

descarboxilasa de L-aminoácido aromático – aromatic L-amino acid decarboxylase

Authored by
memjavad

October 29, 2025

RECOMMENDED CITATION

memjavad (2025). *descarboxilasa de L-aminoácido aromático – aromatic L-amino acid decarboxylase*. Spanish Psychological Databases. Retrieved from <https://spanish.arabpsychology.com/?p=2086>

Descarboxilasa de L-aminoácidos Aromáticos (AADC)

Campo(s) Disciplinario(s) Principal(es): Bioquímica, Neurobiología, Farmacología

1. Definición Central

La **descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos** (AADC), también conocida como descarboxilasa de DOPA (DDC), es una enzima citosólica crucial clasificada bajo el número EC 4.1.1.28. Su función primordial es catalizar la reacción de descarboxilación, que implica la eliminación de un grupo carboxilo de varios L-aminoácidos aromáticos, transformándolos directamente en sus correspondientes aminas biógenas. Este proceso bioquímico es absolutamente fundamental para la vida de los mamíferos, ya que constituye la etapa final en la biosíntesis de neurotransmisores monoamínicos esenciales, como la **dopamina** y la **serotonina** (5-hidroxitriptamina). La AADC exhibe una notable promiscuidad de sustrato, lo que significa que puede actuar sobre múltiples precursores, incluyendo la L-DOPA (3,4-dihidroxifenilalanina) para producir dopamina, y el 5-hidroxitriptófano (5-HTP) para producir serotonina. Esta versatilidad subraya su importancia central no solo en el sistema nervioso central (SNC), sino también en los sistemas periféricos, donde contribuye a la regulación de funciones vitales.

Bioquímicamente, la AADC es una enzima dependiente del cofactor **piridoxal-5-fosfato** (PLP), una forma activa de la vitamina B6. La necesidad de PLP es característica de las descarboxilasas de aminoácidos, ya que este cofactor es indispensable para estabilizar los intermediarios de la reacción y facilitar el clivaje del enlace C-C, liberando dióxido de carbono (CO₂). La reacción catalizada por la AADC es irreversible y representa un punto de control significativo en la velocidad de producción de los neurotransmisores. La eficiencia y la localización tisular de esta enzima determinan la disponibilidad local de las monoaminas, influenciando directamente procesos como el estado de ánimo, el movimiento, la regulación cardiovascular y la función renal. Por lo tanto, cualquier alteración en la función de la AADC, ya sea por inhibición farmacológica o por defectos genéticos, tiene profundas implicaciones fisiológicas y clínicas, convirtiéndola en un objetivo clave en la investigación neurofarmacológica.

La presencia de la AADC no se restringe únicamente a las neuronas catecolaminérgicas y serotoninérgicas del cerebro; también se encuentra abundantemente en tejidos periféricos, como el riñón, el hígado y el tracto gastrointestinal. En estos órganos periféricos, la función de la AADC es crucial para el metabolismo de aminoácidos y la desintoxicación. Sin embargo, su actividad periférica puede ser un obstáculo terapéutico, especialmente en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, donde la L-DOPA administrada oralmente debe cruzar la barrera hematoencefálica antes de ser convertida en dopamina. La conversión prematura en la periferia reduce la disponibilidad del fármaco en el cerebro y aumenta los efectos secundarios sistémicos, lo que ha llevado al desarrollo estratégico de inhibidores periféricos específicos de la AADC.

2. Nomenclatura y Clasificación

La nomenclatura de la descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos ha generado cierta confusión histórica debido a su amplia especificidad de sustrato. Oficialmente, la Unión Internacional de Bioquímica y Biología Molecular (IUBMB) la clasifica como AADC (Aromatic L-amino acid decarboxylase) bajo el número de clasificación **EC 4.1.1.28**. Este número indica que es una liasa (4), específicamente una carboxi-liasa (4.1.1), que actúa sobre grupos carboxilo. No obstante, el nombre alternativo de **descarboxilasa de DOPA** (DDC) es quizás el más común en la literatura clínica y farmacológica, reflejando su papel históricamente más estudiado en la conversión de L-DOPA a dopamina, un paso esencial en la vía de las catecolaminas. Es fundamental reconocer que AADC y DDC se refieren a la misma entidad enzimática en humanos y muchos otros mamíferos.

