

Structural proteins

Fibrous proteins

• في عنا نوع من البروتينات اسمه Structural proteins = بروتينات هدفها الدعم والبناء مش تشغيل تفاعلات زي الإنزيمات.
• ومن أهمها Fibrous proteins = بروتينات شكلها ألياف طويلة

Fibrous proteins

البروتينات الليفية

تقوم بوظيفة بنائية/تركيبية في الجسم

الكولاجين يعتبر مكون أساسي في:

•الجلد

•النسيج الضام

•جدار الأوعية الدموية

•صلبة العين (Sclera)

•قرنية العين (Cornea)

- Serve structural function in the body
- Collagen is a component of skin, connective tissue, blood vessel wall, sclera and cornea of the eye.
- Exhibit special mechanical properties, resulting from its unique structure, which are obtained by combining specific amino acids into regular, secondary structural elements
- Collagen and elastin are examples

تمتلك خصائص ميكانيكية خاصة (مثل القوة والشد والمرونة).

وهذا بسبب تركيبها الفريد.

•هذه الخصائص تنتج من تجميع أحماض أمينية محددة في شكل منتظم، مما

يعطيها تركيبات ثانوية منتظمة

أمثلة على البروتينات الليفية:

•الكولاجين (Collagen)

•الإيلاستين (Elastin)

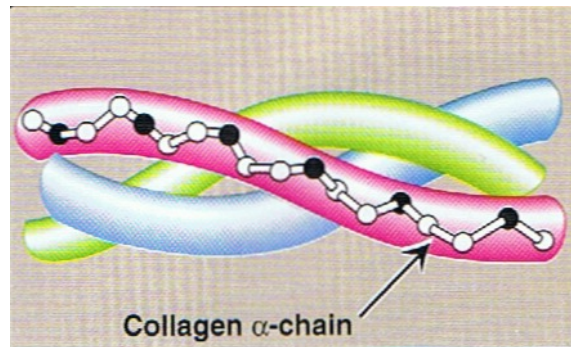
الكولاجين

Collagen

الكولاجين يمتلك تركيب طويل وصلب مكون من 3 سلاسل ألفا (α-chains) ملتفة حول بعضها لتكوين حلزون ثلاثي (Triple helix).
(كل سلسلة تقريباً 1000 حمض أميني).

- Has long rigid structure with three α-chains wound around each other in a triple helix (1000 aa each)
- Their types and organization depend on the tissue:
 - May be dispersed as a gel to give support to the structure as in vitreous humer of the eye
 - May be bundled in tight parallel fibers that provide strength as in tendons
 - Collagen of bone occurs as fibers arranged at an angle to each other so as to resist mechanical shear from any direction

أنواعه وتنظيمه يختلف حسب النسيج:
• قد يكون منتشرًا مثل الجل ليعطي دعماً للبنية، مثل الموجود في السائل الزجاجي داخل العين (Vitreous humor).
• وقد يكون مجتمعاً على شكل ألياف متوازية ومشدودة لتوفير قوة كبيرة، مثل الموجود في الأوتار (Tendons).
• ككولاجين العظم يوجد كالألياف مرتبة بزوايا مختلفة بالنسبة لبعضها،
وذلك لكي تقاوم قوة القص (Mechanical shear) من أي اتجاه.



← أنواع الكولاجين

Types of Collagen

يمكن تنظيم الكولاجين إلى ثلاثة أنواع رئيسية حسب مكان وجوده ووظيفته.

أماكن وجود أنواع الكولاجين

➤ Collagen can be organized into three types depending on their locations and functions.

➤ Fibril-forming collagen: type I, II and III have rope-like structure

(Fibril-forming collagen) الكولاجين المكون للأنسجة

• الأنواع: I, II, III

• يكون على شكل حبل/ليف قوي (rope-like).

