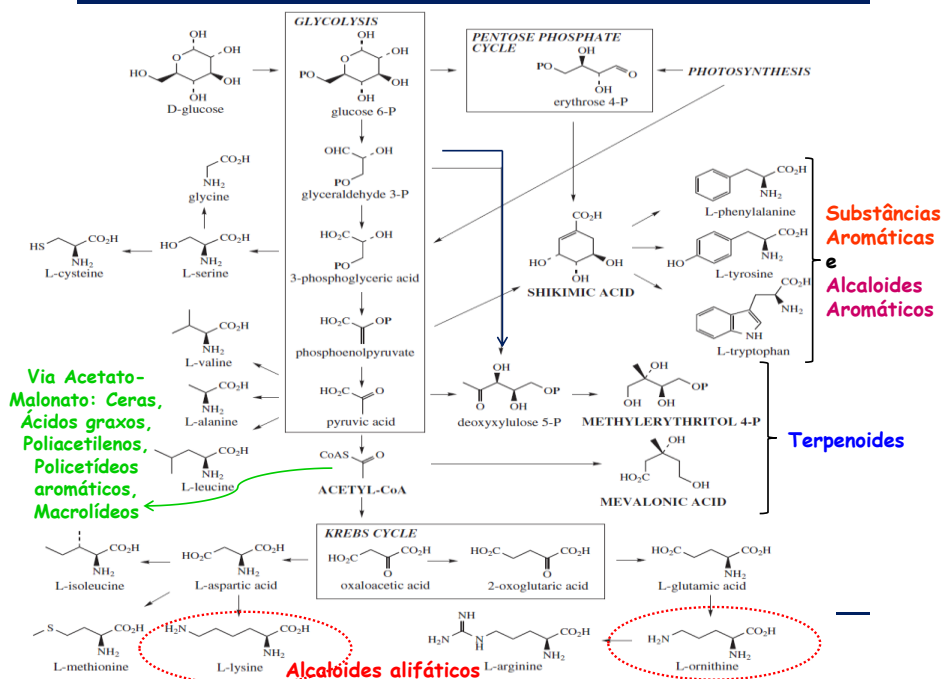
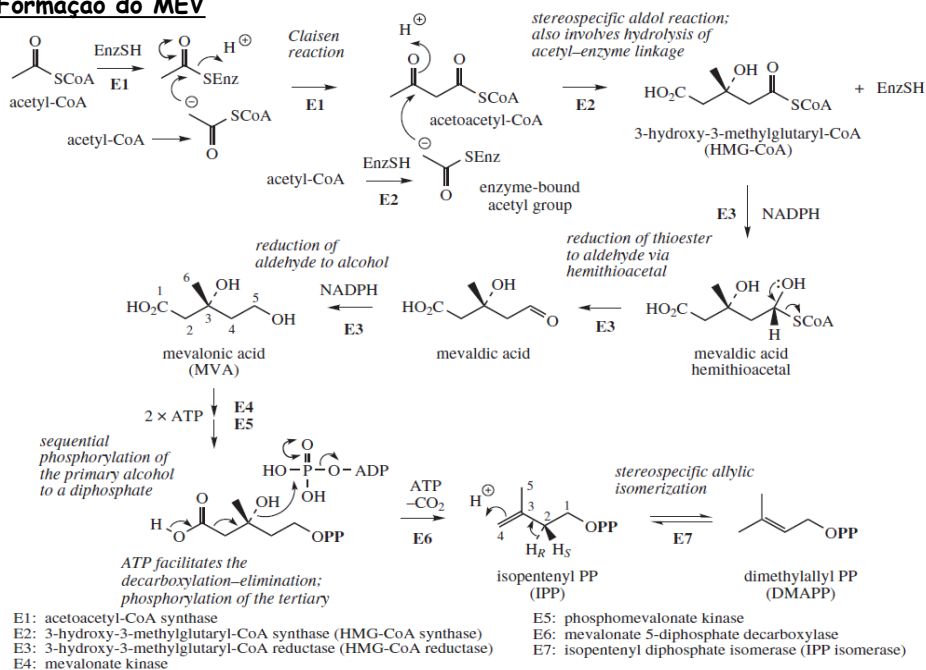
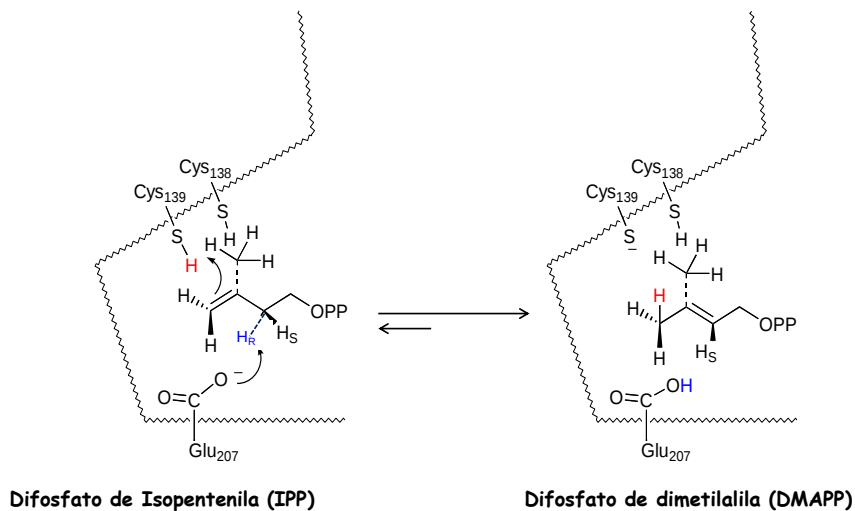


Vias do Mevalonato (MEV) e Metileritritol-fosfato (MEP): Terpenoides

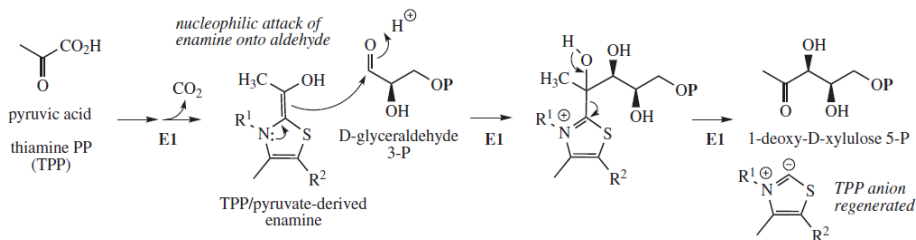
Prof. Marcelo J. Pena Ferreira

BIB 5754 – Produtos Naturais I: Biossíntese e Distribuição em Espécies Vegetais



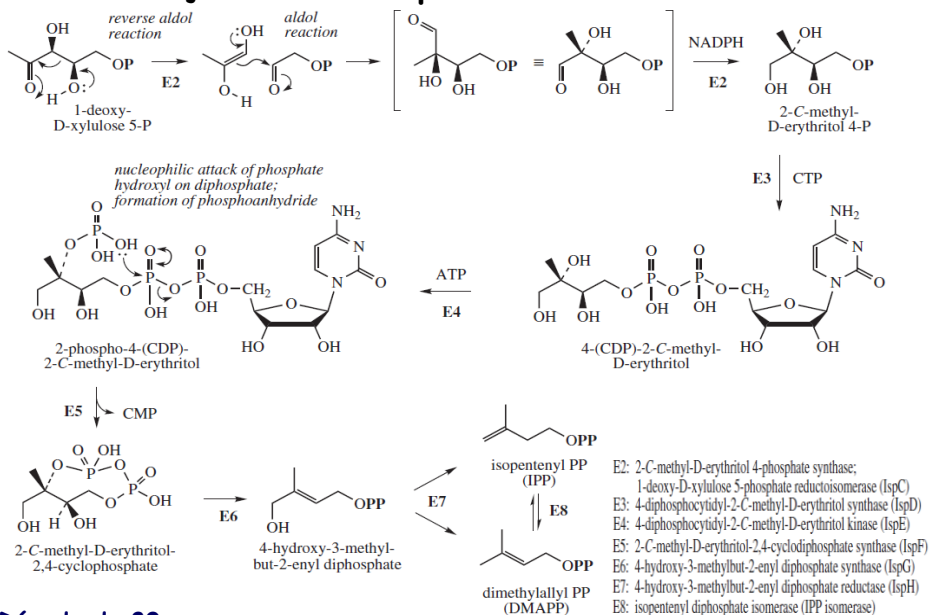
Formação do MEV**Conversão do IPP em DMAPP no sítio ativo da IPP isomerase**

