

Biotransformação da lactona sesquiterpênica enidrina pelo fungo endofítico *Papulospora immersa* SS13

Marília O. de Almeida (PG)^{1*}, Adriana A. Lopes (PD)¹, Viviane Manfrin (IC)¹, Juliano S. Toledo (PD)², Angela K. Cruz (PQ)², Niege A. J. C. (PQ)¹ e Mônica T. Pupo (PQ)¹

marilia@fcrp.usp.br

¹Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP

²Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, Ribeirão Preto

Palavras Chave: enidrina, biotransformação, fungos endofíticos, *Leishmania major*, *Leishmania braziliensis*

Introdução

Biotransformações são reações de compostos orgânicos realizadas por micro-organismos, plantas ou enzimas isoladas. Essas modificações podem resultar na produção de compostos difíceis de serem produzidos pela química sintética convencional.¹ Neste trabalho foram utilizados os fungos endofíticos e de solo na biotransformação da lactona sesquiterpênica enidrina. A enidrina é o constituinte majoritário dos extratos das folhas de *Smallanthus sonchifolius* (yacon) e possui atividade antidiabética e antiinflamatória.² Experimentos de biotransformação da enidrina foram realizados com dois fungos endofíticos e um de solo. O fungo endofítico *Papulospora immersa* SS13, isolado de *S. sonchifolius*, promoveu abertura do epóxido presente na cadeia lateral, levando à obtenção de um derivado di-hidroxilado.

Resultados e Discussão

Os fungos endofíticos *P. immersa* SS13, *Penicillium crustosum* VR4 e o fungo de solo *Rhizopus stolonifer* foram incubados na presença de enidrina (0,1 mg/mL). As reações foram monitoradas por HPLC-DAD a cada 24h, de 3 a 13 dias. Após 144h de incubação, foi verificada a presença de um pico adicional no experimento com *P. immersa* (Fig. 1).

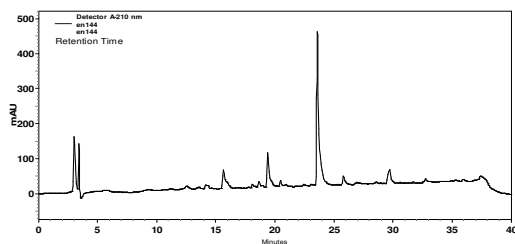


Figura 1. Cromatograma do extrato do experimento de biotransformação da enidrina com fungo *P. immersa* SS13 em 144 h. Enidrina t_R 23,64 min.; produto de biotransformação t_R 19,05 min. (coluna C18, FM gradiente ACN-H₂O de 10 a 100% de ACN em 40 min, à vazão de 1mL.min⁻¹, λ =225 nm)

O experimento foi reproduzido em escala ampliada e o produto de biotransformação foi isolado por HPLC nas mesmas condições da Figura 1. A determinação

estrutural do produto foi realizada através dos dados de RMN de ¹H, ¹³C, COSY, HMQC, HMBC e CG-MS.

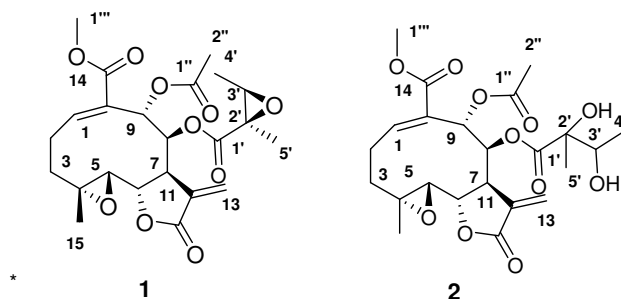


Figura 2. Estruturas da enidrina (1) e do produto de biotransformação di-hidroxilado (2).

Os compostos **1** e **2** foram submetidas ao ensaio leishmanicida *in vitro*. A enidrina apresentou D.L₅₀ = 4,8 μ M frente a *Leishmania major*. O produto **2** apresentou D.L₅₀ = 21,2 μ M frente a *L. braziliensis*. É interessante destacar que o fungo que apresentou melhor resultado na biotransformação foi isolado como endofítico³ da planta produtora de enidrina. Recentemente também foi relatada a produção de compostos citotóxicos por *P. immersa*.⁴

Conclusões

P. immersa SS13 promoveu a abertura regioseletiva do epóxido presente em C2'-C3', em detrimento ao epóxido presente em C4-C5. O produto obtido apresentou atividade leishmanicida significativa frente à linhagem causadora da maioria dos casos de leishmaniose cutânea no Brasil.

Agradecimentos

Fapesp, CNPQ, INBEQMeDI, Capes

¹ Borges, W.S., Borges, K.B., Bonato, P.S., Said, S., Pupo, M.T. *Curr. Org. Chem.* **13**, 1137-1163, **2009**.

² Schorr, K.; Da Costa, F.B. *Phytochem. Anal.* **16**, 161-165, **2005**.

³ Gallo, M. B. C.; Chagas, F. O.; Almeida, M. O.; Macedo, C. C.; Cavalcanti, B. C.; Barros, F. W. A.; Moraes, M. O.; Costa-Lotuffo, L. V.; Pessoa, C.; Bastos, J. K.; Pupo, M. T. *J. Basic Microbiol.* **49**, 142-15, **2009**.

⁴ Gallo, M. B. C., Cavalcanti, B. C., Barros, F. W. A., Moraes, M. O., Costa-Lotufo, L. V., Pessoa, C., Bastos, J. K., Pupo, M. T. *Chem. Biodiv.*, 7, 2941-2949, **2010**.