

Atividade anti-MRSA de alcalóides isolados das folhas de *Pterogyne nitens* (Fabaceae)

Luis O. Regasini¹ (PQ), Aline Coqueiro^{1,2,*} (PG), Eliezer J. Barreiro³ (PQ), Carlos A. M. Fraga³ (PQ), Lidia M. Lima³ (PQ), Simon Gibbons² (PQ), Dulce H. S. Silva¹ (PQ), Vanderlan da S. Bolzani¹ (PQ)

*alinedqi@iq.unesp.br

¹NuBBE - Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Ecofisiologia de Produtos Naturais, Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista UNESP, CP 355, 14801-970, Araraquara-SP, Brasil; ²Centre for Pharmacognosy and Phytotherapy, The School of Pharmacy, University of London; ³LASSBio – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

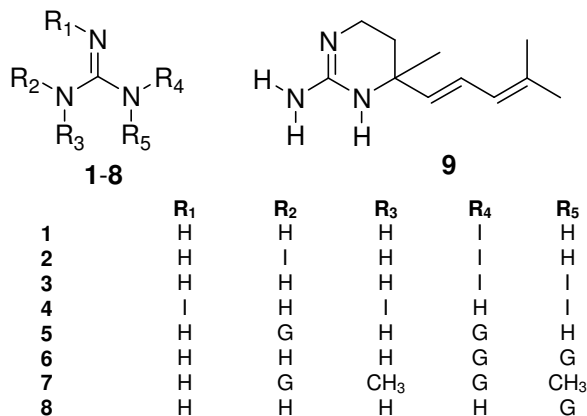
Palavras Chave: *Pterogyne nitens*, Fabaceae, alcalóides, antibacteriano, anti-MRSA.

Introdução

As infecções causadas por MRSA (multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*), principalmente àquelas resistentes à meticilina, têm sido um grave problema de saúde pública em todo mundo.¹ O tratamento atual envolve antibacterianos altamente tóxicos como glicopeptídeos, oxazolidinonas e estreptograminas.² Tendo em vista, que alcalóides guanidínicos tem apresentando notável bioatividade³ e a fração alcaloídica obtida das folhas de *Pterogyne nitens* (Fabaceae) apresentou ação antibacteriana, esta foi submetida a fracionamento cromatográfico e nove alcalóides guanidino-terpênicos foram isolados e ensaiados frente a seis cepas MRSA de diferentes mecanismos de resistência bacteriana.

Resultados e Discussão

A fração alcaloídica de *P. nitens* obtida do extrato etanólico foi submetida a sucessivas CC-fase normal [CHCl_3 :MeOH (0–30%)], seguidas de CLAE-prep [C_{18} , MeOH:H₂O (13:87, 265 nm, 12 mL/min), culminando no isolamento de nove alcalóides, os quais foram identificados como sendo, galegina (**1**), pteroginidina (**2**), pteroginina (**3**), alcorneína (**4**) e nitensidinas A–D (**5–8**) e nitensidina E (**9**).



Esquema 1. Alcalóides guanidino-terpênicos isolados das folhas de *Pterogyne nitens* (I= isoprenila; G= geranila)

Os alcalóides guanidínicos substituídos por subunidades monoterpênicas mostraram-se mais ativos que àqueles substituídos por subunidades hemiterpênicas. O alcalóide **9**, um derivado 2-amino-tetraidropirimidínico formado pela ciclização de uma geranila, demonstrou maior potência anti-MRSA de toda a série, exibindo uma concentração inibitória mínima (CIM) de 8,0 µg/mL, quando comparado ao controle positivo, norfloxacin (CIM= 128 µg/mL), contra cepas EMRSA-16, um isolado clínico resistente a meticilina. As nitensidinas B (**6**) e C (**7**) apresentaram potência antibacteriana similar a norfloxacin frente às cepas de XU212 (TetK), as quais são resistentes a eritromicina e tetraciclina. A guanidina **1** também apresentou ação similar a norfloxacin contra as cepas resistentes a macrolídeos RN4229. Todos os compostos apresentaram maior ação sobre as cepas MRSA quando comparados às cepas de *Staphylococcus aureus* susceptíveis a vários antibacterianos (SA1199B e ATCC25943). Os dados de CBM (concentração bactericida mínima) mostraram-se próximos aos valores de CIM, sugerindo um comportamento bactericida nas concentrações ensaiadas.

Conclusões

O presente estudo conduziu ao isolamento de nove alcalóides com ação anti-MRSA potente, tornando-se o primeiro relato desta bioatividade para esta classe de substâncias. Contudo, o isolamento de **4**, uma guanidina com o padrão de substituição N,N',N'-triisopentenílico é um dado inédito para as espécies de Fabaceae, apresentando relevância quimiotaxonômica.

Agradecimentos

À FAPESP, BIOTA-FAPESP & CNPQ.

¹ Shiu, W. K.; Gibbons, S. *Phytochemistry* **1980**, 67, 2568-2572.

² White C. *Brit. Med. J.* **2005**, 329, 131-146.

³ Regasini L. O. et al. *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 473-476.