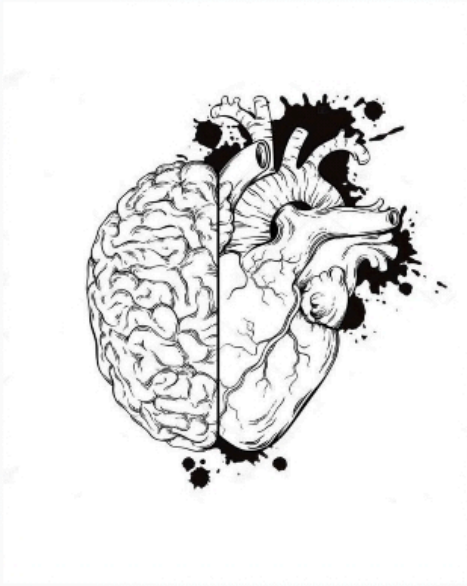


Artery Academy

GLYCOSAMINO GLYCANS

Artery academy…

Glycosaminoglycan:

هو نوع من انواع السكريات اللي بكون غير متفرع
ممكن أن يتم تسميته بأكثر من إسم فمثلا ممكن نسميه
mucopolysaccharides او protoclycan ...
هسا بدنا نعرف أشي مهم إنو دائما اللي بكون بآخر الأسم هو الأساس فمثلا...

Protoclycan:هو سكر مربوط معاه شوية بروتينات

Mucoprotein: هو بروتين معاه شويه سكر

Major component:دائما بكون بآخر الإسم

Clycosaminoglycans:

مركب غير متفرع ممكن يوصل 1000 residues بكون عليه negative charge ؟؟

هسا مع انو بحتوي على acidic sugar and amino sugar اللي المفروض اذا كانوا بالمركب يكون المركب متعادل إلا أنه شحنته سالبة لسببين :

Amino sugar :

بصير إله عملية acetylation فما رح يكون عنده positive charge

Sulfation:

اللي هي عملية بتضيف ال sulfate فبتزيد ال negative charge

Glycosaminoclycan:

بتكون من وحدات مكررة وهاي الوحدات المكررة بتكون disaccharide بتكون hetero... مش متل ال starch بكون homogeneous

الأصل لألو بكون جلوكوز ، هسا الجلوكوز في إنزيمين هدول الإنزيمين بحولولي إياه إما ل galactose او للسكريات اللي بتدخل بتكوين Glycosaminoglycans .

الإنزيميين هما isomerase او epimerase، إلهم وظيفتين:

Galactose:

فبخلي ال OH بدل ما هي لتحت لفوق بالكربونة االرابعة

Aminosugar:

ممكن هاي ال OH تسحب ال NH2 من ال glucosamine وتحط بدالها على ال glycosamine ال glutamate وتاخد هي NH2

فيصير إسمها aminosugar او glucosamine ممكن تتأين إذا كانت مو مرتبطة بأشي لكن هي ما بتكون لحالها بصير إلها عمليه acetylation وبتتخلص من الشحنة الموجبة اللي على NH2 وبصير لل OH عملية sulfation على ال OH اللي بتكون على الكربونة رقم 4,6 وكمان ال NH2 بصير إلها sulfation إن وجدت بصورة حرة

. Acidic sugar:

بهاي الحالة CH2OH بتستبدل ب COOH بصير إسمو glucuronic acids بستخدمو ك subunit وممكن بواسطة الepimerase تنتقل مجموعة الكربوكسيل لتحت بدل ما هي لفوق وبصير إسمو iduronic acids

- بعض الأدوية بتنربط مع بعض بواسطة glucuronic acid.

Glycosaminoclycans :

بتتكون من زي side chain برتبط فيها acidic, amino sugar وهي:

-Core protein

-Serine side chain

-Linkage region :

هسا على ال OH اللي لل serine بترتبط عندي اولا xyloseans tow

calactose unit بنسميهم ال linkage region لانو بعدها برتبط عندي

clucuronic acid وال acetylated glucosamin

Glycosaminoglycans:

مركب إله قدرة عالية على تكوين روابط مع الماء فبكون إشي زي mucus او gel like structure إلهم وظيفتين اللي هما ال viscos وال lubricating...

- مثلا وظيفته ممكن تكون بالأمعاء فليش الأمعاء ما بتلتصق ببعض لأنو موجود فيها
- تاني اشي الركبة ليش ما بحتكوا العظم اللي فيها مع بعض لانو فيها hyaluronic acid وهو mucus وموجود بال synovial fluid اللي بقوم بامتصاص الصدمات.

ممكن ينقلي الإشارات بين الخلايا وممكن يخلي الخلايا تلتصق ببعض لانو بعمل حالو متل الصمغ .

GAGs have 6 major classes: او Glycoamnoclycan
Chondroitin 4 and 6 sulfate
موجود عادة بمستحضرات التجميل اللي فيهم collagen لأنو عادة برتبط معاه
Dermatan sulfate
Heparin دواء بنستخدمو بالمستشفى
Heparan sulfate
Hyaluronic acide
Keratan sulfate

Hyaluronic acid

بعمل hydration فبتلاقي البشرة شوي مجعدة لما نضيفو عليها بتفتح بس هو ما بدخل للبشرة لانو كبير جدا و قطبي وعليه شحنة سالبة مستحيل يفوت ال membrane.

اهم ثلاثة هما : chondroitin, heparin and hyaluronic acid.

