لجان الدفعات

BIOCHEMISTRY

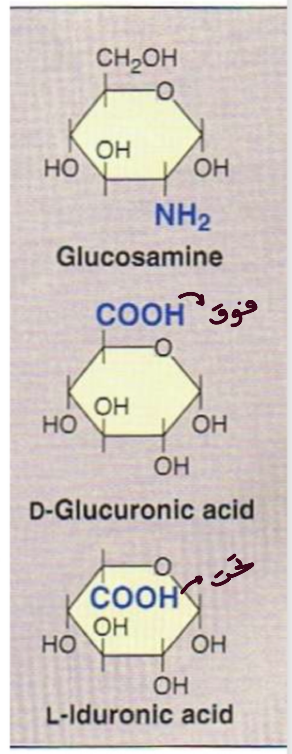
MORPHINE ACADEMY

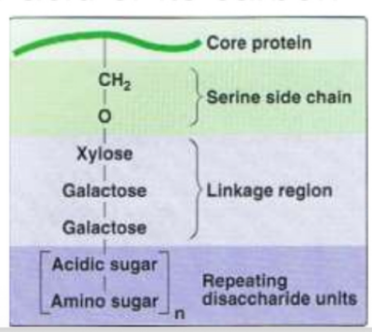
By Maryam Alhasan

MORPHINE ACADEMY

Glycosaminoglycans

- Are long, negatively charged, unbranched, heteropolysaccharide chains generally composed of a repeating disaccharide unit [acidic sugar-amino sugar]n
- The amino sugar is either D-glucosamine or D-galactosamine in which the amino group is usually acetylated, thus eliminating its positive charge
- The amino sugar may also be sulfated on carbon 4 or 6 or on a nonacetylated nitrogen.
- The acidic sugar is either D-glucuronic acid or its carbon-5 epimer, L-iduronic acid.





نيجي لsugars بس نوع تاني من الsugars هدول بدخلوا بالstructure تبع الخلية يعني جزء من الخلية ، لما بصنع بتنقسم الخلية بتتشكل خلية جديدة فمنصنع هدول الglycosaminoglycans معهم

وهو بلزق الخلايا مع بعض ،وممكن يعطيني as mucous اللي هو بسحب مي وسوائل وبرطب، وبعمل trapping للاشياء اذا دخل غبرة دخل بكتيريا ، وممكن نلاقيه بالintestine بمنع انه intestine تلزق على بعضها يعني بتكون فاضية فش فيها اكل فممكن تلزق

الglycosaminoglycans همه عبارة long يعني بحدود الالف واكتر , negatively charged, وunbranded يعني linear,و التركيبة تبعته بتكون من disaccharide unit مكررة وهاي الdisaccharide unit هي عبارة عن acid sugar و amino sugar
هلا رح نفكر انه وحدة موجب ووحدة سالب فهو متعادل بس فعليا لا ، لانه الamino sugar بكون عادة عليه N acetyl يعني acetylated وبالتالي الamino اللي كان عليها لازم تكون positive charge لما يصير عليها acetyl group بتصير neutral ما عليها charge فضل الacid لحاله ، كمان شغلة انه هاي الamino group اللي مرات N acetylated ومرات مش N acetylated بكون عليها sulfate وحدة تنتين ومرات ٣ والSO4 sulfate الcharge اللي عليه negative معناته حتى لو ما راحت الpositive charge عن الamino group الsulfate الموجودة عليه رح تخليه negatively charged وبصير كله negatively charged

ما في عليهم branches همه linear ، طبعا عشان ابنيه لازم يكون عندي core protein زي اساس ، وين في عندي serine عليها OH منبلش نبني بالsugars تبعتنا ، هلا عشان ابني اي واحد من sugars مثلا glucuronic acid مع N acetylgalactosamine اول اشي في عندي لازم linkage chain الlinkage chain اول وحدة اللي هي مربوطة مباشرة مع الserine عبارة عن 3 sugar residues اللي همه galactose,galactose, xylose هايي linkage region, بعدين في عندي glycuronic acid وN acetylgalactosaminee ببلش اضيف كل وحدة وبضل اعيد واكرر ، بصير شكله زي brush

المكونات حكينا عنا acid sugar وamino sugar هلا الacid sugar بس ٢ في وعبارة عن جلوكوز بعملهم عملية oxidation فالجلوكوز بس اعمله oxidation بتحول لglucuronic acid , بعدين لما بحضر glucuronic acid اذا بدي احضر التاني اللي هو الiduronic acid بس بعمله isomerisation بisomeraze enzyme ، بالنسبة لglucosamines بجيب جلوكوز وبنقل عليها amino group من glutamine فاخدت OH من sugar حطيتها لglutamine فبصير glutamate واخدت NH2 حطيتها على sugar فبتحول لglucosamine , وgalactose لgalactosamine وبعدين بصير اضافة acetyl group

Glycosaminoglycans (GAG)

- These compounds bind large amounts of water, thereby producing the gel-like matrix that forms the basis of the body's ground substance.
- The viscous, lubricating properties of mucous secretions are also caused by the presence of glycosaminoglycans, which led to the original naming of these compounds as **mucopolysaccharides**.
- As essential components of cell surfaces, GAGs play an important role in **mediating cell-cell signaling** and **adhesion**

قدرتهم على انهم يربطو الwater بتكون عالية جدا as a polysaccharide فبشكلو gel like matrix موجود عنا بعدة اماكن

وحكينا انه هدول الmucopolysaccharides اللي بكون الهم viscose lubricating properties فبال intestine بكون الهم lubricating properties بال respiratory كمان بكون عنا viscous mucous وبالتالي بربط البكتيريا او بسحب البكتيريا او الdust اذا دخل عالدم

كمان الmediating cell-cell signaling حكينا على سطح الخلية انه ممكن يربط الخلايا ببعض وممكن signaling من خلية لخلية adhesion وsignaling between cells

فهاي كلها وظائف الglycosaminoglycans

Classes of GAGs

- There are six major classes of glycosaminoglycans, including:
  - chondroitin 4- and 6-sulfates
  - keratan sulfate
  - dermatan sulfate
  - Heparin
  - heparan sulfate
  - hyaluronic acid.
- All of the GAGs, except hyaluronic acid, are found covalently attached to protein, forming proteoglycan monomers, which consist of a core protein to which the linear GAG chains are covalently attached
- The proteoglycan monomers associate with a molecule of hyaluronic acid to form proteoglycan aggregates.

