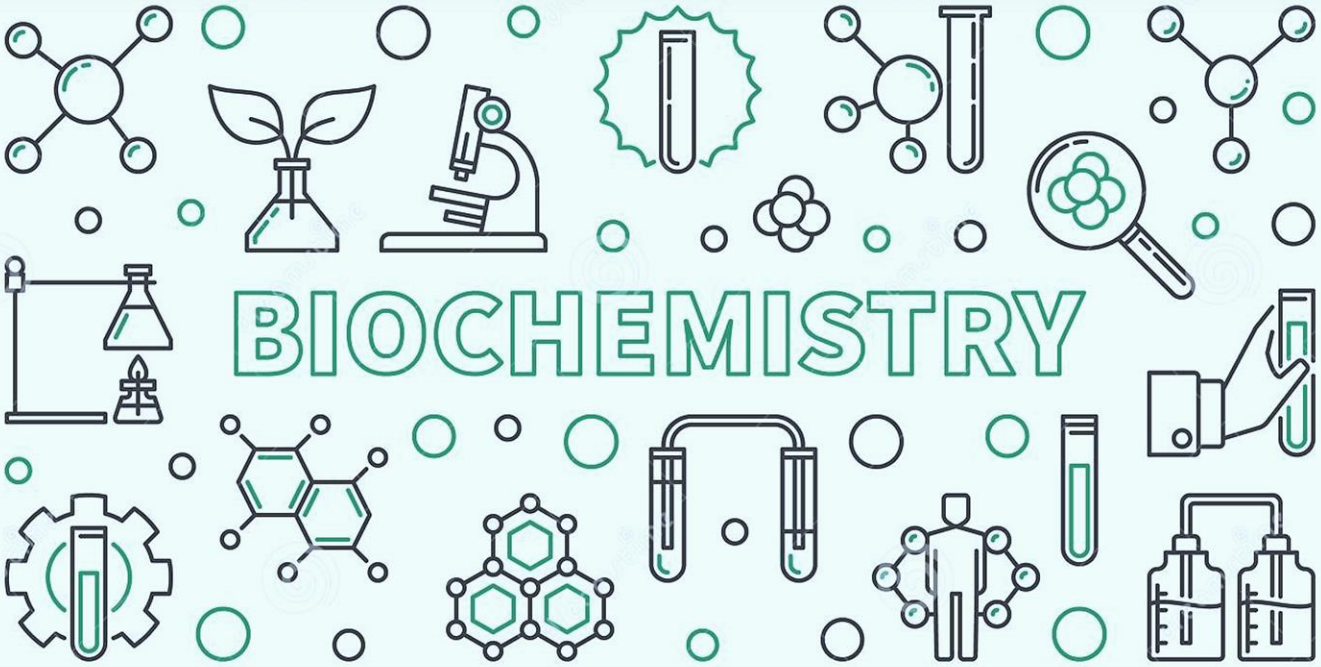


ATHAR BATCH

lecture : 1

Done by: Mariam AlMahrooq

النادي الطبي

CVS Biochemistry Lecture1_ (plasma lipoproteins1)

Done By : Mariam AlMahrooq

بداية بهاي المحاضرة رح نحكي إن شاء الله عن أهم ال **lipids** الموجودة بجسمنا بنسب معينة اذا اختلّت تسبب أمراض من ضمنها أمراض خطيرة بالقلب والأوعية الدموية .

Plasma lipids

- In the fasting state (usually measured after12 hours) :
- The plasma total lipids ranges between 400-700 mg/dl
- The plasma total cholesterol : 140-200 mg/dl
- The plasma total phospholipids : 150-200 mg/dl
- The plasma total triacylglycerols: 50-150 mg/dl
- The plasma total free fatty acids (FFA): 10-20 mg/dl
- Minute amounts of steroid hormones , fat-soluble vitamins, and carotenoids.

_ مهم جداً لما نعمل **lipid profile measurment** نكون في حالة صيام كامل لمدة ١٢ ساعة تقريباً والسبب حتى نزيل تأثير الدهون يلي بيحتويها الأكل يلي بناكله وبالتالي ما تأثر على نتيجة التحليل .