➤ Network forming collagen: type IV and VII form a three dimensional mesh that constitute a major part of basement membrane

(Network-forming collagen) الكولاجين المكون للشبكات

• الأنواع: IV, VII

• يشكل شبكة ثلاثية الأبعاد وتكون جزءاً رئيسياً من الغشاء القاعدي (Basement membrane)

➤ Fibril associated collagen: type IX and XII bind to the surface of collagen fibril

(Fibril-associated collagen) الكولاجين المرتبط بالأنسجة

• الأنواع: IX, XII

• يرتبط بسطح ألياف الكولاجين.

TYPE	TISSUE DISTRIBUTION
Fibril-forming	
I	Skin, bone, tendon, blood vessels, cornea
II	Cartilage, intervertebral disk, vitreous body
III	Blood vessels, fetal skin
Network-forming	
IV	Basement membrane
VII	Beneath stratified squamous epithelia
Fibril-associated	
IX	Cartilage
XII	Tendon, ligaments, some other tissues

فالكولاجين المكون للأنسجة القوية (Fibril-forming) يشمل النوع الأول (Type I) ويوجد في الجلد والعظام والأوتار والأوعية الدموية وقرنية العين، والنوع الثاني (Type II) يوجد في الغضاريف والأقراص بين الفقرات والجسم الزجاجي داخل العين، أما النوع الثالث (Type III) فيوجد في الأوعية الدموية وجلد الجنين. وهناك كولاجين مكون للشبكات (Network-forming) مثل النوع الرابع (Type IV) الموجود في الغشاء القاعدي، والنوع السابع (Type VII) الموجود تحت الظهارة الحرشقية الطبقية. كما يوجد كولاجين مرتبط بالأنسجة (Fibril-associated) مثل النوع التاسع (Type IX) الموجود في الغضاريف، والنوع الثاني عشر (Type XII) الموجود في الأوتار والأربطة وبعض الأنسجة الأخرى

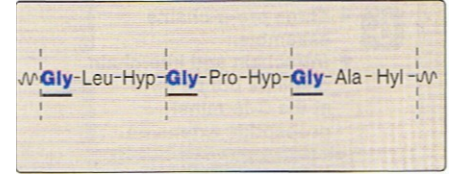
تركيب الكولاجين

Structure of Collagen

تسلسل الأحماض الأمينية:

الكولاجين غني جداً بالبرولين (Proline) و الجلايسين (Glycine)،
ويتميز بأن الجلايسين موجود في كل ثالث موقع في السلسلة

- **Amino acid sequence:** it is rich in proline and glycine. Glycine is present in every third position



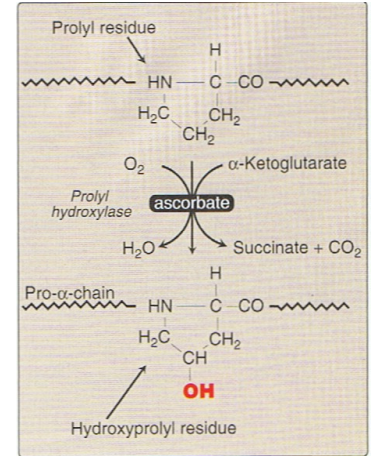
التركيب الحلزوني الثلاثي:

الكولاجين يكون على شكل تركيب طويل وممتد مكون من حلزون ثلاثي (Triple helix)

- **Triple helical structure:** elongated, triple helical structure

الهيدروكسي برولين والهيدروكسي لايسين (Hydroxyproline & Hydroxylysine):
ينتجان من هيدروكسلة (Hydroxylation) البرولين واللايسين
(تعديل يحدث بعد تصنيع البروتين)،
وهذا التعديل ضروري من أجل تثبيت واستقرار تركيب الحلزون الثلاثي

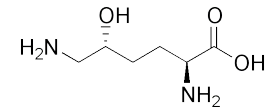
- **Hydroxyproline and hydroxylysine:** come from the hydroxylation of proline and lysine residues (posttranslational modification) necessary for the stabilization of the triple-helical structure



- **Glycosylation:** enzymatic glycosylation of the hydroxyl group of hydroxylysine. Mainly by glucose and galactose.

