

Kettenreaktion – Hautenzyme und Enzymdefekte

veröffentlicht in Beauty Forum 2017 (1), 52-55

Der Stoffwechsel des Menschen ist ein fein abgestimmtes System, das durch eine Vielzahl chemischer Reaktionen in Gang und im Gleichgewicht gehalten wird. Moderatoren sind dabei die Enzyme, die die einzelnen Reaktionen katalysieren. Bei Defekten und Mutationen treten Fehlregulationen auf, die sich auch auf die Haut auswirken.

Enzyme kann man sich wie Fallgruben vorstellen, in die Substrate in Form von Molekülen oder Molekülteilen passgenau hineinfallen, festgehalten und chemisch verändert wieder freigelassen werden. Das Ganze passiert im Gegensatz zu konventionellen chemischen Reaktionen unter minimalem Energieaufwand. Daher spricht man auch von biochemischen Umsetzungen und Biokatalysatoren.

Manche Enzyme sind hochspezialisiert und begnügen sich mit der Umwandlung eines ganz bestimmten Stoffes, andere wiederum beschäftigen sich mit einer ganzen Stoffklasse. Die Anzahl verschiedener Enzyme geht vermutlich in die Tausende. An der Hautoberfläche kommen noch die Enzyme des dermalen Mikrobioms dazu, das von Staphylokokken und Propionibakterien dominiert wird und an der Bildung des Säuremantels der Haut beteiligt ist.

Die Spezialisten

Die Leistungen der Enzyme werden erhöht oder gedrosselt, indem die Enzyme je nach Stoffangebot aktiviert, vermehrt, abgebaut oder gehemmt werden. Dies geschieht durch endogene oder exogene, physikalische oder chemische Einflüsse. Das Enzym Tyrosinase, das für die Bildung des schützenden Melanins zuständig ist, wird beispielsweise durch die UV-Strahlung der Sonne aktiviert und kann durch das Ascorbylphosphat (Vitamin C-Ester) eines äußerlich aufgetragenen Serums inhibiert werden.

Enzyme, sprachlich erkennbar an der Endung "...ase", bestehen größtenteils aus Proteingerüsten und aktiven Zentren mit gegebenenfalls metallischen Elementen, die zu spezifischen Umsetzungen fähig sind. Je nach Typ der biochemischen Reaktionen unterscheidet man verschiedene Enzymklassen:

- **Oxidoreduktasen** sind verantwortlich

für Oxidationen und Reduktionen. Beispiel: Die Katalase reduziert Wasserstoffperoxid zu Wasser.

- **Transferasen** übertragen funktionelle Gruppen von einem Stoff auf einen anderen. Beispiel: Die Acyltransferasen übertragen mittels Coenzym A Fettsäurereste. Sie sind unter anderem am Abbau von Fettsäuren durch β -Oxidation beteiligt.
- **Hydrolasen** zerlegen Moleküle mit Wasser, z. B. Ester in Alkohole und Säuren (Esterasen) oder Harnstoff in Ammoniak und Kohlendioxid (Urease).
- **Lyasen** spalten Bindungen oder ganze Moleküle. Beispiel: Im körperlichen Zitronensäure-Zyklus überführt die Fumarase Fumarsäure in Apfelsäure.
- **Isomerasen** ändern den sterischen Aufbau von Molekülen. Beispiel: Galactose (Schleimzucker) wird durch die Epimerase in Glucose (Traubenzucker) umgewandelt.
- **Ligasen** verknüpfen zwei Moleküle miteinander z. B. Asparaginsäure reagiert mit Ammoniak zu Asparagin.

Unter den Enzymen gibt es Multitalente, die mehrere Reaktionen katalysieren können und somit nicht nur einer Enzymklasse zuzuordnen sind, andererseits Spezialisten wie die Hydrolasen, die beispielsweise aus einem Protein eine einzelne Aminosäure oder aber Fragmente bestehend aus 2, 3 oder mehr Aminosäuren abspalten. Diese auch als Proteasen alias Proteinasen oder Peptidasen bezeichneten Enzyme spielen sowohl in der gesunden als auch in der kranken Haut eine große Rolle. Dazu muss man sich vergegenwärtigen, dass die Homöostase, also das Gleichgewicht aller Prozesse in der Haut nicht statisch ist, sondern aus einem ständigen Auf- und Abbau besteht.

Aus dem Tritt

Die Homöostase ist gestört, wenn die Ge-

schwindigkeiten von Aufbau und Abbau differieren. So wird zwar im Falle der **Rosacea** die Synthese antimikrobieller Peptide (AMP), speziell der Cathelicidine, angekurbelt. Da aber der Abbau der Peptide durch endogene Proteasen noch schneller erfolgt, reicht die antimikrobielle Abwehr der Haut nicht mehr aus. Die Folge: Fakultativ pathogene Keime sind nicht mehr unter Kontrolle und richten ihrerseits mit ihren eigenen Proteasen weiteren Schaden an. Eine entzündliche Reaktion entsteht.

