

HAYAT KURTARAN ŞEKERLER

Vücuttaki önemli görevleri ve çeşitli moleküllerin yapı taşlarını oluşturmaları şekerlerin daha detaylı incelenmelerine yol açtı. Glikobiyoloji denilen bilim dalı şekerlerin yapısını inceleyerek onların değişik kullanım alanlarını araştırıyor. Sentezlenen veya doğadan elde edilen şekerler tıbbın ve teknolojinin değişik alanlarında kullanılıyor.

Karbonhidrat olarak adlandırılan şekerler vücuda enerji sağlayan, enerjiyi depolayan ve transferini sağlayan moleküller. Yiyecek ve içeceklerden alınan, uzun zincirler halindeki şeker molekülleri, küçük parçalara ayrılıp sindiriliyor. Vücudun ihtiyacı olan şekerler gıdalarda çeşitli formlarda bulunuyor. Örneğin hamurlu gıdalarda nişasta, sütte laktoz ve meyvelerde sukroz olarak bulunan karbonhidratlar sindirim sisteminde parçalanarak

glukoz, mannoz veya fruktoz gibi şekerlere dönüşüyor. Şekerlerin vücuttaki depolanma şekliyse çok sayıda glukoz molekülünün bir araya gelmesinden oluşan glikojen zincirleri. Glikojen karaciğer ve kas gibi dokularda depolanıyor. Kan şekeri

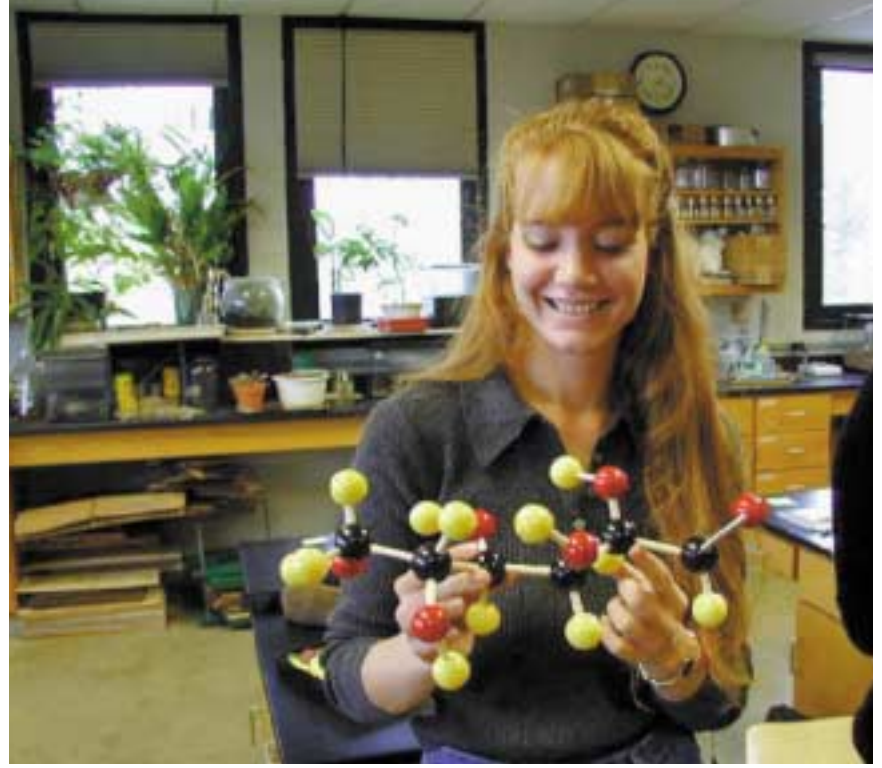


düştüğünde, yani enerji ihtiyacı olduğunda, glikojen zincirleri yıkılarak tekrar glukoz molekülleri olarak kana veriliyor.

Şekerler sadece enerji kaynağı olarak görev yapmıyor; ayrıca çeşitli proteinlerin ve yağların önemli parçalarını da oluşturuyor.

