosakkaritler glikoproteinlerin veya glikolipitlerin dışarı uzanan bölümlerinde bulunabilir.
- Virüsler, bakteriler ve toksinler konak hücreye bağlanırken bu oligosakkaritleri özgül olarak tanıyabilir.
- Selektinler gibi hücreler arası lektinler de hücre–hücre etkileşimlerinde belirli karbonhidrat yapılarına bağlanır.
- Yandaki figürde hücre yüzeyindeki oligosakkaritlerin farklı tanıma ve adezyon süreçlerindeki rolleri özetlenmektedir.





Şeker Kodunun Hücre İçi ve Hücreler Arası Kullanımı

- Oligosakkaritler hücre yüzeyinde virüs, bakteri, toksin ve diğer hücreler için özgül tanıma bölgeleri oluşturabilir.
- Hücre içinde ise mannoz 6-fosfat gibi karbonhidrat işaretleri proteinlerin belirli organellere yönlendirilmesini sağlar.
- Bu nedenle karbonhidrat temelli bilgi hem hücreler arası iletişimde hem de hücre içi protein trafiğinde kullanılabilir.
- Yandaki figürde şeker kodunun hücre yüzeyi tanınmasından lizozomal hedeflemeye kadar uzanan farklı biyolojik rolleri topluca gösterilmektedir.





Karbonhidrat Analizinin Zorlukları

- Oligosakkarit yapılarının biyolojik tanımadaki öneminin anlaşılması, karmaşık oligosakkaritlerin yapı ve stereokimyasını inceleyen yöntemlerin gelişmesini hızlandırmıştır.
- Oligosakkarit analizi, nükleik asit ve protein analizlerine göre daha karmaşık bazı özellikler taşır.
- Oligosakkaritler dallanmış yapıda olabilir ve farklı glikozidik bağlarla birbirine bağlanabilir.
- Glikozaminoglikanlardaki sülfat esterlerinin değişkenliği de polisakkarit analizini daha güç hale getirir.





Glikozidik Bağların Konumunun Belirlenmesi

- Amiloz gibi doğrusal polimerlerde glikozidik bağların konumu klasik ekzostif metilasyon yöntemiyle belirlenebilir.
- Öncelikle polimerdeki tüm serbest hidroksil grupları aside dayanıklı metil eterlere dönüştürülür.
- Ardından metillenmiş polisakkarit asitle hidroliz edildiğinde yalnızca glikozidik bağlara katılan hidroksil grupları serbest kalır.
- Böylece monosakkarit türevlerindeki serbest hidroksil gruplarının konumu, glikozidik bağların hangi karbonlarda bulunduğunu gösterir.





Monosakkarit Dizisinin Belirlenmesi

- Monosakkaritlerin dizisini belirlemek için polimerde bulunan dallanma noktalarının da tanımlanması gerekir.
- Ekzoglikozidazlar, indirgen olmayan uçtan başlayarak belirli şeker kalıntılarını tek tek uzaklaştırabilir.
- Kullanılan enzimin özgüllüğü, glikozidik bağın konumu ve stereokimyası hakkında bilgi sağlar.
- Böylece oligosakkarit zincirindeki monosakkaritlerin sırası aşamalı olarak belirlenebilir.





Glikokonjugatlardan Oligosakkaritlerin Serbestleştirilmesi

- Glikoprotein ve glikolipitlerin oligosakkarit bölümleri, özgül endoglikozidazlar kullanılarak analiz için serbestleştirilebilir.
- Bu enzimler O-bağlı veya N-bağlı oligosakkaritlerin seçici biçimde ayrılmasını sağlayabilir.
- Glikolipitlerdeki lipit baş grupları ise lipazlarla uzaklaştırılabilir.
- O-bağlı glikanlar alternatif olarak hidrazin uygulamasıyla glikoproteinlerden serbestleştirilebilir.