Formação da 1-Deoxi-D-xilulose-5-fosfato



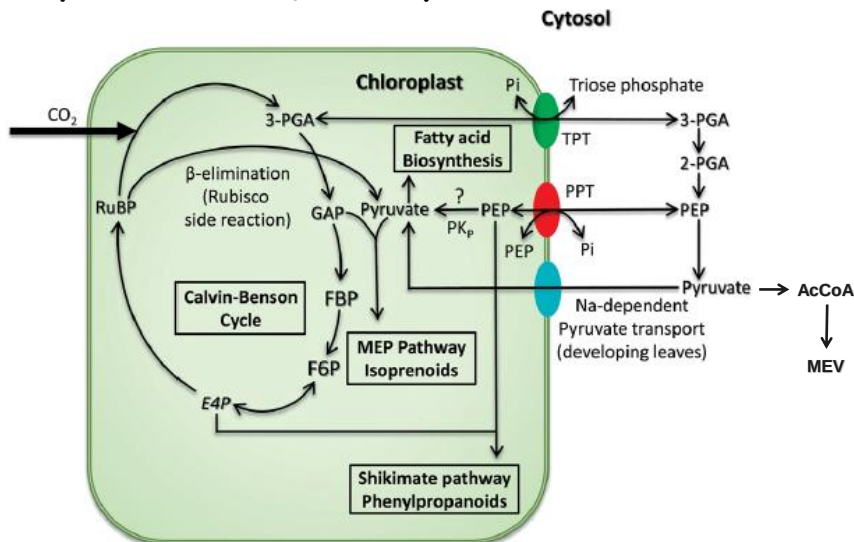
E1: 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate synthase (DXP synthase)

Formação do MEP e precursores IPP e DMAPP



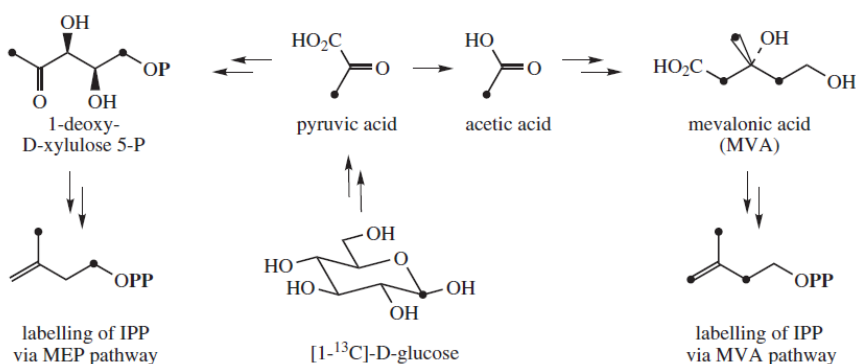
Década de 80

Compartimentalização dos precursores MEV e MEP



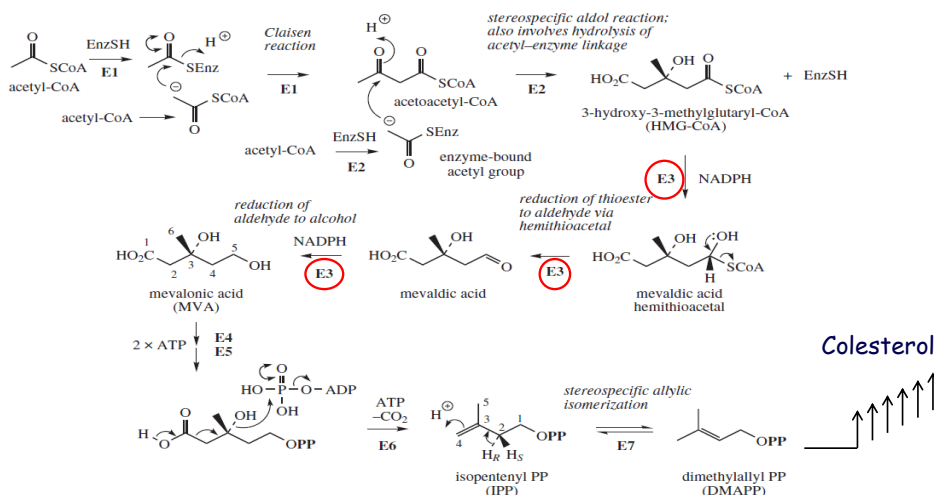
RuBP: ribulose 1,5-difosfato; **3-PGA:** ácido 3-fosfoglicérico; **FBP:** frutose 1,6-difosfato; **F6P:** frutose 6-fosfato; **E4P:** eritrose 4-fosfato; **PEP:** fosfoenolpiruvato; **GAP:** gliceraldeído 3-fosfato; **2-PGA:** ácido 2-fosfoglicérico
TPT: transportador triose-fosfato; **PPT:** transportador fosfoenolpiruvato-fosfato; **PK_p:** piruvato quinase (plastídica)

BIOSSÍNTESE X BIOGÊNESE



EXPRESSÃO DAS VIAS MEV E MEP NOS ORGANISMOS

✓ Animais e fungos: exclusivamente via MEV



Substâncias que inibem E3. Ex.: **Estatinas**

E3: 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA redutase

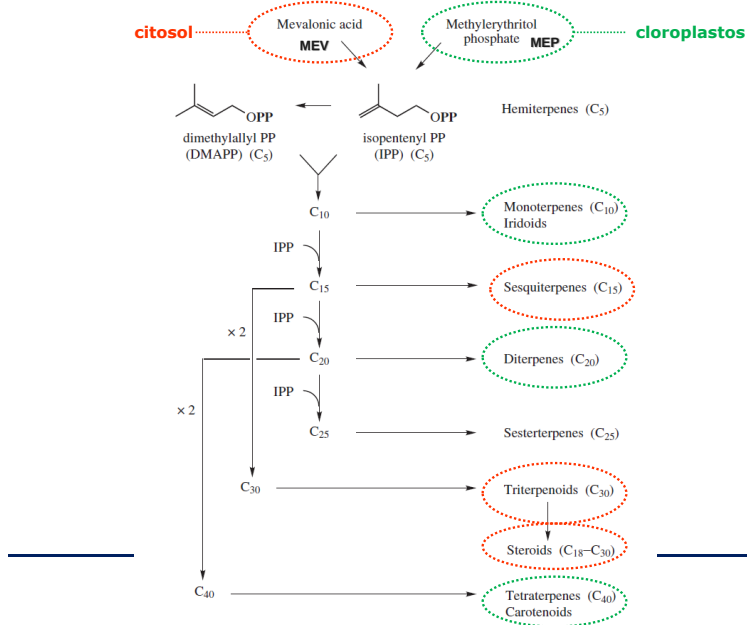
EXPRESSÃO DAS VIAS MEV E MEP NOS ORGANISMOS

