

Tirosinaza

La tirosinasa también conocida como fenol oxidasa, es una enzima que contiene cobre y cataliza una reacción de oxidación de fenoles similar a la de la peroxidasa. Esta enzima está ampliamente distribuida en la naturaleza. La tirosinasa cataliza dos reacciones principales. La primera reacción es la hidroxilación de monofenoles, que da lugar a o -difenoles, a menudo conocidos como monofenolasa o cresolasa. La segunda reacción es la oxidación de o -difenoles a o- quinonas, a menudo denominadas o -difenolasa o catecolasa. En ambas reacciones de oxidación, el oxígeno se utiliza como oxidante.

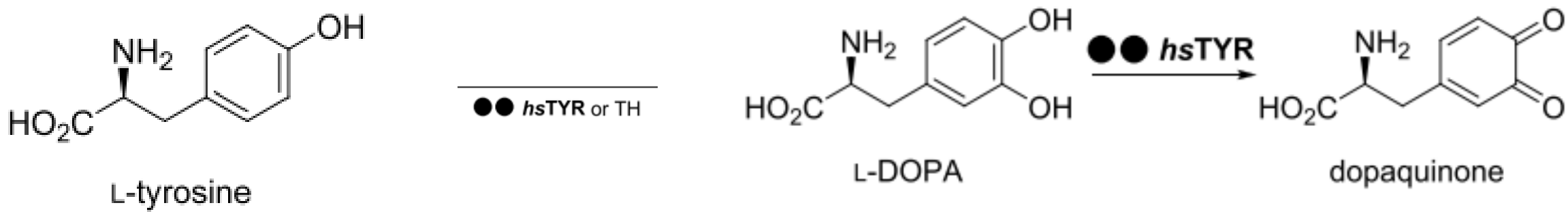
1. L-Tirosina → L-DOPA (monofenolasa),
2. L-DOPA → Dopaquinona (difenolasa).

CARACTERISTICAS

Estructuralmente, la tirosinasa consta de dos átomos de cobre por molécula, situados en el sitio activo, donde tiene lugar la actividad catalítica de la enzima. La enzima sufre un complejo proceso de activación, que implica la inserción de iones de cobre en su estructura para facilitar sus funciones enzimáticas.

Ctaaliza la reaccion:

L-tyrosine + O2 = L-dopaquinone + H2O (primer paso)



Los inhibidores de tirosinasa pueden funcionar de varias formas:

Competitivo: se une al sitio activo compitiendo con la tirosina

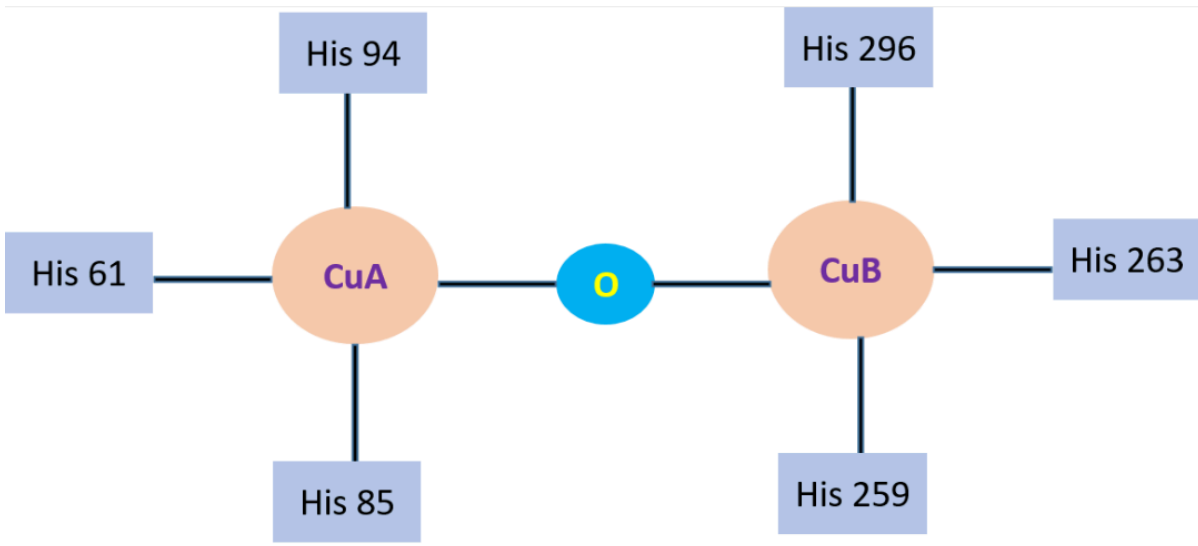
No competitivo: se une a otro sitio, pero altera la conformación del activo

Quelantes de Cu²⁺: se unen a los iones cobre, inactivando la función

Irreversibles: forman un enlace covalente con el sitio o bloquean de forma permanente

Los mas comunes son los competitivos y los quelantes de cobre!

