

**Serap ÜNÜBOL AYPAK<sup>1</sup>**  
**Hamdi UYSAL<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Adnan Menderes  
Üniversitesi,  
Veteriner Fakültesi,  
Biyokimya Anabilim Dalı,  
Aydın, TÜRKİYE<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi,  
Veteriner Fakültesi,  
Biyokimya Anabilim Dalı,  
Ankara, TÜRKİYE**Geliş Tarihi** : 17.07.2008  
**Kabul Tarihi** : 22.01.2009**Yazışma Adresi**  
**Correspondence****Hamdi UYSAL**  
Ankara Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Biyokimya Anabilim  
Dalı,  
Ankara - TÜRKİYE**uysalhamdi@yahoo.com**

## Glikoproteinlerin Yapısı ve Fonksiyonları

Glikoproteinler, bakteriden insana kadar pek çok canlıda bulunur ve farklı işlevlere sahiptir. Kısa oligosakkarit zincirlerine sahip bu proteinler pek çok hücrel olayda hormonlar, virüsler ve başka maddeler tarafından hücre yüzeyinin tanınmasında görev alırlar. Ayrıca hücre yüzey antijenleri, hücre dışı matriksin elemanı, gastrointestinal ve ürogenital yolun müsin salgısı olarak görev yaparlar. Bunların yanında albümin hariç plazmadaki globuler proteinlerin hemen hepsi, salgılanan enzimler ve proteinler glikoprotein yapısındadırlar. Bu derlemede glikoproteinlerin yapısı, fonksiyonları ve biyolojik önemi hakkında bilgi verilmiş, glikoproteinleri incelemede kullanılan yöntemlerden söz edilmiştir. Ayrıca, glikoproteinlerin klinik tedavide kullanılabilişliği ve kanserdeki önemi vurgulanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Glikoprotein, yapı, fonksiyon, kanser.

### Structure and Function of Glycoproteins

Glycoproteins exist in various organisms varying from bacteria to human, and they have many described functions. These proteins which have short oligosaccharides and serve in so many cellular events as cell surface recognition by hormones, viruses and other substances. They also serve as cell surface antigens, outer cell matriks element, mucine secretion of gastrointestinales and urogenitales tracts. Furthermore, almost all globuler proteins in plasma, except albumin, secreted enzymes and proteins are show glycoprotein structure. In this review, we have given information about structure, function and the biological significance of the glycoproteins and the main methods used in the examination of glycoproteins. The availability of glycoproteins in clinical treatments, and their significance in cancer were also highlighted.

**Keywords:** Glycoprotein, structure, function, cancer.

### Giriş

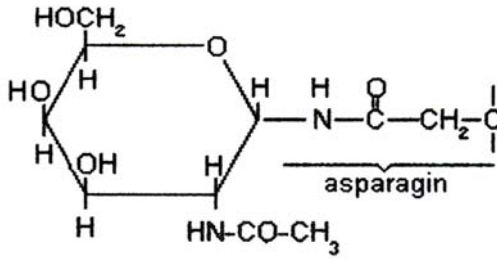
Glikoproteinler polipeptid iskeletlerine kovalent olarak bağlı oligosakkarit (glikan) zincirlerini içeren proteinlerdir (1-4). Glikoproteinler glikokonjugatların veya karma karbonhidratların bir sınıfıdır. Kompleks karbonhidratların üç sınıfı olan glikoproteinler, proteoglikanlar ve glikolipidler genellikle hep birlikte "Glikokonjugat" olarak adlandırılır. Doğada yaygın şekilde bulunan şeker zincirlerinin yapılarını, biyosentezlerini ve biyolojik görevlerini araştıran moleküler biyoloji dalına ise "Glikobiyoloji" denir (5-7). Modern biyoteknolojide glikobiyolojinin önemi her geçen gün daha iyi anlaşılmaktadır. Biyolojik aktif doğal moleküllerin çoğu glikokonjugatlar olup, şekerler bağlı oldukları moleküllerin sentezi, parçalanması, kararlılığı ve aktifleşmesinde çok önemli etkilere sahiptir (7).

### Glikoproteinlerin Yapısı

Glikoproteinlerin karbonhidrat kısmında başlıca 7 çeşit monosakkarid bulunur. Bu monosakkaridler, değişik sıralama ve farklı bağ yapıları ile bir araya gelirler ve sonuçta çok sayıda karbonhidrat zinciri yapısı ortaya çıkar. Glikoproteinlerde yer alan monosakkaridler; glikoz, galaktoz, mannoz, fukoz, N-asetil glikozamin, N-asetil galaktozamin, N-asetilnöraminik asit (sialik asit)'tir. Bunlardan başka daha az sıklıkla rastlanan arabinoz ve ksiloz vardır (8). Oligosakkarit zincirleri glikoproteinlerin peptid omurgasına 5 ayrı amino asit artığının birinden bağlanmışlardır. Bunlar; asparajin, serin, treonin, hidroksilizin veya hidroksipiroлиндır (2, 4, 9-11).

### Glikoproteinlerin Sınıflandırılması

İçerdikleri bağ tipine göre glikoproteinler, N-glikozidik bağ içerenler ve O-glikozidik bağ içerenler olmak üzere 2 ana sınıfa ayrılır. N-glikozidik bağ içeren glikoproteinlerde şeker asparajin yan zincirinin amid grubuna bağlanır (Şekil 1). Ovalbumin, immunglobulinler, orosomukoid başlıca N-bağlı glikoproteinlerdir.

