

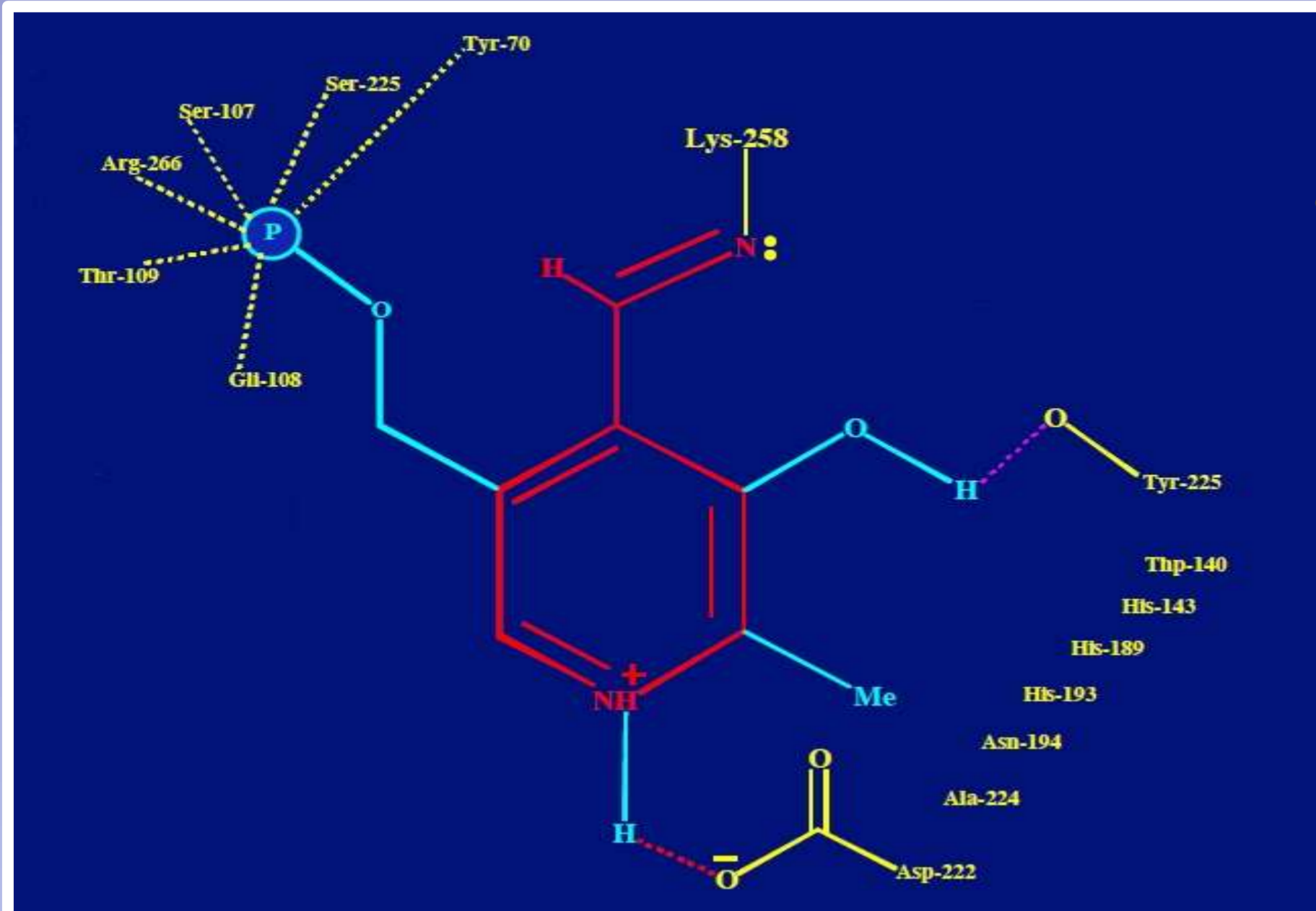


# FOSFATO DE PIRIDOXAL: MECANISMO DE INHIBICIÓN, SISTEMAS ENZIMÁTICOS CON LOS QUE ACTÚA Y SÍNTESIS

Trabajo de fin de Grado. Grado en Farmacia. Curso 2015-16.  
Haro López, Carmen

## Introducción

El piridoxal fosfato (PLP), la principal forma bioactiva de la vitamina B6, es probablemente el coenzima más versátil de la naturaleza ya que participa en el funcionamiento de más de 140 enzimas. La racemización, transaminación, descarboxilación o la eliminación son ejemplos de la amplia variedad de reacciones que catalizan las enzimas PLP dependientes. Muchas de las enzimas con las que actúa el PLP participan en el metabolismo de neurotransmisores como la dopamina, serotonina o el GABA.