Chondroitin 4 and 6 sulfate :

Structure:

- **بتكون من glucuronic acid مع N-acetyle galactose برابطة نوع بيتا من الكربونة رقم 1 وكربونة رقم 3.**

- **بكون موجود على شكلين إما مجموعة ال sulfate تكون موجودة على الكربونة رقم ستة او رقم اربعة**

- **أكثر نوع منتشر بالجسم بنلاقيه بأي أشي بده قوة ومتانة وعادة بكون مربوط مع كولاجين لانو أصلا الكولاجين بعطي صلابة وقوة .**

- **برتبط مع hyaluronic acid وبنلاقيه بالأماكن الآتيه لما يكون مرتبط معاه :**

Cartilage , tendon , ligament and aorta .

- **ما بنلاقيه لحالو أبدا لازم يكون مرتبط مع أشي.**

-Dermatan sulfate:

- بتكون من iduronic acid مع N-acetyle galactose amine
- بكونو مرتبطين ببعض عن طريق رابطة بيتا بين الكربونة رقم واحد وكربونة رقم ثلاثة
- من إسمو derma يعني موجود بال skin والأماكن الأخرى هي :

Blood vessels and heart valves.

-Keratan sulfates 1and 2:

بتكون من galactose and N-acetyle glucose amine

برتبطو مع بعض برابطة من نوع بيتا على الكربونة رقم واحد وأربعة

ما في acidic sugar وهو عبارة عن heterogeneous.

بنلاقي بال structure تبعو إضافات متل :

L- fucose, acetylneuraminic and mannose

الإضافات كلها سكر

⚪ موجود بنوعين إللي هما:

-Ks1:

وهو موجود بال cornea

-Ks2:

اللي موجود loose connective tissue وبكون بهاي الحالة مرتبط مع chondroitin sulfate.

بدنا ننتبه كيف بنكتب keratan مش keratin، ال keratin هو بروتين

-Heparin:

- موجود بالشرايين اللي بروحو للأعضاء الرئيسية مثل الرئة وهناك بعمل على منع التجلطات بهديك المنطقة .

- بتكون من glucose amine and glucuronic acid مرتبطين برابطة من نوع ألفا بين الكربونة الرابعة والأولى .

- هو الوحيد اللي بكون موجود intracellular وقوة الوsulfation إلو عالية بتوصل 2.5 لكل disaccharide يعني على كل وحدة بدها تكون 2 او 3 من sulfate group.

- Heparan*:

ال sulfation إلو أقل وموجود extracellular موجود بال basment membrane.

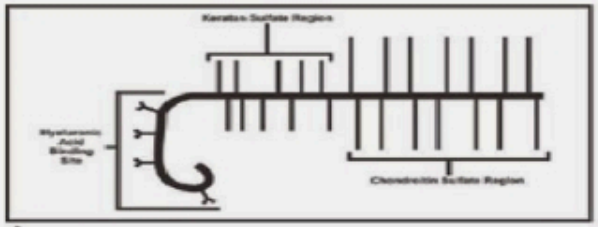
-Hyaluronic acid:

هو الوحيد اللي ما عليه sulfate وكلهم برتبطو مع ال protein core covalent إلا هو برتبط non covalent بشتغل ك lubrication and shock absorber

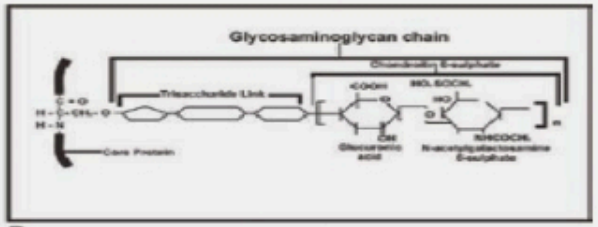
- موجود بالبكتيريا كمان فمش بس موجود بال animal tissue
- موجود بأماكن عدة منها synovial fluid, vitreous humour, umbilical cord, loose connective tissue and cartilage.

شكل GAG:
بشبه شكل فرشاة ال test tube بالوسط بكون في core protein متشعب منو GAG.

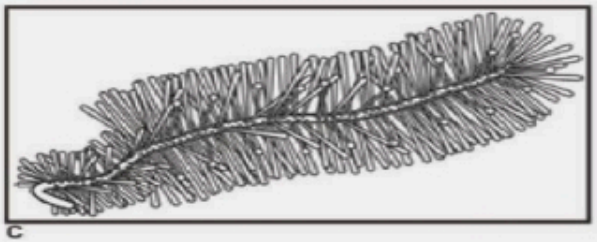
الرسمة الأخرى بسلايد ستة توضح ارتباط hyaluronic acid and chondroitin برابطة non covalent.



