سلاسل كربوهيدرات طويلة جدًا موجودة في الجسم.

Glycosaminoglycans

polysaccharide

Complex carbohydrates (nucleic acid, glycoproteins, glycolipids)

Glyco = سكر / كربوهيدرات
Amino = فيه مجموعة امين (NH_2) "يعني "سكر أميني
Glycans = سلاسل سكريات طويلة

Unbranched
negatively charged
heteropolysaccharides

Disaccharide

Amino sugar
- D-glucosamine.
- D-galactosamine.

Acidic sugar
- D-glucuronic acid.
- L-iduronic acid.

Glycosaminoglycans

هي سلاسل طويلة، غير متفرعة، ومشحونة شحنة سالبة، من عديدات السكاريد غير المتجانسة (Heteropolysaccharides)، وتتكوّن غالبًا من وحدة ثنائية سكر متكررة:
[سكر حمضي – سكر أميني]$_n$

- Are long, negatively charged, unbranched, heteropolysaccharide chains generally composed of a repeating disaccharide unit [acidic sugar-amino sugar]n

السكر الأميني يكون إمّا D-glucosamine أو D-galactosamine
في السكر الأميني، مجموعة الأمين (NH_2) غالبًا تكون مأسْتلة (Acetylated)، وهذا يؤدي إلى إزالة الشحنة الموجبة عنها.

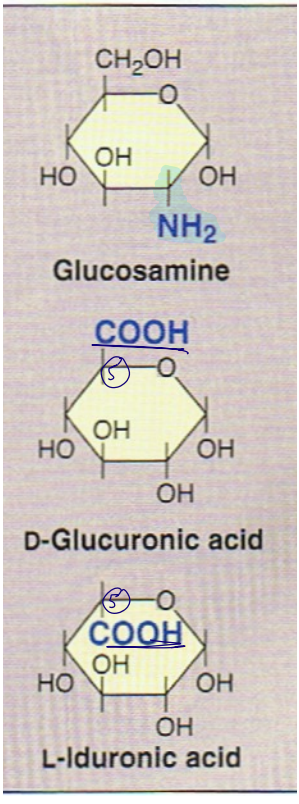
- The amino sugar is either D-glucosamine or D-galactosamine in which the amino group is usually acetylated, thus eliminating its positive charge

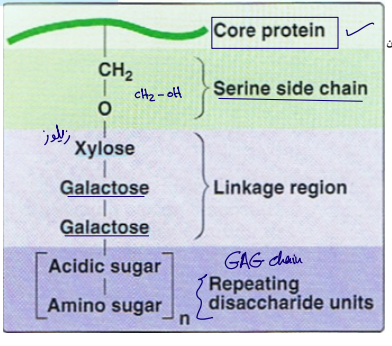
السكر الأميني قد يكون أيضًا مُسلفت (Sulfated) على:
الكربون رقم 4 أو الكربون رقم 6 أو على النيتروجين (إذا لم يكن مأستل).

- 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.

السكر الحمضي يكون إمّا:
D-glucuronic acid أو L-iduronic acid
(وهو الشكل الإبيمري عند الكربون رقم 5 من الغلوكورونيك أسيد).





الصورة هاي بتشرح تركيب الـ Proteoglycan وكيف الـ GAG برتبط بالبروتين

NH_2 لوحدها → Basic
NH_2 بجانب Carbonyl → Neutral
NH_2 بين كربونيلين → acidic

Glycosaminoglycans (GAG)

هذه المركّبات ترتبط بكميات كبيرة من الماء، وبذلك تُكوّن مادة/مصفوفة تشبه الجل (الجلّية)، وهي التي تشكّل الأساس لما يُسمّى المادة الأساسية في الجسم (Ground substance).

لأن الـ GAGs سالبة الشحنة بشدة، تجذب الأيونات الموجبة (*Na⁺, K) ← يسحب هذا الماء بالأسموزية ← يكوّن المادة الأساسية للنسيج الضام ← يمنح الأنسجة طابعها الهلامي والمرن.

- These compounds bind large amounts of water, thereby producing the gel-like matrix that forms the basis of the body's ground substance.

الخواص اللزجة والمزلّقة للإفرازات المخاطية سببها أيضًا وجود الـ GAGs، ولهذا السبب كان اسمها القديم mucopolysaccharides (عديدات السكاريد المخاطية).

- 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**

وباعتبارها مكوّنات أساسية على سطح الخلايا، فإن الـ GAGs تلعب دورًا مهمًا في:

- الإشارات بين الخلايا (Cell-cell signaling)
- التصاق الخلايا ببعضها (Adhesion)

📌 أهم النقاط (مختصر)

- GAGs → تكوّن مادة هلامية ترتبط بالماء (ground substance).
- تعطي المخاط لزوجة وتزليق → لذلك اسمها القديم mucopolysaccharides.
- موجودة على سطح الخلايا.
- مهمة في الإشارات بين الخلايا والالتصاق.

Classes of GAGs

أنواع الـ

يعني:
في 6 أنواع رئيسية من الـ GAGs:

- There are six major classes of glycosaminoglycans, including:
  - chondroitin 4- and 6-sulfates كوندرويتين سلفات على كربون 4 أو 6
  - keratan sulfate كيراتان سلفات
  - dermatan sulfate ديرماتان سلفات
  - Heparin هيبارين
  - heparan sulfate هيبران سلفات
  - hyaluronic acid. حمض الهيالورونيك

جميع الغليكوزأمينوغليكانات، باستثناء حمض الهيالورونيك، تكون مرتبطة تساهميًا ببروتين، مُشكّلة ما يُسمّى:
Proteoglycan monomers (وحدات البروتيوغليكان)

- 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

تتحد وحدات البروتيوغليكان مع جزيء من حمض الهيالورونيك لتُشكّل:
Proteoglycan aggregates (تجمعات البروتيوغليكان)

- The proteoglycan monomers associate with a molecule of hyaluronic acid to form proteoglycan aggregates.

6 أنواع رئيسية من GAGs.
•جميعها ما عدا hyaluronic acid تكون مرتبطة ببروتين.
•ارتباط GAG + بروتين = proteoglycan monomer.
•تجمع monomers مع hyaluronic acid
= proteoglycan aggregates

تجارح

👉 كل GAG = Amino sugar + Uronic acid (Amino sugar + acidic sugar)

السكر الأميني:

- GlcN أو GlcNAc أو GalNAc

السكر الحمضي:

- IdoUA أو GlcUA

❗ الاستثناء الوحيد:

