

VEIN BATCH 2027



Sub: Molecular المادة:

Lecture: 4 المحاضرة:

By: Mohammad & tala alomari إعداد:

Edited: تعديل:



Carbohydrates of biological importance

Ahmed Salem, MBBCH, MSc, PhD, FRCR
ahmed.salem@doctors.org.uk

Majority of sides: Dr. Walaa Bayoumie El Gazzar

تفريغ : محمد العمري / تالا العمري

Classification and Nomenclature

Carbohydrates

Monosaccharide

Oligosaccharide

Polysaccharide

Functional group	Number of carbon atoms	Di-saccharide	Tri-saccharide	Tetra-saccharide	Homopoly-saccharide	Heteropoly-saccharide
Aldoses e.g Glucose	Trioses	Maltose	Raffinose	Stachyose	Starch	Hyaluronic acid
Ketoses e.g Fructose	Tetroses	Lactose			Dextrin	Heparin
	Pentoses	Sucrose			Glycogen	Chondroitin sulfate
	Hexoses				Cellulose	Dermatan Sulfate
	Heptoses				Inulin	Keratan Sulfate

- Polysaccharides are classified chemically & functionally as follows:
- **1- Homogeneous polysaccharides:** These are polysaccharides which **give single type of sugar on hydrolysis** as D-glucose units or D- fructose units.
لما أكسره بعطيني نوع واحد من السكريات
- **2-Heterogeneous polysaccharides:** These are polysaccharides which have **different type of sugars associated with other substances. e.g.** D-Glucosamine, D-glucuronic acid, N-acetyl neuraminic acid. etc.
لما أكسره بعطيني عدة أنواع من السكريات

Heteropolysaccharides

- They are polysaccharides formed of more than one type of simple sugar units.
- They include:
- “glycosaminoglycans”, formerly called the mucopolysaccharides
- Glycoproteins (proteins+ oligosaccharide chains) من التسمية.. فهي بالأساس بروتينات

لو سألنا أي النوعين يحتوي على carbohydrates أكثر؟ ال glycosaminoglycans من تسميتها بتدل على احتوائها على كمية كربوهيدرات أكثر (glycans=carbohydrates)

**يعني لو ييجي بالإمتحان سؤال مشابه يحتوي على مركبات فضائية ما عمرنا شفناها بس واحد منهم اسمه يحتوي على مقطع glycans فهو الجواب

NH₂

Glycosaminoglycans (GAGs)

carbohydrates

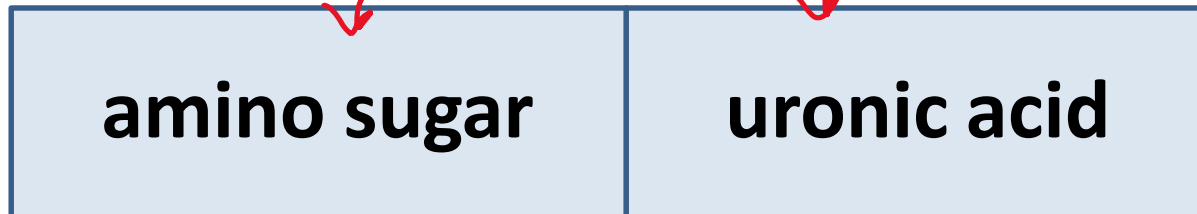
الكربوهيدرات بشكل عام, بس هون
بالذات معناها galactose/glucose

- Unbranched, long chain (usually > 50 sugar units) heteropolysaccharides

رح يعطيني أكثر من نوع من ال simple sugars لما أكتره

- Composed of a **repeating disaccharide unit**, usually made up of an amino sugar and a uronic acid.

* عبارة عن disaccharides مكررة جنب بعض وغالبا



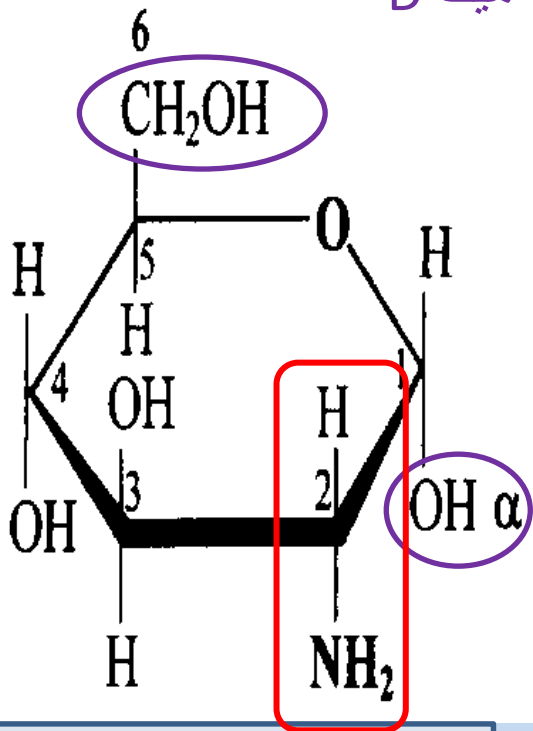
1-Amino sugars (e.g. hexosamines):

The hydroxyl group attached to carbon number 2 is replaced by an amino group (NH₂)

Amino sugars are constituents of glycoproteins, glycolipids & glycosaminoglycan.

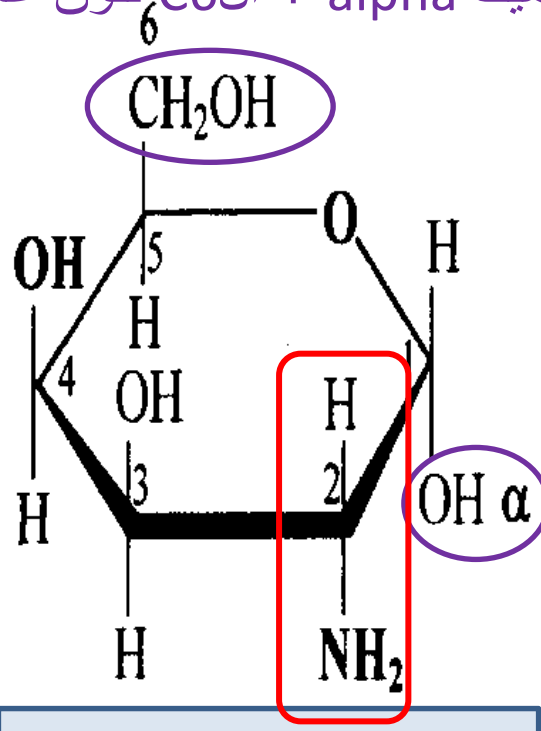
Examples: glucosamine, galactosamine & mannosamine.

