



ATHAR BATCH

# BIOCHEMISTRY

lecture : 2

Done by: Mariam Almahrooq



## Biochemistry lecture 2 \_ plasma lipoproteins part 2

Done By : Mariam AIMahrooq

في المحاضرة الماضية حكينا عن مكونات ال lipoproteins وأنواعها وبلشنا بتفصيل أول نوع فيهم ويلي يتميز بمحتواه البروتيني القليل جداً وهو ال Chylomicrons وحكينا بالتفصيل عن ال metabolism اله بس في كان آخر جملة بهاد السلايد الدكتور ما حكته بالمحاضرة الماضية ووضحتها بهاي المحاضرة .

### 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 transfer 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.

2 / 46

إذا متذكرين حكينا المحاضرة الماضية أنه ال CM remnant بتكون غنية جداً بال cholesterol ester وأنه رح يصير لها endocytosis عن طريق خلايا الكبد المعلومة الوحيدة يلي ما ذكرناها أنه هاد ال uptake لا يعتمد على كمية الكوليسترول الموجودة في خلايا ال liver ، يعني سواء كانت كمية الكوليسترول عالية بخلايا الكبد أو قليلة ال endocytosis رح يتم .

هلاً رح نبدأ بأول موضوع من المحاضرة الثانية وهو ال metabolism of VLDL

## Metabolism of (VLDL)

- **Origin:** The assembly of VLDL occurs in **liver** and is called "**Nascent VLDL**".
- **Structure & function:** VLDL carries triacylglycerols of endogenous origin to the peripheral tissues. endogenous origin → liver cells
- The **main protein** of nascent VLDL is **apo B-100**
- After release of nascent VLDL into the circulation, **apo C-II** & **apo E** are transferred from **HDL** to it.

17 / 46

\_ **VLDL** : very low density lipoprotein

\_ مكان تصنيع ال VLDL هو **الكبد** وأول ما تتصنع نسميها **nascent VLDL** (يعني الوليدة).

\_ **وظيفتها** : نقل ال **TAGs المصنعة بالكبد لل peripheral tissue** .

\_ **تذكروا** نحنا حكينا أنه كل ال lipoproteins الهم نفس المكونات بس بنسب مختلفة .

\_ **Nascent VLDL = TAGs ( mainly ) + CE + C + PL + protein ( Apo B \_100 )**

ال nascent VLDL **تطلع عال circulation** وهناك **تلتقي بال HDL** تأخذ منها نوعين من ال apolipoprotein وهم ال apo C II & apo E وبالتالي يصير لها **maturation** .

\_ **mature VLDL = Nascent VLDL + Apo C II + Apo E**

**تذكير :**

الفرق بين ال Apo B - 48 يلي يكون موجود بال CM وال Apo B - 100 يلي موجود بال VLDL :

Apo B -100 synthesized by the **liver**

Apo B-48 synthesized by the **intestine**

هم الاثنين يطلعوا من نفس الجين لكن ال

**intestinal cells convert a site specific cytosine of mRNA to uracil .this results in formation of a stop codon near the middle of the mRNA that terminates the synthesis of the growing polypeptide at 48% that of apo B-100 .**

## Degradation:

- About **50%** of the TAG in VLDL are hydrolyzed by **LPL**. **This is associated with loss of apo C, which goes to HDL.**
- **CETP** helps transfer of **CE** from **HDL** to **VLDL** in exchange with **TAG**.
- This results in the formation of a lipoprotein particle containing less TAG, more CE, and only proteins **apo B-100** and **apo E**. It is called **intermediate density lipoprotein (IDL)**, also known as **VLDL remnant**.

8 / 46

### Degradation of VLDL :

يتم تكسير ال VLDL وبالتحديد يتم التخلص من ال TAG S في البداية بطريقتين وهم :

#### 1 Lipoprotein lipase enzyme : which is activated by **ApoC II** .

ومباشرة بعد ما ينتهي عمل ال Apo C II ( يلي هو أنه يعمل LPL Activation of ) رح تخسر ال VLDL ال ApoC II وتعطيه لل HDL .

