

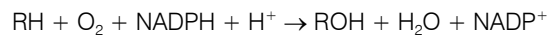


## LKM 2-Autoantikörper

<b>Synonyma</b>	Liver-Kidney-Mikrosomen-Ak Typ 2
<b>Akronym</b>	CYP 2C9, P450-2C9
<b>Hinweis</b>	▶ Die LKM-2-Autoantikörper verursachende Tielinsäure wird nicht mehr als Medikament angewandt. Die Routineuntersuchung dieser Antikörper ist daher nicht mehr indiziert.
<b>Siehe auch</b>	▶ <a href="#">Autoantikörper bei Erkrankungen der Leber</a>

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

Ihre Funktion besteht in der Hydroxylierung



Alle diese Hydroxylierungen erfordern NADPH und O<sub>2</sub>. Das Sauerstoffatom der angehängten Hydroxylgruppe stammt vom O<sub>2</sub> und nicht aus dem H<sub>2</sub>O. Ein Sauerstoffatom des O<sub>2</sub>-Moleküls gelangt in das Substrat, das andere wird zu H<sub>2</sub>O reduziert. Die Übertragung von einem Elektron auf P<sub>450</sub> reduziert es von der Ferri- (dreiwertig) zur Ferro-Form (zweiwertig) (P450-Fe<sup>3+</sup> → P450-Fe<sup>2+</sup>). Der Bindung von Sauerstoff an die Hämgruppe folgt die Aufnahme eines zweiten Elektrons. Die Oxydationszahl für das Eisen beträgt nun 3<sup>+</sup>, die für den gebundenen Sauerstoff 2<sup>-</sup>. Eines der gebundenen Sauerstoffatome wird dann zu H<sub>2</sub>O 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 P<sub>450</sub>-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 P<sub>450</sub> 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 P<sub>450</sub>-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



## LKM 2-Autoantikörper

den Metaboliten generierende Cytochrom. Die Antikörper sind vielfach in der Lage die Monoxygenase-Aktivität der entsprechenden Enzyme zu inhibieren.

### **Autoantikörper**

Die Antikörper reagieren mit einem Mikrosomenprotein (S-mephenytoin 4-Hydrolase, EC 1.14.14.1;  $M_r$  55,6 kDa; Chromosom 10q24), das dem humanen P450-2C9 bzw. dem P450-2C11 der Ratte entspricht. P450-2C9 hydroxyliert Tienilinsäure, ein Diuretikum, das aufgrund seiner hepatotoxischen Wirkung aus dem Verkehr gezogen wurde. Wegen der Ähnlichkeit des von den Antikörpern hervorgerufenen Fluoreszenzmusters mit dem von anti-LKM1 wurden die Antikörper mit anti-LKM-2 bezeichnet.

### **Vorkommen**

Tieniliensäure-induzierte Hepatitis.