Chulalongkorn Medical Journal

Volume 30
Issue 5 *May 1986*

Article 7

5-1-1986

# The importance role of electrostatic charge on glycosaminoglycans

K. Buransiri

Follow this and additional works at: https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal

Part of the Medicine and Health Sciences Commons

Recommended Citation
Buransiri, K. (1986) "The importance role of electrostatic charge on glycosaminoglycans," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 30: Iss. 5, Article 7.
DOI: 10.58837/CHULA.CMJ.30.5.6
Available at: https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol30/iss5/7

This Review Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

บทฟื้นฟูวิชาการ

# ความสำคัญของประจุไฟฟ้าบน glycosaminoglycans

ขนิษฐ บูรณศิริ*

**Buransiri K. The importance role of electrostatic charge on glycosaminoglycans. Chula Med J 1986 May; 30 (5) : 439-447**

*Glycosaminoglycans (GAG), previously known as mucopolysaccharides, possess acidic sulfate and carboxy groups rendering them polyanionic. GAGs are found covalently bound to proteins to form proteoglycans. The polyanionic charges on the GAG of articular cartilage and glomerular basement membrane contribute to the elasticity of the cartilage and the permselectivity of the glomeruli. The binding of GAG on macrophage cell surface with lipoproteins may lead to the accumulation of cholesteryl esters in atherosclerotic plagues. The importance of the electrostatic charge on GAG is discussed.*

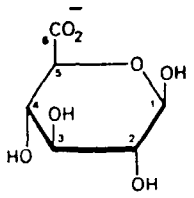
* ภาควิชาชีวเคมีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ชื่อกลุ่มโรค Mucopolysaccharidosis ซึ่งเกิดจากความผิดปกติในการสลายตัวของ mucopolysaccharides เป็นชื่อที่รู้จักกันแพร่หลาย ปัจจุบันได้มีการนำคำว่า glycosaminoglycans (GAG) มาใช้แทนคำว่า mucopolysaccharides[1] คำใหม่นี้ให้ความหมายที่อธิบายองค์ประกอบทางเคมีของสารประกอบกลุ่มนี้ได้ดีกว่า สารประกอบเหล่านี้มักจับอยู่กับโปรตีนเกิดเป็น proteoglycans (เดิมเรียกว่า protein polysaccharides) ซึ่งเป็นองค์ประกอบของเนื้อพื้นนอกเซลล์ (extracellular matrix) ของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) สร้างขึ้นโดยเซลล์ของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันแล้วขับออกจากเซลล์มาอยู่ในเนื้อพื้นและจับกับสารอื่น ๆ ของเนื้อเยื่อทำให้เกิดลักษณะเฉพาะของเนื้อเยื่อนั้น ๆ นอกจากนี้ยังทำให้เนื้อเยื่อมีคุณสมบัติเป็น polyanions จึงสามารถดึงน้ำไว้ในตัวได้มาก Hyaline cartilage มี proteoglycans ได้มากถึง 10% ทำให้มันทนต่อแรงกดเพื่อต้องรับน้ำหนักมาก การที่สารพวกนี้มีประจุลบทำให้มีความสามารถในการจับกับสารที่มีประจุบวกขณะเดียวกันก็ผลักสารที่มีประจุลบให้ห่างออกไป แรงไฟฟ้าสถิตย์ (electrostatic force) นี้ถูกนำมาใช้อธิบายการทำงานของเยื่อพื้นฐาน (basement membrane) หลายประการด้วยกัน ได้มีผู้รวบรวมรายงานเรื่องโครงสร้างและเมตาบอลิสมของ GAG ไว้แล้วหลายราย[2-5] วัตถุประสงค์ของบทความนี้คือต้องการชี้ให้เห็นถึงความสำคัญของประจุบนโมเลกุลของ GAG ต่อหน้าที่ของเนื้อเยื่อและความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณของประจุกับการเกิดโรคบางโรค

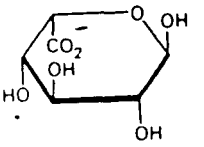
## โครงสร้างของ GAG

GAG เป็น polyanionic polysaccharides ที่มีโมเลกุลเป็นสายยาว มักจับกับแกนโปรตีนด้วยพันธะโควาเลนท์ เกิดเป็นสารที่ชื่อว่า proteoglycan สาย GAG ประกอบด้วยโพลีเมอร์ของ disaccharide unit ซึ่งได้แก่ uronic acid ของเฮกโซส (hexuronic acid) ตัวหนึ่งกับ hexosamine อีกตัวหนึ่ง ยกเว้น Keratan sulfate (KS) ที่มี galactose แทน uronic acid

Hexuronic acid ของ GAG อาจเป็น $\beta$-D-glucuronic acid หรือ $\alpha$-L-iduronic acid ซึ่งเป็น C-5 epimer ของ glucuronic acid




$\beta$-D-glucuronic acid




$\alpha$-L-iduronic acid

Hexosamine ได้แก่ N-acetyl - $\beta$ -D-glucosamine และ N-acetyl- $\beta$ -D-galactosamine

Hexuronic acid มักต่อกับ hexosamine ด้วย $\beta$-1,3 linkage ส่วน disaccharide unit จะเชื่อมกันด้วย $\beta$-1,4 linkage แต่ $\alpha$-1,3 และ $\alpha$-1,4 linkage ก็พบได้ใน GAG บางชนิด เช่น heparin และ heparan sulfate

GAG มี 6 ชนิด ทุกชนิดจะมี sulfate ที่ตำแหน่ง $C_4$ หรือ $C_6$ ของ hexosamine และ $C_2$ ของ iduronic acid บางชนิดมี sulfate ที่ตำแหน่งอื่นด้วย เนื่องจาก GAG มี acidic sulfate และ carboxy group ของ uronic acid ตลอด

ความยาวของสาย ทำให้มันเป็น polyanions และใช้คุณสมบัตินี้ในการทำงานในหน้าที่หลาย ๆ อย่างของมัน โครงสร้างเคมีของ GAG ชนิดต่าง ๆ และประจุของมันแสดงให้เห็นในรูปที่ 1

$OSO_3^-$ $OSO_3^-$
↓4 ↓4
GalNAc(β1→4)GlcUA(β1→3)GalNAc(β1→4)GlcUA(β1→3)Gal(β1→3)Gal(β1→4)Xyl→Ser

CHONDROITIN 4-SULFATE

$OSO_3^-$ $OSO_3^-$
↓ ↓
GalNAc(β1→4)IdUA(α1→3)GalNAc(β1→4)GlcUA(β1→3)Gal(β1→3)Gal(β1→4)Xyl→Ser

DERMATAN SULFATE

$OSO_3^-$ $OSO_3^-$
↓6 ↓6
GlcNAc(α1→4)IdUA(α1→4)GlcNAc(α1→4)GlcUA(β1→3)Gal(β1→3)Gal(β1→4)Xyl→Ser

HEPARAN SULFATE

$OSO_3^-$ $OSO_3^-$ $OSO_3^-$
↓6 ↓2 ↓6
$GlcNSO_3^-$(α1→4)IdUA(α1→4)GlcNAc(α1→4)GlcUA(β1→3)Gal(β1→3)Gal(β1→4)Xyl→Ser

HEPARIN

$OSO_3^-$ $OSO_3^-$ $OSO_3^-$ $OSO_3^-$
↓6 ↓6 ↓6 ↓6
Gal(β1→4)GlcNAc(β1→3)Gal(β1→4)GlcNAc(β1→6)GalNAc→Thr
↑3
↓1
NeuAc(α2→3)Gal

KERATAN SULFATE

GlcNAc(β1→4)GlcUA(β1→3)GlcNAc(β1→4)GlcUA(β1→3)Gal(β1→3)Gal(β1→4)Xyl→Ser

HYALURONATE

**Figure 1** Structure of glycosaminoglycans showing neqative charge from sulfate radicals

Chondroitin sulfate (Ch S) ประกอบด้วย glucuronic acid (Glc UA) และ N-acetyl galactosamine (Gal NAc) ซึ่งอาจมี O-sulfate ที่ตำแหน่ง $C_4$ หรือ $C_6$