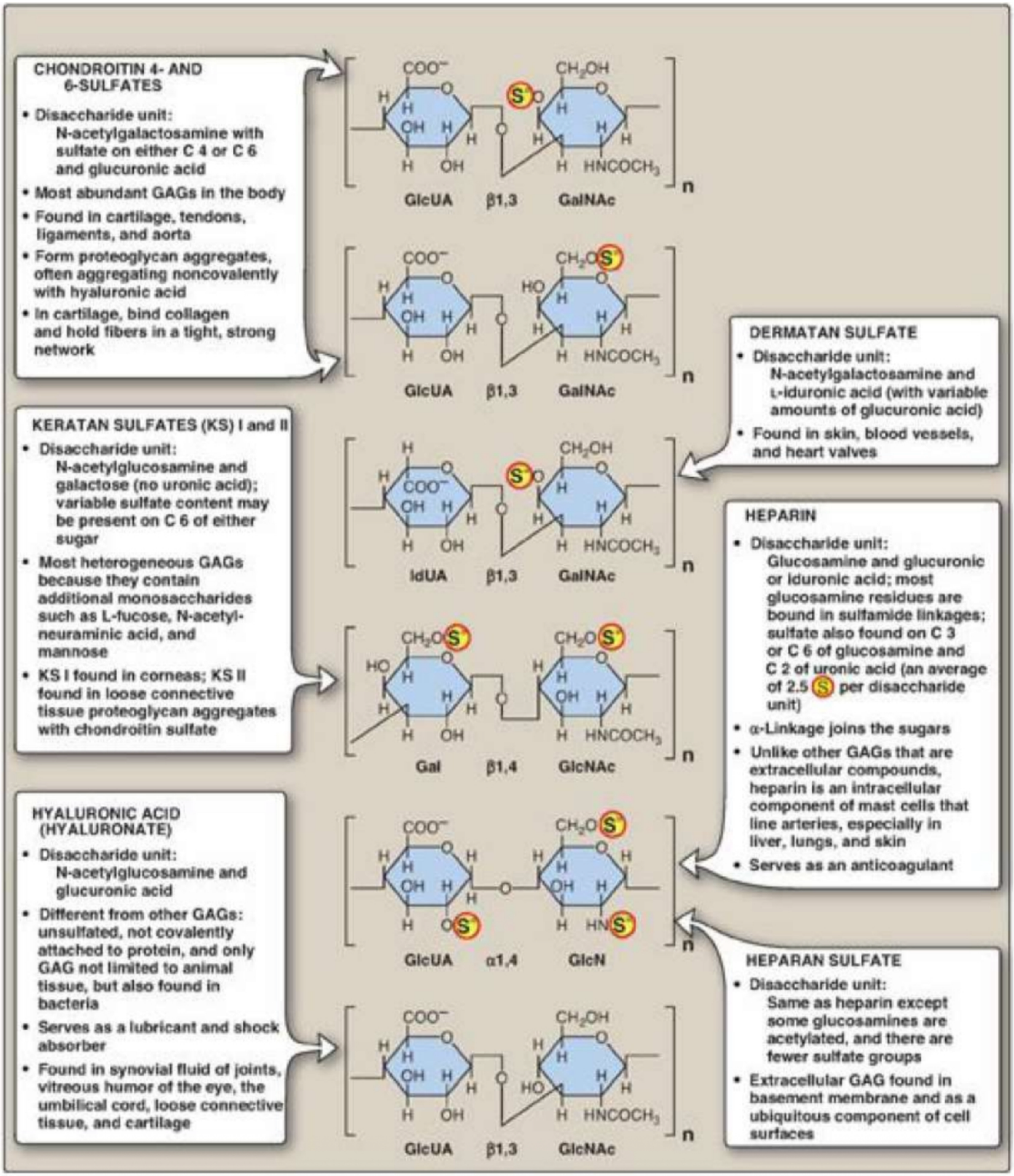
الclasses في عندي major classes 6 اللي همه chondroitin في منه 4 و6 , وعنا keratan, dermatan , heparin, heparan, hyaluronic acid

كل GAGs باستثناء الhyaluronic acid مرتبطين بcore protein covalently بينما hyaluronic acid رابط بcore protein بس مش covalently عامل H bond و ionic bond وهاي الاشياء بس مش serine والاشياء هاي

حكينا انه في كمان نسبة منهم الchondroitin بكون عشكل aggregates مرتبط معhyaluronic acid الhyaluronic acid الوحيد اللي ما عليه sulfate يعني nonsulfated

- بدنا نشوف كل واحد ايش الميزة تبعته ، ونعرف الفروقات بينهم

- اول شي نوع الرابطة كلهم beta1,3 ما عدا heparin,heparan رابطتهم alpha1,4
- كلهم عليهم sulfate ما عدا الhyaluronic acid ما عليه sulfate
- كلهم موجودين على سطح الخلية extracellular matrix ما عدا heparin هو intracellular
- كلهم فيهم acid sugar وamino sugar ما عدا الkeratan هو ما عنده acid sugar عنده galactose sugar بداله
- الاشياء التانية كلها glucuronic acid ما عدا dermatan فيه iduronic acid (الوحيد اللي فيه iduronic acid هو dermatan)