✓ Animais e fungos: exclusivamente via MEV

✓ Bactérias, algas e plantas: apresentam e empregam as vias MEP e MEV

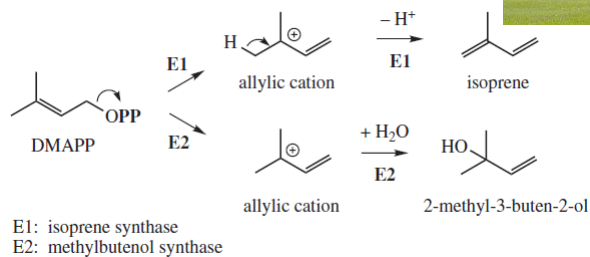
✓ Enzimas da via MEP são alvos atrativos no desenvolvimento de novos antimicrobianos → via MEP usada pelo patógeno e ausente em humanos

SUBSTÂNCIAS TERPENÓIDICAS

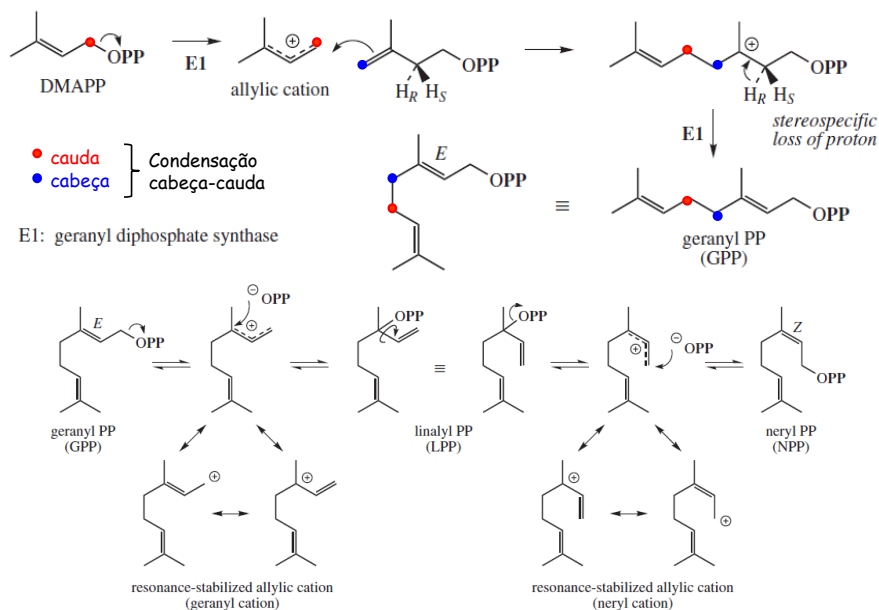


1. HEMITERPENOIDES (C₅)

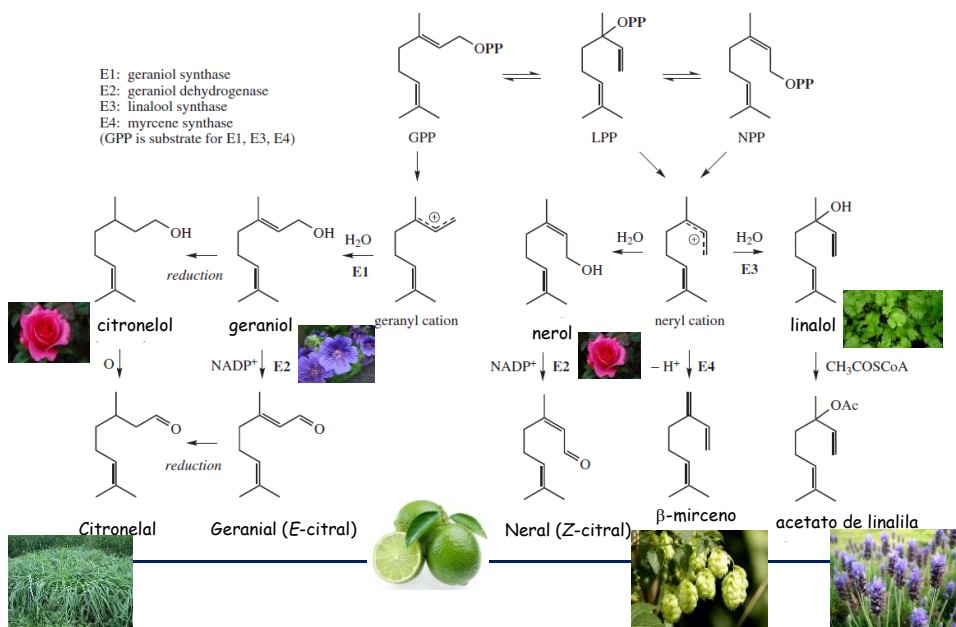
- ✓ Isoladamente: Pouco produzidos na natureza
- ✓ Agentes alquilantes em outras vias



2. MONOTERPENOIDES (C₁₀)

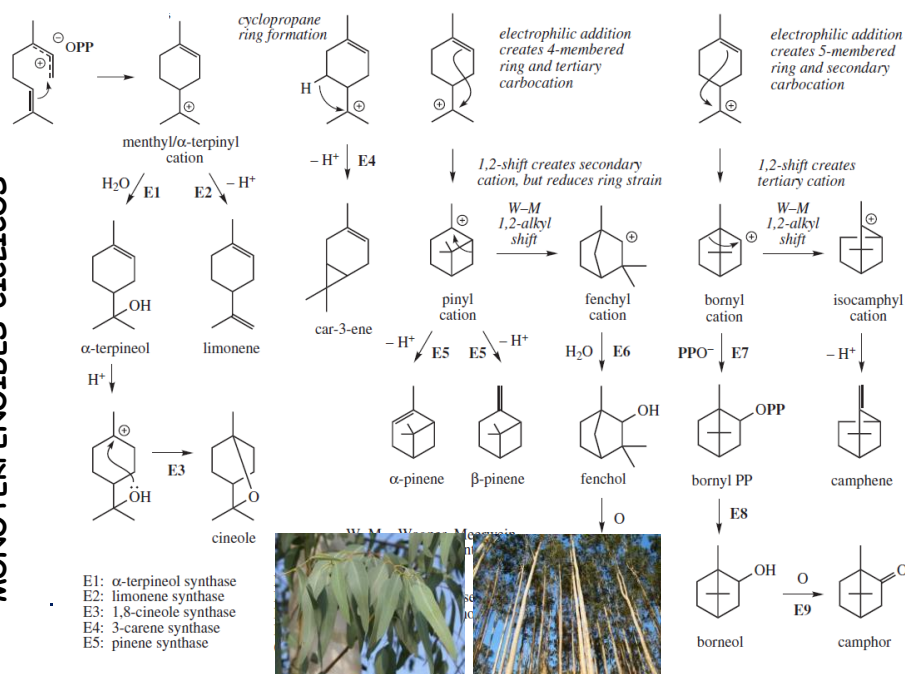


MONOTERPENOIDES ACÍCLICOS

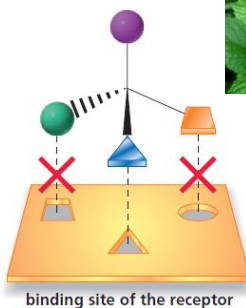
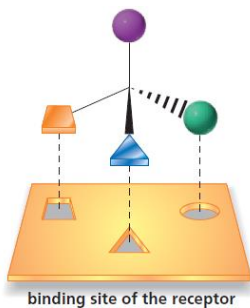
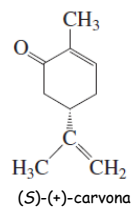
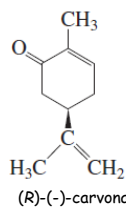
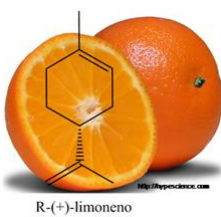


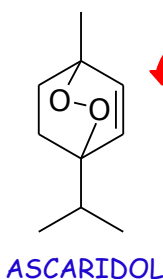
BIB 5754 – Produtos Naturais I: Biossíntese e Distribuição em Espécies Vegetais