👉 **Keratan sulfate**

- فيه **Galactose** بدل **Uronic acid** ⭐

✳️ **من ناحية الكبريت:**

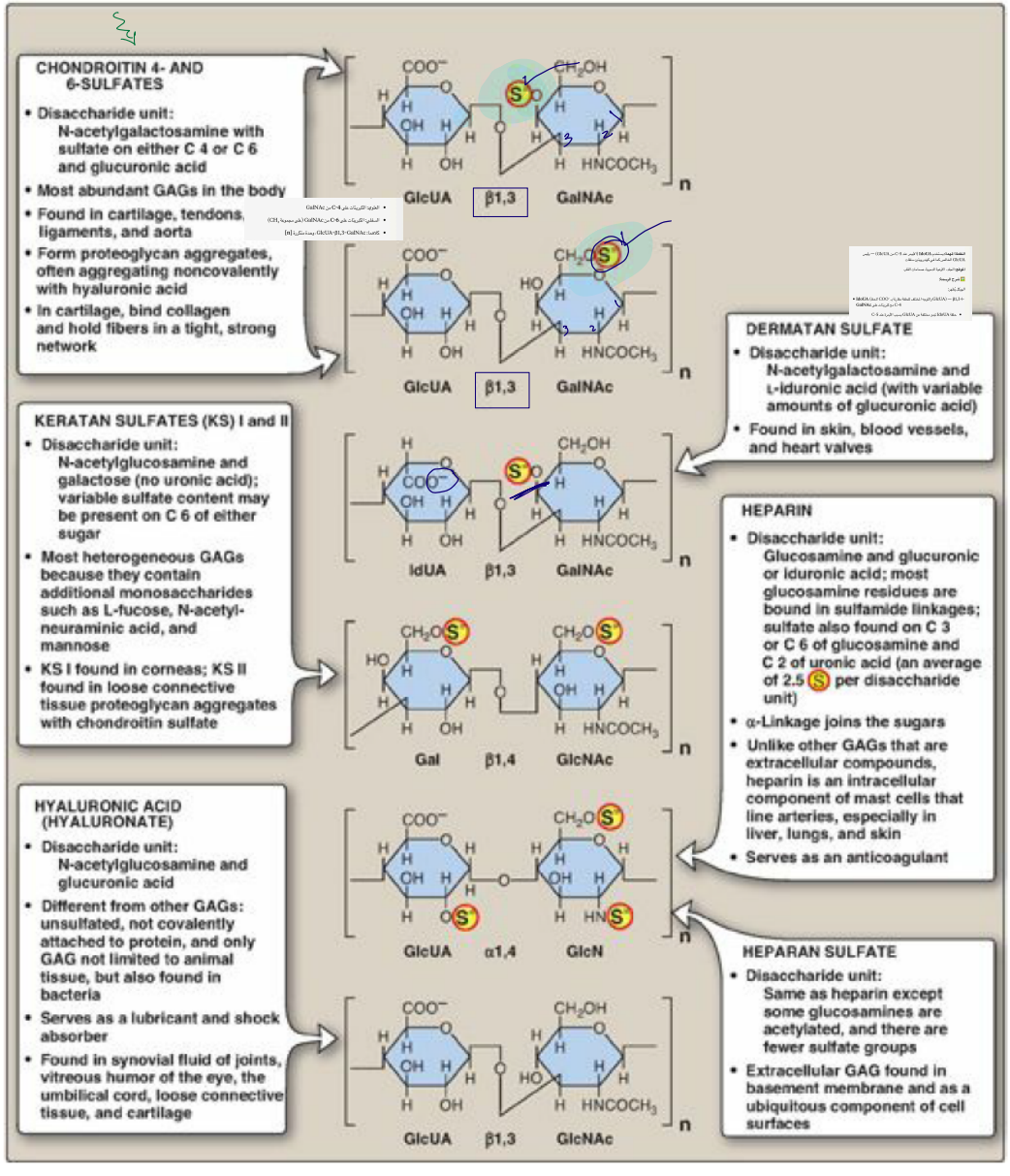
- ❌ Hyaluronic → بدون
- 🔥 Heparin → الأعلى
- 🙂 الباقي → متوسط

- الوحيد اللي **ما فيه كبريت** → **Hyaluronic acid**
- الوحيد اللي فيه **Galactose** بدل **uronic acid** → **Keratan sulfate** ⭐
- الأعلى في الكبريت → **Heparin**
- الفرق بين Heparin و Heparan → نفس التركيب تقريبًا بس **Heparin** أكثر **sulfation**

GAG	السكر الأميني	السكر الحمضي	كبريتات؟	الموقع
Chondroitin-4/6-S	GalNAc	GlcUA	✅ C4 أو C6	غضروف، أوتار
Dermatan S	GalNAc	IdoUA (+GlcUA)	✅	جلد، أوعية، قلب
Keratan S	GlcNAc	**Galactose** ⭐	✅ C6	قرنية، غضروف
Heparin	GlcN	GlcUA/IdoUA	✅✅✅ (2.5/unit)	خلايا بدينة
Heparan S	GlcNAc	GlcUA/IdoUA	✅ (أقل)	غشاء قاعدي
Hyaluronic acid	GlcNAc	GlcUA	❌	مفاصل، عين

Chondroitin 4- and 6-Sulfates

•وحدة ثنائية السكر تتكون من:
•N-acetylgalactosamine مع سلفات على الكربون 4 أو 6
•Glucuronic acid
•أحد أكثر أنواع الـ GAGs انتشارًا في الجسم
•توجد في الغضاريف، الأوتار، الأربطة، والشريان الأبهر
•تكوّن تجمعات بروتيو غليكان، وغالبًا ترتبط ارتباطًا غير تساهمي مع حمض الهيالورونيك
•في الغضروف، ترتبط بالكولاجين وتثبّت الألياف في شبكة قوية ومتماسكة



Dermatan Sulfate

وحدة ثنائية السكر تتكون من:
- N-acetylgalactosamine
- L-iduronic acid

(مع وجود كميات متغيرة من Glucuronic acid)

- يوجد في:
  - الجلد
  - الأوعية الدموية
  - صمامات القلب
- يُعد مكوّنًا مهمًا في النسيج الضام
- يساهم في:
  - إعطاء مرونة وقوة للأنسجة
  - دعم بُنية الأوعية الدموية وصمامات القلب

Heparin

وحدة ثنائية السكر تتكون من:
- Glucosamine
- Iduronic acid

- يُعد أكثر الـ GAGs سلفنة (highly sulfated)
- يمتلك أعلى شحنة سالبة بين جميع الـ GAGs
- يُصنّع ويُخزّن في:
  - الخلايا البدينة (Mast cells)
- يوجد بكثرة في:
  - الرئتين
  - الكبد
  - الجلد
- يعمل كـ مضاد قوي للتخثّر (Anticoagulant)
- يمنع تكوّن الجلطات الدموية

Heparan Sulfate

- موحدة ثنائية السكر تتكون من:
  - Glucosamine
  - Glucuronic acid
- يُعد أقل سلفنة من الهيبارين
- يوجد في:
  - الغشاء القاعدي (Basement membrane)
  - وعلى أسطح الخلايا
- يعمل كـ:
  - مكوّن من مكوّنات الخلية
  - وله دور في تفاعلات الخلية مع البيئة المحيطة بها

Keratan Sulfates (KS I and KS II)

وحدة ثنائية السكر تتكون من:

- N-acetylglucosamine
- Galactose (لا يحتوي على حمض يورونيك)

متحتوي على كميات متغيرة من السلفات، وتكون السلفات إما على:

- الكربون 6 من أي سكر

عُد من أكثر أنواع الـ GAGs تنوّعًا (heterogeneous) لأنها قد تحتوي على سكريات إضافية مثل:

- L-fucose
- N-acetylneuraminic acid
- Mannose

- توجد في قرنية العين KS I
- توجد في النسيج الشام الرخو KS II

تتكوّن تجمعات بروتيوغليكان مع Chondroitin sulfate

Hyaluronic Acid

وحدة ثنائية السكر تتكون من:

- N-acetylglucosamine
- Glucuronic acid

الـ GAG الوحيد غير المسلفت (لا يحتوي على سلفات)

غير مرتبط تساهميًا ببروتين

(على عكس باقي الـ GAGs)

يوجد بكميات كبيرة في:

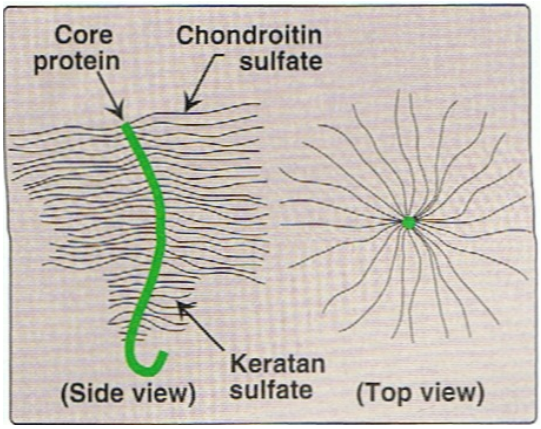
- السائل الزلالي في المفاصل
- الجسم الزجاجي في العين
- الحبل السري