Oligosakkaritlerin Ayrılması

- Serbestleştirilen karbonhidrat karışımları, daha ileri analizlerden önce ayrı bileşenlerine ayrılır.
- Bu amaçla protein ve amino asitlerin ayrılmasında kullanılan yöntemlere benzer tekniklerden yararlanılabilir.
- Fraksiyonel çöktürme, iyon değişim kromatografisi ve jel filtrasyonu bu yöntemler arasındadır.
- Karbonhidratlara özgül bağlanan immobilize lektinler de afinite kromatografisinde kullanılabilir.





Polisakkaritlerin Bileşiminin Belirlenmesi

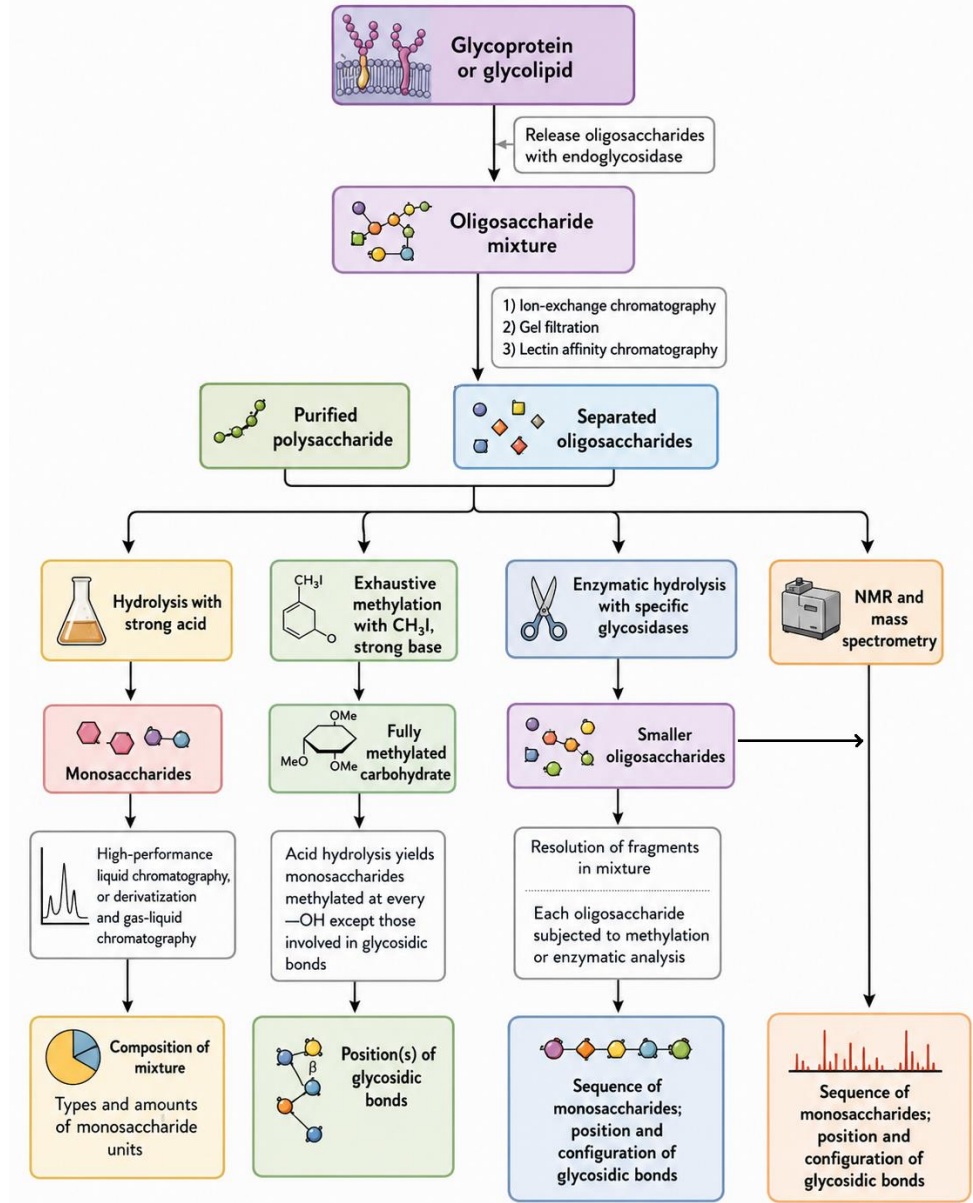
- Oligosakkarit ve polisakkaritlerin hidrolizi, polimeri oluşturan monosakkaritlerin bir karışımını meydana getirir.
- Bu monosakkaritler tanımlanıp miktarları belirlenerek polimerin genel bileşimi ortaya çıkarılabilir.
- Analizde yüksek performanslı sıvı kromatografisi veya gaz-sıvı kromatografisi gibi kromatografik yöntemlerden yararlanılabilir.
- Bu yaklaşım polimerde bulunan monosakkaritlerin türleri ve miktarları hakkında bilgi sağlar.





