

El citocromo P450 en humanos y su mecanismo de acción ante xenobióticos.

Munguia Martinez Alejandra Fernanda, Gonzalez Martinez Eduardo

Abstract.

Cytochrome P450 is a protein which has many subfamilies, in these are enzymes capable of rapidly eliminating compounds that are not part of the usual composition of the body, these compounds are generically called Xenobiotics. Cytochromes P450 are of great importance within the human body as they have functions such as: peroxidase activity, apoptosis, cellular respiration and the elimination of xenobiotics. The latter is carried out by a two-phase mechanism involving oxidation and conjugation reactions.

Resumen.

El citocromo P450 es una proteína la cual tiene muchas subfamilias, en estas se encuentran enzimas capaces de eliminar rápidamente compuestos que no forman parte de la composición habitual del cuerpo, a estos compuestos se les llama genéricamente Xenobióticos. Los citocromos P450 son de gran importancia dentro del cuerpo humano ya que tienen funciones como: la actividad peroxidasa, la apoptosis, la respiración celular y la eliminación de los xenobióticos. Ésta última se lleva a cabo mediante un mecanismo realizado en dos fases en donde se realizan reacciones de oxidación y de conjugación.

Palabras clave.

Citocromo P-450, xenobióticos, metabolismo, oxidación

Introducción.

Los citocromos son proteínas que tienen como característica común la presencia de un grupo hemo que contiene hierro. Cada grupo prostético está formado por cuatro anillos penta-atómicos nitrogenados en una estructura cíclica, llamada porfirina. Los cuatro átomos de nitrógeno están coordinados con un ion de hierro (Fe) central, que puede ser Fe^{2+} o Fe^{3+} .

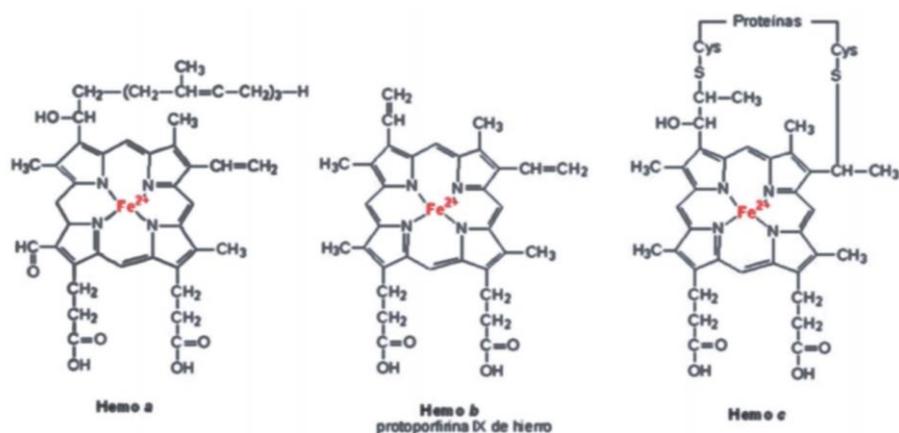


Figura 1. Grupos prostéticos de los citocromos. Se muestran los distintos hemos que pueden encontrarse en los citocromos. El Hemo c corresponde al citocromo c, y se visualiza la unión del anillo de porfirina con dos residuos de Cys. Reproducida con permiso de themedicalbiochemistrypage, LLC.

El anillo de porfirina es plano y con simetría D_{4h}. Posee un sistema de electrones altamente deslocalizados, por lo que se pueden presentar ciertas transiciones de electrones de lugares ocupados a lugares vacantes que determina la presencia de bandas espectrales características.

En la mitocondria podemos encontrar tres grupos de citocromos, a, b y c. según las bandas características de absorción de luz que presenta cada uno en el espectrofotómetro. Cada tipo de citocromo en su estado reducido, o sea con Fe²⁺, tiene tres bandas de absorción en el espectro ultravioleta visible. En el espectro de absorción, el pico que corresponde a la longitud de onda más larga, está en un valor de aproximadamente 600 nm en los citocromos tipo a, 560 en lo tipo b, cerca de los 550 en los tipo c, y 450 nm en los P-450¹.

