

ESM'in Diğer Elemanları

Prof.Dr.Serenay Elgün Ülkar

Kaynaklar:

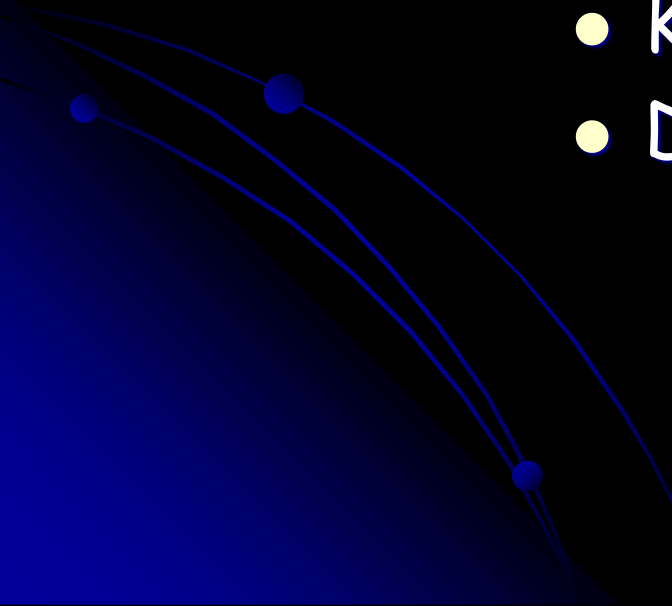
- 1- Harper's Biochemistry, Lange
- 2- Lippincott's Illustrated Reviews:Biochemistry, LW&W
- 3- Tıbbi Biyokimya, S.Elgün Ülkar, Hipokrat/Pelikan

Glikozaminoglikanlar

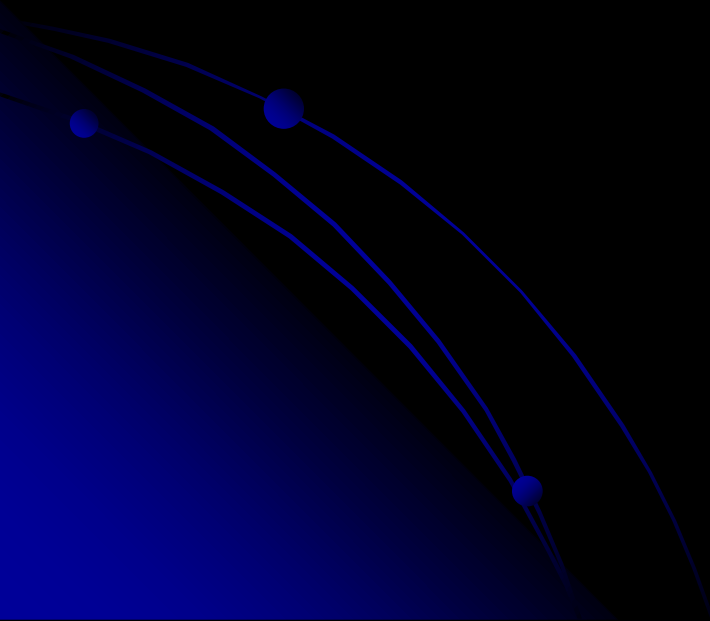
- Genellikle az miktarda proteinle bağlanan uzun, dallanmamış heteropolisakkaridlerden oluşan kompleks bir yapıdır. Jel benzeri bir matriks oluşturur.
- Heteropolisakkaridler, bir disakkarid biriminin (asidik şeker-amino şeker ikilisi) tekrarı ile oluşurlar.
- Asidik şeker genellikle *D-glukuronik asit* veya *L-iduronik* (5. karbon epimerleri) asittir.
- Amino şeker *galaktozamin* veya *glukozamindir*.