Dermatan sulfate (DS) ต่างกับ Ch S โดยจะมี iduronic acid (IdUA) แทน GlcUA บางส่วนและมี O-sulfate ที่ตำแหน่ง 2

Heparan sulfate (HS) ประกอบด้วย GlcUA กับ N-acetylglucosamine (Glc NAc) ซึ่งมี O-sulfate ที่ตำแหน่ง 6 ส่วนใน heparin จะมี IdUA แทน GlcUA บางส่วนและ glucosamine อาจมี N-sulfate แทน N-acetyl

Hyarulonic acid (HA) เหมือนกับ HS ยกเว้นไม่มี sulfate และต่างกันที่ glycosidic linkage ด้วย ส่วน Keratan Sulfate (KS) จะมี galactose กับ GlcNAc sulfate อาจอยู่ที่ตำแหน่ง 6 ของทั้ง galactose และ GlcNAc

GAG แต่ละชนิดมีขนาดแตกต่างกัน HA เป็นสายยาวที่สุด ประกอบด้วย disaccharide unit 40-4000 หน่วย KS เป็นสายที่สั้นที่สุดขนาด 20 หน่วย GAG อื่น ๆ จะมีราว 40-60 หน่วย นอกจากนั้น GAG ชนิดเดียวกันก็แตกต่างกันได้ แม้ในสายเดียวกันตำแหน่งของ sulfate ก็อาจต่างกัน

ChS, DS และ KS พบมากในเนื้อพื้นนอกเซลของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน HS มักอยู่ที่ผิวของเซล และ HA พบได้ทั้งสองแห่ง ส่วน heparin พบอยู่ใน mast cell

**Cartilage proteoglycans**

Proteoglycans ที่มีการศึกษากันมากได้แก่ cartilage proteoglycans เมื่อเริ่มสร้างจะสร้างเป็นหน่วยย่อยก่อนแล้วจึงนำมาประกอบกันขึ้นเป็นกลุ่ม (aggregate) ที่เป็นระเบียบ มีน้ำหนักโมเลกุลมาก และสามารถทำหน้าที่หลักของเนื้อเยื่อได้ หน่วยย่อยหรือ proteoglycan monomer ของกระดูกอ่อนประกอบด้วย ChS & KS จับอยู่กับ serine และ threonine ของโปรตีนที่เป็นแกน (core protein) โดยมี oligosaccharides เชื่อมระหว่าง GAG กับ core protein หน่วยย่อยนี้จะเชื่อมกับสาย hyaluronic acid เป็นระยะ ๆ โดยมี link protein เป็นตัวประสาน เกิดเป็น proteoglycan aggregate ดังแสดงในรูปที่ 2

