

CARDIOVASCULAR SYSTEM

SUBJECT : Biochemistry

LEC NO. : Lec 2

DONE BY : Aishah khaled

وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا



SCAN ME!

Plasma lipoproteins

By

Dr. Wasaa Bayoumie El Gazzar

*في تعليق من الدكتورة على معلومة أعطينا اياها بالمحاضرة الأولى وهي بالاسلايد الجاي ووضحنا كم شغلة 🙌:

تذكروا شو حكيينا بنتج من تكسير ال TAG بالمحاضرة الماضية ؟ حكيينا بنتج منها glycerol & fatty acids وحكيينا ال FA بتروح ل tissues مختلفة اللي ممكن تخزينها ك source of energy وهاي مش مشكلتنا اللي بدنا نركز عليه هو مصير ال glycerol

بالمحاضرة الماضية حكيينا ال glycerol رح يروح mainly لل liver لأنه إله high activity for glycerol kinase ، هاد الإنزيم مهم جداً عشان يحول ال glycerol ل glycerol phosphate وأقدر أتصرف فيه، ومكتوب بالاسلايدات إنه هاد الإنزيم موجود بس بال liver ومش موجود بأي tissue آخر ولكن حسب الكتب وال research الحديثة بحكوا إنه لا هاد الإنزيم مش موجود بال liver وبس 😬

اكتشفوا إنه ال glycerol kinase موجود بكثير tissues مثل ال liver, kidney, intestine and lactating mammary gland
إنما ال high activity for glycerol kinase بكون بال liver & kidney وأغلب الكتب كاتبة إنه ال lipoprotein particles رايحة لل liver

بالمختصر: الدكتورة بتحكي لو بدنا نلغي هالكلام عادي لأنه فيه اختلافات و research

بس أهم اشئ تعرفوا إنه ال glycerol يروح mainly لل liver لأنه يعتبر high activity of glycerol kinase

- 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)

وفي كمان شغلة نسيت توضحها الدكتور بالماضرة الماضية

بعد ما تكسر ال TAG بال Chylomicrom وصغرت حكينا إنها صارت CM remenant ورجعت apo a&apo C2 ال HDL واحتفظت بال apo E &B-48 ، ال apo B-48 تعتبر ال identity of CM

هسا صح كسرنا أغلبية ال TAG ، بس الهدف إني أقضي على أكبر كمية من TAG موجودة بال CM في كمان خطوة بقدر أعملها عشان أكسر TAG : وهي إنه في ال HDL بروتين اسمه Cholesterol ester transfere protein هاد البروتين رح ياخذ من ال CM ال TAG ويعطيها لل HDL ويأخذ من ال HDL ال CE ويعطيها لل CM (يعمل تبادل ما بين ال CE وال TAG)

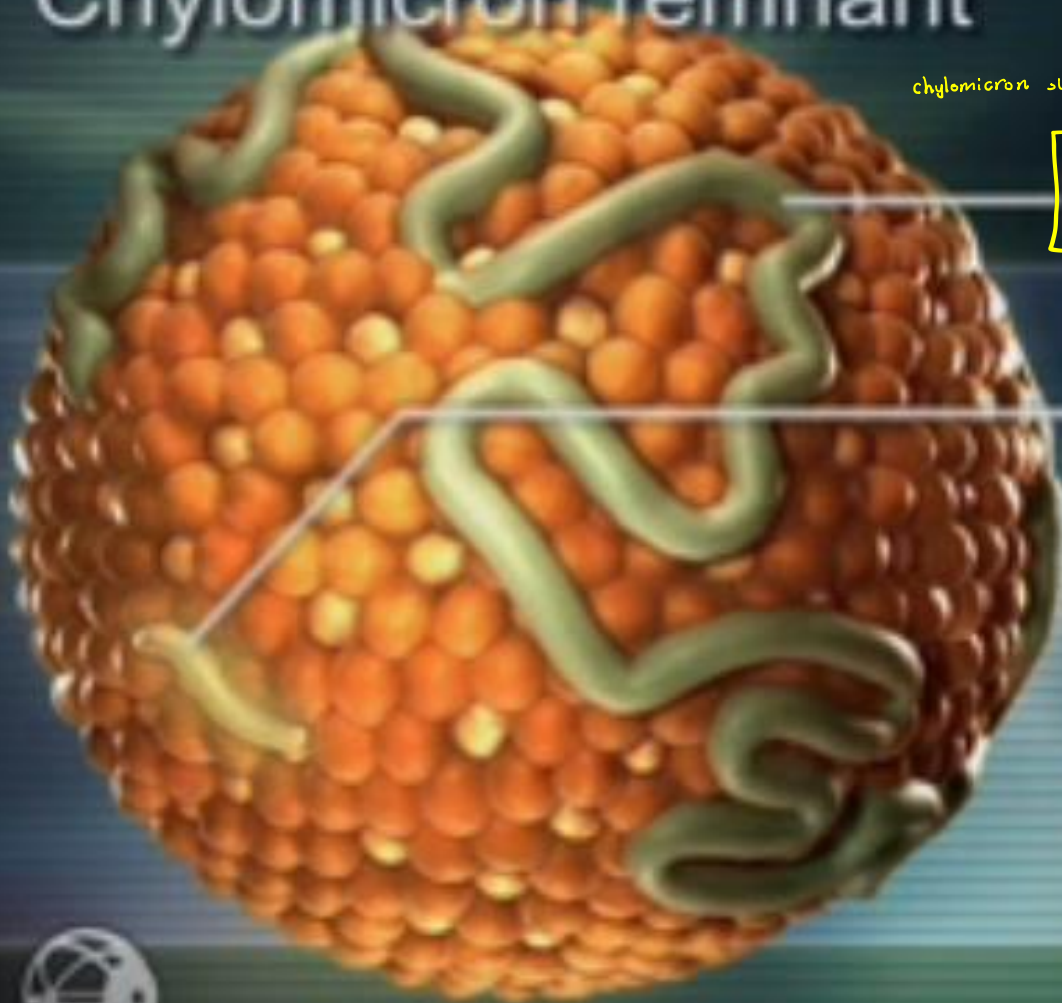
هيك ال CM remenant عليها apo E &B-48 ومن جوا rich in CE and poor in TAG