الجليكوزلة (Glycosylation):

وهي إضافة سكريبات على مجموعة الهيدروكسيل في الهيدروكسي لايسين،
وعالياً تكون السكريبات هي الجلوكوز (Glucose) و الجالكتوز (Galactose).



hydroxylysine

← تفنيد الكولاجين

Biosynthesis of collagen

يتم تكوين مقدمات الكولاجين داخل خلايا الفيبروبلاست (Fibroblast)،
ثم يتم إفرازها إلى المادة خارج الخلية (Extracellular matrix) بعد تعديلات إنزيمية.
وبعد ذلك تتجمع جزيئات الكولاجين الناضجة وتتربط مع بعضها لتكوين ألياف الكولاجين

Precursors of collagen are formed in fibroblast, secreted into the extracellular matrix after enzymatic modification, the mature collagen monomers aggregate and become crosslinked to form collagen fibrils

1. Formation of pro- α -chain

2. Hydroxylation : performed by prolyl hydroxylase and lysyl hydroxylase, requires molecular oxygen and vitamin C.

3. Glycosylation

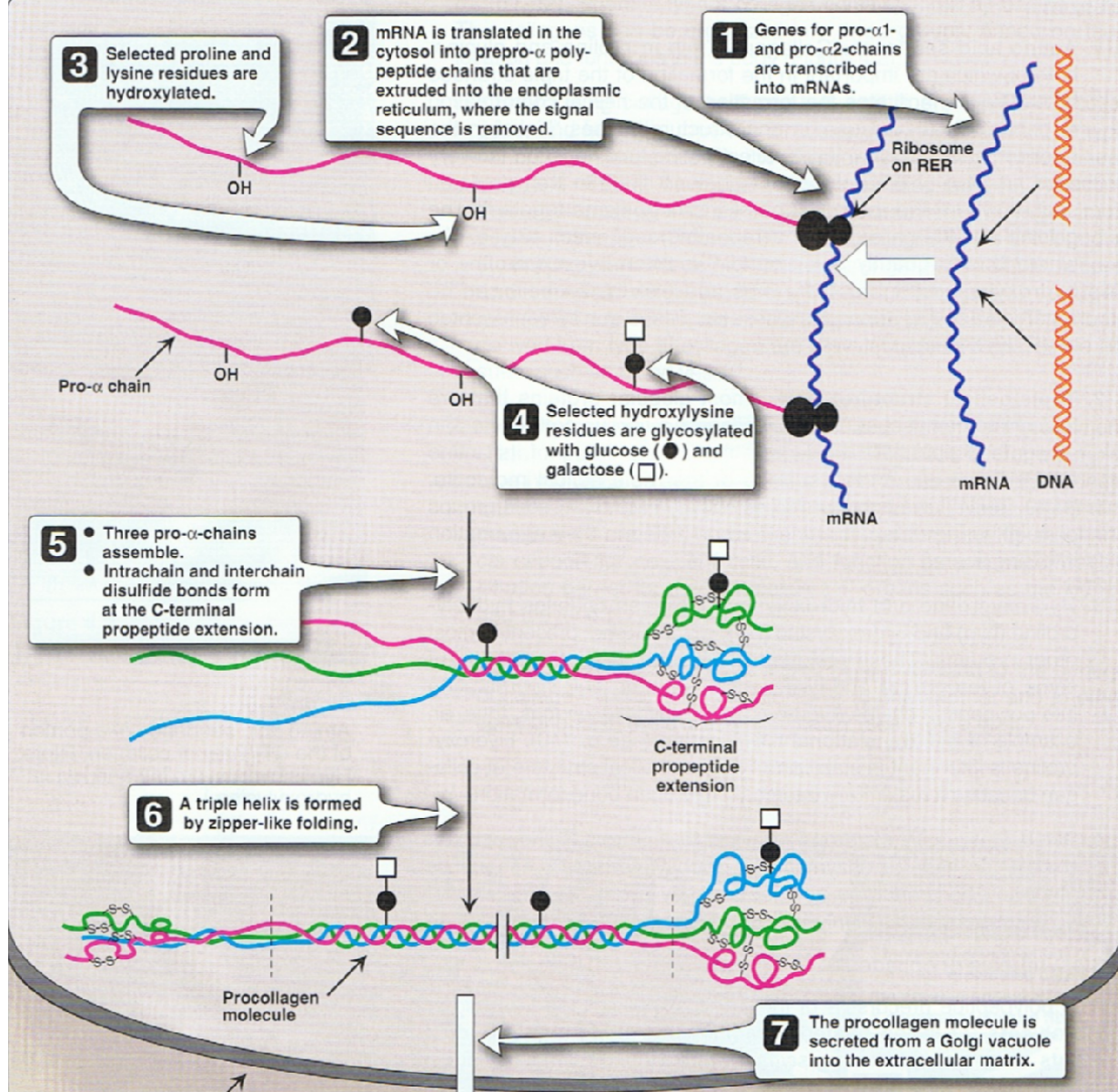
4. Assembly and secretion

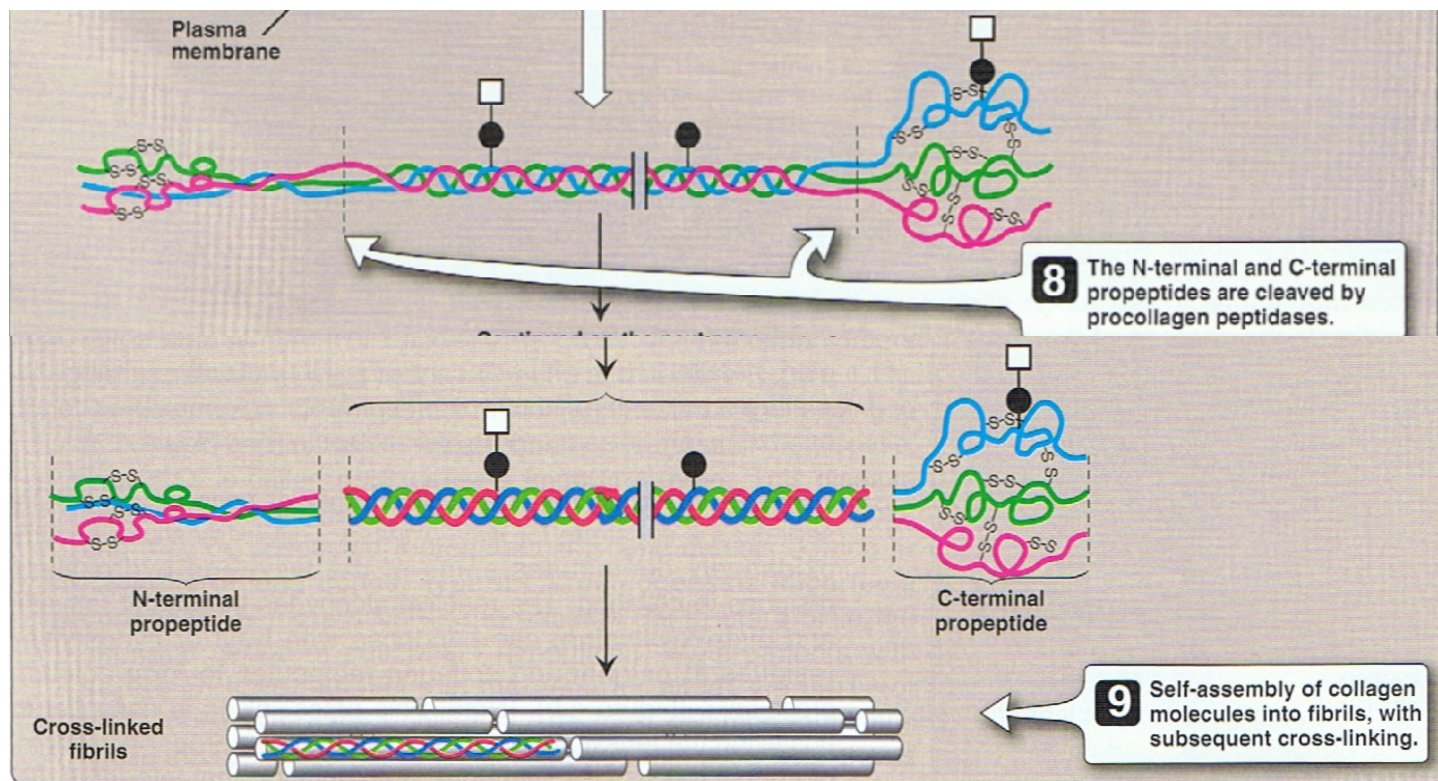
5. Extracellular cleavage of procollagen molecule

