

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DO COMPOSTO 4-FENILSELENIL-7-CLOROQUINOLINA E SUAS ALTERAÇÕES NO MODELO DA MOSCA DA FRUTA *Drosophila melanogaster*

Elisama Medeiros ¹

Diego Alves ²

Manoela do Sacramento ³

Shanda de Freitas Couto ⁴

Marina Prigol ⁵

Elize Aparecida Santos Musachio ⁶

Resumo:

O composto 4-fenilselenil-7-cloroquinolina (4-PSQ) é um composto orgânico de selênio, que possui nitrogênio em sua molécula, e tem se destacado pela versatilidade da sua composição e seus derivados. Em estudos recentes com compostos de selênio contendo quinolina demonstraram potencial antinociceptivo e antiinflamatório, porém sua principal característica é o efeito antioxidante dessa molécula que pode se destacar como sua principal função. Tendo em vista as propriedades do 4-PSQ descritas acima, todavia, é necessária a realização de testes para a avaliação da toxicidade de compostos, para que assim como os benefícios, o mecanismo de toxicidade, se houver, também seja elucidado. Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi avaliar os efeitos comportamentais e bioquímicos, associados à exposição oral aguda de *Drosophila melanogaster* a diferentes concentrações de 4-fenilselenil-7-cloroquinolina. Para o tratamento, *Drosophila melanogaster* de ambos os sexos, de 1 a 4 dias de idade, foram divididos em 5 grupos com 50 moscas cada, e estas foram expostas ao tratamento durante 7 dias, sendo estes: (1) Controle, (2) 4-PSQ 5M, (3) 4-PSQ 25M M, (4) 4-PSQ 50M, (5) 4-PSQ 100M. Para a avaliação da toxicidade do composto foi avaliada a taxa de mortalidade das moscas, ao final de cada 24 horas em um período experimental de 7 dias; foram realizados os testes de geotaxia negativa e teste de campo aberto; e ainda a avaliação da atividade da enzima Acetilcolinesterase (AChE). As análises estatísticas foram realizadas utilizando ANOVA e as diferenças foram consideradas significativas entre os grupos quando p

Palavras-chave: selênio, selenoquinolina, acetilcolinesterase

Modalidade de Participação: Iniciação Científica

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DO COMPOSTO 4-FENILSELENIL-7-CLOROQUINOLINA E SUAS ALTERAÇÕES NO MODELO DA MOSCA DA FRUTA *Drosophila melanogaster*

¹ Aluno de graduação. elisamalm97@gmail.com. Autor principal

² Docente. dsalves@gmail.com. Co-autor

³ Aluno de pós-graduação. manoelasacramento@gmail.com. Co-autor

⁴ Aluno de pós-graduação. shandacouto@gmail.com. Co-autor

⁵ Docente. marinaprigol@gmail.com. Orientador

⁶ Aluno de pós-graduação. elizemusachio@gmail.com. Co-orientador



AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DO COMPOSTO 4-FENILSELENIL-7- CLOROQUINOLINA E SUAS ALTERAÇÕES NO MODELO DA MOSCA DA FRUTA *Drosophila melanogaster*

1. INTRODUÇÃO

Os compostos orgânicos de selênio apresentam uma ampla variedade de aplicações no ramo da farmacologia, principalmente como agentes terapêuticos contra a formação e ação deletéria de espécies reativas de oxigênio (NOGUEIRA et al., 2010 e 2014). Estes compostos, quando contêm também átomos de nitrogênio na estrutura são caracterizados como uma classe especial de moléculas, sendo empregados em diversas transformações orgânicas. Nesse contexto, citamos as quinolinas, que são compostos funcionalizados de nitrogênio e fazem parte de uma classe importante de compostos heterocíclicos, e sua unidade estrutural é amplamente presente em alcaloides, agentes terapêuticos e análogos sintéticos com atividades biológicas (KATRITZKY et al., 2000).