Şekerler, proteinlerin üç boyutlu yapısını değiştiriyor ve kanda daha uzun süreli kalabilmelerini sağlıyor. Örneğin kırmızı kan hücresi oluşturmaya yarayan eritropoietin isimli hormon şekerle birleştirildiğinde kanda görevini yapabilecek kadar uzun süre kalabiliyor. Yapısında şeker bulduran proteinler “glikoprotein”, yağlarsa “glikolipid” olarak adlandırılıyor ve bunların hücre içinde değişik görevleri var. Sinir sisteminin gelişiminden vücudun savunma sistemlerine kadar birçok kritik işlev glikoprotein ve glikoliplere gereksinim gösteriyor. Glikoproteinler genellikle hücre zarında bulunuyor ve hücrelerarası iletişimde önemli rol oynuyorlar. Kan gruplarının belirlenmesi hücre zarındaki farklı glikoproteinlere bağlı. Hücrelerarası sinyal iletimi, yabancı hücrelerin ve mikropların organizma tarafından tanınması, yine hücre zarındaki şekerlerin yardımıyla oluyor. Ayrıca şekerler çeşitli proteinlerin, hormonların ve antikorların hücrelere bağlanmasına yardımcı. Çeşitli bakteri ve virüslerin vücuda girmeleri, hücrelere yapışarak onları enfekte etmeleri de hücre zarındaki şekerlere bağlı.

Vücuttaki önemli görevleri ve çeşitli moleküllerin yapı taşlarını oluşturmaları, şekerlerin daha ayrıntılı incelenmelerine yol açtı. Glikobiyoloji denilen bilim dalı şekerlerin yapısını inceleyerek onların değişik kullanım alanlarını araştırıyor. Sentezlenen veya doğadan elde edilen şekerler tıbbın ve teknolojinin değişik alanlarında kullanılıyor. “Glukozaminoglikan” diye sınıflandırılan bazı karmaşık yapıları karbonhidrat molekülleri çok sayıda şekerin birleşmesinden oluşuyor. 30.000 daltona varan molekül ağırlığına sahip glukozaminoglikanların vücutta önemli görevleri var. Örneğin bu moleküllerden biri olan “heparin”, kanı sulandırmak, yeni damar oluşumunu sağlamak gibi kritik işlevler üstleniyor. Damarlarda pıhtı oluşmasını engelleyen bu molekül sentetik olarak üretilebiliyor ve dünyada en çok tüketilen ilaçlar arasında. Heparin özellikle kalp ameliyatlarında, pıhtı oluşumuna bağlı olarak gelişen damar tıkanıklıklarında ve böbrek hastalarının diyaliz makinesine bağlanmasında kullanılıyor. İnsan vücudunda bulunan şekerlerin sentetik üretiminin yanısıra,



doğada bulunan şekerlerin de kullanım alanları araştırılıyor. Doğada selülozdan sonra en çok bulunan şeker yapısındaki "kitin" ve onun türevi "kitosan" sargı bezi, yapay damar, yapay zar, gıda maddesi koruyucusu, ve kozmetik madde yapımında kullanılıyor. Vücutta bağ dokusunda bulunan ve şeker yapısında olan kondroitin sentetik olarak sentezlenerek romatizma, allerji ve yara iyileşmesinde kullanılabilir. Kondroitin dokulara sıvı ve besleyici maddeleri çekerek bağ dokusunu güçlendiriyor. Özellikle eklemdeki hasarlı kıkırdak dokusunun iyileştirilmesinde etkili. Yaşa bağlı eklemde oluşan kıkırdak kaybıyla buna bağlı eklem ağrıları ve hareket güçlüğüne tedavisinde kullanılıyor.

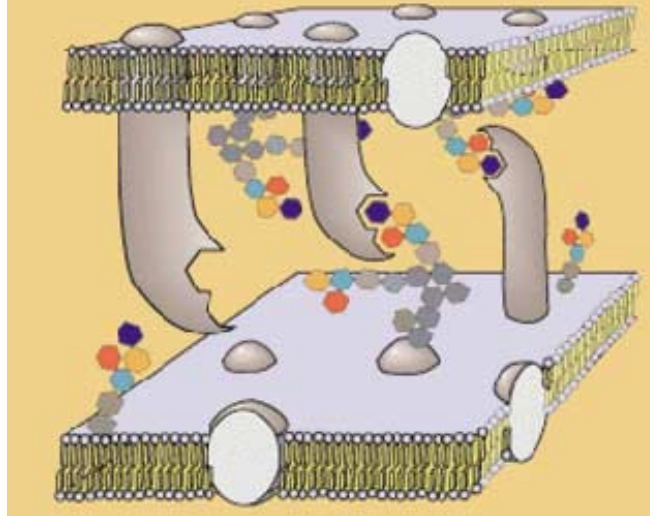
İnsan hücrelerinin veya çeşitli mikropların yüzeyinde bulunan ve hücrelerarası etkileşimde görev yapan şekerlerin sentetik benzerlerini yaparak elde edilen ilaçların geliştirilmesi ve hastalıkların tedavisinde kullanılması için yoğun çalışmalar var. Yeni geliştirilen şeker ilaçları kanser tedavisinden mikrobik hastalıkların tedavisine kadar birçok hastalıkta kullanılıyor. Yapılan çalışmalarda şeker ilaçları sara hastalığı, romatizma, parkinson, şeker hastalığı ve yaraların tedavisinde de etkili oluyor. Bulunan yeni sentetik şekerler sayesinde *E. coli* gibi bazı