A

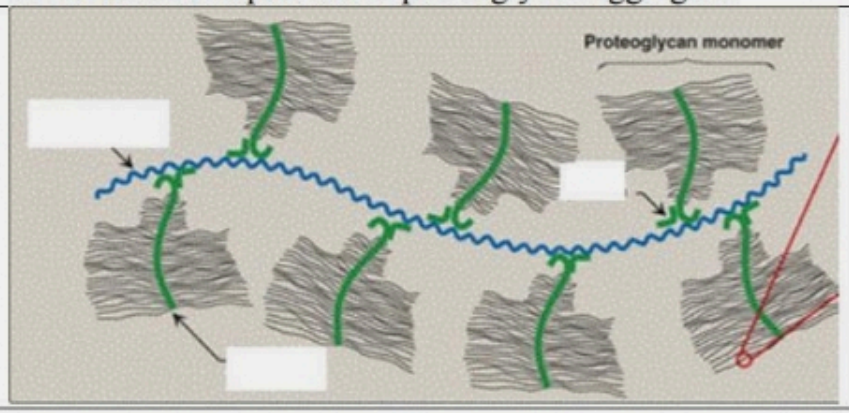


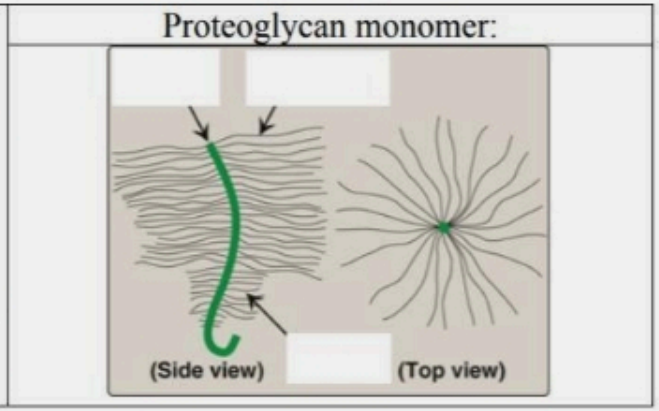
B



C

5. Fill in the components of proteoglycan aggregate:





SYNTHESIS OF CLYCOSAMINOGLYCANS

🟥 هسا احنا حكينا انو اغلب هاي السكريات بتكون extracellular وأي اشي برا الخلية بمون بدو secretion فلازم تكون عندي procedure معينة حتى يطلع لخارج الخلية .

🟥 بتبدأ عملية الصنع ب rough endoplasmic reticulum بعدها بتروح على ال Golgi apparatus....

هسا ليش بال rough لانو عليها ribosome وهاي ال ribosome بتصنع البروتينات اللازمة .

هسا أول اشي أنا بدي أصنع الوحدات مثلا ال glucuronic acid او acetyle galactose amine etc..
هسا احنا حكينا انو glucose بواسطة انزيمات بتحول ل galactose او باخد NH2 من glutamine فبتكون عندي glucosamine وال glutamine بتحول لglutamate
بعدها بتيجي عملية acetylation بواسطة acetylCOA
فبتحول ل N-acetyle glucose amine
هسا بعد ما تكونت عندي الوحدات لازم يصير في activation حتى يرتبطو هسا ال activation بعملو اياها عن طريق
لازم انقل phosphate group اللي على الكربونة رقم ستة للكربونة رقم واحد بعدين بنرتب عليه اللي هي الUTP اللي هوuricle مرتبط عليه ثلاث فوسفات .
فبخرج عندي UDP glucose amine اللي فيه بس تنتين فوسفات
أي أشي في كربوهيدرات بدو UTP

اي اشي بدي أعملو sulfation بحتاج ل PAPS
وهي مركبات بتحتوي على فوسفات .

⚪ أي أشي أنا ببنيه لازم أكون قادررة إني أكسره لأنو ما بدي اشي يتراكم بالخلية ويعملي مشاكل بالصحة من ضمنها عملية ال degradation of clycosaminoglycans.

⚪هسا هما لازم يصير الهم تحطم بواسطة lysosomal hydrolases، هسا هي لازم تتحول باول خطوة تكسير ل oligosaccharides وبعدها بتحلل بالتتابع .

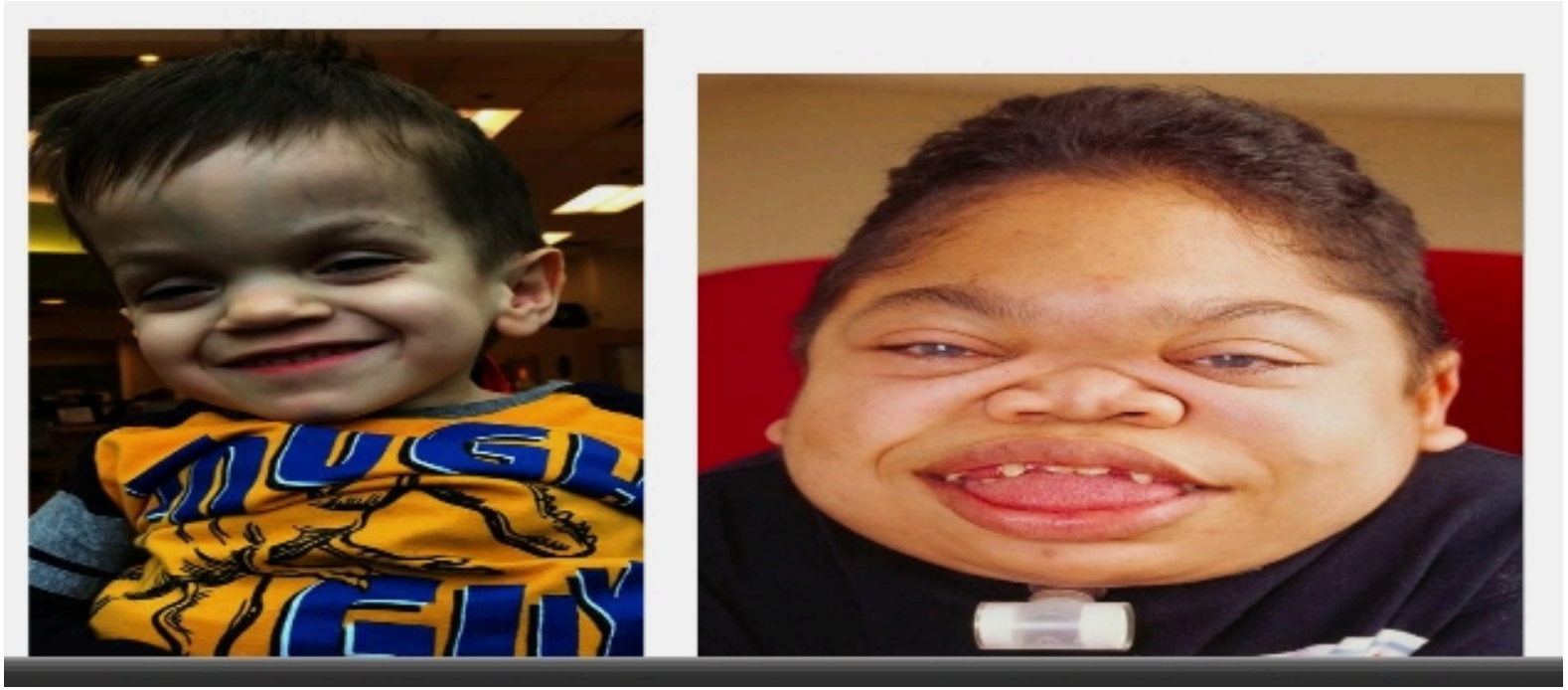
⚪هسا قلنا انو معظم هاي clycosaminoglycans هي extracellular لما بدي أحطمها بدي يصير في عندي endocytosis لداخل الخلية بعدها ترتبط بال vesicle تبعت ال lysosomal hydrolase وبصير إلها تحطم .

