Structural proteins
Fibrous proteins

Fibrous proteins

- Serve structural function in the body

تؤدي وظيفة هيكلية في الجسم<

- Collagen is a component of skin, connective tissue, blood vessel wall, sclera and cornea of the eye.

الكولاجين هو أحد مكونات الجلد، والنسيج الضام، وجدار الأوعية الدموية، وبياض العين، وقرنية العين.

- Exhibit special mechanical properties, resulting from its unique structure, which are obtained by combining specific amino acids into regular, secondary structural elements

< تُظهر خصائص ميكانيكية خاصة، ناتجة عن بنيتها الفريدة، والتي يتم الحصول عليها من خلال دمج أحماض أمينية محددة في عناصر هيكلية ثانوية منتظمة

- Collagen and elastin are examples

< الكولاجين والإيلاستين مثالان

Collagen

> لها بنية طويلة صلبة بثلاث سلاسل ألفا ملتفة حول بعضها البعض في حلزون ثلاثي (1000 حمض أميني لكل منها)

- Has long rigid structure with three α-chains wound around each other in a triple helix (1000 aa each)

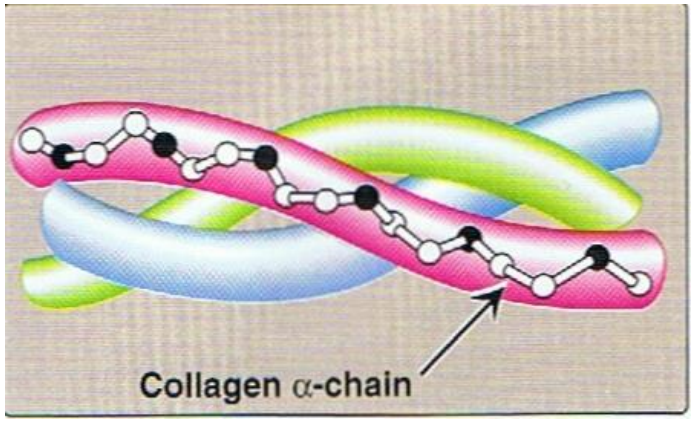
> تعتمد أنواعها وتنظيمها على النسيج:

- Their types and organization depend on the tissue:
  - May be dispersed as a gel to give support to the structure as in vetreous 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

> يمكن أن ينتشر على شكل هلام لدعم البنية كما هو الحال في الجسم الزجاجي للعين

> قد تتجمع في ألياف متوازية محكمة توفر القوة كما في الأوتار

> يوجد كولاجين العظام على شكل ألياف مرتبة بزاوية مع بعضها البعض لمقاومة القص الميكانيكي من أي اتجاه



Types of Collagen

> يمكن تنظيم الكولاجين في ثلاثة أنواع حسب مواقعها ووظائفها.

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

حفظ

TYPE	TISSUE DISTRIBUTION
	Fibril-forming
1 I	Skin, bone, tendon, blood vessels, cornea
2 II	Cartilage, intervertebral disk, vitreous body
3 III	Blood vessels, fetal skin
	Network-forming
4 IV	Basement membrane
7 VII	Beneath stratified squamous epithelia تحت الظهارة الحرشفية الطبقية
	Fibril-associated
9 IX	Cartilage الغضروف
12 XII	Tendon, ligaments, some other tissues وتر، أربطة، بعض الأنسجة الأخرى

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

> الكولاجين المُكوِّن للألياف: النوع الأول والثاني والثالث له بنية تشبه الحبل

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

> الكولاجين المُكوِّن للشبكة: النوع الرابع والسابع يُشكِّلان شبكة ثلاثية الأبعاد تُشكِّل جزءًا رئيسيًا من الغشاء القاعدي

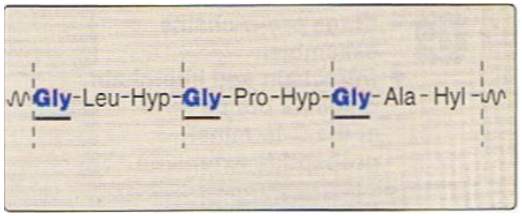
- Fibril associated collagen: type IX and XII bind to the surface of collagen fibril

> الكولاجين المرتبط بالألياف: النوع التاسع والثاني عشر يرتبطان بسطح ألياف الكولاجين