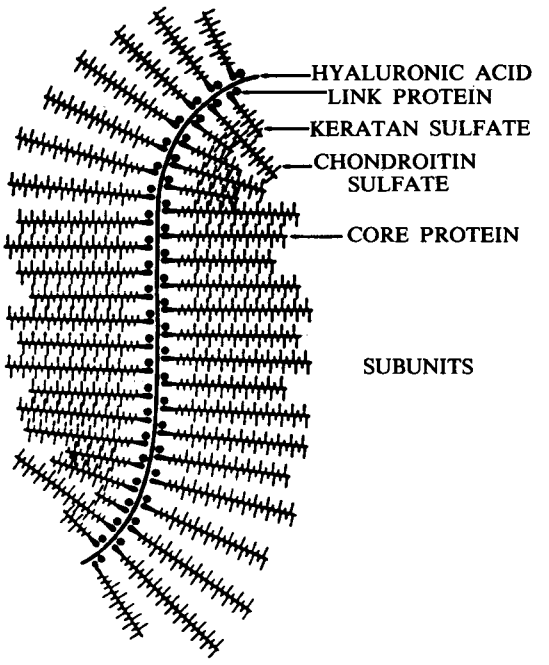



**Figure 2** Cartilage proteoglycan aggreagate

GAG จะมีหมู่ที่มีประจุลบอยู่ประชิดกัน ทั้งนี้เพราะ ChS จะมีหมู่ sulfate ($-OSO_3^-$) และหมู่ carboxy ($-COO^-$) ของ glucuronic acid ที่ให้ประจุลบอยู่ห่างกัน 0.5 nm ส่วน KS นั้นหมู่ sulfate อยู่ที่ $C_6$ ของ N-acetylglucosamine และ glactose เป็นส่วนใหญ่ ดังนั้นจะมีประจุลบอยู่ห่างกันเป็นระยะราว 0.5-1 nm ประจุลบที่อยู่ประชิดกันจะเกิดแรงผลักซึ่งกันและกันทำให้สายของ ChS และ KS กระจายตัวออก เพราะฉะนั้น

**หน่วยย่อยของ cartilage proteoglycan จะมีลักษณะคล้ายแปรง[6]**

ขนาดของ aggregate จากเนื้อเยื่อที่ต่างกันจะไม่เท่ากัน ทั้งนี้ขึ้นกับความยาวของสาย hyaluronic acid และจำนวนของหน่วยย่อยที่มาจับกับมันโดยมาก aggregate จะประกอบด้วยหน่วยย่อยกว่า 100 หน่วย แต่ละหน่วยมีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 2 ล้านดัลตัน ดังนั้น aggregate ก็จะมีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 200 ล้านดัลตัน[6] เนื่องจากมีหมู่ที่มีประจุลบอยู่ชิดกันเป็นพัน ๆ จึงเกิดแรงผลักกันดังกล่าวมาแล้วทำให้มีการกระจายตัวของ aggregate ในกระดูกอ่อนการกระจายตัวจะถูกจำกัดโดยการบีบล้อมของ collagen fiber จากการที่มีประจุทำให้ดึงน้ำไว้ในตัวได้มาก เมื่อ articular cartilage ถูกแรงกดเช่นขณะรับน้ำหนักตัว aggregate จะถูกบีบให้เล็กลงชั่วคราวขณะเดียวกับที่น้ำจะถูกไล่ที่ออกไป เมื่อแรงกดหมดไป aggregate ก็จะขยายตัวและดึงน้ำกลับเข้าไปดังเดิม การขยายตัวจะถูกจำกัดโดย collagen fiber ที่ล้อมรอบอยู่ กลไกนี้ทำให้กระดูกอ่อน มีคุณสมบัติยืดหยุ่นได้

การเปลี่ยนแปลงของปริมาณประจุ ขนาดและปริมาณของ proteoglycan ย่อมทำให้การจับตัว collagen fiber ผิดไปจากเดิมเป็นผลเสียต่อการทำงานในหน้าที่ของ proteoglycan การเปลี่ยนแปลงอาจพบได้ใน arthritis ชนิดต่าง ๆ ซึ่งมีเอ็นไซม์มาสลาย collagen network และ proteoglycan[6,7,8] นอกจากนั้นในคนสูงอายุหรือในการสร้างซ่อมแซมจะพบว่า articular cartilage มี dermatan sulfate proteoglycan สร้างเพิ่มขึ้นแทน cartilage proteoglycan คุณสมบัติของ DS proteoglycan จะแตกต่างกับ proteoglycan เดิมคือมีหน่วยย่อยเล็กกว่าและไม่จับกับ Link protein เพื่อไปเชื่อมกับ hyaluronic acid แล้วเกิดเป็น aggregate แต่จะจับตัวกันเอง เกิดเป็น aggregate ขนาดเล็กซึ่งแยกออกจากกันได้ง่ายเมื่อถูกแรงกด การที่มี DS proteoglycan เพิ่มขึ้นย่อมทำให้คุณสมบัติของ articular cartilage เปลี่ยนแปลงไป ขณะนี้จึงมีผู้ศึกษาผลของการเปลี่ยนแปลงนี้ในทาง biomechanic อยู่[6]