- Amino şeker (+) yükü nötralize eden **asetil** takısı eklenmiştir.
- Molekölü hidrofilik yapan **sülfat** takısı da bulunur. Asidik şekerlerin karboksil grubu ile sülfat takısı, *GAG*'ların net yükünü (-) yapar.
- Hyalüronik asit, sülfat içermez. Diğerleri hyalüronik aside göre daha kısadır ve çekirdek proteine kovalent bağlanırlar.
- ESM'deki suyun hemen tamamı *GAG*'larla birlikte bulunur. Bir arada bulduklarında (-) yükleri sayesinde çözelti içinde yayılır ve su molekülleriyle çevrelenirler.
- Müköz salgılardaki ve sinovyal sıvıdaki kayganlığı sağlarlar.

GAG Çeşitleri

- Hyalüronan (hyalüronik asit)
 - Kondroitin sülfat
 - Heparan sülfat
 - Heparin
 - Keratan sülfat
 - Dermatan sülfat
- 

https://www.frontiersin.org/files/Articles/516467/fimmu-11-00483-HTML/image_m/fimmu-11-00483-g001.jpg



GAG'ların Özellikleri

- Kondroitin sülfat

En çok bulunan

Kıkırdak, kemik,
tendon, ligamentler,
aorta, deri

- Keratan sülfat

Asidik şekeri yok

Kıkırdak, kornea,
intervertebral
diskler

- **Hyalüronik asit**
(hyalüronan/ hyalüronat)

Sülfat yok

En büyük GAG (10000
disakkarid birimi)

Proteinle kovalent
bağlanmaz

Sinovyal sıvı, vitröz sıvı,
kıkırdak

Bakteride de bulunur.

- **Dermatan sülfat**

Deri, tendon, kornea,
sklera, damar
duvarları ve kalp
kapakçıkları

Heparin

Glukozamin ile iduronik asit/glukuronik asit

Sülfat var

İntrasellülerdir:

karaciğer, akciğer,
deri, bağırsak

- mukozasında mast hücrelerinde

Antikoagülan

Kapiller lipoprotein lipazı serbestleştirir

Heparan sülfat

Heparine göre daha az sülfat

Genellikle glukuronik asit

Ekstrasellüler

ESM veya hücre yüzeylerinde (reseptör)

Zayıf antikoagülan

Sentez, ER ve Golgi'de olur.

Polisakkarid zincirleri **UDP** ile aktiflenmiş asidik ve amino şekerlerin eklenmesiyle uzatılır.

Çekirdek protein ribozomda sentezlenip, RER'a gelir ve transferazlar aracılığıyla glikozilasyona uğrar.

Sülfat eklenmesi, uzayan karbonhidrat zincirine, uygun monosakkaridin eklenmesinin ardından gerçekleşir. Sülfat vericisi 3'-fosfoadenozil-5'-fosfosülfattır (PAPS). Reaksiyonu süfotransferazlar katalizler.

Yıkım, lizozomlarda hidrolazlarla olur. Ömrü nispeten uzun olan keratan sülfat dışında döngüleri hızlıdır.

MUKOPOLİSAKKARİDOZLAR

Çeşitli dokularda lizozomal hidrolazların eksikliği sonucunda GAG birikimiyle karakterize, herediter ve ilerleyici hastalıklar

- **Hurler sendromu:** α -L-iduronidaz tam defekti, dermatan ve heparan sülfat birikimi
- **Scheie send.:** α -L-iduronidaz kısmi defekti, kliniği daha hafif
- **Sanfilippo send.:** A'da heparan sülfataz, B'de N-asetilglukozaminidaz, C'de N-asetiltransferaz, D'de N-asetilglukozamin sülfataz defekti, heparan sülfat birikir.
- **Hunter send.:** İduronat sülfataz defekti, dermatan ve heparan sülfat birikimi. Hurler'a benzer ama kornea bulanıklığı yoktur.
- **Sly send.:** β -glukuronidaz defekti, dermatan ve heparan sülfat birikir.
- **Morquio send.:** A'da galaktoz 6-sülfataz, B'de β -galaktozidaz defekti. A'da keratan sülfat ve kondroitin sülfat, B'de keratan sülfat birikir.

- Enzim defekti nedeniyle, yıkılamayan GAG'lar lizozomlarda birikir. Kanda ve idrarda kısmen yıkılmış polisakkaridler bulunur.
- Çok sayıda sistem etkilenir.
- Çoğunda hepato ve/veya splenomegali olur.
- X-bağlı res. olan Hunter sendromu dışındakiler otozomal res. geçer.
- Doğum sonrası belirti vermez, birikimle birlikte semptomlar ortaya çıkar.