## Estructura molecular del piridoxal fosfato

La compleja estructura del PLP es la razón por la que es capaz de participar en tantas y diferentes reacciones. Como se observa en la figura de la izquierda, posee un grupo piridinio que actúa como sumidero de electrones, donde los electrones tienen la libertad de moverse. El doble enlace se encuentra conjugado con este anillo de piridina y a la vez está unido a un aceptor de electrones, como son el N o el O. Podemos observar un grupo oximetil unido a un grupo fosfato, el cual es capaz de unirse a diferentes aminoácidos gracias a sus orbitales d. A la derecha encontramos un grupo hidroxilo que tiene capacidad de formar enlaces de H.

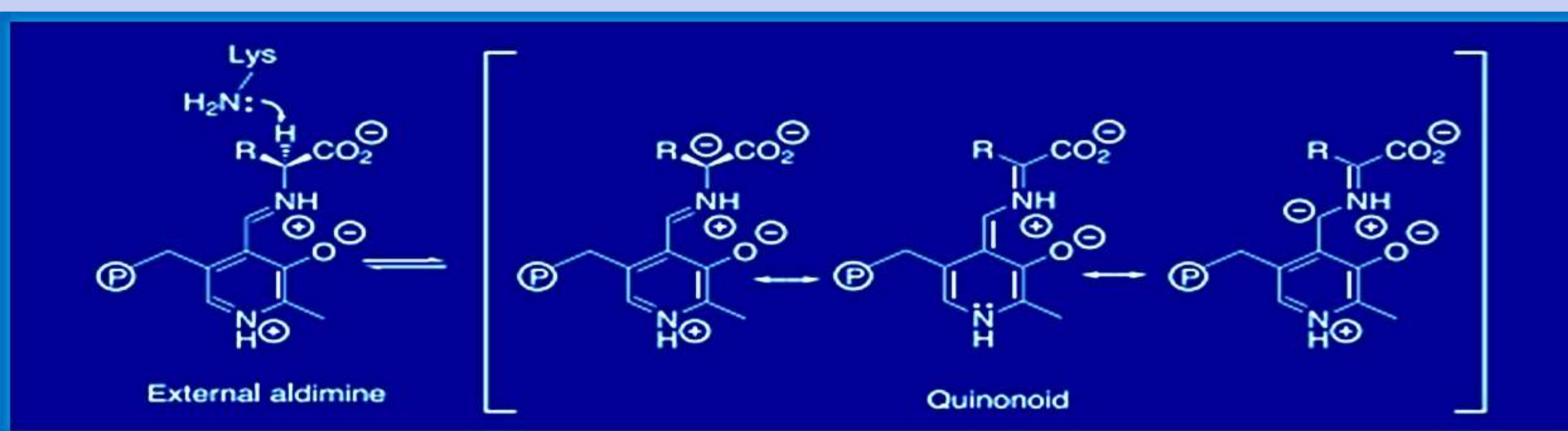
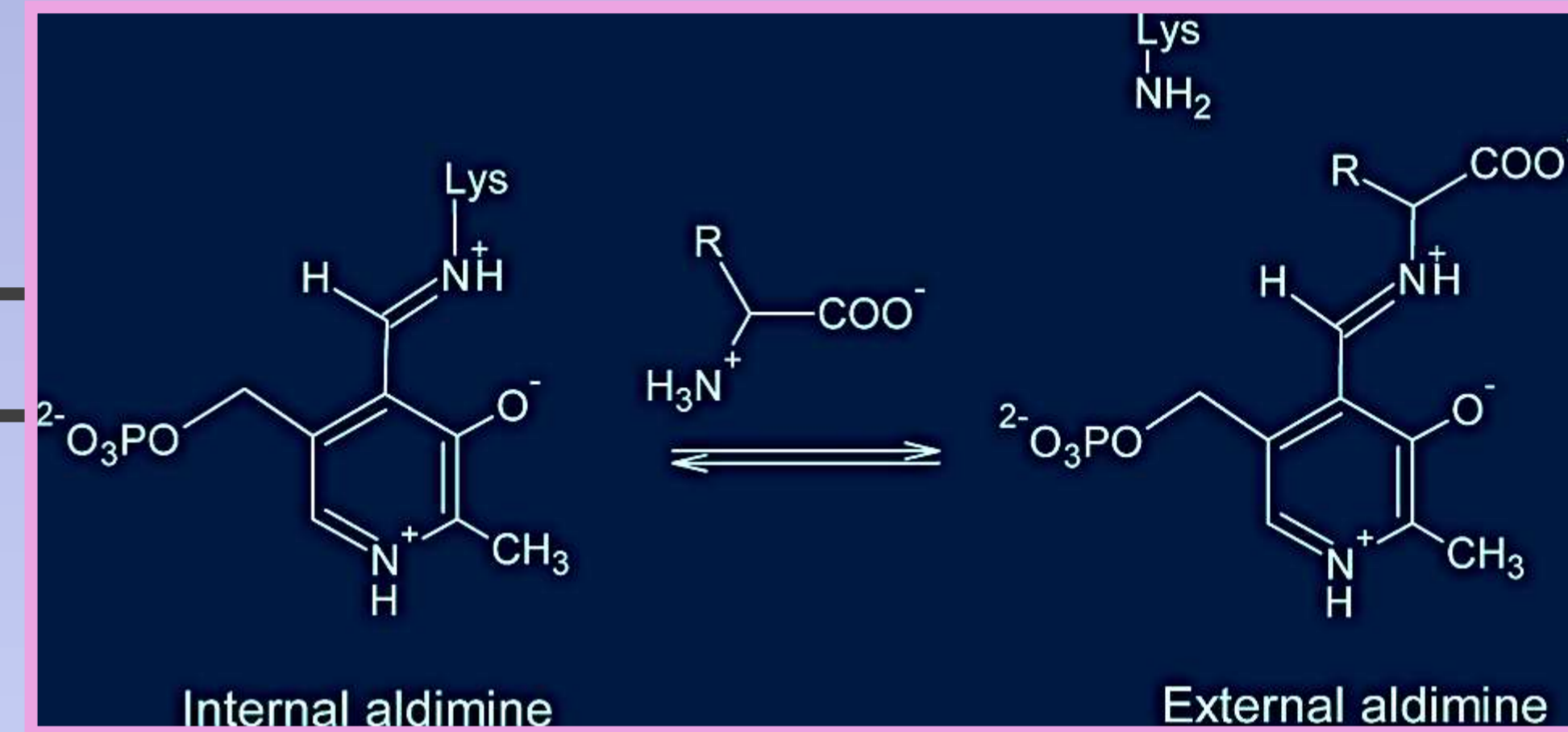
A continuación observamos un grupo lipófilo como es el metilo, que es importante para la unión con distintos aminoácidos. Esto es posible gracias al sistema plano de la piridina.

Abajo, un N deficiente en electrones hace que el H unido a él pueda formar enlaces de H e iónicos, ya que tendrá afinidad por grupos que aporten electrones.

## Reactividad

La reactividad del PLP se basa en la formación de una base de Schiff (aldimina interna), resultado del grupo aldehído del PLP con el grupo ε-amino de un residuo de Lys, propio de la enzima PLP dependiente. Los sistemas enzimáticos dependientes de PLP tienen en común una reacción de transaminación, donde un aminoácido sustrato ataca al carbonilo activado de la base de Schiff, formando una diamina geminal. La Lys se libera de forma que se crea una nueva base de Schiff con el grupo α-amino del aminoácido, denominada aldimina externa. Desde esta aldimina externa es de donde parten las diversas reacciones PLP dependientes:

- Transaminación.
- Racemización
- Descarboxilación
- Beta-eliminación



A partir de la aldimina externa se forman carbaniones perfectamente estabilizados. Las tres formas de resonancia más significativas se encuentran representadas en la imagen de la izquierda y, entre ellas, apreciamos la estructura denominada "quinonoide", considerada la principal responsable del poder catalítico del PLP, ya que los electrones de C<sub>α</sub> se neutralizan con el N de la piridina protonada.

