

ESTUDIOS PRELIMINARES DE LA INHIBICIÓN DE LAS ALCOHOL DESHIDROGENASAS NAD⁺ DEPENDIENTES: POSIBLES BLANCOS INTRACELULARES PARA TRATAMIENTOS TERAPEUTICOS COMPLEMENTARIOS.

Narda Liza García León, Roberto Cabrera Ortiz, Evelyn Espinosa, Luis Manuel Acosta García, Hortencia Silva Jiménez, Guadalupe Novoa Martínez y Roberto Zazueta-Sandoval*.
IIBE. Facultad de Química, Universidad de Guanajuato. Noria Alta s/n CP 36050. Guanajuato, Gto. Tel. (473)732 0006 ext. 8148. Fax: ext. 8153. e-mail: zazueta@ quijote.ugto.mx

Palabras clave: Alcohol deshidrogenasa, Inhibición enzimática, tratamiento terapéutico.

Introducción. Muchos hongos dimórficos son los agentes etiológicos de infecciones cutáneas crónicas, afectando en forma menos frecuente otros tejidos y órganos, tanto en animales como en humanos. Los estudios epidemiológicos indican que los hongos infectan al humano vía implantación traumática o, menos frecuentemente, por la inhalación de las esporas fúngicas. Las lesiones cutáneas primarias y secundarias son seguidas por el desarrollo de hinchazón nodular y propagación crónica a través de los vasos linfáticos, sin embargo, las lesiones fijas también son comunes. En los hongos patógenos, la germinación de las esporas puede originar diferentes tipos de células ya sea filamentosas (micelio) o esféricas (levadura) dependiendo de las condiciones ambientales donde se desarrolla el hongo (1). Es posible obtener las fases de micelio o levadura en presencia de oxígeno o bajo micro aerobiosis respectivamente y esto dependerá de la fuente de carbono en el medio de cultivo y/o de la presencia de compuestos morfogenéticos. En este proceso la alcohol deshidrogenasa (ADH) tiene un importante papel en el desarrollo anaeróbico de los hongos, ya que su actividad permite la producción de NAD⁺ a partir del NADH + H⁺ producido en el paso catalizado por la gliceraldehído fosfato deshidrogenasa siguiendo la ruta de fermentación alcohólica. La búsqueda de compuestos que puedan inhibir esta y otras enzimas para controlar el desarrollo de los hongos en sus huéspedes, ha sido un campo muy estudiado. Existen en México algunas plantas endémicas como la *Castella texana*, que produce un compuesto llamado “Chaparrina”, el cual ha sido usado empíricamente desde hace mucho tiempo, en tratamientos contra infecciones producidas por algunos protozoarios como *Entamoeba histolytica*.

En el presente trabajo, se estudio el efecto de la Chaparrina sobre la actividad enzimática de la ADH con el objeto de establecer si la enzima puede ser un blanco intracelular de este compuesto.

Metodología.

La metodología empleada para medir por espectrofotometría la actividad enzimática de ADH fue descrita por Bergmayer (2). La actividad de ADH revelada en zimogramas de acuerdo al método de Nikolova y Ward (3).

Los estudios se realizaron utilizando las cepas: *Candida albicans*, un patógeno oportunista de humanos *Mucor circinelloides* (cepa YR-1) un importante hongo en estudios de dimorfismo y de biodegradación de hidrocarburos en

nuestro propio trabajo y *Fusarium oxysporum*, un patógeno del jitomate.

Resultados y discusión.

La estructura química de la Chaparrina, incluye varios grupos hidroxilo (-OH), lo que la hace un potencial sustrato o inhibidor de las ADHs. En el primer caso, funcionando como un sustrato el cual podría ser transformado en un “veneno” intracelular y en el segundo, actuando directamente sobre la actividad de la enzima. Cualquiera que fuera el caso, el resultado final sería el detenimiento del crecimiento anaeróbico de los hongos, impidiendo así la infestación de tejidos.

En el presente estudio, para realizar las pruebas se utilizaron extractos libres de células de diferentes hongos y dos clases de Chaparrina, una infusión preparada por nosotros mismos, y una preparación comercial. En todos los casos, se estableció un proceso de inhibición de la actividad enzimática de la ADH por la presencia de la Chaparrina, en estudios cinéticos, se logro establecer que el modelo de inhibición presentado por el compuesto era del tipo de inhibición competitiva, lo que corrobora la hipótesis de que el compuesto pueda servir como sustrato, pero no descarta su papel como inhibidor. Se probó también el efecto de la presencia del compuesto en el desarrollo anaeróbico de los hongos, y en todos los casos el crecimiento se vio afectado negativamente, corroborando que, afecta a la ADH indispensable para el desarrollo anaeróbico de los hongos.

Conclusiones.

El compuesto denominado Chaparrina, es un inhibidor competitivo de la(s) ADH's presentes en extractos libres de células de algunos hongos patógenos tanto para el hombre, como para plantas, impidiendo así su desarrollo anaeróbico.

Bibliografía.

1. Bartnicki-García, S. and Nickerson, W. J. (1962). Nutrition growth and morphogenesis. *J. Bacterial.* vol (84): 841-858.
2. Bergmayer, H. U. (1983) *In: Bergmayer H U (ed) Methods of enzymatic analysis* , vol 11 3rd ed. Verlag Chemie, Weinheim. P.139.
3. Nikolova, P. and Ward O. P. (1991) Production of L-phenylacetylcarbinol by biotransformation: product and by-product formation and activities of the key enzymes in wild-type and ADH isoenzyme mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. *Biotech Bioeng.* Vol (20): 493-498.

