ورقة بحثية مجلة مفتوحة الوصول

أنزيم اللاكتات ديهيدروجيناز وأهميته التشخيصية

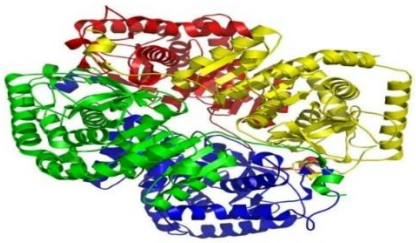
مرام جبيلي
(جامعة المنارة، الصيدلة، البريد الالكتروني: maramgbily@gmail.com)

الملخص:
يعد أنزيم اللاكتات ديهيدروجيناز من الأنزيمات الناقلة للهيدروجين ويحفز التفاعل العكوس لتحول البيروفات إلى لاكتات وهي المرحلة الأخيرة من عملية تحلل السكر اللاهوائي، ويتواجد هذا الأنزيم في جميع أنسجة الجسم مع فعالية عالية في القلب والكبد والكريات الحمراء والكلية وبشكل أقل في الرئة والدماغ والعضلات الملساء، وبما أنه يتواجد في سيتوبلاسما الخلية في جميع أنسجة الجسم تقريباً فإن حدوث أية أذية نسيجية ستؤدي إلى ارتفاع تراكيز ال LDH الكلية، إذ أن تراكيز ال LDH داخل الخلية تكون أعلى بكثير من المصل (التراكيز النسيجية أعلى بحوالي 500 ضعف من التراكيز المصلية)، ومن هنا تأتي الأهمية التشخيصية لهذا الأنزيم.
كلمات مفتاحية _ أنزيم اللاكتات ديهيدروجيناز، تحلل السكر اللاهوائي.

Abstract:
Lactate dehydrogenase is a hydrogen transporting enzyme that catalyzes the reversible reaction of pyruvate to lactate, the final stage of anaerobic glycolysis. This enzyme is found in all body tissues with high activity in the heart, liver, red blood cells, and kidneys, and to a lesser extent in the lung, brain, and smooth muscles. Since it is found in the cytoplasm of cells in almost all body tissues, any tissue injury will lead to an increase in total LDH concentrations, as LDH concentrations inside the cell are much higher than in the serum (tissue concentrations are about 500 times higher than serum concentrations), hence the diagnostic importance of this enzyme.
Keywords_ Lactate dehydrogenase, anaerobic glycolysis.

I. مقدمة

يوجد أنزيم اللاكتات ديهيدروجيناز في جميع أنسجة الجسم مع فعالية عالية في القلب والكبد والكريات الحمراء والكلية وبشكل أقل في الرئة والدماغ والعضلات الملساء، ويتألف هذا الأنزيم من 4 سلاسل بولي ببتيدية (الشكل1)، ووزنه الجزيئي 134 كيلودالتون [1]



الشكل 1. البنية ثلاثية الأبعاد لأنزيم اللاكتات ديهيدروجيناز

II. النظائر الأنزيمية لأنزيم اللاكتات ديهيدروجيناز:

يتألف أنزيم اللاكتات ديهيدروجيناز كما ذكرنا من أربع تحت وحدات (H تشير للقلب، M تشير للعضلات) وله خمسة نظائر أنزيمية:LDH1(HHHH) يتواجد في القلب والكريات الحمراء، LDH2(HHHM) يتواجد أيضاً في القلب والكريات الحمراء، LDH3(HHMM) يتواجد في الرئة، الخلايا اللمفاوية، الطحال، البنكرياس، LDH4(HMMM) يتواجد في الكبد والعضلات، LDH5(MMMM) يتواجد في العضلات الهيكلية [2],[3].
إن ازدياد عدد الوحدات M على حساب الوحدات H يجعل النظير الأنزيمي أكثر قدرة على تحفيز تحول البيروفات إلى لاكتات وهو

الشكل المسيطر في العضلات الهيكلية، بينما ازدياد عدد الوحدات H على حساب الوحدات M يزيد من القدرة على تحول اللاكتات إلى بيروفات، وهو الشكل المسيطر في العضلة القلبية إذ يتحول البيروفات إلى أستيل COA والذي يدخل في حلقة كريبس، تمتلك هذه النظائر الأنزيمية خواصاً فيزيائية وكيميائية مختلفة وبالتالي يمكن استخدامها لتحديد مصدر تحرر ال LDH، وهي قابلة للفصل بالرحلان الكهربائي [4],[5].