- نحكي عن كل واحد لحال هلا

- الchondroitin هو اكتر اشي منلاقيه موجود most abundant وعادة بكون مرتبط مع الكولاجين يعني وين في كولاجين بتلاقيه معاه حاطين chondroitin ، بنوجد على شكل aggregates وقلنا بكون رابط على الhyaluronic acid وبعطي قوة و support لهاي النوع من الخلايا يعني بكون tightly bond في كولاجين وبعطيها support اضافي ، وحكينا تركيبته اللي هو glucuronic acid و N acetylgalactosamine ، ممكن تكون الsulfate عرقم 4 او 6

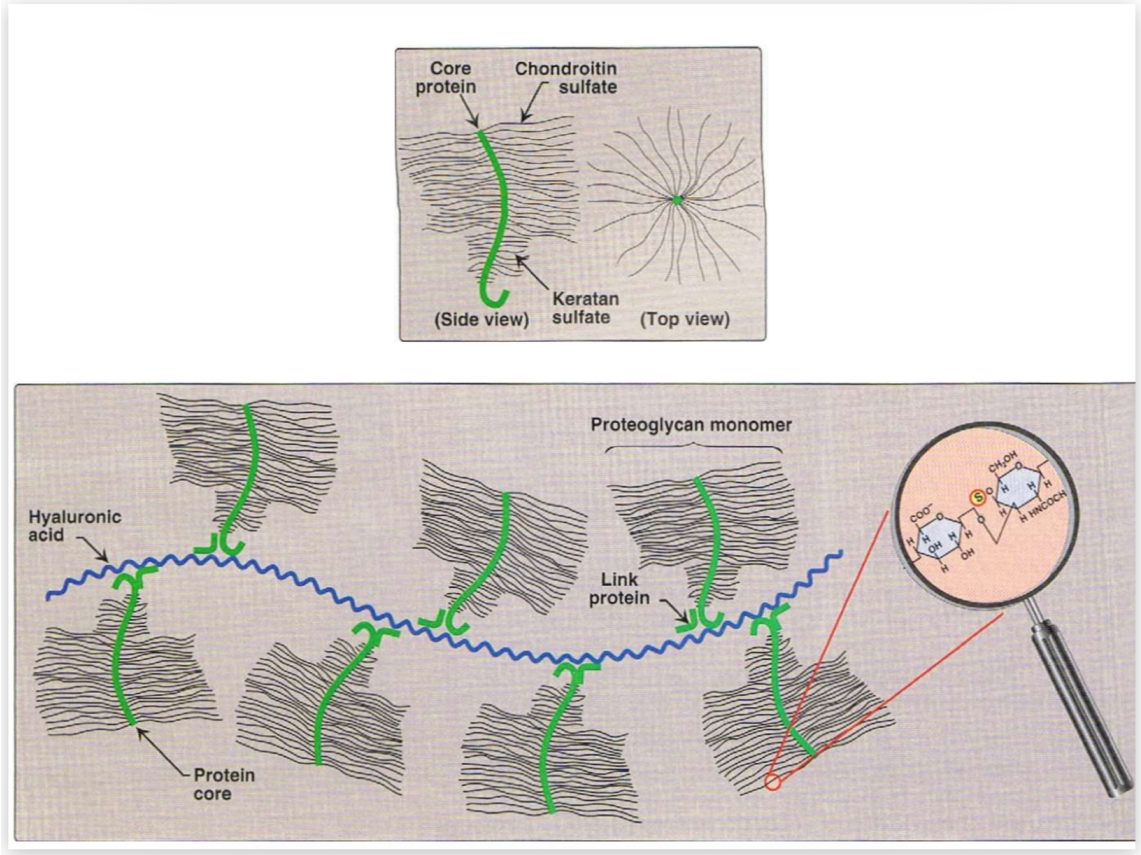
- الdermatan قلنا هي الوحيدة mainly اللي فيها iduronic acid مع N acetylgalactosamine

- الkeratan قلنا ما فيه acid sugar فيه galactose وN acetylglucosamine والرابطة beta ، طبعا هو heterogeneous وفي عنده مواد تانية ممكن انها تدخل بالتركيبة فممكن نلاقي fucose او N acetyl neuraminic acid او mannose ففي عندي اكتر من شغلة heterogeneous in structure ، موجود بالcornea و loose connective tissue وas aggregates وكمان مربوط مع chondroitin فهاد اسمه keratan sulfate

- الheparin هو glucosamine وglucuronic acid وبعض الاحيان ممكن يكون في شوي iduronic acid بس mainly هو glucuronic acid ، هاد اللي هو highly sulfated عملية الsulfation اعلى بكتير من الheparan , هو الوحيد intracellular الباقي كله extracellular،والوحيد اللي الfunction تبعه مش mucopolysaccharides يعني مش بس انه وظيفته mucous واعمل adhesion وهيك لا .. هو بشتغل as antocoagulant يعني بس الواحد يتعرض لجلطة ونقلوه عطول عالمستشفى اذا بدك تعطيه anticoagulant زي warfarin فهاد بده من ٣ ل٥ ايام حتى يبلش فشو بدي اشي اسرع اللي هو الheparin بنعطى على طول infusion وبنعطى بنفس الوقت wafarin بستنى عليه ٣ ل٥ ايام هاي الفترة طول الوقت بكون بعطيه heparin لحد ما اطلعه من المستشفى بطلعه بwarfarin , الheparin بكون موجود على الblood vessels اللي بتغذي الlarge organs مثل liver,lungs ,skin وقلنا الوحيد اللي intracellular ، الsulfate هون من 2 ل3 يعني بحدود 2.5 لكل disaccharide يعني في وحدة عليها 3 ووحدة عليها 2