## ประจุบน GAG กับ proteinuria

การที่อัลบูมินและโปรตีนอื่นในเลือดมีปริมาณสูงแต่ในน้ำกรองจากกลอเมอรูลัสมีปริมาณต่ำ แสดงว่าผนังของหลอดเลือดฝอยของกลอเมอรูลัสสามารถทำหน้าที่กรองสารได้ จากการศึกษา clearance ของ dextran หรือ polyvinylpyrrolidone ขนาดต่าง ๆ พบว่าสารที่มีขนาดโมเลกุลโตกว่า 20,000 ดัลตันจะมีค่า clearance ต่ำ และถ้าขนาดโตเกิน 40,000 จะกรองผ่านไม่ได้เลย[9] ในโรคบางโรคที่ขนาดของรูบนผนังกว้างขึ้นก็จะมีโปรตีนในพลาสมากรองผ่านออกมาได้ นอกจากจะสามารถกรองโดยเลือกขนาดของสารได้แล้วผนังของหลอดเลือดฝอยของกลอเมอรูลัสยังสามารถเลือกกรองสารตามรูปร่างและประจุไฟฟ้าบนโมเลกุลของสารด้วย[10] ได้มีการศึกษากันมากที่แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของประจุไฟฟ้าบนผนังหลอดเลือดฝอยและบนโมเลกุลของสารในพลาสมาต่อความสามารถในการกรองของกลอเมอรูลัส[11,12] โปรตีนในเลือดโดยทั่วไปเช่น albumin จะมีประจุไฟฟ้าเป็นลบที่ pH ปกติของเลือด สารที่มีประจุเหมือนกันกับประจุบนกลอเมอรูลัสจะก่อให้เกิดแรงผลักทำให้กรองผ่านออกมาไม่ได้ แต่ถ้าสารมีประจุไฟฟ้าต่างกันจะเกิดแรงดึงดูดระหว่างกันจึงกรองผ่านผนังออกมาได้ สารที่ทำให้ผนังหลอดเลือดฝอยของกลอเมอรูลัสมีประจุลบคือ glycoprotein ที่มีกรด sialic มาก[13] ซึ่งจะมีปริมาณลดลงไปในโรคไตที่มีโปรตีนออกมาทางปัสสาวะ

นอกจากผนังหลอดเลือดฝอยแล้วเยื่อพื้นฐาน (basement membrane) ของกลอเมอรูลัสก็เป็นส่วนสำคัญในการกรองสาร[14] โดยทั่วไปเยื่อพื้นฐานประกอบด้วย collagen, glycoprotein และ proteoglycan ซึ่งมักเป็น heparan sulfate proteoglycan ที่ทำให้เยื่อมีประจุไฟฟ้าเป็นลบ [14,15] สำหรับเยื่อพื้นฐานของกลอเมอรูลัสนั้น Kanwar และ Cohen ได้ทำการศึกษาองค์ประกอบของมันไว้[16,17] ต่อมา Kanwar และพวกได้แยก heparan sulfate proteoglycan จากเยื่อพื้นฐานของกลอเมอรูลัสของมนุษย์ได้[18] และเมื่อทำให้ heparan sulfate หมดไปโดยใช้เอ็นไซม์ย่อย จะทำให้โปรตีน ferritin และ albumin ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุล 500,000 และ 67,000 ดัลตันกรองผ่านออกมาได้[19,20] เมื่อศึกษาในโรคไตต่าง ๆ โดยใช้ dextran sulfate ที่มีประจุลบและ neutral dextran ที่ไม่มีประจุ พบว่าในโรคของกลอเมอรูลัสที่ขนาดรูบนเยื่อไม่ได้กว้างขึ้น dextran sulfate และ neutral dextran กรองผ่านออกมาได้ ทั้งนี้เนื่องจากปริมาณของประจุลบที่คอยต้านไว้ลดลงหรือหมดไป[9,12] นอกจากนี้การพบว่าเนื้อเยื่อพื้นฐานของกลอเมอรูลัสใน congenital nephrotic syndrome มีปริมาณ heparan sulfate ลดลงก็สนับสนุนความสำคัญของประจุในการกรองสาร[21]

