



CICLO DE SEMINARIOS 2020-2021
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FÍSICA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

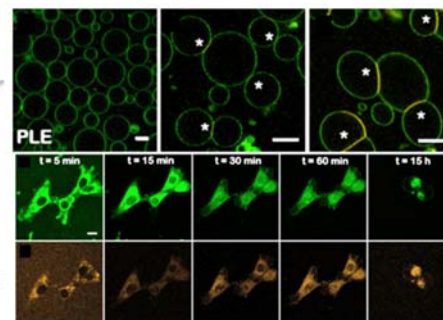
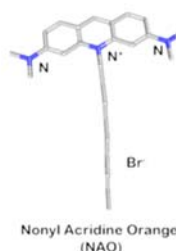
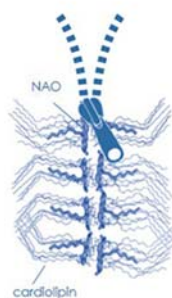
Miercoles 10 de febrero de 2021 – 12:30 h
Aula QC04
(Facultad C.C. Químicas)

Derivados de acridina como agentes citotóxicos
remodeladores de membrana

Dr. Víctor Galileo Almendro Vedia

Dpto Química Física
Facultad de C.C. Químicas, Universidad Complutense de Madrid
vgavedia@fis.ucm.es

Los derivados heterocíclicos del antraceno forman una amplia rama de moléculas complejas de gran versatilidad: desde medicamentos hasta sondas fluorescentes de membrana [1]. Dentro de este grupo, gracias a sus características espectroscópicas, la familia de las acridinas es la que más ha logrado extenderse como marcadores de uso habitual. La sonda fluorescente 10-N-nonil naranja de acridina (NAO) es la más conocida por ser específica para marcar mitocondrias gracias su afinidad por la cardiolipina. Aunque se conoce que a altas concentraciones posee efectos citotóxicos, aún no se ha explorado en detalle el mecanismo molecular que subyace en su toxicidad. A través de sistemas modelo (vesículas gigantes unilamelares, GUVs) y sistemas in vitro, combinados con técnicas como microscopía confocal de fluorescencia, microscopía de imágenes de tiempo de vida de fluorescencia (FLIM) y simulación molecular, se profundizó en el mecanismo molecular de la citotoxicidad de estos derivados de la acridina [2].



La presencia de fuerzas atractivas entre dímeros antiparalelos pertenecientes a bicapas opuestas dando lugar a una "cremallera" de agregados, fue confirmada mediante cálculos semi-empíricos y comprobada experimentalmente. Mediante estos estudios, confirmamos la formación de agregados de estas moléculas mediante interacciones de tipo H, pudiendo apilar membranas adyacentes, remodelando su estructura y provocando su colapso. La especificidad de este tipo de moléculas por la mitocondria convierte a este orgánulo en una potencial diana para posibles tratamientos impidiendo la proliferación celular [3].

La presencia de fuerzas atractivas entre dímeros antiparalelos pertenecientes a bicapas opuestas dando lugar a una "cremallera" de agregados, fue confirmada mediante cálculos semi-empíricos y comprobada experimentalmente. Mediante estos estudios, confirmamos la formación de agregados de estas moléculas mediante interacciones de tipo H, pudiendo apilar membranas adyacentes, remodelando su estructura y provocando su colapso. La especificidad de este tipo de moléculas por la mitocondria convierte a este orgánulo en una potencial diana para posibles tratamientos impidiendo la proliferación celular [3].

[1] Parteek Prasher, Mousmee Sharmaa, Medicinal chemistry of acridine and its analogues, *Medchemcomm*, 9(10): 1589–1618. 2018. [2] V.G. Almendro-Vedia; C. García; R. Ahijado-Guzmán; D. de la Fuente-Herreruela; M. Muñoz-Úbeda; P. Natale; M.H. Viñas; R.Q. Albuquerque; A. Guerrero-Martínez; F. Monroy; M. Pilar Lillo; I. López-Montero. Supramolecular zippers elicit interbilayer adhesion of membranes producing cell death. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*. 1862 - 12, pp. 2824 - 2834. 2018. [3] S.G. Rubio; N.M. Pastor; C. García; V.G. Almendro-Vedia; I. Ferrer; P. Natale; L. Paz-Ares; M. Pilar Lillo; I. López-Montero. Enhanced cytotoxic activity of mitochondrial mechanical effectors in human lung carcinoma H520 cells: Pharmaceutical implications for cancer therapy. *Frontiers in Oncology*. 2018.