O composto 4-fenilselenil-7-cloroquinolina (4-PSQ) é um composto orgânico de selênio, que possui nitrogênio em sua molécula, e tem se destacado pela versatilidade da sua composição e seus derivados (SAVEGNAGO, 2013). Estudos recentes com compostos de selênio contendo quinolina demonstraram potencial antinociceptivo e antiinflamatório, porém sua principal característica é o efeito antioxidante dessa molécula que pode se destacar como sua principal função (BHASIN, 2010; CHUNG et al., 2015).

Tendo em vista as propriedades do 4-PSQ descritas acima, todavia, é necessária a realização de testes para a avaliação da toxicidade de compostos, para que assim como os benefícios, o mecanismo de toxicidade, se houver, também seja elucidado. Dessa forma o presente estudo avaliou a toxicidade desse composto, a fim de verificar a sua segurança para uma possível aplicação biológica na produção de novos fármacos para tratamento de doenças. Atualmente houve um aumento dos estudos envolvendo a avaliação de compostos sintéticos e semi sintéticos, já que aproximadamente 85% dos fármacos disponíveis na terapêutica moderna são de origem sintética, reforçando a necessidade desse estudo (COSTA et al., 2012).

A busca por modelos alternativos como a *Drosophila melanogaster*, conhecida popularmente como mosca da fruta é um modelo animal atraente e complexo para explorar as bases moleculares de doenças humanas, e é um modelo animal válido para o estudo de toxicidade de compostos (SNUSTAD & SIMMONS, 2006).

Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi avaliar os efeitos comportamentais e bioquímicos, associados à exposição oral aguda de *Drosophila melanogaster* a diferentes concentrações de 4-PSQ.

2. METODOLOGIA

O 4-PSQ (Figura 1) foi preparado e caracterizado utilizando o método anteriormente descrito por Savegnago et al., (2013). As moscas *Drosophila melanogaster* foram mantidas em incubadora BOD, ciclo claro/escuro 12h (25°C ± 1°C; 60 % de umidade). Para o tratamento, moscas de ambos os sexos de 1 a 4

dias de idade foram divididos em 5 grupos com 50 moscas cada e estas foram expostas ao tratamento durante 7 dias, sendo estes: (1) Controle, (2) 4-PSQ 5µM, (3) 4-PSQ 25µM µM, (4) 4-PSQ 50µM ,(5) 4-PSQ 100µM. A dieta durante o tratamento consistiu em 2% de sacarose, 1% de leite em pó, 1% de ágar; 0,08% nipagin. Para a avaliação da toxicidade do composto foi realizados: a avaliação da taxa de mortalidade das moscas, contabilizadas ao final de cada 24 horas até o final do período experimental; o teste de geotaxia negativa (JIMENEZ DEL-RIO et al.2010) e o teste de campo aberto (HIRTH, 2010); e a avaliação da atividade da enzima Acetilcolinesterase (AChE) (ELLMANN et al., 1961). As análises estatísticas foram realizadas utilizando ANOVA e as diferenças foram consideradas significativas entre os grupos quando $p < 0,05$, utilizando o programa GraphPad Prism5.

3. RESULTADOS e DISCUSSÃO

Durante os sete dias de período experimental pode-se observar que houve uma maior mortalidade das moscas expostas a maior concentração de 4-PSQ (100 µM), e este efeito é considerado significativo quando os valores foram comparados ao grupo controle (Figura 2).

Quando submetidas ao teste de geotaxia negativa (Figura 3A) e teste de campo aberto (Figura 3B) que avalia a capacidade de escalada, e atividade exploratoria das moscas respectivamente, houve uma redução da atividade locomotora e exploratoria no grupo com maior concentração de 4-PSQ (100 µM) quando comparado ao grupo controle. Em um estudo realizado por PINZ et al., (2016), no modelo animal de camundongos foi observado que 4-PSQ não causou dano na motilidade e capacidade exploratória destes. No entanto, em nosso trabalho, o efeito causado é possivelmente atribuído à toxicidade que o composto apresenta em altas concentrações, podendo levar a desenvolvimento problemas motores no inseto.

