



**FOSFATO DE PIRIDOXAL**  
**SÍNTESIS**  
**MECANISMO DE INHIBICIÓN**  
**Y**  
**SISTEMAS ENZIMÁTICOS CON LOS**  
**QUE INTERACTÚA**

**Autor: Roberto Hernández Luengo**

**Tutor: María Fernández Fernández**

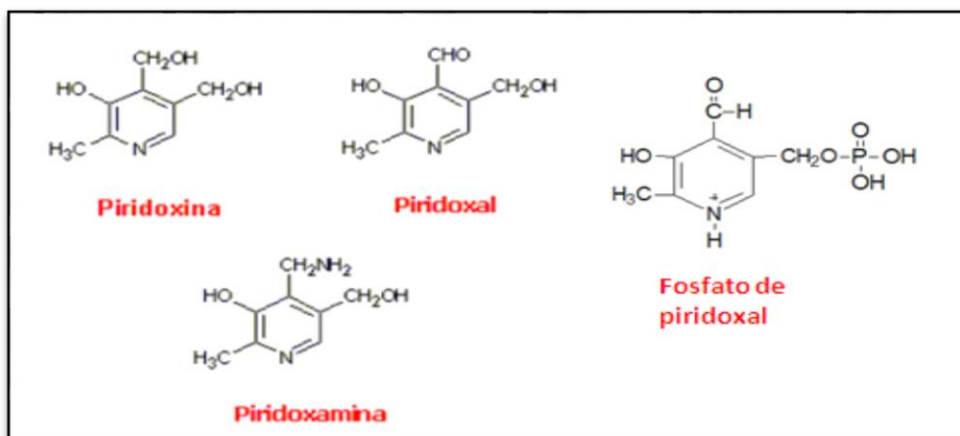
**Convocatoria: Junio 2017**

## 1. RESUMEN

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, su participación en el metabolismo de aminoácidos y los síntomas asociados a su déficit. Otros más recientemente conocidos son el de su implicación en el metabolismo de la homocisteína y su relación con la génesis de diversas patologías neurológicas pediátricas. Debido a estas razones, su estudio y desarrollo de fármacos inhibidores es del más alto interés ya que puede suponer el tratamiento de muchas enfermedades asociadas a déficits metabólicos.

## 2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Con el nombre general de *vitamina B<sub>6</sub>* se denominan una serie de compuestos derivados de la 2-metil-3-hidroxi-5-hidroximetilpiridina. Estos compuestos, que se conocen como vitámeros de la vitamina B<sub>6</sub>, son el alcohol *piridoxina* [2-metil-3-hidroxi-4,5-bis-(hidroximetil)-piridina], el aldehído *piridoxal* [(3-hidroxi-5-hidroximetil)-2-metilisonicotinaldehído] y la *piridoxamina* [2-metil-3-hidroxi-4-aminometil-5-hidroximetil-piridina)]. Todas estas estructuras se resumen en la figura 1.



**Figura 1. Vitámeros de la vitamina B<sub>6</sub>.**

En 1934, P. György identificó la vitamina B<sub>6</sub> como un factor de la dieta capaz de curar en la rata una dermatitis conocida como *acrodinia*. En 1938, cinco grupos de investigadores aislaron por separado la vitamina pura a partir del arroz y de la levadura, determinándose su estructura química en 1939 (Kühn y col., en Alemania, y Harris y Folkers, en EE.UU.). En 1942, Snell y col. descubrieron que el piridoxal y la piridoxina eran los agentes más potentes para el crecimiento bacteriano y los precursores más directos de las formas activas de esta vitamina. Otros nombres de la vitamina B<sub>6</sub> son adermina y factor antiacrodinia. La nomenclatura moderna fue adoptada por la IUPAC-IUB en 1973.

El vitámero más activo es el *fosfato de piridoxal (PLP)* que se obtiene por fosforilación mediante una quinasa específica. Con excepción de las aminotransferasas, que pueden utilizar tanto **PLP** como **PMP** (fosfato de piridoxina), todas las enzimas dependientes de la vitamina B<sub>6</sub> requieren PLP, por lo que los otros vitámeros deben transformarse en esta forma en el organismo<sup>1</sup>.

### 3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es recopilar la información relativa al **piridoxal fosfato (PLP)** en cuanto a su mecanismo de acción coenzimática, enzimas con las que actúa, mecanismos de inhibición tanto del PLP como de sus enzimas, síntesis, así como su implicación en ciertas enfermedades y su rol como factor de riesgo en enfermedad cardiovascular.

#### 4. METODOLOGÍA

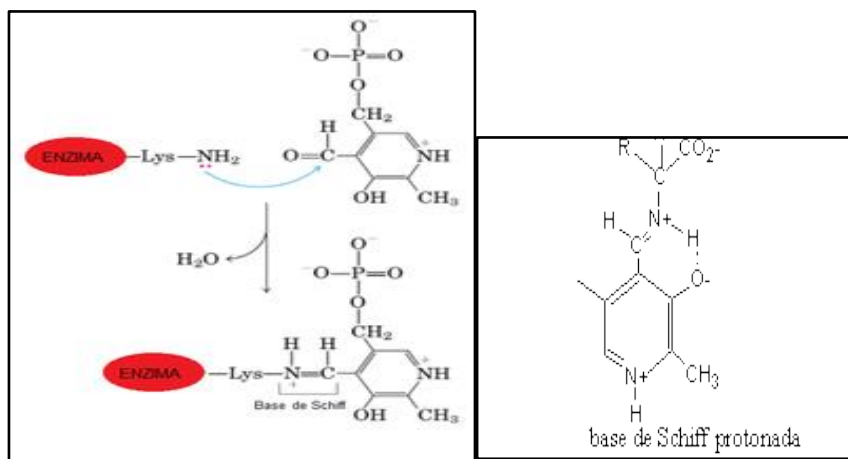
Se realizó una revisión bibliográfica utilizando 6 libros, 5 artículos y 3 páginas web, entre ellas, PubMed, Scielo y Sigma-Aldrich, seleccionándose un total de 20 referencias bibliográficas. Las palabras clave utilizadas para la búsqueda de las referencias son: PLP, vitamina B<sub>6</sub>, piridoxal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

#### 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

##### A. Mecanismo de acción coenzimático

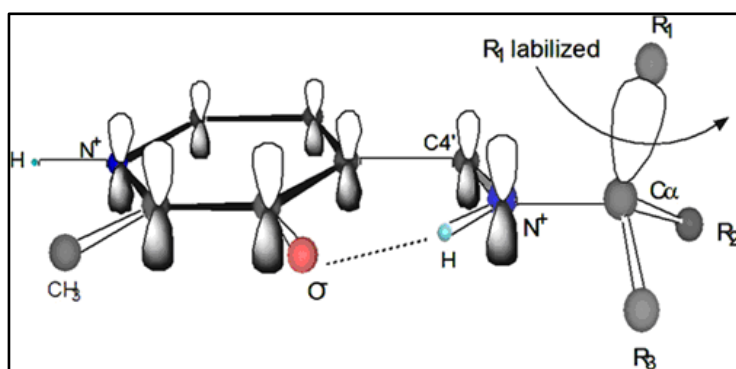
El PLP es una coenzima notablemente versátil. Además de su función principal en las reacciones de transaminación, participa en reacciones de descarboxilación de aminoácidos, racemizaciones y numerosas modificaciones de las cadenas laterales de los aminoácidos.