ال OH وال C6 عكس بعض عشان هيك alpha + ال C6 ل فوق عشان هيك D



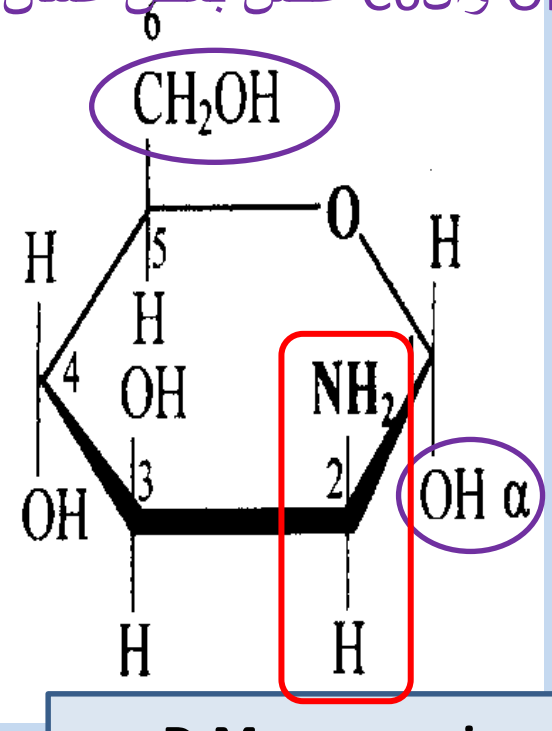
α, D-Glucosamine

Hyaluronic acid, heparin



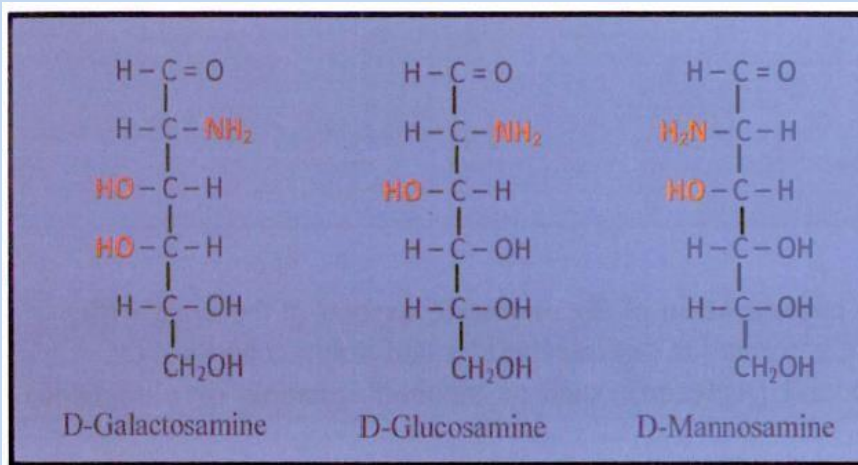
α, D-Galactosamine

Chondrosamine in chondroitin

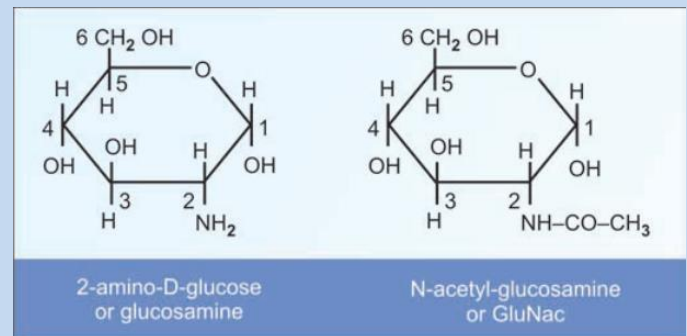


α, D-Mannosamine

In glycoproteins

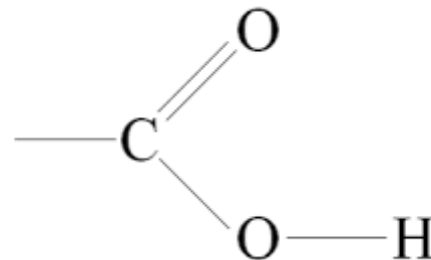


Some antibiotics e.g. erythromycin contain amino sugars

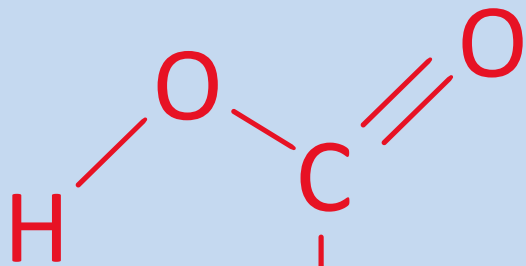


4-Sugar acids

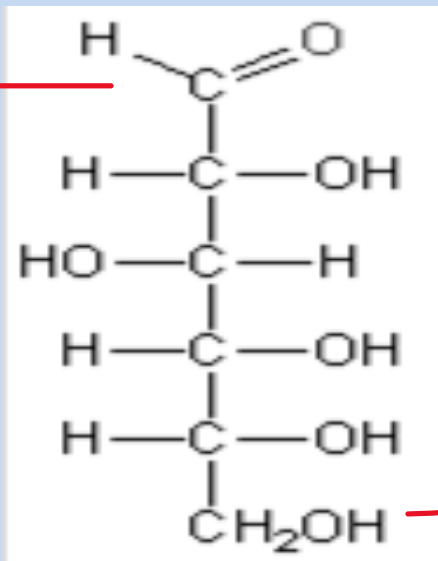
- They are obtained by oxidation of monosaccharides.
- Only the aldehyde carbon (C1) and the terminal hydroxyl group at carbon 6 of aldoses can be oxidized to form carboxylic group.



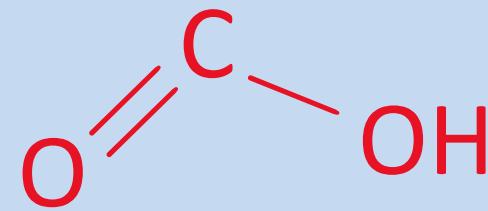
Carboxyl group



بعد تعرضها
للأكسدة C1



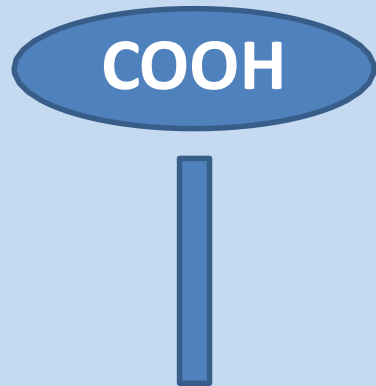
بعد تعرضها
للأكسدة C6



Aldaric: oxidation in both groups (e.g. glucaric)

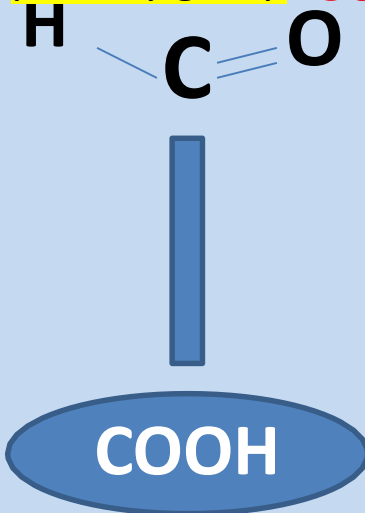
Aldonic acid: oxidation in aldehyde group

Uronic acid: oxidation in primary group C6

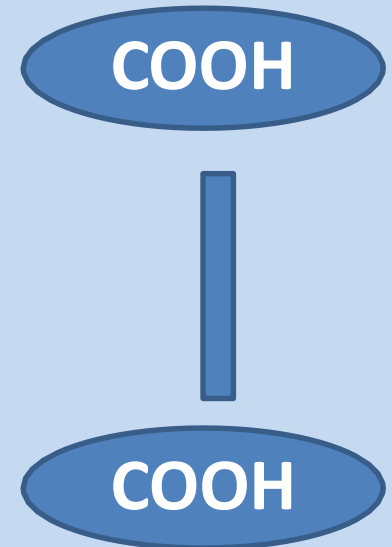


CH₂OH

Gluconic acid
(aldonic acid)

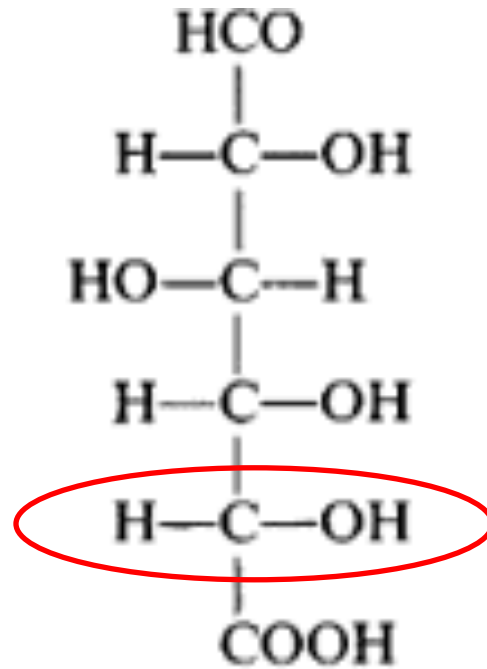


Glucuronic acid
(uronic acid)

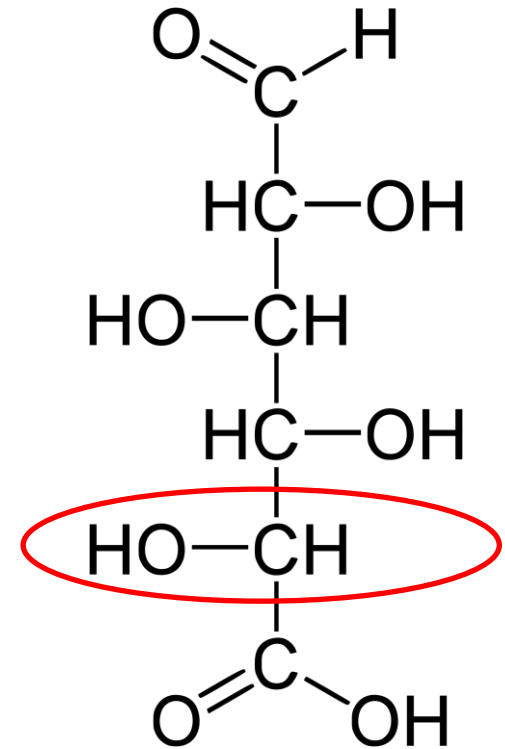


Glucaric acid
(Saccharic acid)

المركبين نفس التركيب تماما.. بس الفرق هو موقع ال OH على C5, وبما إنه الاختلاف بينهم على C وحدة ف يعتبروا epimers, وال C epimeric هي C5



D-Glucuronic acid



L-iduronic acid

❖ *L-iduronic acid: the 5 epimer of D-glucuronic acid*

- The amino group of the amino sugar (D-glucosamine or D-galactosamine) is usually acetylated or sulfated, eliminating its positive charge and giving it a negative charge.