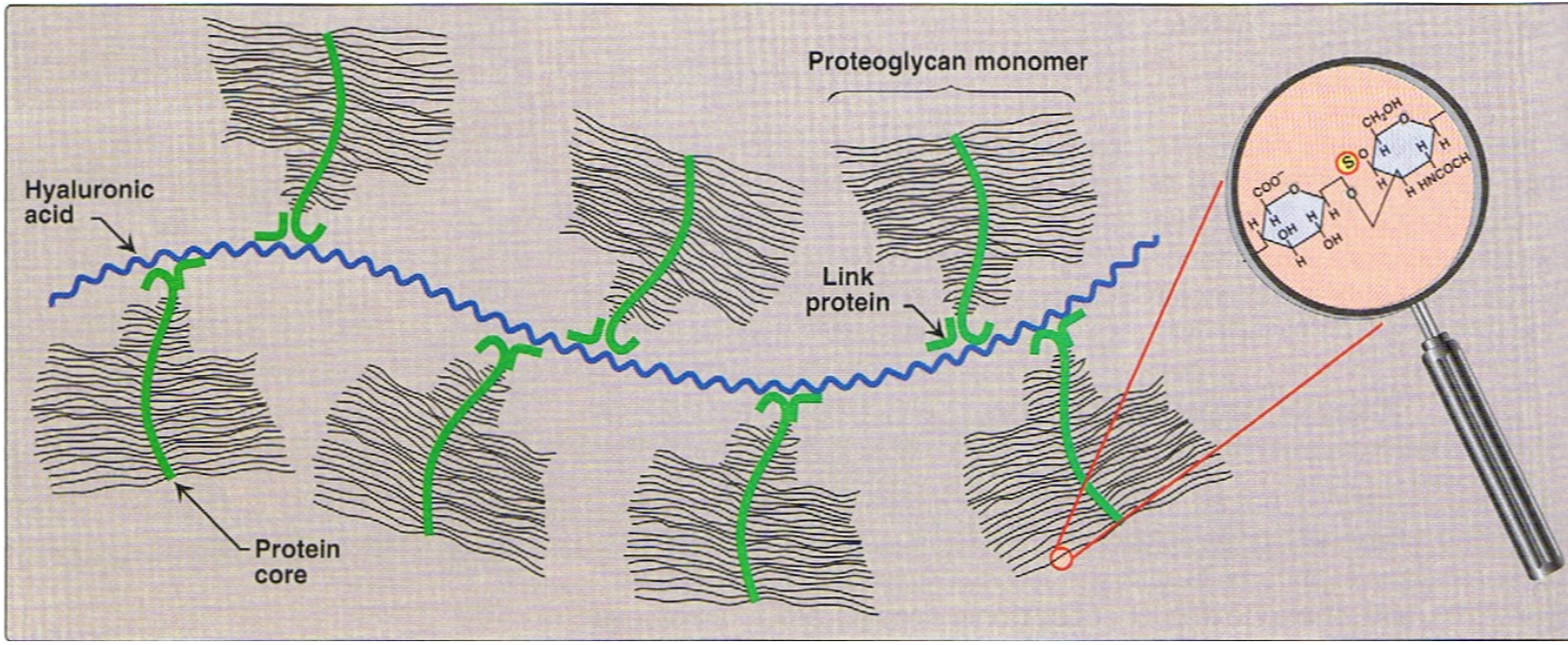
يُعد مسؤولاً عن:

- الزوجة العالية
- الترطيب
- التزليق (Lubrication)

يعمل كـ:

- الهيكل الأساسي الذي تتجمع عليه البروتيوغليكانات لتكوين Proteoglycan aggregates

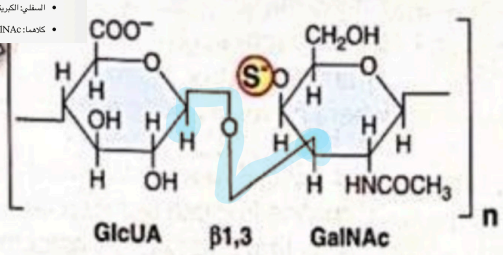


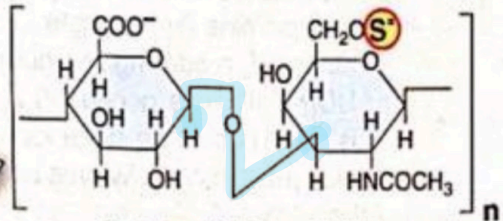


- العلامة: الكربون على GalNAc من G-4

CHONDROITIN 4- AND 6-SULFATES

- Disaccharide unit: N-acetylgalactosamine with Ⓢ on either carbon (C) 4 or C 6 and glucuronic acid
- Most abundant GAG in the body
- Found in cartilage, tendons, ligaments, and aorta
- Form proteoglycan aggregates, through noncovalent association with hyaluronic acid
- In cartilage, bind collagen and hold fibers in a tight, strong network





- السفلي: الكربونات على C-6 من GalNAc (على مجموعة CH_2)
- كلاهما: GlcUA–β1,3–GalNAc، وحدة متكررة [n]

النقطة المهمة: يستخدم **IdoUA** (الأبعد عند C-5 من GlcUA) — وليس GlcUA الخالص كما في كوندرويتين سلفات

الموقع: الجلد، الأوعية الدموية، صمامات القلب

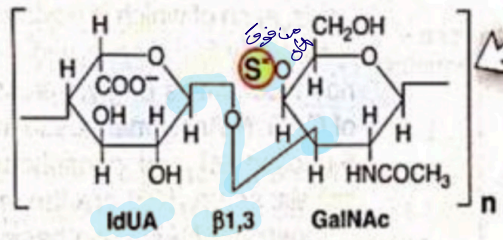
شرح الرسمة:

الهيكل يُظهر:

- IdoUA (والتوجه المختلف الملفت مقارنة بـ COO^- لاحظ GlcUA) — β1,3 ← مع كربونات على C-4 GalNAc
- حلقة IdoUA تبدو مختلفة عن GlcUA بسبب الإبرة عند C-5

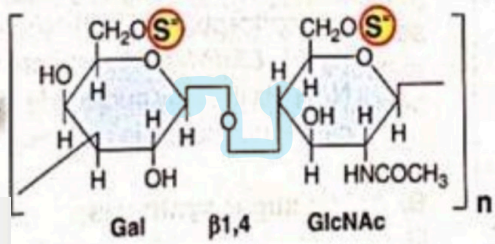
DERMATAN SULFATE

- Disaccharide unit: N-acetylgalactosamine and L-iduronic acid (with variable amounts of glucuronic acid)
- Found in skin, blood vessels, and heart valves



KERATAN SULFATES (KS) I and II

- Disaccharide unit: N-acetylglucosamine and galactose (no uronic acid); Ⓢ may be present on C 6 of either sugar
- Most heterogeneous GAG because they contain additional monosaccharides such as L-fucose, N-acetyl-neuraminic acid, and mannose
- KS I found in corneas; KS II found in loose connective tissue proteoglycan aggregates with chondroitin sulfate



- يُظهر: Gal–β1,4–GlcNAc مع دوائر الكربونات على مجموعات CH_2 (موضع C-6) لكلا السكرين
- لاحظ: لا تجد مجموعة COO^- في أي مكان (لا حمض يورونيك) — مميزة بصريًا

أهم نقطة في الكل: كيراتان سلفات هو **الوحيد** بدون حمض يورونيك

GlcUA: glucouronic acid
GalNAc: N-acetyl galactosamine
GlcNAc: N-acetyl glucosamine
Gal: galactose
GlcN: glucosamine

GlcUA: glucouronic acid
GalNAc: N-acetyl galactosamine
GlcNAc: N-acetyl glucosamine
Gal: galactose
GlcN: glucosamine

