

Tutti gli organismi viventi sono diversi tra loro, ma qualcosa ci accomuna. Un caso è il **citocromo P450**, un enzima presente a partire dalle specie unicellulari sino all'uomo. Si tratta di una cromoproteina, il cui gruppo prostetico ha un atomo di $Fe^{2+/3+}$ capace di legare ossigeno.

Numerosi studi sono stati condotti su di esso e in molte specie, compreso l'uomo, acquisendo una certa importanza, soprattutto nel campo biomedicale.

Fu scoperto nel lontano 1958 analizzando il fegato di un ratto¹. Solo negli anni '80, poi, con la conoscenza delle tecniche biomolecolari notarono che fosse presente in tutte le forme esistenti².

La famiglia del citocromo P450

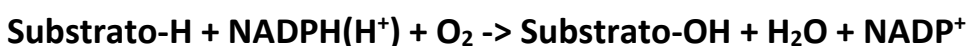
Oggi conosciamo diverse varianti (per un totale di circa 18 500 esempi) le quali, probabilmente, derivano tutte da un'unica forma ancestrale comparsa circa 3 bilioni di anni fa³. Non c'è da sorprendersi, dunque, se tale complesso (insieme ad altri) sia alla base della diversità sulla Terra! In verità, è il diretto responsabile della sintesi degli steroli, necessari per la costituzione della membrana plasmatica delle [cellule eucariote](#), ed ha contribuito in diversi modi nell'evoluzione degli esseri viventi:

- le piante avevano bisogno di un rivestimento, adatto per lasciare l'ambiente acquatico e allo stesso tempo per non deidratarsi. Hanno escogitato la sintesi di cutina e suberina, necessarie per la costituzione di cere cuticolari, grazie al gruppo CYP86 e agli acidi grassi e alcani idrossilasi.
- pure in *Drosophila*, per via di CYP4G1, c'è una funzione simile;

ma ancora:

- i polimeri riscontrati nella parete cellulare di *Saccharomyces cerevisiae* sono P450 dipendenti. In questo caso la forma coinvolta è CYP56A1 che catalizza la formazione di ditirosina nella parete dell'ascospora del lievito, donando una fluorescenza blu caratteristica. La perdita di CYP56A1 non è letale, ma una sua mancanza rende le spore più sensibili allo stress ambientale⁴.

I citocromi P450 trovati nei batteri e nei [mitocondri](#) sono di tipo I mentre quelli nel reticolo endoplasmatico (microsomi) sono di tipo II. La più comune reazione catalizzata da queste cromoproteine, tipica delle monoossigenasi o ossidasi a funzione mista, è:



Nel *REL*, il substrato (S-H, lipidi o composti lipofili) si combina con la forma ossidata del citocromo (cit_{P450} Fe³⁺-SH), il quale assume un primo elettrone riducendosi a

Fe^{2+} . L'elettrone deriva dal gruppo prostetico di una flavoproteina cit_{P450} reduttasi, la FMNH₂.

Di conseguenza, il citocromo viene attaccato da una molecola di O₂ e acquista il secondo elettrone di FMNH₂: si forma così un radicale superossido (O₂⁻), che resta legato alla cromoproteina e al tempo stesso FMNH₂ di prima diventa FMN, con liberazione di due H⁺.

Alla fine, avremo:

- un atomo di ossigeno del superossido è incorporato nel substrato (da S-H a S-OH) con il suo successivo rilascio;
- la combinazione del secondo atomo di ossigeno con 2 protoni di NADPH(H⁺), formando acqua;
- e il ritorno del citocromo P450 nella sua forma iniziale (a Fe³⁺).

Nei *mitocondri*, invece, abbiamo solo FAD/FADH₂ come coenzima e il coinvolgimento di un ulteriore ossidoreduttasi a ferro/zolfo.

Funzioni

Come già accennato, sono stati determinanti nel corso dell'evoluzione, compreso nell'uomo. Sono rinomati per la loro versatilità, in quanto catalizzano differenti substrati, aggiungendo ossigeno ed effettuando modifiche metaboliche, quali l'idrossilazione di catene alifatiche o di anelli aromatici, formazione di epossidi, reazioni di dealchilazione o di ossidazione.

Altresì, possono essere coinvolti nella biosintesi di ormoni steroidei, nell'eliminazione degli stessi ormoni dopo coniugazione con sostanze idrofiliche, nella biosintesi di alcuni eicosanoidi, nella attivazione/inattivazione di farmaci e nella produzione di sostanze mutagene e cancerogene.

È bene ricordare che tali reazioni avvengono principalmente nel fegato e rientrano nel processo di detossificazione. Un'altra caratteristica non da meno è la loro *induzione*. In presenza di determinate sostanze stimolanti, somministrate ripetutamente, possono essere sintetizzati ex novo⁵.

Polimorfismo genetico

Terz'ultima particolarità è il polimorfismo genetico. Nella nostra specie, i fenotipi mutati o deleti per le famiglie CYP2, CYP3 e CYP4 sono rari, ma se dovessero esserci, risulterebbero dannosi⁴. Le diverse copie potrebbero influenzare e modificare

l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione (farmacocinetica) dello xenobiotico o del farmaco.

Non è del tutto sbagliato, dunque, pensare che la risposta ad un determinato farmaco possa dipendere anche dalle caratteristiche genetiche della persona (**farmacogenetica**), ma ancora, essere coinvolto nel processo di cancerogenesi⁶. Esempi sono CYP2D6 che metabolizza circa il 20% delle sostanze ed è quello maggiormente interessato dai polimorfismi, e CYP3A4/5, che è di tipo inducibile ed è prevalente nei soggetti femminili .

Ovviamente, “*solo*” questo non basta. Grazie alle loro peculiarità, sono oggetto d'indagine dei ricercatori e in particolare per gli studi biomedici, approfondendo le conoscenze sulla cosiddetta “**medicina personalizzata**”.

Attenzione: I nostri PDF a volte non contengono tutto il materiale presente nell'articolo originale o potrebbero non essere aggiornati.

Articolo completo: <http://www.biopills.net/articoli/ripassiamo-aiuto-studio/biochimica/il-citocromo-p450-un-enzima-versatile-ed-unico/>

© BioPills. All Rights Reserved