_ **plasma lipids (cholesterol (C) ,phospholipids (PL),triacylglycerol (TAG) ,Free FA) .**

_ النسب يلي بالسلايد تختلف حسب المصادر والكتب لكن نحنا نحفظ يلي بالسلايدات وأهم نسبتين حكت الدكتورة هم ال **total cholesterol &total TAGs** .

- These lipids are found in plasma in the form of lipoprotein complex=plasma lipoproteins.

- The problem of transporting the hydrophobic lipids in an aqueous phase, the blood plasma, is solved by associating the insoluble (non polar) TAG and CE with the more soluble (amphipathic) PL,C, and proteins to form a **hydrophilic lipoprotein complex.**

- Each plasma lipoprotein particle contains:

1- A non polar core composed of TG and CE

2- A single layer of polar lipids (PL and C) together with proteins called **apolipoproteins**

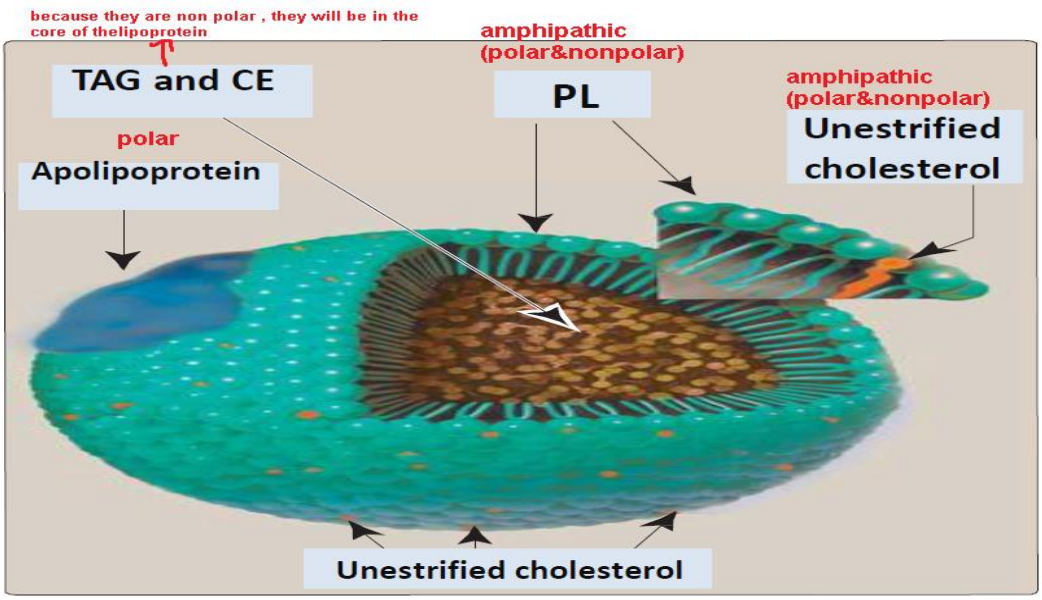
❖ ***Amphipathic:*** *chemical compound possessing both hydrophilic (water-loving, polar) and lipophilic (fat-loving) properties.*

_ الشكل يلي تتواجد فيه ال **lipids** بالبلازما هو **lipoproteins** (كرة من الدهون محاطة ببروتينات) لأنها **non polar** فما تقدر تمشي بالبلازما بدون ناقل الها .

_ **Aqueous phase = Blood plasma**

_ البروتين يلي يغطي ال **lipids** اسمه **apolipoprotein** .

_ **amphipathic molecule** : له جزئين واحد **polar** ويكون متجه للخارج (**as** والثاني **non polar** ويكون متجه للداخل (**as tails of PL**).(**head of PL**



_ Lipoprotein have a non polar core contain (CE &TAGs) &polar lipid on the surface contain (PL &C) .

- **Apolipoproteins** are either peripheral (can be transferred) or integral (can not be transferred).
- They act as activator for enzymes (e.g. **apo C II** activator for lipoprotein lipase) and are important for receptor mediated uptake of plasma lipoproteins by certain tissues (e.g. receptors for apo E in liver cells for uptake of chylomicrons).

