

20



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

CALCULOS SEMIEMPIRICOS SOBRE LA TEORIA
ELECTRONICA DEL CANCER DE SZENT-GYORGYI

T E S I S

Que para obtener el título de:

Q U I M I C O

P r e s e n t a :

MIRNA ROSA ESTRADA YAÑEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CLAS TESIS 1979
ABO M. C. 113
FECHA _____
PREC _____
N° _____



JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE	GUILLERMO DEL CONDE PONTONES
VOCAL	RAFAEL CASTILLO BOCANEGRA
SECRETARIO	ANDONI GARRITZ RUIZ
1er. SUPLENTE	ALEJANDRO PISANTY BARUCH
2do. SUPLENTE	MIGUEL CASTRO MARTINEZ

Sitio donde se desarrolló el trabajo

DEPARTAMENTO DE QUIMICA TEORICA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE QUIMICA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Sustentante:

Mirna Rosa Estrada Yáñez

Mirna R. Estrada

Asesor del tema:

Guillermo del Conde Pontones

Guillermo del Conde Pontones

A mis padres, quienes nunca
perdieron la fé en mí y me
brindaron su apoyo para po-
der llegar hasta este momento
to.

A mis profesores

A familiares y amigos

AGRADECIMIENTOS

Deseo agradecer primeramente al Dr. Guillermo del Conde por haber aceptado dirigir este trabajo.

Asimismo deseo agradecer al Dr. Jaime Keller y al Dr. Andoní Garritz por haberme permitido trabajar en el departamento de Química Teórica.

Un agradecimiento especial a Guillermo Mendoza por sus sugerencias y ayuda en general.

A Alberto Cárdenas por su colaboración y a todos aquellos que de una u otra manera han intervenido en el desarrollo del presente trabajo.

CONTENIDO

	Pág.
I Introducción	1
1.1 Algunos aspectos de la teoría de Szent-Györgyi	2
1.2 Programa de trabajo	4
1.3 Metodología	6
II Desarrollo del trabajo y resultados	8
2.1 Comparación de afinidades electrónicas	9
2.2 Interacción glioxal-glicina	11
2.3 Interacción vitamina C-metilamina	21
2.4 Interacción vitamina C, glioxal y metilamina	26
(a) Interacción glioxal- vitamina C	26
(b) Interacción vitamina C-glioxal-metilamina	29
III Conclusiones	34
IV Referencias	37

I

INTRODUCCION

1.1 Algunos aspectos de la teoría de Szent-Györgyi.

Se han propuesto varios modelos para entender el problema del cáncer. Una excelente revisión está dada por Löwdin (1); Albert Szent-Györgyi ha propuesto un modelo especialmente interesante (2,3) en el que trata de explicar por qué las células normales no son cancerosas en lugar de tratar de contestar por qué las células normales se tornan cancerosas. Su enfoque sobre el cáncer es distinto al que se le ha dado siempre. La mayoría de las teorías están relacionadas con el "dogma genético" (mutaciones del DNA, mala lectura de la información genética, entrecruzamiento del material genético con el de un virus, etc.). Szent-Györgyi sale de este enfoque y sugiere que debe haber una señal química común en todas las células que sirve para tener control de la replicación celular, la cual falla en las moléculas cancerosas.

El mecanismo propuesto por Szent-Györgyi para que la replicación de las células en los tejidos sanos esté bajo control es el de la formación de complejos de transferencia de carga entre moléculasceptoras de electrones y las proteínas. Las moléculasceptoras de electrones (consideradas como reguladoras o freno de la división celular), extraerían un electrón del par libre del nitrógeno terminal desaturando la proteína y dándole características conductoras (3,4). La función de las moléculas freno estaría regulada por una conductividad por agujeros(1).

Los compuestos encontrados experimentalmente como freno para la replicación celular son los alfa dicarbonilos (5,6). Una evidencia de este hecho es que los dicarbonilos se encontraron en todos los tejidos estudiados excepto en el canceroso(5). Se ha observado que dichos compuestos actúan inhibiendo la síntesis

sis de proteínas a nivel ribosomal (7-9). Los alfa dicarbonilos tienen la característica de ser monoaceptores fuertes de electrones debido a la conjugación de las dobles ligaduras.

Como resultado de una serie de experimentos(5-6,10-12), Albert Szent-Györgyi propone al metil glioxal en particular como molécula freno. Sin embargo, El metilglioxal aparentemente es tóxico para el ser humano y además no es absorbido fácilmente en el cuerpo, por lo que no se puede suministrar en dosis para curar el cáncer.

Recientemente Pauling y Szent-Györgyi, entre otros, propusieron que la vitamina C tomada en grandes dosis puede prevenir o curar el cáncer (2,13-17).

El mecanismo de acción de la vitamina C sería el mismo que el del metil glioxal, es decir, la vitamina C formaría un complejo de transferencia de carga con las proteínas desaturándolas. Szent-Györgyi también sostiene basado en experimentos realizados por Gascoyne(18) que estos complejos pueden estabilizarse aún más por la presencia de oxígeno.

1.2 Programa de trabajo.

El presente trabajo agrupa una serie de estudios basados en la teoría electrónica del cáncer.

Debido al hecho de que la teoría de Szent-Györgyi está basada en las afinidades electrónicas de los compuestos, se vió la necesidad de hacer un estudio de las afinidades electrónicas de las moléculas que intervienen como aceptores de electrones. Debido a ello, la primera parte del trabajo lo constituye la comparación de las afinidades electrónicas del glioxal, del metilglioxal y de la vitamina C.

Otro punto básico en la teoría electrónica del cáncer lo constituye la interacción de los dicarbonilos con las proteínas, por lo cual se decidió estudiarla. Para ello se utilizó el glioxal (cis y trans) por ser el alfa dicarbonilo más sencillo y la glicina por ser el primer aminoácido y contener los dos extremos de una proteína, en particular el grupo amino, que es por donde Szent-Györgyi propone que la proteína interacciona con los aceptores de electrones.

Posteriormente se estudia la interacción de otro de los aceptores de electrones con otro modelo del grupo amino de una proteína: la vitamina C y la metilamina respectivamente. Las dos posiciones de la metilamina donde se obtuvo una mayor estabilidad, son utilizadas posteriormente para estudiar el efecto que tiene el glioxal con las estructuras obtenidas en esas posiciones.

Recientemente, Fedor obtuvo un producto formado a partir de glioxal y vitamina C que tiene la propiedad de curar el cáncer en ratones, al cual llamó oncostatina. La última parte de éste

trabajo es precisamente el estudio de la oncostatina. Primera - mente se calcula la estabilidad de la vitamina C con el glioxal en dos posiciones para conocer su estructura más estable, y finalmente se estudia su comportamiento con el grupo amino para lo que se utilizó nuevamente a la metilamina.

1.3 Metodología.

Las moléculas estudiadas se conservaron siempre en sus conformaciones conocidas de equilibrio (19), la vitamina C se calculó en una conformación similar a la reportada por Carlson et al(20). Por lo tanto la superficie de energía potencial se redujo al problema de dos cuerpos, teniendo 6 grados de libertad. Obviamente para obtener una superficie de energía potencial completa para este caso, se requiere de una cantidad formidable de tiempo de computadora. Por lo tanto los cálculos se restringieron solamente a aquellos puntos que eran potencialmente más interesantes.

Todos los cálculos semiempíricos se llevaron a cabo con un programa CNDO/2 (Complete Neglect of Differential Overlap), parametrizado por Højer y Meza (21), en la computadora Burroughs B6700 de la UNAM.

