

Avaliação da atividade antiproteolítica de uma benzofenona prenilada isolada de *Rheedia brasiliensis* e seus derivados semissintéticos

Kris Simone T. Dias (PG)^{1,2*}, Jaqueline J. Pereira (PG)^{1,2}, Vanessa S. Gontijo (PG)^{1,2}, Jéssica L. D'Dego¹ (IC), Marcelo Henrique dos Santos (PQ)¹ e Claudio Viegas Jr. (PQ)¹

*krissimone@yahoo.com.br

¹LFQM - Laboratório de Fitoquímica e Química Medicinal, Depto de Ciências Exatas, UNIFAL-MG

²Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Alfenas-UNIFAL-MG

Palavras Chave: Benzofenonas preniladas, *Rheedia brasiliensis*, atividade proteolítica, Química Medicinal

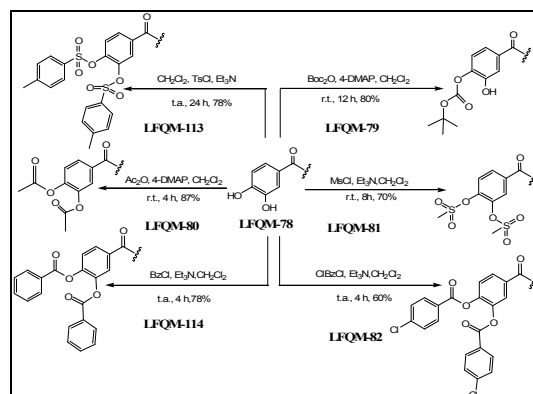
Introdução

As espécies do gênero *Rheedia* são conhecidas por possuírem metabólitos secundários de grande diversidade química, incluindo biflavonoides, xantonas, cumarinas e benzofenonas polipreniladas.¹ As proteases estão amplamente difundidas em várias bactérias patogênicas, onde desempenham funções essenciais relacionadas com a colonização e evasão das defesas do sistema imune do hospedeiro, a aquisição de nutrientes para crescimento e proliferação, ou danos nos tecidos durante a infecção. Inibidores de proteases bacterianas constituem uma possibilidade interessante, devido ao fato de que muitas proteases específicas tem sido descritas, tanto em microrganismos Gram-positivos como em Gram-negativos.² Devido ao fato dessas substâncias apresentarem atividade frente a alguns microrganismos³ o objetivo desse trabalho foi a avaliação da atividade inibitória em tripsina, papaína e cruzaína da benzofenona natural isolada de frutos de *Rheedia brasiliensis* e seus derivados semissintéticos.

Resultados e Discussão

O composto **LFQM-78**, isolado do extrato acetato de etila de sementes de *R. brasiliensis*, foi utilizado no preparo dos derivados semissintéticos **LFQM-79**, **80**, **81**, **82**, **113** e **114** com rendimentos de 60-87% (Esquema 1).

A benzofenona **LFQM-78** e seus derivados semissintéticos foram avaliados quanto ao seu potencial de inibição de serino-proteases (tripsina) e cisteíno-protease (papaína e cruzaína) por medidas espectrofluorométricas⁴. A inibição foi estabelecida pela redução de 50% da atividade enzimática (IC₅₀). Como pode ser visto na Tabela 1, todos os compostos testados apresentaram efeito inibitório sobre as proteases avaliadas, sendo o composto **LFQM-78** o mais ativo para as três enzimas. Alguns dos derivados sintetizados também apresentaram resultados relevantes com destaque o composto **LFQM-113**, com valores de IC₅₀ próximos ao da benzofenona natural **LFQM-78**. TLCK e E64 foram utilizados como inibidores clássicos.



Esquema 1. Derivados semissintéticos preparados a partir da benzofenona natural **LFQM-78**.

Tabela 1. Efeito inibitório dos compostos naturais em cisteíno-protease (papaína e cruzaína) e serino-protease (tripsina)

Substâncias	IC ₅₀ (µM)		
	Papaína	Tripsina	Cruzaína
LFQM-78	2,15	9,19	3,22
LFQM-79	15,40	65,39	20,04
LFQM-80	7,35	34,15	11,46
LFQM-81	6,96	12,51	15,79
LFQM-82	8,80	41,01	35,55
LFQM-113	3,78	13,41	6,34
LFQM-114	13,33	26,66	13,05
E64*	0,045	---	0,045
TLCK*	---	0,093	---

*Inibidores de referência de acordo com a protease.

Conclusões

Todos os compostos testados mostraram efeito inibitório enzimático nas proteases analisadas. A benzofenona natural **LFQM-78** foi a mais ativa sugerindo que os grupos hidroxilas presentes no composto **LFQM-78** desempenham um papel farmacofórico importante na interação com os receptores enzimáticos.

Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPEMIG, CAPES, CNPq, INCT-INOFA e UNIFAL-MG pelo auxílio financeiro e bolsas concedidas.

¹Santos, M. H. et al., *Química Nova*, **1999**, 22.

²Ingmer, H. Bronsted, L. *Res Microbiol.*, **2009**, 160.

³Naldoni, F.J. et al. *J. Med. Food*, **2009**, 12.

⁴Martins, F.T. et al. *European J. of Medicinal Chemistry*, **2009**, 44.