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* (Figura 2).



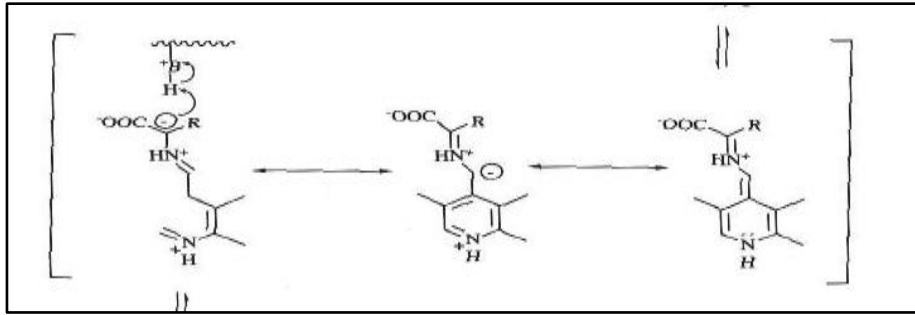
**Figuras 2 y 3. Formación de la aldimina y puente interno.**

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  $\pi$  conjugado, que es esencial para la catálisis (Figura 3). La **característica catalítica** más importante de la coenzima es el nitrógeno electrófilo del anillo de piridina, que actúa como un *sumidero de electrones*, extrayendo los electrones del aminoácido y debilitando uno de los tres enlaces  $\sigma$  del carbono  $\alpha$ . La segunda función importante es estabilizar el intermediario carbanión que se produce por la rotura del enlace. Cuando un aminoácido forma una imina con el PLP, y se protona el N pirimidínico, los tres enlaces  $\sigma$  del carbono  $\alpha$  se hacen deficientes de electrones y son susceptibles de una rotura heterolítica. El enlace  $\sigma$  que se alinea perpendicularmente con el plano del sistema orbital molecular  $\pi$  es el que se rompe, lo que viene determinado por el ángulo de rotación del enlace  $C_{\alpha}$ -N, especificado por interacciones con el lugar activo de la enzima<sup>1,2,3</sup> (Figura 4).



**Figura 4. Sistema orbital molecular PLP-aminoácido base de Schiff.**

Todas las reacciones conocidas de las enzimas PLP dependientes pueden describirse, desde el punto de vista del mecanismo, de la misma forma: formación de una base de Schiff plana o intermedio aldimina, seguido por la rotura del enlace y la formación de un carbanión estabilizado por resonancia con una estructura **quinonoide** (Figura 5). Según cuál sea el enlace debilitado, la formación de la aldimina puede conducir a una **transaminación**, a una **descarboxilación** o a una **racemización**.



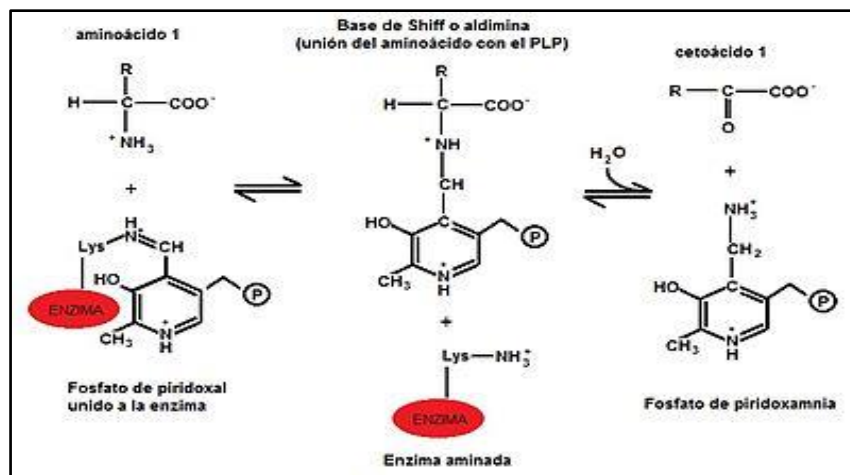
**Figura 5. Intermedio quinonoide del PLP.**

## **B. Reacciones enzimáticas**

El PLP actúa como coenzima principalmente en tres reacciones enzimáticas: transaminación,  $\alpha$ -descarboxilación y racemización, todas ellas relacionadas con el metabolismo de aminoácidos.

La **transaminación** es la primera etapa común en el catabolismo<sup>1,4</sup> de todos los aminoácidos y es un proceso que ocurre en dos etapas:

1. En la primera, el grupo amino es transferido a un  $\alpha$ -cetoácido (2-oxoácido) por la acción de una aminotransferasa específica para cada aminoácido (Figura 6).
2. En la segunda, el grupo amino del aminoácido que se ha formado en la primera reacción, generalmente el glutámico, se pierde en un proceso llamado desaminación oxidativa, en el cual se vuelve a recuperar el cetoácido y se produce ión amonio ( $\text{NH}_4^+$ ).

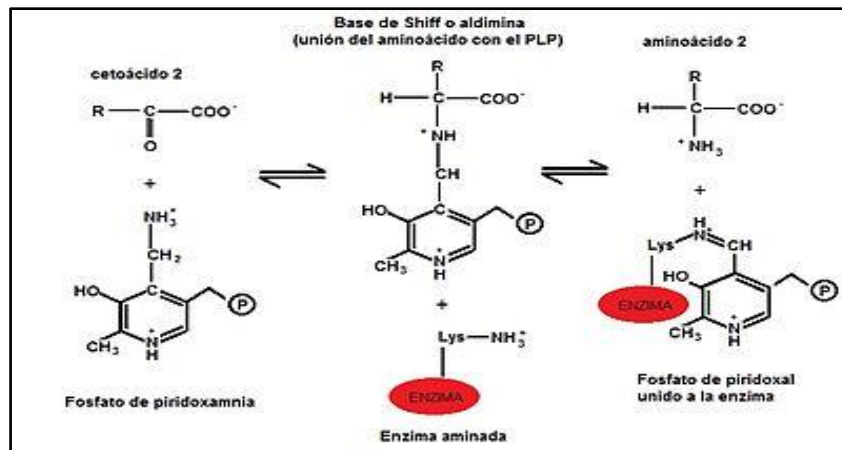


**Figura 6. Primera etapa de la transaminación.**

Los cetooácidos aceptores son solamente el 2-oxoglutarato ( $\text{C}_5$ ), el oxalacetato ( $\text{C}_4$ ), el piruvato ( $\text{C}_3$ ) y el glioxilato ( $\text{C}_2$ ).