MONOTERPENOIDES CÍCLICOS



BIB 5754 – Produtos Naturais I: Biossíntese e Distribuição em Espécies Vegetais

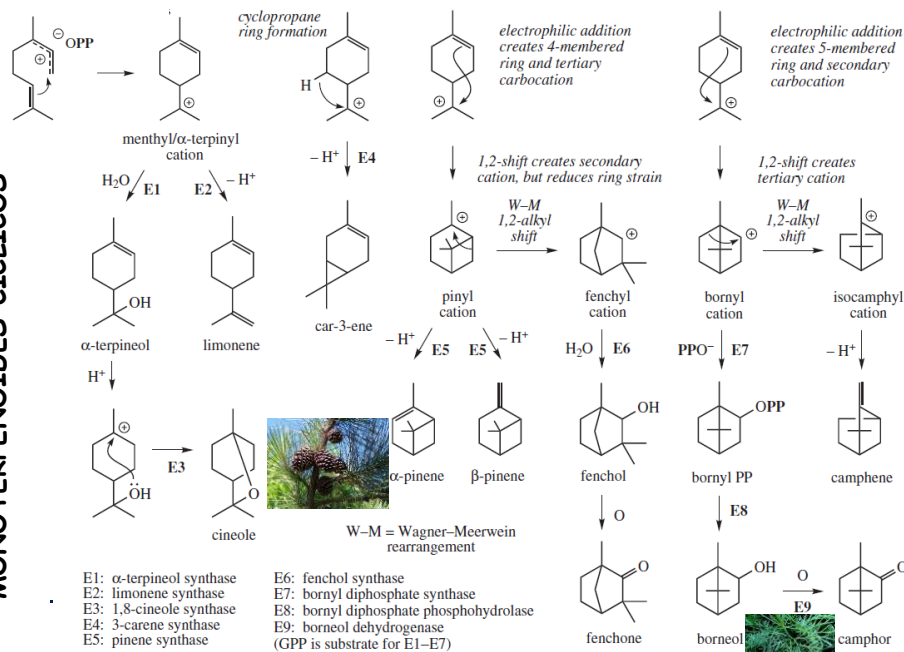




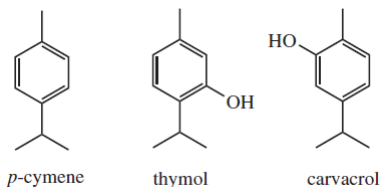
Chenopodium ambrosioides
Erva de Santa Maria

- ✓ Presente no óleo volátil de sps. de *Chenopodium* (Amaranthaceae).
- ✓ Utilizado como vermífugo;
- ✓ Uma das 71 espécies presentes na RENISUS - Relação Nacional de plantas medicinais de interesse ao SUS (2009 - PNPMF)

MONOTERPENOIDES CÍCLICOS



MONOTERPENOIDES AROMÁTICOS



- ✓ Presentes em óleo volátil de tomilho (*Thymus vulgaris*) e orégano (*Origanum vulgare*)
- ✓ Timol e carvacrol: apresentam atividade antimicrobiana



DISTRIBUIÇÃO DOS MONOTERPENOIDES

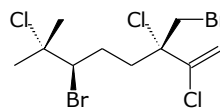
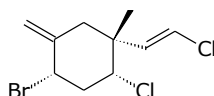
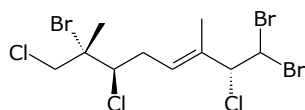
- ✓ Universal (?): mais de 100 famílias de Angiospermas produzem C_{10}
- ✓ Função: COV's estão entre os principais atrativos de insetos polinizadores ou predadores de pragas
- ✓ Gimnospermas e "Briófitas"

Rhodophyta

- ✓ Delesseriaceae: *Pantoneura*
- ✓ Plocamiaceae: *Plocamium*
- ✓ Rhizophyllidaceae: *Chondrococcus*, *Desmia*, *Ochtodes* e *Portiera*

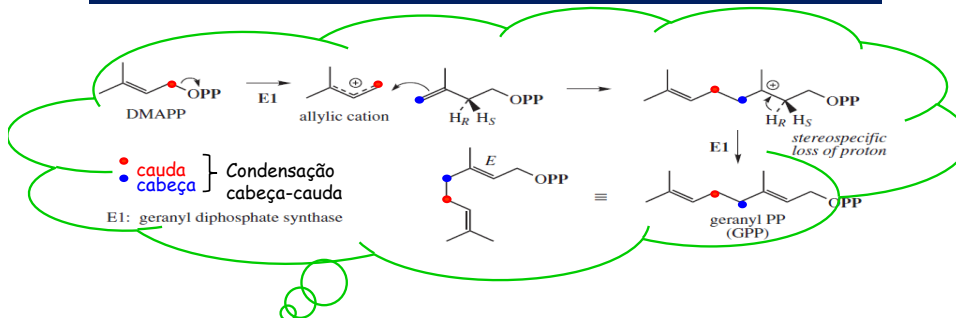


Plocamium cartilagineum

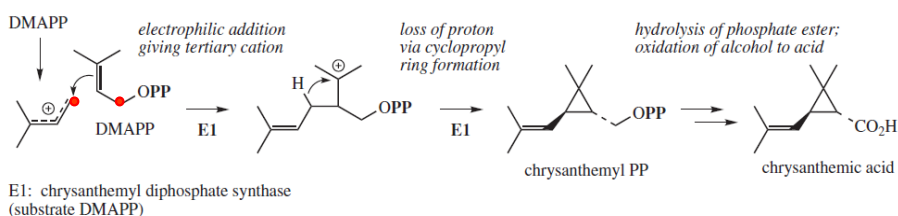


Halomon

BIB 5754 – Produtos Naturais I: Biossíntese e Distribuição em Espécies Vegetais



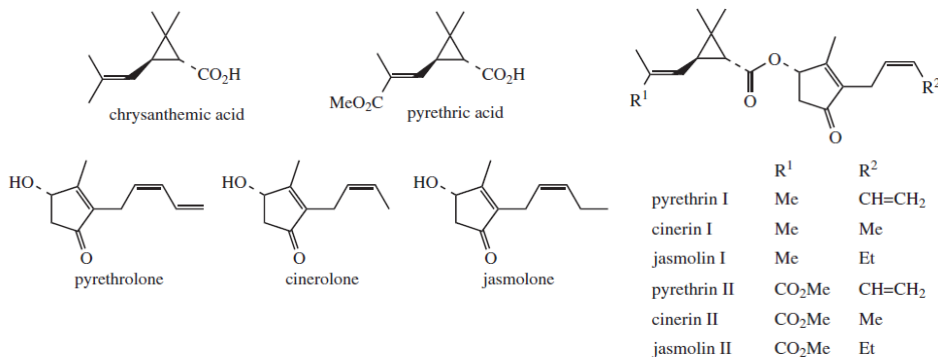
MONOTERPENOIDES IRREGULARES



Não seguem o mecanismo de acoplamento cabeça-cauda!!!