- Yalnız heparan sülfat birikimi zeka geriliđi ve nörolojik dejenerasyona neden olur.
- Kondroitin sülfat ve hyalüronik asit başka enzimlerle yıkılabilir.
- Keratan sülfat ve dermatan sülfat birikimi iskelet deformitesi ve diğer bağ dokusu bozukluklarına neden olur (cücelik, kaba yüz hatları, kornea bulanıklığı, işitme kaybı, akciğer ve kalp hastalığı).
- Eksik enzimi yerine koyma tedavisi yapılabilir. Manno₆-P ile işaretli enzim kana enjekte edilir ve lizozoma endositozla alınır.

Mukolipidozlar

MPS ve sfingolipidoz birlikte dir.

Sialidoz: Sialidaz (nöraminidaz) defekti, kliniği orta şiddette MPS'lara benzer.

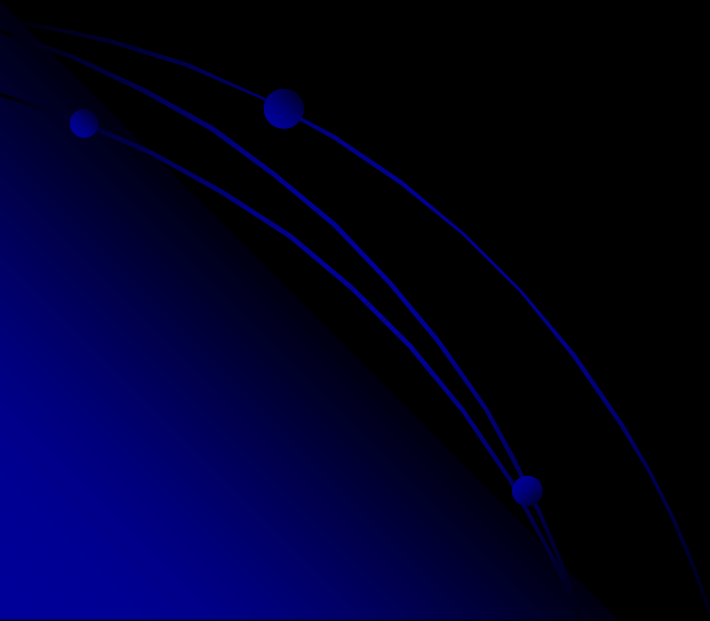
I-cell hastalığı: Glukoz N-asetilfosfotransferaz defekti, enzimleri lizozoma yönlendiren mannoz 6-P takısı eklenemez. İskelet, eklem deformiteleri, psikomotor gerilik olur, ölümcül seyreder.

Pseudo-Hurler polidistrofi: I-cell hastalığına benzer, kısmi defekt nedeniyle daha iyi prognozludur.

Proteoglikanlar

- Hyalüronik asit dışındaki GAG'ların bir çekirdek proteine bağlanmasıyla oluşurlar.
- Her bir GAG zinciri, protein çekirdeğine kovalent olarak *O-glikozid* veya *N-glikozid* bağlarıyla bağlanır.
- Hyaluronik asit çekirdek yerine **bağlayıcı (link) proteine** bağlanır.

<https://themedicalbiochemistrypage.org/glycans.php#proteoglycans>



- Bađ dokusunun başlıca bileřenlerinden
- Birbirleri ve kollajen, elastin ile etkileřim
- Hücree zarında yerleřenler heparan sülfattan zengin
- Mukusta, müsin (glikoprotein) ile birlikte kayganlığı sağlar.
- Çok sayıda proteoglikan tanımlanmıştır. Ör. Sindekan zarda, versikan damar ve deri dahil birçok dokuda, agrekan kıkırdakta, nörokan ve serebrokan sinir sisteminde