La reacción de transaminación tiene lugar a través de la formación de una aldimina y una cetimina. La aldimina interna se forma mediante el mecanismo coenzimático anteriormente descrito (base de Schiff-PLP), e intercambia el grupo amino de la lisina con el del aminoácido sustrato correspondiente en una reacción de *transaldiminación*, dando lugar a la aldimina externa o aldimina del aminoácido.

Seguidamente la aldimina del aminoácido es transformada en un intermediario inestable desprotonizado  $\alpha$ -carbanión que es estabilizado por una base ( $\text{B}$ :) aceptora de protones, localizada en el sitio activo de la enzima. Sigue otro estado intermedio constituido por una de las formas resonantes del carbanión (intermedio **quinonoide**) y la protonación de este último por el protón anteriormente aceptado por la base del sitio activo de la enzima ( $\text{B}:\text{H}^+$ ), que lleva a la formación de una cetimina formada por el  $\alpha$ -cetooácido correspondiente al aminoácido donador del grupo amino y el fosfato de piridoxamina. Por último, la hidrólisis de la cetimina formada da lugar al  $\alpha$ -cetooácido correspondiente al aminoácido donador que deja el sitio activo, siendo éste el primer producto de la reacción.



**Figura 7. Segunda etapa de la transaminación.**

En la segunda parte de la reacción se sigue una secuencia inversa. El fosfato de piridoxamina, que permanece en el sitio catalítico de la enzima, reacciona con el  $\alpha$ -cetoácido, sustrato aceptor del grupo amino, obteniéndose como productos finales el aminoácido correspondiente al  $\alpha$ -cetoácido sustrato y el fosfato de piridoxal, que puede comenzar otro ciclo catalítico (Figura 7). La transaminación es una reacción bisustrato que sigue un mecanismo "ping-pong", en la que se forma un compuesto intermediario covalente, con la producción de la base de Schiff correspondiente<sup>1,4,5</sup>.

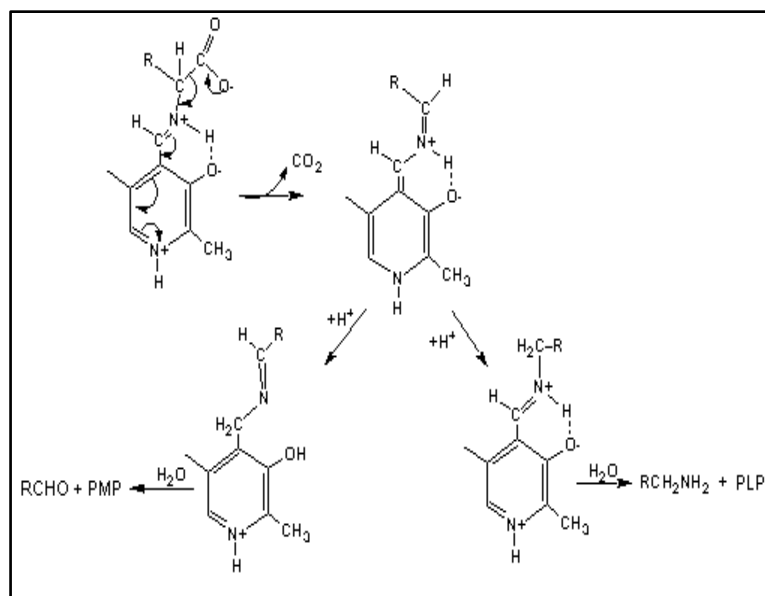
Las transaminasas con mayor interés son la *glutamato/oxalacetato transaminasa (GOT)* y la *glutamato/piruvato transaminasa (GPT)*, utilizadas como marcadores de daño irreversible en infarto de miocardio y patología hepática.

La  **$\alpha$ -descarboxilación** de aminoácidos produce compuestos aminados que tiene importantes funciones fisiológicas como la *serotonina*, *dopamina* e *histamina*, entre otros.

El mecanismo de la  $\alpha$ -descarboxilación<sup>6</sup> es el siguiente: se parte de una base de Schiff formada por la condensación entre el PLP y el grupo amino del aminoácido. A continuación, se produce la descarboxilación desprendiéndose  $\text{CO}_2$  y dando lugar a un carbanión estabilizado por resonancia. En este estado intermediario, el anillo heterociclo del PLP se comporta como un sumidero de electrones, mediante la formación de un compuesto quinonoide. A continuación tiene lugar la protonación del carbanión, dando lugar a una piridoxal-fosfato aldimina de la



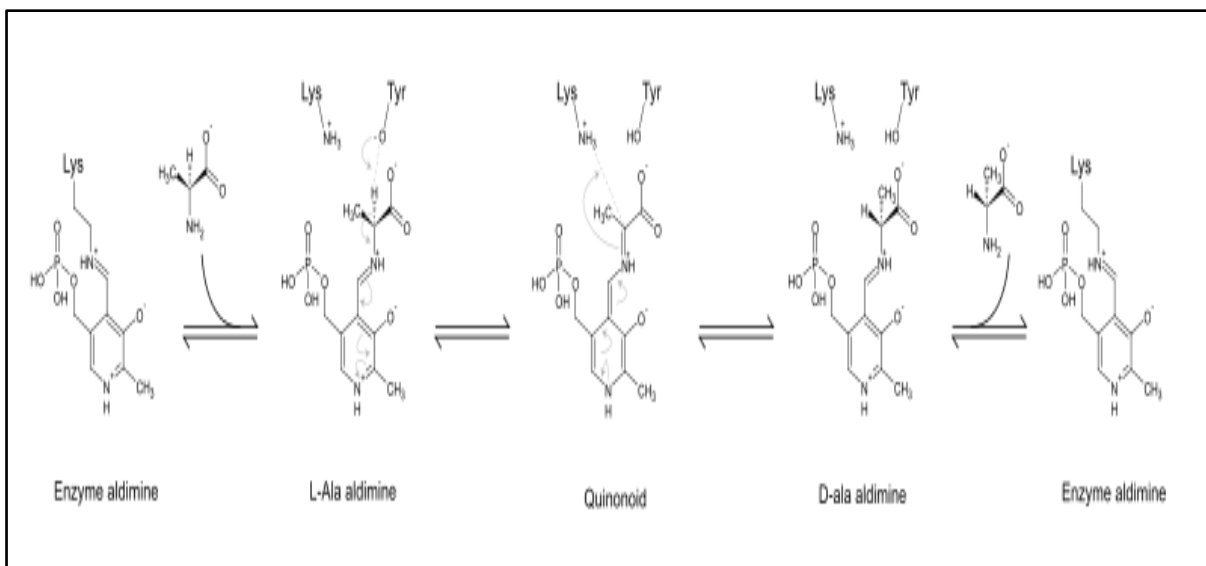
amina formada al descarboxilarse el aminoácido (Figura 8). Por último, tiene lugar una transaldiminación con un grupo ε-amina de un residuo de lisina que entra a formar parte del sitio activo de la enzima.