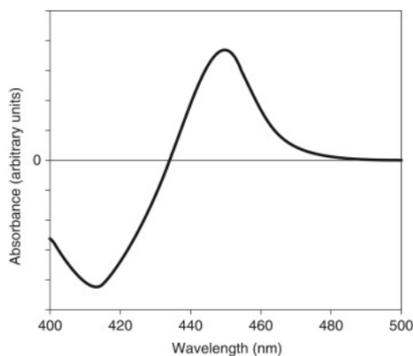
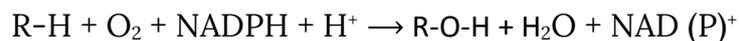


Figura 2. Espectro de absorción del citocromo P450. Su nombre se debe a que el pico más grande de absorción está en 450 nm.

El sistema del citocromo P450 (CYP450) ayuda a catalizar una gran cantidad de reacciones y las que más nos interesan en este documento son las que ayudan a metabolizar para la posterior eliminación de los xenobióticos en los humanos.

Aspectos fundamentales del citocromo P450

Los citocromos P450 pertenecen a una superfamilia de hemoproteínas que activan el dióxígeno para catalizar la oxidación de hidrocarburos inactivados llevándose a cabo la siguiente reacción²:



En la estructura principal del CYP450 se encuentra el hierro coordinado con un grupo hemo, un grupo tiol (-SH) de una cisteína y una molécula de agua (figura 2). Para este complejo, su número de coordinación es 6 y el hierro se encuentra como Fe²⁺.

Tiene una estructura secundaria (figura 3), la cual se compone por 12 hélices alfa, dos de ellas están en contacto directo con el grupo hemo, y hojas beta. Cuando el citocromo se encuentra en un estado de reposo, el grupo hemo tiene un bajo espín y la molécula de agua se encuentra débilmente unida, de esta manera tenemos un compuesto hexacoordinado. Cuando se realiza una unión con el sustrato el grupo hemo ahora tiene un alto espín.

El cambio de bajo a alto espín genera un aumento en el potencial redox del grupo hemo y facilita la transferencia de electrones.²

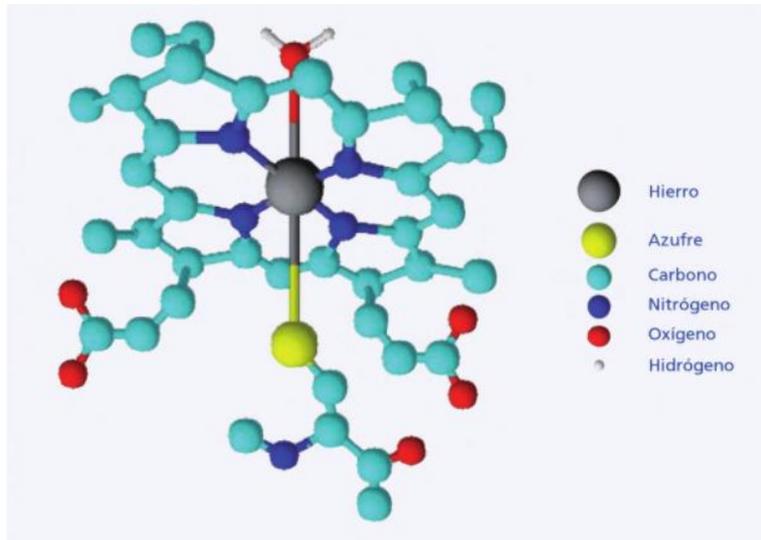


Figura 3.

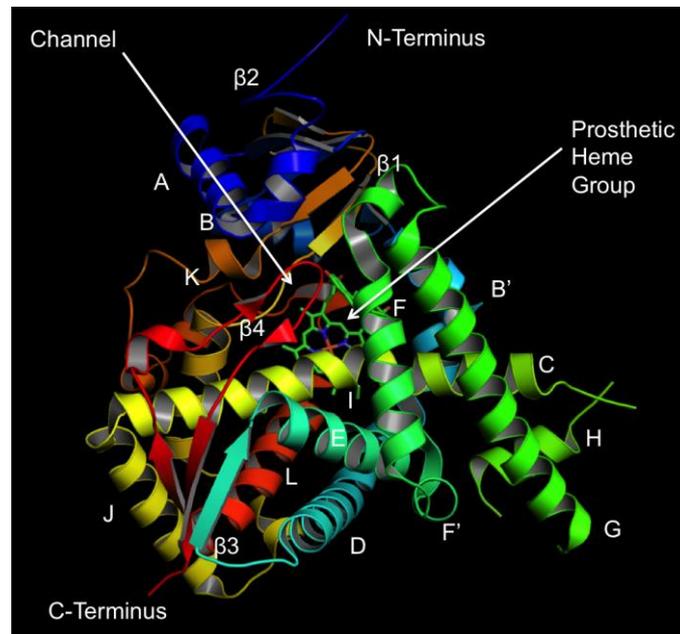


Figura 4.

