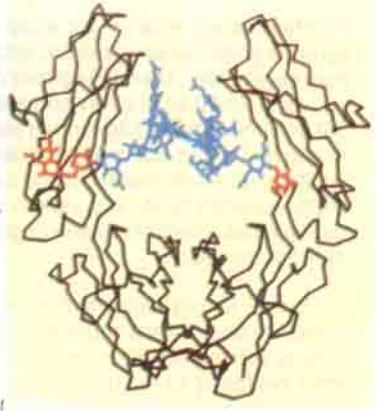


# KARBONHİDRATLAR YENİDEN MİKROSKOP ALTINDA



Ekli yemekte kullanılan karbonhidrat ve proteinlerin bir arada olduğu, karışık yapıdaki hastalarda, anormaller normallerden daha kısalmış (maxi). Şekilsel olarak proteinlerin (enzim) yapıları.

Biyokimya dünyasında karbonhidratlar gündeme geldiği zaman, ilk akla gelen olay enerji olmaktır. Oysa karbonhidratlar, vücudun enerji gereksinimi için oksitlenmeleri bir yana, enzim, reseptör ve hormonlar gibi fizyolojik önemi tartışılmaz biyomoleküllerin yapısına da katılırlar. Beş yıl öncesine dayanan ve hâlâ sürmekte olan araştırmalar da gösteriyor ki, sanıldığı gibi aksine, proteinlerle olan bileşiklerinde karbonhidratlar pasif değildir; hatta molekülün aktivitesi için mutlaka gereklidir. Romatoid artrit, bazı parazitler hastalıkları ve daha önemlisi AIDS hastalığının tedavisinde, oligosakkaritlerin anahtar rol oynadığının ispatlanmış olması, karbonhidratların yeniden mikroskop altına alınması gereksinimini doğurmuştur.



## Abdullah YILMAZ

Yer yüzünde en gerekli biyomoleküller hangileridir diye düşünecek olursak, beş yıl öncesine dayanan bilgilerimize göre, cevabımız tartışmasız protein ve nükleik asitler olacaktır. Çünkü, vücudun temel yapı taşları, canlılığın devamı için gerekli fonksiyon ve reaksiyonların düzenleyicisi (enzim, reseptör, hormon... vb. aracılığıyla), ihtiyaç halinde vücudun karbonhidratlar ve yağlardan sonra üçüncü enerji kaynağı proteinlerdir. Yine, protein sentezinden sorumlu, canlılığın genotip (gen yapısı) ve fenotipini (genotipin canlıya yansımaları) belirleyen ve nesilden nesle aktarılmasını sağlayan yegâne moleküller nükleik asitlerdir. En önemli görevleri, vücudun

enerji gereksinimini karşılamaktır diye bilinen karbonhidratların, önem bakımından protein ve nükleik asitler yanında maskelenmiş olmaları doğal karşılanabilir. Fakat, en son bilgilerimize dayanarak, protein ve nükleik asitlerin fonksiyonları için çoğu zaman karbonhidratların işbirliğine muhtaç olduklarını dikkate alırsak, biyokimyacıların, karbonhidratlarla ilgili bilgi ve kuramlarını yeniden gözden geçirmeleri gerektiğini savunabiliriz.

Söz konusu karbonhidratlar, oligosakkaritler, birçok monosakkaritin glikozidik bağlarıyla bir araya gelmesinden oluşur. Bu birleşimde, monosakkaritler

den (glukoz, fruktoz...) birinin hidrksil grubu ile diğlerinin indirgen grubu reaksiyona girer ve olayda bir molekül su açığa çıkar. Glukoz molekülleri vücudun enerji gereksinimi için oksitlenirken, oligosakkaritler, protein ve lipitlerle birlikte fizyolojik yönden önemli moleküllerin iskeletini teşkil eder.