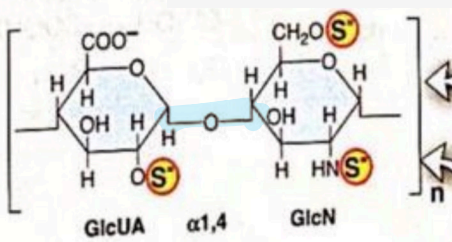
HEPARIN

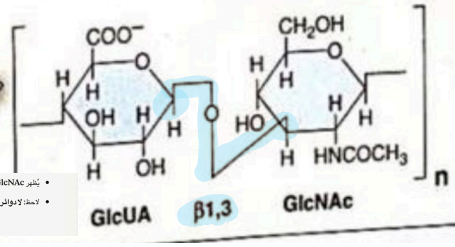
- Disaccharide unit: Glucosamine and glucuronic or iduronic acid; most glucosamine residues are bound in sulfamide linkages; sulfate also found on C 3 or C 6 of glucosamine and C 2 of uronic acid (an average of 2.5 Ⓢ per disaccharide unit)
- α-Linkage joins the sugars
- Unlike other GAG that are extracellular compounds, heparin is an intracellular component of mast cells that line arteries, especially in liver, lungs, and skin
- Serves as an anticoagulant

- يُظهر GlcUA–α1,4–GlcN مع:
  - التيتروجين مكبرت وليس مستبدل — (سلفاميد) NH على S
  - CH_2O (من C-6 GlcN) على S
  - من الحمض اليورونيي C-2 على S

HYALURONIC ACID

- Disaccharide unit: N-acetylglucosamine and glucuronic acid
- Different from other GAG: not sulfated, not covalently attached to protein, and not limited to animal tissue but also found in bacteria
- Serves as a lubricant and shock absorber
- Found in synovial fluid of joints, vitreous humor of the eye, the umbilical cord, loose connective tissue, and cartilage





- يُظهر GlcUA–β1,3–GlcNAc (رابطة β1,3)
- لاحظ: **لا دوائر كربونات** في أي مكان على الهيكل
- $NHCOCH_3$ (مجموعة الأسين مستبدلة) موجود

HEPARAN SULFATE

- Disaccharide unit: Same as heparin except some glucosamines are acetylated, and there are fewer Ⓢ
- Extracellular GAG found in basement membrane and as a ubiquitous component of cell surfaces

1. تصنيع البروتين
2. إضافة linker (Xyl–Gal–Gal)
3. إضافة السكريات (UDP sugars)
4. إطالة السلسلة
5. Sulfation بواسطة PAPS

نقاط مهمة جدًا:

- GAGs تتكوّن من:
  - Amino sugar + Uronic acid
- الإضافة تتم عبر:
  - UDP-sugars
- السلفات تأتي من:
  - PAPS
- الارتباط مع البروتين:
  - Serine عبر

GAGs → intracellular → ER + Golgi
↓
extracellular

تصنيع الغليكوزأمينوغليكانات (GAGs)

Synthesis of Glycosaminoglycans

يتم تصنيع الغليكوزأمينوغليكانات (GAGs) في: لشبكة الإندوبلازمية (Endoplasmic reticulum) وجهاز غولجي (Golgi)

➢ GAGs are synthesized in the endoplasmic reticulum and the Golgi

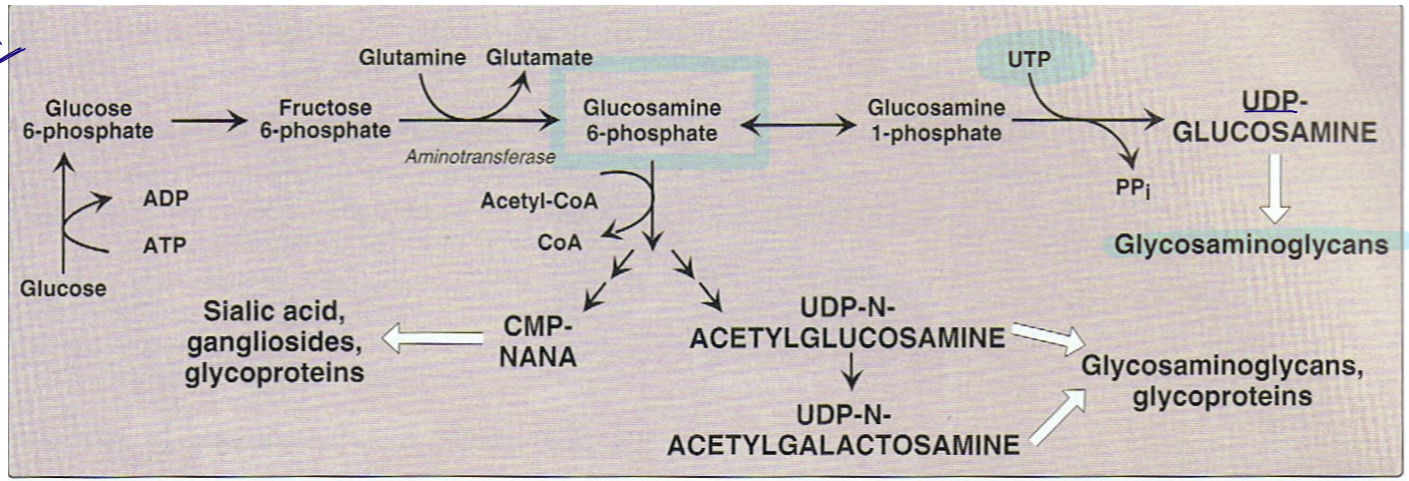
يتم إطالة سلاسل عديدات السكاريد عن طريق الإضافة المتتابعة (بالتسلسل) لسكريات حمضية وسكريات أمينية بالتناوب، ويتم التبرع بهذه السكريات من مشتقاتها المرتبطة بـ UDP.

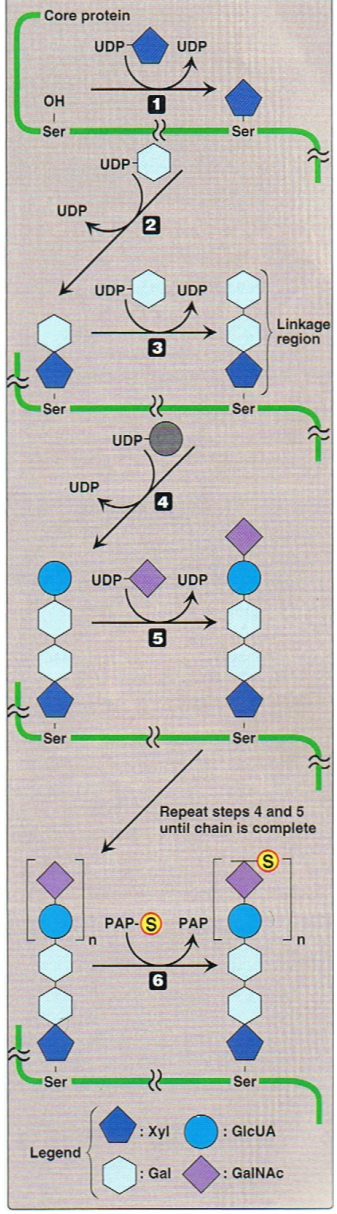
➢ The polysaccharide chains are elongated by the sequential addition of alternating acidic and amino sugars, donated by their UDP-derivatives

UDP = carrier

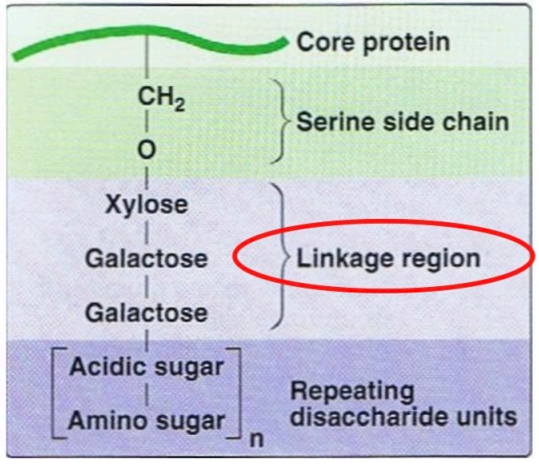
آخر خطوة في عملية التصنيع هي سلفتة (إضافة مجموعة سلفات) لبعض السكريات الأمينية.
مصدر السلفات هو: sulfate donor
3'-phosphoadenosyl-5'-phosphosulfate (PAPS)

➢ The last step in synthesis is sulfation of some of the amino sugars. The source of the sulfate is 3’- phosphoadenosyl-5’-phosphosulfate.