_ في عنا نوعين من ال **apolipoproteins** الاثنين موجودين على ال **surface** بس النوع الأول يقدر ينفصل وينتقل ل **lipoprotein** ثاني والنوع الثاني ما يقدر ينتقل لأنه **integrated in the surface** والنوعين هم :

^ **peripheral**

^ **integral**

_ **function of apolipoprotein :**

أكيد الوظيفة الأساسية الها هي نقل الدهون في البلازما لكن في كمان وظائف وهم

^ **activator for lipoprotein lipase enzyme (mainly apo C II) .**

هالإنزيم مهم جداً في ال **metabolism** لأي نوع من الدهون ومن اسمه واضح أنه يكسر الدهون .

^**important in the receptor mediated uptake ,(apo E receptor on hepatocyte for uptake of chylomicrons) .**

Plasma lipoproteins:

Four major groups (fractions) of lipoproteins have been identified that are important physiologically and in clinical diagnosis. These are:

1- Chylomicrons (CM): They are derived from intestinal absorption of triacylglycerols and other lipids.

2- Very low density lipoproteins (VLDL, or pre-β-lipoproteins): They are derived from the liver for the export of triacylglycerols.

3- Low density lipoproteins (LDL or β-lipoprotein): They are representing a final stage for catabolism of VLDL.

4- High-density lipoproteins (HDL or α-lipoprotein): They are involved in chylomicrons and VLDL metabolism as well as **cholesterol transport**.

5- Albumin + FFA (NEFA): FFA was carried by albumin.

Non estrified fatty acid

_ **plasma lipoproteins fractions :**

^ **CM** : منشأها من الدهون الممتصة من الغذاء يلي بناكله يومياً ولأنه الامتصاص بالأمعاء فبنحكي أنها **derived from intestinal absorption** ، محتواها من البروتينات قليل تقريباً **2%** وال **98%** الباقيات هم دهون وبشكل رئيسي **TAGs** بس كمان الدهون الثانية موجودة .

^ **VLDL**: واسمها الثاني **pre beta lipoprotein** رح نعرف ليش المحاضرة الجاي ان شاء الله منشأها الكبد وتساعد في نقل ال **TAGs** بالتالي لو صار عنا مشكلة وما تكونت ال **VLDL** ما رح يقدر الكبد يتخلص من ال **TAGs** ورح تتراكم فيه ويصير **Fatty liver** .

^ **LDL** : اسمها الثاني **beta lipoprotein** وهي المرحلة النهائية من ال **catabolism** لل **VLDL** .

^ **HDL** : اسمها الثاني هو **alpha lipoproteins** مهمة جداً في ال **metabolism** لل **VLDL &CM** وكمان مهمة في ال **cholesterol transport** .

^ **albumin + FFA** : لأنه ال **FFA** هي **non polar** لازم تنحمل على بروتين وهو الألبومين . يعني تقريباً هي عبارة عن **1%** دهون و **99%** بروتين .

لاحظو أنه كل ما طلعنا بالأرقام من ١ ل٥ كان محتوى البروتين يزداد بالتالي ال **density** تزداد

_ density = protein content

- Plasma lipoproteins are separated into different fractions by two methods:

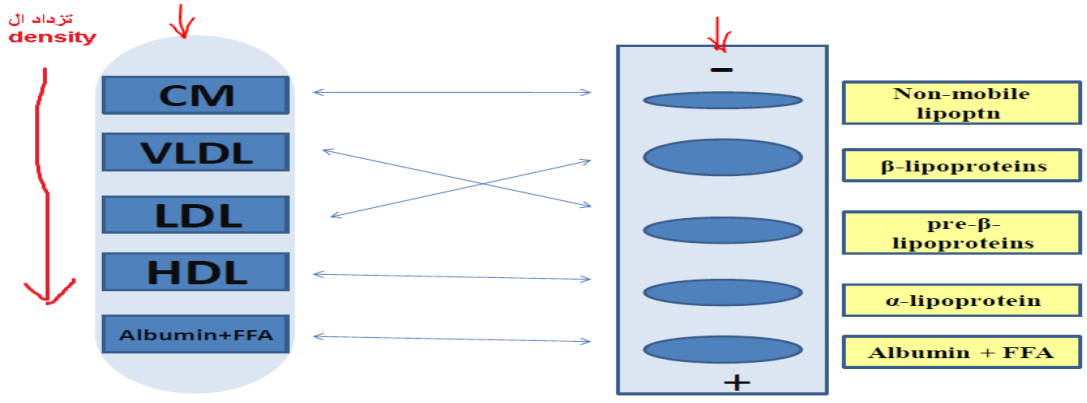
1- **Electrophoresis** (According to their mobility in electric field).