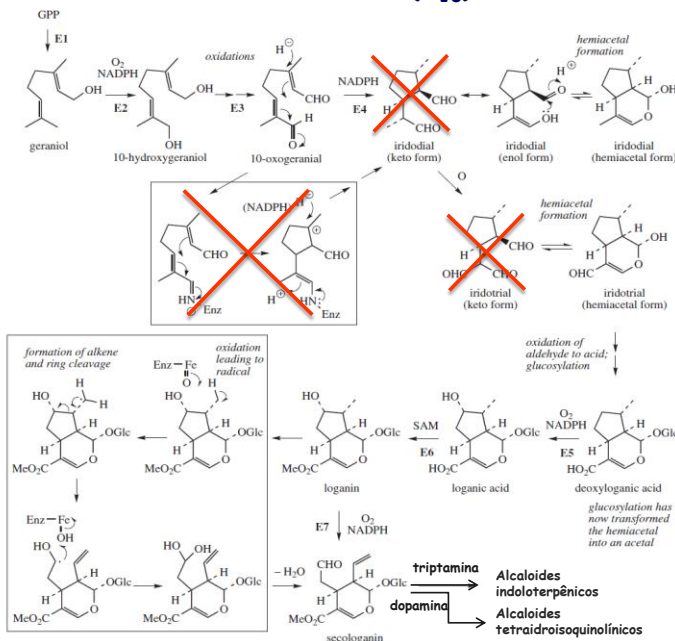
BIB 5754 – Produtos Naturais I: Biossíntese e Distribuição em Espécies Vegetais

MONOTERPENOIDES IRREGULARES



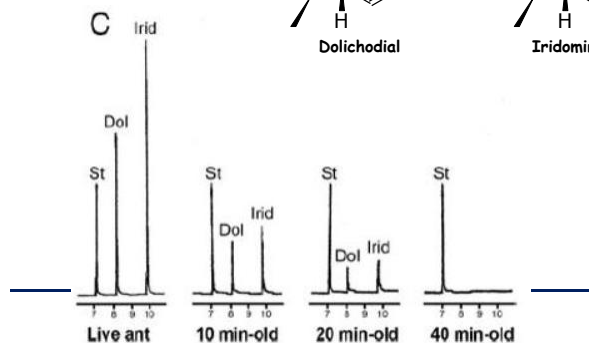
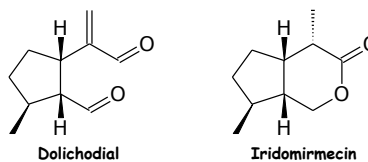
- ✓ Isolados das flores de *Chrysanthemum cinerariaefolium* (Asteraceae)
- ✓ Ação inseticida (> ação: piretrinas I e II)
- ✓ Biodegradável e atóxico para mamíferos
- ✓ Protótipo de vários inseticidas comerciais de uso doméstico
- ✓ Piretroides: Distribuição restrita a algumas sps. de Asteraceae

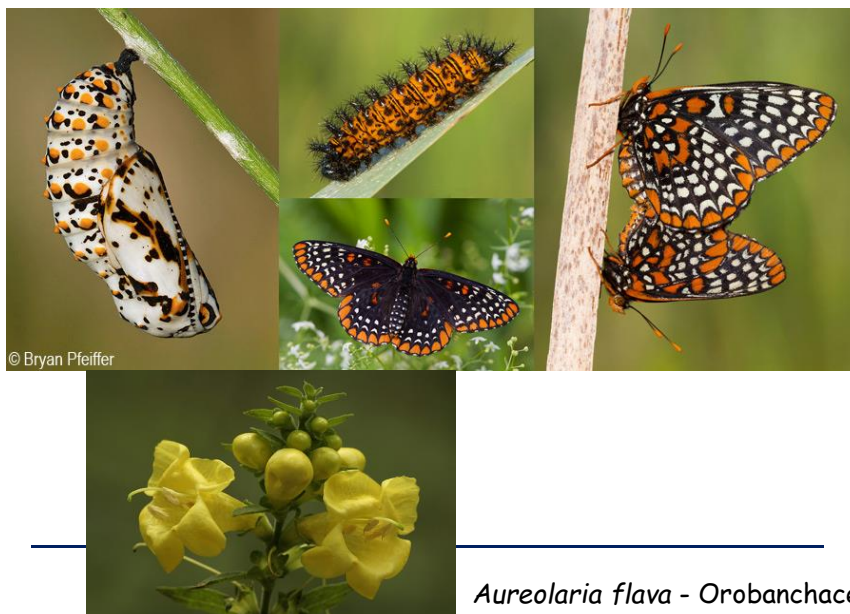




E1: geraniol synthase
E2: geraniol 10-hydroxylase
E3: 10-hydroxygeraniol oxidoreductase
E4: monoterpene cyclase
E5: 7-deoxygeraniol 7-hydroxylase (also accepts acid as substrate)
E6: geranic acid methyltransferase
E7: secolonguin synthase
E4: indoide ciclase

- ✓ Nome originado das formigas do gênero *Iridomyrmex*
- ✓ Hipótese: produção de iridoides como deterrentes de inimigos
- ✓ 2009: indicam presença de vida nas espécies; praticam necroforese

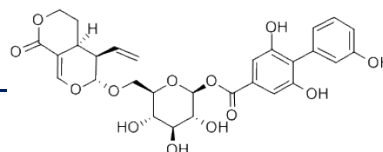


✓ Lagartas e borboletas - Ex: *Euphydryas phaeton*

Butterfly	Host plant
<i>Euphydryas phaeton</i>	<i>Aureolaria flava</i>
<i>Euphydryas phaeton</i>	<i>Plantago lanceolata</i>
<i>E. chalcidona</i>	<i>Scrophularia californica</i>
<i>E. anicia</i>	<i>Besseyia plantaginea</i>
<i>Poladryas arachne</i>	<i>Penstemon virgatus</i>
<i>Junonia coenia</i>	<i>Plantago lanceolata</i>
<i>Ptatyptila pica</i>	<i>Castilleja sulphurea</i>
<i>Meris alticola</i>	<i>Besseyia plantaginea</i>
<i>Ceratomia catalpae</i>	<i>Catalpa bignonioides</i>

✓ Efeito dissuasor: Sabor amargo

✓ Amarogentina: sabor amargo em diluições 1:50.000.000

*Gentianaceae*

✓ Iridoides em frutos: raros



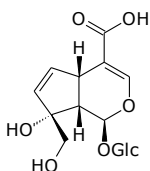
Vaccinium macrocarpon
"cranberry"



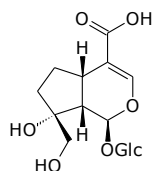
Vaccinium vitis-idaea
"lingonberry"



Vaccinium corymbosum
"blueberry"



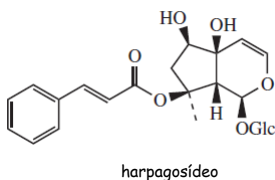
Monotropeína



6,7-diidromonotropeína

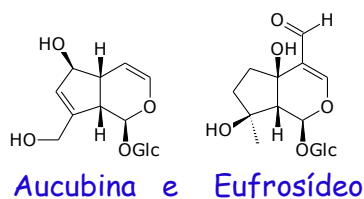
Harpagophytum procumbens - Pedaliaceae

Popularmente: garra-do-diabo - Artrite reumatóide



Harpagosídeo: atua inibindo a biossíntese de tromboxanos - propriedades analgésicas e antiinflamatórias.

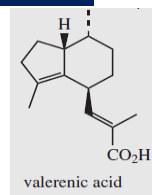
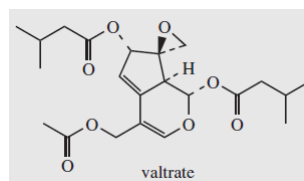
RENISUS



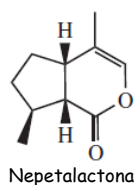
Euphrasia officinalis - Orobanchaceae
Eufrásia



Utilizado em irritações e inflamações
oculares



Valeriana officinalis - Valerianiaceae
Valeriana - raízes



Nepeta cataria - Lamiaceae
Erva-de-gato

Inibem a enzima que degrada o GABA, neurotransmissor com efeito tranquilizante

Phylogenetic tree of angiosperms showing relationships between major orders and families. The tree is rooted on the left and branches out to the right. Major orders are labeled on the left: Angiosperms, Monocots, Eudicots, Rosids, Superrosids, and Superasterids. Major families are labeled on the right: Magnoliids, Commelinids, Fabids, Malvids, Campanulids, Lamiids, and others. A legend indicates the presence of Iridoids (unordered) in various families: Iridaceae (black), Fumariaceae (grey), and Ranunculaceae (white).