ในปี 1980 Batsford ได้รายงานการศึกษาในหนูที่แสดงให้เห็นว่า antigen ที่มีประจุบวกอาจก่อให้เกิด immune complex glomerulonephritis โดยทำให้เยื่อพื้นฐานของกลอเมอรูลัสสูญเสียประจุลบไป[22] ต่อมาได้มีการทดลองฉีด ferritin ที่ทำให้มีประจุบวกทางเส้นเลือดของกระต่ายพบว่าจะเกิด nephrotic syndrome ในระยะต่อมาทั้ง ๆ ที่ไม่พบ immunoglobulin หรือ complement เกาะบนเยื่อพื้นฐาน แต่พบว่ามีการสูญเสียของ epithelial foot process และประจุลบ[23] ดังนั้นโปรตีนแอนติเจนที่มีประจุบวกอาจก่อให้เกิดสภาวะการซึ่งทำให้มีโปรตีนกรองผ่านออกมาได้ โดยไม่จำเป็นต้องมี immune complex เกาะบนเยื่อพื้นฐานของกลอเมอรูลัส ประจุไฟฟ้าบนเยื่อพื้นฐานอาจเป็นตัวกำหนดปริมาณและชนิดของ immunoglobulin ที่จะเข้าไปเกาะและกำหนดความรุนแรงของอันตรายที่เกิดขึ้นต่อเนื้อเยื่อด้วย[24]

**Sulfated proteoglycan กับการเกิด atherosclerosis**

Heparin เป็น GAG ที่มีหมู่ sulfate มาก มายมีฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือดโดยอาศัยแรงไฟฟ้าจากประจุบนตัวมัน heparin สามารถปลดปล่อย lipoprotein lipase ออกจากผนังของ endothelium ได้ แต่เมื่อนำ endothelium มาย่อย heparan sulfate ออกเสียก่อนโดยใช้เอ็มไซม์ lipoprotein lipase จะไม่สามารถจับกับ endothelial cell ได้ แสดงว่าเอ็นไซม์นี้จับอยู่กับ heparan S proteoglycans บน endothelial cell Poly-saccharides ที่มีอยู่ sulfate มาก ๆ สามารถยับยั้งการรับ low densitive lipoprotein (LDL) เข้าไปใน fibroblast[25] แต่ LDL receptor ที่อยู่บน fibroblast นั้นไม่ใช่ proteoglycans ดังนั้นการที่ polyanion เช่น proteoglycan สามารถแย่งจับกับ LDL ได้ อาจเป็นเพราะเมื่อมันจับกันแล้วจะทำให้รูปร่างของ lipoprotein เปลี่ยนไปไม่สามารถจับกับ receptor ได้ดังเดิม

เมื่อนำ LDL ซึ่งมี DS จับอยู่มาใส่ลงใน macrophage ที่เลี้ยงไว้ LDL/ DS สามารถจับกับ macrophage ได้ ยังไม่ทราบว่า receptor บน macrophage เป็นสารอะไรแต่ LDL/ DS ไม่สามารถจับกับ fibroblast ได้ บนผนังของหลอด

เลือดแดงมี sulfated proteoglycans อยู่มากมาย[26] จึงมีผู้เสนอความคิดว่า LDL จะจับกับ proteoglycans บนผนังหลอดเลือดก่อนแล้วจึงถูก macrophage มาจับอีกต่อหนึ่ง โดย macrophage อาจจับกับ LDL ที่อยู่ในรูปต่าง ๆ เช่น LDL/ DS หรือ LDL เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบว่าในผู้ป่วย familial hypercholesterolemia ซึ่งไม่มี LDL receptor บนเซลล์ต่าง ๆ แต่พบว่ามี cholesterol ester มากมายใน macrophage ที่อยู่ในส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย เช่นที่ผนังหลอดเลือดแดง ทำให้เกิด atheroma และที่เอ็นทำให้เกิด xanthoma ใน atherosclerotic plaque ประกอบด้วยเซลล์กล้ามเนื้อเรียบเพิ่มจำนวนมากมายมี macrophage ที่มี cholesterol และ sulfated GAG อยู่เต็มไ ดังนั้น GAG น่าจะมีส่วนในการเกิด atherosclerosis[27]