La aproximación CNDO se ha aplicado con buenos resultados para entender las interacciones entre moléculas y los resultados obtenidos dieron la tendencia correcta de la interacción, unos cuantos ejemplos se dan en las referencias 22-25; aunque los valores numéricos obtenidos pueden necesitar algún factor de corrección si se van a comparar con cálculos más precisos. Por lo tanto, se debe tener cuidado con los resultados ya que son más bien cualitativos.

La aproximación CNDO/2 se sabe que tiene la tendencia de formar anillos espúreos cuando dos átomos están muy juntos, por lo tanto, para los cálculos se utilizó la siguiente estrategia: se tomaron los radios de van der Waals de todos los átomos y no se acercó la segunda molécula a posiciones en las cuales sus átomos pudieran estar más cerca de éstos radios, de esta manera se evi

tó la formación de anillos. Si se acerca la segunda molécula a distancias menores que los radios de van der Waals, el método produce valores de energía muy bajos y transferencias de carga grandes.

II

DESARROLLO DEL TRABAJO

Y RESULTADOS

2.1 Comparación de afinidades electrónicas.

Como ya se dijo anteriormente, los alfa dicarbonilos tales como el glioxal y el metilglioxal, así como la vitamina C, juegan un papel muy importante en la teoría de Szent-Györgyi, ya que son los compuestos clave que se supone regulan la división celular. La propiedad de las moléculas que está involucrada es su afinidad electrónica, debido a ello es conveniente iniciar el estudio con una comparación entre la afinidad electrónica de la vitamina C, la del metilglioxal y la del glioxal. El interés en particular de calcular la afinidad electrónica del glioxal es el de conocer que tan bien podría representar al metilglioxal (compuesto que es propuesto en particular como molécula freno), con el fin de utilizarlo como modelo del metilglioxal en los cálculos teóricos.

La tabla 2.1 muestra el HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital), el LEMO (Lowest Empty Molecular Orbital) y la afinidad electrónica para las tres moléculas consideradas.

TABLA 2.1
COMPARACION DEL HOMO, LEMO Y LA AFINIDAD ELECTRONICA
(en eV) DEL GLIOXAL, METILGLIOXAL Y VITAMINA C.

	HOMO	LEMO	Afinidad electrónica
Glioxal	-9.10	5.16	4.25
Metilglioxal	-8.37	5.34	4.20
Vitamina C	-6.49	5.72	4.34

Se observó que la vitamina C tiene un potencial de ionización, de acuerdo al teorema de Koopmans (26), más bajo que el metilglioxal o el glioxal, mientras que el metilglioxal y el glioxal tienen aproximadamente el mismo valor.

Los valores del LEMO son casi iguales para las tres especies, lo mismo se aplica a las afinidades electrónicas; por lo tanto, se puede concluir que los tres pueden actuar igualmente bien como aceptores de electrones y que para los propósitos de potenciales de ionización y de afinidades electrónicas, el metilglioxal puede ser representado por el glioxal. Por supuesto que el metilglioxal podría tener efectos estéricos no presentes en el glioxal.

Es digno de mención que la diferencia de energía entre HOMO y LEMO de la vitamina C es la menor (~ 12 eV). Por lo tanto es la vitamina C la más fácil de excitar; sin embargo, la estimación aproximada de 12 eV requeridos para esta excitación sugiere que no tendrá lugar en el medio ambiente natural.

2.2 Interacción glioxal- glicina.

En la teoría electrónica del cáncer se propone que los dicarboni los interactúan con las proteínas para formar un complejo de transferencia de carga . Con el fin de dar alguna luz sobre la manera en que estos dos tipos de moléculas interaccionan, se estudió el sistema glioxal-glicina. Se utilizó el glioxal por ser el dicarb_onilo más simple, y la glicina por ser una molécula sencilla que cumple con la característica de poder representar los grupos terminales de una proteína. El sistema glioxal-glicina se estudió tanto con cis-glioxal como con trans-glioxal, porque es conveniente tener ambas superficies de energía potencial para poder comparar el efecto de dicha variación sobre la interacción con la glicina.

Primeramente se hicieron cálculos manteniendo tanto a la glicina como al cis-glioxal coplanares. La figura 2.2 muestra los puntos que se calcularon para el caso coplanar, i.e., con la glicina y el glioxal en el mismo plano, y con los átomos de oxígeno siempre apuntando hacia la glicina.

Los mínimos encontrados son los siguientes:

- (a) -3.33 kcal/mol
- (b) -1.59 "
- (c) -0.74 "
- (d) -2.94 "
- (e) -1.82 "

El mínimo absoluto encontrado (a) es de -3.33 kcal/mol, que representa una cierta unión entre las dos especies; además el hecho de que el mínimo se encuentre cerca del grupo amino sugiere claramente que se está frente a un sistema de puentes de hidróge-
no.

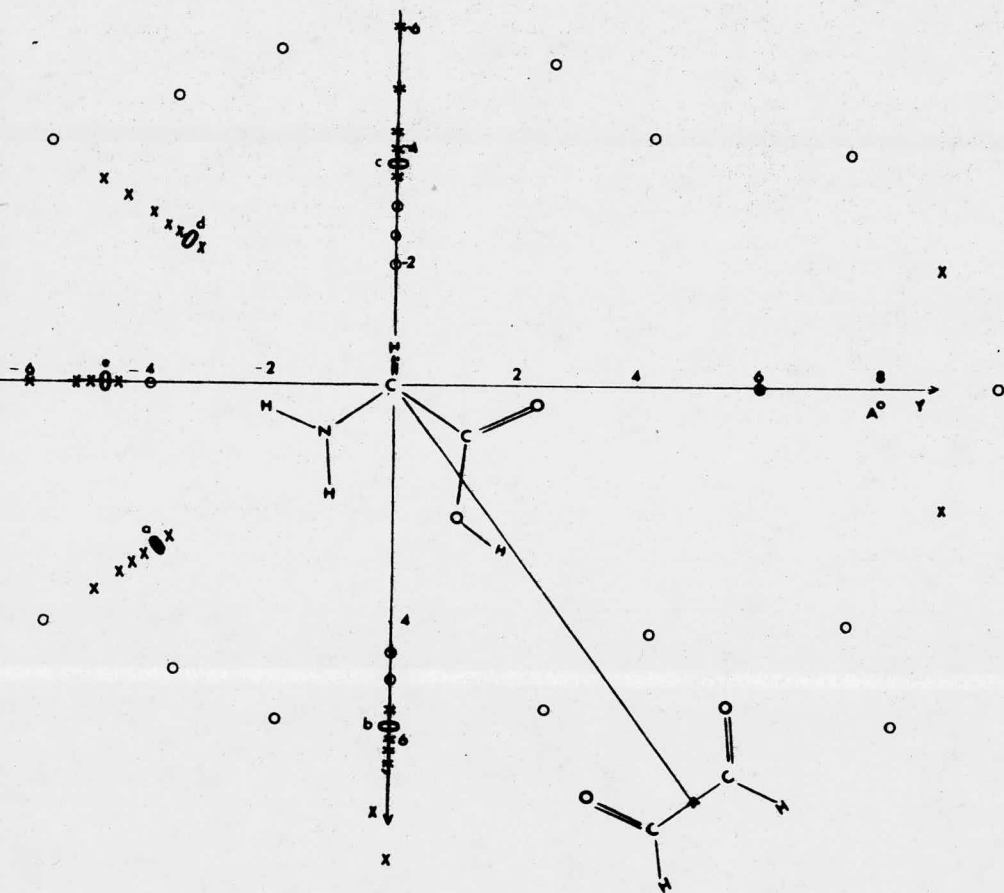
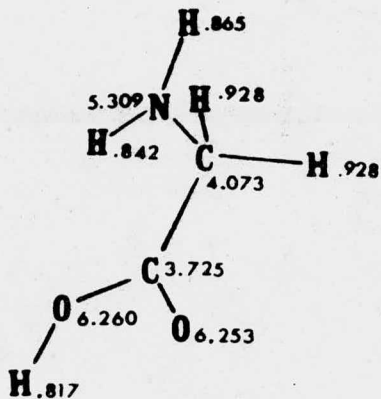
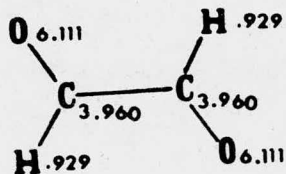