Ähnliche Verhältnisse findet man in der **neurodermitischen Haut** vor. Dort werden Infektionen und das Werk exogener Proteasen dadurch erleichtert, dass der Filaggrin-Haushalt und die Hautbarriere – beschleunigt durch Juckreiz und zwanghaftes Kratzen – gestört sind.

In beiden Fällen, der Rosacea und der atopischen Haut, können exogene Protease-Hemmer, beispielsweise die Boswelliasäuren des Weihrauchharzes, in Form von wässrigen Nanodispersionen eine Hilfe sein. Störungen der Hautbarriere sind auch das Resultat übertriebener Hygiene und die Hauptursache für Mykosen an den Füßen. Fakultativ pathogene Hefepilze wie *Candida albicans* erodieren mit Hilfe von Proteasen die Hornschicht der Haut.

Einflüsse auf die Hautbarriere

Der Natural Moisturizing Factor (NMF) ist das Ergebnis endogener Proteasen. Sie hinterlassen beim Abbau von Proteinen eine Mischung von Aminosäuren, die Hautfeuchte und osmotischen Ausgleich regulieren sowie für die Abwehr von Radikalen aus der Außenwelt zuständig sind. Defizite des NMF und der Hautbarriere verursachen trockene Haut und einen erhöhten transepidermalen Wasserverlust (TEWL). Ein hoher TEWL steht für eine hohe Durchlässigkeit der Hautbarriere, die umgekehrt die Penetration von Keimen von außen ganz wesentlich erleichtert.

Da alle Enzyme Hand in Hand arbeiten und fortwährend Stoffe austauschen, wirkt sich der Ausfall eines Enzyms in einer Reaktionskette auf den gesamten Stoffwechsel und die Haut aus. Bei vielen Neurodermitikern ist der Fettsäurestoffwechsel der essentiellen Omega-6-Säuren durch einen Defekt der Delta-6-Desaturase gestört. Das Enzym wandelt Linolsäure in Gamma-Linolensäure um. Bei einem Defekt kann man die fehlende Gamma-Linolensäure topisch in Form von Nachtkerzen- oder Boretschöl ersetzen.

Delta-6- und Delta-5-Desaturasen und die Elongase, die für die Verlängerung der Kohlenstoffkette in Carbonsäuren um 2-C-Atome zuständig ist, bauen in der Leber aus Linolsäure die Arachidonsäure (Omega-6-Sequenz)

bzw. aus pflanzlicher Alpha-Linolensäure die Eicosapentaensäure (Omega-3-Sequenz) auf, die in Phospholipiden (Membranlipide) zwischengespeichert werden. Nach Freisetzung durch die Phospholipase A₂, die zu den Hydrolasen zählt, bilden die Säuren kaskadenartig Metabolite, die als lokale Hormone in kleinsten Konzentrationen Gerinnungsfaktoren, Blutdruck, Blutfette (Triglyceride), Entzündungen, Fieber, Schmerz, Gefäßmuskulatur, Schwangerschaftsverlauf und Immunantworten (Allergien, Asthma etc.) steuern. Die Phospholipase A₂ wird übrigens durch Glucocorticoide gehemmt. Dies ist eine der Ursachen für die entzündungshemmende Wirkung dieser Arzneistoffe.

Über die Haut in Form von Pflanzenölen aufgenommene Triglyceride werden durch Esterasen (alias Lipasen, die zu den Hydrolasen gehören) abgebaut. Dabei entstehen unter Abspaltung der Fettsäuren Diglyceride, Monoglyceride und am Ende Glycerin. Triglyceride eignen sich daher als biologisch abbaubare, physiologische Pflege des Lipid- und Säuremantels der Haut. Einen Eindruck, wie Glyceride des Lipidmantels der Haut durch pflanzliche Esterasen abgebaut werden, bekommt man, wenn man frische Kartoffeln ohne Handschuhe reibt. Die Hände werden dabei zunehmend rau.

Oxidation und Reduktion

Wenn es sich bei den Fettsäuren der topisch applizierten Pflanzenöle um Linolsäure, Alpha- und Gamma-Linolensäure handelt, werden diese durch die epidermale 15-Lipoxygenase (15-LOX), einer Oxidoreduktase, zu ungesättigten Hydroxyfettsäuren mit entzündungshemmenden Eigenschaften oxidiert.