No que se refere a atividade da enzima AChE (Figura 4), não foram observadas diferenças significativas entre as concentrações de 4-PSQ testadas e o grupo controle. Este efeito é positivo, uma vez que a AChE é o neurotransmissor excitatório primário no sistema nervoso central, em paralelo com o parâmetro comportamental, que desempenha um papel fundamental na regulação da função motora e locomoção e na regulação das funções cognitivas das moscas (ADEDARA ET AL., 2015).

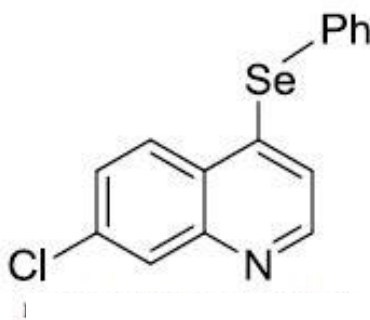


Figura1. Estrutura química do composto 4-fenilselenil-7-cloroquinolina (4-PSQ).

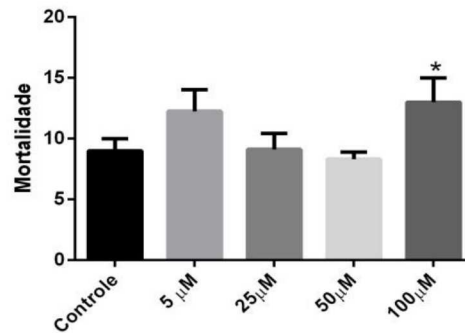


Figura 2. Avaliação da mortalidade em *Drosophila melanogaster* exposta a diferentes concentrações do composto 4-fenilselenil-7-cloroquinolina. Os valores são significativos quando $p < 0,05$. * Diferença significativa em relação ao grupo de controle.

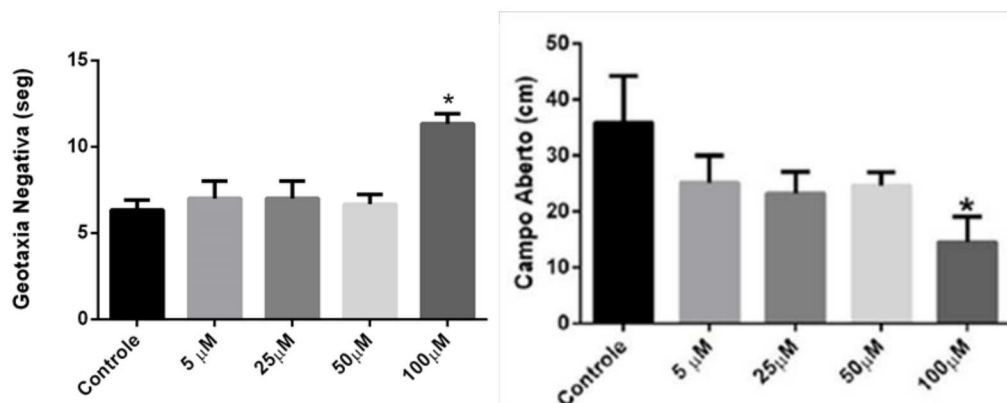


Figura 3. Testes de geotaxia negativa (A), ensaio de campo aberto (B), de *Drosophila melanogaster* expostas a diferentes concentrações do composto 4-fenilselenil-7-cloroquinolina. Os valores são significativos quando $p < 0,05$. * Diferença significativa em relação ao grupo de controle.