**Figura 8. Reacción de descarboxilación vía PLP.**

Como enzima de interés tenemos la *ornitina descarboxilasa*, que cataliza la síntesis de las aminas biógenas putrescina, espermidina y espermina involucradas en los procesos de división y diferenciación celular. Otras descarboxilasas importantes son la *L-dopa descarboxilasa* para producir dopamina e *histidina descarboxilasa* para producir histamina<sup>7,8,9</sup>.

La **racemización** es una reacción de isomerización óptica en la cual, los aminoácidos L (levógiro) se convierten en aminoácidos D (dextrógiro) y viceversa. El mecanismo de acción es el siguiente: una base de la enzima sustrae el protón en posición  $\alpha$  de la aldimina externa generando un carbanión estabilizado por resonancia. Luego, el intermedio de reacción sufre la protonación por la cara opuesta en la misma posición (Figura 9).



**Figura 9. Reacción de racemización.**

Ejemplo de racemasa de interés es la *alanina racemasa* que transforma este aminoácido en D-alanina y viceversa, importante en la asimilación de proteínas ricas en D-aminoácidos<sup>10</sup>.

Otras reacciones enzimáticas es la que el PLP actúa como coenzima son:

Reacción de **eliminación  $\alpha$** , representada por la enzima *serina hidroximetiltransferasa*, que cataliza la transformación de la serina en glicina y 5,3-metilen-tetrahidrofolato<sup>10,11,12</sup>. En esta reacción la serina reacciona con la aldimina interna (aducto PLP-transferasa), formando una gem-diamina, que se reestructura para dar una aldimina con la serina. A continuación, se rompe el enlace entre C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> del grupo serina de la aldimina; se libera formaldehído (que se une al tetrahidrofolato para formar N<sup>5</sup>,N<sup>10</sup>-metilentetrahidrofolato) y se forma un intermediario quinonoide glicina-PLP-transferasa. Este intermediario sufre una reestructuración catalizada por base para formar una aldimina con glicina, que puede liberarla vía transaminación y recuperar la aldimina interna (Figura 10).

La serina y la glicina participan en numerosos procesos biosintéticos. La glicina interviene en la síntesis de purinas, clorofila, grupo hemo, vitamina B<sub>12</sub>, ácidos biliares, creatina y glutatión. La serina se incorpora de forma directa en los lípidos y es el precursor de la cisteína.

Reacción de **adición en  $\beta$**  teniendo como ejemplo la *triptófano sintasa*<sup>12,13</sup>. Inicialmente esta enzima cataliza dos reacciones: la rotura del indol 3-glicerol fosfato en gliceraldehído 3-fosfato y un indol ligado a la enzima, y la conversión del aducto de PLP y serina en **PLP-aminoacrilato**. A continuación, la molécula de indol se adiciona al carbono  $\beta$  del esqueleto carbonado del aminoácido ligado al PLP, formando una aldimina con triptófano. La hidrólisis de esta aldimina genera triptófano y una aldimina interna (PLP-triptófano sintasa) (Figura 11).