Dependiendo del tipo de enzima PLP dependiente se darán diversas reacciones. En todas ellas se produce la rotura de un enlace. Esta escisión es debida a que dicho enlace se dispone en un plano perpendicular al plano del sistema de electrones π de la aldimina externa y es en esta posición donde el solapamiento de electrones π es máximo y la energía del estado de transición se reduce al mínimo.



## Objetivos

Proporcionar un conocimiento extenso acerca del PLP, su reactividad y los sistemas enzimáticos en los que está implicado, así como el modo de inhibición de los diferentes inhibidores y la implicación del PLP en diferentes patologías.

## Métodos

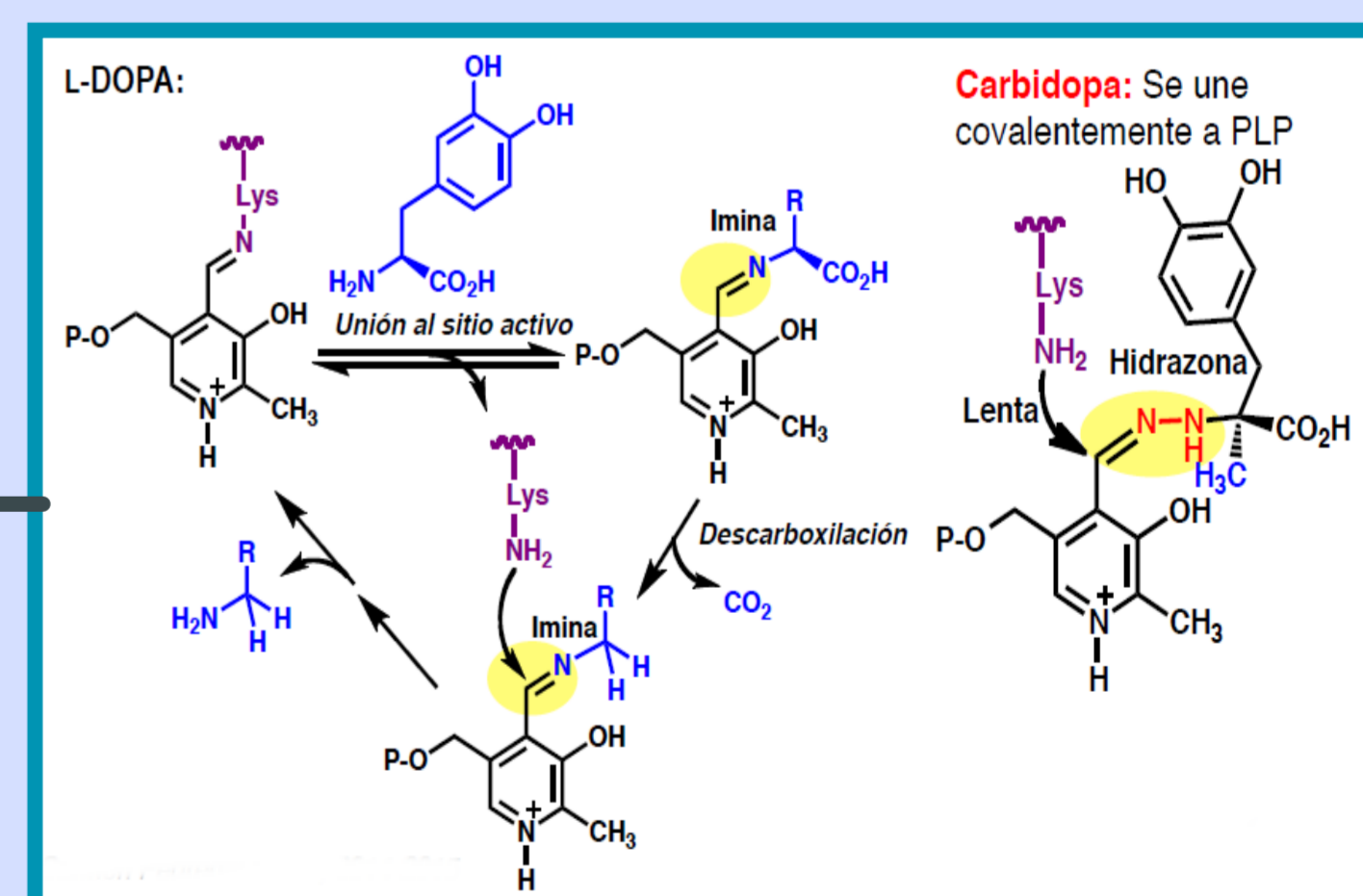
Se realizó una revisión bibliográfica, manejándose un total de 50 artículos en inglés, 16 páginas web y 3 libros, seleccionándose finalmente 41 referencias que se reflejan en la bibliografía. Los buscadores empleados fueron PubMed, Scielo y la página web del NCI. Las palabras clave de la búsqueda fueron: pyridoxal phosphate, transamination, racemization, enzymes, PLP, Enzymology, Dialkylglycine decarboxylase, hyperhomocysteinemia.