Angiosperms

- Monocots**
 - Amorales
 - Nymphaeales
 - Austrobaileyales
 - Magnoliids
 - Magnoliales
 - Laureles
 - Piperiales
 - Cannellales
 - Chloranthales
 - Proteales
 - Comelinids
 - Poales
 - Commeliniales
 - Zingiberales
 - Asparagales
 - Liliales
 - Discochorales
 - Pandanales
 - Petrosaviales
 - Alismatales
 - Acorales
 - Ceratophyiales
 - Ranunculales
 - Proteales
 - Trochodendrales
 - Buxales
 - Gunnerales
 - Fabales
 - Rosales
 - Fagales
 - Cucurbitales
 - Quasidales
 - Malpighiales
 - Celastrales
 - Zygophyllales
 - Geraniales
 - Cyrtales
 - Crossosomatales
 - Rhamniales
 - Malvales
 - Brassicales
 - Myrtales
 - Sapindales
 - Vitales
 - Saufragales
 - Dilleniaceae
 - Berberidopsidales
 - Santalales
 - Caryophyllales
 - Cornales
 - Ericales
 - Aquifoliales
 - Asterales
 - Escaloniales
 - Bruriales
 - Apiales
 - Dipsacales
 - Paracrythales
 - Solanales
 - Lamiales
 - Vahliales
 - Gentianales
 - Boraginiales
 - Garryales
 - Metteniales
 - Loganiiales
- Eudicots**
 - Rosids
 - Malvids
 - Campanulids
 - Lamiids
 - Superrosids
 - Malvids
 - Campanulids
 - Lamiids
 - Superasterids
 - Malvids
 - Campanulids
 - Lamiids

Legend:

- Iridoids (unordered)
 - Black: Present
 - Grey: Equivocal
 - White: Absent

Phylogenetic Tree (Right Side):

- Cornales**
 - Outgroup
 - Paludophytes
 - Hydrangea
 - Fendleria
 - Hydroclathrus
 - Lossacaceae
 - Nyssaceae
 - Alangium
- Ericales**
 - Cornus
 - Roridula
 - Actinidia
 - Sorbus
 - Ericaceae
 - Cyrtis
 - Clethra
 - Syracaceae
 - Symphoricarpos
 - Diopis
 - Clavys
 - Ardisia
 - Primulaceae
 - Polemoniaceae
 - Fouquieria
 - Impatiens
 - Iringhalia
 - Aquilella
 - Dipsacales
 - Melanophylla
 - Griselinia
 - Core Apiales
 - Croton
 - Asteraceae
 - Rosip
 - Scacola
 - Menyanthaceae
 - Campanulaceae
 - Stylis
 - Berzilia
 - Escallonia
 - Erenoseae
 - Garryales
 - Solanaceae
 - Montina
 - Hydrobia
 - Gentianales
 - Boraginaceae
 - Oleaceae
 - Gesneriaceae
 - Other Lamiales

BIB 5754 – Produtos Naturais I: Biossíntese e Distribuição em Espécies Vegetais

geranyl PP

allylic cation

H_R H_S

OPP

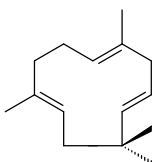
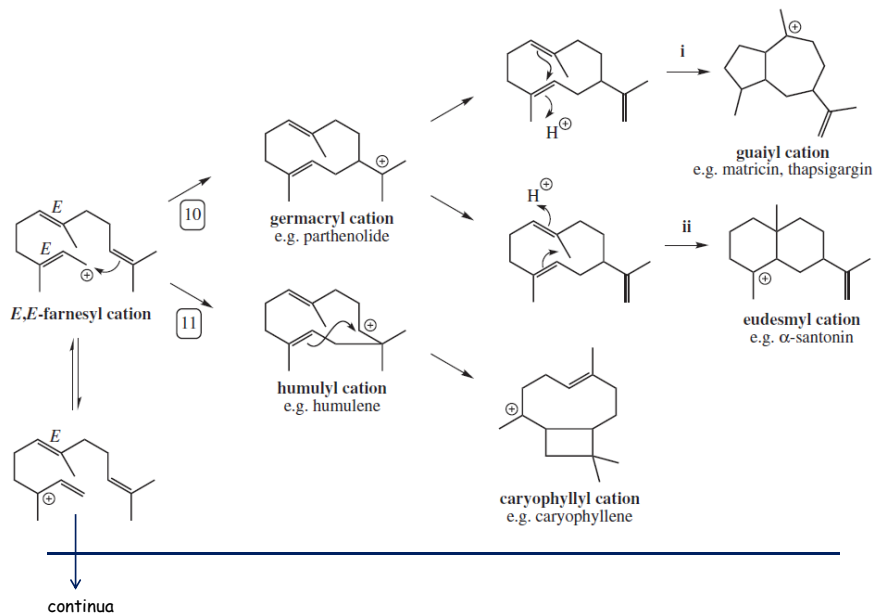
E1

farnesyl PP (FPP)

E1: farnesyl diphosphate synthase

stereospecific loss of proton

CICLIZAÇÃO DE SESQUITERPENOIDES

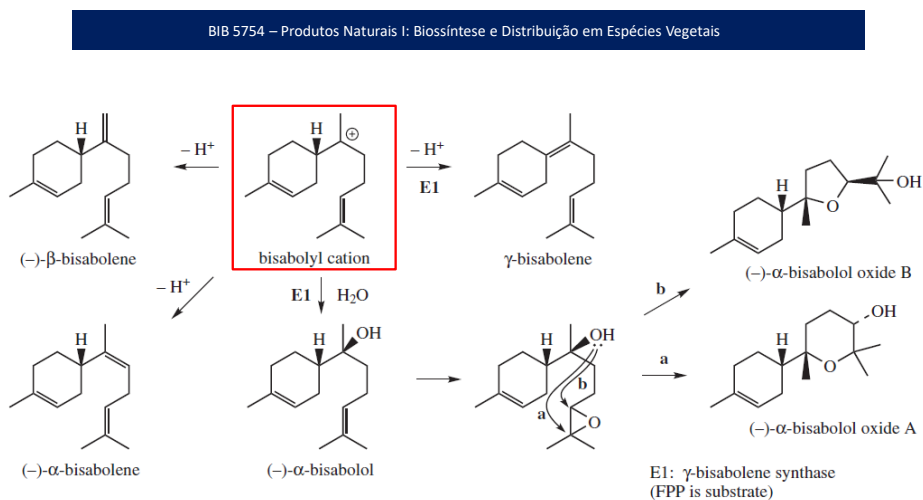
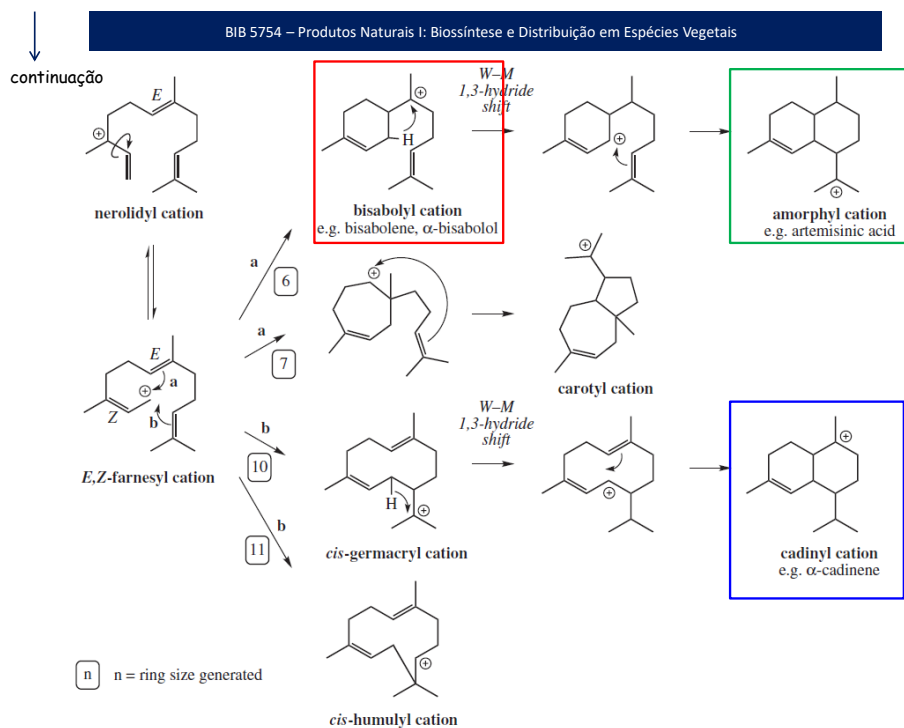


α-Humuleno: componente majoritário e responsável pela ação anti-inflamatória. Tão eficaz quanto diclofenaco de dietilamônio e não causa reações adversas.

