

Xylarenonas A-D, produzidos pelo fungo endofítico AM-02 isolado de *Alibertia macropylla*, como potenciais inibidores de protease

*Camila M. de Oliveira (PG)¹, Luis O. Regasini (PQ)¹, Vanderlan da S. Bolzani (PQ)¹, Dulce H. S. Silva (PQ)¹, Octávio F. Júnior (PQ)¹ e Ângela R. Araújo (PQ)¹

¹Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Ecofisiologia de Produtos Naturais, Instituto de Química, UNESP, CP 355, CEP 14801-970 - Araraquara – SP

camilacm@iq.unesp.br

Palavras Chave: fungo endofítico, sesquiterpenos, inibidores de protease, *Alibertia macropylla*

Introdução

Os fungos endofíticos, constituem uma fonte rica de metabólitos secundários com interesse farmacológico¹. Na busca por novas substâncias com potencial terapêutico, as proteases são alvos enzimáticos muito estudados, pois são responsáveis pela formação de proteínas funcionais que participam do controle fisiológico do organismo humano ou de proteínas virais responsáveis por processos infecciosos². Entre os produtos naturais obtidos a partir de fontes microbianas, os sesquiterpenos do tipo eremofilano, têm sido reconhecidos como potentes inibidores de protease, sendo, portanto, um alvo potencial para o desenvolvimento de drogas altamente seletivas³. O extrato bruto obtido do cultivo em milho de AM-02, um fungo endofítico isolado das folhas de *Alibertia macropylla*, forneceu três novos sesquiterpenos: xylarenonas A-D (**2-4**)⁴ e xylarenona A (**1**), já descrito. Os compostos isolados foram submetidos a ensaios de inibição de proteases utilizando-se a subtilisina e a pepsina.

Resultados e Discussão

O fungo endofítico AM-02 foi isolado por metodologia convencional⁵ e submetido a técnicas de identificação por taxonomia convencional e molecular. Os resultados obtidos não permitiram a identificação em nível de gênero, no entanto permitiu estabelecer a ordem Pleosporales. A fração ACN (0,860g) obtida da partição do extrato bruto de AM-02, foi fracionada por CC (C-18) e eluída com H₂O/MeOH (80:20→0:100), fornecendo dez frações (A-J). A fração F (100mg) foi submetida a CLAE_{prep}, e forneceu o composto inédito **2**. A fração G (230,34 mg) foi fracionada em coluna (C-18) e H₂O/MeOH (70:30→0:100) como eluentes, resultando em 11 subfrações (GA-GK). A subfração GD (7,0 mg) apresentou aspecto cristalino e forneceu **1**. A fração H (205 mg) foi fracionada por CC (sílica gel) e eluída com Hexano/EtOAc (70:30→100) originando 14 subfracções (HA-HN). A subfração HA (7,4 mg) resultou no isolamento de **3**. A subfração HD-HH foi cromatografada por CC (sílica gel) e eluída com hexano, EtOAc e MeOH. Foram coletadas 28 subfrações, que após análise por CCDC foram reunidas em 11 subfrações. A subfração HD-HH-14-20 (55 mg) foi purificada por CC (sílica gel) e eluída

com CHCl₃:MeOH (3:97→100) resultando em 52 subfrações (HD-HH-14-20-1-52), sendo as semelhantes por CCDC reunidas em 10 subfrações. A subfração HD-HH-14-20-33 apresentou aspecto cristalino e forneceu **4**. A determinação estrutural destes sesquiterpenos foi baseada em análises de RMN 1D, 2D, EM e comparação com a literatura. Os sesquiterpenos **3** e **4** apresentaram potente atividade inibitória da enzima pepsina com (IC₅₀=0,288μM) e (IC₅₀=2,43μM), respectivamente, quando comparados com os padrões Varfarina (IC₅₀=0,00832μM) e Dicumarol (IC₅₀=4,57μM).

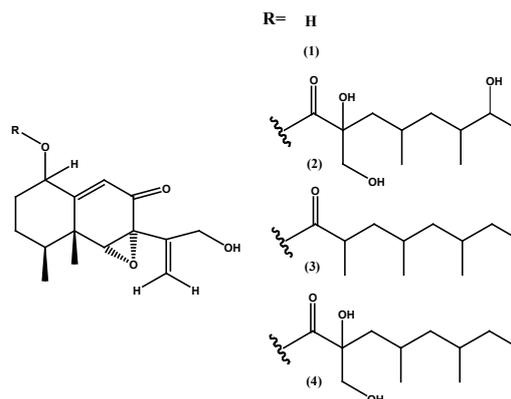


Figura 1. Sesquiterpenos do tipo eremofilano produzidos por AM-02

Conclusões

Os resultados obtidos neste trabalho mostraram que os fungos endofíticos são uma fonte promissora de produtos naturais novos e bioativos, sendo uma fonte importante para o desenvolvimento de potenciais fármacos inibidores de proteases.

Agradecimentos

Suporte financeiro FAPESP e CNPq

¹ Hussain, H.; Krohn, K.; Ullah, Z.; Draeger, S e Shulz, B. *Biochem. Syst. Ecol.* **2007**, 35, 898.

² Tomasselli, A.G.; Heinrikson, R.L. *Biochimica et Biophysica Acta.* **2000**, 189, 1477.

³ Singh, S. B.; et al. *Tetrahedron Letters.* **1999**, 40, 8775-8779.

⁴ Oliveira, C. M.; Silva G.H.; et al. *Planta Medica.* **2008**, 74, 1057.

⁵ SILVA, H.G.; *Tese de Doutorado em Química.* UNESP-Araraquara. **2005**, 306 f.