وحكينا إنه ال apo E مهمة لل receptor-mediated uptake by liver عشان ال CM يدخل ال liver وال liver يكسره ويخرج منه C

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.

Chylomicron remnant



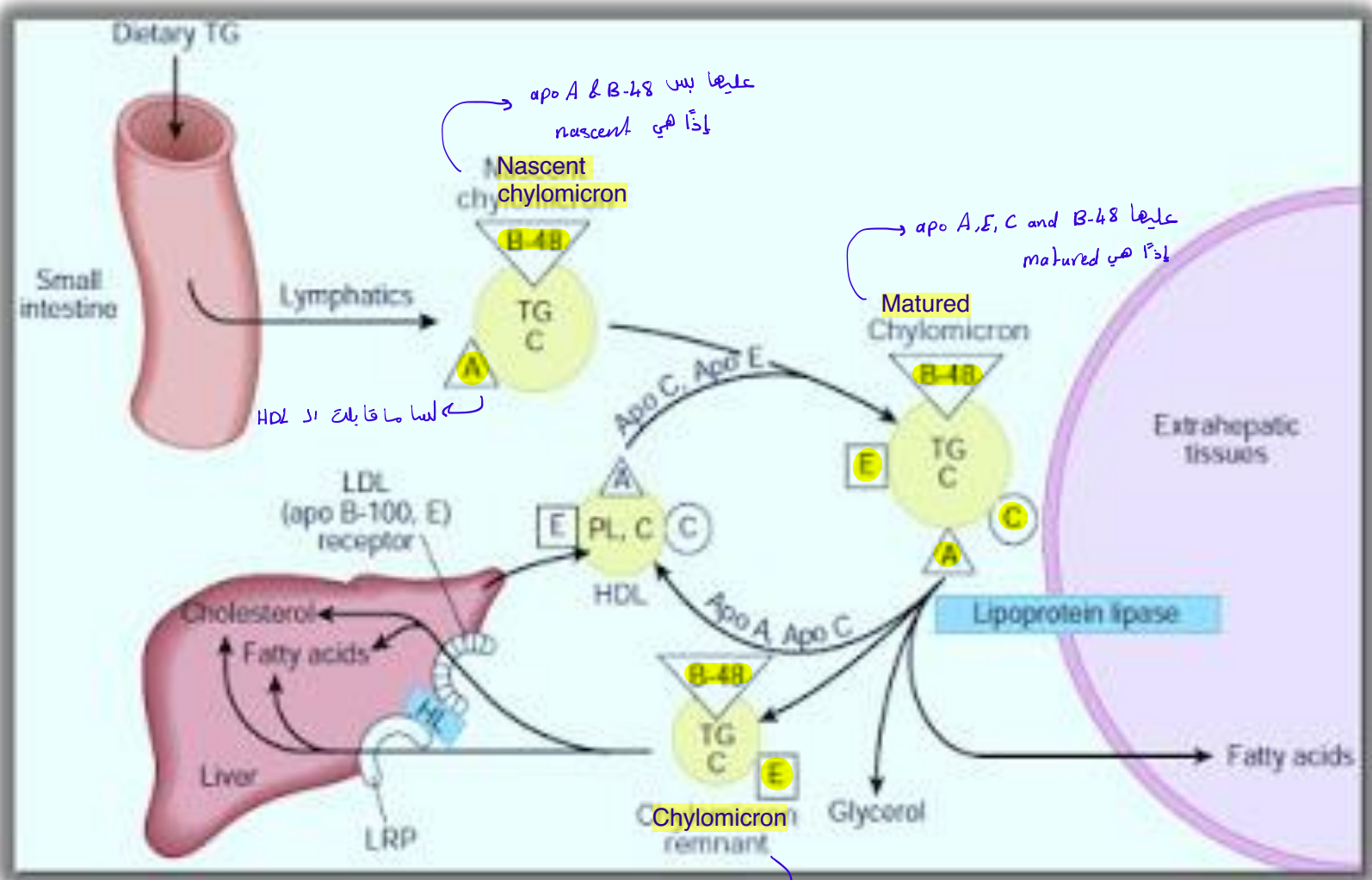
وجوده دليل لانه صاد chylomicron ←

B-48

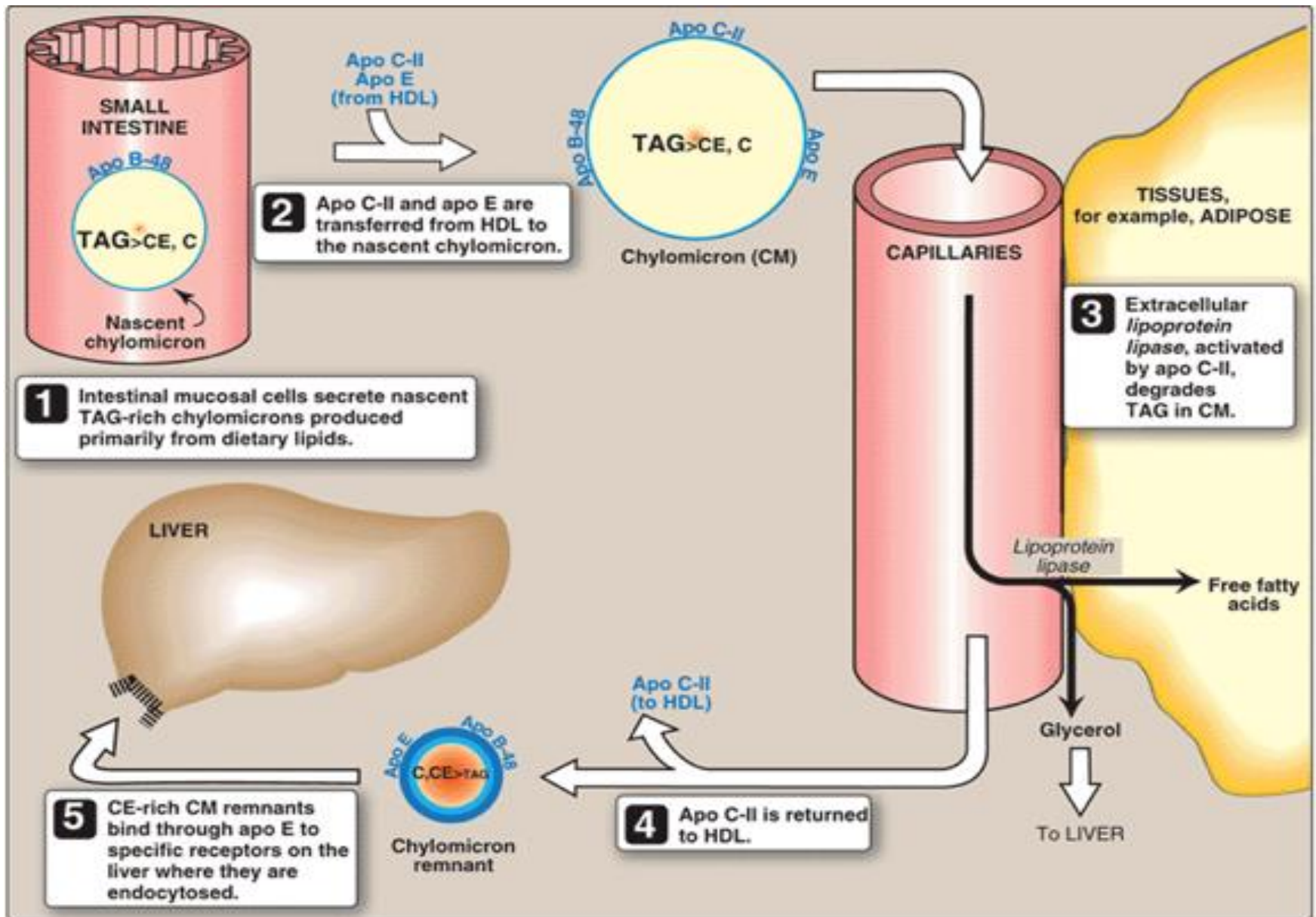
E

صادم صاف عليه
غير B-48 & E
لذا صاد ال remnant





عليها apo E & B-48
رمانت هي remnant



خلصنا حكي عن ال Chylomicron وهسا نحكي عن ال VLDL

ال VLDL يتكوّن ويتجمع بال liver وأول ما يطلع من ال liver بنحكي عنه nascent VLDL

ال nascent VLDL عليها apo B-100 (وزي ما بنتذكر ال Chylomicron عليها B-48)

شو اختلاف ال B-100 عن ال B-48؟

هما من نفس الجين ، بس المشكلة صارت بال mRNA يعني mutation occurs in mRNA not in DNA

اللي حصل إنه الجين هو نفسه بال intestine&liver وحصله transcription وطلع mRNA

بس بصير اشني specific and unique بال intestine اللي هي mRNA editing ، يعني بغير وحدة من

النيوكليوتيدات بعد ما صار transcription طبيعي لل mRNA ، التغيير هاد بخلي الكودون كودون وقف

stop codon ، بيحي عند 48% من ال a.a وبعمل stop ، فالبروتين الناتج يكون 48% من البروتين الأصلي

أهم اشني تعرفوا إنه الاختلاف بين ال B-48 وال B-100

صار بسبب editing in mRNA ,not mutation in genes

*don't forget

B-48 for Chylomicron

B-100 for VLDL

Metabolism of (VLDL)

- **Origin:** The assembly of VLDL occurs in liver and is called "Nascent VLDL".