Se pueden clasificar en dos clases principales con respecto a su sistema de soporte de electrones: los de tipo microsómico y los del tipo mitocondrial y bacteriano.⁴

Los citocromos microsómicos P450 están unidos a membrana y aceptan electrones de un microsómico NADPH-citocromo P450 reductasa, que contiene dinucleótido de adenina flavina (FAD) y mononucleótido de flavina (FMN).⁴ Los citocromos pertenecientes a esta clase son los que metabolizan a los xenobióticos.

Tienen la capacidad de inducibilidad por sus propios sustratos, esto tiene como consecuencia que la gente tratada con ciertos fármacos desarrolle una tolerancia a los mismos, lo que ocasiona que se incremente la dosis de estos para obtener la misma acción terapéutica.⁵

El citocromo P450 tiene 3 funciones, las cuales están relacionadas entre sí:

La primera es la actividad peroxidasa, que consiste en la oxigenación de la cardiolipina (CL) para producir hidroperóxidos de CL los cuales son necesarios para la producción de factores pro-apoptóticos. La molécula de CL se encuentra en la membrana mitocondrial interna, cumpliendo la función de estabilización estructural y la activación de muchas membranas mitocondriales y en especial las que participan en la síntesis de ATP y la transducción de energía.

La segunda es la Apoptosis o muerte celular programada, que consiste en eliminar las células dañadas, infectadas o transformadas; la cual se realiza mediante el mantenimiento de las membranas celulares intactas permitiendo su eliminación por fagocitosis. Es esencial para el desarrollo y mantenimiento de la homeostasis.

La tercera es la respiración celular, que consiste en la obtención de energía en forma de ATP. Para generar dicha energía son necesarias dos etapas en la mitocondria; la primera se lleva a cabo en la cadena de transporte de electrones, que produce energía libre por diversos procesos que generan un gradiente electroquímico de protones, a través de la membrana interna de la mitocondria, llamado fuerza protón-motriz, y la segunda, donde a través de la ATP sintasa, que utiliza ese gradiente, genera ATP. Los complejos respiratorios mitocondriales son los responsables de generar energía en forma de ATP, mediante un sistema también denominado OXPHOS que es una referencia al término en inglés: oxidation-phosphorilation, localizado en la membrana interna de la mitocondria. El sistema OXPHOS consta de la cadena respiratoria mitocondrial acoplada a la fosforilación oxidativa y estos procesos están compuestos por 5 complejos: El cuarto que es el Citocromo c oxidasa y el quinto es el ATP sintetasa.¹

Otra de las funciones importantes del CYP450 es la rápida eliminación de los xenobióticos, mediante reacciones de oxidación en donde les agregan grupos polares para hacerlas más hidrosolubles, el mecanismo de acción completo se encuentra en el apartado de abajo “mecanismo de acción del citocromo p450 y los xenobióticos”.

Clasificación.

Los citocromos P450 se clasifican de acuerdo a la forma en la que captan los electrones de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), y hay cuatro clases:

Clase I.

Captan los electrones de Ferredoxina y catalizan diferentes pasos en la biosíntesis de hormonas esteroideas y la vitamina D3 en mamíferos. Y se encuentran en la membrana de las mitocondrias tanto de eucariontes y bacterias.

Clase II.

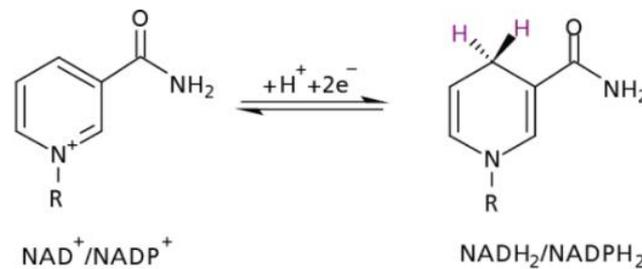
Son los citocromos más comunes en los eucariontes, Estos reciben los electrones directamente del NADPH que depende del citocromo P450 reductasa, que es una diflavoproteína FAD/FMN. Y se encuentran en la cara externa del retículo endoplásmico.

