
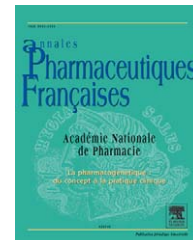




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



SÉANCE THÉMATIQUE : MÉTABOLISME DES XÉNOBIOTIQUES

Amine oxidases of the quinoproteins family: Their implication in the metabolic oxidation of xenobiotics[☆]

Amine-oxydases appartenant à la famille des quinoprotéines :
leur implication dans l'oxydation métabolique des xénobiotiques

M. LARGERON

UMR 8638, CNRS-université Paris Descartes, synthèse et structure de molécules d'intérêt pharmacologique, faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, 4, avenue de l'Observatoire, 75270 Paris cedex 06, France

Received 25 June 2010; accepted 13 October 2010
Available online 28 December 2010

KEYWORDS

Copper amine oxidase;
Oxidative metabolism;
Xenobiotics;
Toxicity;
Inhibitor;
Enzyme mimic

Summary Copper amine oxidases (CuAOs) are ubiquitous enzymes, which play a vital role in the physiology and pathology of mammals in controlling the metabolism of various primary monoamines, diamines and polyamines of endogenous or xenobiotic origin. CuAOs, which belong to the quinoproteins family, possess two cofactors: tightly bound Cu^{II} and a quinone residue, which catalyzes the oxidative deamination of primary amines with concomitant production of aldehyde, ammonia and hydrogen peroxide through a "ping-pong" mechanism. Interest in human enzymes of the CuAOs class has increased in recent years driven by the discovery that the human vascular adhesion protein-1 (VAP-1), which regulates leucocyte trafficking and glucose transport, is a CuAO enzyme. The activities of CuAOs are increased in various human disorders such as diabetes, Alzheimer's disease and many inflammation-associated diseases leading to the overproduction of toxic metabolites, especially hydrogen peroxide and aldehyde compounds. As most consequences are pathological, effective and selective inhibitors of CuAOs should be of great interest as therapeutic agents. Nevertheless, the utilization of CuAOs to generate enzymatic toxic products into cancer cells for selective in situ killing, deserves to be considered in cancer therapy. This paper briefly highlights recent progress in the study of physiological, pathological and molecular aspects of CuAOs in mammals. Furthermore, a small

[☆] Communication présentée à l'Académie nationale de pharmacie lors de la séance thématique du 19 mai 2010 « Importance de l'oxydation métabolique des médicaments et autres xénobiotiques : développements récents ».

E-mail address: martine.largeron@parisdescartes.fr

molecule, that mimics the metabolic activity of CuAOs toward endogenous and exogenous amines, is described because it could be used as a surrogate of enzymes for a preliminary screening of potential inhibitors of CuAO enzymes.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

MOTS CLÉS

Amine-oxydase à cuivre ;
Métabolisme oxydatif ;
Xénobiotiques ;
Toxicité ;
Inhibiteur ;
Mime d'enzyme

