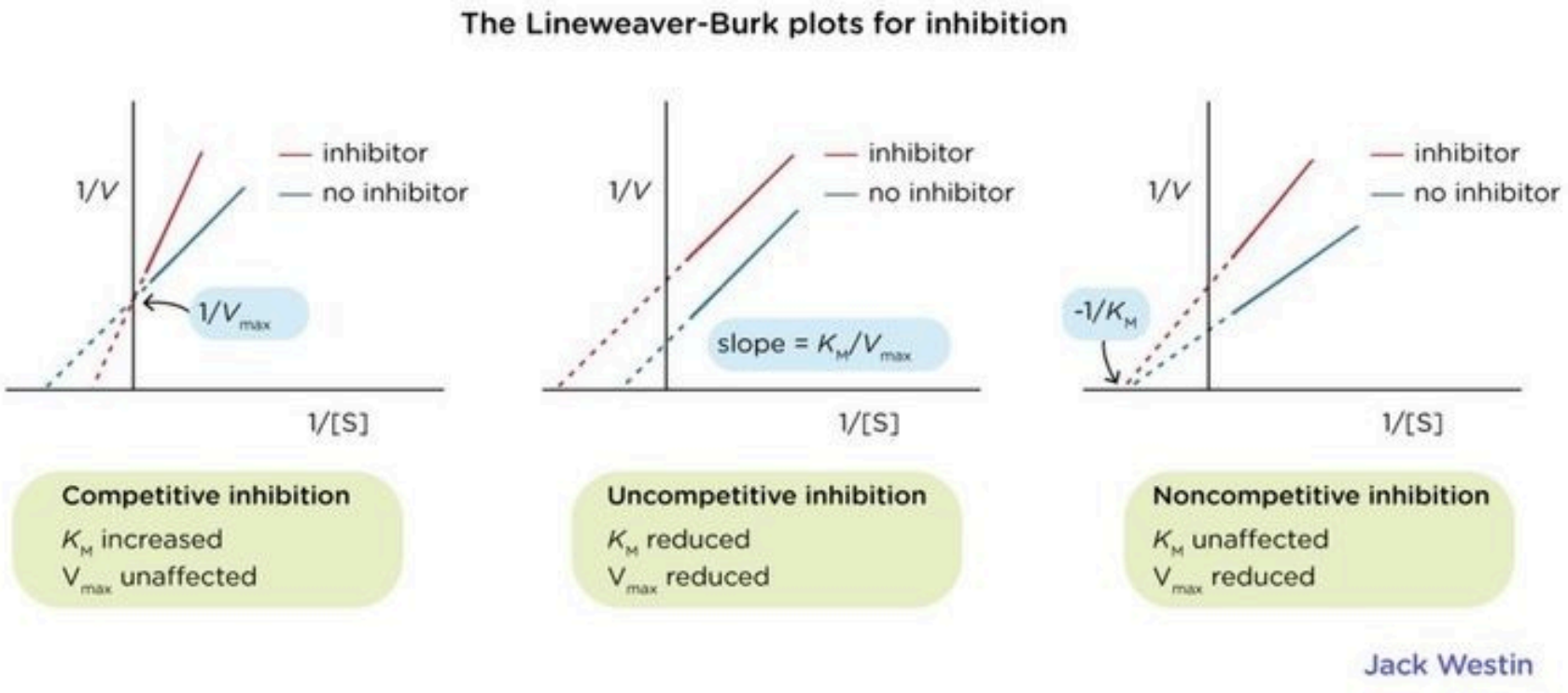
Enzymes Part Three

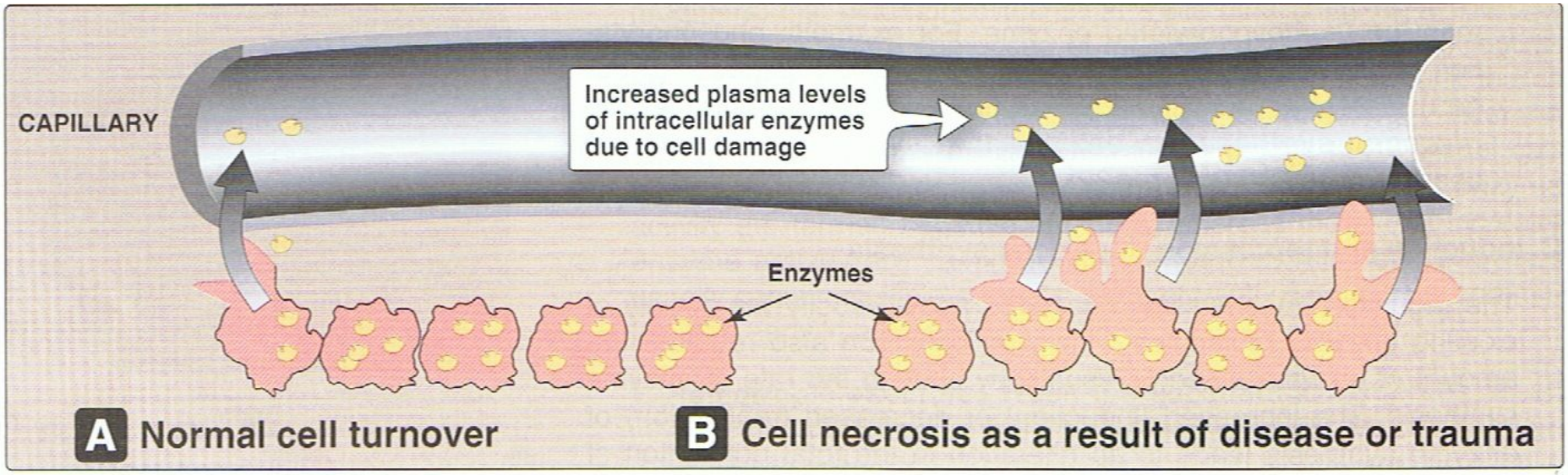
ملاحظة كتير مهمة وسريعة عن المحاضرة الماضية :

ضروري تعرفوا تميزوا بين ال competitive and noncompetitive and uncompetitive inhibitor من المنحنيات



Enzymes in clinical diagnosis

- Low conc. of enzymes is present in blood due to cell turnover
- Destruction of cells due to any damage may lead to release of some enzymes



في عنا فرق بين ال diagnosis: تشخيص المرض

و prognosis :تطور المرض بعد تشخيصه
الإنزيمات كتير مهمة بالحالتين diagnosis and prognosis
مثلاً المرارة بفحصوها مش بس من الالترا ساوند ، لأ كمان بقدروا من الإنزيمات لأنه من خصائصه very specific.

الشي إلّي بميز الإنزيمات إنه أصلاً بتكون موجودة داخل الخلايا
بينما في شوية منهم موجودين بالدم ،من وين اجوا؟ بالطبيعي عندي إشي اسمه cell turnover ف الخلية وقت تموت بتطلّع كل ال content لبرا يعني بالدم

مثلاً واحد اخد ضربة ع عضلاته وصار muscle damage بنلاقي هون إنه كل ال enzyme in muscle tissue طلعوا لبرا .
بنشوف بالرسمة عالشمال بوضع ال Normal، بتكون نسبة قليلة فقط من الإنزيمات موجودين بالدم ، ف نتيجة ال cell turnover بنلاحظ صار damage للخلية وبلّشت تطلّع الإنزيمات وال content إلّي فيها للدم

Alteration of plasma enzyme levels in disease states

- The activities of many enzymes are routinely determined for diagnostic purposes in diseases of the heart, liver, skeletal muscle, and other tissues.

- The level of specific enzyme activity in the plasma frequently correlates with the extent of tissue damage.

- Determining the degree of elevation of a particular enzyme activity in the plasma is often useful in evaluating the prognosis for the patient.

Plasma enzymes as diagnostic tools

- Some enzymes show relatively high activity in only one or a few tissues.
- The presence of increased levels of these enzymes in plasma thus reflects damage to the corresponding tissue.
- For example, the enzyme alanine aminotransferase (**ALT**) is abundant in the liver. The appearance of elevated levels of ALT in plasma signals possible damage to **hepatic tissue**.
- This lack of tissue specificity limits the diagnostic value of many plasma enzymes.

معظم الإنزيمات بكون ال High activaty إلها دلالة على وجود مرض معين ، بس مش كل الإنزيمات ليبه ؟ لأنه في إنزيمات تُفرز من كتير أنسجة ف بالتالي ما بقدر أستخدمها لأستدل على وجود damage بهاد النسيج
ف حسب specific enzyme بحدد سواء كان في heart, liver, skeletal muscle وغيرها ..