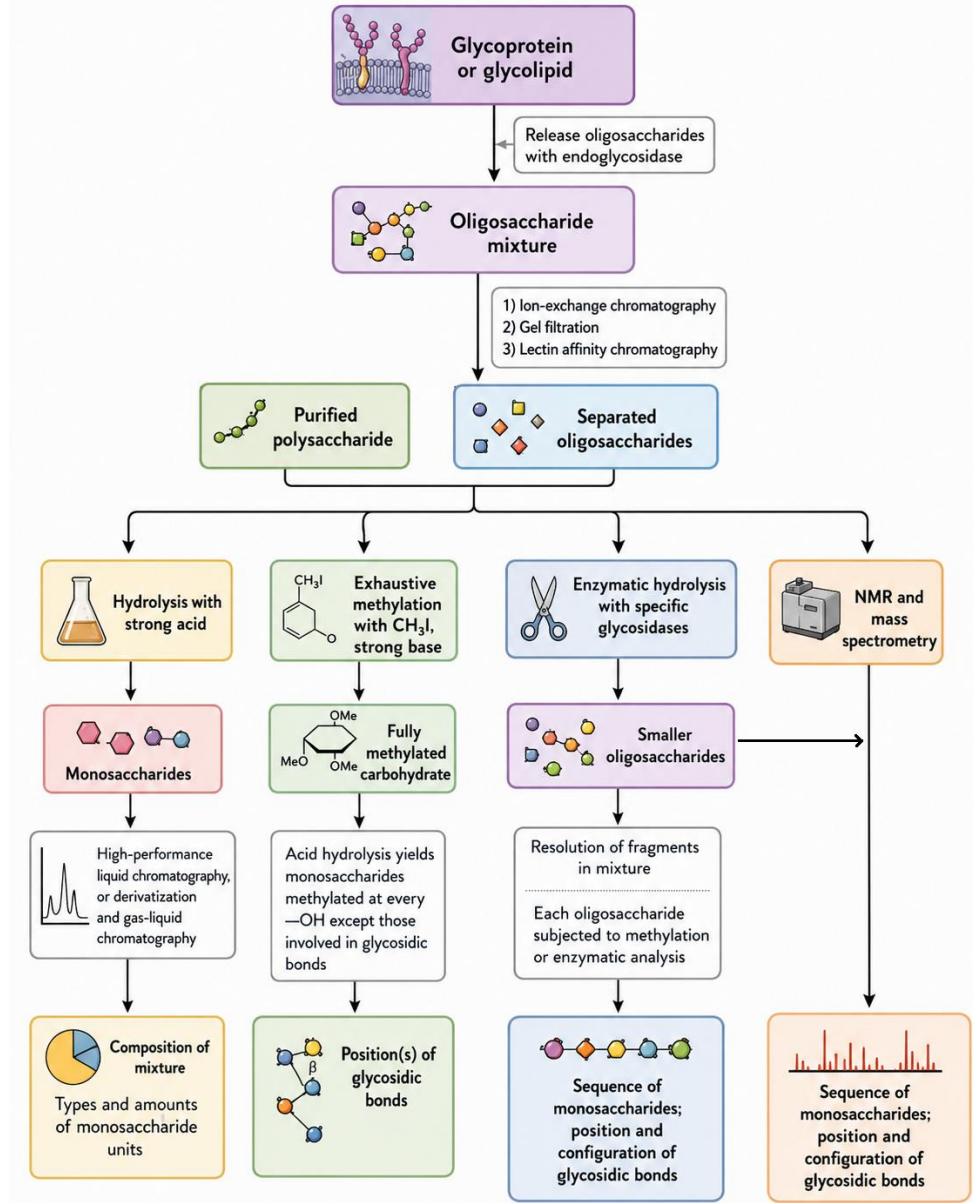
Karbonhidrat Analizinin Genel Stratejisi