#### 2 CETP ( cholesterol ester transfer protein )

وهاد حكينا أنه مبدأ عمله هو المبادلة ( exchange ) ياخذ ال TAGs من ال VLDL وينقلها لل HDL ، وكذلك يأخذ ال CE من ال HDL وينقلها لل VLDL .

طيب بعد هالعمليتين شو نتج عنا؟؟

النتج يسمى ( **intermediate density lipoprotein ( IDL)** ) . وكمال يسمى بال

**VLDL remnant**

VLDL remnant / IDL = high CE +less TAGs + low B -100 + Apo E + other lipids ( C , PL )

## Fate of remnants:

- Most of IDL undergoes further catabolism by **hepatic lipase**, which hydrolyzes most of its TAG, a process associated with **loss of apoE to HDL**. **CETP** helps transfer of **CE from HDL to IDL in exchange with TAG**.
- This results in the formation of a lipoprotein particle poor in TAG, very rich in CE, and containing mainly the protein apo B-100, called **LDL**

9 / 46

### \_ fate of IDL :

رح يصير عليها كمان عملياتين الأولى تكون بفعل ال hepatic lipase والثانية تكون بفعل ال CETP مرة ثانية .

### \_ hepatic lipase : hydrolyse most of TAGs that the IDL contains .

وهون ال IDL تفقد ال Apo E برضه لصالح ال HDL ( يعني هيك ما ضل على ال IDL غير ال apo B-100 )

### \_ CETP :

هون كمان شغله أنه يعمل مبادلة بحيث أنه ينقل ال TAGs من ال IDL لل HDL ، وينقل ال CE من ال HDL لل IDL .