إذا بتتذكروا حكيينا أهمية ال VLDL إنه بخلصني من ال TAG من ال origin اللي هو liver وينقله لل peripheral, لو ال liver ما كُون ال VLDL بالمعدل الصح رح يصير في fatty liver لأنه ما في تخلص من ال TAG

- **Structure & function:** VLDL carries triacylglycerols of endogenous origin to the peripheral tissues.
- 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.

نفس اللي صار مع ال Chylomicron
بتمشي ال nascent VLDL بال circulation لحد ما تقابل
ال HDL وتأخذ منه ال apo C2&apo E وتتحوّل من nascent إلى matured
هيك ال matured صار عليها apo C2,apo E and apo B-100

Degradation:

نفس ما حصل مع ال chylomicron ، إنه ال apo C2 اللي على ال VLDL يُعتبر activator for LPL ف بشتغل هاد الإنزيم وبكسر ال TAG ، بكسر تقريباً 50% من ال TAG

- About 50% of the TAG in VLDL are hydrolyzed by LPL. This is associated with loss of apo C, which goes to HDL.
Lipo protein lipase
له خلص قام بوظيفة التي هي نشتغل ال LPL وكسر TAG ف يرجعه ال HDL
- **CETP** helps transfer of CE from HDL to VLDL in exchange with TAG.
له نفس شرح التي بصير مع ال chylomicron التي حكيناه بداية المحاضرة
- 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.**

برضو بدنا نكسر ال TAG اللي بداخل ال IDL (الهدف أقلل ال TAG إلى أبعد حد)