- Saflaştırılmış bir karbonhidratın tam olarak karakterize edilmesi genellikle birden fazla analitik yaklaşımın birlikte kullanılmasını gerektirir.
- Hidroliz ve kromatografik analiz monosakkarit bileşimini, metilasyon analizi ise glikozidik bağların konumlarını belirleyebilir.
- Özgül glikozidazlarla enzimatik hidroliz, monosakkarit dizisi ile glikozidik bağların konumu ve konfigürasyonunun belirlenmesine yardımcı olur.
- Yandaki figürde karbonhidratların kapsamlı analizinde kullanılan temel analitik yollar birlikte gösterilmektedir.



Oligosakkarit Analizi

- Glikoprotein veya glikolipitten serbestleştirilen oligosakkaritler önce iyon değişim kromatografisi, jel filtrasyonu veya lektin afinite kromatografisiyle ayrılabilir.
- Ayrılmış oligosakkaritler ekzostif metilasyon, özgül glikozidazlarla hidroliz veya NMR ve kütle spektrometrisiyle incelenebilir.
- Bu analizler monosakkarit dizisini, glikozidik bağların konumunu ve bağların konfigürasyonunu belirlemeye yönelik tamamlayıcı bilgiler sağlar.
- Yandaki figürde tam karakterizasyon için farklı analiz yollarının birbirini nasıl tamamladığı gösterilmektedir.





Kütle Spektrometrisi ile Oligosakkarit Analizi

- Oligosakkarit analizinde kütle spektrometrisi ve yüksek çözünürlüklü NMR spektroskopisi giderek daha fazla kullanılmaktadır.
- MALDI-MS ve MS/MS, oligosakkaritlerin analizinde yararlanılan önemli kütle spektrometrisi yöntemleridir.
- MALDI-MS, moleküler iyonun ve dolayısıyla tüm oligosakkarit zincirinin kütlesinin belirlenmesinde oldukça duyarlıdır.
- MS/MS ise moleküler iyonun ve glikozidik bağların kırılmasıyla oluşan çok sayıda parçanın kütlesi hakkında bilgi sağlar.





NMR ile Yapısal Analiz

- NMR analizi özellikle orta büyüklükteki oligosakkaritlerin yapısal karakterizasyonunda kullanılabilir.
- Bu yöntem bağların konumu, glikozidik bağların anomerik konfigürasyonu ve diğer yapısal özellikler hakkında bilgi sağlayabilir.
- Heparin segmentinin yapısı tamamen NMR spektroskopisiyle belirlenmiştir.
- NMR böylece karbonhidratların yalnızca bileşimini değil, ayrıntılı üç boyutlu yapısal özelliklerini de incelemeye olanak sağlar.