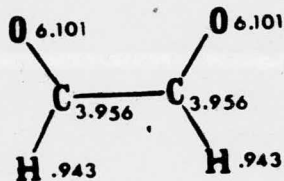
Figura 2.2 . Interacción cis-glioxal - glicina en el mismo plano. Los mínimos son: a -3.33; b -1.59; c -0.74; d -2.94; e -1.82 kcal/mol. (●)mínimo absoluto; (○) mínimos relativos (x) atractivos; (o) repulsivos.



(a)



(c)



(b)

Figura 2.3 . Densidades de electrones de valencia calculados con el método CNDO/2. (a) glicina, (b) cis-glioxal , (c) trans-glioxal.

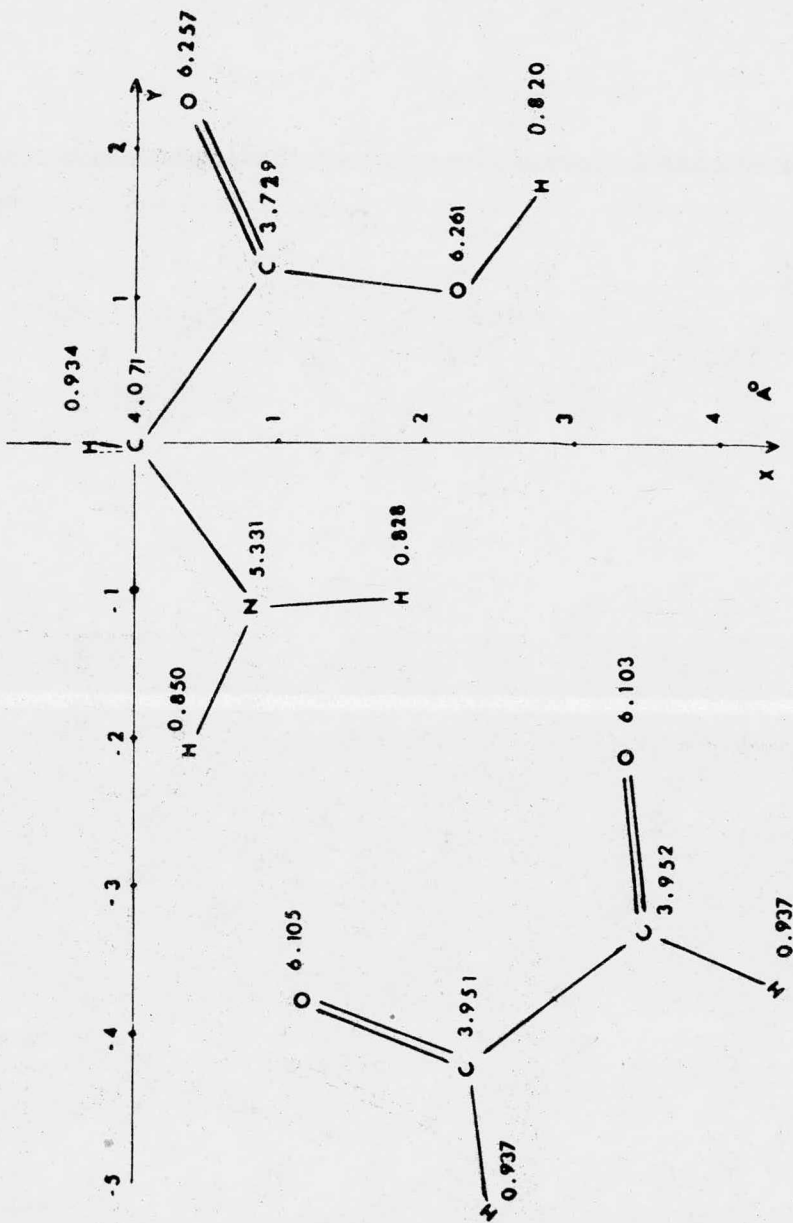


Figura 2.4 . Densidades de electrones de valencia y conformación del complejo de transferencia de carga entre la glicina y el *cis*-glicoxal.

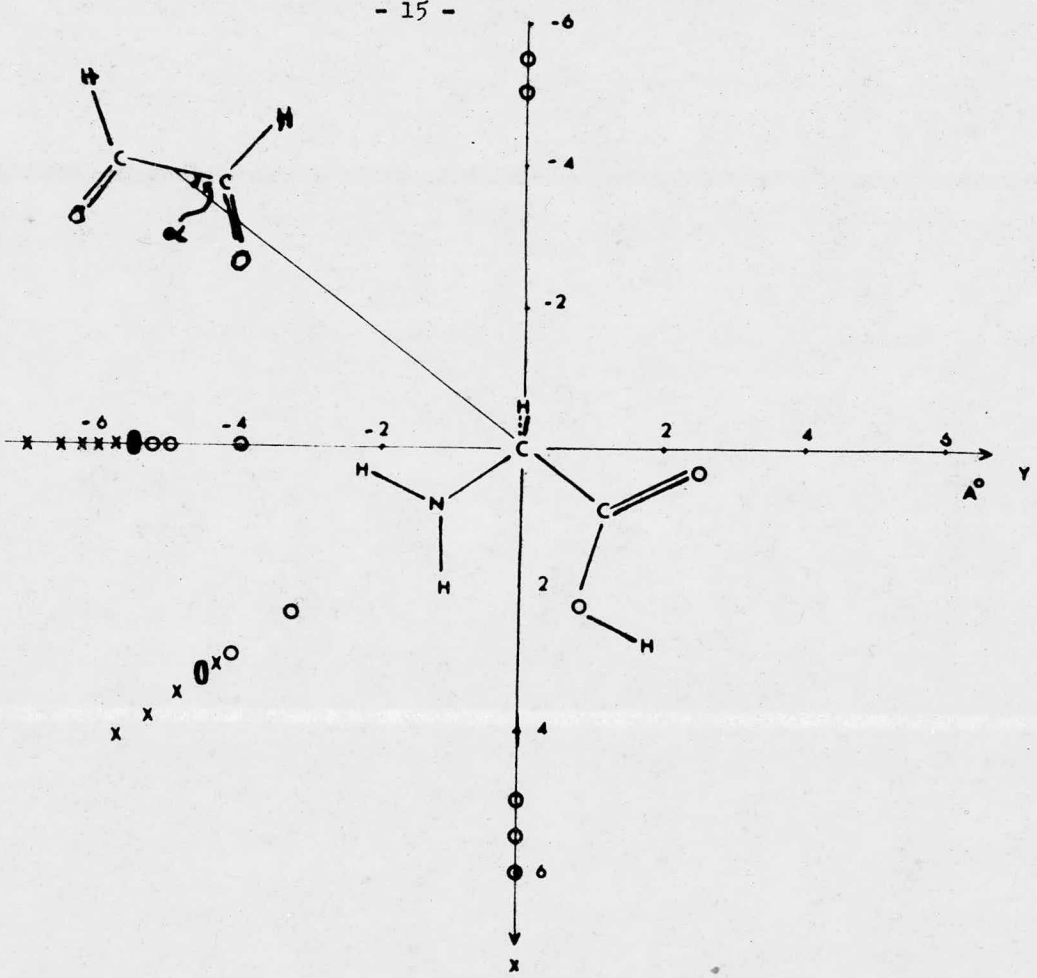


Figura 2.5 . Interacción cis-glioxal - glicina para $\alpha = 30^\circ$.
La estabilidad del complejo es -2.81 kcal/mol. (●) mínimo ab
soluto; (○) mínimo; (x) atractivo; (o) repulsivo.