لأنه فيهم unbound electrons

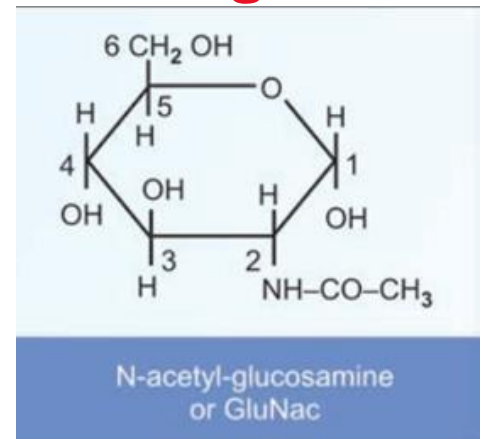
Addition of CO-CH₃

Addition of SO₃

- The amino sugar may also be sulfated on C-4 or C-6, giving it extra negative charges.

وَممكن كمان
تنضاف على C2

Acetylation is a reaction that introduces an acetyl functional group (acetoxy group, CH₃CO) into an organic chemical compound



*ال negative charge هاي مهمة وبتغير في خصائص المركب

- The uronic acid (D-glucuronic acid or L-iduronic acid) may be sulfated.
- Only in one GAG, the keratan sulfate, there is no uronic acid but there is galactose instead.

❖ *L-iduronic acid: the 5 epimer of D-glucuronic acid*

Heteropolysaccharides

(one type of simple sugar)

homopolysaccharides

glycosaminoglycans

GAGs

مركبات جزيئية

amalgam

unit

(السيارة الكافية)

glycop-

مركبات جزيئية

heteropolysaccharides

disaccharides

مركبات جزيئية

amino sugar + uranic acid

amino group

modification

COO- + H+

amino group

(-)

amino sugar

glucosamine

galactosamine

amino group

amino group

amino sugar masking positivity

(-)

acetylated sulfate

(-)

sulfate (-)

amino group negativity

D-gluconic acid

L-iduronic acid

amino group

Scanned with CamScanner

GAGs general properties

Attracts water

- Negatively charged, so attract positive ions, form hydrogen bonds with water → hydrated gel:

- Provides mechanical support in ECM
- Acts as lubricant
- Is compressible: when compressed, water is squeezed out → shock absorption

وبسبب تواجد الماء حولها فهي قابلة للضغط

ال lubricant اسم يطلق على المادة التي بتساعد على تقليل الاحتكاك بين الأسطح, وبسبب جذب ال GAG لجزيئات الماء صار عنده القدرة واللزوجة يكون lubricant..

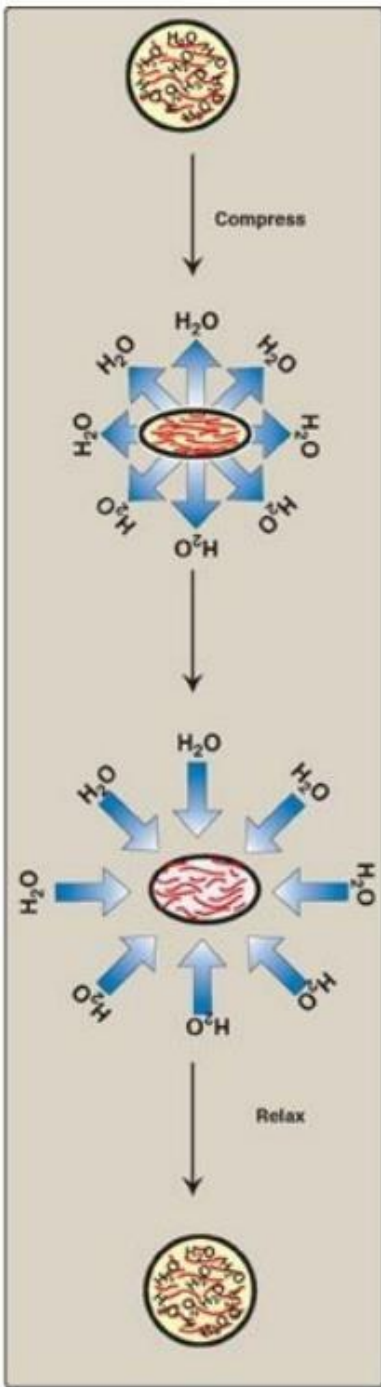
عشان هيك ممكن تتواجد بمناطق زي ال joints

(واللي بتساعد انها تكون لزجة هو انها نفسها سالبة الشحنة, ف لما تقرب من بعضها

بتنزلق عن بعض وبتتنافر)

بالصورة موضحة ردة فعل الGAG عند ضغطه, كيف أخرج الماء وتقلص
 عشان يحمي باقي الخلية بعدين بسبب شحنته السالبة يرجع استعادها.

زي عند القفز من مكان عالي مثلا الضغط الناتج على المفاصل يتم التعامل
 معه بنفس الطريقة عشان يمنع كسر العظام



Functions of GAG in general?

<p><u>Large Rigid</u> Flexible (مما يتنحني) على نفسها</p>	<p>مخلبة عليها (-) [poly] وبالكافي تمسك وتزود بالماء</p>	<p><u>Slippery</u> لا تلتصق بالعم فنيا اللزجة والماء وتزود الماء على بعضها</p>	<p>بتكسيوم ال lubricant action (التزييت) التزييت</p>
<p><u>Viscosity</u> (لزوجة) أنوعه حار الحجم يكون كبير يتكون لزوجته أكبر لتقليل الاحتكاك بين ال molecules</p>	<p>like jell.</p>	<p>وكسيروا بينه ال jell أنوعه حار المسك عليها بتغير شكلها وتزود تزوج شكلها الطبيعي</p>	<p>تفرج</p>

- **Six classes of GAGs are present in our body, namely:**

a. Hyaluronic acid → **sulfate free GAGs**

الوحيد اللي ما فيه SO3

**الموضوع هاض مهم, وعليه كمشة أسئلة
محرزة بالإمتحان.

Sulphate containing GAGs

a. Chondroitin sulfate

b. Dermatan sulfate

c. Keratan sulfate (**only GAG with no uronic acid**)

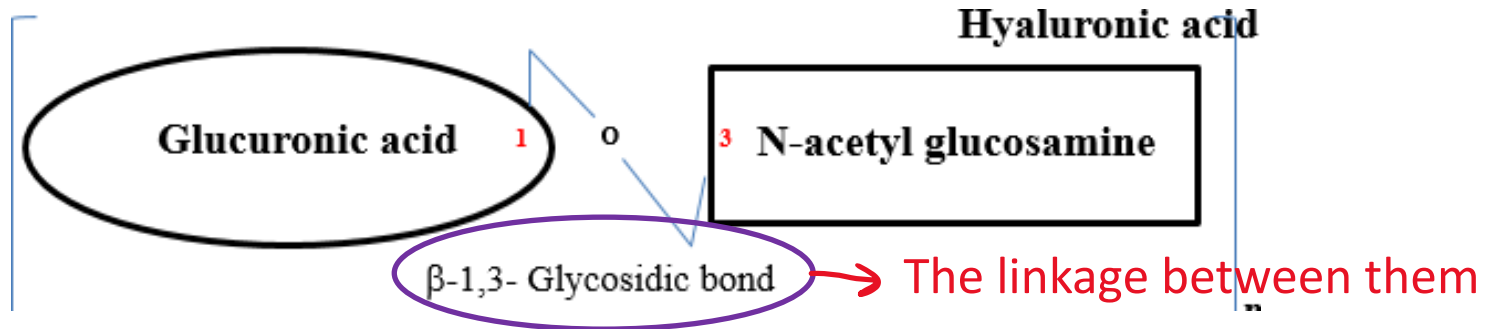
d. Heparin

e. Heparan sulfate

أسئلة زي انه يقول أي واحد من هالمركبات
ما بحتوي على كذا (مثلا ما بحتوي على
uronic acid الجواب ال keratan sulfate)
أو شو ال functions لكذا

a. Hyaluronic acid:

- Formed of repeating units of **N-acetyl glucosamine & β -glucuronic acid**



- Present in cartilage, connective tissue, **synovial fluid**, vitreous humor of the eye, embryonic tissue & in the zona pellucida around the ovum

Found in joints

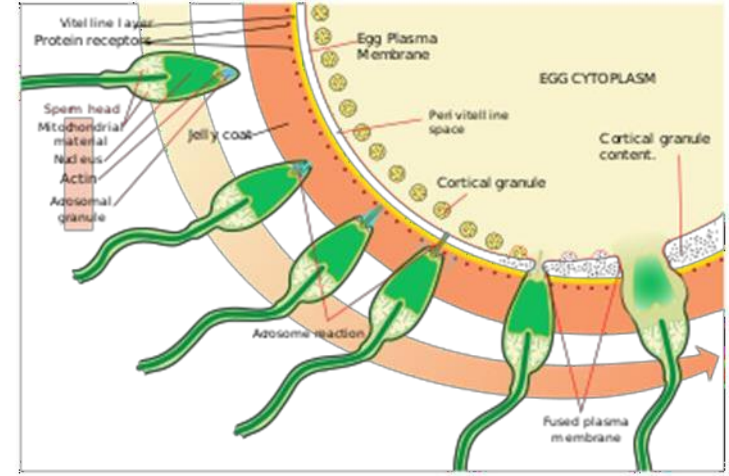
السائل الموجود في العين, وبحميتها من انها تفقع أو يصير لها اشي لما تتضغط أو عند trauma

يمكن اعتباره اسمنت الجسم والعامل المساعد في بناؤه, بحيث يكون له دور في الwound healing, وموجود في الجنين وبساعد في نمو أعضاؤه, بس برضه طبيعة تواجده و وظيفته بتخليه للأسف من العوامل اللي ممكن تساعد في انتشار cancer

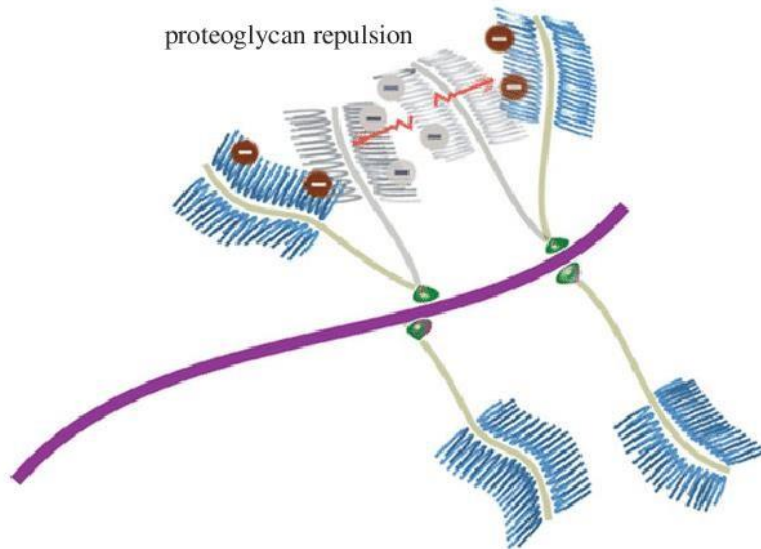
- The only GAG that does not contain sulfate.**

ذكرت من قبل انه اسمنت الجسم.. وين بتواجد؟ يكون موجود بين الخلايا (**مش داخلها**) هسا كونه محيط بالخلية ف أي إشي بده يفوت عالخية لازم يعبر من خلاله.. بس كيف بخرقه؟ عشان يخرقه لازم يكون بحتوي على انزيم اسمه Hyaluronidase enzyme والتي بعمل على تحفيز تحطيم الHyaluronic acid وبالتالي بدخل الخلية..

وهاض الاشي ممكن نشوفه ببعض أنواع البكتيريا , وموجود برضه برأس الsperms وهو اللي بعطيهم القدرة على الدخول للovum وعبور جدارها



(b)



طبعا كل خصائص الhyaluronic acid والfunctions تبعته سببها الnegative charge اللي بحملها

D-glucuronic acid * هيكلها هو L-iduronic acid
 * تختلف
 ليس خلية ال OH
 في ال OH ياد
 عينه كيب كيف

* أنواع ال GAG out
 * caraban sulfate
 ال uronic acid
 ال disaccharides
 ال unit بقتة
 كيب يستبدل
galactose
دائما

هون بقلة ال atoms
 (على ال ال عالين ال ياد)
 وال كس
 mirror image
 ال uronic acid
 ال disaccharides
 ال unit بقتة
 كيب يستبدل
galactose

و طار ال كيب ال
Sulfate
 1) Hyaluronic acid
 * repeating unit
 * uronic acid
 * β-glucuronic acid

N-acetyl glucosamine
 ال amine sugar
 ال amine group حنة لها acetylated
 * ويت موجود
Cartilage
connective tissue

ال ovum
 ال ovum
 ال layer
 ال Zona pellucida
 ال ovum
 ال ovum
 ال ovum
 ال ovum
 ال ovum

note
 في عندي
 ال ovum ال ovum
 ال ovum ال ovum

Hyaluronidase ال ovum
 ال ovum ال ovum
 ال ovum ال ovum

ال ovum ال ovum
 ال ovum ال ovum
 ال ovum ال ovum

ال ovum ال ovum
 ال ovum ال ovum
 ال ovum ال ovum

ال ovum ال ovum
 ال ovum ال ovum
 ال ovum ال ovum

ال ovum ال ovum
 ال ovum ال ovum
 ال ovum ال ovum

Functions of hyaluronic acid

منطقة حدود metastasis

* تكون لا Cartilage (تأخذ وتنفذ صلبا) وإذا انصهفت فانتأني كثير.

انتشار و migration of tumor cell ?

* ECM loose (حيث انه موجود في آل CT وهو polar

أثر لعلوم هاد الحفنا - قاعد على الموية

حيث يربط على الخلايا الموية وحسنا

التنماء البرج (حجرة الخلايا) على مكان الإصتابة

* ECM مستحضر تصبل

(بمسور تكون البروة دجلة لما تستخدمه)