بتكسر by hepatic lipase ويصاحب هذا التكسير فقد ال apo E

هيك صار poor in TAG, rich in CE and apo B-100 وهاد اسمه LDL

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,**

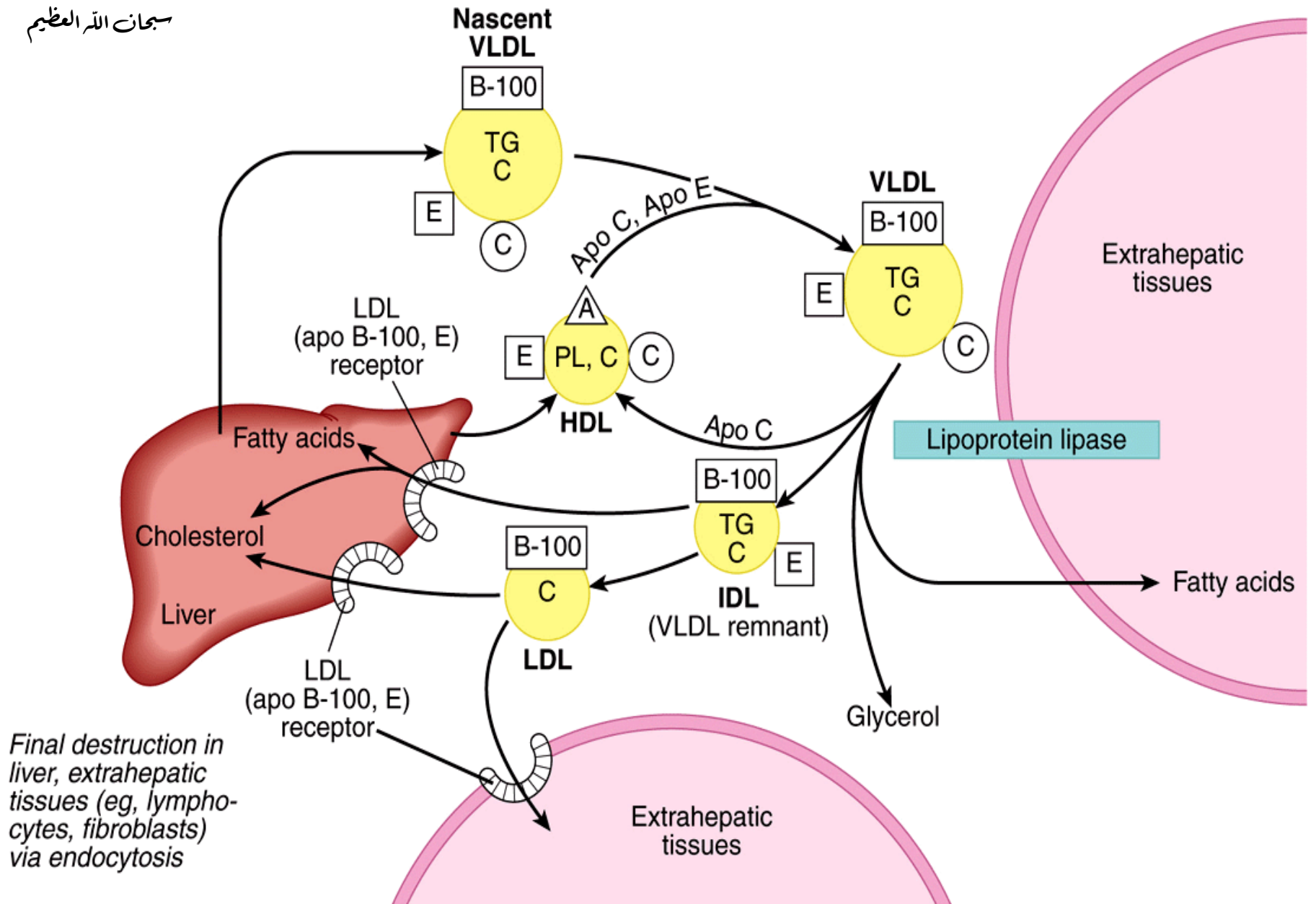
called **LDL**

متذكرون شو حكينا عن ال LDL؟ 🤔

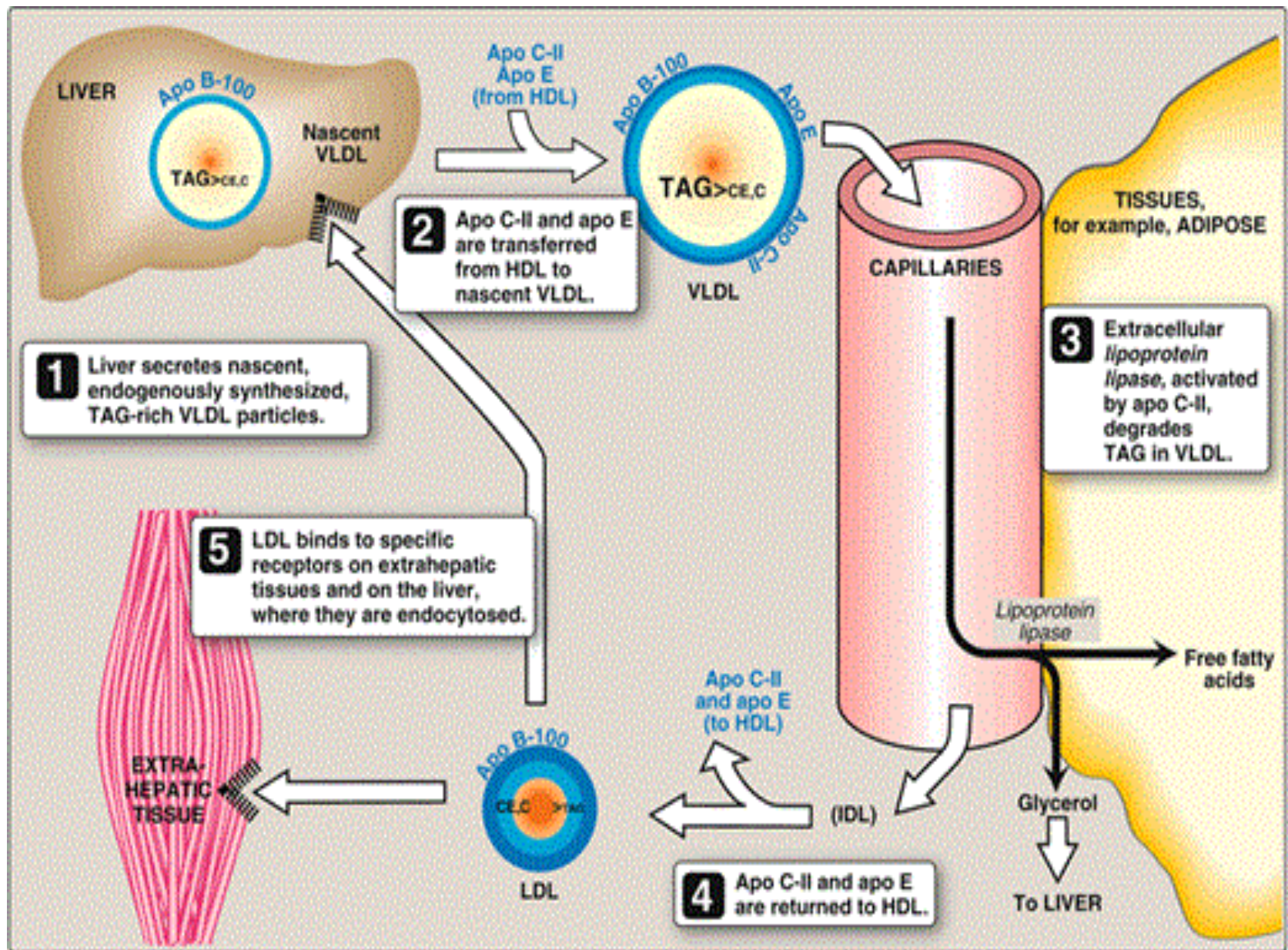
حكينا هو أول اشي بنتبهله الدكتور بال lipid profile ، هو ال LDL لأنه لو كانت نسبته

كبيرة بزيد ال risk لل coronary artery disease

طيب ليش بزيد ال risk لهاد المرض ؟ يلا نعرف ليش ..



Final destruction in liver, extrahepatic tissues (eg, lymphocytes, fibroblasts) via endocytosis



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.

في receptors معينة موجودة على ال liver&extrahepatic tissues تستقبل (detect) ال apo B-100 وتأخذ ال LDL وتكسره وتطلق cholesterol

أي normal cell بتصنع كوليسيتيرول لحالها، وبهالحالة اجاها الكوليسيتيرول على الجاهز، ف هي لازم تعمل ٣ أشياء (المذكورين كنقاط) إذا ما عملتهم رح يزيد الكوليسيتيرول جواتها كثير وتتحول ل foam cell يعني خلية مليانة دهون

• The liberated C:

- decreases the synthesis of C (by inhibiting the enzyme HMG-CoA reductase),

- باخر صاخرة بنعرف كيف تصنع ال cholesterol
معها بس اعرفوا لانه بس يزيدي تركيز ال C بصير inhibition
لل C synthesis key enzyme for synthesis C ومشي صغدي نعرف اسمه

→ combination with active fatty acids

- increases the esterification of C (helping its storage, by increasing the activity of the enzyme acyl-CoA : C acyltransferase),

→ transfer acyl from acyl-CoA to cholesterol

active FA

- Downregulates the LDL receptor (to decrease LDL uptake by the cell).