Structure of Collagen

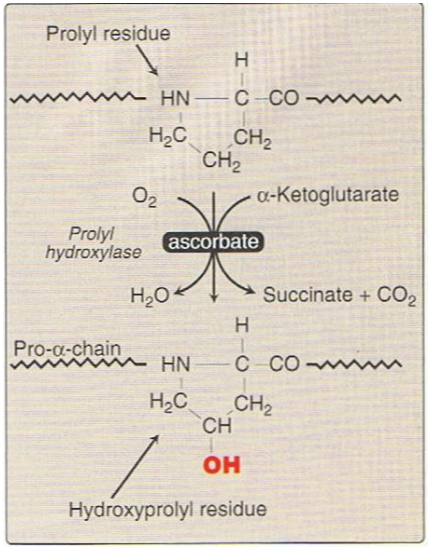
- Amino acid sequence: it is rich in proline and glycine. Glycine is present in every third position

  تسلسل الأحماض الأمينية: غني بالبرولين والجليسين. جليكاين موجود في كل المركز الثالث



- Triple helical structure: elongated, triple helical structure

  بنية حلزونية ثلاثية: بنية حلزونية ثلاثية ممدودة

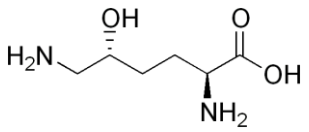


- Hydroxyproline and hydroxylysine: come from the hydroxylation of proline and lysine residues (posttranslational modification) necessary for the stabilization of the triple-helical structure

  > هيدروكسي برولين وهيدروكسي ليسين: يأتيان من هيدروكسلة بقايا البرولين والليسين (تعديل ما بعد الترجمة) الضروري لاستقرار البنية الحلزونية الثلاثية

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

  الغليكوزيل: غليكوزيل إنزيمي لمجموعة الهيدروكسيل في هيدروكسي ليسين. بشكل رئيسي بواسطة الجلوكوز والجلاكتوز.



hydroxylysine

Biosynthesis of collagen

تتكون سلائف الكولاجين في الخلايا الليفية، وتُفرز في المصفوفة خارج الخلوية بعد التعديل الأنزيمي، وتتجمع مونومرات الكولاجين الناضجة وتتشابك لتكوين ألياف الكولاجين

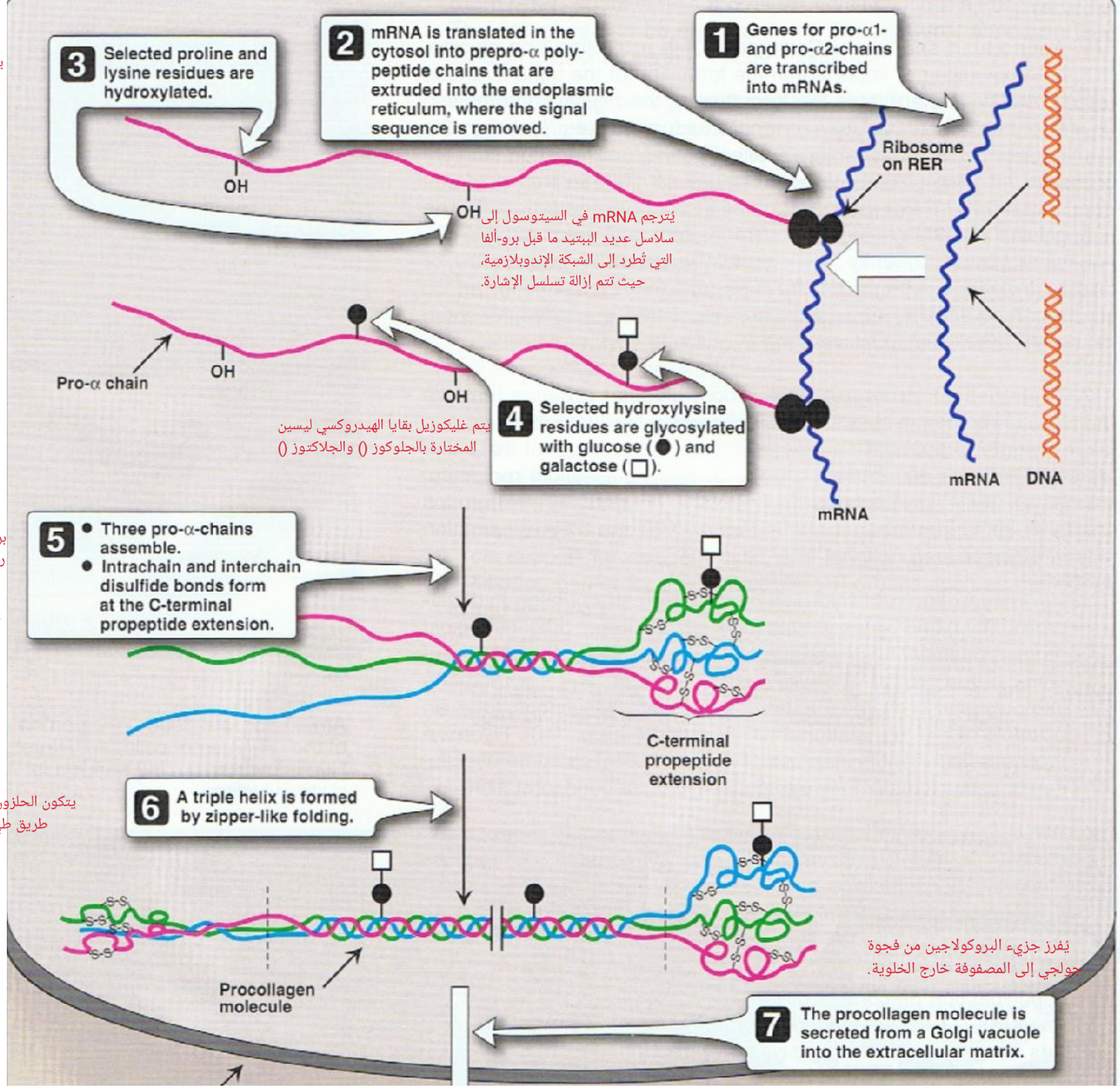
- Precursors of collagen are formed in fibroplast, secreted into the extracellular matrix after enzymatic modification, the mature collagen monomers aggregate and become crosslinked to form collagen fibrils