- Mucopolysaccharidosis:

هوو مرض جيني الشخص المصاب بالمرض بعاني من تخلف عقلي والعظم بكون عندو غير منتظم وبكونو عيونو بعاد عن بعض وما بكون في انتظام بعملية تصنيع ال tissue.

- مثال عليها:

hunter and hurler syndromes.



GLYCOPROTEINS

- هو بروتين عليه شوية سكر هسا اللي بميزو عن glycosaminoglycans إنو كمية السكر قليلة جدا وما بكون عليه serial repeats وبكون branch وال sequence بتكون مختلفة .
- السلسلة بتكون بالعادة قصيرة من 2-10residues

بدنا نعرف إنو ال immune system بتعرف على اي اشي غريب فالبروتين الغريب بميزه ال immune system أما بحالة glycoproteins بكون الإستجابة أسرع والحالة بتكون severe أكثر.

Glycoproteins bound with membrane:

في إلهم 3 أنواع :

🟡 Cell surface recognition:

بعرف الخلية فمثلا زي لما يصير التهاب بالكبد كيف الفيروس بتعرف إنو هاي الكبد عن طريق glycoproteins.

🟡 Cell surface antigenicity:

زي كيف نظام ABO اللي بكونو موجودين على ال RBCsهسا اذا اعطيت واحد دمو A وحدات دم من نوع B الجسم رح يرفضو لانو بتعرف عليها كجسم غريب .

🟡 بشتغلو ك lubricant وال mucus

🟡 معظم ال globular proteins وال lysosomal enzyme هي glycoproteins.

▫️ عملية التصنيع لإلهم بتشبه عملية التصنيع لل Glycosaminoglycans بتبدأ بال rough endoplasmic reticulum to Golgi apparatus.

🟡 هسا انا لازم اجهز ال precursor والخطوات كالتالي :