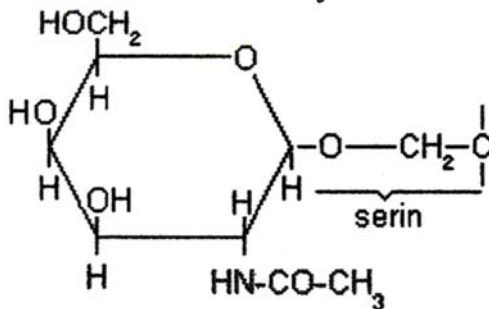


**Şekil 1.** Bir N-bağlı glikoprotein (N asetil glikozaminin asparajine bağlanması) (4).

N-bağlı glikoproteinlerde karma, mannozdan zengin ve melez oligosakkaritler olmak üzere 3 ana sınıf oligosakkarit bulunur. Her 3 sınıf glikoproteininde de ortak bir pentasakkarit çekirdek bulunur. (Man<sub>3</sub> Glc NAc<sub>2</sub>) Bu ortak pentasakkaritin varlığı bunların biyosentezlerinde ortak bir başlangıç mekanizmasının bulunması ile açıklanır (4, 12). Karma tip glikoproteinler genellikle uç NeuAc kalıntıları ile tabanda yatan Gal ve GlcNAc kalıntıları içerir. Karma glikoproteinler hayvan glikoproteinlerinde bulunur. 100'den fazla tipinin belirlenmiş olması kimyasal işaretleme ve tanıma olaylarında karbonhidratların farklılığını gösterir (13). Mannozdan zengin oligosakkaritler tipik olarak, pentasakkarit çekirdeğe bağlı 2-6 ek mannoz kalıntısı içerirler. Bütün N-bağlı oligosakkaritler başlangıçta mannozdan zengin yapılar halinde oluşurlar, daha sonra farklı tipte kompleks oligosakkaritlere farklılaşırlar. Bunlar hayvan glikoproteinleri içinde sınırlı sayıda yer alırlar. Daha çok düşük ökaryotlarda ve viral zarf glikoproteinlerinde bulunurlar. Melez oligosakkaritler ise diğer iki sınıfın her ikisine ait nitelikleri taşırlar (14, 15).

N-bağlı glikoproteinler glikoproteinlerin ana sınıfını oluşturur. Kolayca erişilebilen proteinler (örn. Plazma proteinleri) esas olarak bu gruba ait oldukları için bu glikoproteinler daha fazla incelenmiştir. Bu grupta hem zara bağlı hem de dolaşımda yer alan glikoproteinler bulunur.

O-glikozidik bağı içeren glikoproteinlerde, şeker serin veya treoninin R grubunun hidroksiliyle bağlanır (Şekil 2). Birçok membran proteini, müsinler, proteoglikanlar, kollajenler başlıca O-bağlı glikoproteinlerdir (7,11).



**Şekil 2.** Bir O-bağlı glikoprotein (N asetil galaktozaminin serine bağlanması) (4).

Glikoproteinler başlıca memeli glikoproteinleri, balık glikoproteinleri, bitki glikoproteinleri, bakteri glikoproteinleri, viral glikoproteinler ve paraziter glikoproteinler olarak da sınıflandırılabilirler (16).

### Glikoproteinlerin Biyosentezi Nerede Gerçekleşir?

N- ve O-bağlı glikoproteinlerin sentezi endoplazmik retikulumun lümeninde ve golgide gerçekleşir. O-bağlı glikoproteinlerin sentezi sırasında lipid taşıyıcılar olaya katılmazken N-bağlı glikoproteinler lipid yapısında olan dolikol ve onun fosforile türevi olan dolikol pirofosfata gereksinim gösterirler (1, 9, 17, 18). N-glikolizasyon olayı 2 evreye ayrılabilir:

1. Oligosakkarit P-P dolikol'ün bir araya gelmesi ve aktarılması

2. Oligosakkarit zincirinin işlenmesi

O-bağlı oligosakkaritlerin sentezi ise şeker nükleotidlerden şekerlerin basamak basamak eklenmesi ile golgi'de gerçekleşir. Lipid taşıyıcılar olaya katılmaz (11).

### Glikozilfosfatidilinozitol (GPI) Bağlı Glikoproteinler

Glikozilfosfatidilinozitol bağlı glikoproteinler glikoproteinlerin üçüncü büyük sınıfını oluşturur. GPI bağlı glikoproteinler plazma zarının dış katmanına fosfatidilinozitolün (PI) yağ asitleri ile tutunur. PI, bir Glc-NH<sub>2</sub> parçası yoluyla, çeşitli şekerler içeren bir glikan zincirine bağlanır. Oligosakkarit zinciri daha sonra fosforiletanolamin yoluyla bir amid bağı ile bağlanan proteinin karboksil ucuna bağlanır. GPI çatlalarının çoğu bir molekül fosforiletanolamin, üç Mannoza kalıntısı, bir molekül GlcNH<sub>2</sub> ve bir molekül fosfatidilinozitol içerir (2, 4, 12). Bazı GPI bağlı proteinler; Asetilkolinesteraz (alyuvar zarı), alkalen fosfataz (barsak, plasenta), yıkım hızlandırıcı faktör (alyuvar zarı), 5'-Nükleotidaz (T lenfositler), Thy-1 antijeni (beyin, T lenfositler), Değişken yüzey glikoproteinleri (Trypanosoma brucei) (4)'dir.

### Glikoproteinleri İncelemede Kullanılan Başlıca Önemli Yöntemler (4, 19)

**Kromatografik yöntemler:** Bunlardan en önemlileri İnce Tabaka Kromatografisi (Thin Layer Chromatography) (TLC), Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (High Performance Liquid Chromatography) (HPLC), Gaz Kromatografisi (Gass Chromatography) (GC) dir.

**Lektin Affinite Kromatografisi:** Kullanılan özgül lektine bağlanan glikoproteinler ve glikopeptidleri saflaştırmak için kullanılır.

**NMR Spektroskopisi:** Özgül şekerlerin dizgisinin, bağlarının ve glikozid bağlarının anomer doğasının kimliklendirilmesinde yararlanılır.

**Kütle Spektroskopisi:** Molekül kütlesi, bileşimi, dizgisi ve bazen bir glikan zincirinin dallanması hakkında bilgi verir. Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry

(FAB-MS), - Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation Time-of-Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS), Electrospray Ionisation Mass Spectrometry (ESI-MS).