Otomatik Oligosakkarit Analizi

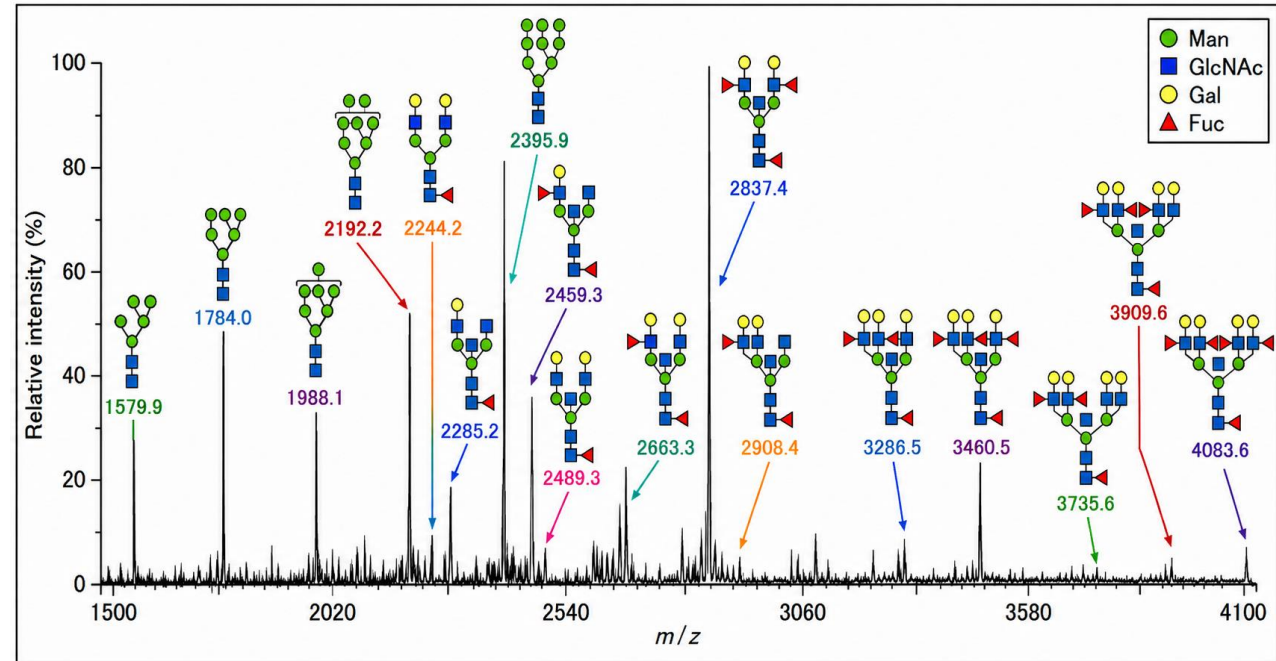
- Otomatik yöntemler ve ticari cihazlar, oligosakkaritlerin rutin yapısal analizlerinde kullanılabilir.
- Dallanmış oligosakkaritlerin dizisinin belirlenmesi, protein veya nükleik asitlerin doğrusal dizilerinin belirlenmesinden daha karmaşıktır.
- Bunun temel nedenlerinden biri oligosakkaritlerin dallanabilmesi ve farklı bağlantı biçimlerine sahip olabilmesidir.
- Bu nedenle oligosakkaritlerin tam karakterizasyonunda birden fazla analitik yöntem birlikte kullanılabilir.