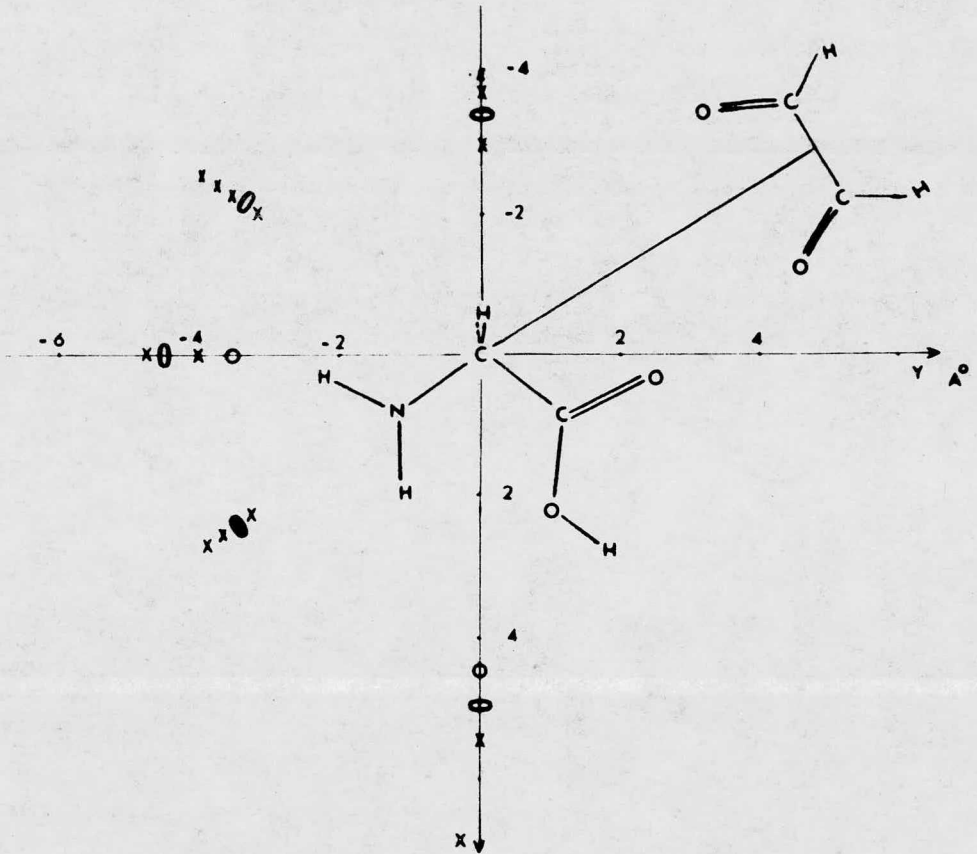


Figura 2.6 .Interacciones cis-glioxal - glicina. Glioxal situado a 1.5 \AA sobre el plano de la glicina.

La figura 2.2 muestra también que los puntos en los cuales el glioxal está situado frente al grupo carboxílico son estrictamente repulsivos, lo que no es muy sorprendente.

La figura 2.3 muestra las densidades de electrones de valencia de las moléculas aisladas; las del complejo molecular se muestran en la figura 2.4. Se encuentra una pequeña transferencia de carga (0.02 electrones) del glioxal a la glicina y se notan algunas diferencias en la distribución de carga del grupo amino (comparando la glicina aislada y el complejo). Su magnitud es del orden obtenido por Abdunur en sistemas relacionados (0.004, 0.04 electrones) (27).

Se calculó también parte de la superficie de energía potencial cuando el ángulo del vector que une el centro del enlace C-C del glioxal y el átomo de carbono del grupo CH_2 de la glicina era de 30° ; finalmente se obtuvo otra superficie de energía potencial similar a la mostrada en la figura 2.2, cuando el plano del glioxal se encontraba a 1.5° sobre el plano de la glicina.

Las dos porciones de superficies de energía potencial se muestran en las figuras 2.5 y 2.6 respectivamente. Se observa que los mínimos obtenidos en los cálculos son: -2.81 kcal/mol para la figura 2.5 y -2.05 kcal/mol para la figura 2.6. También se nota que están en la misma región que muestra la figura 2.2, y son más poco profundos que los encontrados previamente (ver fig. 2.4).

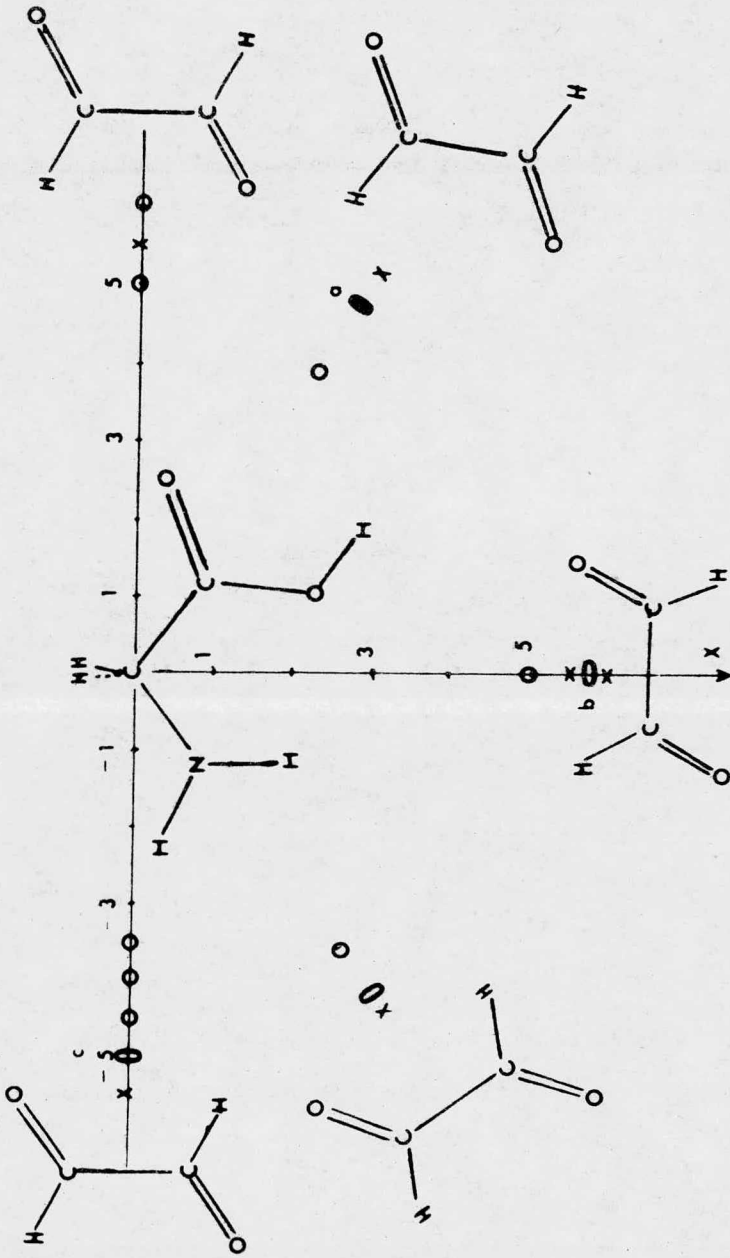


Figura 2.7 . Interacciones trans-glioxal - glicina, ambos en el mismo plano. Los mínimos son: a -3.91; b -0.99; c -0.33 kcal/mol. (o) mínimos; (x) atractivos; (o) repulsivos.