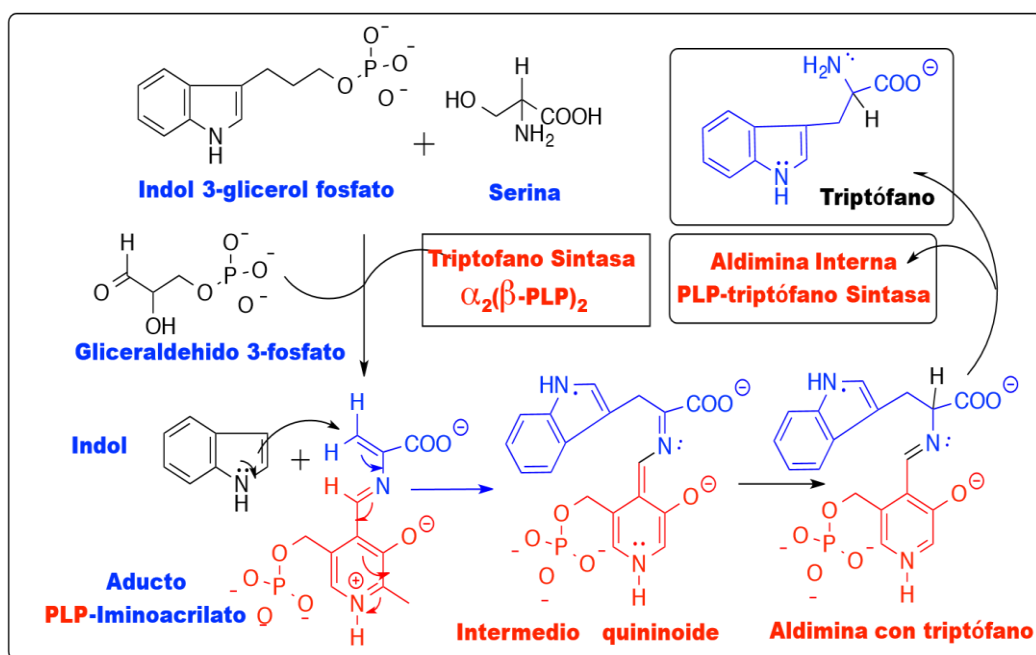


Figura 11. Reacción de  $\beta$  adición

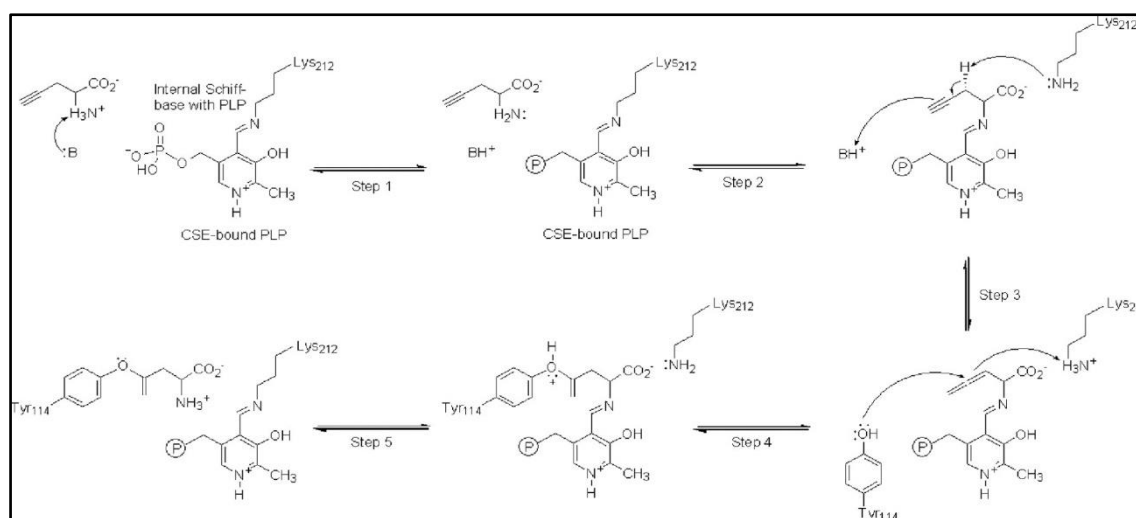
### C. Mecanismos de inhibición

Los inhibidores de las enzimas PLP dependientes tienen dos mecanismos de acción principales: formación de un intermediario reactivo de carácter **electrófilo** que reacciona de manera covalente e irreversible con residuos de aminoácidos del sitio activo del enzima, y reacciones de adición **nucleófila** que inactivan al PLP. Como ejemplos de los primeros tenemos la *propargilglicina* (acetilénico) y la *vinilglicina* (vinílico); ejemplos del segundo tipo de inhibidor es la *cloroalanina* y *vigabatrina*.

La **propargilglicina (PAG)** es un inhibidor irreversible de la cistationina  $\gamma$ -liasa humana, enzima encargada de catalizar la ruptura de la cistationina en  $\alpha$ -

cetobutirato y cisteína (Figura 10) e implicada en la producción de  $H_2S$  en el organismo a través del metabolismo de la misma.

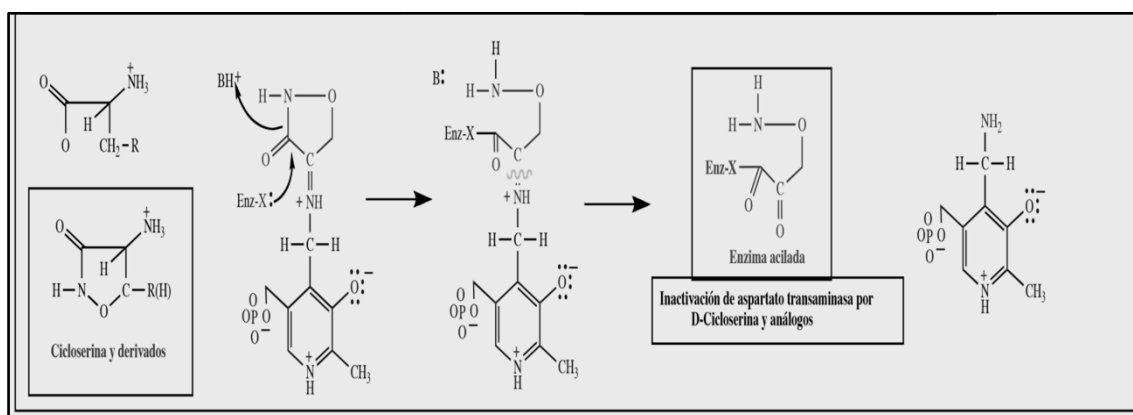
El mecanismo de inhibición<sup>14</sup> de la *propargilglicina* (ácido *S*-2-Amino-4-pentinoico) supone una primera desprotonación del grupo  $\alpha$ -amino del PAG por un aminoácido básico en el sitio activo del enzima (paso 1) y una reacción de transaldiminación con el aducto PLP-Lys (paso 2). A continuación, el residuo de Lys sustrae un protón del C- $\beta$  del PAG generando un alqueno activado (paso 3) que sufrirá un ataque nucleofílico por parte del grupo hidroxilo de un residuo de Tyr en el sitio activo del enzima, dando lugar a un viniléter (paso 4). Por último, vuelve a producirse una transaldiminación con el residuo de Lys regenerando la aldimina interna (paso 5). La unión del PAG al residuo de Tyr de forma covalente e irreversible, bloquea el sitio activo de la enzima impidiendo la entrada del sustrato y, por tanto, inhibiendo la actividad catalítica (Figura 11).



**Figura 11. Mecanismo de acción inhibitoria del PAG.**

La **cicloserina** es un antituberculoso que actúa sobre la base de su analogía estructural con la D-alanina, inhibiendo competitivamente la actividad de la L-alanina-racemasa (transforma L-ala en D-ala) y la D-alanin-D-alanina-sintetasa (forma dímeros de D-ala), enzimas implicadas en la producción de los precursores del peptidoglicano bacteriano. Por su elevada toxicidad sólo se usa como fármaco de segunda línea contra *Mycobacterium tuberculosis*.

El mecanismo de acción de la cicloserina<sup>15</sup> supone una primera reacción de transaldiminación con el aducto PLP-enzima seguido de una desprotonación sobre el carbono asimétrico de la cicloserina, generándose un carbanión estabilizado por resonancia. Un reajuste electrónico posterior produce un compuesto de unión covalente e irreversible entre la cicloserina y el PLP, impidiendo la utilización del cofactor en un nuevo ciclo catalítico (Figura siguiente).



La **cloroalanina** (3-cloro-alanina) 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*. El mecanismo de inhibición<sup>15</sup> comienza con la reacción de transaldiminación seguida de una desprotonación del carbono asimétrico de la cloroalanina por un grupo básico de un aminoácido del sitio activo del enzima, generando un carbanión que se estabiliza por resonancia. A continuación se produce una sustitución nucleófila interna, desprendiéndose el átomo de cloro y generando un intermedio de aminoacrilato (Figura 12), que será atacado posteriormente por un grupo el grupo  $\epsilon$ -amino del residuo de Lys del sitio activo del enzima. Dependiendo de que grupo vinílico del aminoacrilato es atacado, el PLP y el residuo de Lys quedarán unidos de manera covalente e irreversible a través de una **protonación** o de una **transposición** (Figura 13).

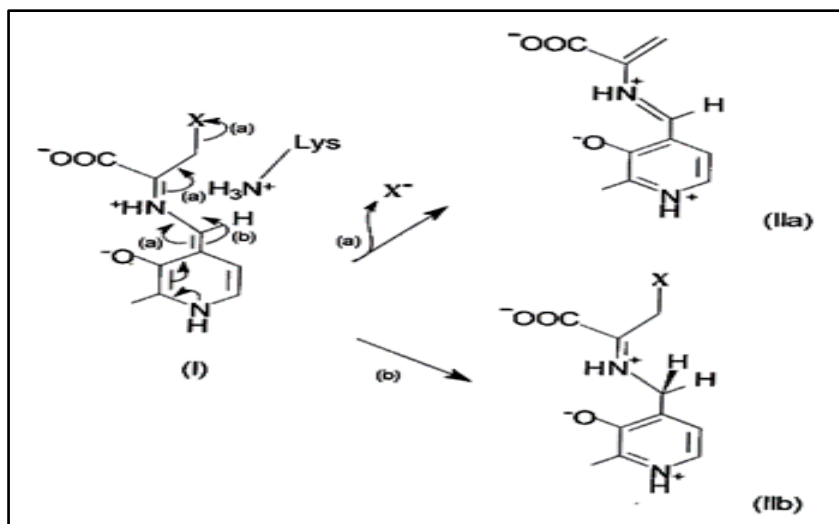


Figura 12. Formación del intermedio de aminoacrilato.