يعني مثلاً إذا بتتذكروا بالإنترو حكينا زيادة وجود إنزيم Alanine aminotransferase بدل على hepatitis interaction يعني صار damage في hepatic tissue

ف مقدار ارتفاع الإنزيم عن الحد الطبيعي هو إلّي بستدل فيه على tissue damage.
طيب نرجع لمثالنا في إنزيم Alanine aminotransferase لاحظنا إنه ارتفع عن الحد ال normal ف بالتالي رح يخضع الشخص للعلاج وبدي أراقب استجابة هاد المريض للعلاج بما يُسمى "prognosis" ف لحتى أحدد إذا عم يستجيب هالشخص للعلاج وهكذا رح أراقب مستوى الإنزيم هاد وانخفاضه لل normal range، لكن في حال ضل الإنزيم متل ما هو أو عم يزيد ف هاد بدل على إنه الوضع سيء وحالة المريض بتزيد سوء.

معلومة كتير مهمة إنه أنا عندي إنزيمين :
Alanine aminotransferase (ALT) , AST
الفرق بينهم إنه ALT هو specific and abundant in the liver وممكن ألاقيه بنسب قليلة جدًا جدًا بالأنسجة التانية, بينما AST هي non specific وممكن ألاقيه بكل مكان

Isoenzymes and diseases of the heart

- Isoenzymes (or isozymes) are enzymes that catalyze the same reaction. However, they do not necessarily have the same physical properties because of genetically determined differences in amino acid sequence

- isoenzymes may be separated from each other by electrophoresis

- Different organs frequently contain characteristic proportions of different isoenzymes. The pattern of isoenzymes found in the plasma may, therefore, serve as a means of identifying the site of tissue damage.

- The plasma levels of creatine kinase (CK) and lactate dehydrogenase (LDH) are commonly determined in the diagnosis of myocardial infarction.

- They are particularly useful when the electrocardiogram is difficult to interpret, such as when there have been previous episodes of heart disease.

بنلاحظ أحيانًا وجود الإنزيم نفسه بأكتر من مكان ف بالتالي ما بكون قادرة أحدّد إذا هو diagnosis لمرض بأي مكان من الأماكن إلّي بتواجد فيها .
ف بالتالي عنا إشي اسمه isoenzyme بكون في شي مشترك بينهم هو catalyzed the same reaction لكن هاد لا يعني تشابههم بنفس التركيب ، ف بنلاحظ فيهم اختلاف بتسلسل الأحماض الأمينية وهالشي رح يعمل اختلاف أيضًا بال physical properties وهاد بخليني أخد مجموعة من ال isoenzyme مثلاً وأفصلهم عن طريق electrophoresis فبالتالي بقدر أعرف مين إلّي مرتفع أكتر ، ومجرد ما عرفت مين من ال isoenzyme نسبته أعلى بالدم (أو بمعنى أدقّ إنه مرتفع أكتر من ال normal range إله في هاد ال tissue) فهالشي بخليني أحدد ال tissue إلّي صارلها damage.
وذكرت مثال Creatine kinase and lactate dehydrogenase إنهم إنزيمات non specific فبالتالي ممكن ألاقيهم بال heart muscle, skeletal muscle,...
وقت التنين يرتفعوا ما بقدر أشخّص ب Myocardial infarction ، ف وجدوا إنه في إنزيمات أو isoenzyme بتعمل activation لنفس ال reaction لكن ب structure مختلف (يعني نفس ال function)
ف بالتالي بقدر أميّز أي واحد منهم بدُل على Myocardial infarction (رح نحكي أكتر بالسلايد إلّي بعده)

Quaternary structure of isoenzymes

- Creatine kinase occurs as three isoenzymes. Each isoenzyme is a dimer composed of two polypeptides (called B and M subunits) associated in one of three combinations (CK1 = BB, CK2 = MB, and CK3 = MM). Each CK isoenzyme shows a characteristic electrophoretic mobility

- Myocardial muscle is the only tissue that contains more than five percent of the total CK activity as the CK2 (MB) isoenzyme.

- Appearance of this hybrid isoenzyme in plasma (four to eight hours following onset of chest pain which reaches peak after 24 hr) is virtually specific for infarction of the myocardium.

