

Sección del Instituto «Rocadolano» y de la Institución «Alfonso el Magnánimo».
Laboratorio de Química Física (*)
Facultad de Ciencias. Universidad de Valencia.

(Prof. J. I. Fernández-Alonso)

Estructuras electrónicas de psicofármacos. I. Metabolismo del triptófano

por

J. I. Fernández-Alonso, R. Domingo y J. González Rodríguez (**)

(Recibido para publicar el 18 de junio de 1965)

Es bien conocido el incremento que en estos últimos años han experimentado las enfermedades mentales. Una reciente estimación (1) cifraba en 17 millones el número de norteamericanos que actualmente sufren alguna forma de enfermedad mental y están sometidos a tratamiento médico; es decir, de cada doce norteamericanos, uno toma habitualmente psicofármacos.

Estas cifras ponen de manifiesto la gran trascendencia de esta lucha por lo que representa en sí misma y por la importancia de su impacto social. Quizá no sea muy exagerado decir que las enfermedades mentales constituyen hoy el problema número uno en la lucha que el hombre sostiene en defensa del normal funcionamiento de su organismo.

Con el fin de combatir toda la amplia gama de enfermedades mentales se vienen empleando los psicofármacos tranquilizantes y antidepresivos, que han desplazado casi por completo a los tratamientos clásicos.

El estudio de las propiedades físico-químicas y del mecanismo de acción de los psicofármacos constituyen hoy el problema central en el tratamiento de las enfermedades mentales. Clínicos y bioquímicos cooperan en estos estudios haciendo uso de todas las técnicas teóricas y experimentales.

El cálculo de las estructuras electrónicas de las moléculas de psicofármacos, que pueden considerarse como verdaderas estructuras finas moleculares, supondrá un paso adelante en estos estudios, de manera análoga a como ocurrió con el cálculo de las estructuras electrónicas de las moléculas de las bases púricas y pirimidínicas fundamentales y de otras afines (2, 6). Lo que supone aplicar, en definitiva, nuestro conocimiento a nivel

(*) Subvencionado por el Ministerio de Educación Nacional para el Fomento de la Investigación en la Universidad.

(**) Con una ayuda de Protección Escolar.

submolecular a la acción de los psicofármacos.

Recientemente PULLMAN (11) estableció las bases para el estudio electrónico de la farmacología, pero insistió en el hecho de que los factores electrónicos de las drogas no son los únicos determinantes de su acción farmacológica.

Hemos iniciado en este Laboratorio el estudio de los principales psicofármacos que actualmente se expenden en el comercio como tranquilizantes y antidepre-

sino centrar exclusivamente nuestra atención en una sola, la relacionada con el equilibrio mental (Fig. 1).

Esquemáticamente dicho proceso metabólico se representa en la figura 1.

En él intervienen: triptófano (I), 5-hidroxitriptófano (II), 5-hidroxitriptamina (serotonina) (III), 5-hidroxi-indolacetaldehído (IV) y 5-hidroxi-indolacético (V).

Hoy es sobradamente conocido el papel fundamental que la cantidad de serotonina existente en el cerebro humano

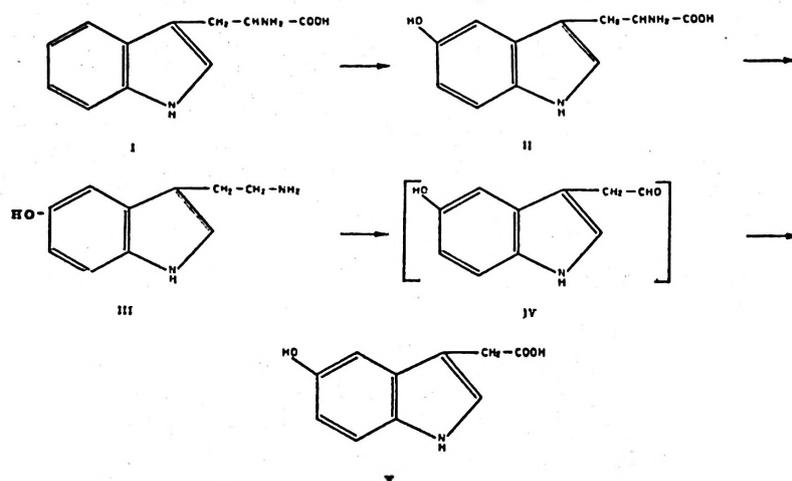


FIG. 1. — Metabolismo del triptófano.

sivos, alrededor de una cincuentena de compuestos. Esta investigación tiene el doble aspecto: teórica y experimental. La primera, comprende el cálculo de las estructuras electrónicas; la segunda, determinación de sus espectros electrónicos e infrarrojos y potenciales de reducción polarográficos.