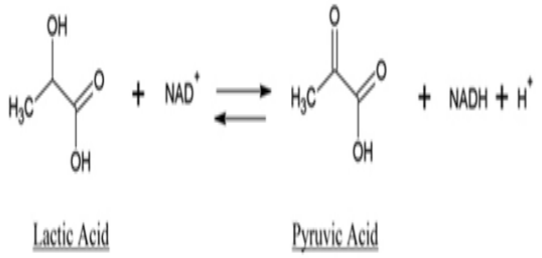
يوضح الجدول (I) النسبة المئوية لكل نظير من نظائر إنزيم LDH في النسج [3].

جدول II أحجام الخط للورقة

النظير الأنزيمي	النسبة المئوية
LDH1	14–26
LDH2	29–39
LDH3	20–26
LDH4	8–16
LDH5	6–16

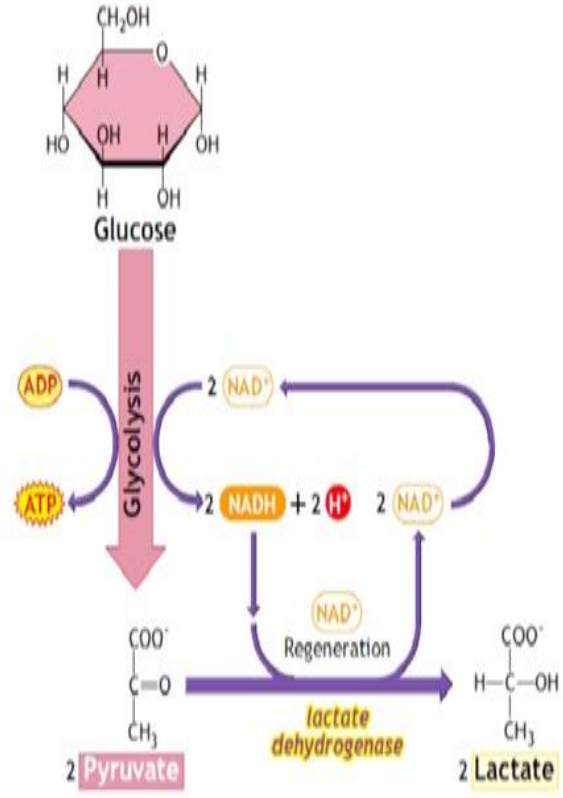
III. دور أنزيم اللاكتات ديهيدروجيناز في تحلل السكر اللاهوائي:

يعد أنزيم اللاكتات ديهيدروجيناز من الأنزيمات الناقلة للهيدروجين ويحفز التفاعل العكوس لتحول البيروفات إلى لاكتات وهي المرحلة الأخيرة من عملية تحلل السكر اللاهوائي (الشكل 2) [3].



الشكل 2. تفاعل أكسدة اللاكتات إلى بيروفات بتواسط أنزيم LDH

إذ أن تحلل السكر هي عملية يتحول فيها جزيء الغلوكوز إلى جزيئتين من البيروفات، وتتضمن هذه العملية خطوات يشترك فيها عشرة أنزيمات، وتحدث إما هوائياً أو لا هوائياً. في الظروف الهوائية يدخل البيروفات ضمن حلقة كريبس لإنتاج الطاقة داخل الميتوكوندريا عن طريق الفسفرة التأكسدية، بينما في الظروف اللاهوائية (نقص الأكسجة) يتعطل إنتاج ال ATP عبر الفسفرة التأكسدية ويتم إنتاج الطاقة عبر الطريق اللاهوائي إذ يقوم أنزيم اللاكتات ديهيدروجيناز بتحويل البيروفات إلى لاكتات باستخدام ال NADH الناتج عن تحلل السكر الشكل (3) [6].