- Lactate dehydrogenase activity is also elevated in plasma following an infarction, peaking 36 to 40 hours after the onset of symptoms. LDH activity is, thus, of diagnostic value in patients admitted more than 48 hours after the infarction

عندي بإنزيم CK : 3 isoenzyme ومتل ما حكينا كل واحد منهم بختلف عن التاني بتسلسل الأحماض الأمينية ف بالتالي بقدر أميّز الموجود بالقلب عن الموجود ب skeletal muscle, brain.. وهاد مهم في حال إنه في ناس وقت يتعرضوا لنوبة قلبية بكون صعب نقرأ ال ECG إلهم ف بنلجأ لل isoenzyme.

الإختلاف بين هاي ال CK isoenzyme بكون حسب ال subunits

أولاً CK1 بتكون ال subunits إله (BB), موجود في ال brain.

كمان CK2 بتكون ال subunits إله (MB)، موجود في الHeart.

وأخر شي CK3 بتكون ال subunits إله (MM), موجود في الSkeletal muscle.

- معناتو من خلال CK2 بقدر أعرف إذا في عندي Myocardial infarction .

- وقت ترتفع CK ح نلاقي ال three isoenzyme برضو ارتفعت نسبتهم ، لكن ح يكون في اختلاف ولو بسيط بنسبة كل وحدة من خلالها بقدر أميّز وين صار الdamage .

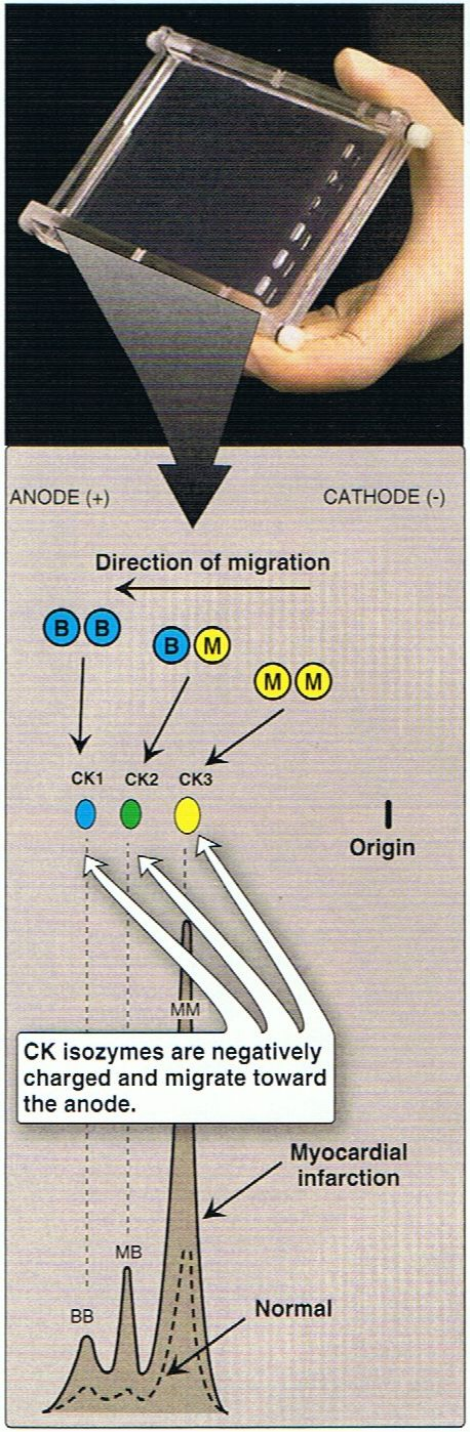
- لما نيجي نفصلهم حكينا عن طريق electrophoresis بعرف نسب كل واحد .