Résumé Les enzymes amine-oxydase à cuivre (CuAOs) sont des enzymes ubiquitaires qui jouent un rôle essentiel chez les mammifères, tant au plan physiologique que pathologique, puisqu'elles contrôlent le métabolisme de diverses monoamines primaires, diamines et polyamines, d'origine endogène ou exogène. Les CuAOs, qui appartiennent à la famille des quinoprotéines, possèdent deux cofacteurs : un ion cuivrique et un résidu quinonique qui catalyse la désamination oxydante des amines primaires, avec production concomitante d'aldéhydes, ammoniac et peroxyde d'hydrogène au travers d'un mécanisme « ping-pong ». Récemment, un intérêt particulier a été porté à la famille des CuAOs humaines depuis la découverte de leur identité avec la protéine d'adhésion vasculaire humaine (VAP-1), qui joue un rôle régulateur dans la circulation des leucocytes et l'assimilation du glucose. Dans de nombreuses pathologies telles que le diabète, la maladie d'Alzheimer et les maladies inflammatoires, l'activité des CuAOs est accrue et conduit à une surproduction de métabolites toxiques, en particulier de peroxyde d'hydrogène et d'aldéhydes. Comme la plupart des conséquences sont pathologiques, la recherche d'inhibiteurs efficaces et sélectifs des CuAOs présente un intérêt en thérapeutique. Néanmoins, l'utilisation des CuAOs pour générer des produits toxiques, peroxyde d'hydrogène et aldéhydes, à l'intérieur des cellules cancéreuses, ouvre de nouvelles perspectives en thérapie anticancéreuse. Cet article décrit brièvement les progrès récemment réalisés dans la connaissance de la physiologie, de la pathologie et des mécanismes moléculaires des CuAOs chez les mammifères. De plus, une petite molécule qui mime l'activité métabolique des CuAOs envers les amines primaires, endogènes et exogènes, est présentée. Elle pourrait en effet être utilisée pour sélectionner de nouveaux inhibiteurs d'enzymes CuAO.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Abbreviations

CuAO	copper amine oxidase
VAP-1	vascular adhesion protein-1
AO	amine oxidase
MAO	monoamine oxidase
SSAO	semicarbazide-sensitive amine oxidase
PAO	polyamine oxidase
FAD	flavine adenine dinucleotide
DAO	diamine oxidase
LO	lysyl oxidase
TPQ	topaquinone
LTQ	lysine tyrosylquinone
ROS	reactive oxygen species
PrAO	primary amine oxidase
AGE	advanced-glycation end product
BSAO	bovine serum amine oxidase
IUBMB	International Union of Biochemistry and Molecular Biology

Introduction

The implication of AOs in the oxidative metabolism of xenobiotic amines in humans has been largely neglected in the past [1], exclusive of studies concerning the metabolism of xenobiotics by mitochondrial MAOs A and B, since these enzymes have been considered for a long time as targets for inhibition [2]. Interestingly, when MAO A and MAO B activities were completely blocked by an irreversible inhibitor,

an enzymatic activity able to selectively oxidize primary amines remained in mammalian tissues [3–5]. The sensitivity of these novel enzymes to inhibition by semicarbazide led to refer them as SSAOs. Then, the superfamily of AOs was divided into two main categories: one class, which encompasses MAOs (A and B) (EC 1.4.3.4) and PAOs, is characterized by the presence of FAD as the redox cofactor (Fig. 1) [6,7]. The second class is represented by CuAO enzymes, which possess tightly bound Cu^{II} and a quinone

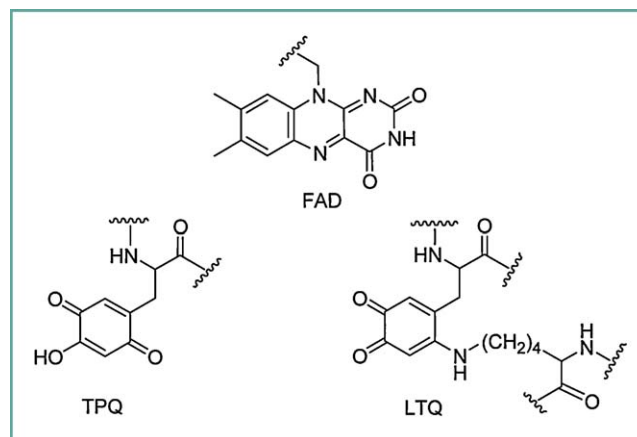


Figure 1. Chemical structures of flavine adenine dinucleotide (FAD), topaquinone (TPQ) and lysine tyrosylquinone (LTQ) redox cofactors.
Structure chimique des cofacteurs redox, flavine adenine dinucléotide (FAD), topaquine (TPQ) et lysine tyrosylquinone (LTQ).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2478358>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2478358>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)