SITIO ACTIVO



★ Bibliografia

- [1] Roulier, B., Pérès, B., & Haudecoeur, R. (2020). Advances in the design of genuine human tyrosinase inhibitors for targeting melanogenesis and related pigmentations. *Journal of Medicinal Chemistry, 63*(22), 13428–13443. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00994>

- [2] Casañola-Martín, G. M., Marrero-Ponce, Y., Le-Thi-Thu, H., Khan, M. T. H., Torrens, F., Rescigno, A., & Abad, C. (2013). La enzima tirosinasa: 2. Inhibidores de origen natural y sintético. *Afinidad*, *LXX*(564), 267–275.

- [3] Masum, M. N., Yamauchi, K., & Mitsunaga, T. (2019). Tyrosinase inhibitors from natural and synthetic sources as skin-lightening agents. *Reviews in Agricultural Science, 7*, 41–58. <https://doi.org/10.7831/ras.7.41>

INHIBIDORES:

Un grupo importante de inhibidores del pardeamiento esta constituido por compuestos análogos estructuralmente con sustratos fenólicos. Estos muestran generalmente una inhibición competitiva por estos sustratos, aunque tal inhibición puede variar dependiendo del tipo de enzima y el sustrato utilizado.

Muchos inhibidores exitosos tienen grupos fenólicos, catecólicos o carbonílicos → pueden interactuar con el centro metálico o bloquear el acceso al sustrato.

PROPIEDADES QUIMICAS

- Peso Molecular: aprox 67kDa

- 529 aminoacidos

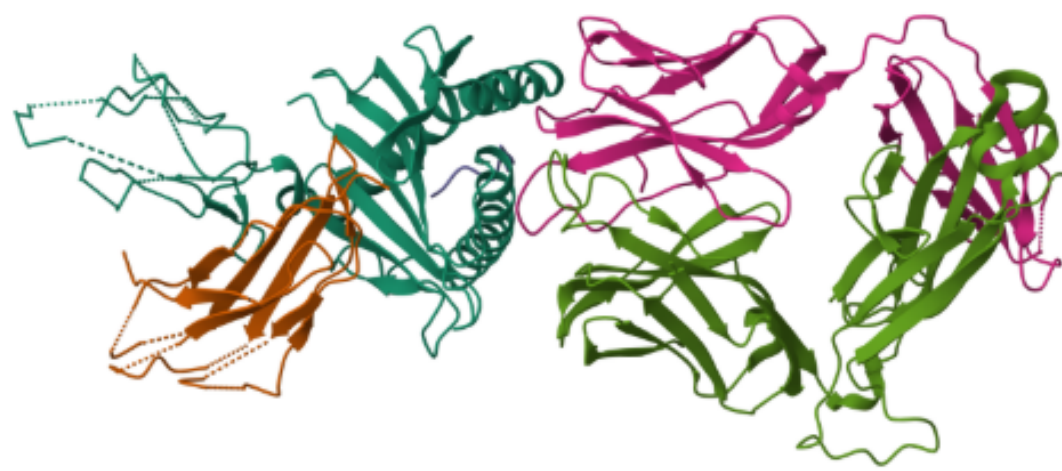
- Glicoproteína de ~67 kDa, con 6–7 sitios de N-glicosilación.

- Sitio activo con 2 centros de cobre coordinados por 6 residuos de histidinas.

Histidinas:
H180, H202, H211, H363, H367, H390
(Depende de con cual estemos trabajando)

PDB STRUCTURE:

Esta la tiroina y un comlejo de inmunoglobulinas (porque los ensayos se hicieron en inmunología)



Propiedades fisicoquímicas deseables

LogP 1–3 Buena absorción cutánea

Peso molecular (MW) < 500 Da (ideal < 350 para piel)

PSA (Superficie polar) < 90 Å² Alta PSA reduce permeabilidad cutánea

Nº de HBA / HBD---> HBA < 10, HBD < 5

Presencia de subestructuras fenólicas o catecólicas (como el ácido kójico).

Compuestos no reactivos que no generen radicales libres en presencia de cobre.

IC₅₀ = concentración necesaria para inhibir el 50% de la actividad enzimática.

Un IC₅₀ bajo (por ej. < 1 µM) = compuesto potente.