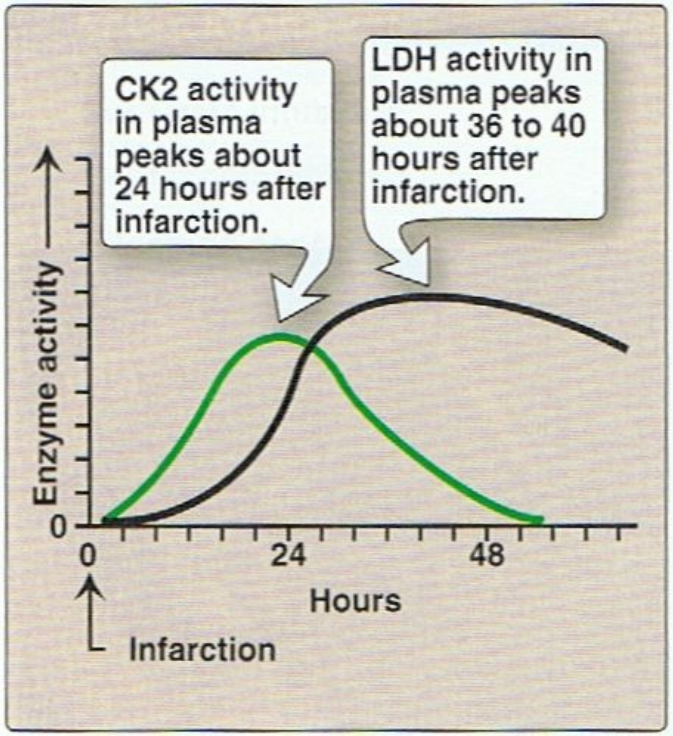
- بخصوص إنزيم LDH إله 5isoenzyme

- بقيس الإنزيميين تمام ؟ هلأ بالنسبة لل CK ممكن يعطينا early indications for Myocardial infarction ببلش يرتفع وبوصل لل peak بعد ٢٤ ساعة

أما إنزيم LDH بوصل لل Peak بعد ٣٦ ل ٤٠ ساعة وبدُه وقت منيح لحتى يوصل لل peak وبعدها بتلات أيام بنخفض ،ف يعني بعد يومين ممكن يعطي indications for Myocardial infarction .

بالمختصر بعد ال Peak بتنخفض نسبتهم وببطلوا يعطونا indications for Myocardial infarction.


ANODE (+)
CATHODE (-)
Direction of migration
B B
B M
M M
CK1 CK2 CK3
Origin
MM
CK isozymes are negatively charged and migrate toward the anode.
Myocardial infarction
MB
BB
Normal


CK2 activity in plasma peaks about 24 hours after infarction.
LDH activity in plasma peaks about 36 to 40 hours after infarction.
Enzyme activity
0
0
24
48
Hours
Infarction

بلاحظ بالرسمات إنه :
أولّا الرسمة عاليمين في منحنيين
بلاحظ منحنى LDH من ٣٦ ساعة تقريبًا بلش يرتفع وضل أكتر من ٤٨ ساعة يعني ممكن نحكي بعد ٣ أيام بلش ينخفض
بينما منحنى CK بنفس الرسمة وصل لل Peak بعد ٢٤ ساعة ، ف بالتالي بعد يومين ح ينخفض ويبطّل يعطيني indication

بينما الرسمة عاليسار في عندي باللون الأصفر CK3 والأخضر CK2 والأزرق CK1
إحنا حكينا فعليًّا لو واحد منهم ارتفع ، الباقي كلهم ح يرتفعوا
بس وين الفكرة ؟ إنه لاحظوا قدييه ارتفعت CK2 عن ال Normal range إله .

مع ذلك بعد ٣ أيام ما بقدر أستفيد من كل قصة ال isoenzyme ف بنلجأ لحل تاني بالسلايد إلّي بعده :

Newer markers for myocardial infarction

- Troponin T and troponin I are regulatory proteins involved in myocardial contractility.
- They are released into the plasma in response to cardiac damage.
- Elevated serum troponins are more predictive of adverse outcomes in unstable angina or myocardial infarction than the conventional assay of CK2

Troponin is very very very specific

أخر نوع من خلاله بقدر أعرف عن وجود ال MI هو :
Troponin T , and Troponin I
عبارة عن بروتينات يعني regulatory proteins موجودين في ال Heart muscle
ومسؤولين عن ال contractility
ف إذا صار للواحد heart muscle damage شو ح يصير للتروبونين ؟ ح يطلع للدم
release to plasma
الميّزة فيه إنه ال halflife إله طويلة من ١٠ أيام لأسبوعين لحتى يصيرله clearance of
. blood

ف بالتالي إذا صار للشخص MI قبل أسبوع ، بنقدر نعرف من التروبونين لهيك حكينا إنها أدقّ

إذا لقينا التروبونين منخفض وال CK مرتفع ما ح يكون ال indication هو MI
المهم هاد التروبونين كتير مهم للناس إلّي عندها Unstable angina أو MI