• Deficiency of these receptors lead to type II hyperlipoproteinemia, a very sever type of hypercholestrolemia.

في ناس بنولدوا عندهم مشكلة جينية بال receptors of LDL، يعني ممكن ما يكون عندهم هدول receptors وما بقدرتوا يعملوا uptake of LDL، بالتالي بترتفع نسبة ال LDL بالدم ويحدث ما يسمى بال type2 hyperlipoproteinemia، وهاي تعتبر مشكلة كبيرة لانه هاي الناس يكون عندها نسبة الكوليسيتيرول عالية جداً وكمان نسبة ال LDL عالية بال blood ف يدخلوا بحالة coronary artery disease at young age ال

بتخزن ال C الزيادة
على هيئة CF

- The above mechanism is responsible for the uptake of most of the plasma LDL.

لا إذا كانت نسبة ال LDL عالية جدًا بال لهو انا

بصيرها يتاخروا ويدخلوا ال

و لما تدخل هي وال arterial smooth muscles
 و يتحولوا ل foam cells
 ال LDL عليهم رح يصيروا صليبا تينه
 1.

- Some LDL is also taken by the **macrophages** and arterial smooth muscles by a non-receptor , or a receptor called scavenger receptor, mediated mechanism.

ل مستقبلا ال صائب 🤔

- 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).

attachment glucose with proteins on lipoprotein particles

→ oxidative degradation of fatty acid

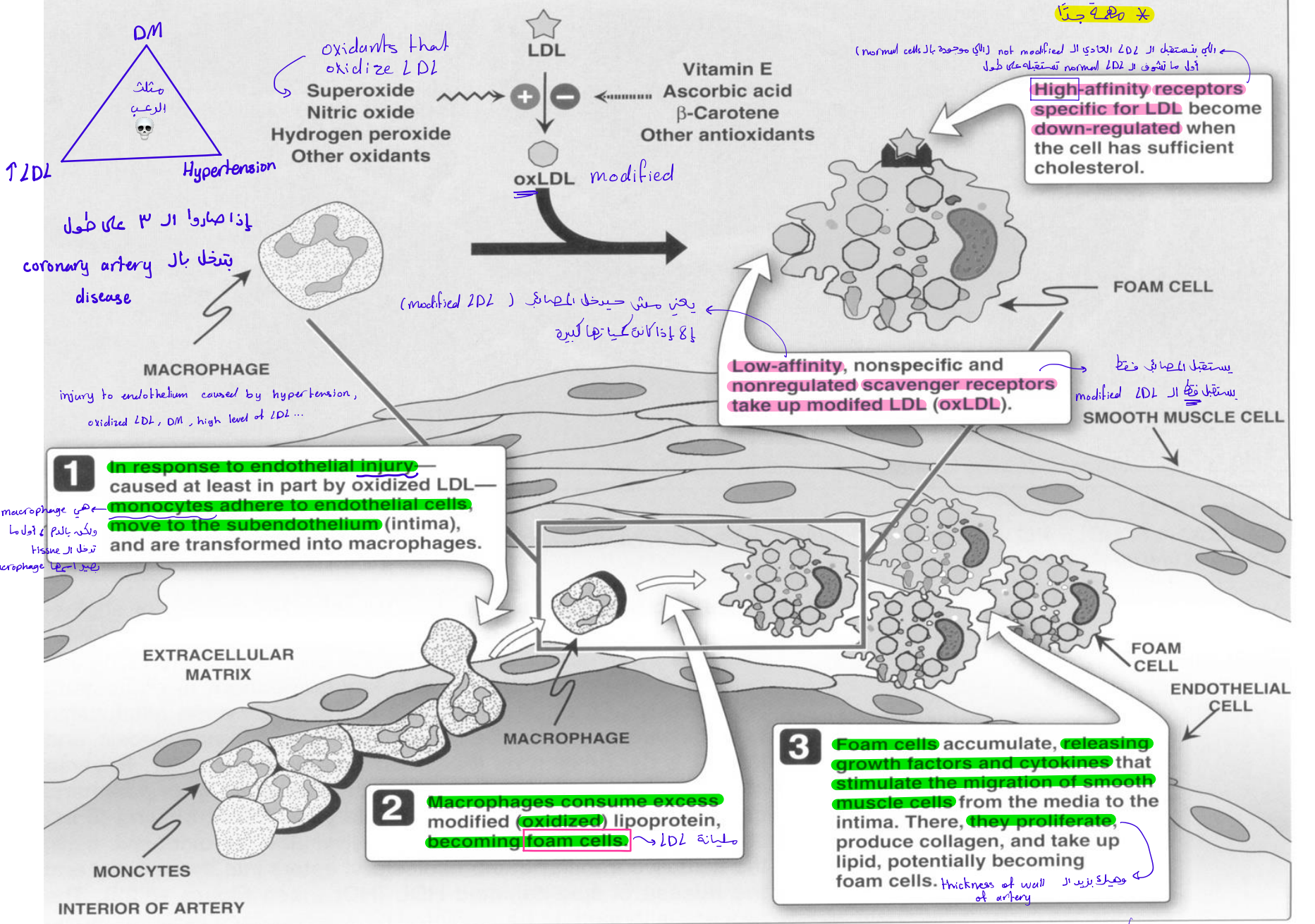
oxidative damage of FA ← ROS بالدم كتيبة بتروح تاكسد ال FA
 وبصير شكلها غريب وشكل ال LDL غريب