Oxford Üniversitesi biyokimyacılarından Raymond Dwek'in beş yıl öncesine dayanan ve antikorlar üzerinde yoğunlaşan araştırmaları, karbonhidratların yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini destekleyen ilk çalışmalardır. Dwek'in incelemelerine göre karbonhidratlar, glikoprotein ve glikolipit moleküllerinin üç boyutlu yapılarına katılımları oranında fonksiyona da iştirak ederler. Bu gerçeğin biyoteknoloji endüstrisine yansımalarından bir tanesi ise şudur: İnsülin (glikoprotein yapıda) gibi ilaçların analizinde, artık, protein yapıya ilâveten karbonhidrat muhtevaları da göz önüne alınıyor. Çünkü, ilaçların vücut üzerine etkisini, farmakodinamiklerini, tahmin etmek ancak bu şekilde mümkün oluyor.

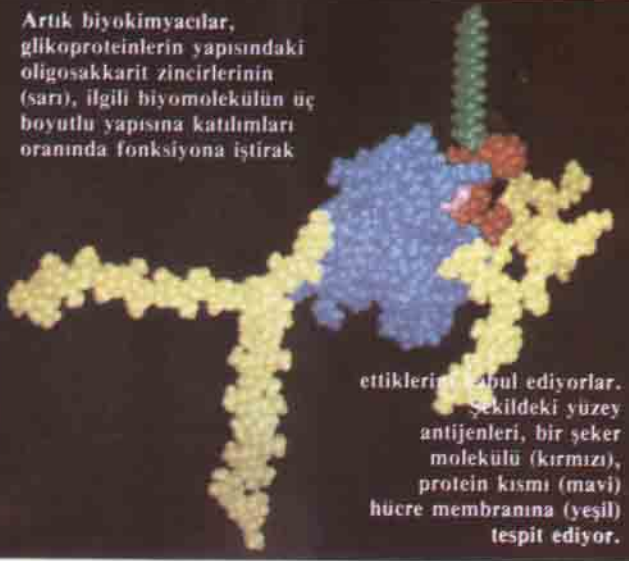
Enzim-substrat, mesajcı molekül-reseptör ve antijen-antikor reaksiyonlarında oligosakkarit zincirlerinin önemli rolleri olduğunu daha önceden belirtmiştik. İşte bu rollerini, bu moleküllerin reaktif gruplarının yapısına katılarak gerçekleştirirler.

Dwek, oligosakkaritleri, doğanın proteinleri, fonksiyonel düzenleme araçları olarak tanımlıyor. Ona göre hayat, DNA-RNA-protein dönüşümünden değil de, oligosakkaritlerin glikoprotein ve glikolipitlerdeki rolleriyle meydana gelen çeşitliliğe ibarettir.

Yer yüzünde mevcut çok sayıda antijene karşı uygun antikorların oluşması, yapılarındaki oligosakkaritlerin farklılığına dayanır. Bu gerçek ışığında incelenen romatoid artritli hastaların, antikorlarındaki oligosakkarit zincirlerinin normalden kısa olduğu gözlemlendi. Sebebinin de eksik galaktoz şekerinin olduğu belirlendi. Bu bilgilerden hareket eden Dwek ve grubu, Monsanto Eczacılık Şirketiyle işbirliğine girişti ve halen bu hastaların kliniksel tedavileri için araştırmalarını sürdürüyor. Araştırmaların odak noktasını ise, lenfositleri meydana getiren ana hücrelerden (stem cell), gen aktarımı sonucu, kusursuz oligosakkarit zincirleri içeren lenfosit eldesi teşkil ediyor.

Bu aşamada karşılaşılan iki temel problem vardır: Oligosakkaritler çok sık dallanma gösterirler. Ayrıca, zinciri oluşturan monosakkaritlerin birbirine bağlanmaları, büyük olasılıklar dahilinde olmaktadır. Otomatik analiz teknikleri üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda geliştirilen, "Yüksek Çözümlü Nükleer Manyetik Rezonans" tekniği ile, proteinlere bağlı oli-

Artık biyokimyacılar, glikoproteinlerin yapısındaki oligosakkarit zincirlerinin (sarı), ilgili biyomolekülün üç boyutlu yapısına katılımları oranında fonksiyona iştirak



ettiklerini kabul ediyorlar. Şekildeki yüzey antijenleri, bir şeker molekülü (kırmızı), protein kısmı (mavi) hücre membranına (yeşil) tespit ediyor.

gosakkarit zincirlerinin analizi mümkün olmuştur. Bu hususta geliştirilen diğer teknikler ise, Hızlı Atom Bombardımanlı Kütle Spektrometresi ile Gaz Kromatografi Kütle Spektrometresidir.