La razón de esta doble nomenclatura se remonta a los primeros estudios de las vías metabólicas de los aminoácidos. Inicialmente, se creía que existían enzimas separadas para la descarboxilación de L-DOPA y la descarboxilación de 5-HTP. Sin embargo, la investigación subsiguiente, particularmente en las décadas de 1960 y 1970, demostró que una sola enzima purificada era capaz de catalizar ambas reacciones con alta eficiencia. Este hallazgo consolidó la identidad de la AADC como una enzima con especificidad amplia para aminoácidos aromáticos que poseen un grupo hidroxilo o un grupo indólico en el anillo aromático. Esta capacidad de procesar múltiples sustratos biológicamente relevantes distingue a la AADC de otras descarboxilasas de aminoácidos más específicas, como la descarboxilasa de glutamato (GAD).

Desde una perspectiva genética, el gen que codifica la AADC en humanos se localiza en el cromosoma 7. Este gen es altamente conservado evolutivamente, destacando la importancia fundamental de la función de AADC en la regulación del sistema nervioso en diversas especies. La correcta clasificación y nomenclatura son vitales no solo para la investigación básica, sino también para el desarrollo de fármacos, ya que aseguran que los estudios sobre inhibidores o activadores apunten con precisión a la enzima deseada. La comprensión de su clasificación como una liasa dependiente de PLP también guía la investigación sobre su estructura tridimensional y los mecanismos de unión al sustrato.

3. Estructura y Mecanismo de Acción

La enzima AADC existe funcionalmente como un **homodímero**, compuesto por dos subunidades idénticas que interactúan para formar la estructura proteica activa. Cada subunidad contiene un sitio activo donde se une el cofactor esencial: el piridoxal-5-fosfato (PLP). La unión del PLP es covalente y se produce a través de un enlace de base de Schiff con un residuo de lisina específico dentro del sitio activo. Esta asociación es crítica; sin el PLP, la enzima es catalíticamente inactiva. La estructura tridimensional de la AADC ha sido resuelta mediante cristalografía de rayos X,

revelando dominios bien definidos que facilitan la interacción con el sustrato y la estabilización del intermediario catalítico.

El mecanismo catalítico de la descarboxilación mediada por AADC es un ejemplo clásico de la química dependiente del PLP. El proceso inicia con la unión del aminoácido aromático (por ejemplo, L-DOPA) al sitio activo. A continuación, el grupo amino del sustrato desplaza el grupo amino de la lisina, formando una nueva base de Schiff entre el sustrato y el PLP. Esta estructura, conocida como el intermediario de la aldimina, es crucial porque el anillo de piridina del PLP actúa como un sumidero de electrones, deslocalizando la densidad electrónica lejos del grupo carboxilo que se va a eliminar. Esta deslocalización debilita el enlace C α -carboxilo, permitiendo que se rompa espontáneamente y se libere una molécula de CO₂.

Tras la liberación del dióxido de carbono, el intermediario resultante es una quinonoide, que rápidamente acepta un protón en el carbono α . Esto da lugar a otra base de Schiff, esta vez con la amina biógena recién formada. Finalmente, la hidrólisis de esta base de Schiff libera el producto final (dopamina o serotonina) y regenera el PLP unido a la lisina original, dejando el sitio activo listo para un nuevo ciclo catalítico. La alta eficiencia de la AADC se debe a la optimización de este mecanismo, que asegura una velocidad de reacción rápida y específica en condiciones fisiológicas. La comprensión detallada de este mecanismo ha sido fundamental para diseñar inhibidores que imitan la estructura del sustrato o que secuestran el cofactor PLP.

4. Rol Biológico en la Síntesis de Neurotransmisores

El rol biológico de la AADC es indispensable para la homeostasis del sistema nervioso, ya que es el punto de convergencia final en la producción de los principales neurotransmisores monoamínicos. En la vía catecolaminérgica, la AADC actúa inmediatamente después de la tirosina hidroxilasa (TH), que convierte la tirosina en L-DOPA. La AADC toma la **L-DOPA** y la transforma en **dopamina**. Este paso es el único que produce dopamina endógenamente, un neurotransmisor esencial que regula funciones motoras, cognitivas, de recompensa y endocrinas. En regiones cerebrales como la sustancia negra y el área tegmental ventral, la actividad de la AADC es crítica para mantener las reservas de dopamina necesarias para la señalización nigroestriatal y mesolímbica.

Paralelamente, en la vía serotoninérgica, la AADC desempeña un papel idéntico, actuando sobre el precursor **5-hidroxitriptófano (5-HTP)**, que es el producto de la hidroxilación del triptófano. La descarboxilación de 5-HTP produce **serotonina (5-HT)**. La serotonina, sintetizada principalmente en los núcleos del rafe del tronco encefálico, es vital para la modulación del estado de ánimo, el sueño, el apetito y el comportamiento social. La capacidad de la AADC de servir a ambas vías--catecolaminérgica e indolaminérgica--simultáneamente, destaca su posición como un cuello de botella regulatorio compartido en la síntesis de neurotransmisores que influyen en prácticamente

todos los aspectos del comportamiento y la fisiología.