Clase III.

Estos citocromos catalizan las reacciones de deshidratación de alquil-hidroperóxidos y alquil-peróxidos. No requieren de un donador de electrones, por lo cual son autosuficientes.

Clase IV.

Estos citocromos reciben los electrones directamente de NADPH.^{2,9}



Los de la clase I y II de todos los organismos ayudan en la desintoxicación y/o la activación de los Xbs. También tienen una importante contribución en los procesos de carcinogénesis, tienen gran importancia en el metabolismo y una gran selectividad y compatibilidad en drogas y pesticidas.^{2,9}

Todas las formas del CYP450 reaccionan con dos átomos de oxígeno.⁹

Mecanismo de acción entre el citocromo P450 y los xenobióticos.

Los compuestos que no son parte de la composición habitual del cuerpo, pero que son capaces de acceder a su interior, se conocen genéricamente como xenobióticos (Xbs)³. La mayoría de estos compuestos químicos son sintéticos y no se encuentran en la naturaleza. Contienen estructuras que son desconocidas o muy raras en la naturaleza y/o se unen a estructuras que naturalmente no ocurrirían.¹⁰ Los Xbs son compuestos químicos que generalmente tienen un bajo peso molecular (por debajo de ≈ 1000 Da).⁷

Algunos Xbs pueden ser: drogas, pesticidas, procarcinógenos, anestésicos, solventes orgánicos, entre otros. Algunos ejemplos de estos compuestos son (en la figura 5 se muestran las estructuras de estos compuestos):

- DDT (1,1,1-tricloro-2,2-di(clorofenil)etano) que es utilizado como insecticida.¹⁰
- Tartrazina, es un tinte azorico utilizado como colorante alimentario.¹⁰
- Omeprazol, es un fármaco usado en el tratamiento de la dispepsia.¹¹
- Carvedilol, es un fármaco antihipertensivo.¹²
- Cocaína, es un psicoestimulante con un fuerte potencial adictivo.¹³

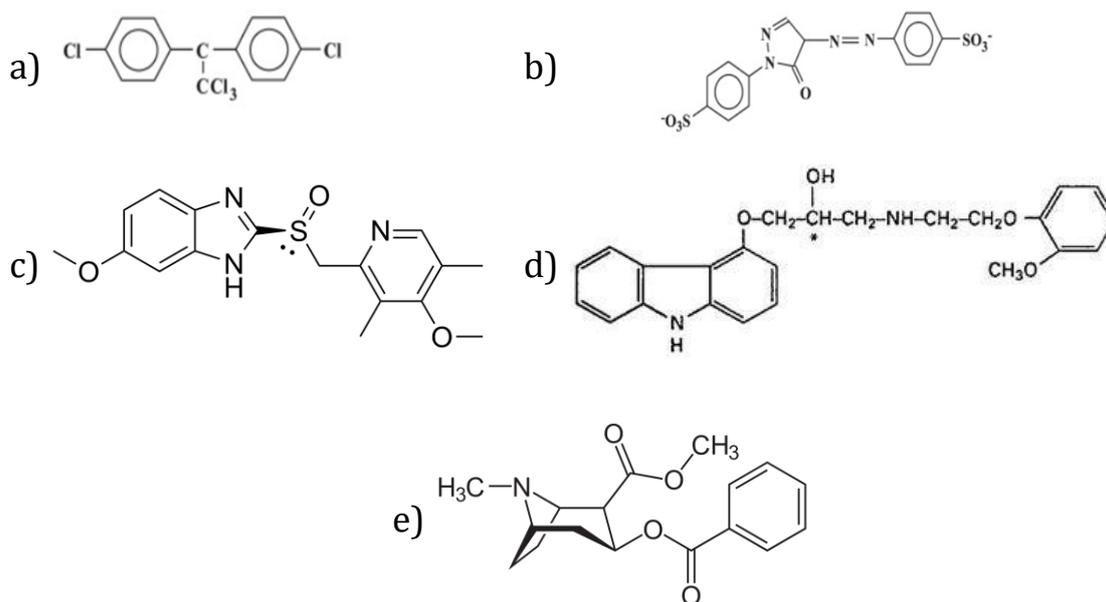


Figura 5.

Cuando los Xbs no son utilizados como nutrientes no se incorporan a las rutas bioquímicas del metabolismo intermediario, y no son metabolizados por estas.^{2,3} Es aquí cuando los CYP450 entran para poder eliminarlos del organismo.