Creemos que estos estudios pueden ayudar a coordinar y orientar las investigaciones sobre la relación entre las estructuras electrónicas y la actividad farmacológica.

METABOLISMO DEL TRIPTÓFANO. — Es bien conocido que el triptófano puede experimentar su degradación metabólica según cuatro vías (3, 7). No es objeto nuestro discutir aquí cada una de ellas,

juega en el estado del equilibrio mental. No estudiamos ahora las posibles interferencias de los psicofármacos de diferentes tipos con el modelo metabólico normal de la serotonina, aspectos que serán tratados en trabajos posteriores.

Método de cálculo

Hemos aplicado la teoría de los orbitales moleculares LCAO MO, en la aproximación de PAULING-WHELAND (2). Los parámetros α y β utilizados son los allí indicados.

Resultados

La figura 2 muestra los diagramas calculados. Los números en los extremos de las flechas corresponden a las cargas π

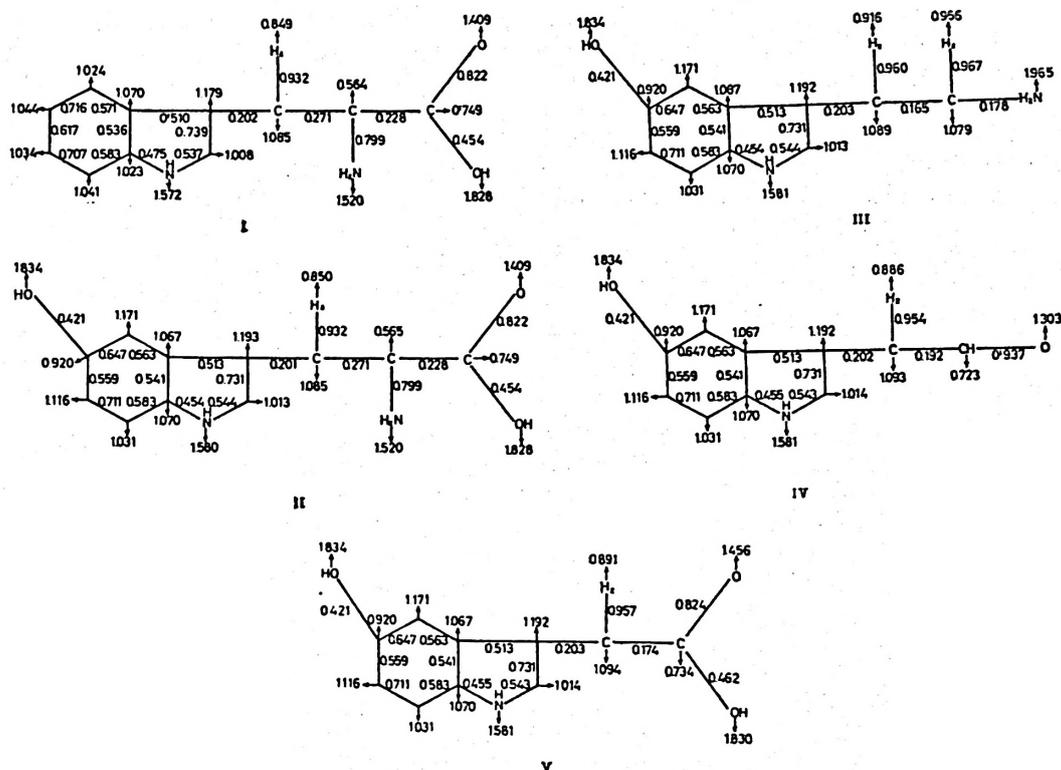


FIG. 2. — Diagramas moleculares.

electrónicas y sobre los enlaces a los índices de enlace.

La Tabla I recoge los valores numéricos de las siguientes cantidades moleculares: orbital molecular más alto

ocupado (o.m.m.a.o.), orbital molecular más bajo vacante (o.m.m.b.v.), energía de deslocalización (por molécula y por electrón π) y energía de la transición π electrónica más baja.