**Periodik Asit-Schiff Ayırıcı:** Elektroforetik ayırmadan sonra glikoproteinleri pembe bantlar halinde gösterir.

**Kültür Hücrelerinin Radyoaktif Şekerle İnkübasyonu:** Elektroforetik ayırmadan sonra glikoproteinlerin radyoaktif bantlar halinde saptanmasını sağlar.

**Uygun Glikozidaz veya Fosfolipazla İşleme:** Elektroforetik göçte oluşan kayma N-glikan, O-glikan veya GPI bağlarına sahip proteinler arasında ve büyük miktarda mannoz ve N-glikanlar arasında ayırım yapmaya yardım eder.

**Metilasyon Analizi:** Şekerler arasındaki bağların belirlenmesini sağlar

**Amino Asit veya cDNA Dizgi Analizi:** Amino asit dizisinin belirlenmesini sağlar.

### **Glikoproteinlerin Oligosakkarit Zincirlerinin Fonksiyonları**

Glikoproteinlerin yapısındaki şekerlerin en önemli görevleri moleküller ve hücreler arası tanıma olaylarında görülür (7, 20, 21). Bundan başka;

- Hücre içinden ve dışından gelen proteolize karşı korunma sağlar,
- Öncül proteinlerin daha küçük ürünlere proteolitik işlenmesini etkiler,
- Fizikokimyasal nitelikleri (örn: çözünürlük, akışkanlık, yük ve denaturasyon) değiştirir,
- Biyolojik etkinliğe katılır (örn: koriyonik ganadotropini),
- Zarlara yerleşmeyi, hücre içi göçü, sınıflandırılmayı ve salgılamayı etkiler,
- Embriyonik gelişmeyi ve farklılaşmayı etkiler,
- Kanser hücreleri tarafından seçilen metastaz noktalarını etkiler (4, 11).

N-bağlı oligosakkaritlerin en önemli görevleri protein katlanması sırasındadır. Endoplazmik retikulumdaki "şaperon" adı verilen proteinler yeni sentezlenen membran proteinlerinin doğru konformasyonda katlanmalarına yardım ederler (18). Şaperonlar, polipeptidlerin biyosentezleri sırasında katlanmaları ile organellere transportunu kolaylaştıran ve hücre stres koşullarında protein agregasyonunun engellenmesine yardımcı olan "heat shock" proteinlerdir (22). Kalretikulin ve kalneksin adı verilen iki şaperon yapılarında kalan tek bir glikoza sahip mannozca zengin oligosakkaritleri tanıyarak katlanmamış glikoproteine bağlanır. Bu iki şaperon, lektinler gibi karbonhidrat bağlayıcı proteinler sınıfındadır. Spesifik karbonhidrat yapıları için bir tanıma ve bağlanma bölgelerine sahiptirler (11, 18).

Birçok hücre bileşeninin hidrolizini ve dönüşümünü gerçekleştiren lizozomlar, proteazlar, lipazlar, glikozidazlar gibi birçok lizozomal enzimler içerirler. Bu enzimler N-bağlı glikoprotein yapısındadır. Mannoza

zengin oligosakkaritler bazı proteinleri hücredeki spesifik bölgelere hedefler (13). Golgideki Man 6-P reseptörü enzimi tanıyarak, bağlar ve lizozomlara yönlendirir. Man-6P reseptörü hücre yüzeyinde de vardır. Bu sinyali içeren ekstraselüler enzimler de endositozla alınır ve lizozomlara transfer edilir (17).

Glikoproteinlerin oligosakkarit zincirleri proteinlerin çözünürlüğünü ve stabilitesini artırır. Hücre dışına salgılanan pek çok protein (plazma proteinleri, maya ve mantarlardan salgılanan parçalayıcı enzimler) glikoprotein yapısındadır. N-bağlı glikoproteinler hayvan hücrelerinin yüzeyinde bulunur ve hücre-hücre etkileşimlerinde önemli rol oynarlar (15).

### **Glikoproteinlerin Fertilizasyondaki Önemi**

Oositi saran zona pellusida (ZP) ZP-1, ZP-2 ve ZP-3 olmak üzere 3 glikoprotein içerir. Bunlardan en önemlisi sperm için bir reseptör olarak görev yapan ve O-bağlı glikoprotein olan ZP3'dür. Sperm yüzeyinde yer alan ve galaktozil transferaz olan bir protein ZP'nın oligosakkarit zincirleriyle etkileşir; proteazlar, hiyaluronidazlar ve sperm akrozomundaki diğer maddeler ortama salınır ve bu enzimler sperm ZP'yi aşmasına ve oositin plazma zarına ulaşmasına yardım ederler. Yine hamsterlerde bulunan bir glikoprotein olan PH-30'un sperm ve oosit plazma membranlarının birbirine bağlanmasında ve kaynaşmasında önem taşıdığı bilinmektedir. Bu glikoproteinlerin işlevlerini durduracak ilaç veya antikolar geliştirilebilirse döllenme engelleneceğinden bunların kontraseptif ajanlar olarak kullanılabilmesi mümkün olacaktır (11, 23).

### **Glikoproteinlerin İnflamasyondaki Rolü**

Akyuvarların ve endotel hücrelerin yüzeyinde bunların hücreler arası adhezyona uğramasına katılan ve selektinler adı verilen özgül lektinlerin bulunduğu bilinmektedir. Vasküler endotel hücreleri hasara uğrarsa, inflamatuvar yanıt oluşur ve hasarlı dokudan sitokinler salınır, bunlar da akyuvarları çekerler. Bu etkileşim sonucunda lökositler damar duvarına yapışırlar. Akyuvarların damar duvarına yapışması enfeksiyonla mücadelede son derece önemlidir (14, 24).