bakterilerin hücrelere yapışması önleniyor. Bazı mantarlardan elde edilen şekerler bağışıklık sistemini harekete geçirerek güçlendiriyor. Geliştirilen şeker yapısındaki aşılarda virüslere ve kanser hücrelerine karşı savaş açılabilir. Böylece şekerler vücudun virüs, bakteri ve kanser gibi etkenlere karşı korunmasını sağlıyor. Çeşitli hastalıklar, yaralanmalar veya ameliyatlara bağlı olarak dokularda meydana gelen hasarların önlenmesinde de şekerler oldukça etkili. Hasarlı bölgede meydana gelen reaksiyonu azaltarak iyileşmeyi sağlıyor. Bu nedenle, şeker ilaçları romatizmal hastalıkların tedavisinde, ameliyat sonrası yara iyileşmesinde kullanım alanları buluyor.

İnsan vücudundaki ve doğadaki şekerlerin yapısı ve önemi daha iyi anlaşıldıkça bunların tıp veya teknoloji alanında kullanımı da artıyor. Özellikle karmaşık yapıdaki şeker moleküllerinin üç boyutlu yapılarının günümüzde çözülmesi, bunların laboratuvarlarda sentezlenmelerini mümkün kılıyor. Yeni sentezlenen şekerler birçok kronik hastalığa çare olabilecek, belki halen tedavisi mümkün olmayan kanser türlerini iyileştirebilecek; belki de grip, sarılık ve AIDS gibi hastalıklara neden olan virüsleri etkisiz hale getirecektir. Böylece şekerler çok yakında hayat kurtarıcı ilaçların başında gelecek.

Antienflamatuvar İlaçlar

Romatizmal hastalıklar, allerji ve kalp krizi gibi vücutta meydana gelen iç ve dış hasarlar "inflamasyon" denilen bir reaksiyon (kendine özgü bir iltihap tepkisi) oluşturuyor. İnflamasyon, meydana gelen hasarın tamiri için başlatılıyor. Bu reaksiyon sırasında bölgedeki hücrelerin yüzeylerinde "selektin" adı verilen bir protein oluşuyor. Bu protein beyaz kan hücrelerinin yüzeyindeki "sialil Lewis x" (sLex) adlı şekere yapışarak beyaz kan hücrelerinin hasarlı bölgede tutulmasına ve yoğunlaşmasına neden oluyor. Hasarın tamiri için başlatılan bu reaksiyon belli bir düzeyden sonra vücut için zararlı hale gelebiliyor. Ancak selektinlerin sLex ile birleşmesi engellenirse bu reaksiyonun şiddeti azaltılabiliyor veya tamamen ortadan kaldırılabilir. Bu nedenle bilim adamları ortama sentetik olarak elde ettikleri düşük molekül ağırlıklı ve yapısı sLex'e benzeyen şekerleri ortama vererek selektinlerin bunlara bağlanmasını sağlıyorlar. Yapay sLex ile bağlanan selektinler beyaz kan hücrelerini hasarlı bölgede tutmuyorlar. Böylece hasarlı bölgede reaksiyon oluşumu veya başlamış reaksiyonun şiddeti azaltılıyor. Cylexin adı verilen ve deneme safhasında olan bu ilaç romatizmal hastalıkların tedavisinde, kalp krizine bağlı kalp kasında

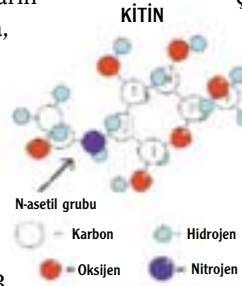


"Karbonhidrat Tanıma" yöntemi ile hücre yüzeylerinin birbirleriyle etkileşimi

meydana gelen hasarın durdurulmasında ve allerjiye bağlı olan aşırı reaksiyon durumlarında kullanılabilir.