PAP-S : 3'- phosphoadenosyl-5'-phosphosulfate



Mucopolysaccharidosis

•يتم تكسير (تحلّل) الغليكوزأمينوغليكانات بواسطة إنزيمات الليسوسوم (Lysosomal hydrolases).
•يتم أولاً تكسيرها إلى أوليغوسكريات (Oligosaccharides)، ثم تُكسَّر بشكل متتابع من الطرف غير المختزِل (Non-reducing end) لكل سلسلة.

- 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

لـ أنزل الخامس رابط اشي بعدها

إن نقص أحد هذه الإنزيمات يؤدي إلى حدوث داء عديدات السكاريد المخاطية (Mucopolysaccharidosis).

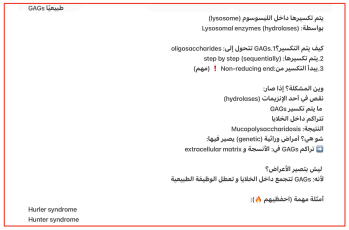
- A deficiency of one of the hydrolases results in a mucopoly-saccharidosis.

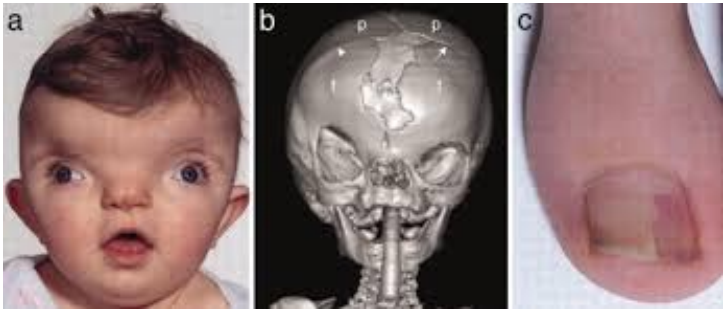
هذه أمراض وراثية تتراكم فيها الغليكوزأمينوغليكانات داخل الأنسجة.
•يسبب هذا التراكم أعراضًا مثل:
•تشوّهات في الهيكل العظمي
•تشوّهات في المصفوفة خارج الخلية
•تخلف/تأخر عقلي

- These are hereditary disorders in which glycosaminoglycans accumulate in tissues, causing symptoms such as skeletal and extracellular matrix deformities, and mental retardation

من أمثلة هذه الأمراض الوراثية:
•متلازمة هنتر (Hunter syndrome)
•متلازمة هيرلر (Hurler syndrome)

- Examples of these genetic diseases include Hunter and Hurler syndromes

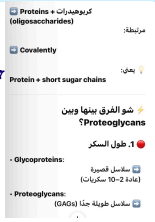




البروتينات السكرية

Glycoproteins

النسبة الأكبر هي protein



الغليكوبروتينات هي بروتينات ترتبط بها سلاسل كربوهيدراتية (Oligosaccharides) ارتباطًا تساهميًا.

- Glycoproteins are proteins to which oligosaccharides are covalently attached.

•تختلف الغليكوبروتينات عن البروتيوغليكانات في أن:
•طول السلسلة الكربوهيدراتية فيها قصير نسبيًا (عادة من 2 إلى 10 وحدات سكرية، وقد تكون أطول أحيانًا).

- 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.

الكربوهيدرات الموجودة في الغليكوبروتينات لا تحتوي على وحدات متكررة متسلسلة كما هو الحال في الغليكوزأمينوغليكانات (GAGs).

🎯 خلاصة الفرق:

- Glycoprotein = **short + irregular sugars**
- Proteoglycan = **long + repeating GAGs**

وظيفة البروتينات السكرية

Function of glycoproteins

تشارك الغليكوبروتينات المرتبطة بالغشاء الخلوي في مجموعة واسعة من الظواهر الخلوية، ومنها:

- Membrane-bound glycoproteins participate in a broad range of cellular phenomena, including:

التعرّف على سطح الخلية
(من قبل خلايا أخرى، الهرمونات، والفيروسات)

- Cell surface recognition (by other cells, hormones, viruses)

الخواص المستضدية لسطح الخلية
مثل مستضدات فصائل الدم

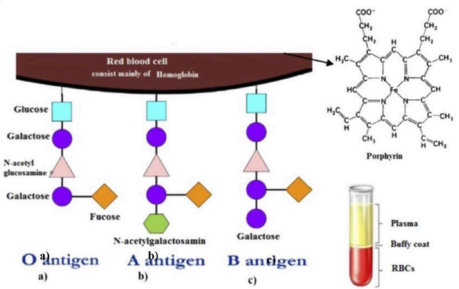
- Cell surface antigenicity (such as the blood group antigens)

- As components of the extracellular matrix and of the mucins of the gastrointestinal and urogenital tracts, where they act as protective biologic lubricants.

•تعمل كمكوّنات في:
•المصفوفة خارج الخلية
•الميوسينات في الجهاز الهضمي والجهاز البولي التناسلي
حيث تعمل كـ مواد واقية ومزلّقة حيويًا

- Almost all of the globular proteins present in human plasma are glycoproteins.

تقريبًا جميع البروتينات الكروية الموجودة في بلازما الدم البشرية هي غليكوبروتينات



تصنيع الغليكوبروتينات

Synthesis of Glycoproteins

يتم تصنيع الغليكوبروتينات في:
•الشبكة الإندوبلازمية (Endoplasmic reticulum)
•وجهاز غولجي (Golgi)

- Glycoproteins are synthesized in the endoplasmic reticulum and the Golgi.

المواد الأولية للمكوّنات الكربوهيدراتية في الغليكوبروتينات هي:
نوكليوتيدات السكر (Sugar nucleotides)

- The precursors of the carbohydrate components of glycoproteins are sugar nucleotides.

الغليكوبروتينات المرتبطة بـ O-link
•يتم تصنيعها عن طريق النقل المتتابع للسكريات من حواملها النوكليوتيدية إلى البروتين.

- O-linked glycoproteins are synthesized by the sequential transfer of sugars from their nucleotide carriers to the protein

الغليكوبروتينات المرتبطة بـ N-link
•تحتوي على كميات متغيّر. ة من المانوز (Mannose).
•يتم تصنيعها عن طريق نقل سلسلة سكريات مكوّنة مسبقًا من حامل دهني غشائي اسمه: Dolichol إلى البروتين.

- 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.

كما أنها تحتاج إلى Dolichol كحامل وسيط لنمو سلسلة السكريات.
يتم نقل السلسلة الجاهزة
إلى: Asparagine (Asn) في البروتين

يتم ترتيب إضافة السكريات بتسلسل محدد،
وذلك من دون استخدام قالب (Template) كما هو مطلوب في تصنيع: DNA RNA
•البروتينات
(انظر الوحدة السادسة في هذا الكتاب)
وانما يتم ذلك عن طريق:
تعرّف الإنزيمات على البنية الفعلية لقليل السكاريد المتنامي
واعتباره الركيزة المناسبة (substrate).