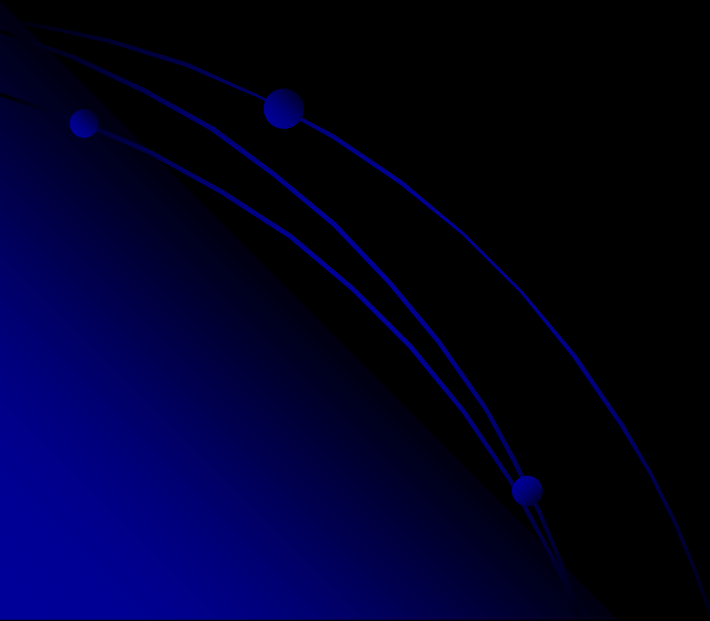
- Sinyal peptid, olgunlaşmamış polipeptidi ER'a yönlendirir.
- ER'da modifikasyonlar başlar.
- GAG yan zincir uzaması (glikozilasyon) Golgi'de olur.
- Yıkım için endositozla lizozomlara alınır ve farklı enzimlerle parçalanırlar.

Glikoproteinler

- Kovalent olarak oligosakkarid zinciri bağlanan proteinlerdir.
- Proteoglikanlar ile protein-k.h. oranları farklıdır.
- Zira bağlı glikoproteinler reseptör (LDL), antijen (kan grubu) olarak bulunurken, diğerleri ESM bileşenidir ve g.i. ve g.ü. traktusta akışkanlığı sağlarlar.
- Plazmadaki globüler proteinler -**albumin** dışında- glikoprotein yapısındadır.
- Glikoprotein yapıları hormonlar: FSH, LH, TSH ve β -HCG

- Karbonhidrat zinciri dallıdır.
- Proteinle bağlanırken N-glikozid bağı *asparagin* ile, O-glikozid bağı da *serin* veya *treonin* ile kurulur.
- Oligosakkarid bileşeni D-hekzozlar ve türevleridir (N-asetilhekzozamin gibi), ek olarak N-asetil nöraminik asit (NANA/sialik asit) bulunabilir.
- GAG'lardaki gibi tekrarlanan yapı yoktur.
- Sentez ER ve Golgi'de, yıkım lizozomal hidrolazlarla olur. Kandaki glikoproteinler sialik asidi yitirince yıkılırlar.

<https://www3.nd.edu/~aseriann/glycopbonds.html>



Fibrillin

- Mikrofibrillerin yapısal bileşeni olan büyük bir glikoproteindir.
- Fibroblastlarda üretilip, ekstrasellüler matrikse salınır.
- Elastin depolanmasında rolü olan mikrofibrillerin önemli bir parçasıdır.
- **Marfan sendromu:** fibrillin geninde mutasyon (kalp, akciğer, göz, iskelet tutulumu)