El mecanismo general del CYP450 se representa en un esquema (figura 4).^{2,3,4}

Se realiza en dos fases: en la fase uno entra el xenobiótico, el cual es transformado mediante reacciones de oxidación, en donde se adicionan grupos funcionales polares⁶. En la fase dos participan transferasas, las cuales generan una serie de reacciones de conjugación⁶ con los Xbs o los productos obtenidos en la fase uno, en donde los productos finales son hidrosolubles y así se pueden transportar de manera sencilla por el organismo y se eliminan rápidamente.^{2,3}

Tanto las reacciones de hidrólisis como las de oxidación y reducción^{3,6,8}, se encuentran en la fase 1 y las reacciones de hidroxilación, sulfoxidación, epoxidación, N-, O- y S-desalquilación, hidroxilación aromática oxidativa, desulfuración, desnitración y reacciones de deshalogenación, pertenecen a la fase dos.⁶

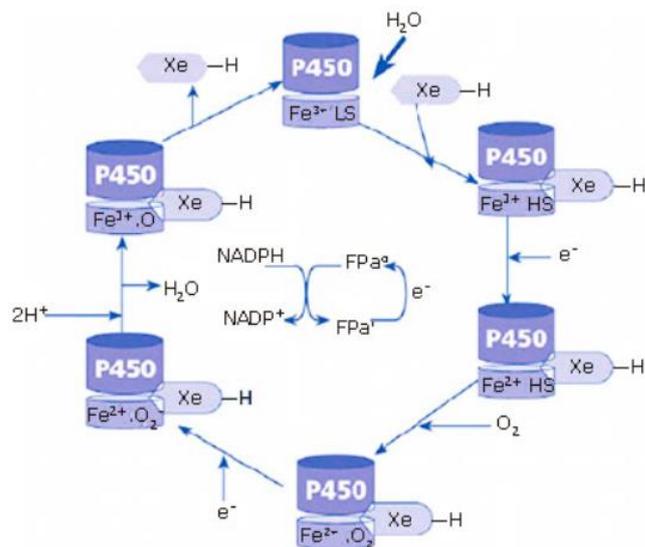


Figura 4.

El CYP450 tiene diferentes enzimas que pueden catalizar una gran cantidad de reacciones debido a la enorme variedad de xenobióticos; estas enzimas desarrollan un papel importante y constituyen una superfamilia de enzimas implicadas en el metabolismo oxidativo. El metabolismo xenobiótico se lleva a cabo en el hígado, intestino, pulmones y cerebro, siendo el hígado el órgano donde más se llevan a cabo las reacciones.^{7,8}

A continuación, se muestra una tabla con las enzimas de las familias en humanos, el tipo de tejido en donde se encuentran y algunos de los sustrato que metabolizan.²

Tabla 1. Citocromos P450 en humanos

| P450 | Tejido | Sustrato |
|--------|---------------------|---|
| CYP1A1 | Varios | Benzopireno |
| CYP1A2 | Hígado | Aflatoxina B1, cafeína, Fenacetina |
| CYP2A6 | Hígado | Cumarina, Dietilnitrosamina |
| CYP2A7 | Hígado | |
| CYP2B6 | Hígado | Ciclofosfomida, Metadona |
| CYP2B7 | Pulmón | |
| CYP2C8 | Hígado Intestino | Tolbutamida R-Mefentoína |
| CYP2C9 | Hígado Intestino | R-Mefentoína, Tolbutamida, Warfarina |

| | | |
|---------|-----------------------------------|---|
| CYP2C17 | Hígado | |
| CYP2C18 | Hígado | |
| CYP2D6 | Hígado Intestino Riñón | Bufuralol, Debrisoquina, Riñón: Esparteína |
| CYP2E1 | Hígado Intestino Leucocitos | Tetracloruro de carbono Etanol Dimetilnitrosamina |
| CYP2F1 | Pulmón | |
| CYP3A3 | Hígado | Aflatoxina B1, Nifedipino, ciclosporina |
| CYP3A4 | Hígado Tracto intestinal | Aflatoxina B1, Nifedipino, Ciclosporina, Cocaína |

Discusión.