أهم نقطة امتحانية

الفرق بين N-linked و O-linked هنا:

- **N-linked:**
  - السكر جاهز مسبقًا
  - ينتقل دفعة واحدة
  - إلى Asn
  - يحتاج dolichol
- **O-linked:**
  - السكريات تتضاف واحدة واحدة
  - إلى Ser/Thr
  - بدون نفس فكرة السكر الجاهز الكبير

specific order, without using a template as is required for DNA, RNA, and protein synthesis (see Unit VI of this text), but rather by recognizing the actual structure of the growing oligosaccharide as the appropriate substrate.

تصنيع الغليكوسيدات المرتبطة بـ N-link

C. Synthesis of the N-linked glycosides

يحدث تصنيع الغليكوسيدات المرتبطة بـ N-link أيضا داخل تجويف الشبكة الإندوبلازمية (ER) وفي جهاز غولجي. لكن هذه التراكيب تمر بخطوات معالجة إضافية. وتتطلب مشاركة:
•دهن يسمى Dolichol
•ومشتقه الفسفور: Dolichol pyrophosphate

The synthesis of N-linked glycosides also occurs in the lumen of the ER and in the Golgi. However, these structures undergo additional processing steps, and require the participation of a lipid (**dolichol**) and its phosphorylated derivative, dolichol pyrophosphate (Figure 14.16).

تصنيع قليل السكاريد المرتبط بالدوليكول

1. **Synthesis of dolichol-linked oligosaccharide:** First, as with the O-linked glycosides, protein is synthesized on the RER and enters its lumen. The protein itself does not become glycosylated with individual sugars at this stage of glycoprotein synthesis, but rather a lipid-linked oligosaccharide is first constructed. This consists of dolichol (an ER membrane lipid 80 to 100 carbons long) attached through a pyrophosphate linkage to an oligosaccharide containing N-acetylglucosamine, mannose, and glucose. The sugars to be added to the dolichol by the membrane-bound *glycosyltransferases* are first N-acetylglucosamine, followed by mannose and glucose (see Figure 14.16). The oligosaccharide is transferred from the dolichol to an asparagine side group of the protein by a *protein-oligosaccharide transferase* present in the endoplasmic reticulum.

أولا، وكما في الغليكوسيدات المرتبطة بـ O-link:
•يتم تصنيع البروتين على الشبكة الإندوبلازمية الخشنة (RER)
•ثم يدخل إلى تجويفها (lumen)
في هذه المرحلة من تصنيع الغليكوبروتين:
❌ لا يتم غلكزة البروتين مباشرة بإضافة سكريات منفردة
بل بدلا من ذلك:
✅ يتم أولا تكوين قليل سكاريد مرتبط بدهن
ويتكون هذا من: Dolichol (دهن موجود في غشاء الشبكة الإندوبلازمية يطول 80–100 ذرة كربون)
•مرتبط عبر رابطة بيروفوسفات
•إلى قليل سكاريد يحتوي على:
•N-acetylglucosamine
•Mannose
•Glucose

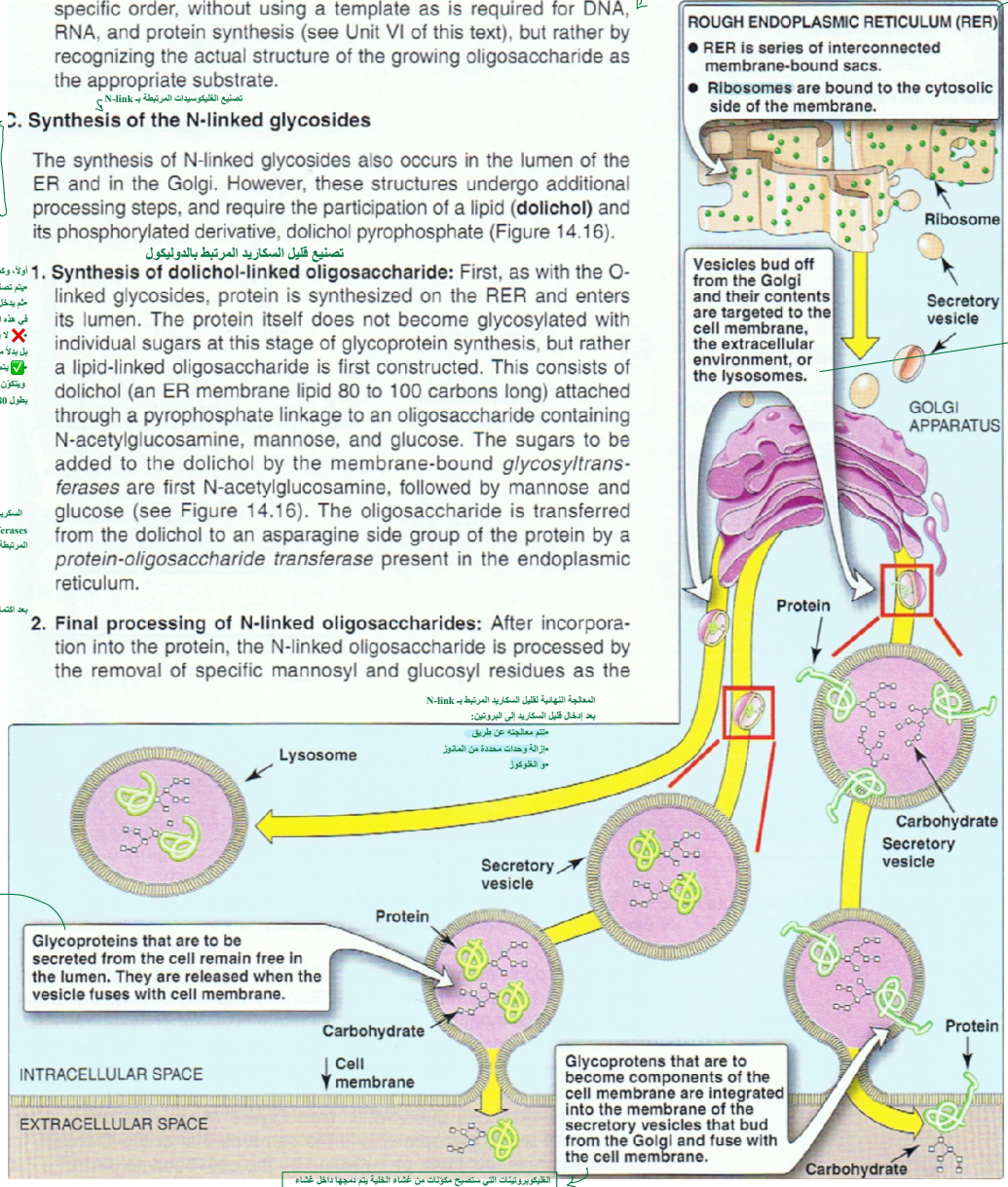
السكريات التي تُضاف إلى الـ Dolichol بواسطة إنزيمات: glycosyltransferases
المرتبطة بالغشاء تكون بالترتيب:
1.N-acetylglucosamine
2.Mannose
3.Glucose

بعد اكتمال السلسلة:
•يتم نقل قليل السكاريد من الـ Dolichol
•إلى مجموعة Asparagine الجانبية في البروتين
•بواسطة إنزيم: Protein-oligosaccharide transferase
الموجود في الشبكة الإندوبلازمية

2. **Final processing of N-linked oligosaccharides:** After incorporation into the protein, the N-linked oligosaccharide is processed by the removal of specific mannosyl and glucosyl residues as the

الشبكة الإندوبلازمية الخشنة
•الـ RER عبارة عن سلسلة من الأكياس المتصلة المرتبطة بالغشاء.
•الريبوسومات تكون مرتبطة بالجانب السيتوسولي من الغشاء.

