

CITOCROMO P450

El sistema *Citocromo P450* se localiza en los mamíferos en el retículo endoplásmico de los hepatocitos, y en los enterocitos que tapizan la luz de la pared intestinal.

Probablemente su función más importante es el procesamiento químico de sustancias extrañas (*xenobióticos*) para convertirlos en sustancias inocuas, más solubles y, en consecuencia, más fácilmente eliminables por el sistema renal.

Este procesamiento químico consiste en la oxidación de los *xenobióticos*. Una de las actividades más importantes del *Citocromo P450* es el metabolismo de fármacos; el metabolismo oxidativo modifica la estructura química de los medicamentos para hacerlos más solubles, pudiendo conjugarse con ácidos orgánicos (vg *ácido glucurónico*) dando lugar a *glucurónidos* que se eliminan por el riñón y evacúan en la orina.

Aun cuando el efecto del *Citocromo P450* hepático es generalmente beneficioso, existen excepciones. Y así, algunos de los más potentes carcinogénicos se producen *in vivo* a partir de sustancias inocuas, *Citocromo P450* mediante.

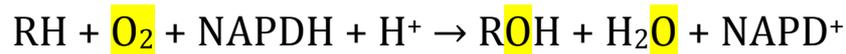
La denominación "P450" hace referencia a que el extracto que contiene el complejo enzimático muestra un máximo de absorción (pico) a 450nm de longitud de onda en la espectroscopia infrarroja.

El sistema *P450* es un conjunto complejo de *mono-oxigenasas* que han permanecido casi inalteradas desde los procariotas hasta los mamíferos, con algunas variaciones. Por ejemplo, el genoma humano codifica alrededor de 50 proteínas, mientras el genoma de la planta del género *Arabidopsis* codifica más de 250 proteínas. Todas las proteínas del *Citocromo P450* de distintas especies (desde procariotas a plantas y mamíferos) derivaron de la duplicación génica seguida de divergencia que generó una amplia gama de especificidades de sustrato. De hecho, la especificidad está determinada por mínimas variaciones en la estructura primaria de la proteína (secuencia de aminoácidos), diferencias de especificidad que, no pocas veces, dependen de la sustitución de un solo aminoácido.

UN EJEMPLO: LOS ESTEROIDES SE HIDROXILAN MEDIANTE MONO-OXIGENASAS DEL CITOCROMO P450, QUE UTILIZAN NADPH Y O₂

Las reacciones de hidroxilación desempeñan un papel muy importante en la síntesis del colesterol a partir del escualeno; así como en la conversión del colesterol en sales biliares y hormonas esteroideas. Todas estas reacciones de hidroxilación requieren NADPH Y O₂. El átomo de oxígeno del grupo hidroxilo procede del O₂, y no de la molécula de H₂O. De los dos átomos del oxígeno (O₂), uno se incorpora en el grupo hidroxilo, y el otro se reduce hasta H₂O. Las enzimas que catalizan estas reacciones se denominan por esto mismo “oxigenasas de función mixta” o, de modo más abreviado, “mono-oxigenasas”.

Las “mono-oxigenasas” también se hallan involucradas en la hidroxilación de los aminoácidos aromáticos.

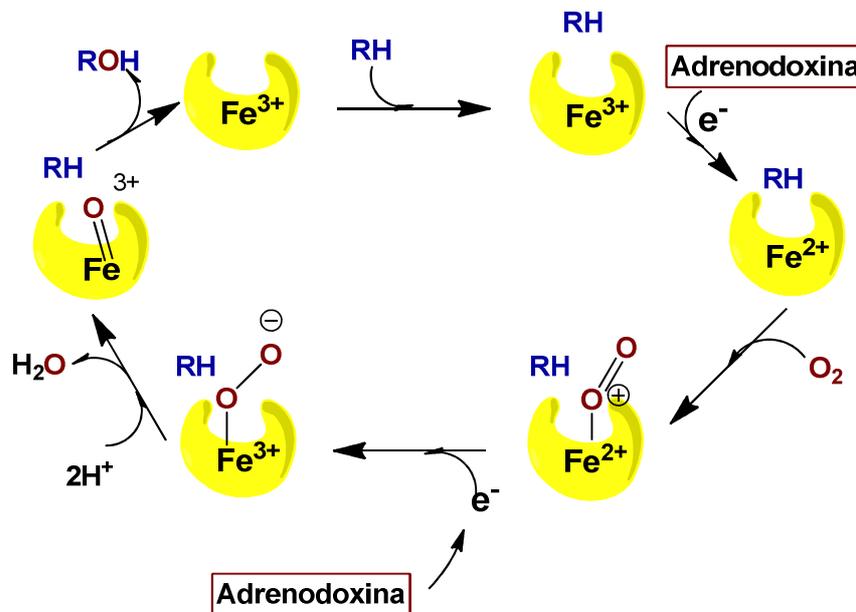


La *hidroxilación* requiere la activación del oxígeno. En la síntesis de sales biliares y hormonas esteroideas, dicha activación se consigue mediante el *Citocromo P450*, un conjunto de enzimas citocrómicas con un máximo de absorción a 450nm de longitud de onda cuando forman complejos con monóxido de carbono exógeno. Las proteínas del *Citocromo P450* se anclan en la membrana, tienen un peso molecular de 50kd (quilodaltons) y contienen un grupo prostético *hemo*.

