[1-8-NαC]-Zanriorb A1, um orbitídeo pró-apoptótico das folhas de *Zanthoxylum riedelianum*

Cauane C. O de Arueira[1] (IC), Pâmela J. dos S. Beirigo[1] (PG), Leice M. R de Novais[1] (PG), Washington F. Faria[1] (PG), Heron F. V. Torquato[3] (PG), Mário G. de Carvalho[2] (PQ), Carlos H. C. dos Santos[2] (PG), Edgar J. Paredes-Gamero[3] (PQ), Tereza A. N. Ribeiro[1] (PQ), Virgínia C. da Silva[1]* (PQ).
***vcsvirginia@yahoo.com.br**

[1]*Departamento de Química, Universidade Federal de Mato Grosso, 78060-900, Cuiabá, Mato Grosso, Brasil.*
[2]*Departamento de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 23890-000, Seropédica, Rio de Janeiro, Brasil.*
[3]*Departamento de Bioquímica, Universidade Federal de São Paulo, 04039-032, São Paulo, São Paulo, Brasil.*

Palavras Chave: *Zanthoxylum*, *orbitídeo*, *apoptose*.

Abstract

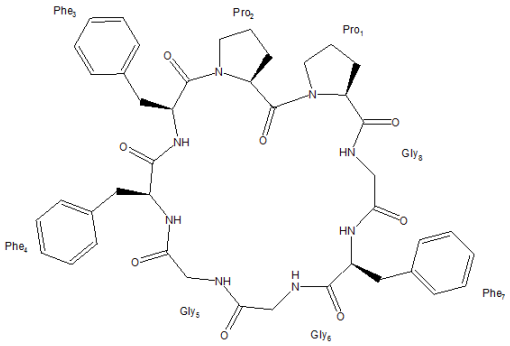
[1-8 NαC]-Zanriorb A1, a proapoptotic orbitide from the leaves of Zanthoxylum riedelianum. Compound (**1**) was characterized using NMR, MS data, also Marfey's method, and induced apoptosis in Jukart T leukemia cells.

Introdução

O gênero *Zanthoxylum* compreende cerca de 250 espécies e destaca-se na família Rutaceae por seus usos etnobotânicos[1]. As espécies pertencentes a esse gênero são ricas em compostos biologicamente ativos, como alcaloides, cumarinas e lignanas[2]. *Zanthoxylum riedelianum* é conhecida popularmente como "mamica-de-porca" e tem sido utilizada popularmente como analgésico para dor de dente. O presente trabalho relata o isolamento e a avaliação das atividades citotóxicas e apoptóticas de um novo orbitídeo denominado [1-8-NαC]-zanriorb A1 (**1**), das folhas de *Z. riedelianum*.

Resultados e Discussão

O composto (**1**) foi isolado das folhas de *Z. riedelianum* através de repetidos processos de purificação e sua estrutura determinada através de RMN 1D, 2D e com base nos dados de HRESIMS. As configurações absolutas dos aminoácidos presentes no composto foram determinadas pelo método modificado de Marfey.[3,4].



(**1**)

O composto (**1**) foi avaliado contra as linhas de células leucêmicas, K562 (leucemia mielóide crônica), Kasumi-1 (leucemia mielóide aguda) e Jukart (leucemia de células T) e, células mononucleares normais de doadores saudáveis. O composto (**1**) apresentou atividade citotóxica frente às células Jurkat com um IC_{50} baixo (218 nM). Uma maior concentração de (**1**) (100 µM) não reduziu mais de 20% de viabilidade nas demais linhagens celulares ou nas células mononucleares normais. Porém, empregando-se Anexina-V foi possível verificar um baixo teor de DNA, este fato foi observado devido à formação de corpos apoptóticos. Houve também uma redução drástica de Ψ_{mit}, evidenciando mais um indício de apoptose. Tais resultados demostraram que as células induzidas pelo composto (**1**) eram representativas de apoptose tardia. A presença de unidades de prolina tem um importante papel na definição conformacional desta molécula e torna-se uma explicação alternativa para a atividade de citotoxicidade[5,6], além de permitir a interação com a membrana das células Jukart.

Conclusões

Este é o segundo relato de orbitídeos no gênero *Zanthoxylum*[7] e o primeiro na espécie *Z. riedelianum* Os testes citotóxicos realizados para avaliar o potencial desse novo composto frente a três linhas celulares leucêmicas resultaram na morte celular induzida por apoptose contra as células Jukart.

Agradecimentos

À FAPEMAT, FAPESP, INFAR/UNIFESP, FAPERJ e CAPES.

[1] Sun, X. W.; Duan, Z. X. *Acta Pharm. Sin.* **1996**, *31*, 231–240.
[2] Jih-Jung, C.; Tzu-Ying, W.; Tsong-Long, H. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 212–217.
[3] Carvalho, M. G. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 935-939.
Summers, M. Y.; Kong, F.; Feng, **X.**; Siegel, M. M.; Janso, J. E.; Graziani, E. I.; Carter, G. T. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 391-396.
[4] Marfey, P. *Carlsberg Res. Commun.* **1984**, *49*, 591-596.
[5] Napolitano, A.; Rodriquez, M.; Bruno, I.; Marzocco, S.; Autore, G.; Riccio, R.; Gomez-Paloma, L. *Tetrahedron* **2003**, *59* 10203–10211.
[6] Pettit, G. R.; Lippert, J. W., III; Taylor, S. R.; Tan, R.; Williams, M. D. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 883–891.
[7] Ribeiro, T. A. N.; Silva, L. R.; Sousa Júnior, P. T.; Castro, R. N.; Carvalho, M. G. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 935-939.