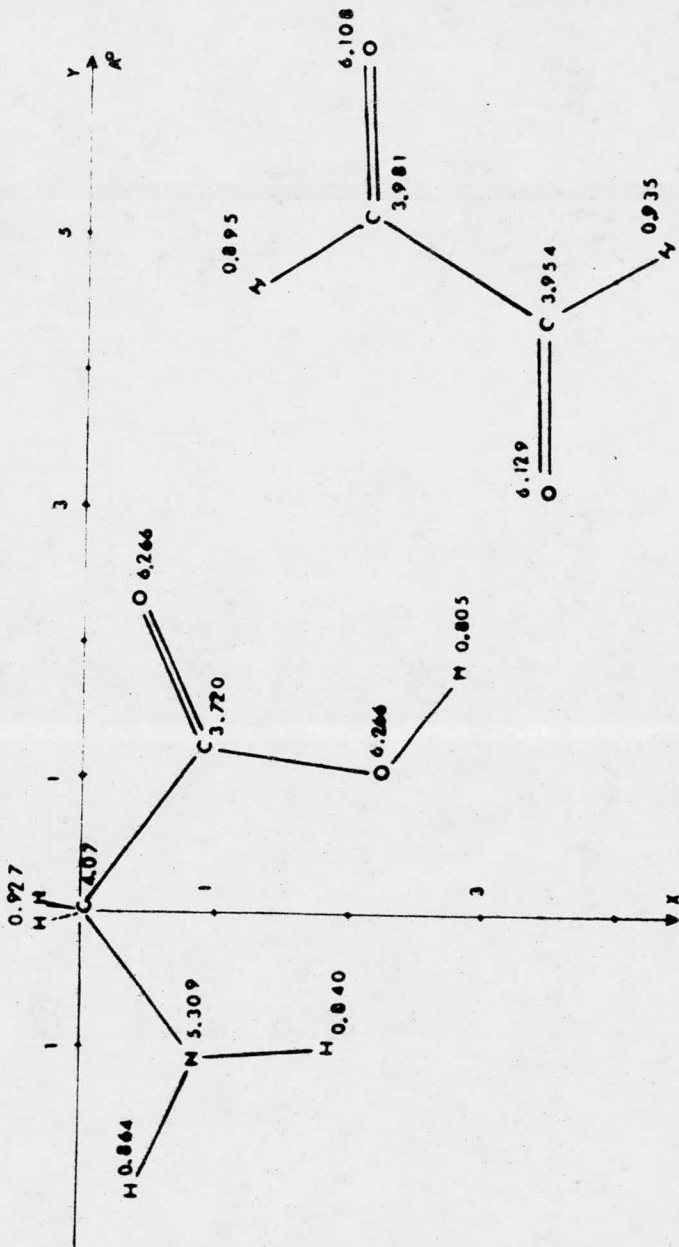


Figura 2.8 .Densidades de electrones de valencia y conformación del complejo de transferencia de carga entre el trans-glioxal y la glicina.

Es de especial interés el comparar al menos parte de la superficie de energía potencial de glicina y cis-glioxal con la superficie de glicina y el isómero trans. La figura 2.7 muestra la interacción entre el trans-glioxal y la glicina cuando ambas moléculas se mantienen en el mismo plano.

Los mínimos obtenidos son los siguientes:

(a) -3.91 kcal/mol

(b) -0.99 "

(c) -0.33 "

Es importante observar que ahora (al contrario que en el isómero cis) el mínimo absoluto encontrado está localizado cuando el glioxal se sitúa frente al extremo carboxílico, y de hecho es un poco más bajo que el obtenido para el isómero cis.

La figura 2.8 muestra la densidad de electrones de valencia de la conformación más estable. Es notorio que ahora el enlace puede deberse al hidrógeno del grupo carboxílico y al hidrógeno del glioxal que apunta hacia la glicina. La transferencia de carga es despreciable, lo cual es una situación poco común que puede ser debida a las características del grupo carboxílico.

Los resultados obtenidos en la interacción entre la glicina y el glioxal muestran que la acción del glioxal cis y trans es completamente diferente cuando se modelan los extremos carboxílico y amino de una proteína.

2.3 Interacción vitamina C - metilamina.

Es bien sabido que la vitamina C previene los síntomas del escorbuto y es útil en el funcionamiento y metabolismo de las glándulas endócrinas; también da protección a las mucosas y es indispensable para la formación de colágeno. Sin embargo, no son las anteriores todas las funciones que se le atribuyen. También se le hace intervenir en el cáncer como un compuesto que, administrado en grandes dosis, ayuda a curarlo o a prevenirlo (13-17). Se propone que su acción sea semejante a la de los alfa dicarbonilos: La vitamina C interaccionaría con el grupo amino terminal de las proteínas desaturándolas y convirtiéndolas en conductoras (18). Resulta interesante por lo tanto, examinar tal interacción para poder llegar a una mayor comprensión del fenómeno involucrado.

En el trabajo que se expone a continuación, se examinó en primer lugar la distribución de cargas atómicas del anión de la vitamina C con el fin de conocer cual parte de la molécula se debía tomar para continuar el estudio con la metilamina. De esta manera el estudio se restringió a la fracción de la molécula potencialmente interesante.

La figura 2.9 muestra las cargas atómicas totales según Mulliken del anión de la vitamina C cuando se le han sustraído aquellas de la especie neutra. Se observa que la mayor ganancia de electrones (cuando se va de vitamina C neutra a vitamina C negativa) se encuentra en el grupo carbonilo y en el doble enlace, sugiriendo que son las posiciones más adecuadas para formar un complejo de transferencia de carga.

