



FOSFATO DE PIRIDOXAL: MECANISMOS DE INHIBICIÓN, SISTEMAS ENZIMÁTICOS CON LOS QUE ACTÚA Y SÍNTESIS

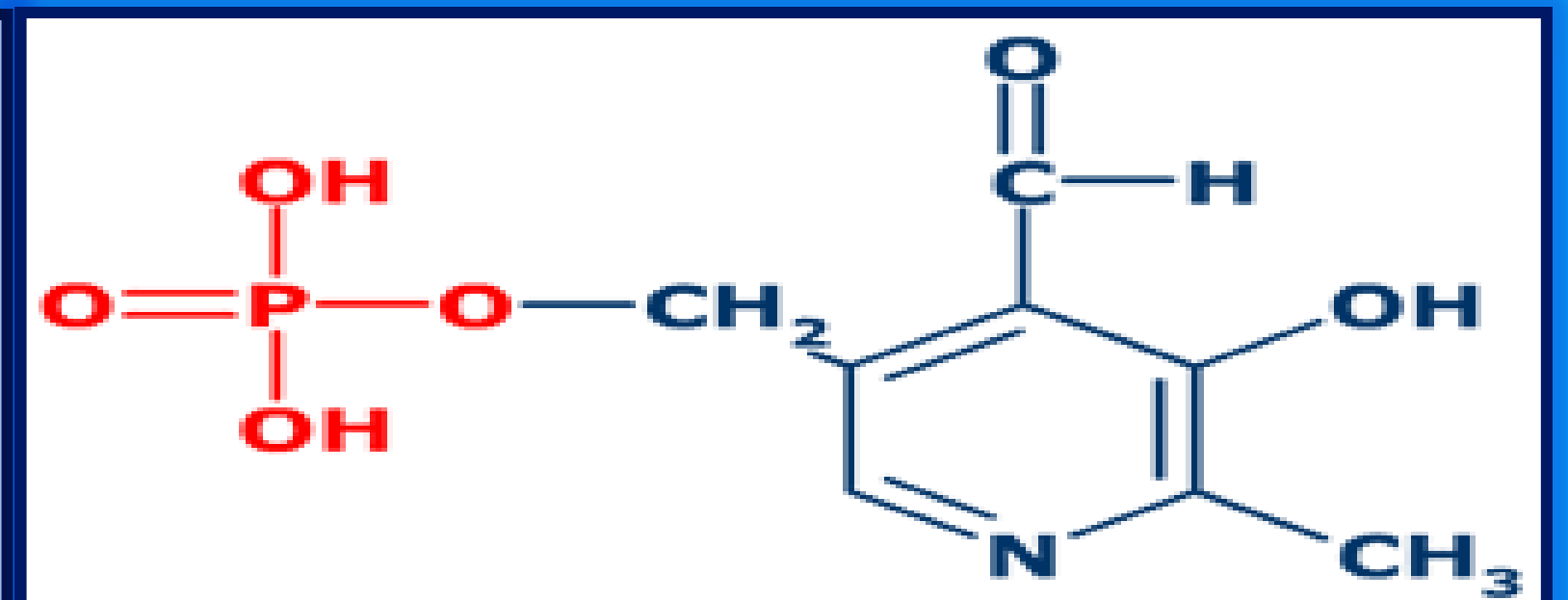
TFG. Grado en Farmacia. Curso 2016-2017
Hernández Luengo, Roberto

INTRODUCCIÓN

El piridoxal fosfato (PLP) es una de las vitaminas más importantes del organismo. Interviene como cofactor en muchos y variados sistemas enzimáticos, desde la transaminación hasta la racemización, y es imprescindible para el normal funcionamiento del metabolismo proteico. Algunas de sus funciones más estudiadas son su acción como cofactor en reacciones de descarboxilación, en la síntesis de neurotransmisores y su participación en el metabolismo de aminoácidos.