TABLA I
Índices energéticos (en unidades β)

Molécula	o.m.m.a.o. *	o.m.m.b.v. **	E. D.		Energía de la transición más baja
			por molécula	por electrón π	
I	0,481	-0,344	6,00	0,33	0,825
II	0,393	-0,344	6,59	0,33	0,737
III	0,391	-0,893	4,57	0,25	1,284
IV	0,392	-0,893	4,47	0,28	1,285
V	0,392	-0,893	5,15	0,29	1,285

(*) orbitales moleculares más altos ocupados.

(**) orbitales moleculares más bajos vacantes.

Discusión

Comenzaremos analizando los diagramas moleculares de la figura 2. Como era de esperar, el calculado por nosotros para el triptófano difiere muy poco del de PULLMAN y PULLMAN (8), si bien estos autores han adoptado para esta molécula el que calcularon para la del indol (9). Las pequeñas diferencias observadas entre ambos diagramas se deben a las causas antedichas y a que hemos utilizado valores numéricos diferentes para los parámetros α y β . Puede observarse que la mayor carga π electrónica corresponde a la posición I (1,044) [coincidiendo con la hallada por PULLMAN y PULLMAN (8) (1,039)], que será donde ocurrirán inicialmente las sustituciones electrófilas, de acuerdo con los hechos experimentales. Los diagramas de las moléculas II, III, IV y V son muy similares entre sí y con el del triptófano.

Hay un aspecto de estas moléculas, especialmente para I y III, sobre el cual los resultados mecanocuánticos pueden arrojar luz: su comportamiento como aceptores y dadores electrónicos. De los valores de la Tabla I, se deduce que el triptófano (o.m.m.a.o. = 0,481) debe ser relativamente un buen dador electrónico [mejor de lo que deja suponer el valor de PULLMAN y PULLMAN (7) (0,534)], resultado que está de acuerdo con el hecho experimental de que este compuesto forma complejos de naturaleza de transferencia de carga (7). En cuanto a la serotonina, nuestros cálculos indican que es un buen dador electrónico (0,391) [mejor que el triptófano y mucho mejor de lo que indica el resultado de KARREMAN, ISENBERG y SZENT-GYORGI (5) (0,461)], también en plena conformidad con los resultados experimentales (4). Haremos la observación de que las diferencias existentes entre nuestros valores para los o.m.m.a.o. y los calculados por los autores precedentes, se deben principalmente

a los diferentes valores adoptados para los parámetros α y β . Recordaremos, además, que recientemente se demostró (13) la influencia de la aproximación teórica seguida sobre los valores de los o.m.m.a.o. y o.m.m.b.v. Por ello, al establecer conclusiones como las que anteceden, debemos considerarlas como una indicación muy valiosa, sí, pero no admitirlos como definitivos. Las moléculas II, IV y V deben ser buenos dadores electrónicos, similares a la serotina, y bastante mejores que el triptófano.

En cuanto a su comportamiento como aceptores electrónicos, que viene dado por el valor numérico del o.m.m.b.v., observamos que tanto el triptófano como el 5-hidroxi-triptófano son buenos aceptores (-0,344). Este resultado no concuerda con el deducido por PULLMAN y PULLMAN (7) para I, que según ellos es un mal aceptor electrónico (-0,863). Esta notable divergencia entre nuestro valor y el de los PULLMAN se debe ya no sólo a los diferentes valores numéricos de los parámetros α y β , sino a que nosotros consideramos la casi totalidad de la molécula. Hemos consultado la bibliografía acerca del comportamiento experimental del triptófano como aceptor electrónico y no vimos referencia alguna, por lo que sería interesante ver si se confirma nuestra predicción teórica. El valor calculado para el o.m.m.b.v. de la serotonina (-0,893) es casi idéntico al que dan KARREMAN, ISENBERG y SZENT-GYORGI (5) (-0,870).

Con respecto a las energías de deslocalización por molécula y por el electrón π , que varía entre 105-72 y 5-4 kcal/mol ($\beta \approx 16$ kcal/mol) para todos estos compuestos, respectivamente, se observa que tienen valores altos para I y II, disminuyen para III y IV, y aumentan para V, pero sin alcanzar los valores primitivos. El que el compuesto IV, cuya formación se postula en este proceso metabólico (figura 1), tenga la energía de deslocalización por molécula más baja, expli-

caría su inestabilidad termodinámica. Asimismo, la pequeña energía de deslocalización, junto con otras propiedades de la serotonina, podría dar cuenta del papel fundamental que dicho compuesto juega en el normal funcionamiento de la actividad mental.