Antiviral ilaçlar

Şeker yapısındaki ilaçların diğer bir kullanım alanı da, virüslere bağlı enfeksiyonlardır. Virüslerin kapsülünde (dış kabuğunda) bulunan karbohidratların vücuda verilmesiyle bu virüslere karşı bağışıklık gelişiyor. Hemofilus influenzae tip B virüsünün meydana getirdiği grip, zatüree, menenjit gibi hastalıklar özellikle yaşlılarda ve çocuklarda ölüme yol açabiliyor. Ancak virüse karşı geliştirilen aşı bunlara bağlı ölümleri önemli ölçüde azaltmış durumda. Grip yapan virüslerin, enfekte ettiği



hücrelerden çıkıp, diğer sağlıklı hücrelere girmesini temin eden nöraminidaz adlı proteini bloke eden şeker yapısındaki ilaçlar üzerinde de yoğun çalışmalar yapılıyor. Grip virüsünün sağlıklı hücrelere yapışmasını sağlayan "sialidaz" isimli enzimi, şeker yapısındaki sentetik bir molekül tarafından engellenebilir. "GG167" denilen bu molekül, sialidaza bağlanarak bu enzimin görev yapmasını engelliyor. Böylece virüs sağlıklı hücreye giremiyor. Şeker yapısındaki ilaçlar diğer virüslere karşı da kullanılıyor. Mikrobik sarılık yapan hepatit B ve C virüsleri vücut hücrelerinin içerisinde protein ve şekerleri birleştirerek çeşitli glikoproteinler sentezliyorlar. Bu glikoproteinler virüsün dış kılıfının oluşturulmasında çok önemli. Ancak dışarıdan verilen n-nonil deoksinojirimisin (NN-DNJ) adlı sentetik şeker karaciğer hücreleri içerisine verildiğinde virüslerde glikoprotein yapımını, dolayısıyla da yaşamları için gereken dış kılıfın oluşumunu engelliyor. Virüs için gerekli olan protein-şeker birleşiminin % 6'sı bile engellense üremeleri % 99 oranında düşüyor. Bu ilaç hücre için gerekli olan glikoprotein senteziniyse etkilemiyor.

Kanser Tedavisi

Şekerler kanser tedavisinde de umut veriyor. Kanser hücreleri, yüzeylerinde bulunan bazı glikoprotein ve glikolipitler yardımıyla, bağışıklık sisteminden kaçmayı başarıyorlar. Kanser hücresinin yüzeyindeki bu şeker moleküllerinin sentetik taklitleri kanser tedavisinde kullanılabilir. Bağışıklık sistemini daha fazla harekete geçirmek için bu şeker moleküllerine protein bağlanarak vücuda veriliyor. Böylece bu şekerler bağışıklık sistemini uyandırıyor ve aktif hale geçen bağışıklık sistemi, yüzeylerinde benzer şekerler olan tüm kanser hücrelerine saldırarak onları yok ediyor. "Kanser aşısı" olarak adlandırılan bu tedavi ilk bir ay haftada bir kez, daha sonraysa 3 ayda

Yeni geliştirilen şeker ilaçlar ve kullanım alanları

İlaçın adı	Hedef	Firma	Çalışma aşaması
Cylexin	Doku hasarı	Cytel	Faz II
Theratope	Kanser	Biomira	Faz II/III
NCCG	Kanser	IGG International	Laboratuvar
Hyaluronic acid	Kanser	Hyal Pharmaceuticals	Laboratuvar
SR90107/ORG31540	Pihti oluşumu	Sanofi/Organon	Faz I
Acarbose	Şeker hastalığı	Bayer AG	Satışa sunuldu
AO-128	Şeker hastalığı	Takeda/Abbot	Satışa sunuldu
NE-0080	Mide ülseri	Neose Technologies	Faz II
SYNSORB Pk	Kolit	SYNSORB Biotech	Faz III
GG-167	Grip	Glaxo Wellcome/Biota	Faz II
MDL-24,574A	AIDS	Searle & Co	Faz II
Acemannan	Enfeksiyon/ yara iyileşmesi	Carrington Labs	Satışa sunuldu
Betafectin	Yara enfeksiyonu	Alpha-Beta Tech	Faz III
Topiramate	Sara hastalığı	Johnson & Johnson	Satışa sunuldu
Ganglioside GM1	Parkinson hastalığı	Fidia Pharmaceuticals	Faz I