\_ طيب هيك شو نسمي الناتج بعد كل هالعمليات ؟؟

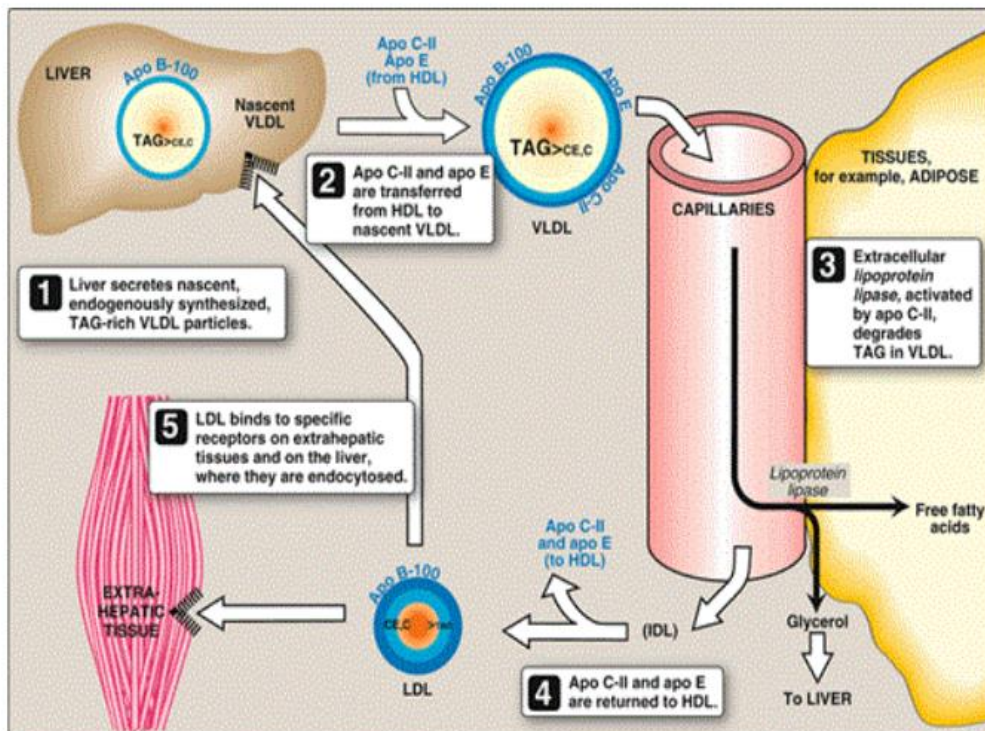
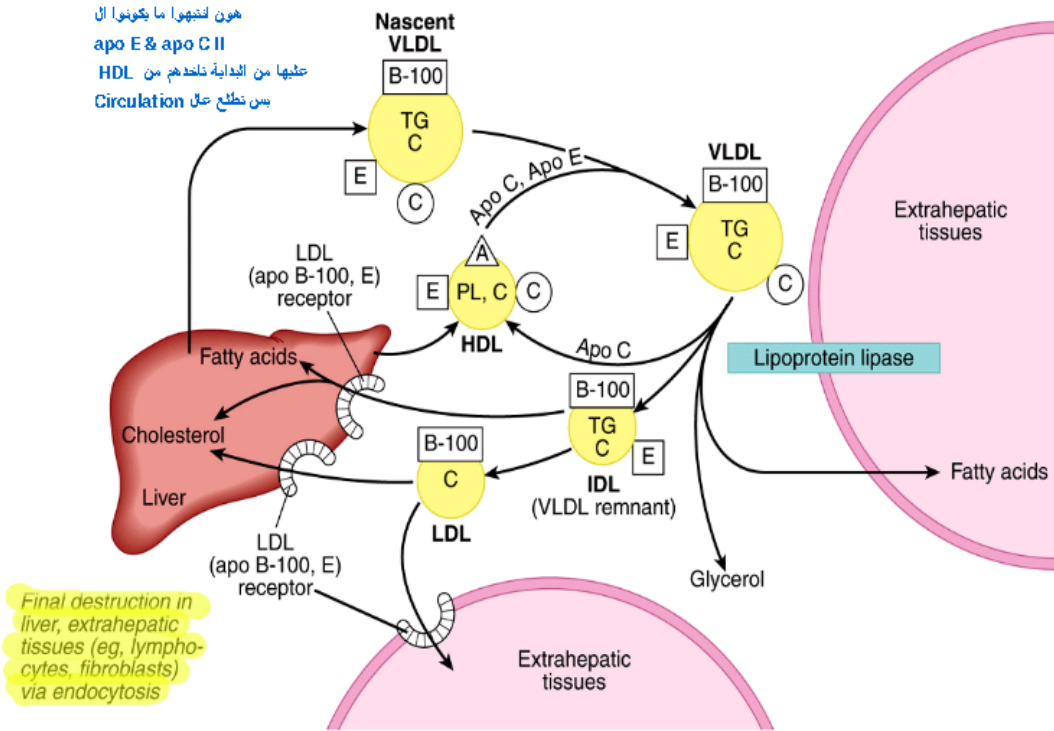
\_ نسميه ( LDL(low density lipoprotein) )

\_ LDL = TAG ( small amount ) + CE ( large amount ) + Apo B -100

\_ طيب هاي ال LDL شو رح يصير فيها ؟؟

\_ رح يصيرلها uptake by extrahepatic& liver cell

هون لنتبوهوا ما يكونوا ال  
 apo E & apo C II  
 عليها من البداية نلخدمهم من HDL  
 بين نطلع عال Circulation



هاي الصور توضح الخطوات كل العمليات يلي ذكرناها سابقاً شوفوا أي وحدة بتحبوها وراجعوا منها .

## Metabolism of LDL

- LDL is formed from **VLDL** as described before. It may also be directly formed by the liver. Its main function is to transport C, synthesized by the liver, to other tissues.
- The main protein of LDL is **apo B-100**, and the main lipid is **CE**.
- LDL bind to specific **apo B-100 receptors**, in both extrahepatic tissues (30%) and liver (70%) where they are endocytosed and metabolized by lysosomes, liberating free C.