### **Yapısal Molekül Olarak Glikoproteinler**

Glikoproteinlerin hücre membranlarının önemli ve aktif komponentleri olduğu bilinmektedir. Hücre membranlarının glikoproteinleri iki lipid tabakası arasına yerleşmiştir. Glikoprotein molekülü membranın bir ya da her iki yüzeyi ile temas edebilmesine karşın karbonhidratlar hemen hemen yalnızca dış yüzeyde bulunurlar (10). Yaşamın temel birimi olan hücreler dokulara yerleşmiş olup çoğunlukla bağ dokusu adı verilen bir hücre dışı yatakla çevrelenmişlerdir. Hücre dışı yatak üç büyük biyomolekül sınıfı içerir: Bunlar; yapısal proteinler (kollajen, elastin, fibrillin) özgülleşmiş proteinler (fibronektin, laminin), proteoglikanlar (kondroitin sülfat, keratan sülfat, dermatan sülfat, heparin) dir.

**Kayganlaştırıcı ve Koruyucu Ajanlar:** Müsinler; glikoprotein ve proteoglikanlardan oluşan sümüksel madde olup, mukusun büyük bir makromoleküler componentidir (25). Solunum yolunda hücrelerin yüzeyini sivar, girip çıkan ve ısı ve rutubeti sürekli değişen havanın kurutucu etkilerinden hücreyi korur. Sindirim sistemindeki görevi ise yüzeyi kayganlaştırmak ve örtü epitel hücrelerini enzimlerin eritici etkilerinden korumaktır. Genital kanaldaki mukus içeriğinin kayganlığı sağlama dışında bakteriyolitik etkisi de vardır. Zara bağlı müsinler çeşitli hücre-hücre etkileşimlerine katılır. Müsinler bazı yüzey antijenlerini maskeleyen eğilimi de gösterirler (4).

**Plazma Proteinleri:** Plazma proteinlerinin hemen hepsi glikoprotein yapısındadır. Buna göre bu proteinler N ya da O-bağlı oligosakkarit zincirleri ya da her ikisini içerirler. Albüminde ise şeker kalıntıları bulunmaz.

### İmmunoglobulinler

Antikor olarak fonksiyon gören bu proteinler de glikoprotein yapısındadır. Temel immunglobulin molekülü bir çifti ağır zincir (H) ve diğer bir çifti ise hafif zincir(L) olmak üzere 4 polipeptid zincirinden kurulur. Antijen bağlama bölgesi komşu ağır ve hafif zincirler arasındadır. Zincirler disülfid bağları ile birleşmiştir. İmmunoglobulinler üç büyük (IgA, IgG ve IgM) ve iki küçük (IgD ve IgE) sınıfa ayrılır (3).

### Kan Grubu Maddeleri

İnsan eritrosit membranları antijenik maddeler içerir. Bunlardan 300'den fazlası yaklaşık 18 kan grubu içinde sınıflandırılır. ABO, Lewis, Duffy, Kell, Kidd, Lutheran sistemleri bunlardan bazılarıdır. Bu sistemler glikoproteinler, glikolipidler ya da proteoglikanlar şeklinde bağlanmış oligosakkaritler olarak bilinirler. Sözü edilen antijen moleküllerinin %80-90'ı karbonhidrattır ve kan grubunun tipi redükte olmayan terminale yakın şeker kalıntıları aracılığıyla belirlenir (10).

### Hormonlar

Birçok hormon glikoprotein yapısında olup bunlar; Lüteinleştirici Hormon (LH), Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH), İnsan Koryonik Gonadotropini (HCG), Gebe Kısarak Serum Gonadotropini (PMSG), Balık Gonadotropik Faktör (FGF), Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH), Eritropoietin'dir (3).

### Enzimler

Birçok enzim glikoprotein yapısında olup bunlardan bazıları; oksidoredüktazlar (gliksidazlar, seruloplazma peroksidaz, kloroper-oksidad), transferazlar ( $\alpha$ -glutamil transpeptidaz, ribonükleaz), hidrolazlar (lipaz, kolinesteraz, atropinesteraz,  $\alpha$  galaktozidaz, alkalin fosfat, deoksi ribonükleaz, amilaz,  $\beta$  fruktofuranozidaz, N-asetil  $\beta$  glukozaminidaz,  $\beta$  glukuronidaz, hyaluronidaz, oksitosinaz, kallikrein, bromelain, enterokinaz ) ve pepsinogendir (3).

### Tümör Belirleyicileri

Tümör belirleyicileri, Tümör hücreleri ve embriyoner hücreler tarafından sentezlenen ve çeşitli vücut sıvılarında kalitatif ve kantitatif yöntemlerle tayin edilen maddeler olup genellikle glikoprotein yapısındadırlar. Tümör belirleyicileri günümüzde diğer teşhis yöntemleriyle birlikte kanser tanısında, tedaviye cevabın değerlendirilmesinde ve nüks eden hastalığın işareti olarak kullanılabilir. Bu amaçla çok sayıda tümör belirleyicilerinden yararlanılmaktadır (26). Tümör belirleyiciler arasında en çok ilgi çeken karsinoembriyonik antijen (CEA) olup 180 kDA molekül ağırlığında bir glikoproteindir (27).

### Glikoproteinlerin Antijenik Özellikleri

Protein ve glikoproteinler hücre içi iletişimi sağlamada etkili elemanlardır. Proteinlerin bir çok kompleks oligosakkarit yapılarla dekore edilmiş olmasının nedeni uzun süre anlaşılammış ancak son yirmi yılda glikobiyojoloji alanındaki gelişmeler glikolizasyonun rolünün kısmi olarak anlaşılmasını sağlamıştır. Protein glikozilasyonu proteinlerin en yaygın posttranslasyonel modifikasyonudur ve proteinin antijenik özelliklerine katkıda bulunur. Bağışıklık sisteminde yer alan çoğu molekül de (hücre reseptörleri, sitokinler, antikorlar) glikozile şekilde bulunurlar. Glikozilasyona uğramış proteinler farklı tip antijenik epitoplara taşırlar (7, 28) ve glikoproteinler immün sistem efektörlerinin anahtar bileşenleridirler (29, 30). Ayrıca glikoproteinlerin detaylı analizleri konak-mikroorganizma ve konak-parazit arasındaki ilişkilerin aydınlatılmasına böylece immün cevabın araştırılmasındaki eksik bilgilerin tamamlanmasına yardımcı olurlar.