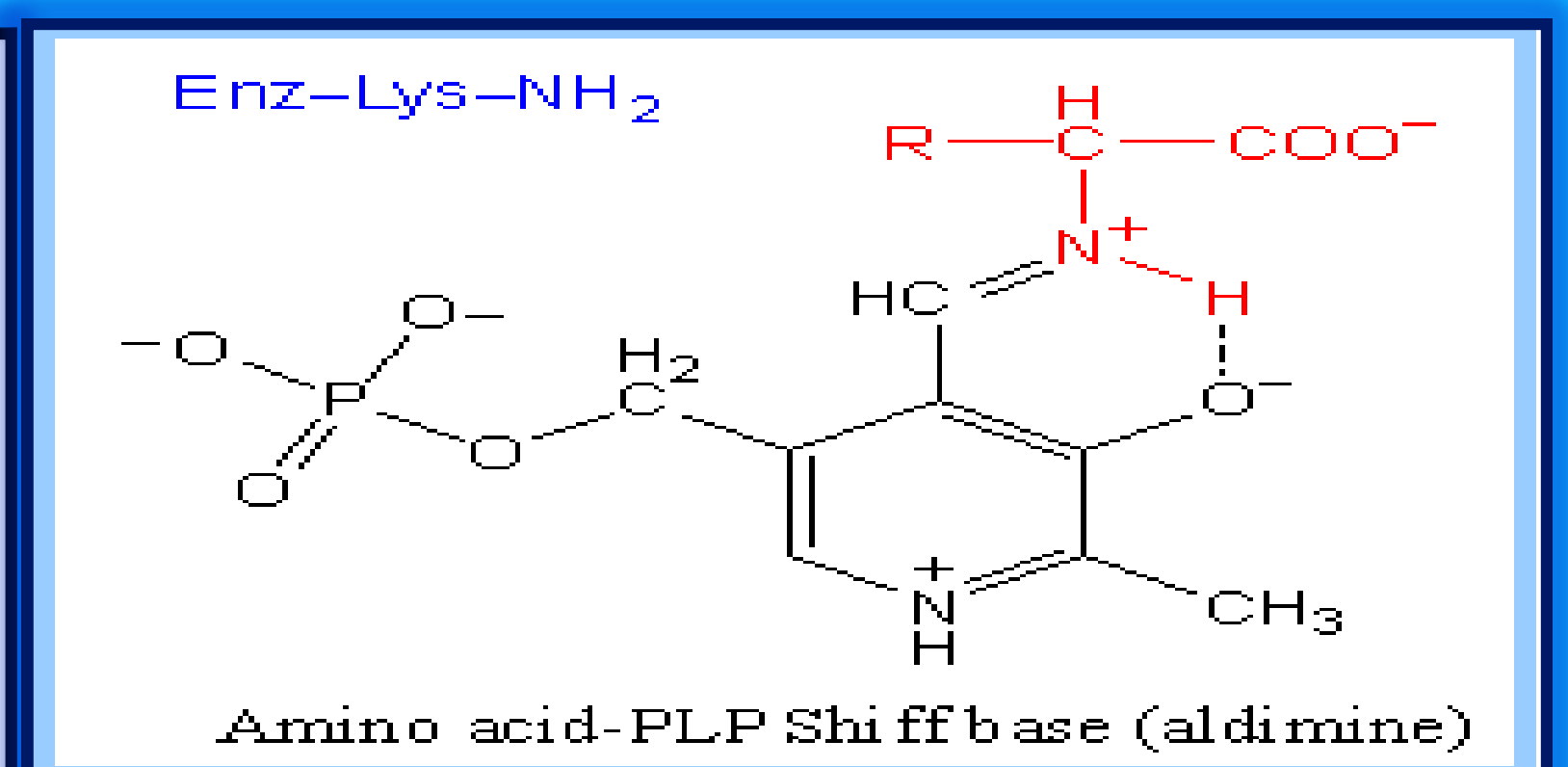
ESTRUCTURA QUÍMICA DEL PLP

La versatilidad del fosfato de piridoxal se explica mediante su estructura química. La estructura básica la conforma el anillo de piridina, cuyo nitrógeno (N) actúa como un sumidero de electrones que permite a los mismos moverse con libertad. El grupo metilo aporta hidrofobicidad a la molécula, permitiendo una correcta unión al sitio activo del enzima. El grupo hidroxilo (-OH) establece puente de hidrógeno con grupos polares de aminoácidos. El grupo aldehído permite la formación de un sistema π conjugado que estabiliza la molécula por resonancia y otorga funcionalidad como cofactor enzimático. Por último, el grupo fosfato establece puente de hidrógeno con residuos polares del sitio activo del enzima.



MECANISMO DE ACCIÓN COENZIMÁTICO

El mecanismo de acción coenzimático general del PLP se basa en la formación de una base de Schiff o imina entre el grupo ϵ -amino de un residuo de Lys en el lugar activo del enzima dependiente y el grupo carbonilo del PLP, generando una *aldimina interna*. Esta aldimina interna es estabilizada por un catión (metálico o protónico) que establece un puente entre el ión fenolato de la coenzima y el nitrógeno imino del aminoácido. Este puente mantiene la estructura plana, lo cual permite un gran sistema de orbital molecular π conjugado, que es esencial para la catálisis. Después, se produce una reacción de transaldiminación con el grupo amino de un aminoácido generando una *aldimina externa*, a partir de la cual, se darán las principales reacciones PLP dependientes: **TRANSAMINACIÓN, DESCARBOXILACIÓN y RACEMIZACIÓN.**



OBJETIVOS

Recopilar información relativa al piridoxal fosfato (PLP) en cuanto a su mecanismo de acción coenzimática, enzimas con las que actúa, mecanismos de inhibición, así como su implicación en determinadas patologías.