### Metabolism of LDL :

^ كيف ممكن تنتج ال LDL ؟؟

\_ إما من رحلة ال metabolism of VLDL .

\_ يصنع مباشرة بال liver

^ **الوظيفة :** نقل ال cholesterol من الكبد لباقي الأنسجة .

**مهم جداً :** دائماً نربط ال LDL بال bad cholesterol .

^ البروتين الوحيد الموجود بال LDL هو ال **Apo B – 100** . والدهون يلي فيها هي ال **CE** .

^ ال LDL ترتبط ب **Apo B -100 Receptor** ويصير لها endocytosis بعدين تتكسر بفعل إنزيمات ال lysosome ويصير عنا انتشار للكوليسترول بالخلايا يلي ارتبطت فيها ال LDL .

^ ال apo B -100 receptor موجودة بنسبة **70%** بال liver cells و **30%** بال extra hepatic tissue

---

- **The liberated C:**

- decreases the synthesis of C (by inhibiting the enzyme HMG-CoA reductase),
- increases the esterification of C (helping its storage, by increasing the activity of the enzyme acyl-CoA : C acyltransferase),
- Downregulates the LDL receptor (to decrease LDL uptake by the cell).
- Deficiency of these receptors lead to type II hyperlipoproteinemia, a very severe type of hypercholesterolemia.

- 
- The above mechanism is responsible for the uptake of most of the plasma LDL.
  - Some LDL is also taken by the **macrophages** and **arterial smooth muscles** by a **non-receptor** , or a receptor called **scavenger receptor**, mediated mechanism.
  - This pathway becomes more significant if plasma LDL level is **elevated** or if LDL is **modified**.
  - **Modification** of LDL may occur as a result of **peroxidation of FA** or **glycation of proteins**(as in diabetes mellitus).



حكيانا أنه نتيجة ال lysosomal metabolism of LDL صار عنا release of free Cholesterol ، كيف رح تتعامل معه الخلايا؟؟

عنا نوعين من الخلايا ، النوع الأول هي اذا كانت خلايا طبيعية ، كيف رح تتعامل مع الكوليسترول يلي اجا عليها؟؟

رح تتعامل معها ب ٣ طرق :

طريقة ١ : تعمل **inhibition of the HMG- CoA reductase** بالتالي تقلل ال . **Synthesis of cholesterol**

**HMG CoA reductase : is the key ( rate limiting ) enzyme of cholesterol metabolism**

رح نتعرف عليه أكثر في المحاضرات الجاية ان شاء الله بس المهم تعرفوا المعلومة يلي فوق هلاً .

طريقة ٢ : تخزين الكوليسترول ( يتم تخزينه على شكل **cholesterol ester** وحتى يصيرله **estrification** الخلايا تحفز إنزيم اسمه **acyl coA : C acyl transferase** .

بداية ال **acyl** هو ال **active form of FA** ، والإنزيم من اسمه مبين أنه ينقل ال **acyl** group لل C ويحوله ل **CE** .

الطريقة ٣ : الخلية تعمل **Down regulation** لل **LDL receptor** بالتالي يقلل ال . **uptake of LDL**

هلاً المشكلة وين تصير؟؟

اذا كان في شخص عنده نقص بهدول ال **Receptors** رح يصير عنده

**type II hyperlipoproteinemia** ( يعني ارتفاع نسبة ال **LDL** بالبلازما وبالتالي

**high level of C in plasma** ) بالتالي هو حاجة وحشة جداً ويعتبر

**. very sever type of hypercholesterolemia**

هاد كان بالنوع الأول من الخلايا يلي هي الخلايا الطبيعية (يلي فيها **LDL receptor** ) . طيب شو النوع الثاني؟؟

هي ال **macrophages** وال **arterial smooth muscle** . مشكلة هاي الخلايا انها عندها القدرة تعمل ال **uptake** لل **LDL** اما بدون **receptor** أو عن طريق **receptors** نسميهم ال **scavenger receptor** ( مستقبل المصاب ) ، هاي المستقبلات هي **. nonspecific**

لكن برضه هاي الخلايا عندها شرطين لتعمل LDL uptake ، شو هم؟؟ ( أن يتحقق واحد منهم كافي )

١ \_ أن يكون مستوى ال LDL مرتفع بالبلازما.