2- **Ultracentrifugation** : They are separated according to their **denisty**. The higher the protein content the higher the denisty of the particles.

_ plasma lipoprotein separation methods:

^ electrophoresis : plasma lipoprotein will be separated based on their charge , size &shape .

^Ultracentrifugation : plasma lipoprotein will be separated based on their protein content (density) .



هلأ بهاد السلايد عاليسار عنا **tube** بعد ما طلع من جهاز الطرد المركزي وموضح ال **plasma lipoprotein** حسب ال **dendity** وعاليمين هي نتيجة جهاز الفصل الكهربائي القطب السالب بالأعلى والموجب بالأسفل (لا تنسوا البروتينات سالبة فرح تنجذب للقطب الموجب) ، لاحظو أنه الاختلاف بينهم بس بمكان ال **LDL &VLDL**.

هلأ رح نحكي عن ال **chylomicron metabolism** رح أحطلكم السلايدات بعدين اشرحهم تحت

Chylomicron metabolism

- **Origin:** Chylomicrons are assembled in intestinal mucosal cells.
- **Structure & Function:** They are chiefly composed of the absorbed TAG to which are added smaller amounts of CE, C, PL, and proteins. Their function is to transport TAGs to various tissues and cholesterol to the liver.
- **Nascent chylomicron** principally contain 2 types of proteins, **apo A** and **apo B-48**.
- The nascent chylomicron transported to the plasma via lymphatics where it is rapidly modified (converted to mature chylomicron) by receiving **apo E** and **apo C** from **HDL**.

Degradation:

- Apo E present in CM is recognized by hepatic apo E receptor while apo C contains **apo C-II which is activator for lipoprotein lipase (LPL).** This enzyme present extracellular anchored by heparan sulfate to the capillary walls of most tissue, but predominates in adipose tissues, cardiac and skeletal muscles.
- Activated lipoprotein lipase can hydrolyze **triacylglycerol** present in CM to **glycerol** **&** **FFA**.
- Fatty acids are stored by adipose tissues or used for energy by the muscle.

(most of the FFA ,about 90%, are taken upby the extrahepatic tissue where hydrolysis occur. The rest ,about 10%, remains in the circulation bound to albumin & is taken by the liver)

- Glycerol is used by liver cells mainly, **due to high activity of glycerol kinase,** for example in lipid synthesis, glycolysis or gluconeogenesis.

*(All glycerol resulting from hydrolysis of TAG remains in the circulation & is mostly taken up by the liver. It is not taken by other tissues due to the absence of **glycerol kinase enzyme** required for its utilization)*

Fate of remnants:

- After triacylglycerol hydrolysis, the remaining part of CM is called **CM remnant** as it decreases in size (they have less percent of TAG and higher percent of C, CE, PL). Hydrolysis of TAG is associated with loss of apo A & apo C to plasma HDL, leaving a CM remnant.
- **Cholesterol ester transfere protein (CETP)** helps transfer of cholesteryl esters from HDL to chylomicron remnants in exchange with TAG. Thus, chylomicron remnants become **very rich in CE and poor in TAG.**
- The CM remnants are taken up by endocytosis by liver cells where their components are hydrolyzed by lysosomes
- The **uptake** is mediated by **specific remnant (Apo E) receptors** & is independent on the amount of C in the liver.

Chylomicron metabolism (CM)

_ مصدرها : ال **intestinal mucosal cell** (لأنها هي عبارة عن الدهون يلي تم امتصاصها من الغذاء يلي ناكله)

_ مكوناتها : أي **lipoprotein** رح يكون يحتوي نفس المكونات بس النسب بينهم مختلفة ، يعني مثلاً ال **CM** تحتوي تقريباً نسبة **98%** دهون وبشكل رئيسي ال **TAGs** بس برضه تحتوي على **PL ,C,CE** وتحتوي كمان بنسبة **2%** بروتين .