1. Formation of pro-α-chain تكوين سلسلة ألفا الأولية
2. Hydroxylation : performed by prolyl hydroxylase and lysyl hydroxylase, requires molecular oxygen and vitamin C.
3. Glycosylation الغلكزة
4. Assembly and secretion التجميع والإفراز
5. Extracellular cleavage of procollagen molecule
6. Formation of collagen fibrils تكوين ألياف الكولاجين.
7. Cross-link formation

الهيدروكسيل: يتم بواسطة بروليل هيدروكسيلاز وليسيل هيدروكسيلاز، ويتطلب الأكسجين الجزيئي وفيتامين سي

الانقسام خارج الخلوي لجزيء البروكولاجين.

تكوين الروابط المتشابكة



تُنسخ جينات سلاسل برو-ألفا1 وبرو-ألفا2 إلى mRNAs.

يتم هيدروكسلة بقايا البرولين و3 بقايا من الأيسين المختارة.

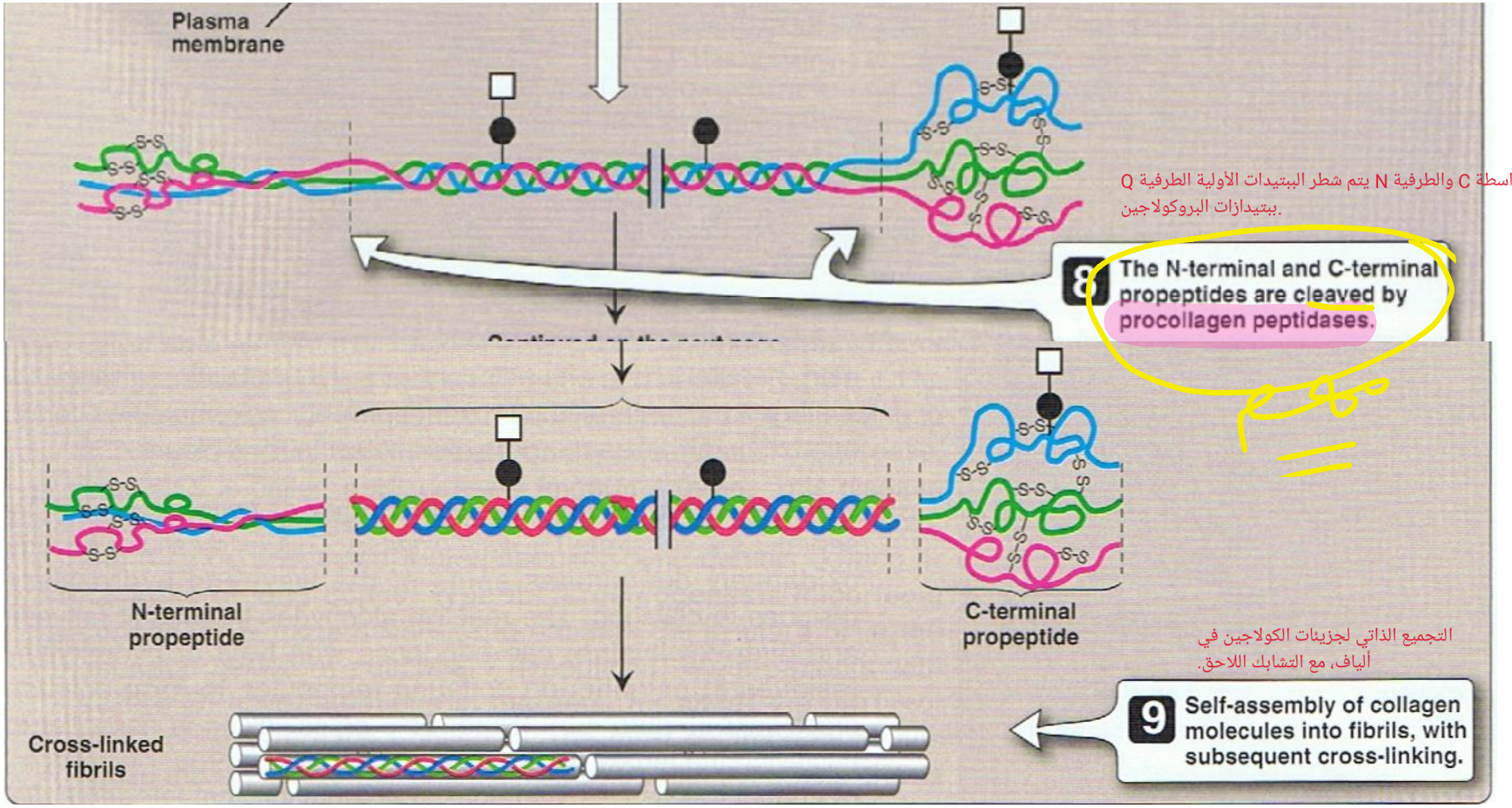
يُترجم mRNA في السيتوسول إلى سلاسل عديد الببتيد ما قبل برو-ألفا التي تُطرد إلى الشبكة الإندوبلازمية، حيث تتم إزالة تسلسل الإشارة.

يتم غليكوزيل بقايا الهيدروكسي ليسين المختارة بالجلوكوز () والجلاكتوز ()

تتجمع ثلاث برو-(-سلاسل). تتشكل روابط ثنائي الكبريتيد داخل السلسلة وبين السلاسل عند امتداد البروببتيد الطرفي C.

يتكون الحلزون الثلاثي AA عن طريق طي يشبه السحاب.

يُفرز جزيء البروكولاجين من فجوة جولجي إلى المصفوفة خارج الخلوية.



بواسطة C والطرفية N يتم شطر البيتيدات الأولية الطرفية Q