٢ \_ أن تكون ال LDL صار عليها تعديلات بحيث أصبحت modified LDL .

٨ ما هي ال modification يلي ممكن تصير على ال LDL؟؟

### 1 \_ Peroxidation of FA .

تتعرض ل OXIDANT ويصيرلها peroxidation وتتحول ل Oxidant LDL رح ناخذ أمثلة بالاسلايدات الجاية .

### 2 \_ glycation of proteins .

ال glycation يعني سكر ماسك بالبروتين الموجود بال LDL وهي مشهورة كثير في حالات مرض السكري .

- **Uptake by this mechanism does not regulate C synthesis by the cells.** The macrophages become overloaded with C and are transformed into **foam cells**. These cells die under the intima of arteries, causing deposition of CE, **leading to atherosclerosis**.
- Accumulated foam cells in arterial walls also stimulate release of **growth factors** and proliferation of smooth muscles and formation of plaque (**atheroma**). These produce narrowing of blood vessels and predispose to thrombosis.
- **The incidence of coronary atherosclerosis is directly related to the concentration of LDL in the blood plasma.** مهمة جداً هالجدة
- Antioxidants like **vitamin C** and **E** decrease the incidence of atherosclerosis .

مع الأسف ال uptake يلي يصير عن طريق ال scavenger receptors الخلية ما رح تحاول تقلل تصنيع ال C ، بالتالي رح يضل يتراكم الكوليستيرول داخل ال macrophages لحتى تتحول ل **foam cells** .

\_ **foam cells** : modified macrophages contain high amount of LDL ( modified LDL ) .

## \_ طيب شو مشكلة ال foam cells ؟

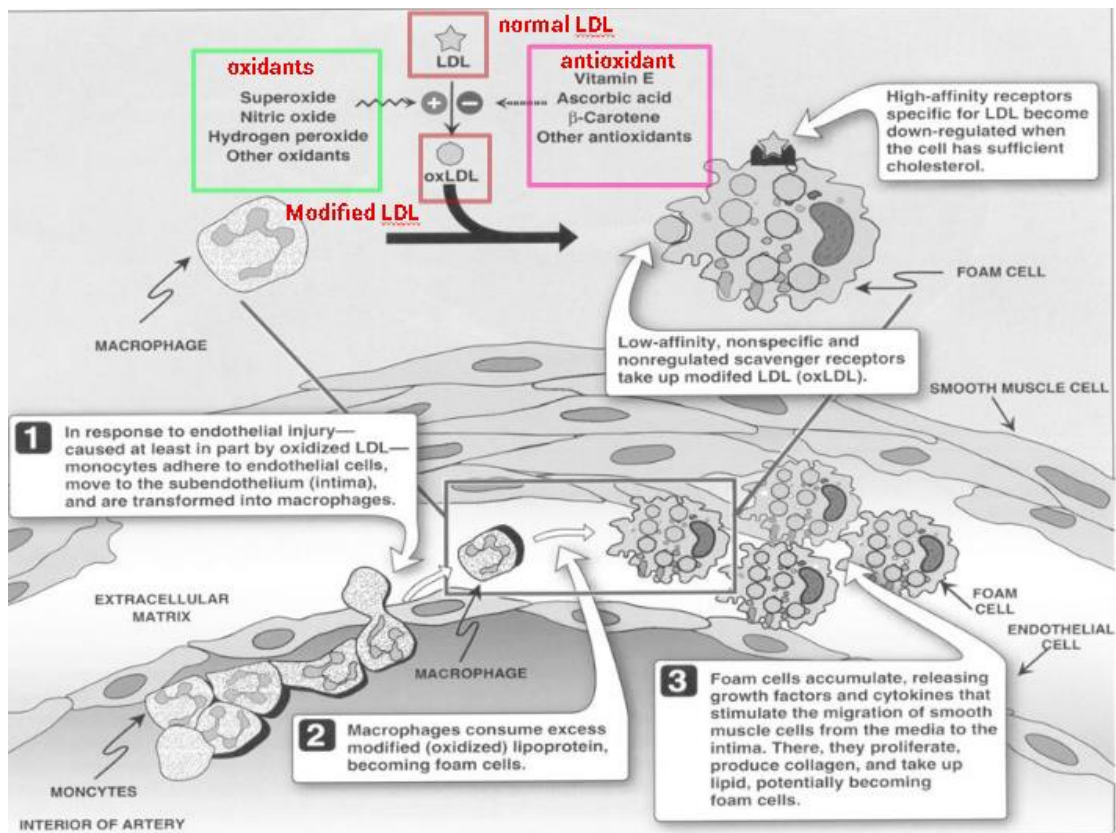
المشكلة أنها تتراكم على ال arterial wall من الداخل ، يعني في ال intima وتحفز إفراز ال **Growth factors** و ال **proliferation of smooth muscle cell** ، وتصير تترسب على جدار الشريان وتعمل plaque <--- narrowing of blood vessels <--- **atherosclerosis** ويمكن تسبب **thrombosis**