Además de su papel en el SNC, la AADC es fundamental en la síntesis de aminas biógenas en la periferia. Por ejemplo, en las células enterocromafines del intestino, la AADC produce grandes cantidades de serotonina que actúan localmente para regular la motilidad intestinal. En el riñón, la dopamina producida por la AADC a partir de L-DOPA actúa como un regulador paracrino, promoviendo la natriuresis (excreción de sodio) y la diuresis, lo que ayuda a controlar la presión arterial. Esta ubicuidad y doble función (central y periférica) hacen que la AADC sea un objetivo farmacológico complejo y de alto impacto, donde la manipulación de su actividad debe considerar cuidadosamente los efectos sistémicos y locales.

5. Sustratos y Productos Fisiológicos

La característica más destacada de la descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos es su amplia especificidad de sustrato, que le permite procesar una gama de aminoácidos aromáticos que comparten una estructura básica similar. Los sustratos fisiológicos más importantes son, sin duda, la **L-DOPA** y el **5-hidroxitriptófano (5-HTP)**. La descarboxilación de L-DOPA produce dopamina, el precursor directo de la norepinefrina y la epinefrina (adrenalina) en las neuronas y la médula suprarrenal. La descarboxilación de 5-HTP resulta en serotonina. Estas dos reacciones representan la mayoría de la actividad fisiológica de la AADC.

Sustrato Principal 1: L-DOPA. Producto: **Dopamina**. Esta reacción es crucial para la función motora y cognitiva.

Sustrato Principal 2: 5-hidroxitriptófano (5-HTP). Producto: **Serotonina (5-HT)**. Fundamental para la modulación del estado de ánimo y el sueño.

Sustrato Secundario 1: L-Triptófano. Producto: **Triptamina**. Aunque la AADC puede descarboxilar el triptófano, esta vía es considerada menor en mamíferos en comparación con la vía 5-HTP/serotonina.

Sustrato Secundario 2: L-Tirosina. Producto: **Tiramina**. La descarboxilación de tirosina también puede ser catalizada por AADC, aunque la tirosina hidroxilasa es normalmente la enzima limitante.

La capacidad de la AADC para descarboxilar una variedad de aminoácidos aromáticos también tiene relevancia en la farmacología y la toxicología. Por ejemplo, la enzima puede actuar sobre análogos de aminoácidos exógenos o compuestos dietéticos, produciendo trazas de aminas que pueden tener actividad biológica. Esta falta de estricta especificidad es una ventaja evolutiva que permite a la enzima participar en múltiples vías metabólicas, pero también implica que la inhibición de la AADC afectará la producción de varios neurotransmisores simultáneamente. Este hecho es de gran importancia clínica, ya que la modulación de la AADC debe ser precisa para evitar desequilibrios en sistemas de señalización vitales.

6. Regulación e Inhibición

La actividad de la AADC está sujeta a una compleja regulación a nivel transcripcional, postraducciona y alostérico. La expresión génica de la AADC puede ser modulada por factores de crecimiento, hormonas y la actividad neuronal en sí misma, asegurando que los niveles de la enzima se ajusten a las demandas metabólicas de las células productoras de monoaminas. La regulación postraducciona, que incluye la fosforilación de la enzima, puede alterar su afinidad por el sustrato o su estabilidad, proporcionando un mecanismo rápido para ajustar la actividad catalítica en respuesta a señales intracelulares.

Sin embargo, el aspecto más estudiado de la regulación de la AADC es su inhibición farmacológica, que constituye una piedra angular en el tratamiento de la **enfermedad de Parkinson**. Los pacientes con Parkinson requieren el reemplazo del neurotransmisor dopamina, lo que se logra administrando su precursor, la L-DOPA. Si la L-DOPA se administra sola, la AADC periférica (principalmente en el hígado y los riñones) la convierte rápidamente en dopamina. Esta dopamina periférica no puede cruzar la barrera hematoencefálica, es ineficaz terapéuticamente y causa efectos secundarios graves, como náuseas y arritmias cardíacas.

Para contrarrestar este problema, la L-DOPA casi siempre se coadministra con un **inhibidor periférico de la AADC**. Los ejemplos más comunes de estos inhibidores son la **Carbidopa** y la **Benserazida**. Estos compuestos están diseñados para ser incapaces de cruzar la barrera hematoencefálica (BHE). Al inhibir selectivamente la AADC en la periferia, se reduce drásticamente el metabolismo de la L-DOPA fuera del cerebro, permitiendo que una mayor cantidad del precursor intacto alcance el SNC. Una vez que la L-DOPA cruza la BHE, la AADC cerebral (que no es inhibida por estos fármacos) la convierte eficazmente en dopamina, restaurando la función neurotransmisora. Este enfoque de inhibición selectiva es un ejemplo paradigmático de la farmacología dirigida en neurociencia.

