

## Produção de compostos macrocíclicos inéditos por *Penicillium* sp. utilizando planejamento experimental e análise multivariada

Marcos V. Castro<sup>1</sup> (PG)\*, Mario F. C. Santos<sup>1</sup> (PG), Everton L. F. Ferreira<sup>1</sup> (PG), Karen de Jesus<sup>1</sup> (PG), Edenir R. Pereira Filho<sup>2</sup> (PQ), Antonio G. Ferreira<sup>2</sup> (PQ), Roberto G. S. Berlinck<sup>1</sup> (PQ)  
marcoscastro@iqsc.usp.br

<sup>1</sup>Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, CP 780, CEP 13560-970, São Carlos, SP;  
<sup>2</sup>Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, Rodovia Washington Luiz, Km 235, 13565-905, Brazil

Palavras Chave: Planejamento Experimental, fungo marinho, *Penicillium*

### Introdução

A modificação das condições de crescimento microbiano utilizando-se técnicas de planejamento experimental em conjunto com análise multivariada (PE+AM) permite selecionar condições ótimas de produção de metabólitos secundários<sup>[1]</sup>. No presente estudo, foi desenvolvida uma abordagem para incrementar a produção de compostos macrocíclicos relacionados às curvularinas, produzidos por uma linhagem do gênero *Penicillium* em baixas concentrações. A utilização de PE+AM permitiu incrementar a produção de policetídeos macrocíclicos, de maneira a posteriormente poder-se avaliar as atividade biológica dos compostos obtidos e eventualmente preparar derivados e análogos utilizando-se um dos produtos mais abundantemente produzidos.

### Resultados e Discussão

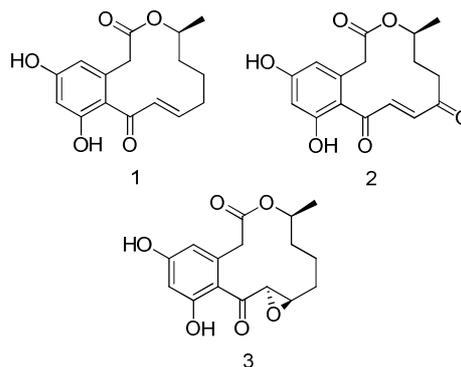
Foram estabelecidas duas condições otimizadas para produção de policetídeos macrocíclicos. As melhores condições estabelecidas determinam o uso de baixas concentrações de sais na composição do meio de crescimento, o maior tempo de incubação, sem agitação, elevada concentração de nutrientes, mas diferentes temperaturas (Tabela 1).

**Tabela 1.** Condições de cultivo do fungo *P. citrinum* para otimização da produção de policetídeos macrocíclicos.

condição	1 [ ] Sais (%)	2 Tempo (dias)	3 Temperatura (° C)	4 Agitação (RPM)	5 [ ] Nutrientes (%)
1	10	35	30	0	80
2	10	35	15	0	80

A condição 1 permitiu a produção de elevada quantidade de citrinina, enquanto que a condição 2 levou à produção de uma maior variedade de compostos e ausência de produção de citrinina. A análise por HPLC-UV-ELSD-MS de extratos e frações cromatográficas obtidas do meio de crescimento de *Penicillium* sp. indicou um perfil químico muito diversificado produzido nas condições

2. A obtenção de quantidades adicionais do meio de cultura sob a condição 2, sua extração e fracionamento levou ao isolamento dos compostos  $\alpha,\beta$ -dehidrocurvularina (1), da  $\gamma$ -ceto- $\alpha,\beta$ -dehidrocurvularina (2) e da *trans*-10,11-epoxicurvularina (3). Embora o composto 3 já tenha sido descrito na literatura<sup>[2]</sup>, provavelmente se refere a outro estereoisômero, uma vez que os dados de RMN obtidos no mesmo solvente (MeOH-*d*<sub>4</sub>) são distintos daqueles que nós obtivemos para a mesma substância. Já o composto 2 é inédito na literatura.



### Conclusões

As alterações significativas observadas na produção de metabólitos secundários por *Penicillium* sp., decorrentes do emprego apenas de diferentes temperaturas de incubação, selecionadas através dos resultados das análises por PE+AM, indica o excelente potencial da utilização desta abordagem para maximizar a produção, quer de um único metabolito ou para gerar uma maior diversidade química, por micro-organismos em meio de cultura. A significativa produção do composto 2 sob condições otimizadas permitirá sua utilização na preparação de análogos e derivados. Outros metabólitos também foram produzidos, e suas estruturas deverão ser em breve apresentadas.

### Agradecimentos

CEBIMar-USP / CAPES / FAPESP

<sup>1</sup> Aly, A. M. et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2011, 19, 414

<sup>2</sup> Pimenta, E.F. et al. *J. Nat. Prod* 2010, 73, 1821