- الheparan نفس التركيبة ولكن نسبة الsulfation تبعه اقل , وحكينا انه extracellular ومنلاقيه موجود بالbasement membrane كcomponent علىcell surface

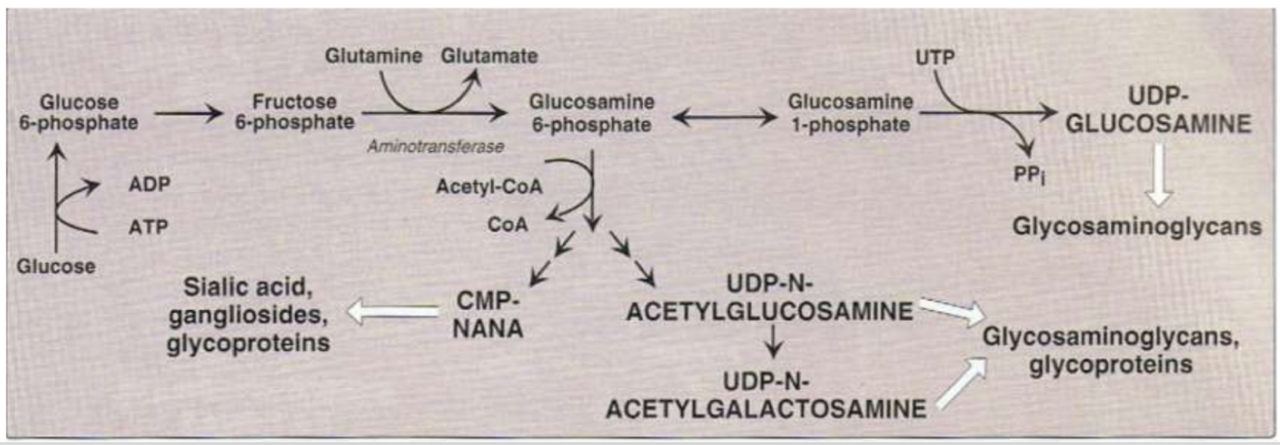
- الhyaluronic acid مش بس موجود بالanimals and human في عندي فيmany many organisms بالكتيريا منلاقيه وبأكتر من مكان ممكن انه نلاقي hyaluronic acid موجود ، الوحيد اللي unsulfated ما عليه sulfate نهائيا ، وقلنا انه not covalently attached to proteins كلهم مربوطين بcore protein covalently تبعم ما عدا هاد not covalent bond ، وقلنا انه موجود بother organisms وبشتغل as lubricant وshock absorber ، منلاقيه بالsynovial fluid of joints و vitreous humor of the eye كان هناك في كولاجين كمان في collagen وبالumbilical cord الحبل السري وloose connective tissue و cartilage, طبعا اله different sizes في low molecular weight و high وmedium ، نفس الشي heparin اله different sizes عشان هيك ما في اشي ثابت منه وعشان هيك الdose عندي مش واضحة



حكينا عن الstructure وقلنا انه بتكون من core protein وبعدين الpolysaccharide بهاد الشكل وقلنا شكلها من فوق زي الbrush تبع test tube وحكينا عن chondroitin انه بكون مرتبط مع hyaluronic acid وهيnon covalent bond ولكن core protein رابطلي chondroitin molecules بcovalent bond وبكون aggregates اكتر من وحدة

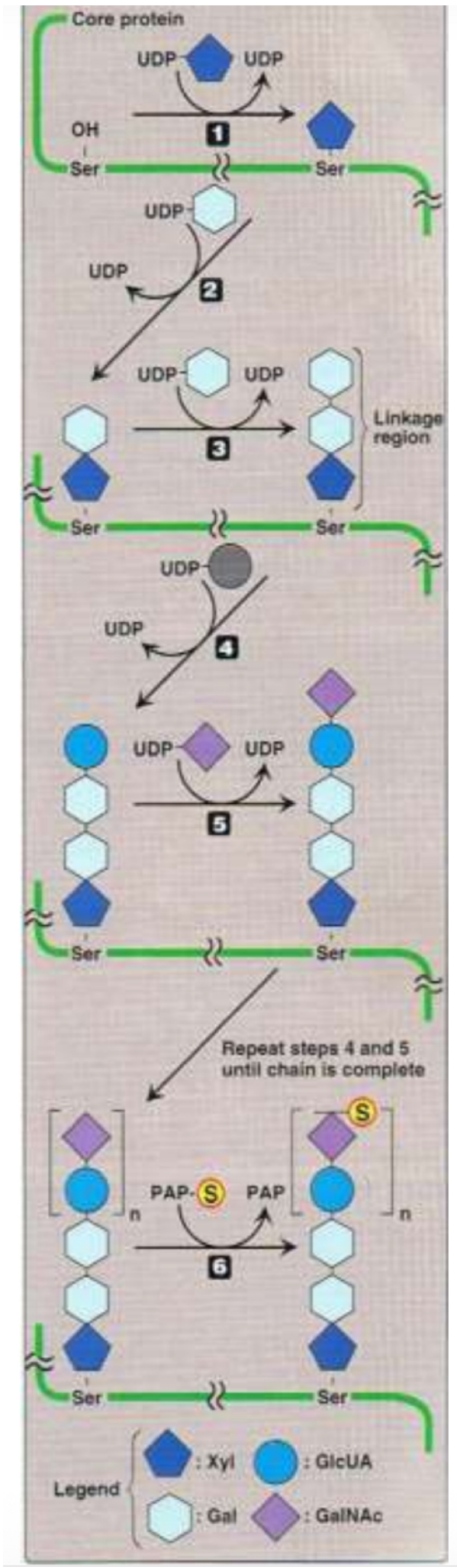
Synthesis of Glycosaminoglycans

- GAGs are synthesized in the endoplasmic reticulum and the Golgi
- The polysaccharide chains are elongated by the sequential addition of alternating acidic and amino sugars, donated by their UDP-derivatives
- The last step in synthesis is sulfation of some of the amino sugars. The source of the sulfate is 3'- phosphoadenosyl-5'-phosphosulfate.