6. Formation of collagen fibrils

7. Cross-link formation

يتم تصنيع الكولاجين بعدة خطوات متتالية، تبدأ بتكوين سلسلة البرويلا (Pro- α chain)، ثم تحدث عملية الهيدروكسلة (Hydroxylation) بواسطة إنزيمي prolyl hydroxylase و lysyl hydroxylase، وهذه العملية تحتاج إلى الأكسجين (O_2) وفيتامين C. بعد ذلك تتم عملية الجليكوزلة (Glycosylation)، ثم يتم تجميع السلائل وإفرازها خارج الخلية (Assembly and secretion)، بعد خروجها يحدث قطع لجزيء البروكولاجين خارج الخلية (Extracellular cleavage of procollagen molecule).
ثم تتكون ألياف الكولاجين (Formation of collagen fibrils)، وأخيراً تتكون الروابط المتصالبة أو التشبيكات (Cross-link formation) التي تعطي الكولاجين قوة وثباتاً عاليين





Biosynthesis of Collagen – steps of the figure

Inside the cell (fibroblast)

1. Transcription

- Genes for pro- α 1 and pro- α 2 chains are transcribed into mRNA.

2. Translation

- mRNA is translated on ribosomes attached to the rough endoplasmic reticulum (RER).
- The product is prepro- α chain.
- The signal peptide is removed in the RER, so it becomes pro- α chain.

3. Hydroxylation

- Selected proline and lysine residues are hydroxylated.
- Enzymes:
 - Prolyl hydroxylase
 - Lysyl hydroxylase
- Requires:
 - Vitamin C (ascorbate)
 - Oxygen
- Products:
 - Hydroxyproline
 - Hydroxylysine

4. Glycosylation

- Some hydroxylysine residues are glycosylated.
- Sugars added:
 - Glucose
 - Galactose

5. Assembly of chains

- Three pro- α chains come together.
- Disulfide bonds form at the C-terminal propeptide extension.
- This aligns the 3 chains properly.

6. Triple helix formation

- The three chains twist around each other in a zipper-like manner.
- This forms procollagen (triple helix).

7. Secretion

- Procollagen is packaged in the Golgi apparatus.
- Then it is secreted خارج الخلية into the extracellular matrix.

Outside the cell (extracellular space)

8. Cleavage of procollagen

- The N-terminal and C-terminal propeptides are removed.
- Enzymes:
 - Procollagen peptidases
- After cleavage, procollagen becomes tropocollagen.

9. Fibril formation

- Tropocollagen molecules self-assemble side by side.
- They form collagen fibrils.