_ ال **CM** شكلين وهم (**Nascent CM & Mature CM**).

_ **nascent CM** معناها وليدة يعني تماماً أول ما طلعت في الأمعاء ولساتها مو صاير عليها **Modifications** .

_ **Nascent CM = TAGs (mainly)+PL+C+CE+ Apo A +Apo B – 48**

هاي ال **nascent CM** رح تروح عال **sestymic circulation** عن طريق ال **intestinal lymphatics** وهي بال **circulation** رح تلتقي بال **HDL** وتاخذ منه نوعين من ال **apolipoproteins** هم **Apo C & Apo E** وهيك تصير **Mature CM** .

_ **Mature CM = Nascent CM + ApoE + Apo C**

البروتينات يلي سببت ال **Maturation** هم نفسهم يلي رح يتسببوا بال **degradation of CM** كيف ؟؟

_ **Apo C** وتحديداً **Apo CII** رح يعمل **Activation** لل **lipoprotein lipase** ويلي من اسمه واضح أنه يكسر الدهون وتحديداً بيعمل **hydrolysis to TAGs** والناتج أكيد **Glycerol + Free FA**

Lipoprotein lipase :

هذا الإنزيم موجود على السطح الخارجي لأغلب خلايا جسمنا ويكون مثبت بال Capillary walls من خلال ال heparan sulfate (اخذناه بسنة أولى وهو عبارة عن glycoprotein تحديداً من ال glycosaminoglycan) لكنه موجود بشكل رئيسي بال

adipose tissue ,cardiac &skeletal muscle

_طيب وين تروح ال **FA** وال **Glycerol** ؟

ال **FA** اما تخزن بال **adipose tissue** أو تستهلك لانتاج طاقة بال **skeletal muscle** .

Most of the fatty acid (90%) are taken upby extrahepatic tissue , only 10 % remain n the circulation bound to albumin & taken up by liver .

أما ال **glycerol** لحتى الجسم يستفيد منه لازم يتحول ل **phosphate glycerol** ، يعني نضيفله فوسفات ونحنا بنعرف أنه إضافة الفوسفات تحتاج **kinase enzyme** لهيك عنا انزيم اسمه **glycerol kinase** موجود بشكل رئيسي بالكبد (موجود بأماكن ثانية زي الكلية بس أنا ما بهمني فيها) هاد ال **glyserol phosphate** يستفيد منه الكبد إما ب

_ **lipid synthysis**

_ **glycolysis**

_**gluconeogenesis**

يلي هوتصنيع الجلوكوز من مصادر لا كربوهيدراتية

طيب هيك خلصنا من ال **TAG** بنسبة كبيرة يلي ضل عنا من ال **CM** نسميه **CM remnant** (بقايا) حجمها أصغر وتحتوي نسبة قليلة من ال **TAG** ونسبة أكبر من باقي الدهون ، من وين اجت النسبة الأكبر ؟؟

لأنه في عنا بروتين اسمه **Cholesterol ester transport protein** يعمل مبادلة ما بين ال **CM** وال **HDL** يزود ال **HDL** بال **TAG** وال **CM** بال **CE** . تمام لهون

هلأ محتوى البروتينات كمان رح يتغير والسبب أنه أثناء ال **Degradation** لل **TAG** تفقد ال **CM** ال **Apo A** وال **Apo C** لل **HDL** يلي بالبلازما