الشكل 3. تحلل السكر اللاهوائي

IV. الأهمية التشخيصية لأنزيم اللاكتات ديهيدروجيناز:

بما أن أنزيم اللاكتات ديهيدروجيناز يتواجد في سيتوبلاسما الخلية في جميع أنسجة الجسم تقريباً فإن حدوث أية أذية نسيجية ستؤدي إلى ارتفاع تراكيز ال LDH الكلية، إذ أن تراكيز ال LDH داخل

الخلية تكون أعلى بكثير من المصل (التراكيز النسيجية أعلى بحوالي 500 ضعف من التراكيز المصلية)، نلاحظ أعلى ارتفاع لهذا الأنزيم في فقر الدم العرطل (بسبب تحطم الأورمات الحمراء داخل النقي)، كما يرتفع 3–2 مرات من الحد الأعلى الطبيعي في أمراض الكبد مثل التهاب الكبد الفيروسي وتليف الكبد و احتشاء العضلة القلبية الحاد والاحتشاءات الرئوية، إذ يبدأ بالارتفاع في احتشاء العضلة القلبية الحاد خلال 24–12 ساعة ويصل لذروة ارتفاعه خلال 72–48 ساعة ويظل مرتفعاً لعشرة أيام، كما يرتفع في اضطرابات العضلات الهيكلية و أورام الدم وخاصةً المرضى بسرطان الدم اللمفاوي الحاد [3],[7]، إذ تشير المستويات المصلية العالية من LDH في الأورام الدموية إلى إنذار سيء للمرض [8]، ويكون هذا الارتفاع نتيجة زيادة متطلبات الطاقة المرتبطة بإرتفاع معدل التكاثر الخلوي في الخلايا الورمية، ترتبط التغيرات الاستقلابية في الخلايا السرطانية سريعة الإنقسام ارتباطاً وثيقاً بزيادة امتصاص الغلوكوز، إذ تميل الخلايا السرطانية لاستخدام الغلوكوز أكثر ب 5–10 مرات من الخلايا الطبيعية محولة إياه إلى لاكتات (الخطوة الأخيرة من عملية تحلل السكر اللاهوائي)، إذ تفضل الخلايا السرطانية استقلاب البيروفات عبر المسار اللاهوائي [9]، كما يرتفع ال LDH في متلازمة عسر تصنع النقي MDS، إذ تحدث اضطرابات في الخلايا الجذعية المكونة للدم مما يؤدي إلى خلل في تنسج النقي وتكون غير فعال للخلايا الدموية [10] يتبع ذلك إجهاض لهذه الخلايا الدموية غير الفعالة، وإن إرتفاع مستويات LDH لدى مرضى متلازمة عسر تصنع النقي يقترح فرضية تطور المرض إلى ابيضاض نقوي حاد AML [11], ترتفع قيم LDH ارتفاعاً كبيراً في فقر الدم العرطل كما ذكرنا، إذ يحدث خلل في اصطناع ال DNA فيتوقف انقسام النواة في مرحلة مبكرة من الانقسام الخلوي (المرحلة S) بينما تستمر السيتوبلاسما في النضج وهذا ما يسمى (النضج غير المتزامن بين النواة والسيتوبلاسما) فتتشكل أورمات حمراء عرطلة (كبيرة الحجم) هشة تخضع للموت الخلوي المبرمج وتنحل داخل النقي مما يؤدي إلى ارتفاع LDH المصل (بسبب تراكيزه المرتفعة جداً في الكريات الحمراء) كما يرتفع أيضاً البيليروبين غير المباشر [12].

V. توزع نظائر أنزيم اللاكتات ديهيدروجيناز في أنسجة الجسم المختلفة والاضطرابات التي تسبب إرتفاعها:

يعد قياس LDH المصلي اختباراً حساساً ولكنه غير نوعي، ولزيادة قدرته التشخيصية يمكن أن يتم قياس النظائر الأنزيمية ل LDH، إذ يرتفع النظير الأنزيمي LDH1 في احتشاء العضلة القلبية، ويرتفع النظيرين الأنزيميين LDH5 و LDH4 في أمراض الكبد، ويعد النظير الأنزيمي LDH3 الأكثر ارتباطاً بالأورام ولوحظ تراكيز مرتفعة منه عند المرضى الين لديهم خباثات مختلفة، كما يمكن استخدام تراكيز نظائر LDH المصلية لتحديد إنذار المرض والاستجابة للعلاج، يوضح الجدول (IIIIV) توزع نظائر إنزيم LDH في أنسجة الجسم المختلفة والاضطرابات التي تسبب ارتفاعها [3].