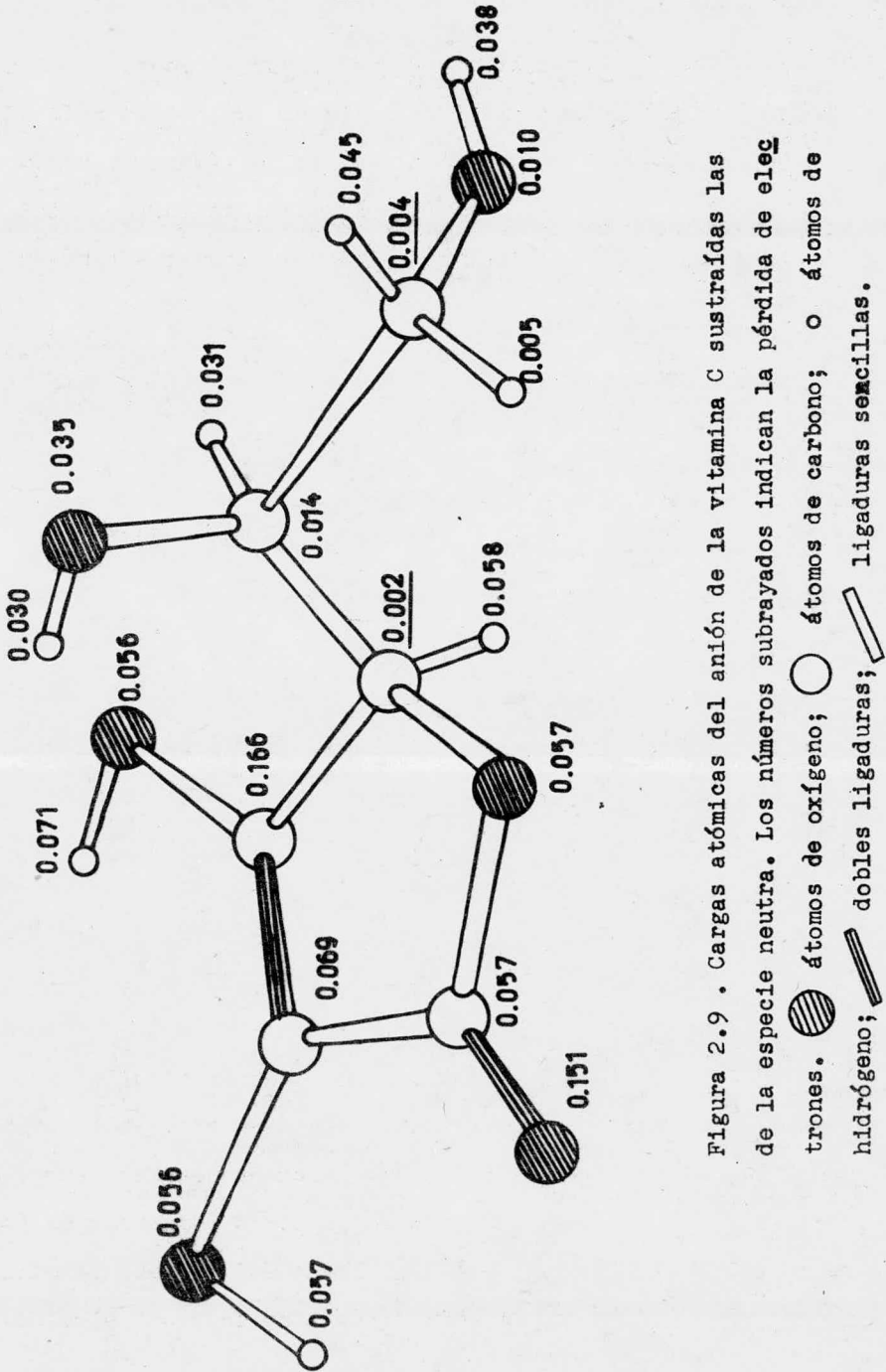







Figura 2.9 . Cargas atómicas del anión de la vitamina C sustraídas las de la especie neutra. Los números subrayados indican la pérdida de electrones.  átomos de oxígeno;  átomos de carbono;  átomos de hidrógeno;  dobles ligaduras;  ligaduras sencillas.

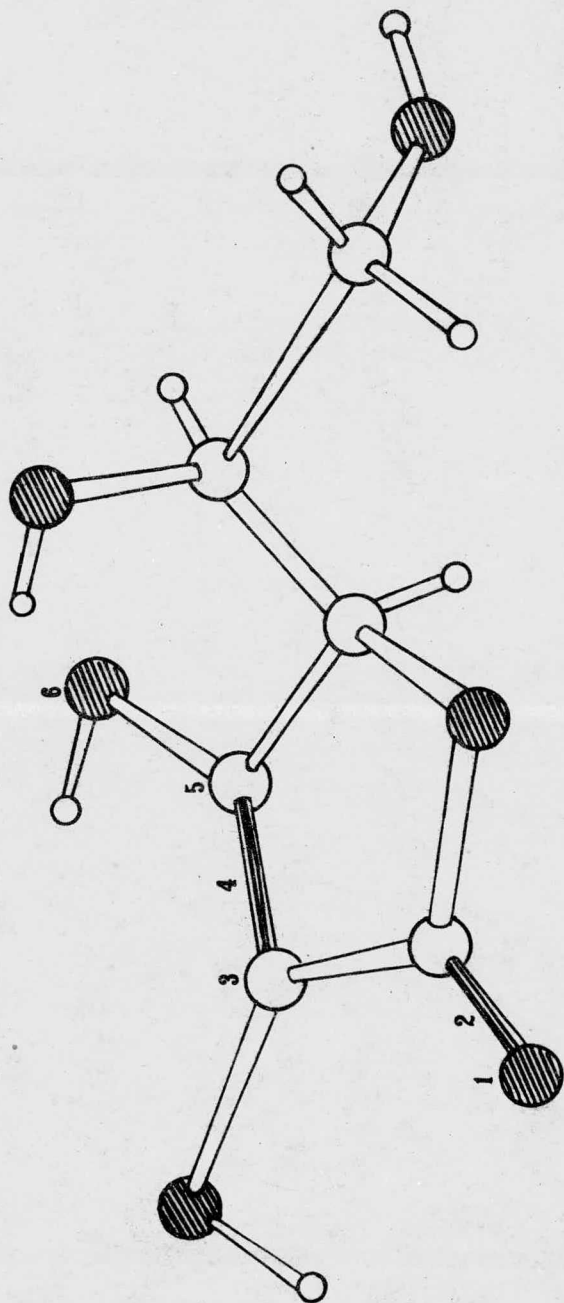


Figura 2.10 . Puntos en los que se estudió la interacción con la metilamina .

TABLA 2.11

I N T E R A C C I O N
VITAMINA C - METILAMINA

Lugar	Distancia* (Å ^o)	ΔE (kcal/mol)
1	3.0	-0.51
2	-	repulsivo
3	-	repulsivo
4	3.5	-0.02
5	3.5	-0.08
6	3.0	-0.41

* Distancia del lugar de la vitamina C al átomo de nitrógeno de la metilamina.

La figura 2.10 muestra, explícitamente, los puntos en los cuales se ha estudiado la interacción de la vitamina C con la metilamina. Los puntos se escogieron en base a las poblaciones que se muestran en la figura 2.9. Para todos los puntos la metilamina se aproximó perpendicularmente al plano del anillo. Debido a interacciones estéricas, en las posiciones 3 y 6 se aproximó la metilamina por debajo del plano del anillo, en tanto que en las posiciones 1 y 2, se aproximó por arriba del anillo.

La tabla 2.11 muestra la mínima energía de interacción para las posiciones de la 1 a la 6 (ver fig. 2.10), así como también la distancia entre el átomo de nitrógeno y el lugar de la vitamina C al que se aproximó la metilamina.

Se nota que hay una pequeña atracción de ~ 0.5 kcal/mol para las posiciones 1 y 6, y una atracción extremadamente débil de ~ 0.08 kcal/mol para las posiciones 4 y 5. En las posiciones 2 y 3 la interacción es estrictamente repulsiva.

Es interesante observar que las distancias a las cuales éstas interacciones aparecen son muy simétricas, en el sentido de que la distancia para las posiciones 1 y 6 (la interacción más fuerte) es de 3 \AA , mientras que para las posiciones 4 y 5 es de 3.5 \AA .

El análisis de población de Mulliken, para el complejo formado (en el punto más estable), muestra que no hay una transferencia de carga significativa (menos de un milielectrón).

El complejo formado entre el modelo de la proteína y la vitamina C está muy débilmente unido como para tener algún interés experimental. Esto sugiere que quizás haya otro factor que intervenga para estabilizar el sistema, como la presencia de oxígeno, lo cual no se ha tomado en cuenta en el estudio anterior.