GAG ในรูปของ proteoglycans ที่อยู่ใน extracellular matrix ของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันจะจับกับ collagen fibronectin และ laminin เกิดเป็นโครงข่ายของเนื้อเยื่อขึ้นมา GAG ส่วนนี้จะไม่เกี่ยวข้องกับเซลล์โดยตรง แต่ GAG ที่อยู่บนผิวเซลล์โดยเป็นส่วนหนึ่งของเยื่อเซลล์หรือเป็นผิวนอกของเยื่อเซลล์อาจทำหน้าที่เป็น receptor หรือจับกับสารโมเลกุลใหญ่ในเลือดที่มีประจุบวก นอกจากนั้นอาจทำหน้าที่เกี่ยวกับการเจริญเติบโตของเซลล์หรือการควบคุมการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ พบว่า HS จาก hepatoma ในหนูจะมีปริมาณ sulfate น้อยกว่าที่แยกจากตับปกติ[28,29] การที่มี sulfate น้อยลงทำให้การจับตัวกับสารโมเลกุลใหญ่รอบ ๆ เซลล์เป็นไปไม่ได้ และจับตัวกันเองก็ไม่ได้นั้นอาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการกลายเป็นเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้ GAG ที่อยู่บนผิวเซลล์ อาจมีหน้าที่อื่น ๆ ดังที่ Hook ได้รวบรวมไว้ในรายงาน[4] และกำลังมีการศึกษากันอยู่มากในปัจจุบัน

## อ้างอิง

1. Jeanloz RW. The Nomenclature of Mucopolysaccharides. Arthritis Rheum 1960 Jun; 3 : 233-227
2. Roden L. Structure and Metabolism of Connective tissue Proteoglycans. In : Lennerz WJ, ed. The Biochemistry of Glycoproteins and Proteoglycans. New York : Plenum, 1980. 267-371
3. Hascall VC. Interaction of Cartilage Proteoglycans with Hyaluronic Acid. In : Marcheisi VT, Ginsburg V, Robbins P, Fox CF, eds. Cell Surface Carbohydrates and Biological Recognition. New York : Alan R Liss, 1977. 181-200
4. Hook M, Kjellin L, Johansson S, Robinson J. Cell-durface glycosaminoglycans. Annu Rev Biochem 1984, 53 : 847-869
5. Silbert JE. Structure and metabolism of proteoglycans and glycosaminoglycans. J Invest Derm 1982 Jul; 79 Suppl : 315-375
6. Rosenbeng L. Structure and funtion of proteoglycans. In : Macarty DJ, ed. Arthritis and Allied Conditions. Philadelphia : Lea & Febiger, 1985. 227-241
7. Inerot S, Heinegard D, Audell L, Olsson SE. Articular cartilage proteoglycans in aging and osteoarthritis. Biochem J 1978 Jan; 169(1) : 143-156
8. Muir H. Molecular approach to the understanding of osteoarthrosis. Ann Rheum Dis 1977 Jun; 36(3) : 199-208
9. Chang RL, Deen WM, Robertson CR, Bennett CM, Glassock RJ, Brenner

BM. Permselectivity of glomerular wall : studies of experimental glomerulonephritis in rat using neutral dextrans. J Clin Invest 1976 May; 57(5) : 1272-1286