## Resultados y discusión

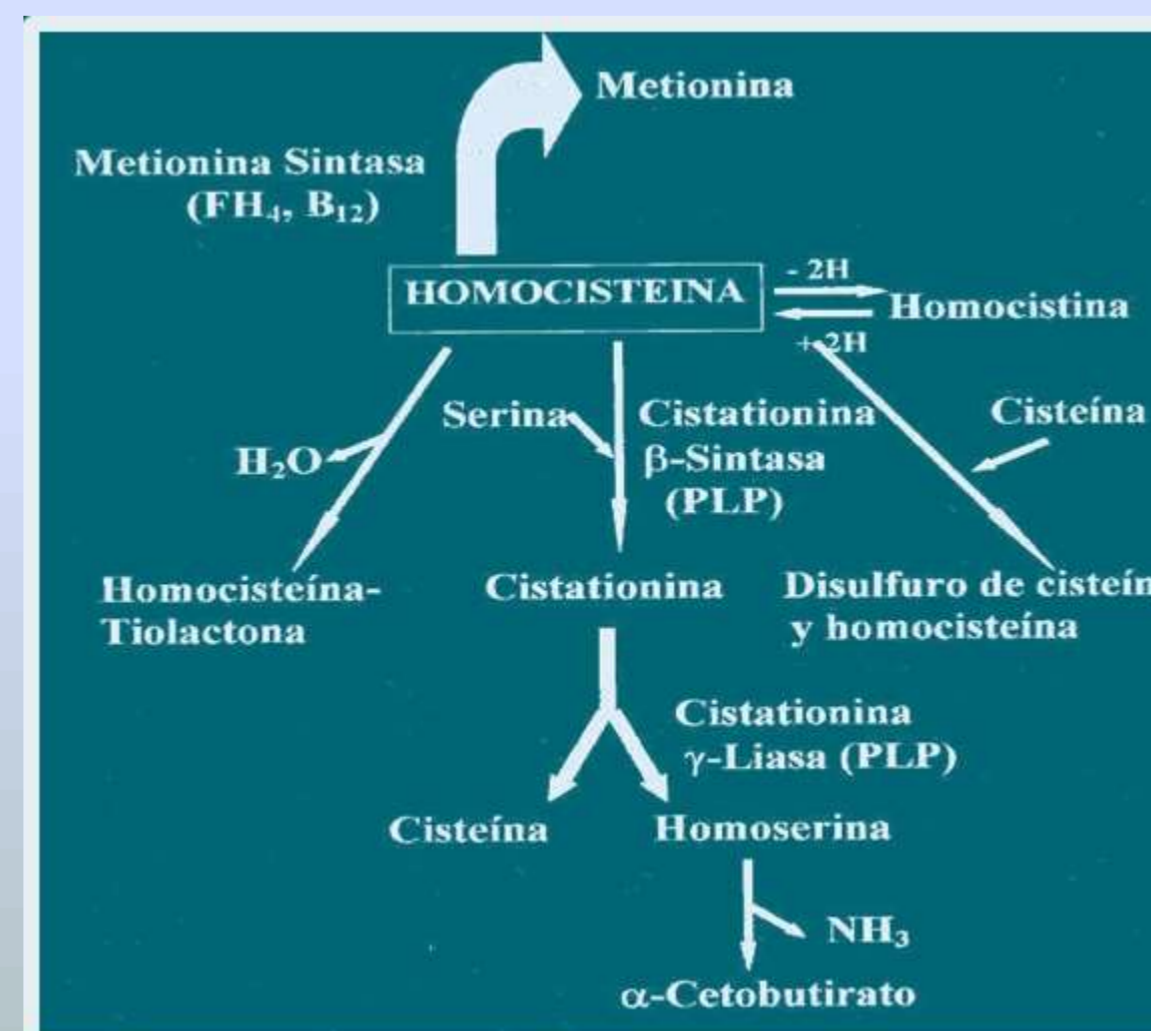
**Inhibidores:** debido a la ubicuidad del PLP, sus inhibidores son de gran interés e importancia en relación a distintas patologías y en la búsqueda de nuevos tratamientos.