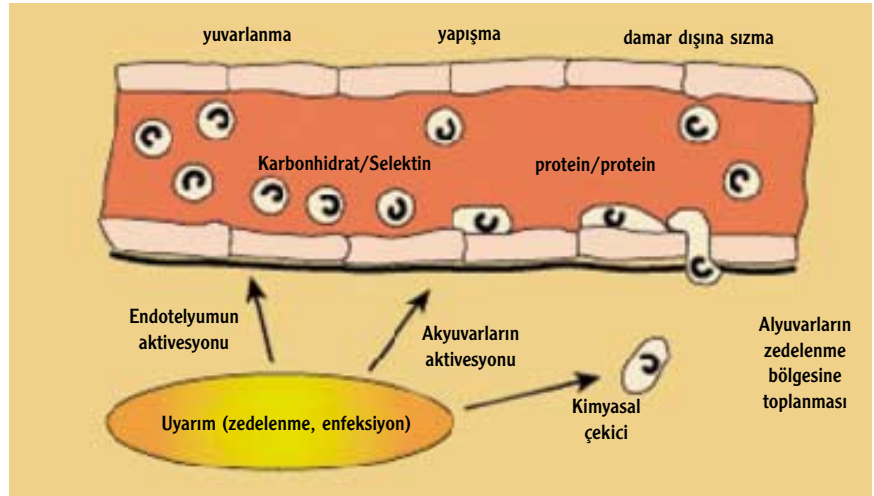
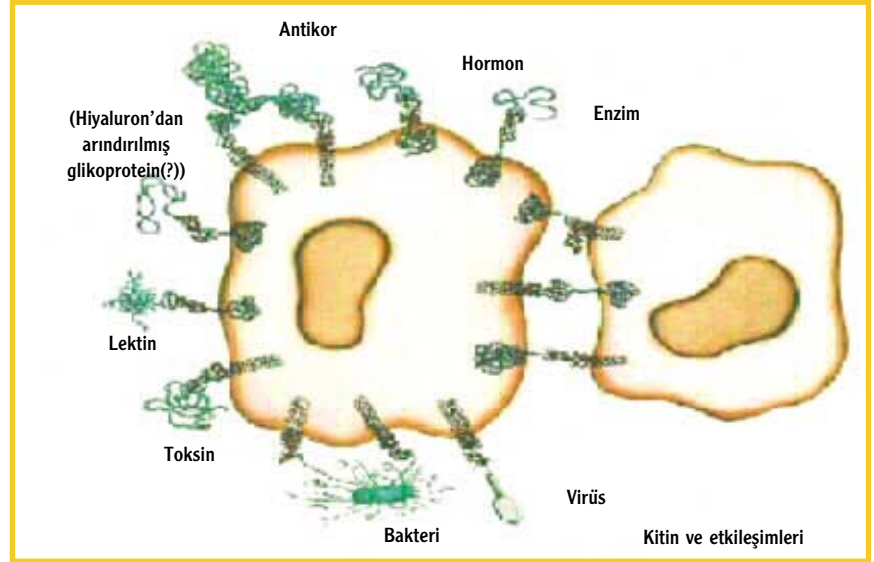
bir uygulanıyor. Henüz araştırma aşamasında olan kanser aşıları umut vadeden tedaviler arasında.

Antimikrobal Tedavi

Anne sütünün bebeklerdeki enfeksiyonlara karşı koruyucu etkisi, içinde yüksek miktarda bulunan bazı şeker türlerine bağlı. Bu şekerler, yapı olarak, bakterilerin hücre yüzeyinde yapıldığı hedef şekerlere benziyor. Bakteriler veya onların zehirli salgıları (toksinler) bu şekerlere bağlanıyor ve bu nedenle hedef hücrelere bağlanamıyor. Bu mekanizmaya dayanarak son yıllarda bakterilere karşı çeşitli şeker ilaçlar geliştirildi. NE-0080 adlı ilaç *H. pylori* mikrobuunun yol açtığı mide ülserlerine karşı kullanılıyor. SYNSORB Pk isimli bir diğer ilaçta, yapılan çalışmalarda bakterilerin yol açtığı bazı hastalıklarda etkili bulundu. Şeker yapısındaki bu ilaçlar bakterilerin veya toksinlerinin hedef olarak gördükleri şekerlerin sentetik benzerleridir. Bu şekerlere yapışan toksinler vücutta zararlı etkilerini gösteremiyor ve hastalığa yol açamıyor. Şekerler bazı antibiyotiklerin yapımında da kullanılıyor. Aminoglukozit denilen bu grup antibiyotikler bakterilerde protein sentezini durduruyor. Gentamisin, streptomisin, kanamisin bu antibiyotiklerin en sık kullanılanları. Bu ilaçlar şiddetli bakteriyel enfeksiyonlarda ve tüberkülozda kullanılıyor. Ancak kuvvetli yan etkileri nedeniyle aminoglukozitlerin kullanımını kısıtlı. Bu ilacın son yıllarda üretilen sentetik türevi arbekasinin yan etkileriyle oldukça düşük.