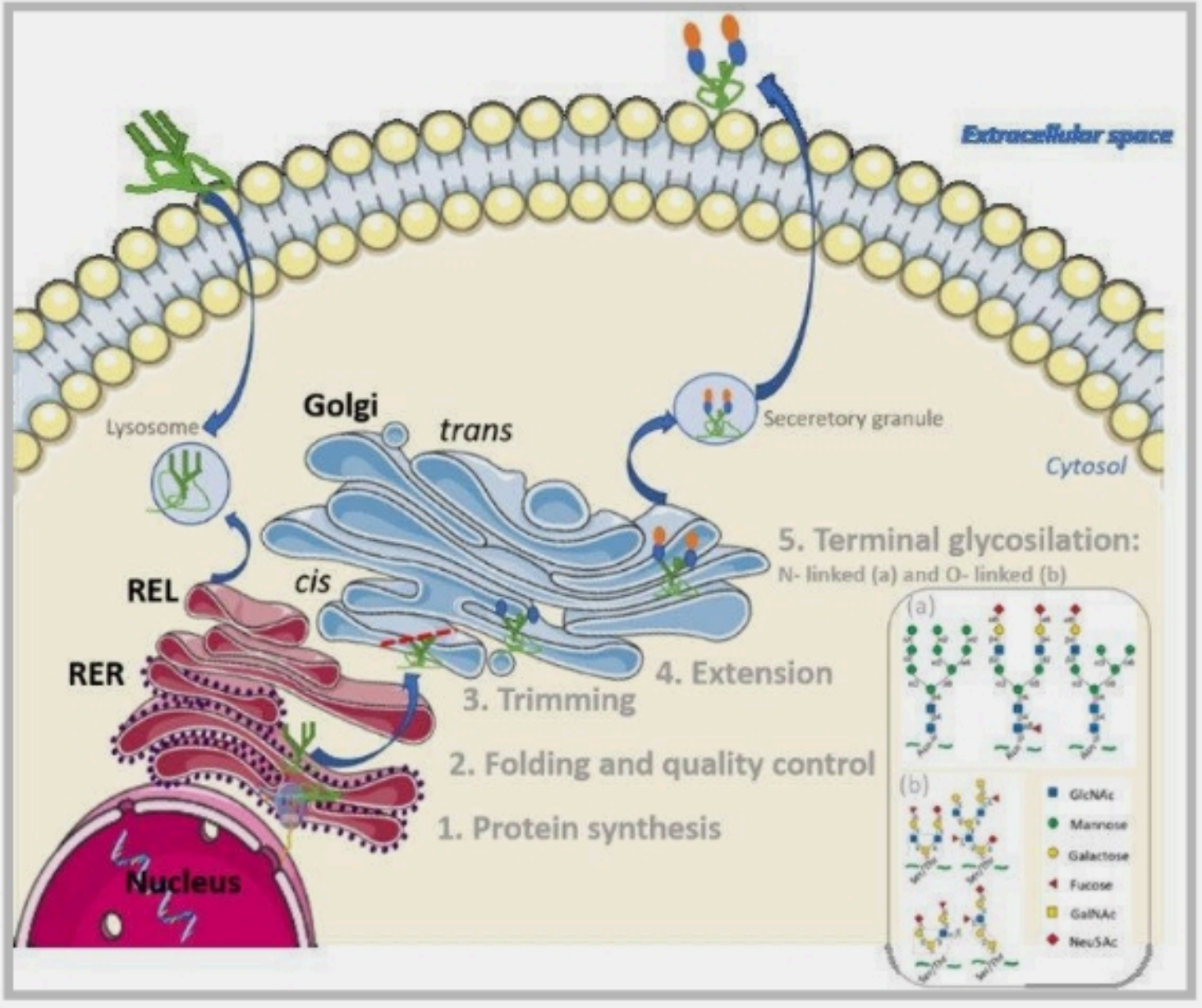
لازم اجهز ال sugar واللي هو nucleotide sugar واللي لازم يكون UDP بربطلي ال glycoproteins بنوعين من الروابط اما O linked or N linked.

🔺 O linked :

وين ما بشوف serine ببلش ارتب عليه sugar وبتم فيها نقل السكر من nucleotide carriers للبروتين

🔺 N linked :

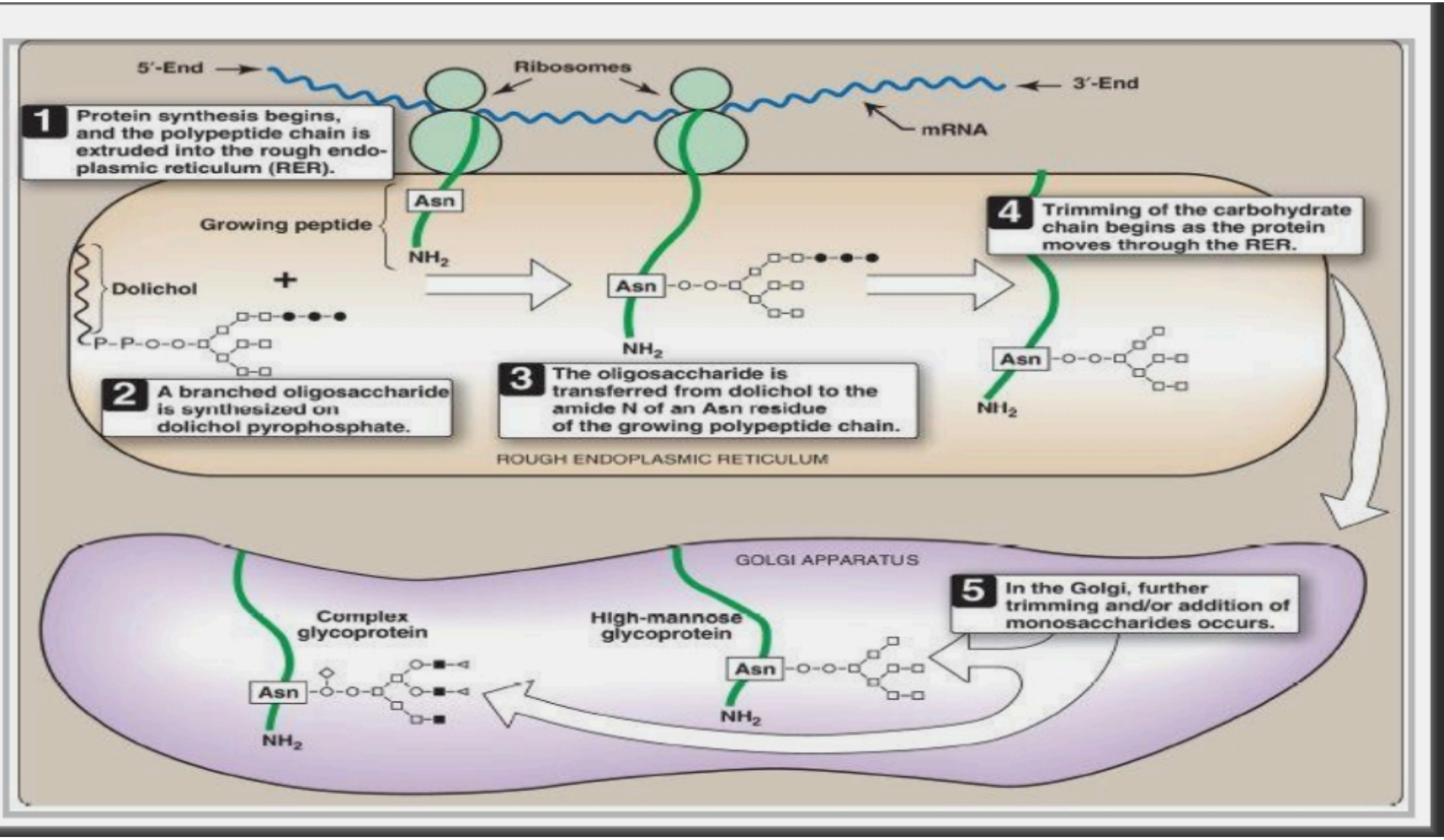
هسا على ال inner membrane of endoplasmic reticulum في عنا مركب إسمو dolichol وهو اللي بركب عليه ال sugar لحد ما يتكون oligosaccharides وبنقلي اياه ل nitrogen of asparagine.