Mike Ferguson yönetimindeki bir grup bilim adamı, 1988'den bu yana, oligosakkaritlerle bazı kimyasal maddeleri etkileştirmenin yollarını araştırıyorlar. Amaçları ise, bazı parazitler hastalıklarının tedavisi veya en azından parazitleri, immün sistemimize karşı daha duyarlı hale getirmek. Leishmaniasis ve Chagas hastalıklarında başarılı olan Ferguson, şimdilerde, Afrika'da uyku hastalığına sebep olan **Trypanosomas brucei** ile mücadele halinde. Bu parazit, hastanın kanında yaşıyor ve koruyucu mantosundaki antijenleri sürekli olarak değiştirerek, hastanın immün sistemini atlatıyor. Değişken yüzey glikoproteinleri (VSGs = variable surface glikoproteins) olarak bilinen bu antijenler, çok sıkı bir düzenleme gösterirler ve kompleman sisteminin mantoyu geçmesine engel olurlar. Özgül antijen cevabıyla parazitlerin çoğu yok edilse de, glikoprotein mantosunu değiştirme imkânı bulup ölmeyen parazitler, popülasyonun devamını sağlar.

Mike Ferguson'a göre, değişken yüzey antijenlerinin (VSGs) parazitin membranına glikolipitlerle bağlı olması, onun zayıf yönünü teşkil ediyor. Uyku hastalığına karşı geliştirilecek ilaçlarda temel amaç, bu bağın koparılması olması sebebiyle analizler bu konuda yoğunlaşmıştır. Sonuçta, bazı oligosakkarit dizilerinin sadece parazitte bulunduğu ve hastada bulunmadığı ortaya çıktı. Parazitin spesifik glikolipitlerinin sentezinden sorumlu enzimler henüz bulunmamışsa da, araştırmalar bu konuda yoğunluk kazanmıştır. Çünkü, bu enzim bulunduğu takdirde yapılacak tek şey, hastaya zarar vermeden bu enzimi bloke etmek olacaktır. Böylece, VSGs antijenlerini mantoya bağlayan bağlar parçalanacak, sıkı

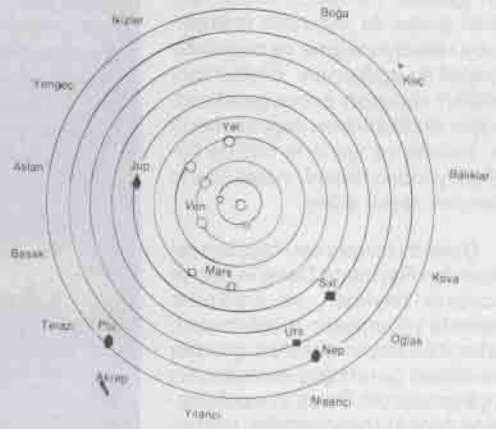
# OCAK AYININ İLGİNÇ GÖK OLAYLARI

Zekeriya MÜYESSEROĞLU\*

1992 yılında 3 Güneş, 2 Ay tutulması olmak üzere toplam 5 tutulma meydana gelecektir. Bunlardan ilki 4-5 Ocak'taki halkalı Güneş tutulmasıdır. Tutulma 4 Ocak'ta saat 22'yi 3 dakika geçe başlayıp, 5 Ocak saat 01.15'te tutulma ortasına erişerek sabah 04.06'da sona erecektir. Ülkemizden görülemeyecek olan bu tutulma, açıktır ki yer yüzünün tarih çizgisi civarındaki bölgelerinden izlenebilecektir. Japonya, Filipinler, Kuzey-doğu Avustralya, Güney-batı Alaska, Batı Kanada ile Pasifik Okyanusu'nun güneyi ve güney-doğusu haricindeki bölümü bu tutulmanın görülebilmesi için uygun konumlardır.