Şeker Hastalığı

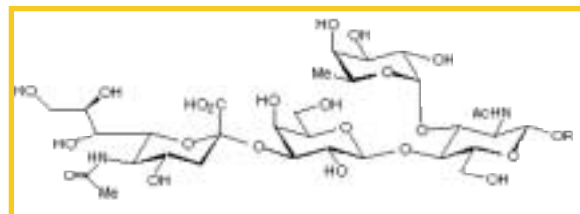
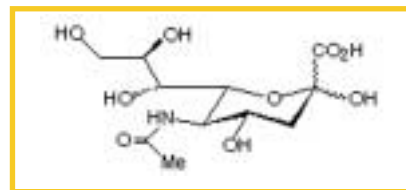
Kan şekerini düşüren insülin adlı hormonun pankreas bezindeki beta hücrelerinden yeteri kadar salgılanmamasına bağlı olarak meydana gelen hastalığa şeker hastalığı (diabetes mellitus) deniliyor. Bu durumda kanda şeker normalin çok üzerine çıkabiliyor ve bu da tüm organlara zarar veriyor. Şeker hastalığı tedavi edilmezse kalp damarlarının tıkanmasına ve böbreklerde bozulmaya yol açıp ölüme neticelenebiliyor. Hücre zarını koruyan bir şeker olan mannoz kullanılarak şeker hastalığına bağlı



meydana gelen katarakt önleniyor. Glikozun çeşitli organlardaki hücrelerin içine girişi de yine şeker molekülleri kullanarak kontrol altına alınabiliyor. Şeker protein ve yağ karışımı olan moleküller (glikoprotein ve glikolipitler) hücre zarındaki geçişleri kontrol ediyor ve hücre içindeki çeşitli mekanizmalarda önemli rol oynuyor. Bu tür moleküller kullanılarak kandaki şekerin hücrelerde olumsuz etki meydana

getirmesi engellenebiliyor. Bu tür moleküllerin kullanımı halen deney aşamasında, ancak ileride şeker hastalığını yine şekerle tedavi etmek mümkün görünüyor.

Dr. Ferda Şenel
İzmit Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi



Kaynaklar
Dove A.: The bittersweet promise of glycobiology. *Nat Biotechnol* 2001 Oct;19(10):913-7
Kren V, Martinkova L: Glycosides in medicine: "the role of glycosidic residue in biological activity". *Curr Med Chem*. 2001 Sep;8(11):1303-28.
Kobata A: The history of glycobiology in Japan. *Glycobiology*. 2001 Aug;11(8):99R-105R.
Esko JD, Lindahl U: Molecular diversity of heparan sulfate. *J Clin Invest*. 2001 Jul;108(2):169-73.
Kobata A: A journey to the world of glycobiology. *Glycoconj J*. 2000 Jul-Sep;17(7-9):443-64.
Axford J: The impact of glycobiology on medicine. *Trends Immunol*. 2001 May;22(5):237-9.
Rudd PM, Elliott T, Cresswell P, Wilson IA, Dwek RA: and the immune system. *Science*. 2001 Mar 23;291(5512):2370-6.
Taylor ME: Structure and function of the macrophage mannose receptor. *Results Probl Cell Differ*. 2001;33:105-21.
Endo T: O-mannosyl glycans in mammals. *Biochim Biophys Acta*. 1999 Dec 6;1473(1):237-46.
Kevin J Yarema, Carolyn R Bertozzi: Chemical approaches to glycobiology and emerging carbohydrate-based therapeutic agents. *Current Opinion in Chemical Biology* 1998, 2:49-61.
Joseph McAulliffe & Ole Hindsgaul: Carbohydrate drugs - an ongoing challenge. *Chemistry and Industry* (<http://ci.mond.org/9705/970514.html#refs>)