

BEAUVERICINA: UM METABÓLITO ANTIPARASÍTICO PRODUZIDO POR *ASPERGILLUS TERREUS* P63

Vitória D. Borgonovi¹; Juliana R. Gubiani¹; Felipe Hilário¹; Antonio G. Ferreira²; Danilo C. Miguel³; Roberto G. S. Berlinck^{1*}

¹Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, CP 780, CEP 13560-970, São Carlos, SP; ²Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, 13565-905, São Carlos, SP, Brazil; ³Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, CEP 13083-862, Campinas, SP, Brazil

vitoria.borgonovi@usp.br; rgsberlinck@iqsc.usp.br

Objetivos

O objetivo do presente projeto é realizar o estudo químico bioguiado do cultivo em escala ampliada do fungo endofítico *Aspergillus terreus* P63, de maneira a isolar e identificar compostos bioativos produzidos pelo fungo em meio de cultivo.

Métodos e Procedimentos

A linhagem endofítica *Aspergillus terreus* P63 foi coletada de raízes da gramínea *Axonopus leptostachyus*¹. O inóculo do fungo foi obtido cultivando-o em meio sólido PDA (potato dextrose agar). O inóculo obtido foi transferido em frascos de cultivo Shott®, contendo aveia e água. A incubação foi realizada por 30 dias em modo estático à temperatura de 25°C.

Após o crescimento, foi realizada a extração da massa micelar por maceração com MeOH, seguida de filtração à vácuo. O solvente foi removido em evaporador rotativo obtendo o extrato metanólico. O extrato MeOH foi submetido a uma partição líquido-líquido entre n-hexano e MeOH. A fração MeOH foi posteriormente evaporada e o resíduo foi particionado entre acetato de etila (AcOEt) e H₂O.

A fração AcOEt foi fracionada em coluna empacotada com sílica-gel derivatizada com grupos octadecilsilano (C₁₈), eluída com um

gradiente de MeOH em H₂O. Foram obtidas 12 frações desta separação. Aliquotas destas frações foram enviadas para avaliação biológica em bioensaios de citotoxicidade contra células tumorais, anti-plasmodial, anti-*T.cruzi*, anti-leishmania, antimicrobiano. As frações P63-I e P63-J foram as mais ativas nos bioensaios de ação leishmanicida. Estas frações foram posteriormente separadas por cromatografia de exclusão por tamanho em gel de Sephadex LH-20, eluídas com MeOH. As subfrações resultantes foram analisadas por HPLC-PDA-MS e avaliadas no bioensaio de ação leishmanicida.

Resultados

Dentre as doze frações provenientes da separação por cromatografia em coluna em C₁₈, seis apresentaram inibição superior a 80% contra *Plasmodium falciparum*, agente etiológico da malária. As frações P63-I e P63-J diminuíram significativamente a viabilidade celular de promastigotas de *Leishmania braziliensis* e *L. infantum*. Além disso, não apresentaram citotoxicidade contra fibroblastos L929.

Análises por RMN-¹H, RMN-¹³C, UV e MS, e comparação com dados da literatura, permitiu identificar e confirmar a estrutura química do composto ativo presente nessas frações como sendo a beauvericina, obtida em quantidade de 1g.

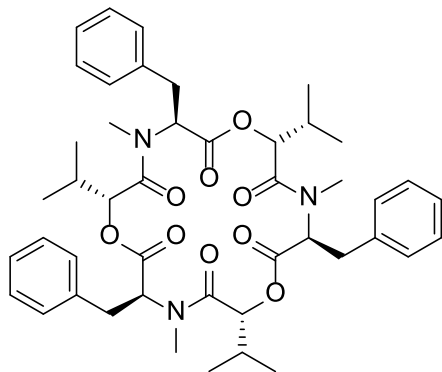


Figura 1: Estrutura química da beauvericina²

Conclusões

O isolamento bioguiado de frações e subfrações obtidas a partir do cultivo do fungo *Aspergillus terreus* permitiu o isolamento da beauvericina, composto responsável pelas atividades biológicas apresentadas. A estrutura foi confirmada sem ambiguidade pela análise de seus dados espectroscópicos. Em decorrência da grande quantidade obtida da beauvericina (1 g), realizaremos em breve ensaios de ação leishmanicida *in vivo*, em camundongos infectados com *L. braziliensis* e com *Leishmania L. infantum*, de maneira a verificar a sobrevivência dos camundongos pelo tratamento com a beauvericina. Estes resultados são inéditos, uma vez que não são reportados na literatura dados de ação leishmanicida para a beauvericina.

Agradecimentos

Os autores deste trabalho agradecem à FAPESP pelo apoio financeiro (projetos temáticos 2013/50228-8 e 2019/17721-9) e bolsa de pós-doutorado (2019/26892-1), bem como ao CNPq pela bolsa PIBIC concedida à Vitória D. Borgonovi.

Referências Bibliográficas

¹Gubiani, Juliana R. et al. Cytotoxic prenylated indole alkaloid produced by the endophytic fungus *Aspergillus terreus* P63. *Phytochemistry Letters*, v. 32, p. 162-167, 2019.

²Hamill, R. L. et al. The structure of beauvericin, a new depsipeptide antibiotic toxic to *Artemia salina*, *Tetrahedron Letters*, v. 49, p. 4255-4258, 1969.