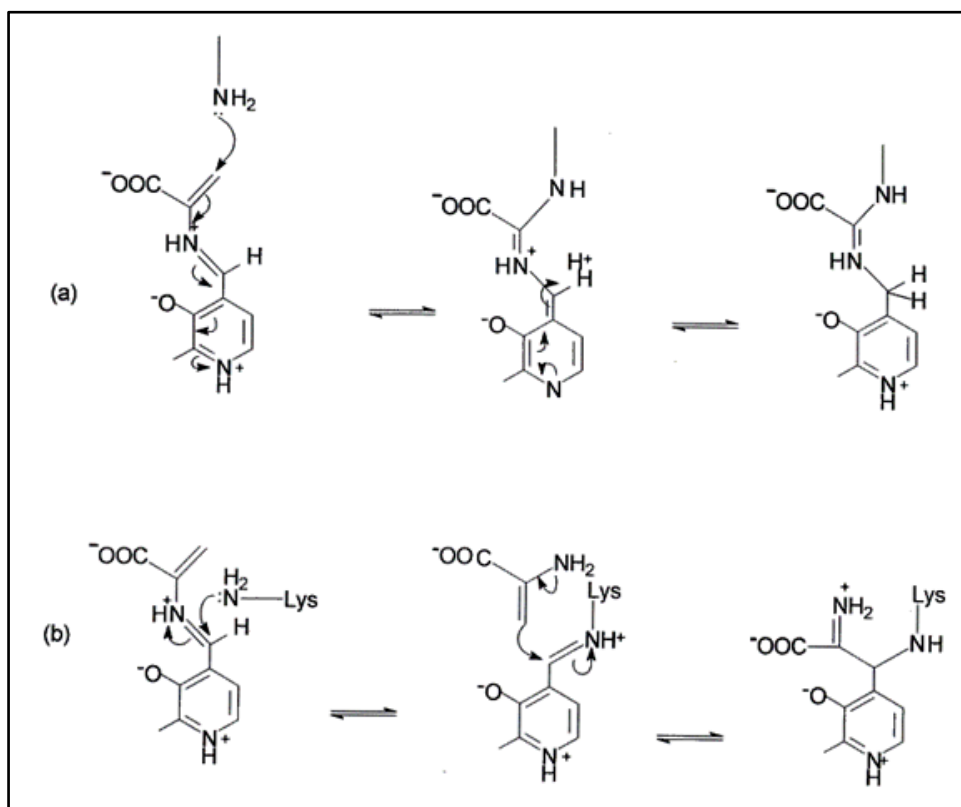
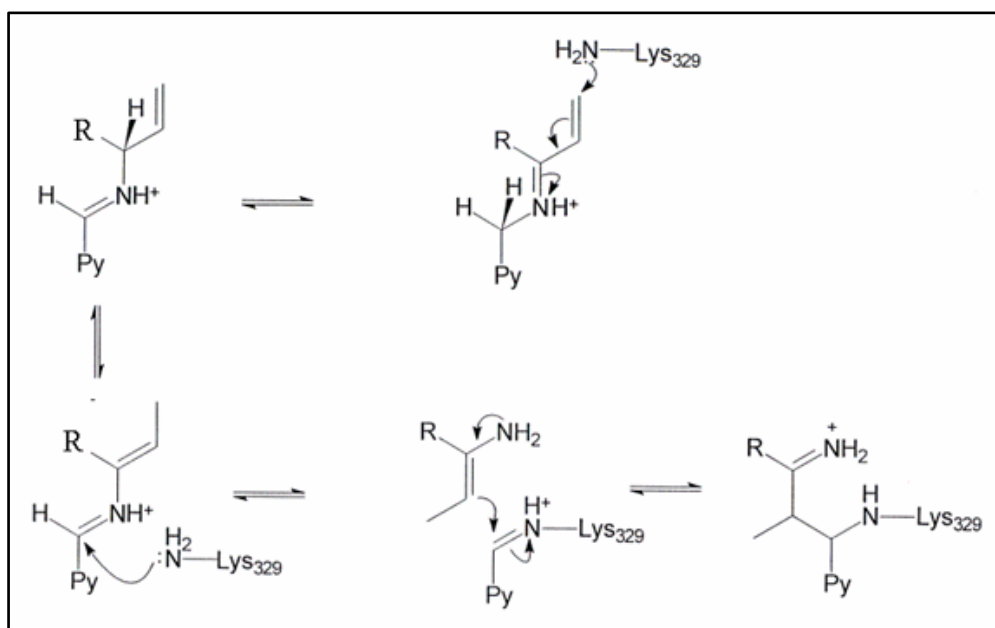


Figura 13. Mecanismos de inactivación de la cloroalanina.

La **vigabatrina** (ácido gamma-vinil-aminobutírico) es un inhibidor irreversible de la GABA-transaminasa que incrementa los niveles intracerebrales de este neurotransmisor y es utilizado en terapéutica como coadyuvante de otros

antiepilépticos cuando la respuesta a éstos no es satisfactoria y en monoterapia para tratar el síndrome de West.

El mecanismo de acción de la vigabatrina<sup>16</sup> es similar al de la cloroalanina con la diferencia de que, en la vigabatrina, el grupo vinílico ya viene incorporado y no tiene que formarse como en el caso de la cloroalanina. Según el grupo vinílico que sea atacado por el residuo de Lys del sitio activo del enzima, ésta quedará inactivada mediante protonación o transposición (Figura 14).