10. Brenner BM, Hostellen TH, Humes DH. Molecular basis of proteinuria of glomerular origin. N Engl J Med 1978 Apr 13; 298(15) : 826-833
11. Chang RL, Deen WM, Robertson CR, Brenner BM. Permselectivity of glomerular capillary wall : III Restricted transport of polyanions, Kidney Int 1975 Oct; 8(4) : 212-218
12. Chang RLS, Deen WM, Robertson CR, Bennett CM, Glassock RJ, Brenner BM. Permselectivity of The Glomerular capillary wall : studies of experimental glomerulonephritis in rat using neutral dextrans. J Clin Invest 1976 May; 57(5) : 1272-1286
13. Blau EB, Hass JE. Glomerular sialic acid and proteinuria in human renal disease. Lab Invest 1973 Apr; 477-481
14. Caulfield JP, Farguhar MG. Distribution of anionic sites in glomerular basement membrane : their possible role in filtration and attachment. Proc Natl Acad Sci USA 1976 May; 73(5) : 1646-50
15. Martin GR, Rosenbach DH, Rerranova VP, Liotta LA. Structure function and pathology of basement membranes. In : Wagner BM, Fleischmajer R, Kaufman N. eds. Connective Tissue Diseases. International Academy of Pathology monograph. Baltimore : Williams & Williams, 1983.
16. Kanwar YS, Farquhar MG. Anionic sites in the glomerular basement membrane. In vivo and in vitro localisation to the laminae rarae by cationic probes. J Cell Biol 1979 Apr; 81(1) : 137-143
17. Cohen MP. Glycosaminoglycans are integral constituents of renal glomerular basement membrane. Biochem Biophys Res Commun 1980 Jan; 92(2) : 343-348
18. Kanwar YS, Hascall VC, Farguhar MG. Partial Character ization of newly synthesized proteoglycans isolated form the glomerular basement membrane. J Cell Biol 1981 Aug; 90(2) : 527-533
19. Kanwar YS, Linker A, Farquhar MG. Increased permeability of the glomerular basement membrane to ferritin after removal of glycosaminoglycans (heparan sulfate) by enzyme digestion. J Cell Biol 1980 Aug; 86(2) : 688-693
20. Rosenweig LJ, Kanwar YS 1982. Removal of sulfated (heparan sulfate) or nonsulfated (hyaluronic acid) glycosamino glycans result in increase permeability of the glomerular basement membrane to 125 I bovine serum albumin. Lab Invest 1982 Aug; 47(2) : 177-184
21. Vernier RL, Klein DJ, Sisson SD, Mahan JD, Oegema TR, Brown D, Heparan sulfate rich anionic sites in the human glomerular basement membrane : decreased concentration in congenital nephrotic syndrome. N Engl J Med 1983 Oct 27; 309 (17) : 1001-1008
22. Batsford SR, Rakayama H, Vogt A. A model of in situ immune complex glomerulonephritis in the the rat employing cationized ferrtin. Clin Nephrol 1980 Nov; 14(5) : 211-216
23. Barsford SR, Sasaki M, Rakamiya H, Vogt A. Cationic macromolecule induced nephrotic syndrome in rabbit : lack of immune complex involvement. Lab Invest 1983 Sept; 49(3) : 260-296
24. Madaio MP, Salant DJ, Adler S, Darling C, Couser WG. Effect of antibody change and concentration

on deposition of antibody to glomerular basement membrane. Kid Int 1984 Oct; 26(4) : 397-403

25. Goldstein JL, Brown MS. The LDL pathway and its relation to atherosclerosis. Ann Rev Biochem 1977; 46 : 897-930
26. Srinivasan SR, Radhakrishnamurthy B, Parganokar PS, Berenson GS. Lipoprotein and mucopolysacchatide complexes of human atherosclerotic lesion. Biochem Biophys Acta 1975 Apr; 388(1) : 58-70
27. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage Implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. Annu Rev Biochem 1983; 52 : 223-261
28. Nakamura N, Hurst Re, West SS. Biochemical composition and heterogeneity of heparan sulfate isolate from AH-130 ascites hepatoma cells and fluid. Biochem Biophys Acta 1978 Feb; 538(3) : 445-457
29. Robinson J, Viti M, Hook M. Structure and properties of an under-sulfated heparan sulfate proteoglycan synthesized by a rat hepatoma cell line. J Cell Biol 1984 Mar; 98(3) : 946-953

จุฬาลงกรณ์เวชสารได้รับต้นฉบับเมื่อวันที่ 4 เดือน กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2529