ال Macrophage & arterial smooth muscles لما تاخذ الكمية الكبيرة هاي من ال LDL ما بتنظم نفسها زي ال tissues الباقية (بالطرق الثلاث اللي ذكرناهم فوق) هتضل تاخذ LDL بلا رقيب ولا حسيب 😊 وتتحوّل إلى foam cells

- **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.
- **Antioxidants** like vitamin C and E decrease the incidence of atherosclerosis .

ال DM هو الخطير وإله علاقة بال atherosclerosis ، ال DM بطريقة ما بزود ال LDL ، ورح يعمل hyperglycemia ف رح يعمل glycation of LDL يعني رح يخليها modified LDL وهاي كارثة 😊. ف ال complication of DM is atherosclerosis إلا إذا كنت منظم ال glucose level

والكارثة لما تكون diabetic وكمان hypertensive معناها داخل ب coronary artery disease بوقت ما (حسب ال control of DM and hypertension عن طريق healthy life style and medications)



DM
 مريض
 الربيع
 ↑LDL
 Hypertension

oxidants that oxidize LDL
 Superoxide
 Nitric oxide
 Hydrogen peroxide
 Other oxidants

LDL
 Vitamin E
 Ascorbic acid
 β-Carotene
 Other antioxidants
 oxLDL modified

High-affinity receptors specific for LDL become down-regulated when the cell has sufficient cholesterol.
 (normal cells) الالبي بمستقبل ال LDL العادي ال الوجوده بال (normal cells) الالبي بمستقبل ال LDL العادي ال الوجوده بال
 الالبي ما تستقبل ال LDL الالبي ما تستقبله على طول

إذا صاروا ال 3 على طول
 بتدخل بال coronary artery disease

يعني ميني حيدخل الالبي (modified LDL)
 إذا كانه كيا فيها كبيرة

Low-affinity, nonspecific and nonregulated scavenger receptors take up modified LDL (oxLDL).
 يستقبل الالبي فقط modified LDL الالبي تستقبله

1 In response to endothelial injury caused at least in part by oxidized LDL—monocytes adhere to endothelial cells, move to the subendothelium (intima), and are transformed into macrophages.