Cordia verbenacea - Boraginaceae
Erva-baleeira ou maria-milagrosa
Espécie nativa brasileira

RENISUS





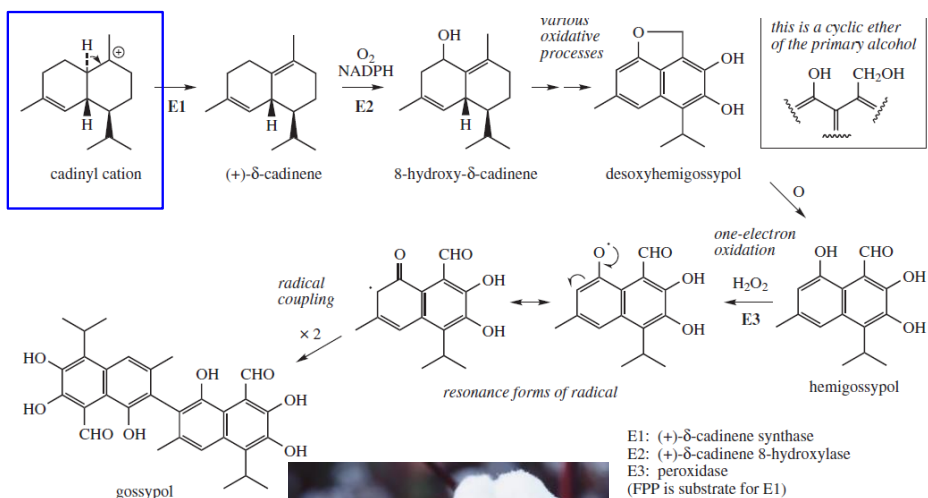


RENISUS

Creme Kamillosan - dermatite



BIB 5754 – Produtos Naturais I: Biossíntese e Distribuição em Espécies Vegetais



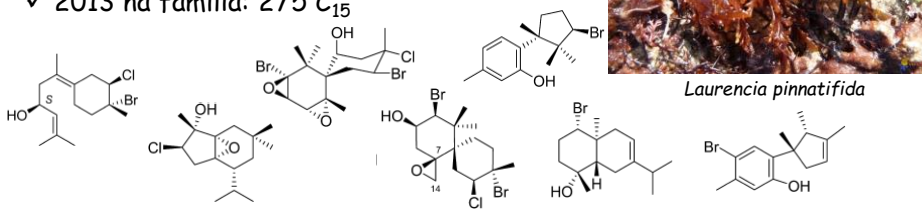
Gossypium sp. - Malvaceae
Botões florais imaturos e
sementes
Contraceptivo masculino

DISTRIBUIÇÃO DOS SESQUITERPENOIDES

- ✓ Universal (?): mais de 100 famílias de Angiospermas produzem C_{15}
- ✓ Função: COV's estão entre os principais atrativos de insetos polinizadores ou predadores de pragas
- ✓ Gimnospermas e "Briófitas"

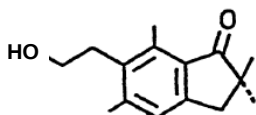
Rhodophyta

- ✓ Rhodomelaceae: *Laurencia*
- ✓ 2013 na família: 275 C_{15}

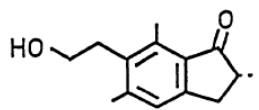


DISTRIBUIÇÃO DOS SESQUITERPENOIDES

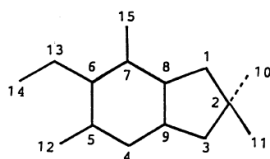
- ✓ "Pteridófitas" - Monilófitas, especialmente na classe Filicopsida
- ✓ Até 1987: 120 estruturas descritas



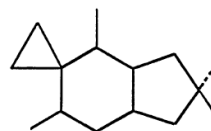
Pterosina Z



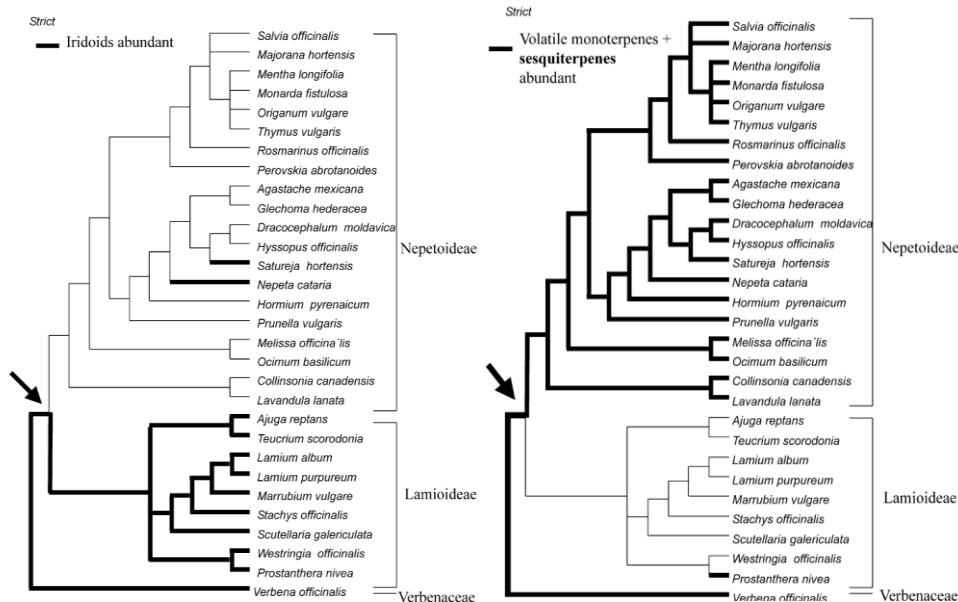
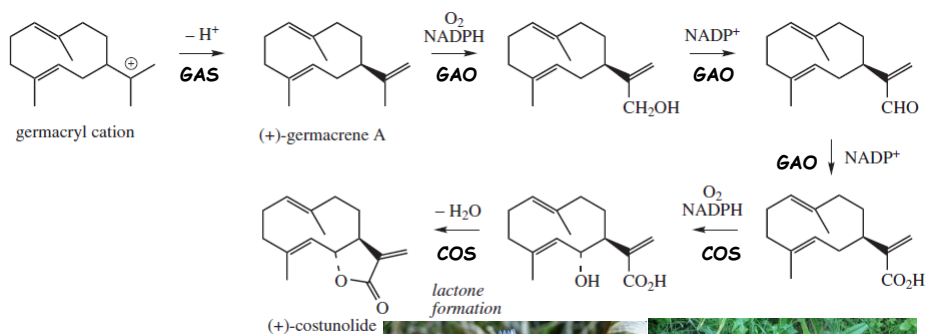
Pterosina B