METODOLOGÍA

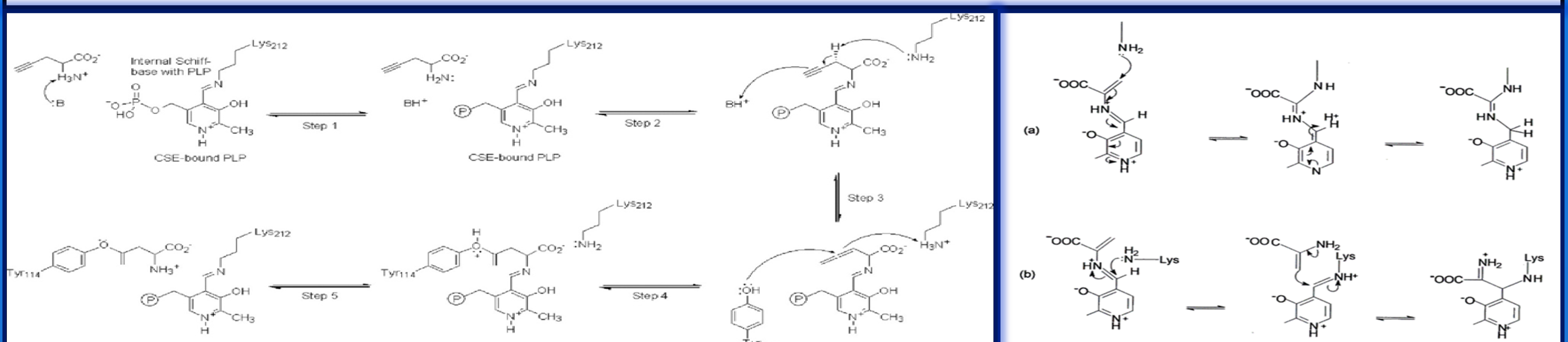
Se realizó una revisión bibliográfica utilizando 6 libros, 5 artículos y 3 páginas web, entre ellas, PubMed, Scielo y Sigma-Aldrich, seleccionándose un total de 20 referencias bibliográficas. Las palabras clave utilizadas para la búsqueda de las referencias son: PLP, vitamina B6, piridoxal fosfato, transaminasa, racemasa, descarboxilasa, homocisteinuria, síntesis y déficit vitamina B6.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los **inhibidores de las enzimas PLP dependientes** representan un conjunto de fármacos con diversas aplicaciones terapéuticas. Entre ellas:

Propargilicina: es un inhibidor irreversible de la cistationina γ -liasa humana, enzima encargada de catalizar la ruptura de la cistationina en α -cetobutirato y cisteína e implicada en la producción de H₂S en el organismo a través del metabolismo de la misma. Su mecanismo de acción se basa en la formación de un intermediario electrófilo que reacciona de manera covalente e irreversible con el sitio activo del enzima, impidiendo la entrada del sustrato e inhibiendo la acción catalítica.

Cloroalanina: es un derivado clorado del mismo aminoácido utilizado como inhibidor de la alanina racemasa y, por tanto, útil como antituberculoso y antibacteriano frente E.coli y Bacillus subtilis. Su mecanismo de acción comprende una reacción de eliminación intramolecular desprendiéndose Cl y una reacción de adición nucleófila que inactiva el PLP mediante unión covalente e irreversible.



PLP Y ENFERMEDAD

Una de las patologías relacionada con el PLP la **homocisteinuria**. La homocisteína (Hcy) es un derivado de la desmetilación de la metionina. En la población general, es un factor predictivo de riesgo cardiovascular. En esta patología, los niveles séricos de homocisteína aumentan resultando tóxica para el endotelio vascular, favoreciendo la proliferación de la fibra lisa muscular, la agregación plaquetar y la trombosis. La homocisteína es un aminoácido azufrado originado metabólicamente de la metionina, aminoácido esencial que, aparte de ser precursor y componente de péptidos y proteínas, desempeña una importante función metabólica al participar en un sistema de transferencia de grupos metilos.

La homocisteína es metabolizada fundamentalmente a través de 2 posibles vías: la remetilación y la transulfuración. La vía de transulfuración representa la alternativa en el caso de que la metionina esté en relativo exceso en el organismo y no se requiera su recuperación, y permite la síntesis del aminoácido cisteína. Su reacción clave es la catalizada por la cistationina - sintasa, que tiene como grupo prostético al fosfato de piridoxal (PLP).

BIBLIOGRAFÍA

- Herrera, E. Bioquímica. Aspectos estructurales y vías metabólicas. Vol 1. 1993. McGraw-Hill. Manuel Ferrero, 13-28036 Madrid.
- Sun Q1, Collins R Structural basis for the inhibition mechanism of human cystathionine gamma-lyase, an enzyme responsible for the production of H₂S. J. Biol. And Chem., 284 (5), 3076-3085 (2009). Doi: 10.1074/jbc. M805459200.
- Lam, H. M.; Winkler, M. E. (1990). «Metabolic relationships between pyridoxine (vitamin B6) and serine biosynthesis in Escherichia coli K-12». Journal of bacteriology 172 (11): 6518-6528. PMC 526841. PMID 2121717.