ببتيدازات البروكولاجين.

التجميع الذاتي لجزيئات الكولاجين في
ألياف، مع التشابك اللاحق.

تحلل الكولاجين

Degradation of Collagen

- Normal collagen are highly stable molecules

> الكولاجين الطبيعي جزيئات مستقرة للغاية

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

> كرد فعل للنمو أو الإصابة، يرجع تحلل الكولاجين بشكل رئيسي إلى الكولاجيناز

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

> بالنسبة للكولاجين من النوع الأول، يكون الانقسام محددًا، مما ينتج عنه ثلاثة أرباع وربع

- Further degradation to amino acids occurs by other matrix proteinases

> يحدث المزيد من التحلل إلى أحماض أمينية بواسطة بروتيازات المصفوفة الأخرى

Collagen diseases

متلازمة إهلرز-دانلوس

- Ehlers- Danlos syndrome
  - Results from a defficiency 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

> ينتج عن نقص في إنزيمات هيدروكسيلاز الليزيل أو ببتيداز البروكولاجين أو طفرة في الأحماض الأمينية للكولاجين الأول أو الثاني أو الخامس

في طفرة الكولاجين الثالث (الموجودة في الشرايين)، لا يتم إفراز الكولاجين، مما يؤدي إلى مشاكل وعائية مميتة، بالإضافة إلى جلد مطاطي ومفاصل رخوة

تكون العظم الناقص

- 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, pateints die before birth.