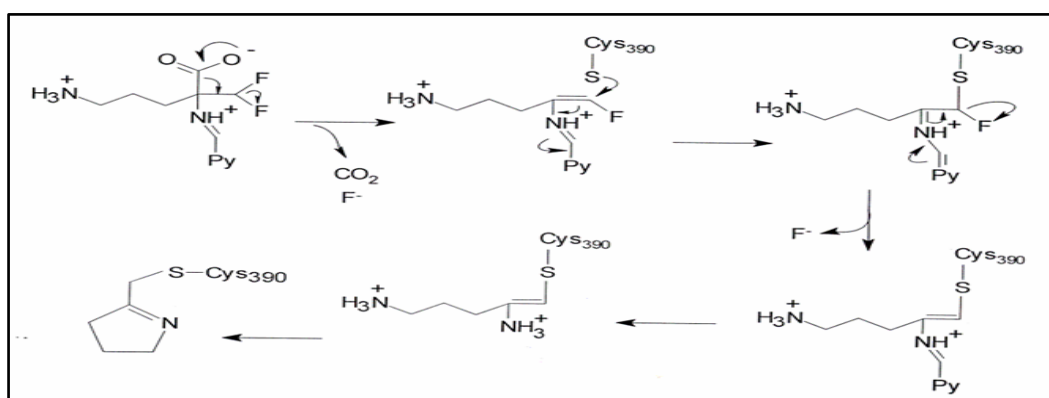


**Figura 14. Mecanismo de acción de la vigabatrina.**

La **eflornitina** ( $\alpha$ -difluorometilornitina) es un derivado de la ornitina especialmente activo contra *T. b. gambiense*. Actúa por inhibición de la ornitina decarboxilasa, enzima que participa en la síntesis de la poliaminas en los tripanosomas. Las poliaminas son la putrescina y espermidina, relacionadas con procesos de división y diferenciación celular. Otra indicación que se ha descubierto más recientemente para la eflornitina es su utilización por vía tópica para la reducción de vello facial en mujeres, ya que las poliaminas incrementan el crecimiento del capilar, aunque su mecanismo de acción aún no se ha determinado.

Como el resto de inhibidores, el mecanismo de acción de la eflornitina (Figura 15) comienza con una transaldiminación con el aducto PLP-enzima. A continuación

se produce una descarboxilación en la molécula de la eflornitina junto con una sustitución nucleófila interna con pérdida de un átomo de fluor, generando un intermedio vinílico que sufre una reacción de adición nucleófila por parte de un grupo tiólico de un residuo de cisteína del sitio activo del enzima y estabilizándose por resonancia. Entonces, el intermedio de reacción sufre otra sustitución nucleófila interna con pérdida del último átomo de flúor y regenerando la aldimina la cual, por hidrólisis, libera el PLP. Posteriormente, el esqueleto carbonado restante de la eflornitina unido al residuo de cisteína sufre una reacción de ciclación intramolecular dando lugar a un anillo de metilpirrolina unido de manera covalente e irreversible al residuo de cisteína. Esto produce un bloqueo permante del sitio activo del enzima impiendo el acceso del sustrato al mismo<sup>17</sup>.



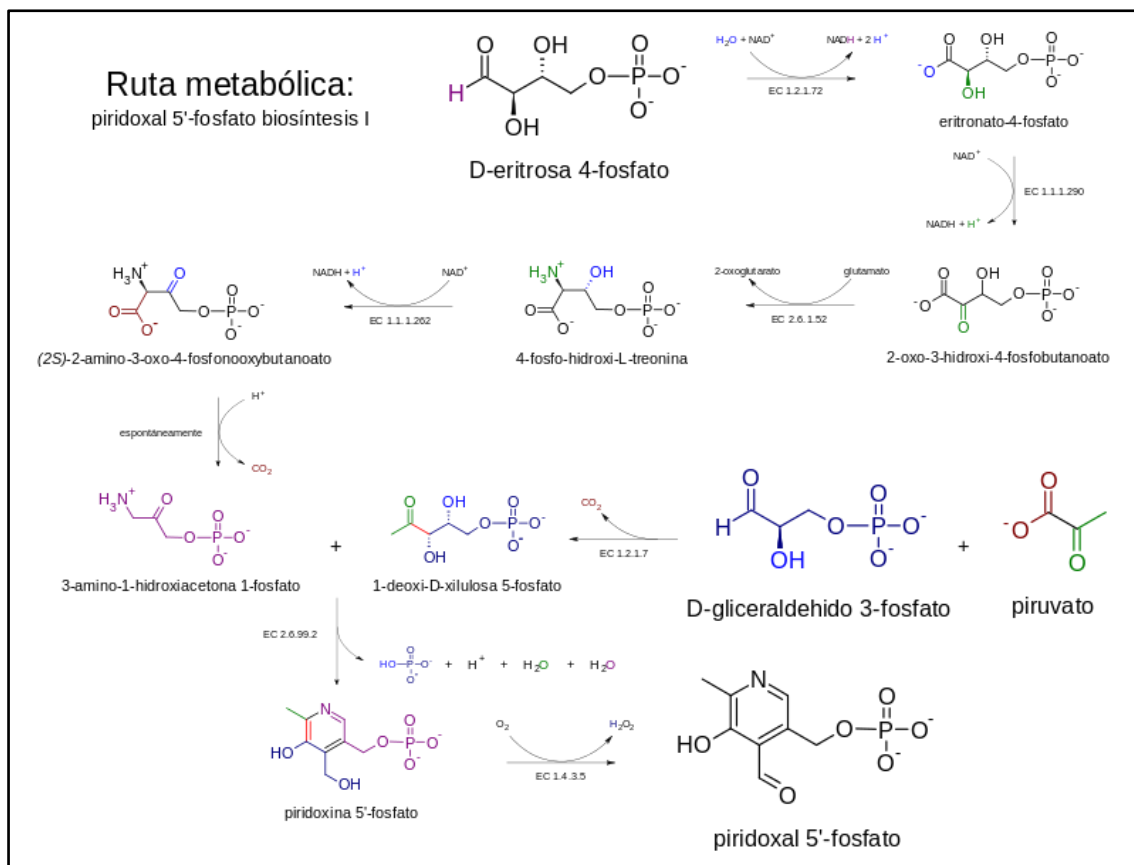
**Figura 15. Mecanismo de acción de la eflornitina**

#### D. Síntesis

La síntesis dependiente de DXP requiere de varios pasos y de la convergencia de dos ramas metabólicas subsidiarias, una que produce 3-hidroxi-1-aminoacetona fosfato a partir de eritrosa 4-fosfato, mientras que la otra produce deoxixilulosa 5-fosfato (DXP) a partir de gliceraldehido 3-fosfato (GAP) y piruvato. La condensación del 3-hidroxi-1-aminoacetona fosfato y deoxixilulosa 5-fosfato produce piridoxina 5-fosfato. La condensación es catalizada por la PNP sintasa. La reacción final es catalizada por una PNP oxidasa, la cual cataliza la oxidación del grupo hidroxilo en posición 4, para formar un aldehído utilizando una molécula de oxígeno, y produciendo peróxido de hidrógeno como subproducto<sup>18</sup>.



La primera rama de la biosíntesis fue estudiada en *E. coli*, compartiendo similitudes mecánísticas y homología con las tres enzimas en la síntesis de la serina, lo cual apunta a un origen evolutivo compartido entre ambas vías metabólicas.