Fibronektin

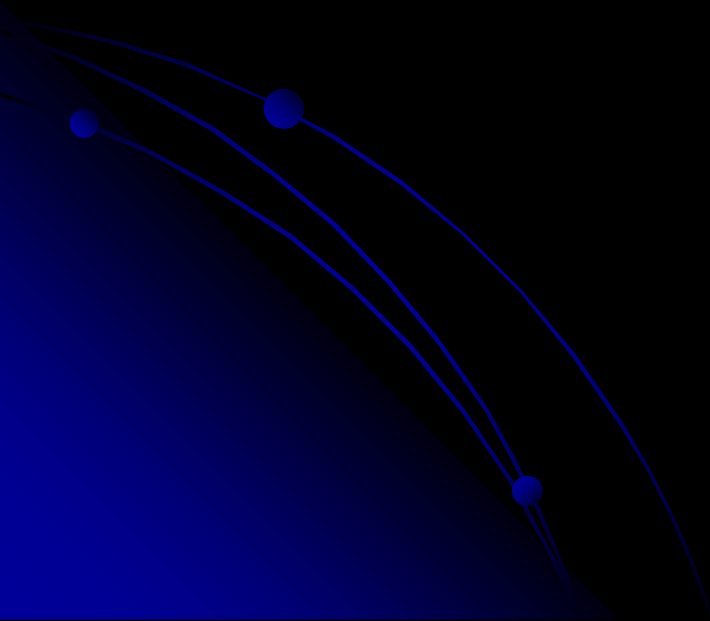
- ESM'in ana glikoproteinlerinden biridir.
- Disülfid bağlarıyla bağlanmış homodimer yapısındadır.
- Hücrenin diğer ESM bileşenlerine bağlanmasını sağlar.
- En çok fibroblastlarda daha az oranda astroglia, Schwann, endotel hücreleri ile kondrositlerde üretilir.
- Plazmada bulunur (k.c.den), fibrinle etkileşime girerek pıhtılaşmada rol oynar.

- Proteoglikanlar, integrin, heparin, fibrin, kollajen, DNA ve hücre yüzey reseptörlerine bağlanan kısımları vardır.
- Embriyonik dönemde hücre göçü için gereklidir.
- Yara iyileşmesi sırasında fibrinle bağlanarak, fibroblastları ve endotel hücrelerini yara bölgesine çeker.
- Malign değişime uğramış hücre yüzeyinde fibronektin çok az olduğundan dolaşıma geçip, metastaz yapabilir.

İntegrin reseptörü

- Hücre dışı bileşenleri hücre içi ve hücre iskeleti ile bağlar, hücre zarı boyunca haberleşmeyi sağlar.
- Transmembran, heterodimer yapıdadır.
- RGD (arg-gly-asp) dizisi taşıyan proteinleri bağlar.
- Hücre içi-dışı arasında haberleşmeyi sağlar.
- Fibronektin reseptörü olarak da kabul edilir. Sitozoldeki aktin mikroflamanlarıyla etkileşimi vardır.
- Bir veya daha fazla ESM proteinini bağlayabilir.

<http://apbiocellorganelles.weebly.com/ecm.html>



Laminin

- Transmembran reseptörler ve diğer ekstrasellüler bileşenlerle etkileşime girer.
- Epitelyal hücrelerin adezyonunu düzenler.
- Böbrek glomerülleri ve diğer bazal laminanın başlıca protein bileşeni, hücreleri b.laminaya bağlar.
- Kas, yağ ve Schwann hücrelerinde üretilir.
- Bazal membranın temel bileşenleri olan Tip IV kollajen, heparin-h.sülfat, integrin ve bazal membran glikoproteini entaktin/nidogen, laminin ile bağlanarak bir arada tutulur ve bazal membran hücrelere yapıştırılır.

Matriks metalloproteinazlar (kollajenaz)

- 30 kadar çinko içeren ve matriksin farklı bileşenlerine özgü olan enzim vardır. Bunlar, kollajenaz, stromelisin, matrilisin ve elastazlardır. Ör.MMP-1 (kollajenaz-1) kollajen heliksini keser, MMP-9 (Jelatinaz-B) tip IV kollajen ve laminini yıkar.
- İnaktif proenzim olarak üretilir. Zara bağlıdırlar.
- ESM miktarını, yıkım ve remodelling ile düzenlerler.
- Hücre göçü, yara iyileşmesi ve anjiyogeneizde rolleri vardır.
- Büyüme faktörü ve diğer biyoaktif moleküllerin salınımı ve aktivasyonunu sağlarlar.

- MMP aktivitesindeki değişimler periodontit, romatoid artrit, koroner arter hastalığı ve tümör hücresi invazyonu ve metastaz ile ilişkilidir.
- Tedavi amacıyla MMP inhibitörleri araştırılmaktadır.