### Kanser Tanısında Glikoproteinler

Kanser tanısında glikoproteinlerin ayrı bir önemi vardır. Kanser tedavisinin başarılı olmasında temel ilke olabildiğince erken tanıdır. Günümüzde bazı istisnaları dışında en yaygın kullanılan ve üzerinde yoğun çalışmalar sürdürülen yöntemler immünolojik ve biyokimyasal yöntemlerdir. Malign hücrelerin kaybettikleri matür hücre özelliklerinin ve kazandıkları yeni özelliklerin pek çoğunun hücre membranındaki çeşitli değişikliklere bağlı olduğu gerçeği, tümör belirteci çalışmalarını plazma membran bileşenlerine, dolayısıyla glikoprotein ve glikolipidlere yöneltmiştir. (25) Pek çok malignitede hücre yüzeyi, tümör dokusu ve serumdaki glikoprotein fraksiyonlarında değişiklikler bildirilmiştir (4, 9, 12, 30).

Glikoprotein ve glikolipid fonksiyonlarında belirleyici ve yardımcı rol oynayan oligosakkarit yan zincirlerinde yer alan çeşitli monosakkaritler araştırılmış, özellikle zincir sonlarında yer alan 2 şekerin; fukoz ve sialik asit'in pek çok malignitede serumda artmış olduğu tespit edilmiştir (31, 32).

### Tedavi Edici Glikoproteinler

Günümüzde tedavi edici glikoproteinler biyoteknoloji ürünlerinin en önemli sınıfını oluşturur. Bunlar; eritropoietin, granülosit makrofaj koloni stimüle edici

faktör ve doku plazminojen aktivatörüdür. İlave olarak halihazırda 60 rekombinant glikoprotein terapötik ajan olarak geliştirilmiştir. Bu glikoproteinler hücre kültürü sistemlerinde ya da transgenik hayvanlarda rekombinant ürünler gibi üretilmektedirler. Günümüzdeki en önemli biyoteknolojik ürünlerden biri eritropoietindir. Eritropoietin eritrosit progenitörlerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını teşvik eder. Eritropoietinin kemoterapiden sonraki kemik iliği baskılanmasının tedavisinde önemli değeri vardır (12).

Tümörlü hastaların tedavisinde lektinlerin kullanılabilmesine ilişkin birçok araştırma yapılmıştır. Örneğin galaktoza spesifik bir lektin olan *Viscum album* aglutinin bugün tüm Avrupa'da tümörlü hastalarda geniş bir kullanım alanı bulmaktadır. Bütün tümör hücrelerine karşı 1-2 ng/kg vücut ağırlığı hesabına göre subkutan olarak verilen bu lektinin interleukin 1 ve interleukin2 gibi sitokinlerle, tümör nekroz faktörünün monositlerde üretimini artırarak immun sistemi uyardığı rapor edilmiştir (19). Mistletoe lektin de denilen bu lektin ökse otundan elde edilen 63 kDa ağırlığında bir glikoproteindir. Bu lektinin anti-karsinogenik etkisiyle ilgili pek çok çalışma yapılmış olup (33-36) Choi ve ark. (2004) bu lektinin sadece tümörlü dokuları öldürdüğünü, sağlıklı dokulara zarar vermediğini rapor etmişlerdir (37). Bock ve ark. (2004) yapmış oldukları çalışmada meme kanserli hastalara Mistletoe Ekstraktını deri altı yolla vermişler, bu hastalar ekstraktı almayan kontrol grubu hastalara göre hastalık semptomlarını daha az gösterirken, hayatta kalma süreleri de uzamıştır (38). Aynı lektinin hücre yüzeyi epitoplarna bağlanarak hücre içi kalsiyum seviyesini arttırdığı ve belli proteinlerin fosfatlanmasını indüklediği bildirilmiştir (19). Mistletoe lektinin apoptozisi indüklediğini bildiren çalışmalar da vardır (35, 37). Thies ve arkadaşları (2008) farelere verilen düşük doz Mistletoe lektinin melanom büyümesini yavaşlattığını bildirmişlerdir (39) Potansiyel anti-karsinogen olduğu düşünülen diğer bir lektin ise soya fasulyesi lektinidir (40).

Lektinlerin kanser tedavisinde kullanılmasına yönelik geliştirilen bir görüş ise; anti kanser etkili ilaçların tümörlü dokularda yoğunluğunun ve etki zamanının artırılması yönündedir. Bugün kullanılmakta olan kemoterapik ilaçların normal vücut hücreleri üzerine oldukça fazla yan etkileri bulunmaktadır. Hücreler için toksik olan ilaçlar, tümörlü dokular için spesifik olan bir karbonhidrat ünitesi ile bağlandıktan sonra vücuda verildiğinde toksik maddenin tümör hücresine lokalize olması ve bunun normal somatik hücrelerdeki etkisi minimuma indirilmesi beklenmektedir (19).

#### ***Glikoproteinlerin ve Glikozilasyonun Önemi ve Hastalıklardaki Rolü***

Glikozilasyon sonucu proteinlere eklenen glikanlar immünolojik cevabın modifikasyonu, proteinlerin tanınması, hedeflenmesi ve proteinlerin katlanması gibi önemli rollere sahiptirler. Glikozilasyon mekanizmasındaki değişiklikler, glikozilasyonda kullanılan substrat moleküller ve oluşan ürünlerde yapı, fonksiyon ve miktar açısından meydana gelen

değişiklikler çeşitli hastalıkların oluşum ve gelişimlerinde etkili olabilmektedir. Kompleks karbonhidrat zincirlerine ait yapısal anormalliklerin araştırılması insan hastalıklarının etiolojisini ve patogenezinin anlaşılması için yeni ve önemli bir bakış açısı kazandırabilir (41).

Enfeksiyonlar çoğunlukla bakteri, virüs yada parazitlerin salgıladığı Lektin benzeri moleküllerin konakçı hücrenin yüzeyinde bulunan oligosakkaritlerle bağ yapması ile başlar (42).