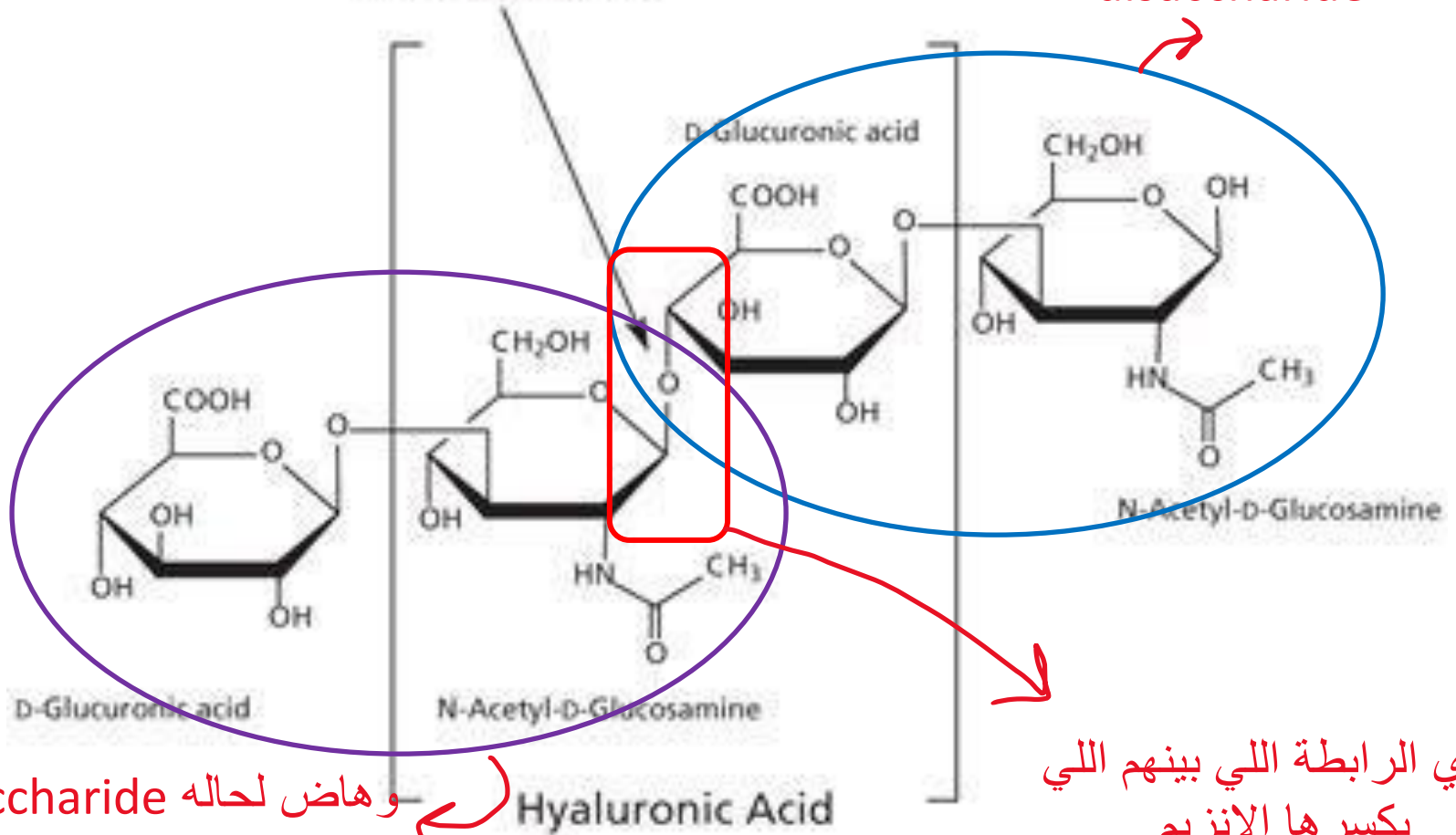
حيث يجمع نفاذ من لانه من حنا لسه إن

polar فيجذب الماء وجسديها داخل البروة (skin).

كيف يشتغل ال Hyaluronidase enzyme بالزبط؟ ال hyaluronic acid بتتكون من مجموعة من ال disaccharides بصير بينها روابط.. فالإنزيم بعمل على تكسير الروابط بين كل disaccharide واللي جنبه (ما بكسر رابطة ال disaccharide نفسه)

Hyaluronidase

هاض لحاله disaccharide



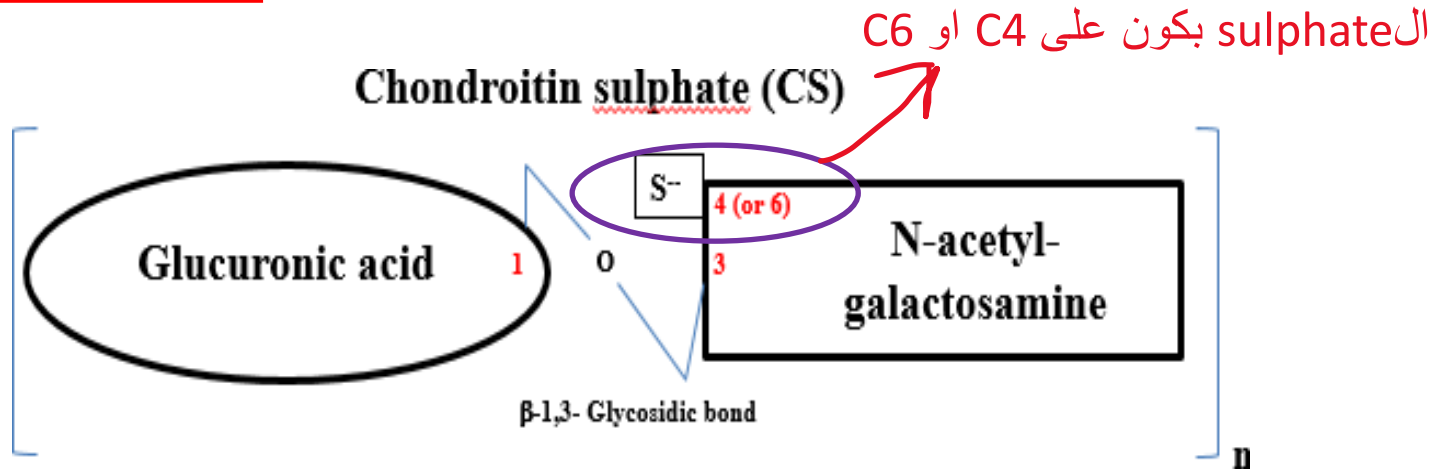
وهاض لحاله disaccharide

وهاي الرابطة اللي بينهم اللي بكسرها الإنزيم

glucosamine كان hyaluronic acid بال**

b. Chondroitin sulfate:

- The repeating disaccharide unit is N- acetyl galactosamine sulfate & glucuronic acid.



- It is found in cartilage, bone, cornea & other connective tissues

ال chondroitin هو أكثر GAG موجود في ال cartilage, يعني لو يبجي سؤال
"أي الآتي يتواجد في ال cartilage ف chondroitin هي الجواب, حتى لو ال Hyaluronic بالخيارات

- The high content of chondroitin sulfate in cartilage contributes to its compressibility and its amount in cartilage diminishes with age which may be related to the development of osteoarthritis.

مع التقدم بالعمر كمية ال chondroitin رح تقل, وهو ما يؤدي لهشاشة العظام في الكبر

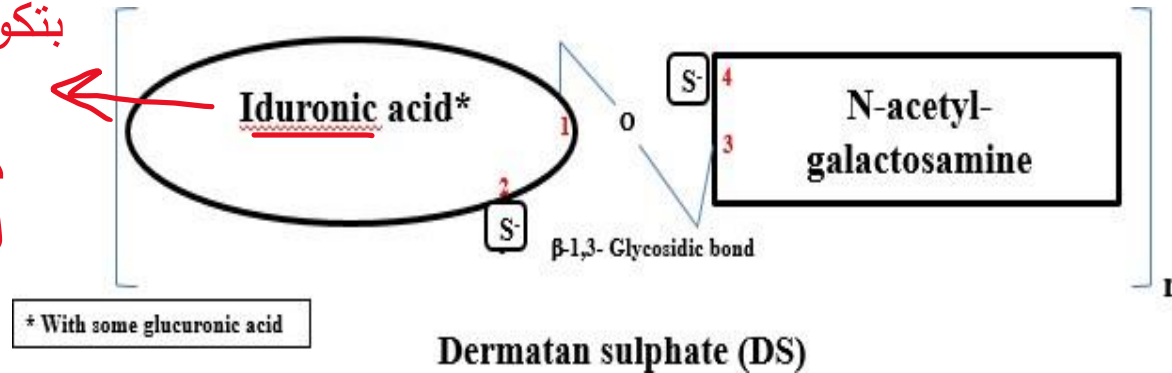
بما إنه موجود في عضلات الشرايين..

هاض يعني إنه بلعب دور في تصلب الشرايين

C. Dermatan sulfate:

It is the major GAG in **arterial smooth muscles** and may play a role in the development of **atherosclerosis**. It is also present in skin, heart valves, cornea & sclera.

بتكون من iduronic (C5 epimer) مع وجود بعض الglucuronic



D. Keratan sulfate:

It does not contain any uronic acid (D-galactose + N-acetyl-D-glucosamine-6-sulfate)

*ممكن ييجي سؤال يعطيك هاي الصيغة ويعطيك 4 أو 5 مركبات يسألك أي واحد بمثلها..