Los citocromos P450 están presentes tanto en bacterias como en mamíferos, teniendo más de 18.000 isoformas diferentes identificadas. En el hombre encontramos 115 genes CYP450 activos, divididos en 18 familias, 44 subfamilias y 58 pseudogenes. Son hemoproteínas que presentan una gran variedad de localizaciones tisulares, siendo así el hígado, el órgano que más tiene citocromos P450 activos. Teniendo una amplia especificidad por sustratos, tanto endógenos como exógenos; también son susceptibles a ser inhibidos e inducidos por múltiples compuestos incluso por los xenobióticos. Catalizan una gran variedad de procesos bioquímicos mediante reacciones de reducción e hidrólisis, y no solo por monooxidación. En la membrana del retículo endoplásmico liso y en la membrana interna mitocondrial, se llevan a cabo las funciones biosintéticas de compuestos endógenos y de biotransformación de xenobióticos para su neutralización y eliminación, de ahí su gran importancia en ser los responsables del metabolismo de fármacos y de los procesos de detoxificación.

Después de la información recabada se propone el desarrollo de una nueva enzima perteneciente a las subfamilias de CYP450 en humanos que eleve la rapidez en la degradación de xenobióticos (sustancias recreativas) evitando así muertes o atención médica mayor por sobredosis y en el caso de los fármacos disminuya la rapidez de degradación, de tal manera que podamos tener un efecto más prolongado sin que llegue a ser tóxico.

Referencias:

1. Colman, Vic.. (2015). Roles biológicos del citocromo c: transporte electrónico mitocondrial, muerte celular programada y ganancia de actividad peroxidática. 10/01/2021, de AnFaMed Sitio web: <file:///C:/Users/Familia/Downloads/158-Texto%20del%20art%C3%ADculo-635-1-10-20151125.pdf>
2. Gallego Antonio, Asunción de Sande María, Marín Ana, Blanco Sonia, González María. Aspectos fundamentales del Citocromo P450 - Google Libros Pp. 7-35
3. Rodríguez González Julio César, Rodeiro Guerra Idania (2014). El sistema citocromo P450 y el metabolismo de xenobióticos. Revista Cubana de Farmacia. Recuperado el 09 de enero del 2021. El sistema citocromo P450 y el metabolismo de xenobióticos (sld.cu)
4. Rita Bernhardt (2020). Cytochrome P450. Saarland University, Saarbrücken, Germany <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128096338213915#bib7>
5. Fernando Bandrés . (2018). Aspectos fundamentales del Citocromo P450. 11/01/2021, de Fundacion Tejerina Sitio web: <https://www.cpm-tejerina.com/wp-content/uploads/2018/03/Citocromo-web-2.pdf>
6. Viktoriia Burkina, Martin Krøyer Rasmussen, Nadezhda Pilipenko, Galia Zamaratskaia. (2016). Comparison of xenobiotic-metabolising human, porcine, rodent, and piscine cytochrome P450. *Toxicology*. p.12
7. Fabien Dutheil, Philippe Beaune, Marie-Anne Lorient. (2007). Review Xenobiotic metabolizing enzymes in the central nervous system: Contribution of cytochrome P450 enzymes in normal and pathological human brain. Recuperado el 15/01/2021 de: Xenobiotic metabolizing enzymes in the central nervous system: Contribution of cytochrome P450 enzymes in normal and pathological human brain - ScienceDirect
8. DF McGinnity, K Grime. (2017) ADME Optimization in Drug Discovery. *Comprehensive Medicinal Chemistry III*. p. 35
9. Joel Jaimés-Santoyo. (2014). El Citocromo P-450. 18/01/2021, de Rev Hosp Jua Mex Sitio web: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2014/ju144j.pdf>
10. J.S. Knapp, K.C.A. Bromley-Challoner, en *Handbook of Water and Wastewater Microbiology*, 2003
11. P Pavek, T Smutny, 4.27 - Regulation of Placental Metabolism of Xenobiotics, *Comprehensive Toxicology (Third Edition)*, Elsevier, 2018, Pp. 507-516,
12. M.J. Rodríguez Arcas^a, E. García-Jiménez^a, F. Martínez-Martínez^a, P. Conesa-Zamora, Papel del citocromo P450 en la farmacocinética y en la farmacogenética de los fármacos antihipertensivos, *Farmacia Hospitalaria*, 2011.
13. V.Vitcheva, M.Mitcheva. Changes in brain and liver cytochrome P450 after multiple cocaine administration, alone and in combination with calcium channel blocker. *Toxicology Letters*. Volume 164, Supplement, 20 September 2006, Page S67