Glikoproteinlerin O-ve N-glikan zincirleri ile glikoprotein düzeyi tümör hücrelerinde değişiklik gösterir. Tümörlü dokuda genelde O-glikanlar uçları kesik ve siyalilatlı iken N-glikanlar kanserde dallanmış ve siyalilatlıdır. Glikanların kanserdeki işlevsel önemi hakkındaki bilgilerimiz hala yeterli değildir. Bununla birlikte glikoproteinler kanser hücrelerinin yapısal niteliği tanı ve immunoterapi için yararlı olabilir (43).

Yapılan çalışmalarda; birçok kanser türü glikoprotein sentezinin artmasına yol açmaktadır. Özellikle sialik asit değerlerinin kanserli olgularda yüksek olması, diğer klinik ve biokimyasal kriterlerle birlikte serum sialik asit ölçümleri tanı koyma, hastalığı evrelendirme ve tedavide değerli bir laboratuvar kriteri haline getirmektedir (44, 45).

Shamberger (1986) kanserli hastalarda yapmış olduğu çalışmada yüksek sialik asit değerleri saptamıştır. Kanserli hastalar üzerinde yapılan çalışmada sialik asit düzeylerinin belirli bir kanser tipine özgü olmaksızın yükseldiği gösterilmiştir ve serum sialik asit değerleri ile akut faz proteinleri arasındaki ilişki saptanmıştır (44). Ye ve ark. (46) tarafından karaciğer kanserli hastalarda yaptıkları çalışmalarda serum SE-selektin düzeyinin yükseldiği ve bunun hastalığın teşhisinde kullanım alanı bulabileceğini bildirmişlerdir. Takahaski ve ark. (1995) 52 kolon kanserli hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarda SE-selektin düzeylerinin sağlıklı bireylerden yüksek olduğunu bildirmişlerdir (47).

Serum sialik asit seviyelerinin inflamasyon ile seyreden daha pek çok hastalıkta yüksek bulunmuştur; Bunlar, Behçet hastalığı, merkezi sinir sistemi hastalığı, kardiyovasküler rahatsızlıklar, bakteriyel enfeksiyonlar, psoriasis ve romatoid artrit'tir

Romatoid artritte glikozilasyonda değişiklik söz konusudur ve bu değişikliğin derecesi hastalığın ciddiyetiyle doğru orantılıdır. Sağlıklı kişilerde serum IgG'nin oligosakkarit düzeni sabit kalırken romatoid artrit olan hastalarda dolaşımdaki IgG moleküllerinin N-glikan zincirlerinde görülen galaktozilasyon daha azdır. Bu nedenle de bu hastalar IgG moleküllerinin N-glikan zincirleri sonlarında Galaktoz (Gal) taşımazlar. Agalaktozil IgG olarak adlandırılan bu moleküllerin varlığı romatoid artrit için ayırt edici bir özelliktir ve hastalığın tanısında ve derecesinin belirlenmesinde kullanılan bir parametredir (48).

İnsan plazmasında sialik asidin büyük miktarı orosomukoid, alfa-1 antitripsin, haptoglobin serüloplazmin, fibrinojen, kompleman proteinleri ve transferrinde bulunur. Bu sialize glikoproteinlerin bazıları

akut faz-reaktanları olarak adlandırılırlar ve inflamatuvar reaksiyon veya yaralanmanın başlangıcından itibaren konsantrasyonları hızlı artar (49).

Uysal ve arkadaşları (1997) yaptıkları çalışmada Tüberoskleroz'lu hastaların fibroblastlarından köken alan bir glikoprotein olan fibronektinin yüksek performanslı anyon değişim kromatografisi (HPAEC) ile analizinde proteindeki karbonhidrat kompozisyonunun kontrole göre 2-3 misli arttığını göstermişlerdir (50). Ayrıca, Uysal ve Hemming (1999) tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise Tüberoskleroz'lu hastaların deri lezyonlarından köken alan fibroblastlar tarafından sentezlenen fibronektin, laminin, ve tenasin'in oranları belirgin bir şekilde normal fibroblastlardan farklı bulunmuştur. Özellikle de tırnak fibromasından köken alan fibroblastların tenasin ve fibronektin glikoproteinlerinin çoğunluğunu sentezledikleri ve glikoproteinlerin hücre içerisinde (nükleus çevresi ile hücre yüzeyinde) yoğunlaştıkları bildirilmiştir (51).

Lipid bağlı sialik asit (LASA yada LSA) serum düzeylerinin, lösemi (kan kanseri), Hodgkin Hastalığı, cilt kanseri, sarkoma ve ovaryum kanseri gibi hastalıklarda önemli bir işaret olabileceği bildirilmektedir (52).

Veteriner hekimliği alanında, tümörlü köpeklerde  $\alpha_1$ -asit glikoprotein ve toplam sialik asit oranları arasında bir ilişkinin varlığı tespit edilmiştir. Meme tümörlü köpeklerin serumlarında sağlıklı olanlara göre toplam sialik asit düzeyleri yüksek bulunmuş, bu durumun da tümörlü köpeklerde alfa-asit glikoprotein sializasyonundaki artışa bağlı olarak oluşabileceği üzerinde durulmuştur (53). Kortizol ile sialik asit oranları arasındaki karşılıklı ilişkinin araştırıldığı diğer bir çalışmada immunosupresyon (savunma sisteminin baskılanması) oluşturulan genç buzağılarda serum sialik asit oranı çok yüksek bulunmuştur (54).

Tümörlü sığırlarda ve bufalalarda sialik asit ve lipid bağlı sialik asitin belirgin bir şekilde yükseldiği görülmüş bunun ise anormal hücre çoğalmasına bağlı olarak hücre

yüzeyindeki glikoprotein ve glikolipidlerin artışından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (55).

Bir köpek türü olan Iscadorlar üzerine yapılan çalışmada, metastatik tümör büyümesi olan ve uyarılan NK hücreleri (doğal öldürücü) ile tedavi gören hayvanlarla, görmeyenler karşılaştırılmış ve sonuçta metastazın azaldığı ve bu durumun kalın bağırsaktaki hidroksi prolin içeriğindeki serum sialik asit oranlarının düşmesine bağlı olabileceği bildirilmiştir (56).