**Figura 16. Biosíntesis del piridoxal fosfato**

### E. Piridoxal fosfato y enfermedad

La **carencia de vitamina B6** es rara en los países industrializados, sin embargo esta se presenta cuando hay un consumo menor de 0.5 mg/d. Esta manifestación se presenta en un 23% en personas de 65-70 años y un 40% en personas mayores de 85 años, mediante el desarrollo de patologías asociadas a desordenes enzimáticos. Los síntomas asociados al déficit de vitamina B6 son **trastornos de la piel** como dermatitis seborreica, erupciones y glositis; **trastornos neurológicos**

como irritabilidad, confusión, depresión, neuritis periférica y crisis convulsivas. Otras alteraciones producidas por este déficit son pérdida de masa muscular, quelosis y anemia<sup>19</sup>.

Otra patología 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)*.

Una de las relaciones más estudiadas entre PLP y enfermedad es la **Convulsión Piridoxina Dependiente**. Se trata de una enfermedad autosómica recesiva debida a una anomalía de actividad de la decarboxilasa del ácido glutámico en su acople con el coenzima piridoxal fosfato, lo que da lugar a un descenso del GABA cerebral y caracterizado por depresión neurológica, hipotermia, hipotensión e incluso paro cardiorrespiratorio. El tratamiento es de por vida y consiste en la administración de vitamina B6 (15mg/Kg/d), incrementando esta dosis con la edad y con los procesos infecciosos<sup>20</sup>.

Recientemente se ha descrito por Meng-Fai y Mills un grupo de recién nacidos que manifiestan convulsiones rebeldes a los fármacos antiepilépticos y a la piridoxina y que conducen al éxitus (‘‘proceso hacia la muerte’’) en pocas semanas. Se lo ha denominado **encefalopatía epiléptica neonatal** y conlleva una disminución de los niveles séricos de PLP, postulándose esta alteración como un defecto a nivel de la enzima piridoxina- 5'-fosfato oxidasa responsable de la

conversión del piridoxol fosfato en piridoxal fosfato. Lo más interesante de esta entidad por el momento es su reconocimiento, pues se trata de convulsiones neonatales que si bien no responden a la vitamina B6, sí lo hacen rápidamente al piridoxal- 5- fosfato ( 50 mg) por vía oral o endovenosa. En 60 minutos ceden las crisis, aparece hipotonía y depresión respiratoria y neurológica, pero en pocos días recuperan la normalidad y desaparecen definitivamente las convulsiones, siempre que se mantenga la terapia (30-50 mg/kg/d por vía oral). Se debe tener la precaución de no emplearlo inmediatamente después de la piridoxina para no incrementar los posibles efectos negativos inmediatos de ambos fármacos. Es un tratamiento fácil de aplicar, una vez han fracasado las medidas habituales (incluyendo la piridoxina) en un neonato/lactante joven con convulsiones rebeldes y debería incorporarse en la pauta terapéutica de las convulsiones en este grupo de edad.

## **6. CONCLUSIONES**

El piridoxal fosfato es uno de los cofactores clave del organismo, imprescindible para el correcto metabolismo de aminoácidos a través de su reacción de transaminación. Desde su descubrimiento por P. György y durante más de 80 años de investigación multidisciplinar, se ha dejado constancia de su implicación en múltiples vías metabólicas, como interviniendo en el metabolismo de las proteínas y de los ácidos grasos, en la formación de hemoglobina, de ácidos nucleicos (ADN o ARN) y de la lecitina. Ayuda a convertir triptófano en niacina y en serotonina. Otras funciones la relacionan con la función cognitiva, la función inmune y la actividad de las hormonas esteroideas, la síntesis de hemoglobina, histamina, GABA y la homeostasis del azúcar.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Herrera, E. Bioquímica. Aspectos estructurales y vías metabólicas. Vol 1. 1993. Mcgraw-Hill. Manuel Ferrero, 13-28036 Madrid.

2. Korpela, T.Ph. y Christen (eds). Biochemistry of Vitamin B<sub>6</sub>, Birkhäuser Verlag, Basel, Boston, 1987.
3. Martell, A.C. ``Reaction pathways and mechanism of pyridoxal catalysis``. Adv. Enzymol. 53:163-169, 1982.
4. Bender, D.A.: Amino acid Metabolism, 2ª ed. Jonh Wiley and Sons, Chichester, 1985.
5. Branstein, A.E.: ``Amino Group Transfer``, The Enzymes, 3ª ed.(ed. P. boyer), vol. IX: 379-481. Academic Press, NY, 1973.
6. Walsh, C.T. Enzymatic Reaction Mechanism. Freeman, San Francisco, 1979.
7. Mathews, C.K. Bioquímica, 4ª ed. Pearson Educación S.A., Madrid, 2013.
8. Fenton, W.A. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. En The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, C.R. Scriver, eds, Vol II: Cap 94, pp. 2165-2193. Mcgraw-Hill, NY, 2001.
9. Gallagher, Snell, E .E., y Heckert M.L. Pyruvoyl dependent histidine decarboxylase. Active site estructura and Mechanistic analysis. J. Biol. Chem. 264: 12737-12743.
10. Newsholme, E.A., LEECH, A.R. Bioquímica Médica, 1ª ed. Emalsa, Interamericana, Manuel Ferrero 13, Madrid, 1986.
11. Rawn, J.D. Bioquímica, 1ª ed. Mcgraw-Hill , Manuel Ferrero 13, Madrid, 1989.
12. Crawford, I.P., Strauffer, G.V. Regulation of tryptophan byosynthesis. Ann. Rev. Biochem. 49: 165-195, 1980.
13. Jungermann, K., Möhler, H. Biochemie, 1ª ed. Ediciones Pirámide S.A., 1984
14. Sun Q<sup>1</sup>, Collins R Structural basis for the inhibition mechanism of human cystathionine gamma-lyase, an enzyme responsible for the production of H<sub>2</sub>S. J. Biol. And Chem., 284 (5), 3076-3085 (2009). Doi: 10.1074/jbc.M805459200.
15. Afzal Azam M, Jayaram U. Inhibitors of alanine racemase enzyme: a review. J Enzyme Inhib Med Chem.2016; 31 (4): 517-26.
16. Velasco, A. y colegas. Farmacología ``Fundamental``. Edígrafos S.A. Volta, 2. Pol. Industrial San Marcos 28097, Getafe, Madrid, 2003.
17. Apps.Who.int/medicinedocs/en/d/Jh 29245/2-10.4.html.
18. 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.

19. Merrill, A.H., y Kenderson, J.M.: ``Diseases associated with defects in vitamin B6 metabolism or utilization´´. *Ann. Rev. Nutr.*, 7:137-156, 1987.
20. [http://www.scielo.org.ar/scielo.php;Medicina\(B.Aires\) v.67 n.6-1 supl.1 Ciudad Autónoma de Buenos Aires 20078convulsion](http://www.scielo.org.ar/scielo.php;Medicina(B.Aires) v.67 n.6-1 supl.1 Ciudad Autónoma de Buenos Aires 20078convulsion)).