10. Cross-linking

- Covalent cross-links form between collagen molecules.
- This gives collagen:
 - high tensile strength
 - rigidity
 - stability

Very important points

- Hydroxylation happens inside the cell
- Cleavage happens outside the cell
- Cross-linking happens outside the cell
- Vitamin C is essential for hydroxylation
- Deficiency of vitamin C \rightarrow defective collagen formation \rightarrow scurvy

Short summary

Inside cell:

Transcription \rightarrow Translation \rightarrow Hydroxylation \rightarrow Glycosylation \rightarrow Assembly \rightarrow Triple helix \rightarrow Secretion

Outside cell:

Cleavage \rightarrow Fibril formation \rightarrow Cross-linking

تحلل/تكسير الكولاجين

Degradation of Collagen

الكولاجين الطبيعي يعتبر من الجزيئات شديدة الثبات

➤ Normal collagen are highly stable molecules

استجابةً للنمو أو الإصابة، فإن تكسير الكولاجين يحدث بشكل أساسي بواسطة إنزيم يسمى الكولاجيناز (Collagenase).

➤ As response to growth or injury, the breakdown of collagen is mainly due to collagenase

➤ For type I collagen the cleavage is specific, generating three-quarter and one quarter

بالنسبة لكولاجين النوع الأول (Type I)، يكون القطع محددًا وينتج جزئين:

• جزء يمثل ثلاثة أرباع (3/4)

• وجزء يمثل ربع (1/4)

➤ Further degradation to amino acids occurs by other matrix proteinases

بعد ذلك يتم تكسير هذه الأجزاء أكثر حتى تتحول إلى أحماض أمينية بواسطة إنزيمات أخرى من الإنزيمات المصفوفة (Matrix proteinases).

← أمراض الكولاجين Collagen diseases

متلازمة اهلر-دانلوس (Ehlers-Danlos syndrome) تنتج بسبب نقص في الزيم lysyl hydroxylase أو الزيم procollagen peptidase، أو بسبب حدوث طفرة في الأحماض الأمينية في كولاجين النوع I أو III أو V. وفي حالة حدوث طفرة في كولاجين النوع الثالث (الموجودة في الشرايين)، فإن الكولاجين لا يتم الجراء، مما يؤدي إلى حدوث مشكلات وعامة خطيرة وقد تكون قاتلة، بالإضافة إلى ظهور جلد قابل للتمدد ومفاصل رخوة أو مفككة

- Ehlers- Danlos syndrome
- Results from a deficiency in lysyl hydroxylase or procollagen peptidase enzymes or amino acid mutation of collagen I, III or V
- In collagen III mutation (present in arteries), collagen is not secreted so lethal vascular problems occur, in addition to stretchy skin and loose joints



- Osteogenesis imperfecta
- Inherited disorder, characterized by bones that easily bend and fracture
- Humped back is a common feature of the disease
- There are two types:
 - Osteogenesis imperfecta tarda: early infancy with fractures secondary to minor trauma
 - Osteogenesis imperfecta congenita: more severe, patients die before birth.



تكون العظم الناقص (Osteogenesis imperfecta) هو اضطراب وراثي يتميز بأن العظام تحتوي بسهولة وتتكسر بسهولة، كما أن حذبة الظهر تُعد من الصفات الشائعة في هذا المرض. ويوجد منه نوعان: النوع الأول هو Osteogenesis imperfecta tarda ويظهر في الطفولة المبكرة مع حدوث كسور نتيجة صدمات بسيطة، أما النوع الثاني فهو Osteogenesis imperfecta congenita وهو أكثر شدة، وقد يموت المرضى قبل الولادة

Elastin

الإيلاستين هو بروتين موجود في النسيج الضام، وله خصائص تشبه المطاط، بحيث يمكنه أن يتمدد وينثني في أي اتجاه عند تعرضه للشد أو الضغط.

➤ Is a connective tissue protein with rubber like properties which can stretch and bend in any direction when stressed.