Extracellular space
Lysosome
Golgi
trans
Seceretory granule
Cytosol
5. Terminal glycosilation:
N- linked (a) and O- linked (b)
REL
cis
RER
4. Extension
3. Trimming
2. Folding and quality control
1. Protein synthesis
Nucleus
(a)
(b)
GlcNAc
Mannose
Galactose
Fucose
GalNAc
Neu5Ac

- يبدأ تصنيع ال glycoproteins بال rough endoplasmic reticulum من خلال إنو بدنا نصنع بروتينات وال rough فيها ribosome وبصير فيها عملية إضافة السكر لهاي البروتينات .

هسا Golgi apparatus رح يعمل عندي إضافة sugar وبعدلي عليهم وبقصقص منهم وهكذا.
بعدها رح يخزنلي إياهم ب vesicle حتى ينقلي إياهم للمكان الناسب .
🟡 بروح لثلاثة أماكن اللي هما :

- إما بصير component من ال cell membrane، بصير إله fuse بال cell membrane.
- بصير جزء من ال lysosme
- أو بضل free بال lumen أو ال extracellular matrixوبتحدثلها تحرر لما تلتصق ال vesicle مع ال cell membrane.


5′-End
Ribosomes
3′-End
mRNA
1 Protein synthesis begins, and the polypeptide chain is extruded into the rough endoplasmic reticulum (RER).
Growing peptide
Asn
NH2
Dolichol
+
P-P-O-O-
2 A branched oligosaccharide is synthesized on dolichol pyrophosphate.
3 The oligosaccharide is transferred from dolichol to the amide N of an Asn residue of the growing polypeptide chain.
4 Trimming of the carbohydrate chain begins as the protein moves through the RER.
ROUGH ENDOPLASMIC RETICULUM
GOLGI APPARATUS
5 In the Golgi, further trimming and/or addition of monosaccharides occurs.
Complex glycoprotein
High-mannose glycoprotein

اول اشي بصير عندي تصنيع للبروتين بال endoplasmic reticulum.
بصير عندي تكوين ال branched oligosaccharides اللي برتبط مع dolichol pyrophosphate.
اول ما يمشي بال ER رح يتم التعديل والقص على الكربوهيدرات الموجودة على البروتين .
بال Golgi apparatus رح يصير كمان في قص وإضافة لل monosaccharides.