Sonuç olarak, canlı vücudunda bulunan farklı işlevlere sahip birçok protein glikoprotein yapısındadır. Glikozilasyon, proteinlerin sentezlendikten sonra meydana gelen posttranslasyonel modifikasyondur. Glikozilasyon endoplazmik retikulumda protein sentezi sırasında veya protein sentezlendikten sonra Golgi aygıtına transferi sırasında meydana gelir. Glikoproteinlerin karbonhidrat zincirlerinin fonksiyonu çeşitlidir; Proteini proteolitik parçalanmaya karşı korur ve denaturasyona karşı stabilize edebilirler, çözünürlüğü arttırırlar veya hücreler arası etkileşimlerde hücrelerin birbirini tanınmasını sağlarlar. Glikoproteinlerin, antijenik özelliklerinin yanında, fertilizasyon ile inflamasyonda, kayganlaştırıcı ve koruyucu ajanlar ve yapısal moleküller olarak önemli görevleri vardır. Glikoproteinler konusunda yapılacak yeni çalışmalarla, yeni tedavi edici rekombinant glikoproteinler geliştirilebilecektir. Günümüzün en yaygın hastalıklarından biri olan kanserin tanı ve tedavisindeki öneminden dolayı glikoproteinler üzerinde daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Glikobiyoloji de önemli bir yeri olan glikoproteinler, veteriner hekimliğinden ziyade özellikle beşeri hekimlikte geniş bir çalışma ve uygulama alanı bulmuştur. Sonuç olarak hayvan hastalıklarının moleküler mekanizmasının anlaşılabilmesi ve hastalıkların teşhis ve tedavisinde glikoproteinlerin kullanılabilirliğinin tespiti açısından veteriner hekimliği alanında glikoproteinlerle ilgili daha fazla sayıda araştırmaya ihtiyaç duyulduğu kanaatine varılmıştır.

## Kaynaklar

- Zubay GL, Parson WW, Yance DE. Principles of Biochemistry. 1st Edition, England: Wm. C. Brown Publishers 1994.
- Gabius HJ, Gabius S, Glycosciences, 1st Edition, Weinheim: Chapman&Hall 1997.
- Gottschalk A. Glycoproteins, 2nd Edition, Amsterdam: Elsevier Publishing Company 1972.
- Murray RK, Granner DK, Mayes, PA, Rodwell V.W. Harper'in Biyokimyası. Dikmen N, Özgünen T (Çevirenler). 24. Baskı, İstanbul: Bariş Kitabevi 1998.
- Hughes RC. Glycoproteins. London: Chapman and Hall.1983.
- Karaçalı S. Glikobiyoloji Güncel Moleküler Biyoloji. Turk J Vet Anim Sci 2003; 27: 489-495.
- Lisowska E. The role of glycosylation in protein antigenic properties. Cell Mol Life Sci 2002; 59: 445-455.
- Rao VSR, Qasaba PK, Balaji PV, Chandrasekaran R. Confirmation of Carbohydrates. 1st Edition, Australia: Harwood Academic Publishers 1998.
- Champe PC, Harvey RA. Lippincott's illustrated Review's Serisinden Biyokimya. Tokullugil, A. (Çeviren). 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 1994.
- Montgomery R, Conway TW, Spector AA, Chappell D. Biyokimya Olgu Sunumlu Yaklaşım. ALTAN, N. (Çeviren). 6. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık 1996.
- Yavuz. Ö. Glikoproteinler ve biyomedikal önemi. T Klin Tıp Bilimleri Dergisi 2001; 21: 517-522.
- Allen HJ, Kisailus EC. Glycoconjugates: Composition, Structure and Function. 1st Edition, New York: Marcell Dekker Inc 1992.
- Nelson DL, Michael MC. Carbohydrates and Glycobiology. Kaçınıcı baskı. Lehninger Principles of Biochemistry, United states of America: Word Publishers 2000.