ف إنت بتدور عالمركب اللي عليه amino group/acetyl group/SO3 on C6

There are two types of keratan sulfate:

keratan sulfate I: found in cornea (play a role in making it transparent)

**linked with (asparagine)

*هيك صار عنا 3 GAG بالcartilage

keratan sulfate II: found in cartilage:

chondroitin/Hyaluronic/keratan

Forms complexes with chondroitin sulfate and HA

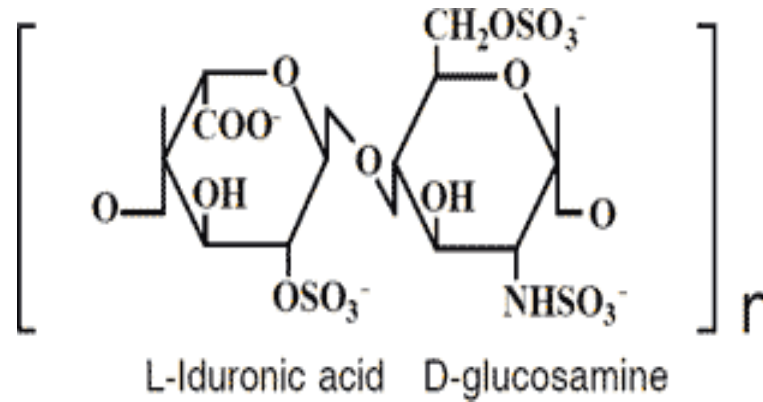
**linked with (serine)

E. Heparin:

موجود بشكل طبيعي في جسم الإنسان.. لكن اللي بنلاقه في الصيدليات والأدوية تم استخراجها من الحيوانات حيث يتم إنتاجها في الرئتين عند الحيوانات

- It is formed of **sulfated glucosamine & sulfated glucuronic acid** or **sulfated L-iduronic acid (little GlcUA residues and many IdUA residues)**.

يستخدم طبيا ضد الجلطات (coagulation/clotting)



ال L iduronic موجود بنسبة أكبر.. بس بسبب وجود النوعين بعض الكتب اعتبرت ال heparin من ال tetrasaccharides لانه صار عندي نوعين (من ال disaccharides)

- It differs from other GAGs in that it is mostly found in cells (granules of mast cells and basophils) rather than in connective tissue matrix.
- الوحيد بين ال GAG اللي بتواجد داخل الخلايا (تواجده خارجها قليل), يكون موجود بال Mast cells, وتركيزه في الدم قليل جدا
- Its concentration in blood is very low.

☀ It is anticoagulant by:

☀ **activation of antithrombin III**

☀ *Antithrombin (AT) is a small protein molecule that inactivates several enzymes of the coagulation system) which **inactivates thrombin** (serine protease that converts soluble fibrinogen into insoluble strands of fibrin),*

☀ Binding and inactivating factors IX & XI.

☀ It releases lipoprotein lipase “attached to the luminal surface of endothelial cells in capillaries “ & activates it. lipoprotein lipase digests plasma lipids leading to clearing of plasma, so heparin & lipoprotein lipase are called **clearing factors**.

بت activate ال lipoprotein lipase اللي بدورها بتكسر ال lipids

⑤ Heparin

idUA > GLcUA

منه
والتي
بال
heparin.

notes

most GAGs
عالية الكثافة
توجد في
connective tissue
تحت
heparin
تحت في
cells

تحت في
cells

activation of antithrombin III
inactivation

Coagulation:
تخثر الدم

Coagulation enzymes

thrombin

anti
thrombin

clots
خثرات

خثرات
وجلاطات

other clotting factors
clotting factor 9 & 11
inactivation

2 release

lipoprotein
lipase

lipoprotein particle

lipid (adhesion)

lipoprotein particle

lipoprotein particle

lipoprotein particle

lipoprotein particle

lipoprotein particle

F. Heparan sulfate:

- ❑ It differs from heparin in the amount of uronic acid and the sulphate attached to glucosamine:
 - ❑ It contains more glucuronic acid
 - ❑ It contains less sulphated glucosamine
- ❑ It is present in the form of a **proteoglycan** on the surface of many cells with the core protein forming an integral protein of the plasma membrane of the cells
- ❑ It is related to cell-cell interaction as well as attachment of the cell to the surrounding medium (cancer metastases)
- ❑ In the capillaries, its negative charge helps reduce permeability to negatively charged plasma proteins

بما انه ال plasma proteins كمان negatively charged فهاض بعمل على منع ال plasma proteins تطلع من ال capillary, لأنها كل ما تيجي تطلع بصير تنافر بينهم

□ Some tumor cells have less heparan sulfate on their surface, which may explain the lack of adhesiveness of these cells to the surrounding medium and their ability to metastasize

هسا ال heparan له دور في ارتباط الخلايا ببعضها.. ف النقص فيه ممكن يؤدي لانفصال في إحدى الخلايا وبتنقل بشكل حر واللي ممكن لاحقا تشكل خلايا سرطانية وتنمو في مكان أو عضو آخر في الجسم

⑥ Heparan Sulfate → heparin

more glucuronic acid

more heparin iduronic acid.

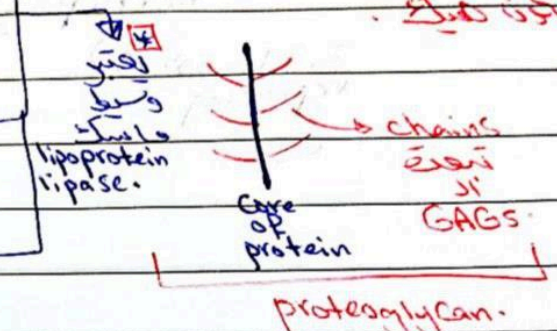
proteoglycan * وهو موجود في الكبد والكلى والبنكرياس والوعائية (لحم الأضلاع في الكبد والوعائية)

GAGs وبالخصوص تلك الـ GAGs يتكون منها

cell-cell interaction.

attachment

Connective tissue و Cell الـ



تجمع بغير / تلك الـ GAGs يكونها بها الـ hyaluronic acid

* notes

lipoprotein lipase

Heparan Sulfate

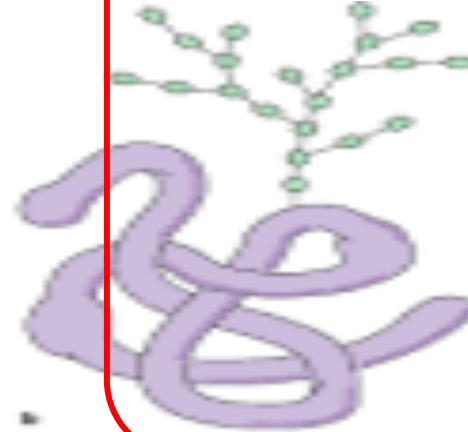
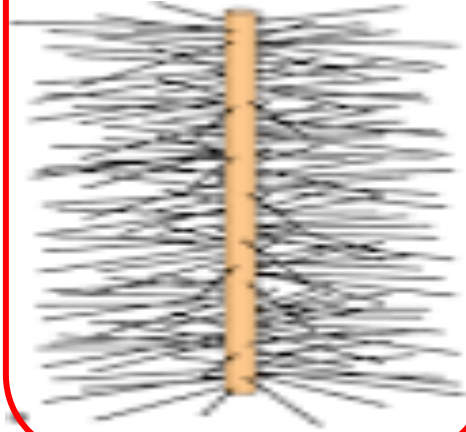
endothelium الـ

heparin سلفات الـ

* وكونها كرات

Proteoglycans and glycoproteins

شكلها كالتالي..
ويتكون عبارة عن
core protein
بالمركز وبتتجمع
حولها سلاسل
الGAG



شكلها كالتالي..
ويتكون عبارة عن
conjugated protein
ومتصل فيها
oligosaccharide
chains

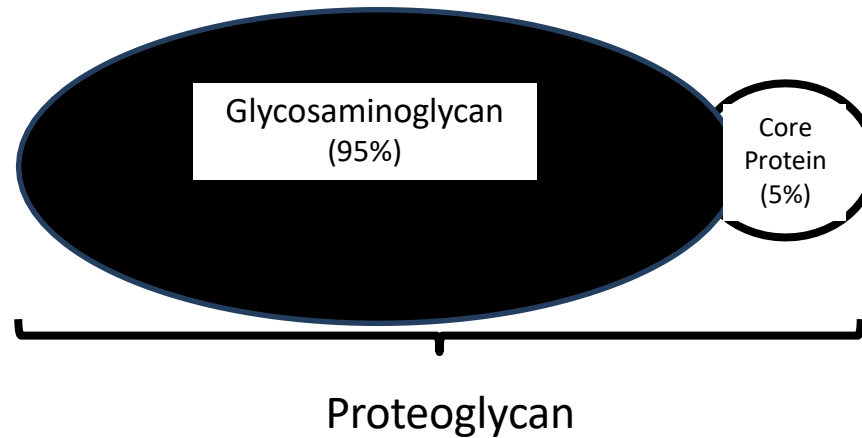
With the exception of hyaluronic acid , all GAGs contain a sulfate and are covalently linked to a core protein , forming a proteoglycan monomer. The protein forms only about 5% of the molecule.