7. Importancia Clínica y Farmacología

La importancia clínica de la AADC es doble: por un lado, es un objetivo terapéutico esencial en el manejo de enfermedades neurodegenerativas; por otro, los defectos genéticos en la propia enzima causan una enfermedad rara y devastadora. La aplicación farmacológica más significativa, como se mencionó, reside en la terapia de combinación para la **enfermedad de Parkinson**. La coadministración de L-DOPA con Carbidopa (comercializada en preparaciones como Sinemet) ha transformado el tratamiento de esta enfermedad, mejorando dramáticamente la calidad de vida de los pacientes al minimizar los efectos adversos periféricos y optimizar la llegada de dopamina al cerebro.

En el ámbito de la genética, la **Deficiencia de Descarboxilasa de L-aminoácidos Aromáticos**

(AADC-D) es un trastorno neurometabólico autosómico recesivo extremadamente raro. Esta condición es causada por mutaciones en el gen DDC que resultan en una actividad enzimática reducida o ausente. La deficiencia de AADC-D provoca una incapacidad grave para sintetizar dopamina, norepinefrina, epinefrina y serotonina. Los síntomas se manifiestan típicamente en la infancia temprana e incluyen hipotonía severa, retraso global del desarrollo, crisis oculogiras, movimientos anormales y disfunción autonómica. La enfermedad es a menudo mortal en la infancia si no se trata adecuadamente, y su diagnóstico requiere la medición de metabolitos de neurotransmisores en el líquido cefalorraquídeo.

Los avances recientes en el tratamiento de la AADC-D incluyen terapias génicas experimentales que buscan introducir una copia funcional del gen DDC directamente en el cerebro, particularmente en el putamen, mediante vectores virales. Estos enfoques prometen restaurar la actividad enzimática de forma localizada y sostenible, ofreciendo esperanza a una enfermedad que históricamente ha tenido opciones terapéuticas muy limitadas. Además, el estudio de la AADC y sus inhibidores también se extiende al tratamiento potencial de otras condiciones, como la hipertensión (a través de la modulación de la dopamina renal) y ciertos trastornos del estado de ánimo, dada su participación crítica en la síntesis de serotonina.

8. Descubrimiento Histórico e Investigación

El camino hacia el descubrimiento de la descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos comenzó en la primera mitad del siglo XX, impulsado por la necesidad de comprender las vías metabólicas que conducen a la formación de las catecolaminas. Los primeros indicios de una enzima capaz de descarboxilar DOPA surgieron en la década de 1930. Inicialmente, la investigación se centró en la conversión de DOPA a dopamina como un paso intermedio clave en la síntesis de adrenalina y noradrenalina, lo que llevó al nombre histórico de DOPA decarboxylase (DDC).

Un hito crucial en la comprensión de la AADC fue el trabajo realizado en las décadas de 1950 y 1960. Los investigadores se enfrentaron al desafío de la especificidad: ¿existían enzimas separadas para la DOPA y el 5-HTP? Experimentos de purificación enzimática demostraron, de manera concluyente, que una única proteína purificada de tejidos animales poseía la capacidad de descarboxilar ambos sustratos aromáticos con similar eficiencia. Este hallazgo consolidó la identidad unificada de la enzima y estableció el término más inclusivo de descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos. Este entendimiento fue vital para el desarrollo de la neurofarmacología moderna, ya que aclaró que la manipulación de esta enzima afectaría tanto a los sistemas dopaminérgicos como a los serotoninérgicos.

La investigación moderna se ha centrado en la elucidación de la estructura cristalográfica de la AADC, lo que ha permitido una comprensión atómica de cómo el PLP se une y cataliza la reacción. Estos estudios estructurales han sido esenciales para el diseño racional de nuevos

inhibidores con perfiles de especificidad mejorados. Además, la investigación actual continúa explorando la regulación de la AADC en diferentes tipos de células, especialmente en el contexto de la regeneración neuronal y la neuroinflamación, buscando formas de modular su actividad para combatir enfermedades neurodegenerativas más allá de la enfermedad de Parkinson.

9. Lecturas Adicionales

[Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency: A Review of Clinical Features, Diagnosis, and Management](#)

[UniProt Entry P20711 \(Aromatic-L-amino-acid decarboxylase\)](#)

[Wikipedia: Descarboxilasa de DOPA \(DDC\)](#)

ARABPSYCHOLOGY.COM