

Seletividade celular excepcional de mitocôndrias: o desenvolvimento de derivados fluorescentes do núcleo 2,1,3-benzotiadiazola

Brenno A. D. Neto (PQ),^{*1} Pedro H. P. R. Carvalho (IC),¹ Diego C. B. D. Santos (IC),¹ Claudia C. Gatto,¹ (PQ) Luciana M. Ramos (PG),¹ Nathalia M. de Vasconcelos (PG),¹ José R. Corrêa (PQ),¹ Heibbe C. B. de Oliveira (PQ),¹

¹ Laboratório de Química Medicinal e Tecnológica, Instituto de Química, Universidade de Brasília (IQ-UnB).

Palavras Chave: Fluorescência, ESIPT, Benzotiadiazola.

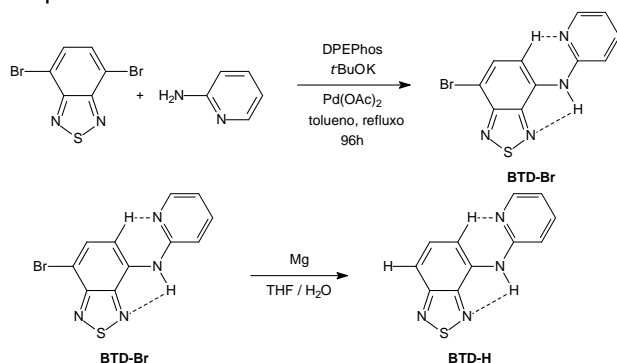
Introdução

O desenvolvimento de marcadores fluorescentes seletivos para organelas celulares é um grande desafio para as áreas da Química, Biologia e afins.¹

O núcleo 2,1,3-benzotiadiazola (BTD) tem se mostrado muito eficaz para o desenvolvimento de novos compostos fluorescentes.² Neste trabalho se descreve a síntese e a marcação celular seletiva com derivados BTDs com um sítio potencial para o processo ESIPT (transferência protônica no estado excitado) aplicado em diferentes modelos celulares.

Resultados e Discussão

Os novos compostos foram sintetizados conforme o Esquema 1.



Esquema 1. Síntese dos novos derivados BTDs.

Os novos sistemas apresentam em suas estruturas um sítio para o processo ESIPT e uma segunda ligação de H intramolecular (Figura 1).

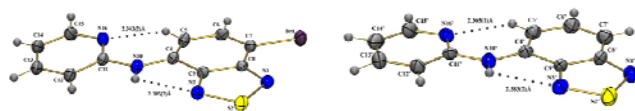


Figura 1. Estruturas moleculares do BTD-Br e BTD-H por raio-x.

Ambos compostos foram submetidos a testes celulares onde marcaram exclusivamente mitocôndrias em células cancerígenas de mama e colo do útero (MCF-7 e Caco-2) além de células boas (fibroblastos). As células tiveram o DNA nuclear marcado com o corante comercial TO-PRO-3. A Figura 2 é representativa dos resultados obtidos para ambos os marcadores.

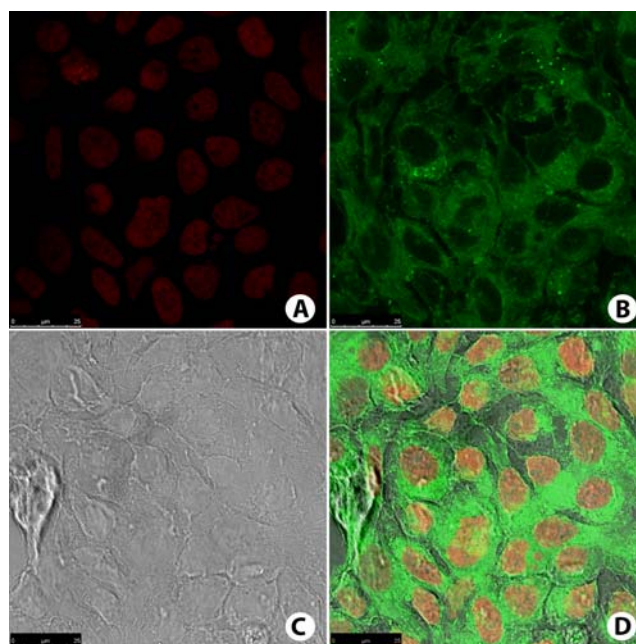


Figura 2. Células de câncer de mama MCF-7. (A) Núcleo celular marcado com TO-PRO-3 (vermelho). (B) Células incubadas com BTD-H (verde). Note que o núcleo não é marcado havendo seleção exclusiva de mitocôndrias. (C) Imagem de contraste das células. (D) Imagem de sobreposição das marcações celulares.

É notório da Figura 2 que os novos compostos são altamente seletivos para marcação exclusiva de mitocôndrias, não sendo observado nenhum sinal de fluorescência em outras organelas celulares. Ambos marcadores (BTD-Br e BTD-H) foram eficientes em todos os modelos celulares testados, sejam cancerígenos sejam de células saudáveis.

Conclusões

Os novos compostos sintetizados com sítio de ESIPT marcam seletivamente somente mitocôndrias com uma seletividade excepcional.

Agradecimentos

FAPDF, CAPES, FINATEC, CNPq e DPP-UnB pelo apoio financeiro.

¹ Cottet-Rousselle, C.; Ronot, X.; Leverve, X.; Mayol, J. F.; *Cytometry Part A* **2011**, 79A, 405.

² Oliveira, F. F. D.; Santos, D.; Lapis, A. A. M.; Correa, J. R.; Gomes, A. F.; Gozzo, F. C.; Moreira, P. F.; de Oliveira, V. C.; Quina, F. H.; Neto, B. A. D.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 6001.