•الحويصلات تتبرعم من جهاز غولجي، ويتم توجيه محتوياتها إلى:
•غشاء الخلية
•البيئة خارج الخلية
•أو الليسوسومات



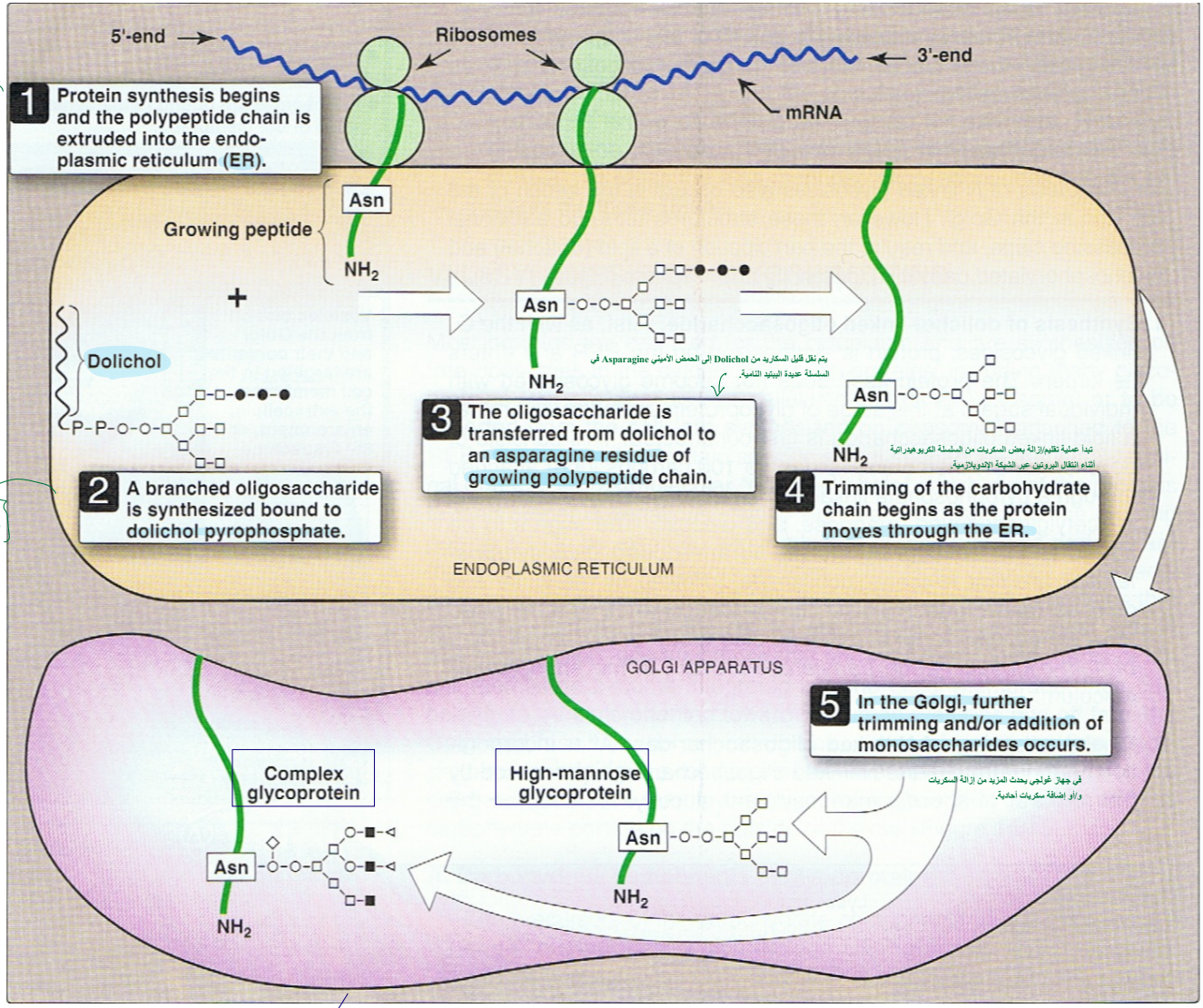
المعالجة النهائية لقليل السكاريد المرتبط بـ N-link
بعد ادخال قليل السكاريد إلى البروتين:
•يتم معالجته عن طريق
•إزالة وحدات محددة من المانوز
•و الغلوكوز

الغليكوبروتينات التي سيتم إفرازها خارج الخلية تبقى حرة داخل التجويف (lumen)، ويتم إطلاقها عندما تندمج الحويصلة مع غشاء الخلية.

الغليكوبروتينات التي ستصبح مكوّنات من غشاء الخلية يتم دمجها داخل غشاء

الحويصلات الإفرازية التي تتبرعم من جهاز غولجي ثم تندمج مع غشاء الخلية.

Synthesis of N-linked glycoproteins.



تبدأ تصنيع البروتين، وتدخل السلسلة عديدة الببتيد إلى الشبكة الإندوبلازمية (ER).

يتم تصنيع قليل سكاريد متفرع مرتبط بـ Dolichol pyrophosphate.

يتم نقل قليل السكاريد من Dolichol إلى الحمض الأميني Asparagine في السلسلة عديدة الببتيد التامية.

تبدأ عملية تقليم/إزالة بعض السكريات من السلسلة الكربوهيدراتية أثناء انتقال البروتين عبر الشبكة الإندوبلازمية.

في جهاز غولجي يحدث المزيد من إزالة السكريات و/أو إضافة سكريات أحادية.

Synthesis of N-linked glycoproteins

1) بداية تصنيع البروتين الريبوسومات تترجم mRNA يبدأ تكوين polypeptide chain السلسلة تدخل إلى endoplasmic reticulum (ER)

يعني أول خطوة protein synthesis starts in ER

2) بناء السكر على dolichol : الخلية تبني branched oligosaccharide هذا السكر لا يُبنى على البروتين مباشرة يُبنى أولًا على dolichol pyrophosphate

ER حامل دهني موجود في غشاء الـ = Dolichol

هاي أهم فكرة:

السكر يتجهز أولًا على dolichol

3) نقل السكر إلى البروتين : بعد ما يجهز oligosaccharide يتم نقله كله دفعة واحدة إلى الحمض الأميني: Asparagine (Asn)

ولأن الارتباط صار على N تبع asparagine: هذا اسمه N-linked glycosylation

4) Trimming داخل ER

بعد إضافة السكر إلى البروتين يبدأ قص بعض السكريات خاصة بعض glucose وأحيانًا بعض mannose

هاي المرحلة اسمها trimming in ER

5) التعديل في Golgi : البروتين ينتقل إلى Golgi apparatus

يصير: further trimming أو addition of monosaccharides

يعني: يا إمّا ينقص بعض السكريات أو ينضاف سكريات جديدة

النتيجة النهائية بعد الـ Golgi ممكن يطلع عنا نوعين بالصورة:

High-mannose glycoprotein

يبقى فيه mannose كثير إذا ما صار عليه تعديل كبير

Complex glycoprotein

إذا صار: إزالة مانوز و إضافة سكريات ثانية

تصنيع الـ N-linked glycoprotein وبعدها وين يروح داخل الخلية.