عملية الsynthesis للglycosaminoglycans بما انه انا رح اعملهم secretion على سطح الخلية معناها انا ما بلزمني بس ribosomes و endoplasmic reticulum بلزمني كمان golgi , اي شي بده secretion لبرا او secretion عسطح الخلية لازمني Golgi apparatus, طبعا الpolysaccharides بهاي الحالة are added sequentially يعني بصنع الcore protein بعدين ببلش اضيف عليه sugar حبة حبة والعملية سريعة جدا بتكون ، حكينا انه اول اشي acidic sugar لازم يتحضر يعني لازم احضر glucuronic acid واحضر glucosamine اوN acetylglucosamine او galactosamine .. والخطوة اللي وراها لازم اعمله activation الactivation للsugars عشان تنضاف بتنعمل بUDP derivatives بضيف عليها UTP بتصير UDP glucose,UDP glucuronic acid,UDP galactose.. لازم يكون عليها UDP عشان تنضاف ، عملية اضافة الsulfate بتنضاف من phosphoadenosyl phosphosulfate وهاي منختصرها PAPS فالsulfate بتنضاف من الPAPS

- اول شي الglucose بحوله لglucose 6 phosphate بعدين بعمله isomerization لfructose 6 phosphate بعدين بدي اضيف glucosamine بدي احط عليه amine فشو بسوي ؟ الglutamine بحوله لglutamate والamino group بحطها على الglucose فبتحول لglucosamine 6 phosphate بعد هيك هلا بضيف عليه UDP فالglucosamine زي ما هو بدي احط عليه بس UDP فبنقل الphosphate من رقم 6 لرقم 1 وبعدين بضيف الUTP ، الUTP وفي عندي already وحدة phosphate فصاروا triphosphate و one phosphate فصاروا 4 ولما بشيل 2 بضل عنا 2 صارت عنا uridine diphosphate مع glucosamine هيك جاهزة ،
- هلا لنفرض انا ما بدي glucosamine بدي N acetyl glucosamine فبضيفها من الacetyl CoA بتنكسر الCoA والacetyl بتنضاف للنيتروجين فبصير عندي N acetylglucosamine وبرجع مرا تانية بحط عليها UTP عشان احولها ل UDP N acetylglucosamine , عشان احول من glucose لgalactose في عنا isomerase enzyme بنقلي ياه وبحوله لgalactose والمهم هلا خلص صار جاهز عندي كل الmolecules اللي انا بدي ياها عشكل UDP sugar

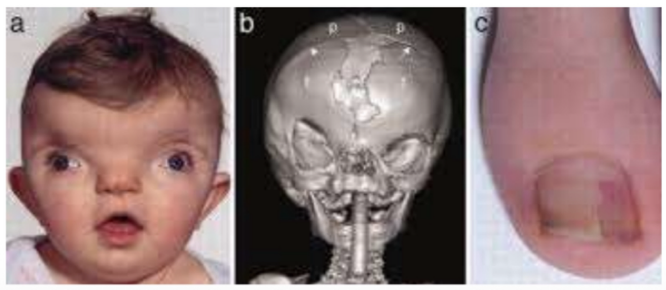


شرح هاي الصورة

- عملية الاضافة شايفين انه اول شي عن بصنع الcore protein، على OH تاع الserine منبلش نضيف linkage region اللي هو xylose,galactose,galactose الxylose اللي هو الشكل الخماسي ، الاضافة اللي وراها بضيف acit sugar بعدين acit، amino sugar sugar,amino sugar..... وهيك بتضلها العملية مستمرة لحد n من المرات ممكن اكتر من الف المهم انه عدد كتير كبير منهم ، هلا الخطوة الاخيرة ببلش نعملهم عملية sulfation احنا قلنا انه الخمسة groups هدلاك بس الhyaluronic acid مش sulfated الباقي كله sulfated ، من الPAPS هو اللي بضيف sulfate عليها ببلش اعمل sulfation اله وهيك بكون صنعت glycosaminoglycan

Mucopolysaccharidosis

- Glycosaminoglycans are degraded by lysosomal hydrolases. They are first broken down to oligosaccharides, which are degraded sequentially from the non-reducing end of each chain
- A deficiency of one of the hydrolases results in a mucopoly-saccharidosis.
- These are hereditary disorders in which glycosaminoglycans accumulate in tissues, causing symptoms such as skeletal and extracellular matrix deformities, and mental retardation
- Examples of these genetic diseases include Hunter and Hurler syndromes



كيف بدي اكسره ؟ حكينا انه العملية كلها هاي منعملها بالendoplasmic reticulum بعدين بوديها عالgolgi وبعمله secretion عسطح الخلية بالextracellular matrix ، هلا عشان اكسره يعني خلص ماتت الخلية كمان هاد لازم يتكسر فبنعمله phagocytosis بتبلعه الخلية لجوا بصير عندي vesicles بربطها او بعملها coalescence مع vesicles تاع lysosomes ، بتحتوي lysosomal vesicles على hydrolases والhydrolases enzymes هي اللي بتتكفل بالعملية كلها فبترجع تكسرلي الmucopolysaccharides ،