اضطراب وراثي، يتميز بعظام تنحني وتنكسر بسهولة

الظهر المحدب سمة شائعة للمرض

<تكون العظم الناقص المتأخر: مرحلة الرضاعة المبكرة مع كسور ثانوية لصدمة طفيفة

تكون العظم الناقص الخلقي: أكثر حدة، يموت المرضى قبل الولادة.

Elastin

> هو بروتين نسيج ضام ذو خصائص مطاطية يمكنه التمدد والانحناء في أي اتجاه عند تعرضه للإجهاد.

- 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

> يوجد في الرئة، وجدران الشرايين الكبيرة، والأربطة المرنة.

- Structure of elastin
  - Protein polymer synthesized from a precursor (tropoelastin)

بوليمر بروتيني مُصنّع من طليعة (تروبوإيلاستين)

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

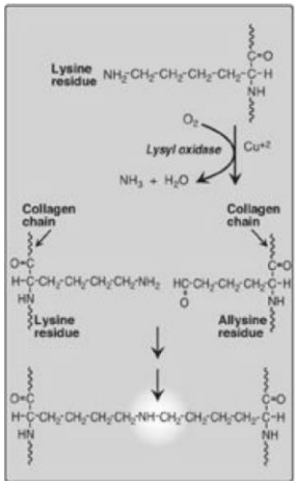
700 حمض أميني من أحماض أمينية صغيرة غير قطبية، غنية بالبرولين والليسين.

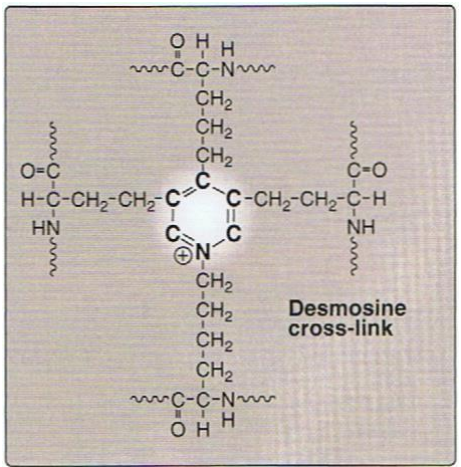
  - Secreted and deposited onto fibrillin

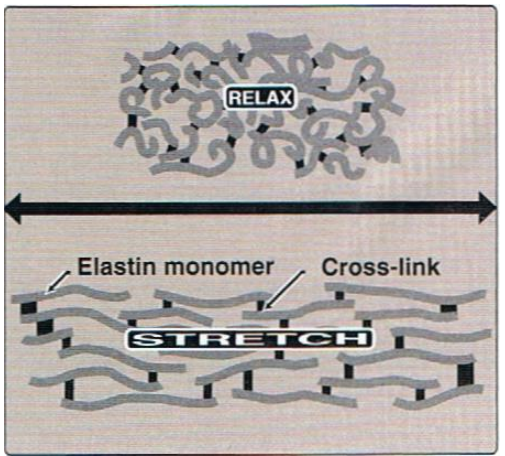
يُفرز ويُرسب على الفيبريلين

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

ينتج عن نزع الأمين التأكسدي لليسين بواسطة أكسيداز الليسين الأليسين الذي يشكل الرابطة المتصالبة للديسموسين







يثبط ألفا-1 أنتيتريبسين عادةً الإيلاستاز الذي يتم إطلاقه أثناء البلعمة بواسطة العدلات الموجودة في حويصلات الرئتين.