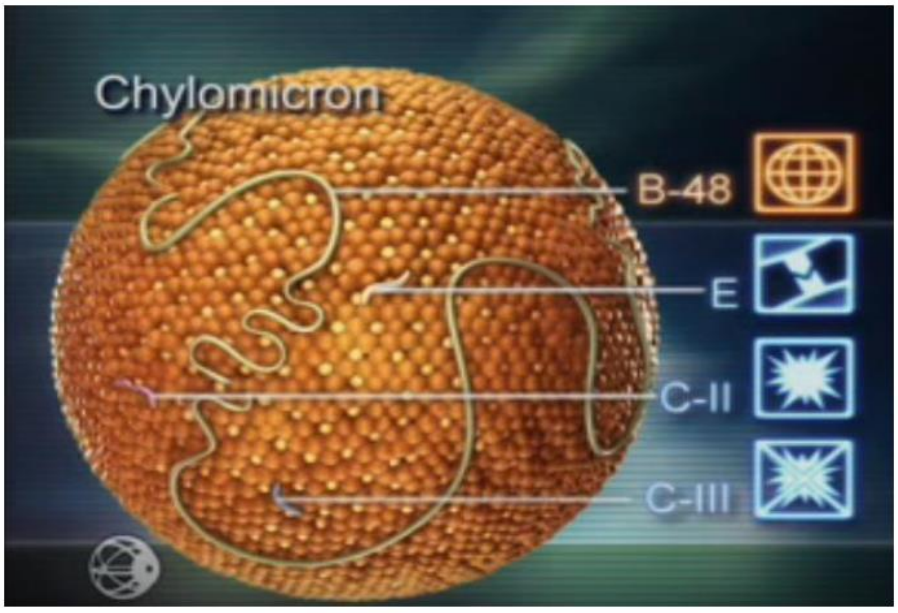
_ maturation : Apo c & Apo E from HDL to CM .

_ Degradation : Apo A & Apo C from CM to HDL.

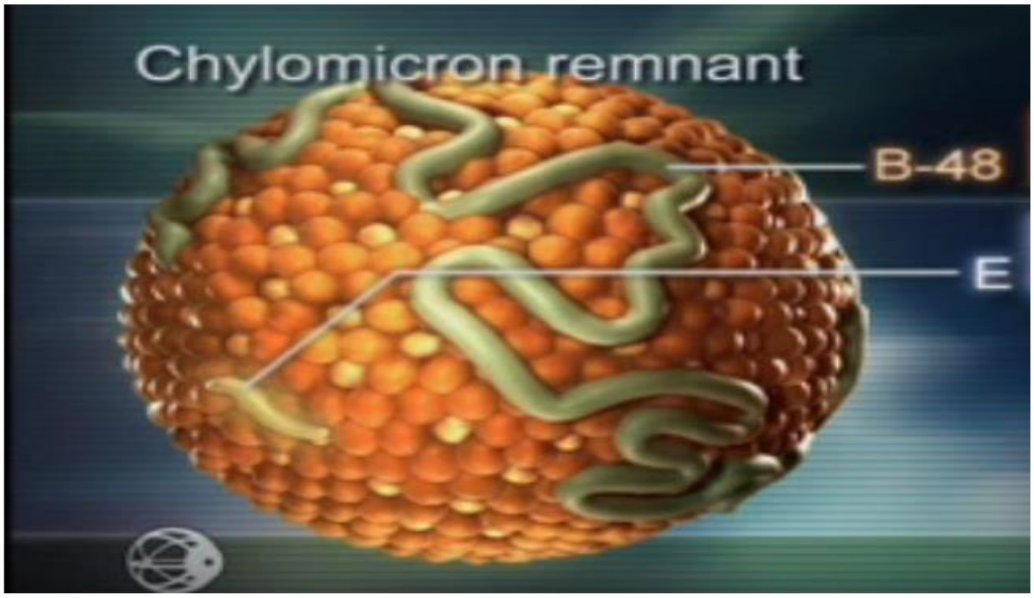
ركزوا أثر ❤

آخر شي هاي البقايا يصيرلها **Apo E receptor mediated endocytosis by hepatocytes** ويصيرلهم **hydrolysis** بال **lysosome** .

