



Cytochrom P-Autoantikörper

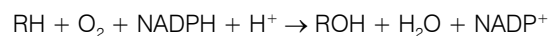
Siehe

- ▶ [Steroid-17- \$\alpha\$ -Hydroxylase-Autoantikörper](#)
- ▶ [Steroid-21-Hydroxylase-Autoantikörper](#)
- ▶ [LKM 1-Autoantikörper](#)

Immunpathologie

Die P₄₅₀-Enzyme sind eine Familie von Cytochromen, deren Absorptionsmaximum im Komplex *in vitro* bei 450 nm liegt. Diese in der Membran verankerten Proteine mit einer relativen Molmasse (M_r) um 50 kDa enthalten Häm als prosthetische Gruppe. Cytochrom P₄₅₀ ist das letzte Glied einer Elektronentransportkette in den Mitochondrien der Nebennierenrinden-Epithelien und in den Lebermikrosomen. Die P₄₅₀-Enzyme der Säuger werden von zehn Genfamilien codiert, ihr Name beginnt jeweils mit CYP (von Cytochrom P₄₅₀). Der Mensch besitzt mehr als 100 Gene für solche Enzyme mit unterschiedlichen Substratspezifitäten. Viele P₄₅₀-Enzyme können ein breites Spektrum von Substraten umsetzen. Die Wirkungsdauer vieler Medikamente hängt davon ab, wie schnell das P₄₅₀-System sie inaktiviert.

Ihre Funktion besteht in der Hydroxylierung



Alle diese Hydroxylierungen erfordern NADPH und O₂. Das Sauerstoffatom der angehängten Hydroxylgruppe stammt vom O₂ und nicht aus dem H₂O. Ein Sauerstoffatom des O₂-Moleküls gelangt in das Substrat, das andere wird zu H₂O reduziert. Die Übertragung von einem Elektron auf P₄₅₀ reduziert es von der Ferri- (dreiwertig) zur Ferro-Form (zweiwertig) (P450-Fe³⁺ → P450-Fe²⁺). Der Bindung von Sauerstoff an die Hämgruppe folgt die Aufnahme eines zweiten Elektrons. Die Oxydationszahl für das Eisen beträgt nun +3, die für den gebundenen Sauerstoff -2. Eines der gebundenen Sauerstoffatome wird dann zu H₂O reduziert. Aus dem Substrat RH wird ein Wasserstoff entfernt und R* gebildet. Dieses instabile freie Radikal erhält den zweiten gebundenen Sauerstoff, wodurch das hydroxylierte Produkt ROH entsteht.

Enzyme die diese Reaktionen katalysieren heißen auch Monooxygenasen (mischfunktionelle Oxygenasen). Solche Hydroxylierungsreaktionen spielen eine Rolle bei der Cholesterinsynthese aus Squalen, bei der Umwandlung von Cholesterin in Steroidhormone und Gallensäuren, der Hydroxylierung von Fettsäuren und Phenylalanin. Das Cytochrom P₄₅₀-System ist auch bei der Entgiftung von Medikamenten und anderen xenobiotischen Substanzen wichtig. Die Einführung von Hydroxylgruppen ermöglicht die Konjugation mit stark polaren Stoffen, wie Glucuronat oder Sulfat und steigert so die Löslichkeit des modifizierten aromatischen Moleküls beträchtlich. Die Wirkung des P₄₅₀ Systems ist aber nicht immer nützlich, einige der stärksten carcinogenen Stoffe werden *in vivo* in eine chemisch reaktive Form umgewandelt. Diese metabolische Aktivierung erfolgt gewöhnlich über das P₄₅₀-System.

Die Entstehung von Autoantikörpern gegen die Cytochrome P450 könnte dadurch in Gang gesetzt werden, dass P450 bei der Metabolisierung von Substraten reaktive Metaboliten erzeugt. Diese reaktiven Metaboliten sind sehr kurzlebig und binden direkt an die Enzyme, die sie generieren. Ein so erhaltenes Neoantigen könnte dann das Immunsystem zur Autoantikörperbildung stimulieren. Chemisch reaktive Metaboliten des anti-Hypertonikum Dihydralazin binden wahrscheinlich kovalent an P450 1A2. Die Autoantikörper richten sich dann gegen das den Metaboliten generierende Cytochrom. Die Antikörper sind vielfach in der Lage die Monooxygenase-Aktivität der entsprechenden Enzyme zu inhibieren.