Ocak ayının başından sonana kadar, gün süresinde 1 saat 3 dakikalık bir uzama olacaktır. Bunun anlamı Güneş'in bizim ufukumuz üzerinde daha uzun süre kalmasıdır, başka bir deyişle Güneş'in gökyüzünde takip ettiği yol her gün biraz daha kuzeye kayacaktır. Güneş bu ay, Nişancı takımıyıldızından Oğlak'a doğru ilerleyecektir.

\* A.Ü.F.F. Astr. ve Uzay Bil. Böl.



Gezegenleri izleyebilme açısından şanssız bir aydayız. Sadece Jüpiter (-1.9 kadir parlaklığında) geceleri göz ile görülebilecektir. İlave olarak, ayın ilk günlerinde Güneş doğmadan az önce Venüs doğu ufukunda olacaktır. Jüpiter ve Pluton'un dışındaki gezegenlerin tümü Güneş yöresinde olduklarından, onları görebilmemiz olanaksız. Gezegenlerin gökyüzündeki konumları şekilde gösterilmiştir.

Uydumuz Ay, Ocak'ın 4'ünde yeniay, 13'ünde ilkdördün, 19'unda dolunay ve 26'sında sondördün evrelerinde olacaktır.



**Trypanosomas brucei;** Parazitin koruyucu mantosundaki VSGs antijenleri glikolipitlere bağlı. Hastalığın tedavisinde önemli olan, bu glikolipitleri sentezleyen enzimlerin inhibisyonudur.

manto yapısı çözülecek ve kompleman sisteminin mantodan geçişine imkân tanıyacaktır. Özgül olmayan immün reaksiyon sonucu, VSGs antijenlerinin değiştirilmesi önlenmiş veya geciktirilmiş olduğundan parazitlerin hepsi öldürülmüş olacak.

Oligosakkaritler, AIDS hastalığına karşı geliştirilen tedavilerde de önem kazanmıştır. Bilindiği üze-

re, HIV-1 ve HIV-2 partikülleri, oligosakkarit bulutları tarafından çevrelenir ve AIDS virüsünün glikoprotein yapısının %50'sini karbonhidratlar teşkil eder. Virüs, bu oligosakkaritler aracılığıyla T-lenfositteki CD<sub>4</sub> antijenleriyle etkileşerek, T-lenfositin içine yerleşiyor ve gelişimini orada tamamladıktan sonra diğerlerini de enfekte ediyor. Üstelik, oligosakkaritlerden sorumlu enzimlerin viral değil de hücresel olduğu biliniyor. Bu bilgileri değerlendiren St.Louis Üniversitesi'nden İrene Schultz ve diğer bazı araştırmacılar, amino şeker analoglarının (Hücre sel enzimlerin normalde yapıtaşı olarak kullandıkları bileşikler taklit eden moleküller), virüsün diğer hücrelere yayılmasını önlediğini gösterdiler.

Amerika'da Monsanto Şirketi, Gönüllü AIDS hastaları üzerinde bu amino şeker analoglarını denemeye başladı. İlk laboratuvar testleri başarılı sonuçlar vermişse de, yan etkilerin ne olacağı konusunda araştırmalar sürüyor. Olumlu ve tatmin edici sonuçlar alınması halinde, enfeksiyonu oluşturma mekanizmalarında oligosakkaritlerin rol oynadığı diğer viral enfeksiyonların tedavisi de mümkün olacaktır.

## KAYNAKLAR

- New Scientist, 8 Aralık 1990.
- Lehninger-Principles of Biochemistry (Albert L. Lehninger).
- Review of Medical Microbiology (Ernest Jawetz, Joseph L.Melnick and Edward A.Adelberg).