Glikoprotein Oligosakkaritlerinin MALDI-MS Analizi

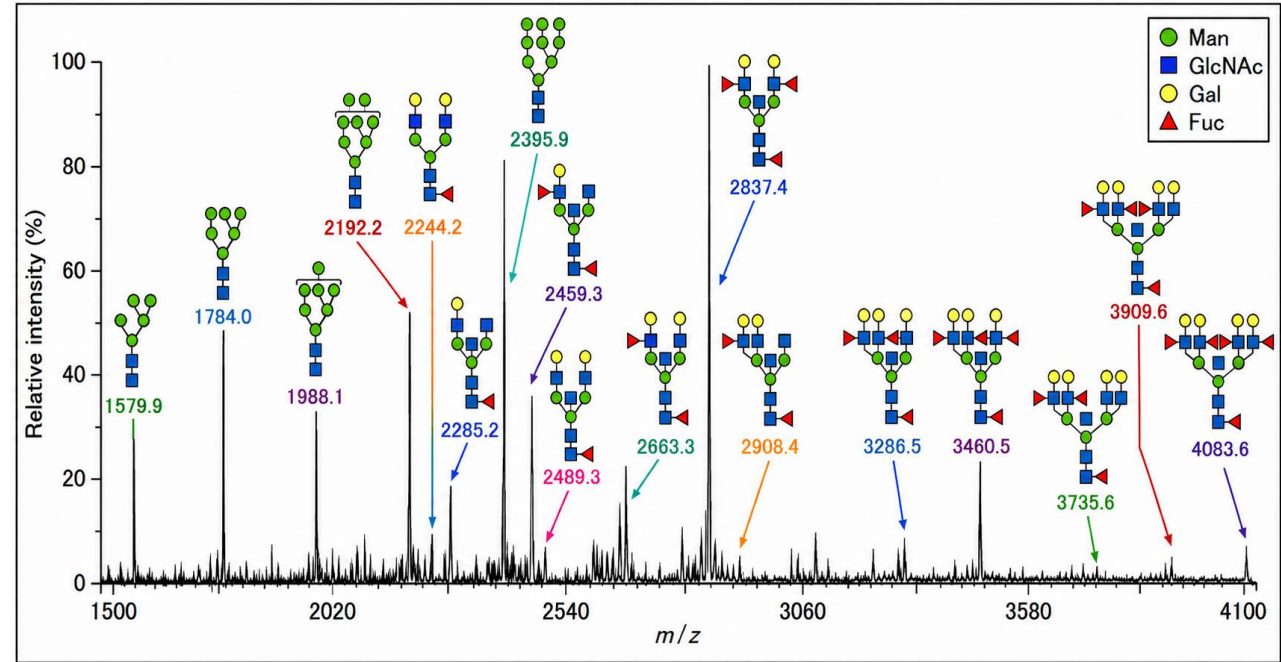
- Glikoproteinlerden serbestleştirilen oligosakkarit karışımları MALDI-MS ile ayrıntılı biçimde incelenebilir.
- Her farklı oligosakkarit, moleküler kütlesine karşılık gelen ayrı bir pik oluşturur.
- Piklerin altında kalan alan, karışımdaki ilgili oligosakkaridin miktarını yansıtır.
- Yandaki figürde böbrek dokusundan elde edilen glikoprotein oligosakkaritlerinin MALDI-MS ile ayrılması ve miktar tayini gösterilmektedir.





Yapısal Çeşitliliğin Gösterilmesi

- Yandaki figürde en belirgin oligosakkarit piki 2837.4 u moleküler kütleye sahiptir.
- Bu oligosakkarit 13 şeker kalıntısından oluşan karmaşık bir yapı olarak gösterilmektedir.
- Aynı analizde yedi kadar az ve 19 kadar fazla şeker kalıntısı içeren başka oligosakkaritler de ayırt edilmektedir.
- Böylece kütle spektrometrisi, bir glikoprotein örneğindeki oligosakkarit çeşitliliğinin aynı analiz içinde incelenmesini sağlar.