A glycoprotein is a conjugated protein containing one or more oligosaccharide chains, lacking a serial repeat units covalently attached to its polypeptide chain.

	Proteoglycans	Glycoproteins
Protein content	Up to 5%	More than 5%
Carbohydrate content	95 %	1- 85 %
Type of Carbohydrate Present	GAGs	Oligosaccharide chain: - No uronic acids - No repeating disaccharide units

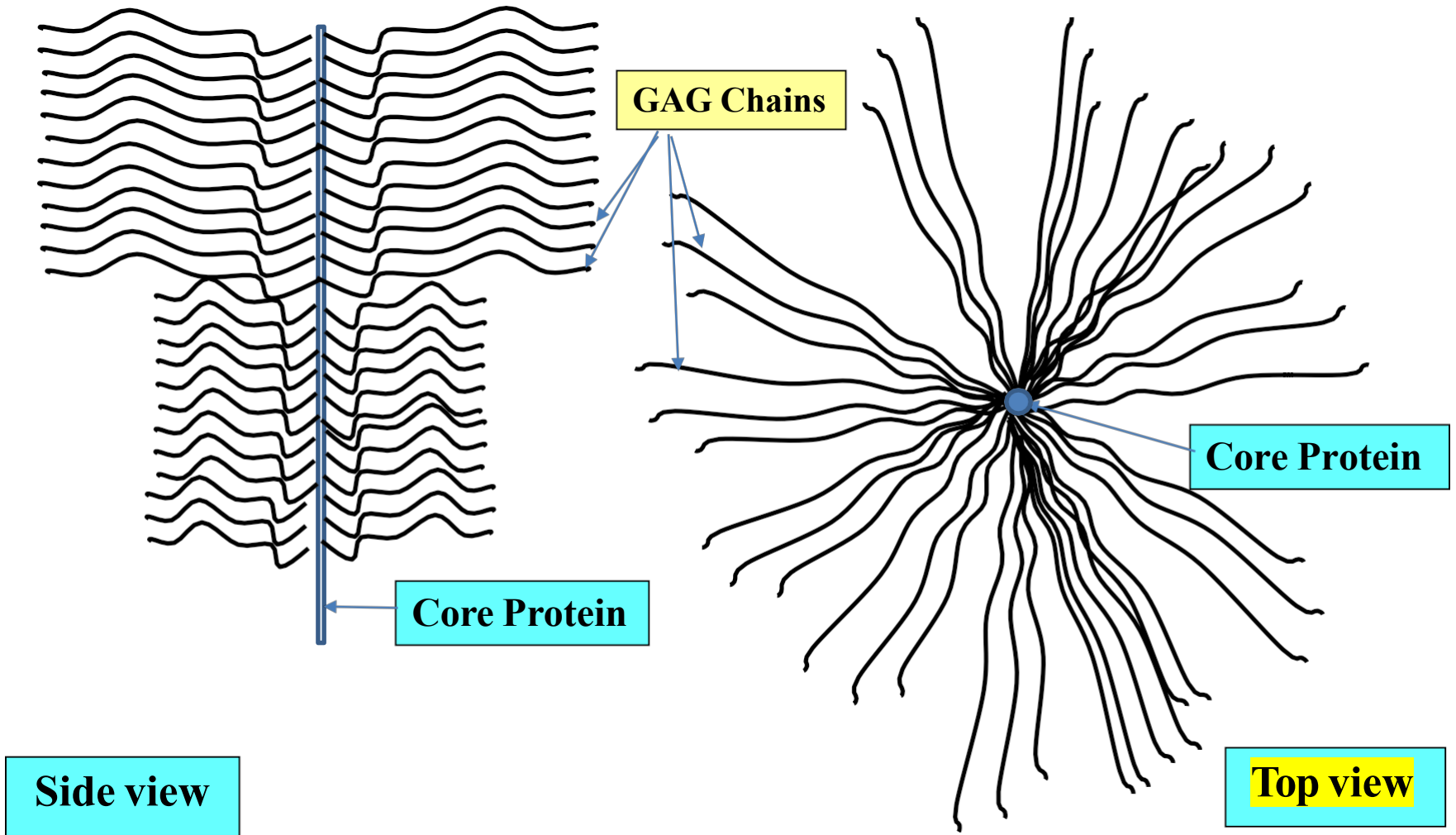
If carbohydrate content:
Less than 10% → Glycoprotein
More than 10% → mucoprotein

Hetero-polysaccharides, e.g., **glycosaminoglycans** (GAGs) are **complex molecules** formed of long chains of repeated units of two derived carbohydrate monomers attached to a protein molecule to **constitute proteoglycan monomers**. The monomers aggregate into complex forms as shown below.



الـ GAG بتتواجد على شكل **complex molecules** بسميها **proteoglycan monomers**

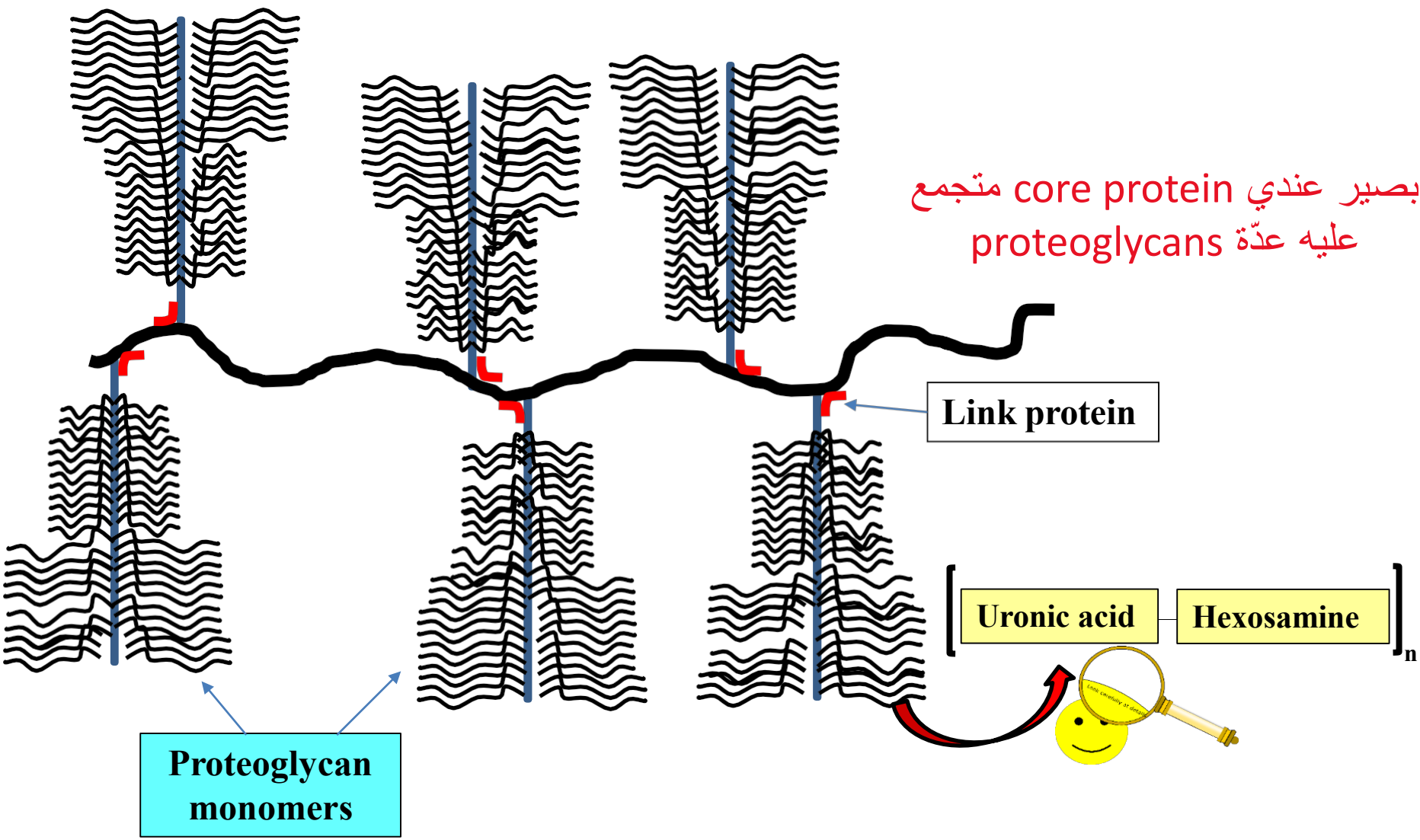
Proteoglycan monomer: is composed of a core protein attached to many **linear chains** of GAGs (e.g., 100 chains in cartilage proteoglycan) by O-glycoside bonds between the amino-acid serine on the protein and xylose. Each chain is made of up to 200 di-saccharide units, extending from the core protein. More realistic depiction is presented on the next two slides.