اذا صار عندي اي defect بالhydrolases اي deficiency فيهم فال mucopolysaccharides حيصيرلها accumulation رح تبلش تتراكم داخل الخلية ، داخل اي خلية ؟ حكينا انها موجودة بالعظام بالcartilage بالconnective tissue بالjoints فمعناها الواحد رح يصير عنده عضام مش منتظمة فيها deformities بالskeletal muscles بالskeleton بالextracellular matrix وضيفو عليها mental retardation تخلف عقلي ، طبعا زي ما قلنا هو genetic disease من اشهرهم hunter and hurler syndromes

Glycoproteins

- Glycoproteins are proteins to which oligosaccharides are covalently attached.
- They differ from the proteoglycans in that the length of the glycoprotein's **carbohydrate chain is relatively short** (usually two to ten sugar residues long, although they can be longer)
- The carbohydrates of glycoproteins **do not have serial repeats** as do glycosaminoglycans.

- الglycoproteins في عندي شغلتين حكينا في عنا اشي اسمه proteoglycan يعني الجلوكوز او sugars
الcarbohydrate هو الكبير و البروتين صغير اللي همه الglucosaminglycans حكينا عنهم كانو الsugar الكبير والبروتين اللي بالنص كتير صغير مقارنة بالكربوهيدرات ، بالمقابل عنا glycoproteins يعني الmajor هو الprotein عليه شوي sugar من فوق ,
هلا احنا حكينا انه في حالة glycoproteins اول خاصية انه carbohydrate chains are relatively short يعني ما عندي sequence كتير كبير من الsugars وهو ما اله sequence محدد يعني لما كنا نحكي عن glucosamineglycan كنا نحكي glucuronic acid و galactosamine ومكررين في sequence مكررة ، بينما هدول لا منلاقيه عليه glucose من هون ومن هون galactose و هونmannose وهيك يعني بكون عشوائي لكن هو نفسه مكرر كل مرة فكل glycoprotein بدي اصنعه بصنعه بنفس الsequence ، وهاد بدل انه الجينات بتلعب دور مهم فيه

- وحكينا انهم عادة بكونو membrane bound والهم وظائف كتير

- منها surface recognition يعني انا لما بحكي عن خلية pancreatic او خلية hepatic ، لما بقول شخص صار معه hepatitis هاد الفيروس كيف اندل عالliver cells؟ في بروتين glycoprotein عمل recognition لهاي الخلايا انها hepatic cells

- وcell surface antigenicity زي كيف الblood grouping انه يكون عندك antigen هاي معناها قدرتك على انك تقبل دم من برا بantigen مختلف ممكن يكون في مشكلة
  - الدم ABO مثلا حد دمه B بقدر يوخد يا من حاله او من O اما من AB لا و A لا

- حكينا ممكن يكون as component of extracellular matrix بالmucin بالgi بالurogenital وكمان بالrespiratory

- حكينا انه globular proteins الموجودة عندي بالplasma الplasma proteins حكينا عنها سابقا اغلبها are glycoproteins

Function of glycoproteins

- Membrane-bound glycoproteins participate in a broad range of cellular phenomena, including:
  - Cell surface recognition (by other cells, hormones, viruses)
  - Cell surface antigenicity (such as the blood group antigens)
  - As components of the extracellular matrix and of the mucins of the gastrointestinal and urogenital tracts, where they act as protective biologic lubricants.
  - Almost all of the globular proteins present in human plasma are glycoproteins.