Im Einzelnen entstehen aus Linolsäure die 13-Hydroxy-9,11-octadecadiensäure (13-HODE), aus Gamma-Linolensäure die 13-Hydroxy-6,9,11-octadecatriensäure (13-HOTrEg) und aus Alpha-Linolensäure die 13-Hydroxy-9,11,15-octadecatriensäure (13-HOTrE). Letztere ist für die hohe antiinflammatorische Wirkung von Leinöl, einem früher häufigen Bestandteil von Verbänden bei Verbrennungen, zuständig. Kiwikernöl wirkt durch seinen noch etwas höheren Anteil an Alpha-Linolensäure in gleicher Weise. Beide Öle werden heute als wässrige Nanodispersionen zur Hautpflege bei der Nachbehandlung von Sonnenerythemen verwendet. Essenzielle Fettsäuren lassen sich generell zur Hautpflege bei entzündlichen Hautstörungen nutzen – sollten aber wegen ihrer Sauerstoffempfindlichkeit möglichst abends angewandt werden.

Die bereits eingangs erwähnte kupferhaltige, melaninbildende Tyrosinase ist ebenfalls eine Oxidoreduktase, die empfindlich auf viele Re-

duktionsmittel reagiert. Neben Vitamin-C-Derivaten wird das Enzym von Polyphenolen, so auch von Flavonoiden und Isoflavonoiden (Phytohormone), die in Pflanzenextrakten vorkommen, gehemmt und die Pigmentierung der Haut unterbunden.

Erhöhte Wasserstoffperoxid-Konzentrationen findet man bei der Vitiligo (Weißfleckenkrankheit) in der Haut. Dahinter wird unter anderem eine unzureichende Funktion der hauteigenen Katalase (Reduktase) vermutet, die Wasserstoffperoxid zu Wasser reduziert. Wasserstoffperoxid verhindert die Melaninbildung.

Anti-Aging

Elastizität und Festigkeit der Haut bzw. ihres Bindegewebes nimmt mit dem Alter ab. Da Enzyme ständig für den Aufbau und den Abbau des Collagens sorgen, sind die Aktivierung aufbauender Prozesse und die Hemmung abbauender Proteasen alias Matrix-Metalloproteinasen (Collagenasen) von großem Interesse. Dazu finden sich viele Studien über entsprechende Wirkstoffe in den Medien. Die meisten basieren allerdings auf in-vitro-Untersuchungen und auf Kurzzeitbeobachtungen. Fragen nach gesicherten in-vivo-, Langzeit-Wirkungen und ihren Signifikanzen sind erlaubt. **Wichtig ist die Erkenntnis, dass Matrix-Metalloproteinasen bei hohen UV-Belastungen der Haut aktiviert werden. Wirksames Anti-Aging besteht daher darin, übermäßige Sonne zu meiden.**

Zur Behandlung von Sonnenerythemen sind Proteasehemmer wie Boswelliasäuren geeignet. Ein wichtiger Co-Faktor beim Aufbau des Collagens ist die Ascorbinsäure, die in Hautpflegemitteln zweckmäßig als Ester (siehe oben) eingesetzt wird, der die Hautbarriere passieren kann.

Andere wichtige Co-Faktoren von Enzymen sind:

- Vitamin B₂ (Riboflavin),
- Nicotinsäureamid (Niacin),
- Pantothenensäure (Bestandteil des Coenzym A),
- Biotin und
- Folsäure.

D-Panthenol, die Vorstufe der Pantothenensäure, wird bei Hautrötungen und zur Erhöhung der Hautfeuchte eingesetzt. Niacin wirkt regenerativ und entzündungshemmend. Coenzym Q₁₀ (Ubichinon-10) spielt eine Rolle bei der Bildung von Adenosintriphosphat (ATP), das die in allen Zellen benötigte Energie bereitstellt.

Endokrine Disruptoren

Darunter versteht man Stoffe synthetischen und natürlichen Ursprungs, die an Hormonrezeptoren binden oder die Hormonsynthese oder die Umwandlung von Hormonen beeinflussen. An den biochemischen Reaktionen sind unter anderem Enzyme wie die Aromatase und die 5-alpha-Reduktase beteiligt.

Wirkliche Kausalitäten, die für den Menschen von Bedeutung sind, gibt es bisher nur wenige. Die WHO führt eine Liste von Stoffen, bei denen man die genannten Kriterien vermutet. Endokrine Disruptoren assoziieren unerwünschte Nebenwirkungen. Allerdings ist dies nicht immer der Fall. Beispielhaft seien die Phytohormone alias Isoflavone genannt, die als sicher gelten und sowohl ernährungstechnisch als auch in der Hautpflege eine Reihe interessanter Eigenschaften bieten.

Dr. Hans Lautenschläger