El proceso de oxidación (*hidroxilación*) es complejo. Podemos esquematizarlo en varias etapas:

- a) *NADPH* transfiere sus electrones de elevado potencial a una *flavoproteína*.
- b) La *flavoproteína* dirige los electrones a la *adrenodoxina*, una proteína con un átomo de hierro (la *adrenodoxina* no contiene grupo prostético *hemo*).
- c) Uno de los electrones de la *adrenodoxina* reduce el hierro férrico (Fe³⁺) del grupo *hemo* del *Citocromo P450* (Fe³⁺ → Fe²⁺). Sin la adición del e⁻, el *Citocromo P450* no se enlazaría al O₂ (*recordar que la mioglobina y hemoglobina solo se unen al oxígeno cuando el átomo de hierro de su grupo hemo se halla en el estado de oxidación ferroso*).

- d) Cuando el *P450* se ha unido al O_2 , acepta un segundo e^- de la *adrenodoxina*.
- e) La unión de este segundo e^- da lugar al clivaje del enlace covalente ($O-O$):
- Uno de los átomos de oxígeno se *protona* y se libera como H_2O .
 - El otro átomo de oxígeno forma un intermediario *ferrilo* ($Fe=O$), muy inestable y, consecuentemente, muy reactivo. Este intermediario extrae un átomo de hidrógeno del sustrato (representado como RH) para dar lugar a un radical muy reactivo (representado como R^*). Este radical libre captura el grupo hidroxilo ($-OH$) del átomo de hierro, formándose el metabolito hidroxilado (ROH). El átomo de hierro del *Citocromo P450* recupera su estado de oxidación férrico (Fe^{3+}).



MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS CITOCROMOS P450: ESTAS ENZIMAS CAPTAN O_2 Y USAN UNO DE LOS DOS ÁTOMOS DE OXÍGENO PARA HIDROXILAR SUSTRATOS (RH [SUSTRATO] + O_2 @ ROH [SUSTRATO HIDROXILADO])

El complejo enzimático encuadrado bajo la denominación *Citocromo P450* (abreviadamente *CYP450*, de su acrónimo en inglés) ejerce un papel principal en la degradación de múltiples moléculas endógenas, tales como hormonas esteroides, lípidos complejos y vitaminas. Así mismo, metaboliza sustancias presentes en la

dieta; y sustancias exógenas tales como medicamentos y otros productos ambientales.

Los distintos enzimas que forman parte del *CYP450* se clasifican en función de su estructura de aminoácidos, designándose, tras las siglas *CYP*, siguiendo la secuencia:

- ▶ Un número que define la familia.
- ▶ Una letra asignada a la sub-familia.
- ▶ Un número para designar la enzima específica.
- ▶ Un asterisco (*), junto con otro número y letra para cada alelo (variante genética).

Ejemplo: El gen (variante alélica) *CYP2D6*1a*, se identificó en el año 1989; y codifica la enzima *CYP2D6*

En los humanos se han identificado hasta ahora 57 genes que codifican proteínas del *CYP450*, pero solo un número relativamente reducido de éstas expresan enzimas involucradas en el metabolismo de fármacos, principalmente las familias *CYP1*, *CYP2* y *CYP3*.

Aun cuando otras enzimas (hepáticas e intestinales) también contribuyen al metabolismo de medicamentos, las tres familias citadas del *CYP450* llevan a cabo el 80% aproximadamente del metabolismo oxidativo de alrededor del 50% de los fármacos más usuales.

Cada enzima es específica para una determinada estructura molecular espacial, esto es, para un *enantiomero* en moléculas ópticamente activas.

Si bien el *CYP450* se ubica de modo prioritario en el hígado, también se ha detectado metabolismo asociado al *CYP450* en los enterocitos que tapizan el intestino delgado.

El *Citocromo P450* (*CYP450*) no solo ejerce una limitación temporal en el efecto de los fármacos, al metabolizarlos hasta estructuras más hidrosolubles con una más rápida excreción renal, sino que también reducen la cantidad de medicamento que llega a la sangre siguiendo la toma oral del fármaco; esto es, reduce la

biodisponibilidad, mediante dos mecanismos: disminución de la cantidad absorbida a través de la pared del intestino delgado, y metabolización del medicamento antes de que llegue a la sangre (efecto de 1^{er} paso hepático).

El *CYP450* puede también dar lugar a interacciones cuando dos o más fármacos, administrados a un determinado paciente, han de ser metabolizados por las mismas enzimas. El problema puede ser muy complejo debiéndose considerar para cada caso en particular.

Las enzimas más importantes en el metabolismo de fármacos son la sub-familia *CYP3A*, y las enzimas *CYP2D6*, *CYP2C19* y *CYP2C9*. Consultar los informes específicos para cada una en sus correspondientes páginas web, dentro de www.info-farmacia.com

Zaragoza, 17 de marzo de 2013

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes

C/Florentino Ballesteros, 11-13

50002 Zaragoza
