

## Espiro-glicosídeo: Um novo modelo de droga anticonvulsivante desenvolvido a partir de produtos naturais identificados em venenos de vespas sociais.

Daniel M. Saidemberg\* (PG)<sup>1</sup>, Simone D. Salamoni (PG)<sup>2</sup>, Lilian M. M. Cesar-Tognoli (PQ)<sup>1</sup>, Maria A. Mendes (PQ)<sup>3</sup>, Cláudio F. Tormena (PQ)<sup>4</sup>, Roberto Rittner (PQ)<sup>4</sup>, Luiz C. Silva-Filho (PQ)<sup>1</sup>, Jaderson C. da Costa (PQ)<sup>2</sup>, Mario S. Palma (PQ)<sup>1</sup>. [saidem@rc.unesp.br](mailto:saidem@rc.unesp.br)

<sup>1</sup>Lab. de Biologia Estrutural e Zooquímica, Dept. De Biologia, CEIS, IBRC-UNESP, Rio Claro, SP; <sup>2</sup>Lab. de Neurociências, IBR - PUCRS, Porto Alegre, RS; <sup>3</sup>CEPEMA-USP, Instituto de Química, São Paulo, SP, <sup>4</sup>Instituto de Química, UNICAMP, Campinas, SP - Brazil

Palavras-chave: venenos de insetos, anticonvulsivantes, espiro-glicosídeos.

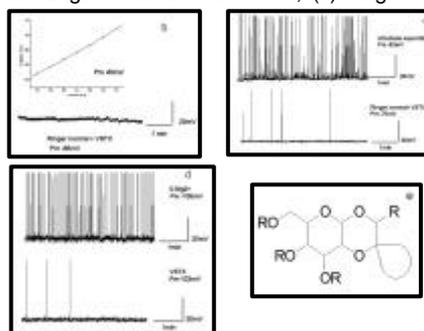
### Introdução

As secreções tóxicas de muitas aranhas e vespas podem paralisar insetos-presa, através do bloqueio do processo de transmissão sináptica glutamatérgica presente em junções neuromusculares.<sup>1</sup> Dessa forma, consideráveis esforços estão sendo feitos no sentido de isolar e identificar compostos neuroativos presentes nessas secreções, resultando na descoberta de muitos peptídeos e moléculas de baixas massas moleculares, com ação bloqueadora de receptores de glutamato e/ou canais de cálcio.<sup>2</sup> Tendo isso em vista, a secreção de muitos desses animais tornaram-se ferramentas úteis para estudos fisiológicos de diversas funções neurais, e muitos dos compostos neurotóxicos produzidos por suas secreções agressivas/defensivas podem se tornar modelos estruturais para o desenvolvimento racional de agentes neuroprotetores para diversas desordens neurológicas.

### Resultados e Discussão

O veneno bruto das vespas sociais foi fracionado por HPLC sob fase reversa, resultando na separação de 13 diferentes frações (figura 1a); as frações de baixas massas moleculares que apresentaram efeito neuroprotetor foram re-fracionadas dando origem a 6 sub-frações; dentro destas sub-frações foi isolado um novo derivado de espiro-glicosídeo, que teve sua estrutura elucidada por técnicas de RMN, ESI/MS e ESI/MS-MS. O espiro-glicosídeo isolado foi submetido a testes de atividade biológica, que incluiu ensaios de neurotoxicidade/neuroproteção por eletrofisiologia do tipo patch-clamp com neurônios hipocâmpais de CA1 obtidos a partir de encéfalos de ratos Wistar machos. O espiro-glicosídeo apresentou um potente efeito anticonvulsivante, bloqueando os receptores de glutamato do tipo-NMDA, dos neurônios CA1, tanto na atividade espontânea como na induzida (Figuras 1b, c, d).

Figura 1: (a) Típico perfil cromatográfico em HPLC, sob fase reversa, do veneno bruto de vespas sociais; (b) Variação do potencial de membrana mostrando a viabilidade dos neurônios hipocâmpais e registro intracelular do neurônio na presença de solução de Ringer normal e de VSTx; (c) Registro intracelular



dos neurônios hipocâmpais de CA1 na atividade espontânea, na ausência e presença de VSTx; (d) Registro intracelular de neurônios hipocâmpais de CA1 na atividade epileptiforme induzida, na ausência e presença de VSTx; (e) Estrutura geral do novo espiro-glicosídeo VSTx.

### Conclusões

O composto analisado neste trabalho é um potente antagonista do receptor glutamatérgico do sub-tipo NMDA de neurônios hipocâmpais de ratos. À partir desses resultados obtidos, será possível iniciar uma nova etapa visando a síntese de compostos-modelo (Figura 1e), permitindo o desenvolvimento de fármacos potenciais para o tratamento da epilepsia em humanos.

### Agradecimentos

BIOprospecTA -FAPESP e CNPq.

<sup>1</sup>Palma, M. S., *et al.* Structural Characterization of a New Acylpoliaminetoxin from the Venom of Brazilian Garden Spider *Nephilengys cruentata*. *Toxicon*, v.36, n.3, p. 485-493, 1998.

<sup>2</sup>Kobayashi, K., *et al.* Venoms and Toxins as Sources of Drug Leads. In: *New Drugs from Natural Sources*, Information Press, Oxford, 1992.