2.4 Interacción vitamina C, glioxal y metilamina.

Como se vió en la sección 2.3, el complejo formado por vitamina C y metilamina no resultó ser muy estable. Esto condujo a analizar primeramente el comportamiento de la vitamina C frente al glioxal, partiendo del hecho ,encontrado por Fedor, de que estos dos compuestos en conjunto curan el cáncer en ratones. Ambos compuestos debían interaccionar entre sí de alguna manera, y una vez unidos así debían interaccionar con las proteínas. Partiendo de esta hipótesis se estudió primeramente el complejo de vitamina C con glioxal para ver qué forma era la más estable y así poder ver posteriormente su interacción con la proteína.

Para el estudio del complejo se puso el plano del glioxal en el mismo plano del anillo de la lactona de la vitamina C y se hicieron los cálculos en varios puntos (los más factibles), con el fin de encontrar la estructura más estable. Posteriormente se utilizó esta estructura para la interacción con la metilamina .

(a) Interacción glioxal-vitamina C.

En la figura 2.12 se muestra una fracción de la vitamina C, en donde R representa el resto de la molécula ($R = -\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$). Se estudió la interacción colocando el glioxal en las posiciones (1) y (2) (fig 2.12) . El glioxal se colocó de la manera en que se consideró más estable el sistema, tomando en cuenta la posible formación de puentes de hidrógeno. Se varió la distancia d, del centro del glioxal al punto medio de la distancia oxígeno-hidrógeno de la vitamina C para ambos casos. (ver fig 2.12).

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 2,13. En ella se encuentra tanto la distancia a la cual se hicieron los cálculos, como la energía de estabilización obtenida para cada caso.

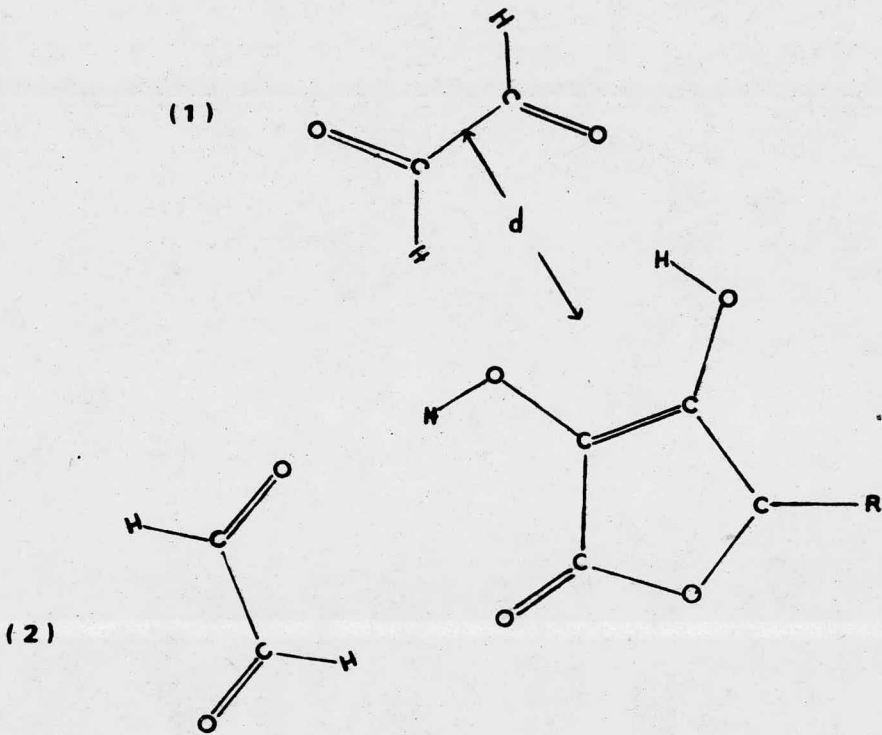


Figura 2.12 . Interacción glioal-vitamina C. Los mínimos son: (1) -4.88; (2) -3.84 kcal/mol .

TABLA 2.13

INTERACCION VITAMINA C - GLIOXAL

Posición 1

Distancia (A°)	ΔE (kcal/mol)
2.0	repulsivo
2.5	-4.88
3.0	-2.22
3.5	-0.83

Posición 2

Distancia (A°)	ΔE (kcal/mol)
2.5	-1.16
3.0	-3.84
3.5	-1.26
4.0	-0.52

En la posición (1) el mínimo de energía se encuentra a 2.5 \AA° y es bastante grande (aprox. 5 kcal/mol), en la posición (2) el mínimo se encuentra a 3.0 \AA° , es decir, más lejos que en la (1) y la energía de estabilización es menor en una kcal/mol . Estos resultados nos muestran que la combinación de éstos dos aceptores de electrones da una especie bastante estable.

El análisis de población de Mulliken muestra una transferencia de carga de 0.01 en la posición (1) y de 0.004 en la (2). Lo que nos indica que la conformación (1) es la más favorable por ser la más estable y tener una mayor transferencia de carga.

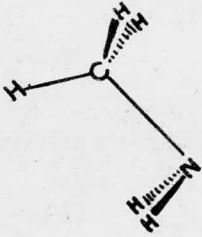
(b) Interacción vitamina C- glioxal- metilamina.

Para el estudio del complejo formado por las tres especies, se mantuvo al glioxal en la posición (1) (fig 2.12) y la metilamina se colocó en tres posiciones diferentes. En el primer caso los cálculos se hicieron colocando la metilamina como se muestra en la figura 2.14. En los otros dos casos se utilizaron las dos regiones donde se halló mayor estabilidad de la interacción metilamina-vitamina C (sección 2.3), es decir, en las posiciones 1 y 6 (ver fig. 2.10).

En el primer caso la metilamina se colocó como se ilustra en la figura 2.14, porque de esta forma podría haber alguna interacción entre el oxígeno del glioxal y los hidrógenos del grupo amino, y entre el nitrógeno y el hidrógeno del glioxal.

En la tabla 2.15 se observa que la interacción de mínima energía se encuentra a 3.7 \AA° de distancia. La energía de estabilización para este caso es de 5.44 kcal/mol lo cual indica que la especie formada es bastante estable.

Finalmente se estudió el complejo constituido por las tres especies, manteniendo nuevamente al glioxal en la posición (1) y co-



VITAMINA C - GLIOXAL - METIL AMINA

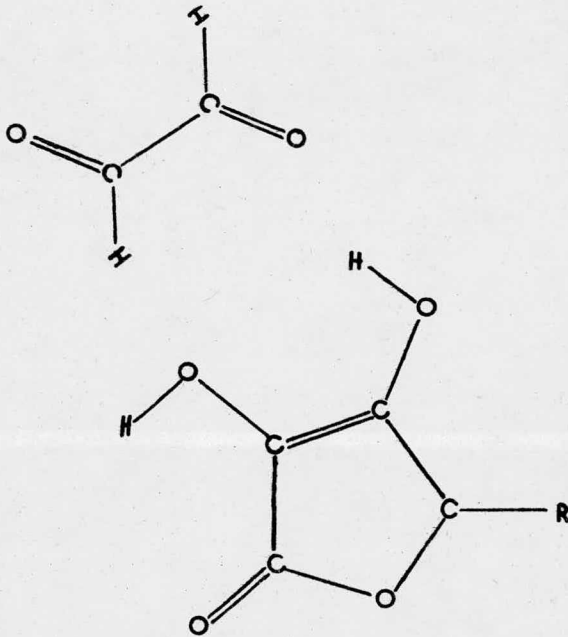


Figura 2.14 . Se muestra la interacción vitamina C-glioxal-metilamina con la metilamina en la posición (1). Energía de estabilización del complejo es -5.44 kcal/mol.