macrophage هي
 ولكن بالدم ال اول ما
 تدخل ال tissue
 بتغير اسمها macrophage

2 Macrophages consume excess modified (oxidized) lipoprotein, becoming foam cells.

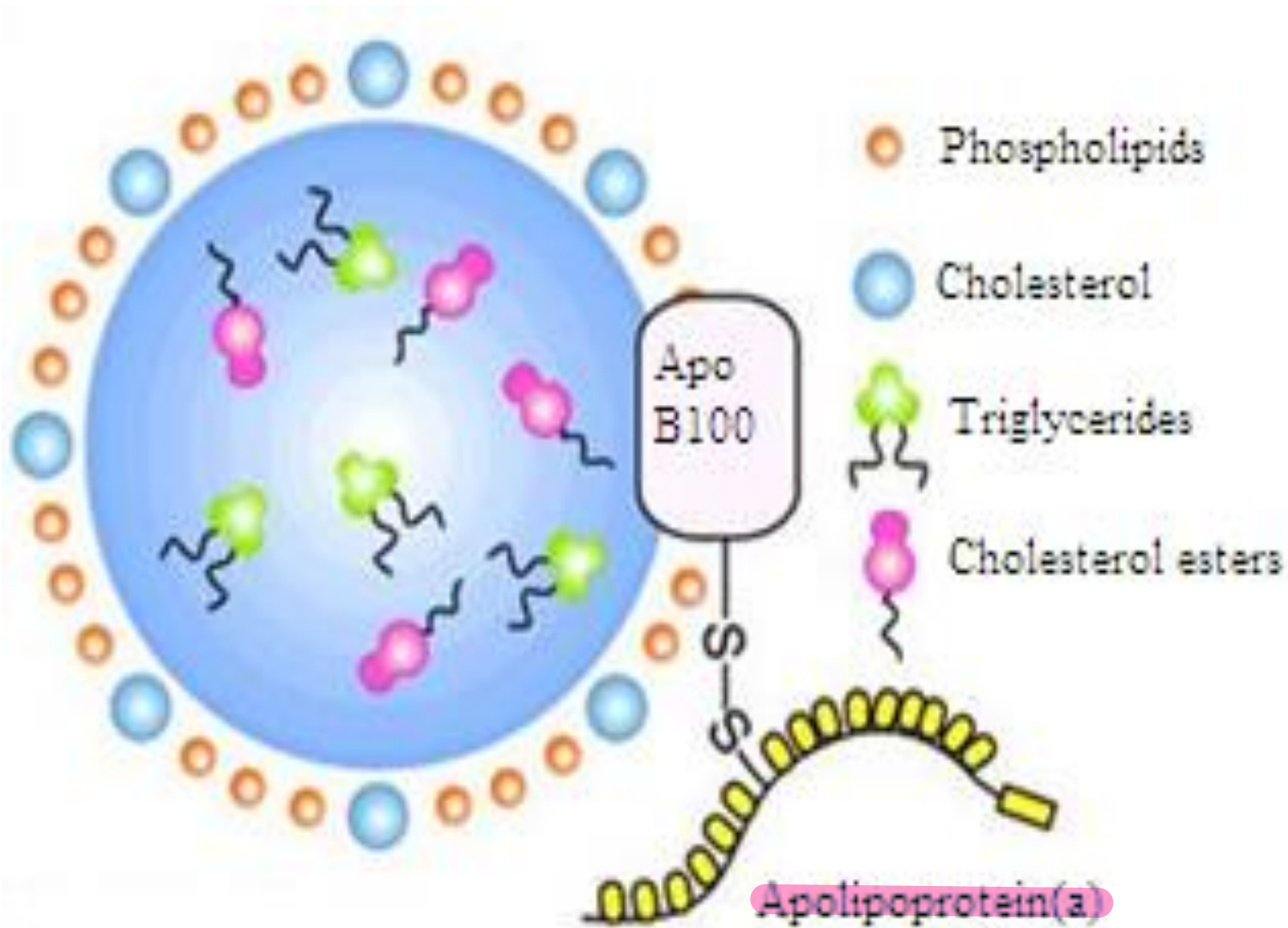
→ LDL ميانة

3 Foam cells accumulate, releasing growth factors and cytokines that stimulate the migration of smooth muscle cells from the media to the intima. There, they proliferate, produce collagen, and take up lipid, potentially becoming foam cells. Thickness of wall of artery

ويتكبر ال foam cell ولا تحت بال intima يخرج منها الالبي بلده
 الالبي هو LDL الالبي ميانة C وتنجي ال intima كلها C ودهوه
 وهيك ال muscles زادت وكثت (↑ thickness) وهيك احنا بتنضف ونضيق ال artery

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.



لہ تشبہک ۛ LDL آ apo B-100 عہ طریقہ disulfide linkage
 فیقول صہ LDL آکی Apolipoprotein a

أسباب زيادة الـ LP(a) بتكون أسباب جينية أو أسباب لها علاقة بالأكل الذي بناكله زي الأكل اللي يحتوي على trans fatty acids كثير
الـ estrogen منيح لأنه يقلل الـ LDL & LP(a) ، عشان هيك غالبية اللي عندهم coronary disease هم الـ males

- 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).
Estrogen has some protection from coronary artery disease
- Apo (a) is a highly homologous to plasminogen, the precursor of blood protease (plasmin) which causes fibrinolysis.
↳ hydrolyzes protein (fibrin)
- 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.

في عننا activators for plasminogen حتى تحوّلها لـ plasmin وتعمل fibrinolysis ، بس لما يكون عننا apo a & lipo(a) عاليين كثير ،
بس تيجي الـ activators هاي تشتغل شغلها بتحتار على مين تشتغل لأنه فيه competitive inhibition between plasminogen and apo(a)
for binding of plasminogen activators ، يعني زي كأنك واقف بطريق تنشيط الـ plasminogen (بتأخر الـ active of plasminogen)
بس تأخير لأنه هاي الـ activators أصلاً ما بتشتغل على الـ apo a ، الـ apo a بس بتحيرها وتبأخر الـ fibrinolysis (تكسير الـ clots) وما
بنفع تبطلت وتأخر تكسير الـ clots لأنها بسرعة بتدخلنا بـ heart attacks

1. What is the main function of VLDL?

- a) Transport cholesterol to peripheral tissues
- b) Carry triacylglycerols of endogenous origin to peripheral tissues
- c) Transport cholesterol from peripheral tissues to the liver
- d) Facilitate the breakdown of LDL in the liver

2. What is the main protein component of nascent VLDL?

- a) Apo C-II
- b) Apo E
- c) Apo B-100
- d) Apo A-I

3. Which lipoprotein particle is formed after the degradation of VLDL by lipoprotein lipase (LPL)?

- a) HDL
- b) IDL (VLDL remnant)
- c) LDL
- d) Chylomicron

4. What is the fate of most of the IDL particles?

- a) Uptake by macrophages
- b) Directly transported to peripheral tissues
- c) Further catabolism by hepatic lipase
- d) Excreted through the kidneys

5. What is the role of lipoprotein(a) [LP(a)] in heart disease?

- a) Facilitates breakdown of blood clots
- b) Enhances LDL uptake by cells
- c) Promotes the synthesis of cholesterol
- d) Increases the risk of coronary heart disease

Answers:

- 1. b) Carry triacylglycerols of endogenous origin to peripheral tissues
- 2. c) Apo B-100
- 3. b) IDL (VLDL remnant)
- 4. c) Further catabolism by hepatic lipase
- 5. d) Increases the risk of coronary heart disease

هَمًّا يُهَوِّنُ الْمَسِيرَ

أَنَّ كَلَّ الْمُتَاعِبِ

أُجُورٌ عِنْدَ اللَّهِ !

كل تعبكم ومحاولاتكم مأجورين عليها ان شاء الله

والله يوفقكم ويبارك لكم بوقتكم وتجيئوا اعلى الرموز 