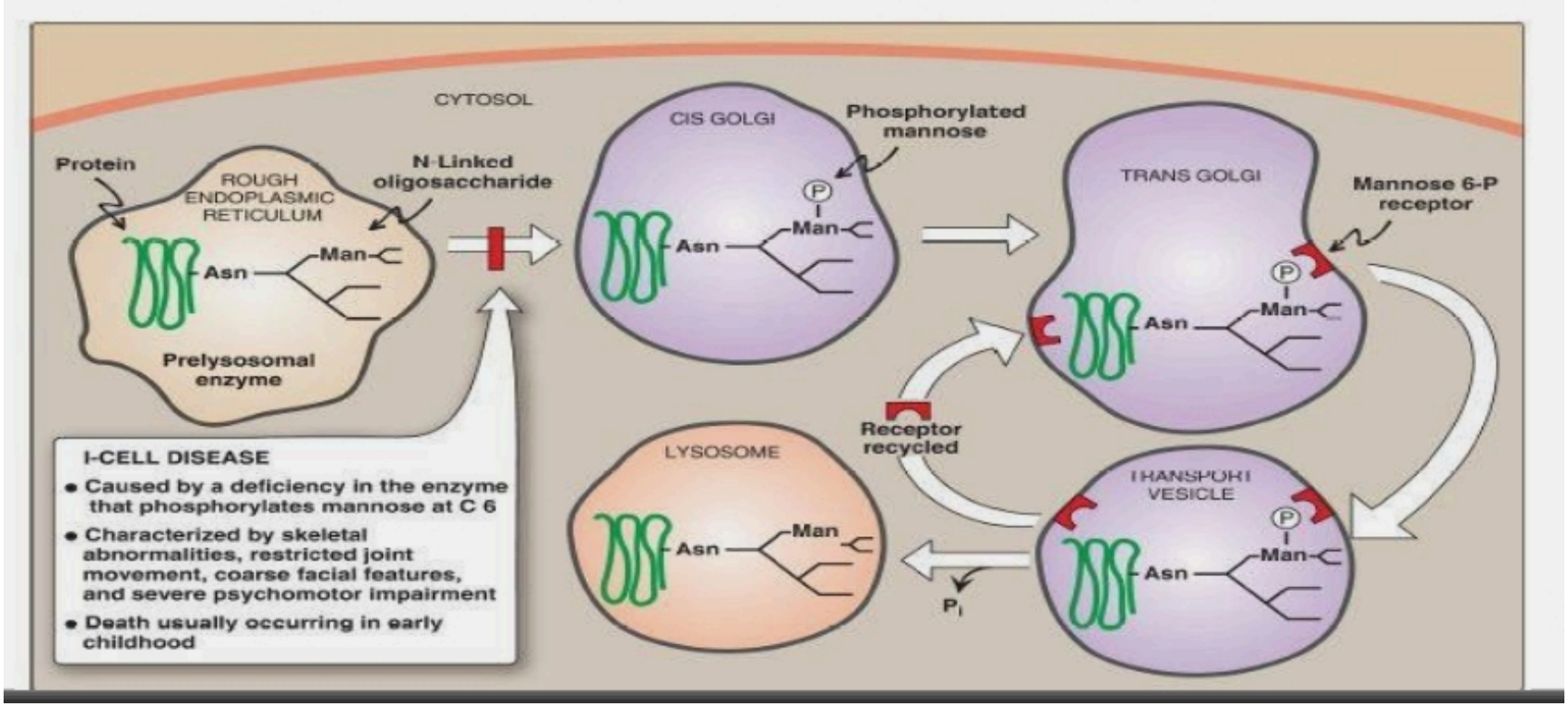
LYSOSOMAL DEGRADATION OF GLYCOPROTEINS

- أي أشي بنصنعو بدنا نكسرو هسا بما انو يتم تصنيعهم بال cytosol رح نكسرو بال lysosme .
- لو صار في اي خلل رح يتراكم ال glycoproteins بالخلية
  - بتكسر بواسطة lysosome اللي بكون فيها acid hydrolase

N linked

هي موجود فيها بكثر mannose النقص في الفسفرة لهاي بقايا ال mannose بواسطة preenzyme موجود هسا هاد الإنزيم زي كأنو بعطي إشارة لل lysosome إنو حللي glycoproteins فالنقص فيه يعني تراكم glycoproteins.

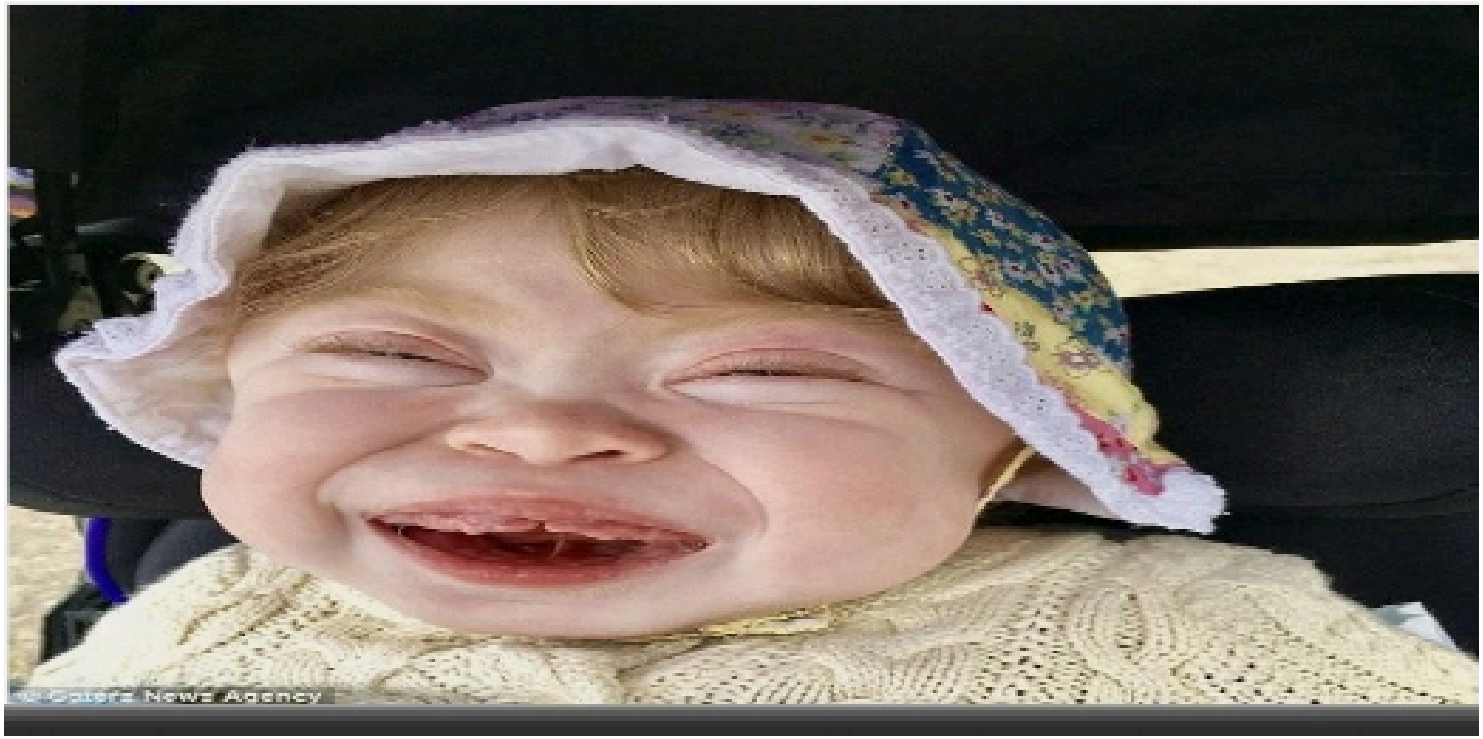
- النقص في هاي الإنزيمات بعملي مشكلة في تخزين ال glycoproteins اللي اسمها oligosaccharidosis فبراكملي ال glycoproteins المحلل بال lysosome.