\_ ال coronary atherosclerosis مرتبط ارتباط مباشر بال LDL concentration في البلازما .

## \_ طيب شو الحل مع ال scavenger receptor ؟؟

هلاً قبل شوي حكينا انه هو ما يرتبط مع ال LDL إلا بحالتين الأولى أنه تكون نسبتها عالية بالبلازما ( scavenger receptor has low affinity for LDL ) أو أنه تكون Modified LDL صح؟ و كان واحد من التعديلات أنه يصير لل FA الموجودة فيها peroxidation . نحن ارح نشغل على هالنقطة .

\_ نعطي **Antioxidant** بحيث نمنع حدوث ال peroxidation ومن الأمثلة عليهم : **vitamin C ( ascorbic acid ) , vitamin E , beta caroten**



هاد السلايد يوضح شو يصير بال LDL ، النوتس مكتوبة عليه .

## **\_ The differences between scavenger receptors & Apo B \_ 100 receptors :**

\_ scavenger receptor has low affinity for LDL , non specific & non regulated .

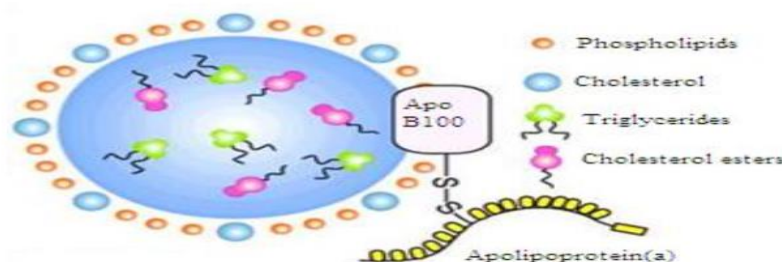
\_ Apo B -100 receptor : has high affinity for LDL , specific , become down regulated when the cells have sufficient Cholesterol .

**تذكير :**

Low affinity يعني لازم تكون نسبتها عالية بالبلازما لحتى يرتبط فيها ، أما ال high affinity يرتبط المستقبل مع ال ligand تبعه بس يلاقيه حتى لو مو بكمية كبيرة .

## **Role of lipoprotein (a) in heart disease:**

- Lipoprotein (a), or lp(a), is a particle that when present in large quantities in the plasma, is associated with an increased risk of coronary heart disease.
- Lipoprotein (a) is nearly identical in structure to an LDL particle. Its distinguishing feature is the presence of an additional apolipoprotein molecule, apo (a), that is covalently linked at a single site to apo B 100.