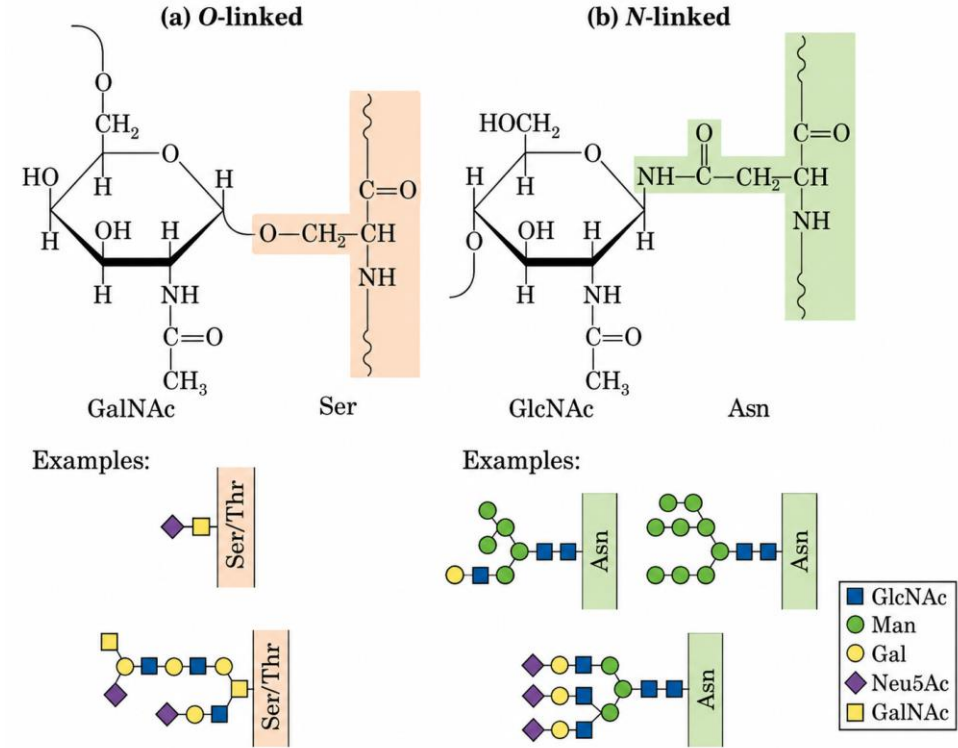
Karbonhidrat Sentezinin Önemi

- Karbonhidratlarla çalışmada önemli araçlardan biri de oligosakkaritlerin kimyasal sentezidir.
- Bu yaklaşım, glikozaminoglikanların ve diğer oligosakkaritlerin biyolojik işlevlerinin anlaşılmasına katkıda bulunabilir.
- Karbonhidrat kimyası, polimerin yapısı ve işlevi arasındaki ilişkilerin kontrollü biçimde incelenmesine olanak sağlar.
- Ancak karbonhidratların sentezi, yapısal özellikleri nedeniyle önemli kimyasal güçlükler içerir.



Oligosakkarit Sentezinin Zorlukları

- Karbonhidrat zincirleri kısa segmentlerden oluşsa bile monosakkarit türü, zincir uzunluğu ve sülfatlanma örüntüsü bakımından çeşitlilik gösterebilir.
- Oligosakkarit sentezi, yandaki figürde gösterilen karmaşık yapılarda daha da güç hale gelir.
- Katı faz oligosakkarit sentezi, peptit sentezinde kullanılan ilkelere benzer temel prensiplere dayanır.
- Bununla birlikte karbonhidrat kimyası, doğru hidroksil grupları arasında doğru glikozidik bağların kurulmasını gerektirir.





Glikoziltransferazlarla Sentez

- Oligosakkarit sentezinde glikoziltransferazlar, glikozidik bağların yüksek özgüllükle oluşturulmasını sağlayabilir.
- Yüksek derecede saflaştırılmış glikoziltransferazlar, sentetik oligosakkaritlerin hazırlanmasında kullanılabilir.
- Bu yaklaşım, doğru monosakkaritler arasında istenen glikozidik bağların kurulmasını kolaylaştırır.
- Ancak doğal kaynaklardan yeterli miktarda ve iyi tanımlanmış oligosakkaritlerin saflaştırılmasının güç olması önemli bir sınırlamadır.





Sentetik Oligosakkarit Dizileri

- Sentetik yaklaşımlar, belirli yapıya sahip oligosakkaritlerin kontrollü biçimde hazırlanmasına olanak sağlayabilir.
- Bu tür oligosakkaritler, floresan işaretli lektinlerle incelenerek lektinlerin bağlanma özgüllükleri belirlenebilir.
- Tanımlanmış oligosakkaritlerden oluşan mikrodarraylerin DNA dizilerine benzer şekilde kullanılabileceği düşünülmektedir.
- Böylece farklı oligosakkarit yapılarını tanıyan proteinlerin bağlanma özellikleri karşılaştırmalı olarak araştırılabilir.



Teşekkür ederim

Prof. Dr. Bektaş TEPE