1) البداية في الـ RER الريبوسوم يصنع protein البروتين يدخل إلى جوف الـ rough ER

يعني أول خطوة: protein synthesis in RER

2) تجهيز السكر

الخلية لا تضيف السكريات واحدة واحدة هنا بل تجهز oligosaccharide جاهز

هذا السكر يكون محمول على dolichol = lipid carrier

يعني:السكر الجاهز مربوط على dolichol

3) نقل السكر إلى البروتين

يتم نقل هذا oligosaccharide كله دفعة واحدة

إلى الحمض الأميني: Asparagine (Asn)

ولأن الارتباط صار على N تبع asparagine: اسمه N-linked glycosylation

4) تعديل أولي في الـ ER بعد ما ينضاف السكر: ينشال بعض السكريات خاصة glucose وبعض mannose

هاي اسمها: trimming

5) الانتقال إلى Golgi البروتين يطلع من الـ ER داخل vesicle ويروح إلى Golgi apparatus

6) تعديل نهائي في الـ Golgi في الجولجي يصير:

إزالة بعض السكريات إضافة سكريات جديدة

وبالتالي يتكون الشكل النهائي للـ: glycoprotein

7) وين يروح بعد الجولجي؟

بعد Golgi، الخلية توجهه إلى واحد من 3 أماكن:

أ) خارج الخلية يدخل في secretory vesicle الحويصلة تندمج مع الغشاء وينفرز البروتين للخارج

ب) إلى غشاء الخلية يصبح جزء من cell membrane والجزء السكري يكون غالبًا للخارج

membrane glycoprotein

ج) إلى lysosome بعض البروتينات تتوجه إلى lysosome

التحلّل الليسوسومي للغليكوبروتينات

Lysosomal degradation of glycoproteins

إن حدوث نقص في فسفرة بقايا المانوز في الغليكوبروتينات المرتبطة بـ N-link (والتي تُعد إنزيمات أولية مخصّصة للتوجّه إلى الليسوسومات) يؤدي إلى مرض يُسمّى: I-cell disease.

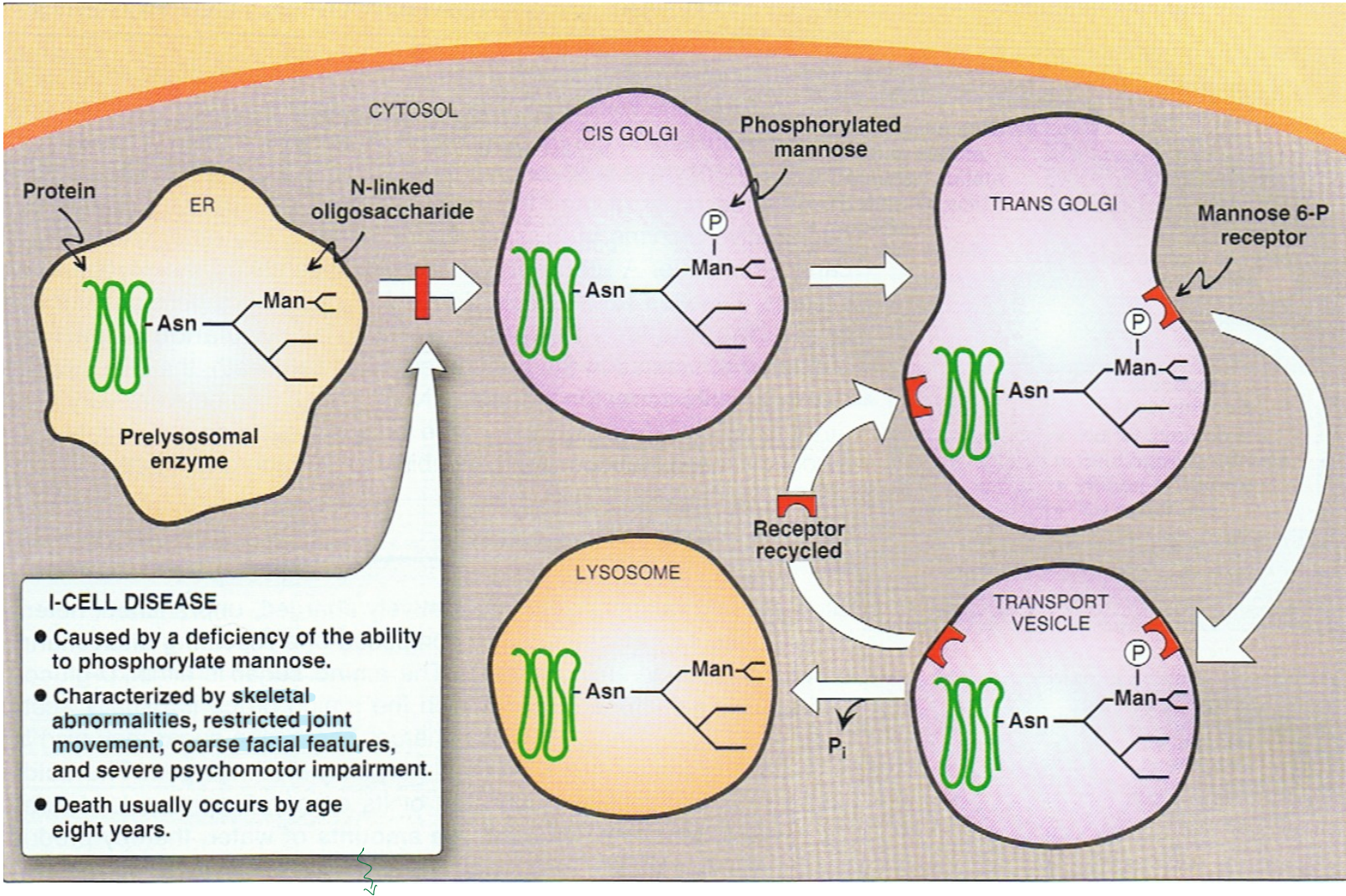
- A deficiency in the phosphorylation of mannose residues in N-linked glycoprotein pre-enzymes destined for the lysosomes results in **I-cell disease**

يتم تكسير (تحلّل) الغليكوبروتينات داخل الليسوسومات بواسطة: إنزيمات محلّلة حمضية (Acid hydrolases)

- 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

إن نقص أحد هذه الإنزيمات يؤدي إلى حدوث: أمراض تخزين الغليكوبروتينات (Oligosaccharidosis)، مما يسبب تراكم تراكيب غير مكتملة التحلّل داخل الليسوسوم


CYTOSOL
Protein
ER
N-linked oligosaccharide
Asn
Man
Prelysosomal enzyme
CIS GOLGI
Phosphorylated mannose
P
TRANS GOLGI
Mannose 6-P receptor
Receptor recycled
LYSOSOME
TRANSPORT VESICLE
P_i
I-CELL DISEASE
• Caused by a deficiency of the ability to phosphorylate mannose.
• Characterized by skeletal abnormalities, restricted joint movement, coarse facial features, and severe psychomotor impairment.
• Death usually occurs by age eight years.

🧠 التسلسل الكامل باختصار

الطبيعي

1. إنزيم يُصنع في ER
2. ينضاف له N-linked oligosaccharide
3. في cis-Golgi يتم **phosphorylation of mannose**
4. يتكوّن **M6P**
5. في trans-Golgi يرتبط مع **M6P receptor**
6. يدخل transport vesicle
7. يصل إلى lysosome
8. receptor يرجع، والإنزيم يبقى ويشتغل

في I-cell disease

1. الإنزيم يتصنع طبيعي
2. لكن لا يحدث **mannose phosphorylation**
3. لا يتكوّن **M6P**
4. receptor لا يتعرف عليه
5. الإنزيم لا يذهب إلى lysosome
6. يُفرز خارج الخلية
7. lysosome يفتقد الإنزيمات
8. تتراكم المواد داخل الخلية

- يحدث بسبب نقص في القدرة على فسفرة المانوز.
- يتميز بـ:
- تشوهات/مشاكل هيكلية (عظمية)
- محدودية حركة المفاصل
- ملامح وجه خشنة
- ضعف/اضطراب شديد في التطور النفسي-الحركي
- غالبًا تحدث الوفاة بعمر يقارب 8 سنوات.

🎯 أهم فكرة تحفظيها

Mannose-6-phosphate = lysosomal address label

إذا هذه العلامة موجودة:
➡️ الإنزيم يروح lysosome

إذا غير موجودة:
➡️ الإنزيم يضيع وما يوصل

⚠️ الأعراض المكتوبة في الصورة

- skeletal abnormalities
- restricted joint movement
- coarse facial features
- severe psychomotor impairment
- الوفاة غالبًا بعمر مبكر