TABLA 2.15

I N T E R A C C I O N

VITAMINA C - GLIOXAL - METILAMINA

Posición I

Distancia*(Å ^o)	Δ E(kcal/mol)
3.2	-3.63
3.45	-5.19
3.7	-5.44
3.95	-5.23
4.2	-5.15

*Distancia del nitrógeno al centro del glioxal.

TABLA 2.16

I N T E R A C C I O N

VITAMINA C - GLIOXAL - METILAMINA

Posición II

Distancia*(A°)	ΔE (kcal/mol)
2.5	-5.14
3.0	-5.3
3.5	-4.83

Posición III

Distancia*(A°)	ΔE (kcal/mol)
2.5	-5.11
3.0	-5.31
3.5	-4.84

*Distancia del nitrógeno de la metilamina al oxígeno correspondiente en la vitamina C.

locando la metilamina en las posiciones II y III (correspondientes a los números 6 y 1 respectivamente de la figura 2.10). Se obtuvieron los resultados mostrados en la tabla 2.16.

Es interesante observar en la tabla 2.16 como se conserva la simetría de las dos posiciones (II y III). Comparando los datos obtenidos se puede observar como se presentan prácticamente los mismos resultados en los dos casos. De aquí que se puedan considerar las dos posiciones como equivalentes. La energía de estabilización en ambos casos es semejante a la obtenida en la posición(1) (aprox. 5 kcal/mol).

Recordando el valor encontrado en el caso de la vitamina C y la metilamina (-0.51 y -0.41 kcal/mol) y comparando con el valor obtenido juntamente con el glioxal (-5.3 kcal/mol), se ve cómo el sistema se estabiliza cuando se añade glioxal. Este hecho nos sugiere que probablemente la forma en la que actúa la vitamina C en relación con el cáncer es en combinación con los dicarbonilos.

A continuación se muestra un cuadro comparativo para las interacciones de los aceptores de electrones solos con el modelo de proteína y la interacción de las 3 especies juntas.

SISTEMA	ENERGIA DE ESTABILIZACION
Vitamina C-metilamina	~ 0.5 kcal/mol
Glioxal-glicina	~ 3. "
Vit. C-glioxal-metilamina	~ 5. "

Los tres complejos formados por las tres especies tienen una energía de estabilización semejante (~ 5 kcal/mol) y los aceptores de electrones solos (vitamina C y glioxal) tienen una efectividad menor para formar un complejo estable con las proteínas .

III

CONCLUSIONES

III. CONCLUSIONES.

En primer lugar se observó que las afinidades electrónicas del glioxal, del metilglioxal y de la vitamina C son prácticamente iguales, por lo que las tres moléculas pueden actuar igualmente bien como aceptores de electrones. De lo anterior también se puede concluir que se puede utilizar al glioxal para representar al metilglioxal en los cálculos teóricos.

Para el primer sistema estudiado, glicina-glioxal, se obtiene un complejo estable. La energía de estabilización es de ~ 3 kcal mol⁻¹ tanto para el cis glioxal como para el trans glioxal. Aunque los dos isómeros actúan en diferentes regiones de las proteínas, los complejos que ambos forman son igualmente estables.

De las diferentes conformaciones estudiadas para el sistema anterior, la máxima energía de estabilización se encuentra cuando ambas moléculas están situadas en el mismo plano y con el ángulo alfa igual a 90° (fig 2.5).

El complejo formado por la vitamina C y la metilamina resultó estar muy débilmente unido, sin embargo, dicho sistema se estabilizó al estar presente el glioxal.

De las conformaciones estudiadas para el sistema glioxal-vitamina C, la situada en la posición (1) (frente a los dos grupos hidroxilos) resultó ser la más estable.

Los tres complejos formados por vitamina C-glioxal-metilamina, resultaron ser igualmente estables, y los 3 resultaron de mayor estabilidad que el sistema vitamina C-glioxal. El aumento en la estabilidad al pasar del complejo vitamina C-glioxal, al formado por vitamina C-glioxal-metilamina, sugiere que la hipó-

tesis de la cual se partió al inicio de éstos sistemas es correcta. Es decir, que los aceptores de electrones , vitamina C y glioxal, interaccionan entre sí para formar una especie estable; y dicha especie interacciona posteriormente con el grupo amino terminal de las proteínas, formando otro complejo ligeramente más estable.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo dan una base teórica que sirve de apoyo a la teoría de Szent-Györgyi.

IV

R E F E R E N C I A S

IV. REFERENCIAS.

- (1) P-O. Löwdin, Int.J.Quant.Chem., Quant.Biol.Symp. 4,185 (1977).
- (2) A. Szent-Györgyi, The Living State (Academic, New York 1972).
- (3) A Szent-Györgyi, Int.J.Quant.Chem.,Quant.Biol.Symp. 3, 45-50 (1976).
- (4) A.Szent-Györgyi, IBID 4,179-184(1977)
- (5) A. Szent-Györgyi, L.G.Együd and J.A.McLaughlin,Science 155 [3762]539-41 (1967).
- (6) L.G.Együd, Curr.Mod.Biol. 1, 14-20 (1967).
- (7) L.G.Együd and A.Szent-Györgyi, Proc. Nat.Acad.Sci.U.S. 56,203(1966).
- (8) H.Otsuka and L.G.Együd, Cancer Res. 27, 1498(1967).
- (9) H.Otsuka and L.G.Együd,Currents Mod.Biol.2,106(1968).
- (10)A.Szent-Györgyi, Proc.Pan-Amer.Congr.Endocrinol,6th,Me-xico D.F. 1965,104-7(Pub 1966).
- (11) L.G.Együd and A.Szent-Györgyi,Science 160 [3832]1140 (1968).
- (12) L.G.Együd,Curr.Mod.Biol 2 [3] 128-32 (1968).
- (13) L.Pauling and E.Cameron,Oncology 27,181 (1973).
- (14) L.Pauling and E. Cameron,Chem.Biol.Interact.2,273 (1974).
- (15) L.Pauling and E.Cameron,Proc.Nat.Acad.Sci.73,3685(1976).
- (16) L.Pauling, Exec.Health 13(1977).
- (17) L.Pauling,Int.J.Envirion.Stud. 10,303 (1977).
- (18) A.Szent-Györgyi and J.A.McLaughlin,Int.J.Quant.Chem., Quant.Biol.Symp.5,137-141(1978).

- (19) Interatomic Distances Supplement, Spec. Publ. 13,
(Chemical Society, London, 1965).
- (20) G.L. Carlson, H. Cable and L.G. Pedersen, Chem. Phys. Lett.
38, 75 (1976).
- (21) G. Höjer and S. Meza, Acta Chem. Scand. 26, 3723 (1972).
- (22) J.A. Pople and D.L. Beveridge, Approximate Molecular
Orbital Theory (McGraw-Hill, New York, 1970).
- (23) D.R. Armstrong, O. Novaro, M.E. Ruiz-Vizcaya and R. Linarte,
J. Catal. 48, 8 (1977).
- (24) G. Höjer and J. Keller, J. Amer. Chem. Soc. 96, 3746 (1974).
- (25) E. Flood. and P.N. Skancke, Acta Chem. Scand. 27 [8]
3069-3078 (1973).
- (26) C.C.J. Roothaan, Reviews of Modern Physics 23, 69-89
(1951).
- (27) S.F. Abdunur, Int. J. Quant. Chem., Quant. Biol. Symp. 3,
59 (1976).



Impresiones Lupita

MEDICINA No. 25
FRACC. COPILCO UNIVERSIDAD
CIUDAD UNIVERSITARIA, D. F.
TEL. 548-49-79