14. Elbein, A. *Complex Carbohydrates: Glycoproteins*. 1st Edition, Medical Biochemistry, John Baynes, Marek H. Dominiczak. England: Mosby Publishing 1999.
15. Kobata, A. Structures and functions of the sugar chains of glycoproteins. *Eur J Biochem* 1992; 209: 483-501.
16. Faillard, H. The early history of sialic acids, in proceedings of the Japanese-German Symposium on Sialic acids (Eds. Schauer R, Tamakawa T.) 1998; 6-18.
17. Lennarz, WJ. *The Biochemistry of Glycoproteins and Proteoglycans*. Plenum Press 1980.
18. Opdenakker G, Rudd P, Ponting C, Dweek R. Concepts and principles of glycobiology. *FASEB J* 1993; 7: 1330-1337.
19. Seyrek K, Bildik A. Lektinler. *YYÜ Vet Fak Derg* 2001; (1-2): 96-100.
20. Allen HJ, Kisailus EC. *Glycoconjugates: Composition, Structure and Function*. 1st Edition, New York: Marcell Dekker Inc 1992.
21. Feizi, T. Cell-cell adhesion and membrane glycosilation. *Curr Opin Struc Biol* 1991; 1: 766-770.
22. Akman Ş. Prion Hastalıklarının Patogenezine Biyokimyasal Yaklaşım. *Gülhane Tıp Dergisi* 2002; 44(2): 230-239.
23. Hedrick JL. Comparative structural and antigenic properties of zona pellucida glycoproteins. *J Reprod Fertill Suppl* 1996; 50: 9-17.
24. Hoke, D, Mebius R.E, Dybal N, et al. Selective modulation of the expression of L-selectin ligands by an immune response. *Curr Biol* 1995; 6: 670-678.
25. Voynow JA. What does mucin have to do with lung disease? *Pediatric Respiratory Reviews* 2002; 3: 98-103.
26. Chu TM. Biochemical markers of human cancer. *Br J Cancer* 1989; 59 :283-287.
27. Hammarstrom S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol* 1999; 9: 67-81.
28. Walsh G, Jefferis R. Post-translational modifications in the context of therapeutic proteins. *Nat Biotechnol* 2006; 24 (10): 1241-1252.
29. Rudd PM, Elliott T, Cresswell P, Wilson IA, Dwek RA. Glycosylation and the immune system. *Science* 2001; 291: 2370-2376.
30. Zhang XL. Roles of glycans and glycopeptides in immune system and immune-related diseases. *Curr Med Chem* 2006; 13(10): 1141-1147.
31. Nigam VN, Cantero A. Polysaccharides in cancer: Glycoproteins and glycolipids. *Adv Cancer Res* 1973; 17: 1-80.
32. Schachter H., Jeaken J. Carbonhydrate-deficient glycoprotein syndrome type II. *Biochim Biopys Acta* 1999;1455(2-3): 179-192.
33. Bussing A, Stein GM, Pfüller U, Schietsel M. Differential binding of toxic lectins from *Viscum Album L*, MLI and ML III, to humans lymphocytes. *Anticancer Res* 1999; 9(6b): 5095-5099
34. Kuttan G, Menon LG. Anticarcinogenic and antimetastatic activity of Iscador Anticancer Drugs 1997; 8 :1515-1516.
35. Van Huyen Sd, Bayry J. Induction of apoptosis of Endothelial cells by *Viscum Album*: a role for Anti-Tumoral properties of mistletoe lectins. *Mol Med* 2002; 8(10): 600-606.
36. Zarcovic N, Vucovic T. An overview on anticancer activities of the *Viscum Album* extract Isorel Cancer Biother Radiopharm 2001; 16(1): 55-62.
37. Choi SH, Lyu SY, Park WB. Mistletoe Lectin Induces Apoptosis and Telomerase Inhibition in Human A253 Cancer Cells through Dephosphorylation of Akt Arch Pharm Res 2004; 27(1): 68-76.
38. Bock PR, Friedel WE, Hanisch J, Karasmann M, Schneider B.) Efficacy and safety of long-term complementary treatment with standardized European mistletoe extract (*Viscum album L.*) in addition to the conventional adjuvant oncologic therapy in patients with primary non-metastasized mammary carcinoma. *Arzneimittelforschung* 2004; 54(8): 456-466.
39. Thies A, Dautel P, Meyer A, Pfüller U, Schumacher U. Low-dose mistletoe lectin-I reduces melanoma growth and spread in ascid mouse xenograft model. 1. *Br J Cancer* 2008; 15, 98(1): 106-112.
40. Mejia Eg, Bradford T, Hasler C. The Anticarcinogenic Potential of Soybean Lectin and Lunasin. *Nutr Rev* 2003; 61(7): 239-246.
41. Montreuil J, Vliegenthart JFG, Schachter H. *Glycoproteins and Disease*. Elsevier 1996.
42. Brockhausen I. Clinical aspects of glycoprotein biosynthesis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1993; 30: 65-151.
43. Brockhausen I, Kuhns W. Role and metabolism of glycoconjugate sulfation. *Trends Glycosci Glycotecnol* 1997; 9: 379-398.
44. Shamberger R.J. Evaluation of water soluble and lipid soluble sialic acid levels as tumor markers. *Anticancer Research* 1986; 6: 717-720.
45. Brockhausen I, Yang J, Dickson N, Ogata S, Itzkowitz S. Mechanisms leading to the expression of the cancer-associated sialyl-Tn and Tn antigens in human cancer cells. *Glycoconj J* 1998; 15: 595-603
46. Ye C, Kriyama K, Mistuoka C et al. Expression of E-selection on endothelial vells of small veins in human colorectal cancer. *Int J Cancer* 1995; 61: 455-460.
47. Takahashi N, Lee KB, Nakagawa H, et al. Enzymatic sialylation of N-linked oligosaccharides using an  $\alpha$ -(2.3)-specific transsialidase from *Trypanosoma cruzi*: Structural identification using a three-dimensional elution mapping technique. *Anal Biochem* 1995; 230: 333-342.
48. Rademacher TW, Jones RH, Williams PJ. Significance and molecular basis for IgG glycosylation changes in rheumatoid arthritis. *Adv Exp Med Biol* 1995; 376:193-204.
49. Erbil K, Jones J, Klee G. Use and Limitations of serum total and lipid-bound sialic acid concentrations as markers for colorectal cancer. *Cancer* 1985; 55: 404-409.
50. Uysal H, Saxton J, Hemming FW. Changes in the secretion and glycosylation of fibronectin by human skin fibroblasts

- associated with tuberous sclerosis, *Glycoconj J* 1997; 14: 439-447.
51. Uysal H, Hemming FW. Changes in the expression and distribution of fibronectin, laminin and tenascin by cultured fibroblasts of skin lesions of patients with tuberous sclerosis. *Brit J Dermatol* 1999; 141: 658-666.
  52. Schutter EMJ, Jelle JJ, Van Kamp GJ, et al. The utility of lipid-associated sialic acid (LASA or LSA) as a serum marker for malignancy. *Tumor Biol* 1992; 13: 121-132.
  53. Thougaard AV, Heilmen E, Pederson HD, Jensen AL. Correlation between  $\alpha_1$ -acid glykoprotein and total sialic acid in serum from dogs with tumours. *J Vet Med A* 1999; 46: 231-237.
  54. Sherblom PA, Smagula MR, Moody EC, Anderson WG. Immunosuppression, sialic acid and sialyltransferase of neonatal and maternal bovine serum. *J Reprod Immunol* 1986; 9: 365-375.
  55. Murali MB, Sundararas A, Nagarin B, Shanmugam V. Biochemical Markers in the diagnosis of 7<sup>th</sup> word Carcinoma in cattle. *Indian Vet Journal* 1993; 70: 14-16.
  56. Antony S, Kuttan R, Kuttan G. Role of natural killer cells in Iscador mediated inhibition of metastasis by adaptive Immunotherapy. *Thrissur Immunol Invest* 2000; 29 (3): 219-231.