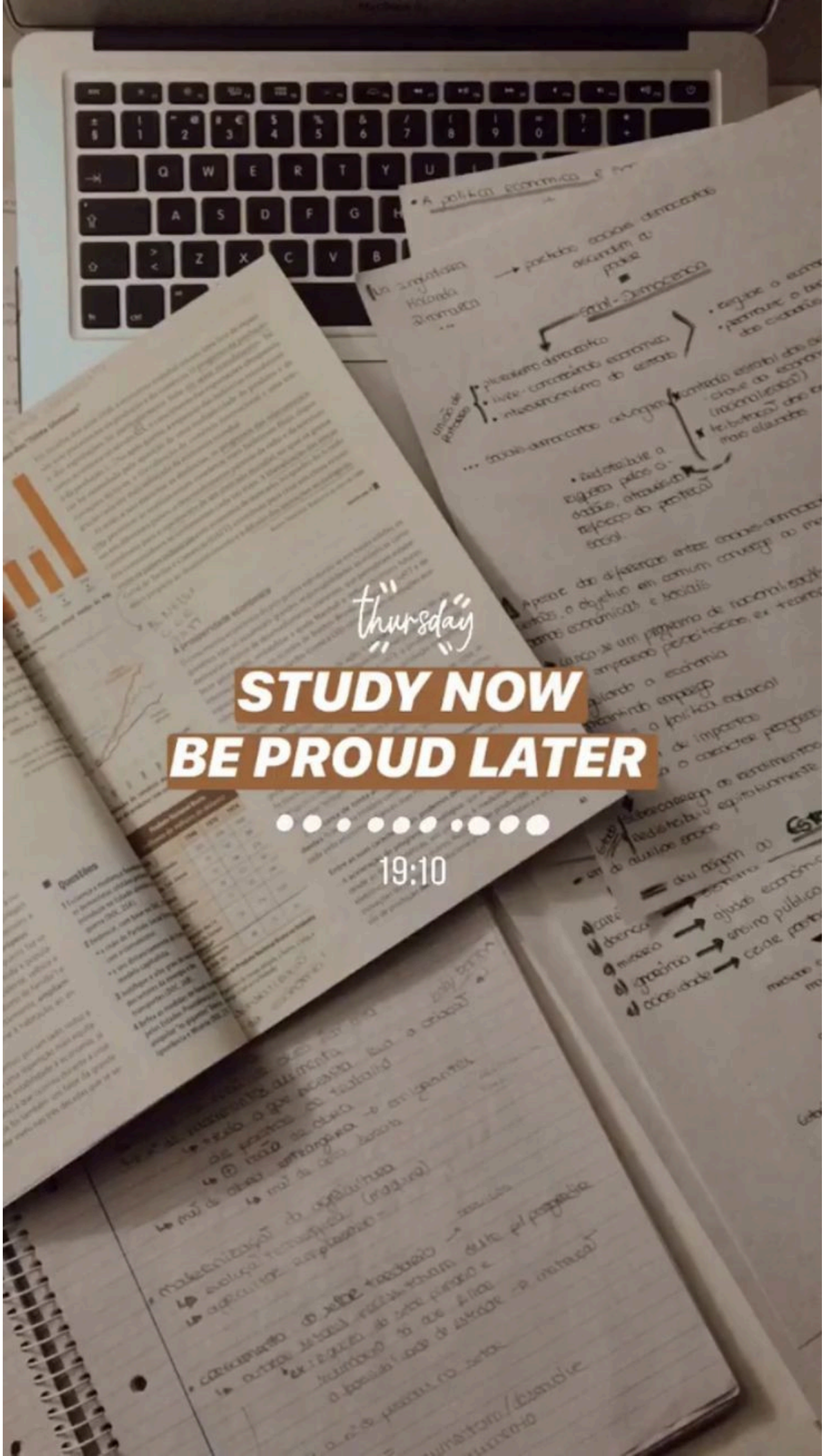


- قلنا انو i cell disease بصير نتيجة نقص في phosphorylation of mannose
الأعراض لهاد المرض إنو بكون الهيكل العظمي غير طبيعي وما بقدر يحرك ال joint ووجهو بكون كتير كبير وحركتو غير منتظمة وبموتو على عمر الثمان سنوات .

🟡 لو نطلع على الرسمة اول اشي بنلاحظ انو عندي بال lysosome oligosaccharides and prelysosomal enzyme بوجود هاد الإنزيم رح يصير في فسفرة لل oligosaccharides .

إذا صار في نقص أو خلل بهاد الأنزيم رح يصير في عندي ال I cell disease.




thursday
STUDY NOW
BE PROUD LATER
19:10