Se ha intentado relacionar los valores de la energía de deslocalización por electrón π con la resistencia de las correspondientes moléculas a las radiaciones ionizantes y ultravioletas, habiéndose establecido en varios grupos de moléculas que la radiorresistencia disminuye con la energía de deslocalización por electrón π (10, 12). Se trata de una cuestión que requiere un estudio más detenido y disponer de un número muy grande de resultados experimentales.

Expresamos nuestro más sincero agradecimiento a la Junta de Energía Nuclear (Madrid) por la colaboración prestada al realizar parte de los cálculos en su ordenador UNIVAC UCT y al Dr. Garrido Iglesias, de la Sección de Análisis y Cálculo Numérico.

Este trabajo fue subvencionado, en parte, por la Asociación Española de la Lucha contra el Cáncer.

Resumen

Hemos calculado, por la aproximación de PAULING-WHELAND, los diagramas moleculares del triptófano (I); 5-hidroxitriptófano (II); 5-hidroxitriptamina (serotonina) (III); 5-hidroxiindolacetaldehído (IV), y 5-hidroxiindolacético, correspondientes a uno de los procesos metabólicos del triptófano. A partir de ellos y de los índices estructurales energéticos: orbital molecular más alto ocupado (o.m.m.a.o.), orbital molecular más bajo vacante (o.m.m.b.v.) y energías de deslocalización por molécula y por electrón π , se hacen predicciones sobre el comportamiento fisicoquímico y bioquímico de dichas moléculas.

Summary

Electronic structures of Psychopharmacs I. Metabolism of tryptophane

We have calculated the molecular diagrams of tryptophan (I), 5-hydroxytryptophan (II), 5-hydroxytryptamine (serotonin) (III), 5-hydroxyindolacetaldehyde

(IV) and 5-hydroxyindolacetic acid (V) by the PAULING-WHELAND approximation. From these diagrams and the energy indices, as the highest occupied Molecular Orbital (h.o.MO), the lowest vacant molecular orbital (l.v.MO) and the delocalization energy by molecule and per π electron, we have predictions on the physicochemical and biological properties of these molecules.

Bibliografía

- (1) *Am., Chem. Eng. News.*, p. 365 (1960).
- (2) FERNÁNDEZ-ALONSO, J. I., en J. DUCHESNE: *The Structure and Properties and Biomolecules and Biological Systems*. Interscience Publishers. New York, 1964, p. 3.
- (3) GARCÍA-BLANCO, J.: *Química Fisiológica*. Vol. II. Editorial Saber. Valencia, 1962, p. 757.
- (4) ISENBERG, I., SZENT-GYORGI, A. and BAIRD, S. L. Jr.: *Proc. Natl. Acad. Sc. U.S.*, **46**, 1307, 1960.
- (5) KARREMAN, G., ISENBERG, I. and SZENT-GYORGI, A.: *Science*, **130**, 1191, 1959.
- (6) PULLMAN, B. and PULLMAN, A.: *Quantum Biochemistry*. Interscience Publishers. New York (1963), p. 185.
- (7) PULLMAN, B. and PULLMAN, A.: *Quantum Biochemistry*. Interscience Publishers. New York (1963), p. 322.
- (8) PULLMAN, B. and PULLMAN, A.: *Quantum Biochemistry*. Interscience Publishers. New York (1963), p. 321.
- (9) PULLMAN, B. and PULLMAN, A.: *Quantum Biochemistry*. Interscience Publishers. New York (1963), p. 782.
- (10) PULLMAN, B. and PULLMAN, A.: *Quantum Biochemistry*. Interscience Publishers. New York (1963), p. 267.
- (11) PULLMAN, B.: en *Electronic Aspects of Biochemistry*. Academic Press. New York, 1964, p. 559. Véase también, FUKUI, K., NAGATA, C., YONEZAWA, T., KATO, H., MAMURAY, A. y MOROKUMA, K.: *Selecta Chimica (Brasil)*, **21**, 63, 1962.
- (12) PULLMAN, B.: *Electronic Aspects of Biochemistry*. Academic Press. New York, 1964, p. 135.
- (13) PULLMAN, B.: «*Electronic Aspects of Biochemistry*». Academic Press. New York, 1964, p. 565.