Elastin

> دور ألفا-1 أنتيتريبسين في تحلل الإيلاستين

- Role of α1 antitrypsine in elastin degradation
  - Produced by liver and other tissues as monocytes and alveolar macrophages

يُنتج بواسطة الكبد وأنسجة أخرى مثل الخلايا الوحيدة والبلعميات السنخية

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

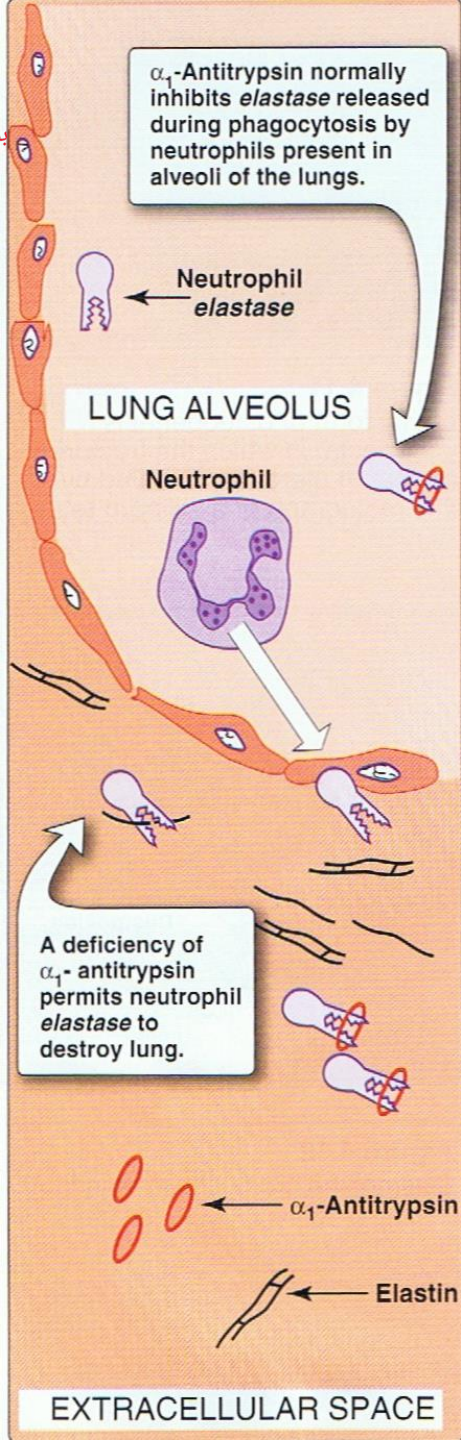
> منع لا. من الإنزيمات المحللة للبروتين بما في ذلك التربسين والإيلاستاز العدلة، مما يمنع تدهور الإيلاسين في الحويصلات الهوائية

- α1 antitrypsine defficiency

> نقص ألفا-1 أنتيتريبسين

  - In the alveoli: elastase released by activated and degenerating neutrophils is normally inhibited by α1 antitrypsin

في الحويصلات الهوائية: يتم تثبيط الإيلاستاز الذي تطلقه العدلات المنشطة والمتدهورة عادةً بواسطة ألفا-1 أنتيتريبسين



α1 antitrypsine deficiency

> توجد طفرات مختلفة معروفة، ولكن طفرة قاعدة بيورين واحدة (GAG -AAG) تؤدي إلى استبدال الليسين بحمض الجلوتاميك في الموضع 342 من البروتين هي الأكثر انتشارًا سريريًا

- 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

- An individual must inherit two abnormal α1-AT alleles to be at risk for the development of emphysema. In a heterozygote, lung produces α1-AT sufficient to protect the alveoli from damage

يجب أن يرث الفرد أليلين غير طبيعيين من α1-AT ليكون معرضًا لخطر الإصابة بانتفاخ الرئة. في حالة التغاير الزيجوتي، تنتج الرئة α1-AT بكمية كافية لحماية الحويصلات الهوائية من التلف

- A specific α1-AT methionine is required for the binding of the inhibitor to its target proteases.

يتطلب ارتباط المثبط بالبروتيازات المستهدفة وجود ميثيونين محدد في ألفا-1-أنتيتريبسين (α1-AT).

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

يؤدي التدخين إلى أكسدة وتعطيل بقايا الميثيونين، مما يجعل المثبط غير قادر على تحييد الإيلاستاز.

وبالتالي، فإن المدخنين الذين يعانون من نقص A1-AT لديهم معدل مرتفع جدًا لتدمير الرئة ومعدل البقاء على قيد الحياة أقل من غير المدخنين الذين يعانون من النقص.

  - Smokers with α1-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 α1-AT

يمكن عكس نقص مثبط الإيلاستاز عن طريق الحقن الوريدي الأسبوعي لـ a1-AT