

UNIVERSIDAD DE BURGOS

ESCUELA DE DOCTORADO

TESIS DOCTORALES

TÍTULO: INTERACCIÓN DE LIGANDOS ORGÁNICOS Y COMPLEJOS METÁLICOS CON ÁCIDOS NUCLEICOS

AUTOR: LOZANO ORDÓÑEZ, HECTOR JOSÉ

PROGRAMA DE DOCTORADO: QUÍMICA AVANZADA

FECHA LECTURA: 28/10/2016

HORA: 12:00

CENTRO LECTURA: FACULTAD DE CIENCIAS. SALÓN DE ACTOS

DIRECTORAS: BEGOÑA GARCÍA RUIZ Y NATALIA BUSTO VAZQUEZ

TRIBUNAL: JOSÉ MARÍA LEAL VILLALBA
GUSTAVO ESPINO ORDÓÑEZ
GIAMPAOLO BARONE
TARITA BIVER
BLANCA ROSA MANAZANO MANRIQUE

RESUMEN:

En esta tesis doctoral se han determinado los parámetros termodinámicos y el mecanismo de la reacción de distintos tipos de moléculas (drogas) de interés biológico con ADN y ARN, tanto en doble, triple como en hélice sencilla. Este tipo de estudio es de especial interés, ya que la unión de una droga a un ácido nucleico está directamente relacionada con las alteraciones de los procesos transcripción, replicación y traducción de la información genética.

Algunas de las drogas empleadas en esta tesis han sido sintetizadas por el doctorando y estudiada su citotoxicidad frente a distintas líneas celulares tumorales y sanas.

El estudio de los sistemas droga/ácido nucleico comprende tanto metodología experimental como simulaciones teóricas, complementadas entre sí, para obtener una caracterización lo más fidedigna posible de la interacción. Las técnicas experimentales empleadas han sido espectrométricas (Absorbancia, Fluorescencia y Dicroísmo Circular), Calorimétricas (Calorimetría Diferencial de Barrido) y viscosimetría. Mediante la técnica de T-Jump se han seguido reacciones con tiempo de relajación superior a microsegundos. Además, se han empleado técnicas de RMN y análisis elemental, para la caracterización de los complejos de síntesis. En cuanto a las simulaciones teóricas, se ha empleado tanto mecánica molecular como mecánica cuántica (DFT).

Los sistemas estudiados son:

Interacción de Tionina con ARN con hélices de distinta multiplicidad, doble, triple y sencilla.

Los resultados presentados en esta tesis muestran interacción de Tionina con ARN en doble hélice de tipo intercalativo. En presencia de triple hélice Tionina provoca desnaturalización a temperatura ambiente, debido a su alta afinidad por la doble hélice resultante.

Complejación de $AlCl_3$ con ácido cacodílico. Los resultados muestran la capacidad del complejo Aluminio/Cacodilato de ser solubilizado en condiciones de pH superiores a 4, donde por lo general el metal sufre fenómenos de precipitación. Además, se han caracterizado los diferentes complejos formados, siendo los más representativos los obtenidos a pH = 7 (oligómero) y a pH = 5 (dímero). A continuación, se ha estudiado **la interacción de dichos complejos de Aluminio frente a ADN y a ARN**, evidenciando al diferencia entre el modo de interacción del oligómero (unión electrostática) frente al dímero (enlace covalente).

Interacción de Naphthazarin, Quinizarin y sus correspondientes derivados dinucleares de Ru(II) frente a ADN. Los resultados presentados en la tesis muestran un enlace de tipo intercalativo para los ligandos orgánicos Naphthazarin y Quinizarin, siendo este último el que mayor afinidad tiene por el ADN, pero habiéndose obtenido un mayor grado de intercalación para Naphthazarin. Ambos compuestos mejoran la estabilidad térmica del ADN. En el caso de los complejos dinucleares de Rutenio derivados de dichos ligandos orgánicos, la unión al ADN se produce por enlace covalente del complejo a dos N7 de Guaninas consecutivas. Se muestra que, en

presencia de los complejos de Rutenio, se inhiben los procesos biológicos en los que el ADN tiene presencia, habiéndose obtenido que ambos derivados mejoran la selectividad frente a células tumorales comparado con los ligandos orgánicos libres.