➤ Found in lung, walls of large arteries and elastic legaments

➤ Structure of elastin

➤ Protein polymer synthesized from a precursor (tropoelastin)

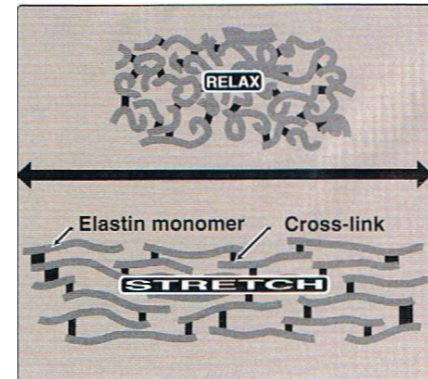
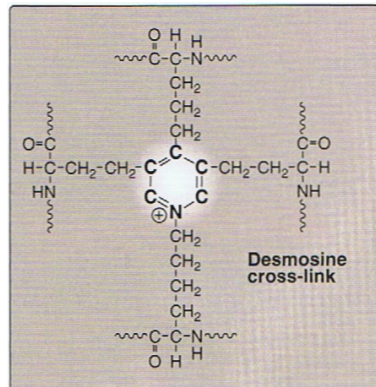
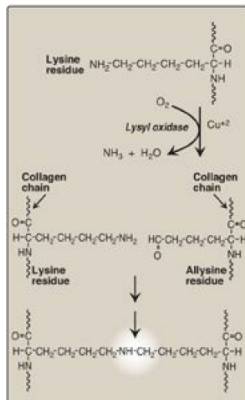
➤ 700 aa of small, nonpolar aa, rich in proline and lysine

➤ Secreted and deposited onto fibrillin

➤ Oxidative deamination of lysine by lysine oxidase produces allysine which forms the desmosine cross-link

يوجد الإيلاستين في الرئة، وفي جدران الشرايين الكبيرة، وفي الأربطة المرنة

أما تركيب الإيلاستين، فهو عبارة عن بوليمر بروتيني يتم تصنيعه من مادة أولية تُسمى تروبوإيلاستين (Tropoelastin). ويتكون من حوالي 700 حمض أميني صغيرة وغير قطبية، وهو غني بالبرولين واللايسين. بعد تصنيعه يتم إفرازه خارج الخلية وترسيبه على بروتين يُسمى فيبريلين (Fibrillin). كما تحدث عملية نزع أمين تأكسدية (Oxidative deamination) لللايسين بواسطة إنزيم Lysine oxidase لتكوين مادة تُسمى الأليسين (Allysine)، والتي تساعد في تكوين روابط تشابك قوية تُسمى Desmosine cross-link



Elastin

يتم إنتاج $\alpha 1$ antitrypsin بواسطة الكبد وأنسجة أخرى مثل الخلايا الوحيدة (Monocytes) والبلعميات المنخية في الرئة (Alveolar macrophages).

- Role of $\alpha 1$ antitrypsine in elastin degradation
- Produced by liver and other tissues as monocytes and alveolar macrophages

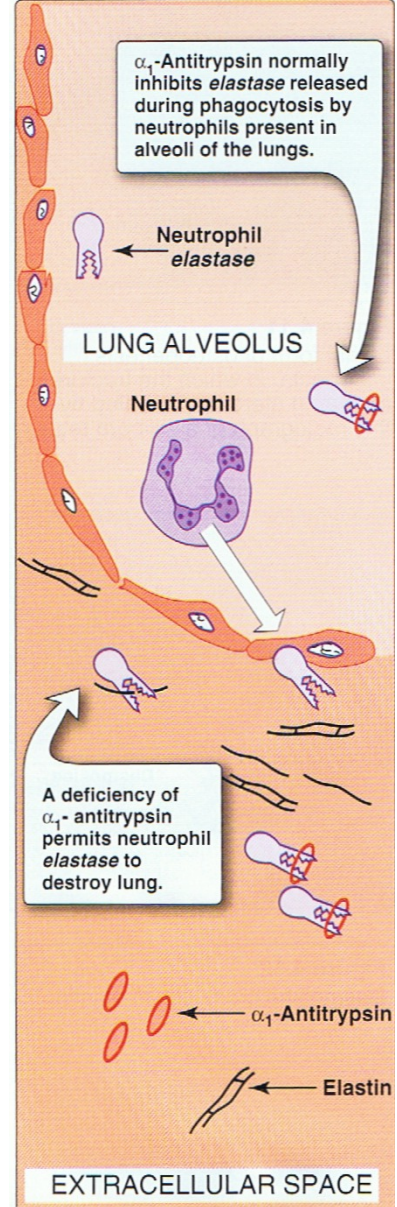
- Inhibit no. of the proteolytic enzymes including trypsin and neutrophil elastase so prevents elastin degradation in the alveoli