جدول **VVI** توزع نظائر إنزيم اللاكتات ديهيدروجيناز في أنسجة الجسم المختلفة والاضطرابات التي تسبب إرتفاعها

النظير الأنزيمي	النسيج	الإضطراب
LDH1 (HHHH)	القلب الكريات الحمراء	احتشاء العضلة القلبية فقر الدم الانحلالي
LDH2 (HHHM)	القلب الكريات الحمراء	فقر الدم العرطل الاحتشاء الكلوي الحاد العينات الدموية المنحلة
LDH3(HHMM)	الرئتين اللمفاويات الطحال البنكرياس	الصمات الرئوية الالتهابات الرئوية اللمفوما التهاب البنكرياس الحاد السرطانات

LDH4(HMMM)	الكبد	الأمراض الكبدية
LDH5(MMMM)	العضلات المخططة	أذية العضلات المخططة

المراجع

[1]. Biologydictionary.net Editors. (2018,April 08), Lactate Dehydrogenase./Retrieved from https://biologydictionary.net/lactate-dehydrogenase.

[2]. Farhana A, Lappin SL.Biochmistry, Lactate Dehydrognase. [Updated 2023.2:May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) StatPearls Publishing /Jan-. Available from:https://WWW.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557536 2024.

[3]. I. Bishop, M.L.I.F., Edward P. III. Schoeff, Larry E. , Clinical chemistry Techniques Principles Correlations. 6th ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins 2010.

[4]. Piejuan Li, N.Q., Li Zhang, Guishu Zhong, Fanacai Zeng, "A more universal and stable method for lactate dehydrogenase isoenzymes test". Royal Society of chemistry, vol. 11, pp. 4173-4183, Jul.2019.

[5]. Chain-Fu Yeh, C.-y.H., Yo-Ching Chin, Chih-Hung Shu, Yun-Ting Chao, Ming-Ying LAN, "Pretreatment age and serum lactate dehydrogenase as predictors of synchronous second primary cancer in patients with nasopharyngeal carcinoma". Oral Oncology, vol. 110. Nov. 2020.

[6]. Anup Krishnan, A.S., Thiagarajan Alwar, Deep Sharma, Vivekanand Upadhyay, Anuj Kumar, "Relevance of lactate threshold in endurance sports: A Review". Uropean journal of pharmaceutical and medical research, vol. 7, pp. 513-524, Sep 2020.

[7]. Kivanc Birsoy, T.W., David M. Sabatini, "An Essential Role of the Mitochondrial Electron Transport Chain in Cell Proliferation Is to Enable Synthesis". Cell, vol 162: pp. 540-551, Jul. 2015.

[8]. Rama Mani, S.S.M., Kaiser Jamil, "Role of Serum Lactate Dehydrogenase as a Bio-Marker in Therapy Related Hematological Malignancies". International Journal of Cancer Research, vol 4, pp. 383-389, 2006.

[9]. Nirupama Murali, M.S., Harsha Prasad, Debarshi Saha, Jypti Kini, Nidish Kumar, "Significance of Serum Lactate Dehydrogenase in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia". Journal of Clinical and Diagnostic Research,vol. 11, pp. xco1-xco2, Nov, 2017.

[10]. T. Nagao, M. Hirokawa., Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults. "Journal of general family medicine", vol. 18, pp.200-204, Apr. 2017.

[11]. Maria T, S.F., Roberto L, Francesco B , Alfonso P , Maria A, "Revised International Prognostic Scoring System (IPSS) Predicts Survival and Leukemic Evolution of Myelodysplastic Syndromes Significantly Better Than IPSS and WHO Prognostic Scoring System: Validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional Database". J Clin Oncol, vol 31, pp. 2671-2677, Jul, 2013.

[12]. Wu, Q., et al., "Mechanism of megaloblastic anemia combined with hemolysis". Bioengineered, vol 12, pp. 6703-6712, Sep 2021.