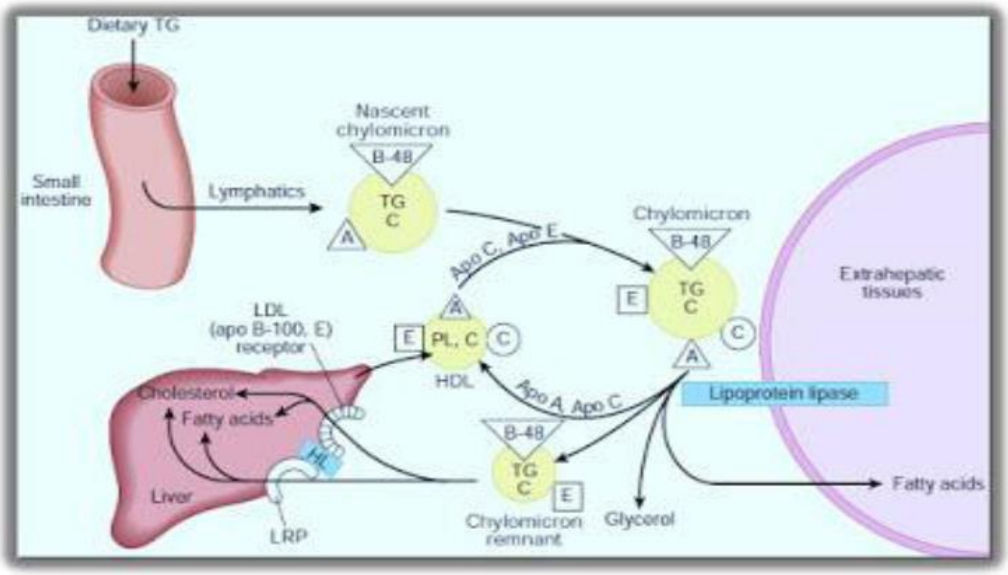
هلأ هاي السلايدات نفس يلي حكيناه فوق بس بالصور .

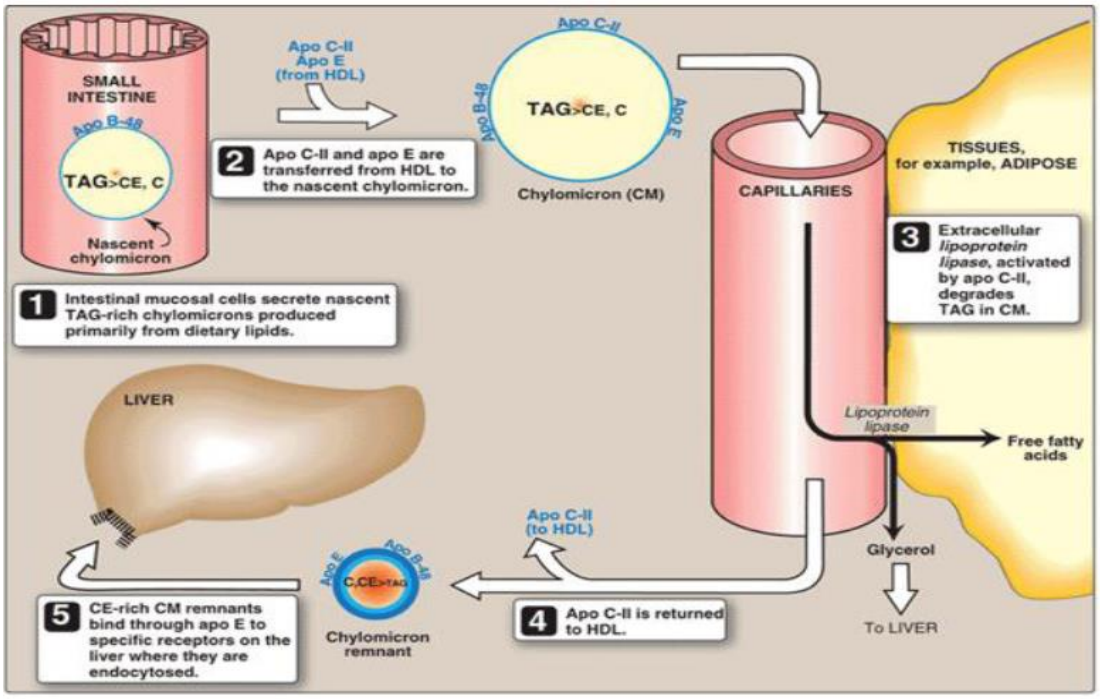


هاي الصورة ناقصة ال **apo A** تخيلوه موجود



Remnant اذا فقدت ال **Apo A & Apo c**





هدول السلايدين نفس الحكي يلي شرحته قبل شوي اختاروا أي صورة بدك إياها وتبعوا معها

وهيك خلصنا المحاضرة دمتم بخير وبالتوفيق للجميع إن شاء الله ❤