Synthesis of Glycoproteins

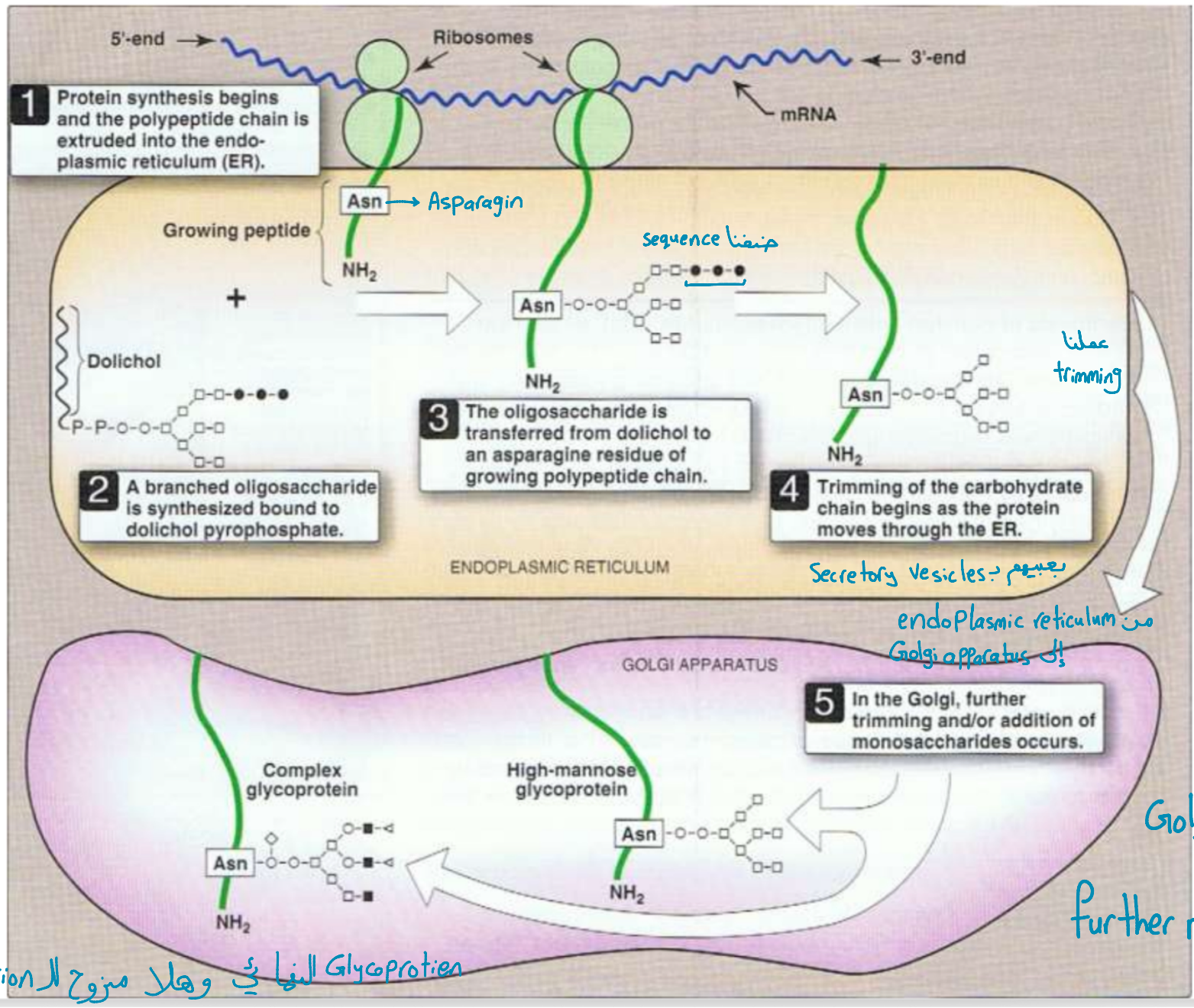
- Glycoproteins are synthesized in the endoplasmic reticulum and the Golgi.
- The precursors of the carbohydrate components of glycoproteins are sugar nucleotides.
- O-linked glycoproteins are synthesized by the sequential transfer of sugars from their nucleotide carriers to the protein
- N-linked glycoproteins contain varying amounts of mannose. They are synthesized by the transfer of a pre-formed oligosaccharide from its membrane lipid carrier, **dolichol**, to the protein
- They also require **dolichol**, an intermediate carrier of the growing oligosaccharide chain.

عملية التصنيع، التصنيع قلنا بما انه انا لازم اعملهم secretion outside the cell معناها بلزمني Golgi apparatus فالglycoproteins بتتصنع بالrough endoplasmic reticulum و بالGolgi apparatus بتروح لهناك بصيرلها secretion وبعد هيك it will be secreted to outside the cell or surface of the cell

- هلا عشان اركبهم لازم اعمل activation للsugar عشان انا بدي اضل اضيف protein للsugar فبعمل activation كيف؟ حكينا عنه UDP sugar فبضيف UTP حتى احوله ل UDP sugar

- عنا نوعين من glycoproteins عنا O-linked و N-linked
- الO-linked بفرق عن N-linked انه الO-linked اصلا انا بصنع البروتين يعني بروح عالribosomes وmRNA بدخل بصنعلي البروتين كله ووين في عندي serine عليها OH بضيف عليها sugar زي glucose,galactose... حسب الsequence ، فببلش يضيف وحدة وحدة لحد ما نخلص اضافة الكل
- بينما الN-linked بضيفهم عجنب بصنع الglyco part لحاله البروتين لحاله بعدين بجيب هاد بحطه عهاد فالN-linked على ايش بصنعه ؟ في عنا على الmembrane bound في molecule اسمه dolichol مرتبط على الendoplasmic reticulum membrane طبعا pyrophosphate يعني 2 phosphates بكونو رابطين بعد هيك ببلش اضيف الsugar شو ما كان الsugar يعني glucose,galactose,mannose... بضيف الsequence اللي بدي ياه بعدين بقصه كله عند dolichol وبضيفه للبروتين فبصير عندي glycoprotein