يعمل $\alpha 1$ antitrypsin على تثبيط عدد من الإنزيمات المحللة للبروتينات مثل التربسين (Trypsin) والإنزيم الإيلاستاز الصادر عن العدلات (Neutrophil elastase)، وبذلك يمنع تكسير الإيلاستين داخل الحويصلات الهوائية في الرئة (Alveoli).

- $\alpha 1$ antitrypsine deficiency

- In the alveoli: elastase released by activated and degenerating neutrophils is normally inhibited by $\alpha 1$ antitrypsin

في حالة نقص $\alpha 1$ antitrypsin، فإن الإنزيم الإيلاستاز الذي تفرزه العدلات (Neutrophils) عند تنشيطها أو تحللها داخل الحويصلات الهوائية لا يتم تثبيطه بشكل طبيعي



$\alpha 1$ antitrypsine deficiency

هناك طفرات مختلفة معروفة تسبب نقص $\alpha 1$ antitrypsin، لكن أكثر طفرة شائعة سريريًا هي طفرة في قاعدة بيورين واحدة (AAG → GAG)، تؤدي إلى استبدال الحمض الأميني لايسين (Lysine) بدل جلوٹاميك أسيد (Glutamic acid) في الموقع رقم 342 من البروتين

- different mutations are known, but one single purine base mutation (GAG → AAG) resulting in the substitution of lysine for glutamic acid at position 342 of the protein is clinically the most widespread

يجب أن يرث الشخص نسختين غير طبيعيتين من اليلات $\alpha 1$ -AT ليكون معرضًا لخطر الإصابة بمرض النفاخ الرئوي (Emphysema). أما الشخص غير المتمائل (Heterozygote)، فينتج في الرئة كمية كافية من $\alpha 1$ -AT لحماية الحويصلات الهوائية من التلف.

- An individual must inherit two abnormal $\alpha 1$ -AT alleles to be at risk for the development of emphysema. In a heterozygote, lung produces $\alpha 1$ -AT sufficient to protect the alveoli from damage

يوجد حمض أميني محدد من نوع الميثيونين (Methionine) في $\alpha 1$ -AT وهو ضروري لإرتباط المثبط بالإنزيمات المستهدفة (Proteases)

- A specific $\alpha 1$ -AT methionine is required for the binding of the inhibitor to its target proteases.

التخين يسبب أكسدة هذا الميثيونين وتعطيله، مما يجعل المثبط غير قادر على معادلة (Neutralize) الزيم الإيلاستاز.

- Smoking causes the oxidation and inactivation of that methionine residue, rendering the inhibitor powerless to neutralize elastase.

لذلك فإن المدخنين المصابين بنقص $\alpha 1$ -AT لديهم معدل أعلى بكثير من تدمير الرئة، كما أن معدل بقائهم على قيد الحياة أسوأ مقارنةً بغير المدخنين المصابين بنقص النفس.

- Smokers with $\alpha 1$ -AT deficiency, therefore, have a considerably elevated rate of lung destruction and a poorer survival rate than nonsmokers with the deficiency

- The deficiency of elastase inhibitor can be reversed by weekly intravenous administration of $\alpha 1$ -AT

يمكن علاج نقص مثبط الإيلاستاز عن طريق إعطاء $\alpha 1$ -AT وريدًا مرة أسبوعيًا.