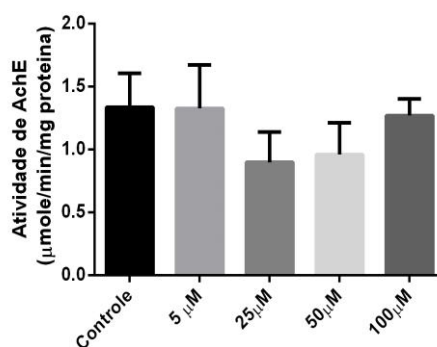


Figura 4. Atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) em *Drosophila melanogaster* expostas a diferentes concentrações do composto 4-fenilselenil-7-cloroquinolina.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Baseando-se nos resultados obtidos, pode-se concluir que 4-PSQ quando administrado em altas concentrações, aumenta a taxa de mortalidade, e causa alterações comportamentais. Em contrapartida é incapaz de alterar a atividade da enzima AChE em moscas expostas a diferentes concentrações de 4-PSQ. Entretanto, fazem-se necessários mais estudos afim de elucidar os mecanismos que corroboram para estes efeitos.

5. REFERÊNCIAS

ADEDARA IA, KLIMACZEWSKI CV, BARBOSA NBV, FAROMBI EO, SOUZA DO, ROCHA JBT, Influence of diphenyl diselenide on chlorpyrifos-induced toxicity in *Drosophila melanogaster*, Journal of Trace Elements in Medicine and Biology 2015; 15:1-32.

BHASIN, K.K., 2010. Synthesis and characterization of novel quinolone selenium compounds: X-ray structure of 6-methoxy-3H-[1,2]diselenolo[3,4-b]quinoline. J. Org. Chem. 695, 1065e1068

ELLMANN, G.E., COURTNEY, K.D., ANDERSON, V., 1961. A new calorimetric determination of acetyl cholinesterase activity. Biochem. Pharmacol. 7, 88–95, [http://dx.doi.org/10.1016/0006-2952\(61\)90145-9](http://dx.doi.org/10.1016/0006-2952(61)90145-9).

HIRTH, F., 2010. *Drosophila melanogaster* in the study of human neurodegeneration. CNS Neurol. Disord. Drug Targets 9, 504–523, <http://dx.doi.org/10.2174/187152710791556104>.

JIMENEZ DEL-RIO, M., MARTINEZ, C., PARDO, C.V., 2010. The effects of polyphenols on survival and locomotor activity in *Drosophila melanogaster* exposed to iron and paraquat. Neurochem. Res. 35, 227–238, <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-009-0046-1>.

KATRITZKY, A. R.; POZHARSKII, A. F. Handbook of Heterocyclic Chemistry, 2nd ed.; Pergamon: Oxford, 2000

OLIVERA, S., RODRIGUEZ-ITHURRALDE, D., HENLEY, J.M., 2003. Acetylcholinesterase promotes neurite elongation, synapse formation, and surface expression of AMPA receptors in hippocampal neurones. *Mol. Cell Neurosci.* 23, 96e106.

SALMON AB, RICHARDSON A, PÉREZ VI. Update on the oxidative stress theory of aging: Does oxidative stress play a role in aging or healthy aging? *Free radical biology & medicine.* 2010;48(5):642

SAVEGNAGO, Lucielli et al. Synthesis and antioxidant properties of novel quinoline–chalcogenium compounds. *Tetrahedron Letters*, v. 54, n. 1, p. 40-44, 2013.

SAVEGNAGO I, Vieira AI, Seus N, Goldani BS, Castro MR, Lenardão EJ, Alves D. Synthesis and antioxidant properties of novel quinolineechalcogenium compounds, *Tetrahedron Lett* 2013; 54:40-44

SNUSTAD, D. P.; SIMMONS, M. J. Cellular reproduction and model genetic organisms, in: *Principles of genetics*. 4. ed. [S.l.]: Wiley, 2006. cap. 2, p. 17-41.

SNUSTAD, D. P.; SIMMONS, M. J. Cellular reproduction and model genetic organisms, in: *Principles of genetics*. 4. ed. [S.l.]: Wiley, 2006. cap. 2, p. 17-41.

NOGUEIRA, C; ZENI, G; ROCHA, J. Organoselenium and organotellurium compounds: Toxicology and pharmacology. *Chemical Reviews*, n. 104, p. 6255-6285, 2010.