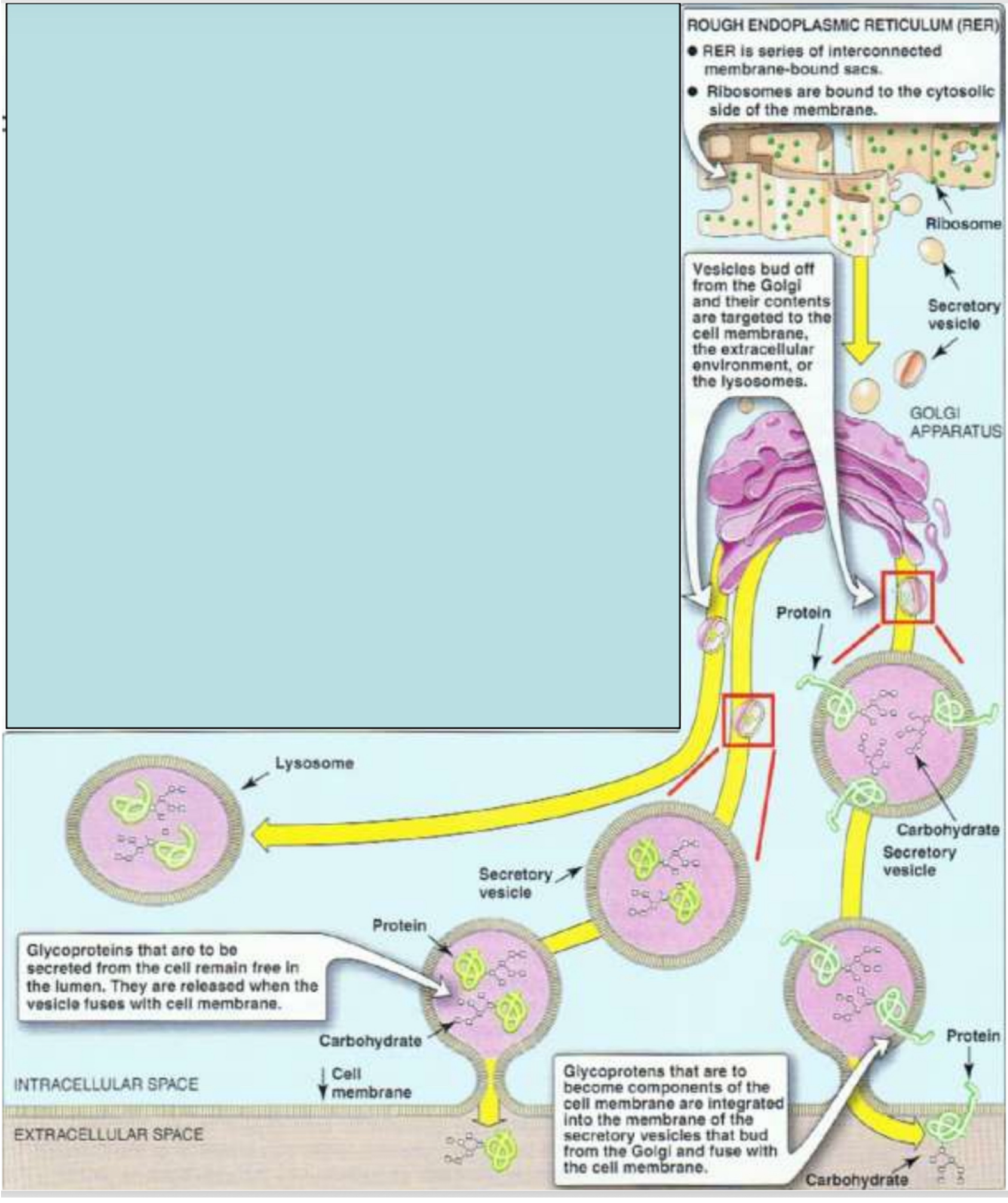
Synthesis of N-linked glycoproteins.



- هلا secretory vesicles الهم ٣ مصائر ، يا اما هاد البروتين عبارة عن surface protein لما حكينا عن recognition و antigenicity بدي اوديه عالsurface فالترتيب تبعه بكون هو الاشي اللي لازم يكون عالsurface والpart اللي دايب بالمي بكون جوا الCytosol ، هلا هاد رح يكون مقابل للدم من برا لما بيجي بعمل زي coalescence وبترتبط بالmembrane وبنفرد وبكون part الglyco لبرا ، هاد اول شي

- التاني انه انا بدي افرزه لبرا اصلا فمنعبيه بالvesicles بكون طبيعته دايب لانه بدي اوديه عالدم فلازم يكون دايب مش مربوط مع membrane لازم يكون hydrophilic فبكون جوا cytosol للvesicle وبعد هيك بصير coalescence للmembranes مع بعض وهاد بضل طالع لبرا والplasma proteins بتروح للblood بتنفرز من liver بتضل رايحة عالدم

- النوع التالت ، هاي الvesicle عندي ياها secretory vesicle لازم احولها لlysosomal vesicle, هلا لما الخلية تموت رح يعملي degradation فبصير phagocytosis بنبلع جوا بترتبط مع lysosomal vesicle بصير هو و الlysosomes او hydrolases مع بعض فببلشو يكسرو ، هاي لما عمره يخلص يعني half life اله بكون انتهى فمنعمله degradation



- لو كان عندي اي مشكلة بعملية تصنيع هاي الlysosomes لو هاي الlysosomes كانت defected فبصير عنا oligosaccharidosis يعني ما في عندي انزيم يكسسر فببلش يتراكم فبعملي مشاكل صحية ، وهاي المشكلة جينية بتكون من الولادة وراثية فبصير عندهم glycoprotein storage disease

- الI-CELL disease ، كل مشكلته انه احنا بما نبلش بدنا نصنع هاد الglycoprotein انا في عندي على الasparagine بالN-linked protein oligosaccharide في عندي هون mannose هاد الmannose عشان انقل من endoplasmic reticulum لGolgi لازم اعملها phosphorylation ، فأول اشي بعملها phosphorylation مجرد ما صارله phosphorylation في عندي receptor على سطح الvesicle بحولي ياها من sis Golgi الى trans Golgi هاد الوضع الطبيعي ، هلا هاد الtrans Golgi بتحول لtransport vesicle بعديها ل lysosomal vesicle وبكون اشتغل عندي as hydrolase enzyme وهاد الوضع العادي

- هلا كل الموضوع تبعه انه عملية phosphorylation هاي الenzyme اللي بعمله phosphorylation بكون defected بالتالي ما صارله phosphorylation فما بعمل الاشياء الي حكيناها .. الconsequences اله رح تعمل skeletal abnormalities و restricted joint movement وكمان coarse facial features بكون كلشي عنده وجهو كله كبير و severe psychomotor impairment الحركة عنده فيها مشكلة مش منتظمة بموت عادة بعمر ٨ سنوات وهو مرض وراثي

Lysosomal degradation of glycoproteins

- A deficiency in the phosphorylation of mannose residues in N-linked glycoprotein pre-enzymes destined for the lysosomes results in **I-cell disease**
- Glycoproteins are degraded in lysosomes by acid hydrolases
- A deficiency of one of these enzymes results in a glycoprotein storage disease (**oligosaccharidosis**), resulting in accumulation of partially degraded structures in the lysosome