Iludalano

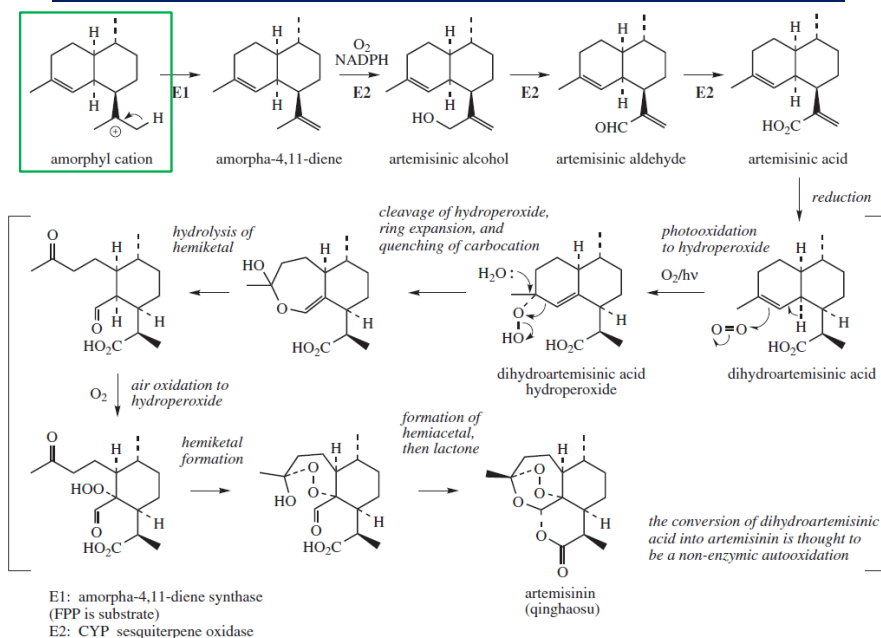


Iludano

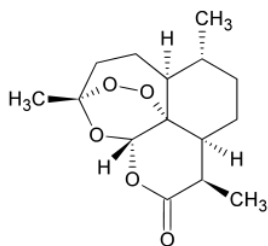
DISTRIBUIÇÃO DOS IRIDOIDES X C_{10} - C_{15} EM LAMIACEAE5. LACTONAS SESQUITERPÊNICAS (C_{15})

Chicorium intybus - Asteraceae

BIB 5754 – Produtos Naturais I: Biossíntese e Distribuição em Espécies Vegetais

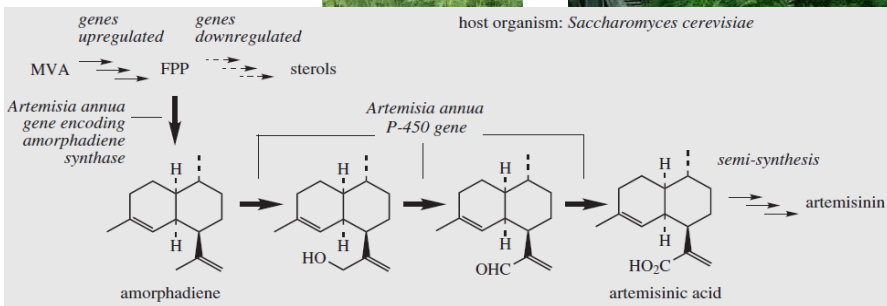


BIB 5754 – Produtos Naturais I: Biossíntese e Distribuição em Espécies Vegetais



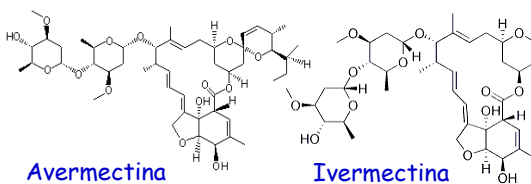
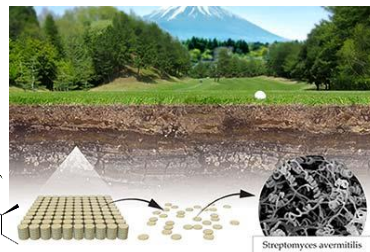
Artemisinina

Componente de *Artemisia annua* (Asteraceae). Possui atividade contra *Plasmodium falciparum*, causador da malária.





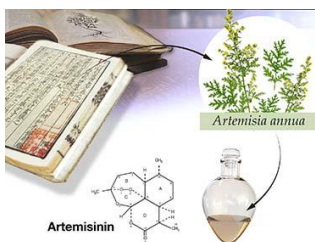
NOBEL DE 2015 Medicina ou Fisiologia



Avermectina

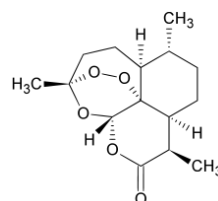
Ivermectina

Tratamento da elefantíase



Artemisinin

Artemisia annua

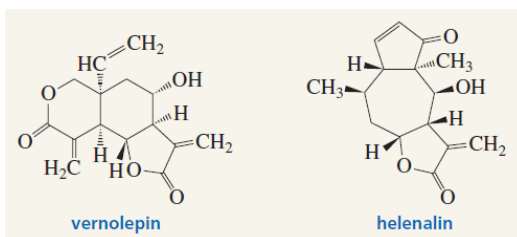


Artemisinina

Componente de *Artemisia annua*
(Asteraceae).

Possui atividade contra *Plasmodium falciparum*, causador da malária.

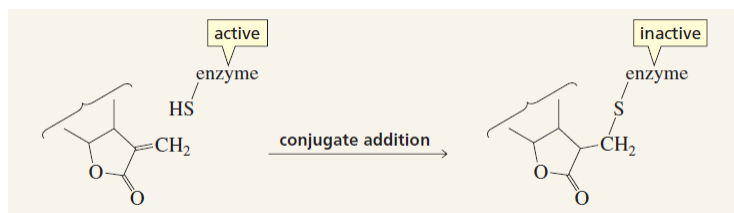
LACTONAS SESQUITERPÊNICAS (C₁₅)



vernolepin

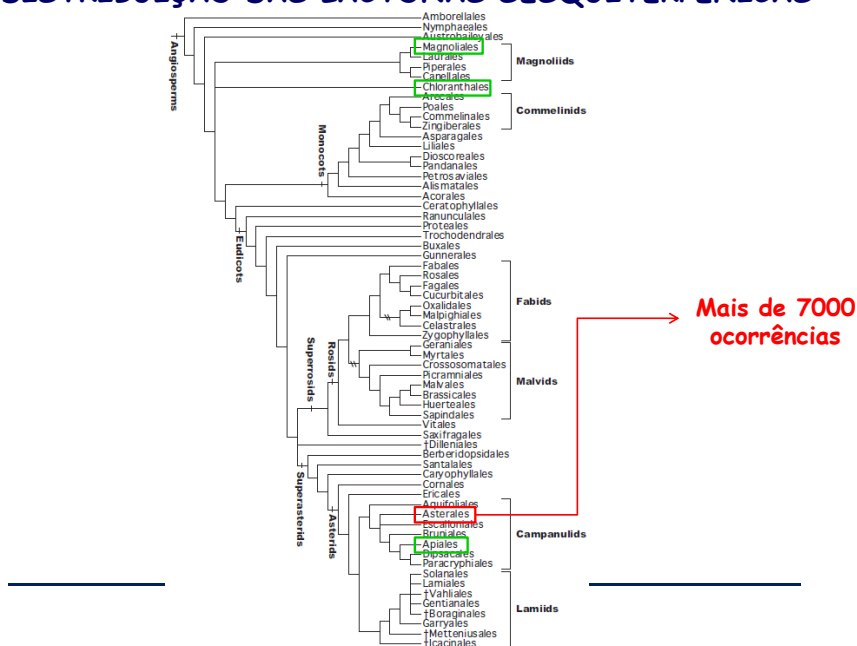
helenalin

Apresentam elevada citotoxicidade - Agentes antitumorais



BIB 5754 – Produtos Naturais I: Biossíntese e Distribuição em Espécies Vegetais

DISTRIBUIÇÃO DAS LACTONAS SESQUITERPÊNICAS



BIB 5754 – Produtos Naturais I: Biossíntese e Distribuição em Espécies Vegetais

PARTE II – C_{20} , C_{30} , C_{40} E ESTEROIDES