## ^ Lipoprotein a :

هو عبارة عن جزيء من الدهون ال structure تبعه شبيه تماماً بال Structure of the LDL ، مع اختلاف بسيط رح أحكي عنه كمان شوي بالتالي ارتفاع مستواه في البلازما يزيد خطر الإصابة بأمراض القلب والشرابين .

### \_ الفرق بين ال lipoprotein a وال LDL :

وجود بروتين ال apo A بال lipoprotein a وعدم وجوده بال LDL ، ( تذكروا ال Lipoprotein الوحيد الموجود بال LDL هو Apo B -100 ) ، يكون ال Apo A بال Apolipoprotein a عامل covelant bond مع ال Apo B -100 تماماً مثل الصورة يلي بالاسلايد .

- LP (a) plasma levels are determined by genetic factors. However, factors as diet may play some role as trans fatty acids have been shown to increase LP (a) and estrogen decrease both LDL & LP (a).
- Apo (a) is a highly homologous to plasminogen, the precursor of blood protease (plasmin) which causes fibrinolysis.
- It is hypothesized that elevated LP (a) slows the breakdown of blood clots that trigger heart attacks because it competes with plasminogen for the binding of plasminogen activators.

مستوى ال LP(a) في البلازما تحدده العوامل الجينية ، لكن هاد الشي ما بيعني أنه ما في عوامل أخرى تتحكم في نسبته بالبلازما ، مثل شو هاي العوامل الثانية؟؟

\_ ال dite ، النظام الغذائي الغني بال trans fatty acid يزيد نسبة ال LP(a) بالبلازما

^ ال trans fatty acid هم الدهون المحولة مثل الزيوت المهدرجة والسمنة الصناعية ( margarine ) .

\_ الإستروجين : هاد الهرمون يقلل نسبة ال LDL وال LP(a) بالبلازما ، لذلك نلاقي انه الإناث قبل ال menopause تكون أقل عرضة لأمراض القلب والشرابين من الذكور .

\_ مشكلة ال LP (a) :

ال plasminogen ، يلي هو ال inactive form of plasmin ، يجي عليه إنزيم اسمه plasminogen activator ينشطه ويحوله ل plasmin يلي اله دور مهم جداً في ال break down of blood clot ( يعمل fibrinolysis ) .

المشكلة أنه ال LP (a) هو highly homologous لل plasminogen يعني شبيه جداً فيه بالتالي يحتار ال plasminogen activator بينهم وبالتالي تتأخر عملية تكسير ال blood clot وتعرض المريض ل heart attacks .

## Metabolism of (HDL)

- They are formed by liver cells and small intestine as discoidal HDL which are mainly formed of PL bilayer, free C, and apolipoproteins (A,C,D,E) then accept free C from extrahepatic tissues, where it is esterified by LCAT (This enzyme is secreted by the liver and binds to HDL and is activated by apo A-I present in HDL).
- LCAT catalyzes the transfer of acyl group from position 2 of lecithin to C to form CE and lysolecithin.

\_ HDL : high density lipoprotein

\_ مكان التصنيع : liver & small intestine

\_ المكونات : PL bilayer , free C , Apo lipoproteins ( A, C,D ,E )

\_ **الوظيفة** : تستقبل الكوليسترول من ال Extrahepatic tissue بعدين تعمل له  
estrification بمساعدة إنزيم اسمه LCAT .

\_ **LCAT** : Lecithin Cholesterol Acyle Transferase .

هالانزيم موجود بالكبد ويصيرله activation عن طريق ال Apo A I الموجود على ال  
HDL .

\_ **lecithin** =phosphatidyl choline

ال LCAT ينقل ال **acyl group** من position 2 من ال lecithin إلى ال cholesterol  
بحيث يحول الكوليسترول ل **Cholesterol ester** وال lecithin ل **Lysolecithin** .

^ lecithin  LCAT lysolecithin

^ Cholesterol  LCAT cholesterol ester

إن الله الذي انتقى لك الطريق،  
لن يتركك بمنتصفه ♥