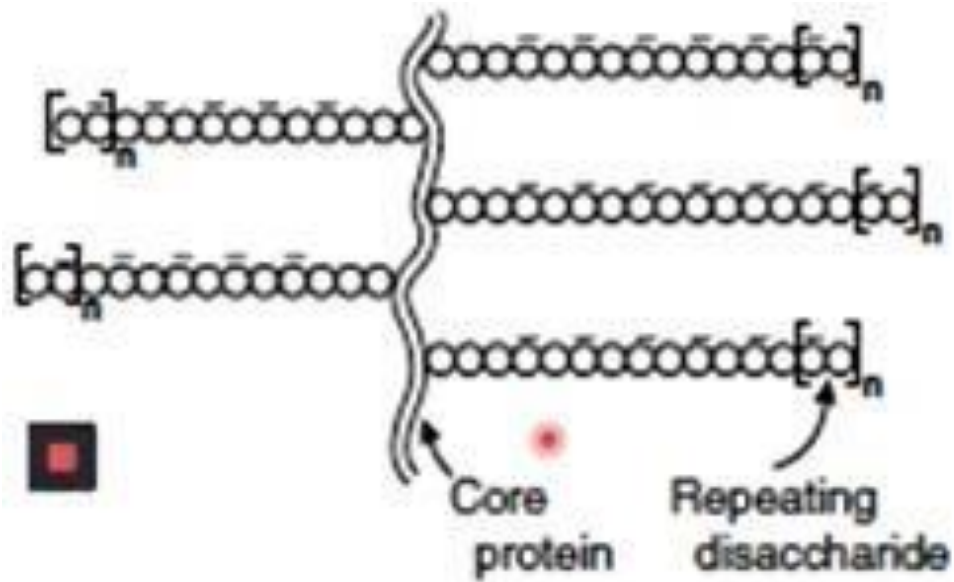


Proteoglycan Monomer (Bottle-brush Model)

GAG Chains are composed of [(sugar acid)-(acetylated ± sulphated amino-sugar)]_n

Proteoglycan Aggregate Taking a Three-Dimensional Orientation



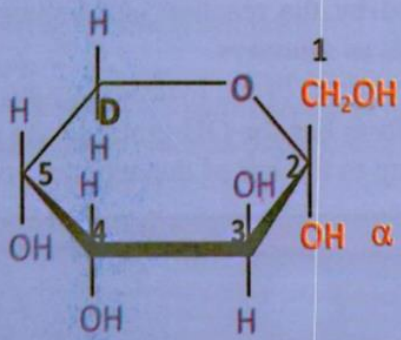


تسمية تُطلق على الـ proteoglycan
الموجود داخل الـ cartilage

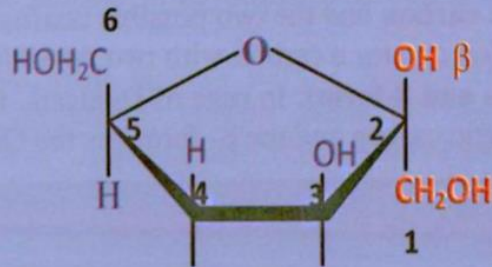
Aggrecan

- Proteoglycan present in cartilage
- Made of HA, chondroitin sulfate and keratan sulfate
- GAGs repel each other due to negative charge
- Changes with age (associated with osteoarthritis):
 - Amount of chondroitin sulfate is ↓
 - Amount of HA and keratin sulfate increases

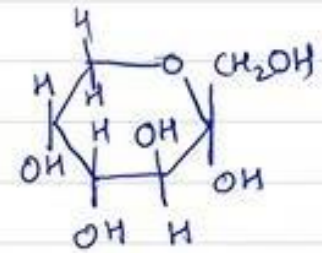
طيب كيف بصير هشاشة عظام لو الـ HA/keratin بزيدوا؟ لأنه زي ما ذكرت سابقا..
أعلى نسبة للـ GAG في الـ cartilage هو الـ chondroitin ونقصانه هو المشكلة الكبرى..
ومن الأسباب كمان لهشاشة العظام انه الـ monomers نفسها حجمها بصير أصغر مع تقدم العمر



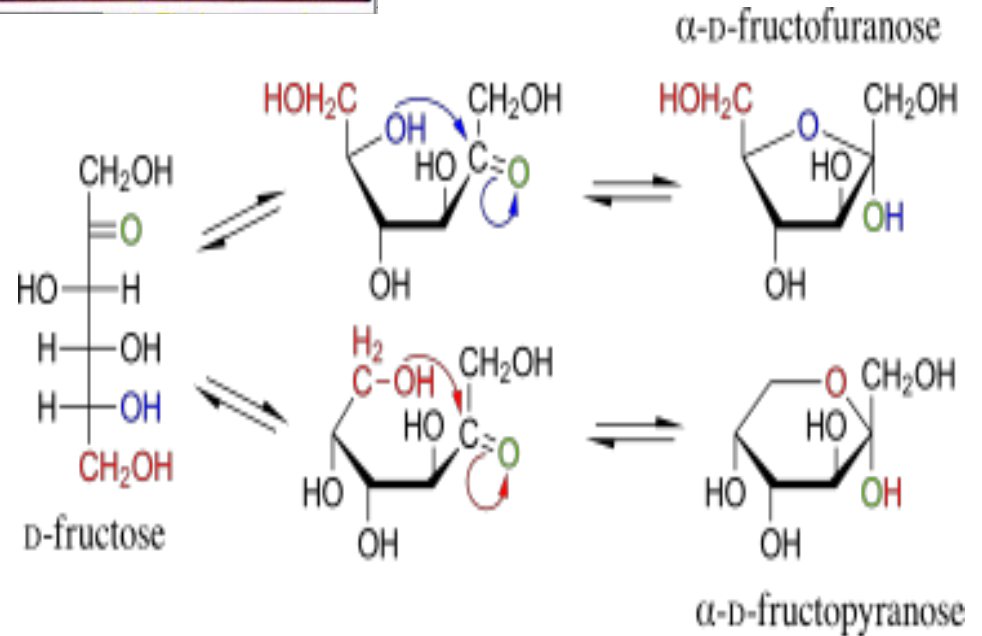
α -D-Fructopyranose



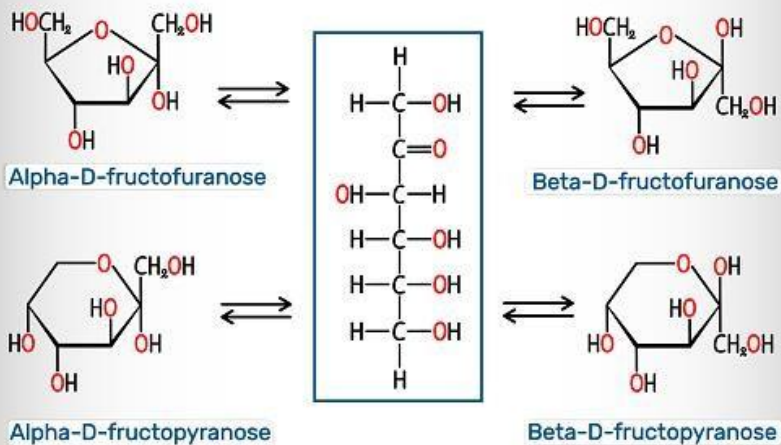
β D fructofuranose



D-D-fructopyranose



Fructose



+
o

فِي شِدَّةِ خَرِيفِكَ ..
يَأْتِيكَ اللُّطْفُ
الإلهي كَمِعْطَفٍ
مَبَالِغٍ فِي دِفْنِهِ ❁

+
o