**Vigabatrina:** es un inhibidor suicida de la GABA-T, enzima PLP dependiente que cataliza la degradación del GABA. Este inhibidor es capaz de atravesar la BHE gracias al sustituyente de vinilo, que aumenta la lipofilia y reduce el pKa del grupo NH<sub>2</sub>, desplazando el equilibrio a la forma no Zwitterion, más lipófila y que atraviesa mejor la barrera. Al inhibir la GABA-T se produce un aumento de la concentración del GABA, lo que es útil en el tratamiento de la epilepsia.

**Carbidopa:** es un inhibidor de la DOPA-decarboxilasa (DDC). Se emplea en el tratamiento del Parkinson para inhibir a la DDC periférica, consiguiendo así que una mayor cantidad de L-DOPA pase al SNC y evitando efectos secundarios.



**Relación con el metabolismo de la homocisteína y el carcinoma hepatocelular (HCC).** Una de las vías por las que se metaboliza la homocisteína es la de transulfuración, donde intervienen la cistationina β-sintetasa (CBS) y la cistationina-γ-liasa que requieren PLP como cofactor. Por esta vía se obtiene cisteína. Una deficiencia de PLP implica un acúmulo de homocisteína en plasma y una menor generación de cisteína, la cual es sustrato importante en la síntesis de glutatión, regulador clave en las reacciones antioxidantes. Por esto, se ha sugerido el déficit de PLP como factor de riesgo de desarrollo de HCC. Al compararse sujetos con HCC y sujetos sanos se observó que los primeros tenían menor nivel de PLP en plasma por lo que se llegó a la hipótesis de que si estos pacientes con HCC tienen un mayor nivel de homocisteína plasmática y de estrés oxidativo y su capacidad antioxidante está disminuida esto podría disminuir las reservas hepáticas de PLP.



## Bibliografía

**La deficiencia de PLP es considerada un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares.** El estrés y la inflamación pueden aumentar la utilización y el metabolismo del PLP disminuyendo las reservas corporales. En pacientes crónicos y críticamente enfermos (los cuales tienen mayor riesgo de estrés y de inflamación), hay más riesgo de producción exacerbada de radicales libres, iniciando el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). En personas con SRIS existe una deficiencia de PLP que se correlaciona con la hiperhomocisteinemia, la cual constituye un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (CV). Como resultado de este estudio, se obtuvo que los pacientes con deficiencia de PLP presentan unas seis veces más riesgo de enfermedades CVs que los que no tienen deficiencias.

Toney MD. Controlling reaction specificity in pyridoxal phosphate enzymes. *Biochim Biophys Acta - Proteins and Proteomics*. [Internet]. 2011 (Citado 12 Abr 2016); 1814 (11): 1407-18. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3359020/>  
De Luis DA, Fernández N, Aller R. Homocisteína, metabolismo y determinantes higienicodietéticos. *Endocrinol Nutr*. [Internet]. 2004 (Citado 19 Abr 2016); 51 (8): 458-63. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-homocisteina-metabolismo-determinantes-higienicodieteticos-13067693>  
Whittaker JW. Intracellular trafficking of the pyridoxal cofactor. Implications for health and metabolic disease. *Arch Biochem Biophys*. [Internet]. 2016. (Citado 20 Abr 2016); 2016; 15 (592): 20-6. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003986115301028>  
Richard B. Silverman. *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*. 3ª ed. California: Academic Press; 2014