

Pectinas de plantas medicinais: características estruturais e atividades imunomoduladoras

SEYFRIED, M.¹; SOLDERA-SILVA, A.¹; BOVO, F.¹; STEVAN-HANCKE, F.R.^{1,2}; MAURER, J.B.B.¹; ZAWADZKI-BAGGIO, S.F.^{1*}

¹Universidade Federal do Paraná, NUPPLAMED, Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, CEP 19046, 81531-900, Curitiba, PR, Brasil. ²Universidade Positivo, Centro de Biologia e Ciências da Saúde, CEP:81280-330, Curitiba, PR, Brasil. * Autor para correspondência: sfzb@ufpr.br

RESUMO: As plantas medicinais apresentam várias propriedades terapêuticas, as quais estão relacionadas com a presença de compostos bioativos. Dentre os compostos, destacam-se as pectinas, que compreendem um grupo de polissacarídeos ácidos de relevante importância medicinal e nutracêutica. As pectinas são formadas por unidades de ácido galacturônico, unidas por ligação do tipo α -(1→4), sendo classificadas em homogalacturonanas e rhamnogalacturonanas tipo I (RG-I) e tipo II (RG-II). Outros polissacarídeos constituídos por arabinose e/ou galactose têm sido isolados em associação com polissacarídeos pécticos, como as arabinogalactanas (AG) (tipo I e tipo II). As AG-II podem estar associadas a proteínas, denominadas de arabinogalactana-proteínas (AGPs). Inúmeros relatos demonstram que as pectinas, bem como as AG e AGPs, podem atuar como moduladores do sistema imunológico, sendo, por isso, consideradas modificadores da resposta biológica. A imunomodulação pode estar relacionada tanto com a atividade de macrófagos quanto com as vias do sistema complemento. Em geral, os polissacarídeos provocam um estímulo da atividade fagocitária; no aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e da secreção de citocinas pró-inflamatórias. Em relação ao sistema complemento, os polissacarídeos podem modular tanto a via clássica como a via alternativa. A presente revisão tem como objetivo principal descrever os aspectos estruturais de pectinas e suas atividades biológicas relacionadas à modulação do sistema imune. Utilizando literatura específica, estão descritas informações de 29 espécies de plantas medicinais, que apresentam como constituintes pectinas, arabinogalactanas e/ou AGPs, correlacionando suas propriedades terapêuticas com as atividades biológicas associadas ao sistema imune. Na maioria dos casos descritos na literatura, é difícil determinar como as características estruturais específicas podem estar envolvidas na modulação da atividade de macrófagos. Porém, em relação à modulação da atividade do sistema complemento fica sugerido que a presença de estruturas tipo AG-II contribuiria mais significativamente para esta atividade. Entretanto, os possíveis mecanismos de modulação de pectinas, AGs e AGPs sobre a atividade de macrófagos e/ou sobre o sistema complemento ainda não estão totalmente esclarecidos, mesmo assim, estes polímeros podem ser considerados potenciais candidatos para estudos que visam ao desenvolvimento de novos agentes terapêuticos com propriedades moduladoras benéficas para o sistema imunológico.

Palavras-chave: pectina, arabinogalactana, imunomodulação, macrófago, sistema complemento

ABSTRACT: Pectins of medicinal plants: structural characteristics and immunomodulatory activities. Medicinal plants have many therapeutic properties that are related to the presence of biologically active compounds. Pectins, a group of acid polysaccharides that have relevant medicinal and nutraceutical properties, are an example of such biological compounds. Pectins contain a main chain with galacturonic acid units that are α -(1→4) linked; they can be classified into homogalacturonans and type I and type II rhamnogalacturonans (RG-I and RG-II). Other polysaccharides containing arabinose, galactose, or both have been isolated in association with pectin-type polysaccharides are known as arabinogalactans (AGs, type I and type II). Arabinogalactan-proteins (AGPs) comprise AG-II associated with proteins. Several studies have reported that pectins, as well as AG and AGPs, can act as modulators of the immune

system and can therefore be considered biological response modifiers. The immunomodulation is related to the activity of macrophages as on the complement system pathways. In general, polysaccharides cause stimulation of phagocytic activity, increase production of reactive oxygen species and secretion of pro-inflammatory cytokines. Polysaccharides can modulate the classical and alternative complement pathways. The aim of this review has to describe the structural aspects of pectins and their biological activities related to the modulation of the immune system. Using literature, we reported data of 29 medicinal plant species, which present as constituents pectins, arabinogalactan and/or AGPs, correlating their therapeutic properties with biological activities associated to the immune system. In most cases described in the literature, it is difficult to determine how the specific structural characteristics can be involved in modulation of macrophage activity. However, with respect to the modulation of the activity of the complement system is proposed that the presence of AG-II-type structures would contribute most significantly to this activity. The possible mechanisms of modulation of pectins, AGs and AGPs on macrophage activity and/or the complement system are not yet fully clear, even if, these polymers can be considered potential candidates for studies aimed at the development of new therapeutic agents with modulatory properties beneficial to the immune system.

Key words: pectin, arabinogalactan, immunomodulation, macrophage, complement system

INTRODUÇÃO

As plantas medicinais têm muita importância porque são utilizadas como recurso terapêutico pela medicina tradicional e popular (Di Stasi et al. 2002; Gurib-Fakim, 2006). Cerca de 70% da população em países em desenvolvimento têm uma dependência direta de plantas medicinais para as necessidades básicas da saúde (Calixto, 2005). Diferentes partes do vegetal, como folhas, caules, raízes, flores, frutos e sementes, podem apresentar propriedades medicinais (Simões, 2007). Estas propriedades medicinais, por sua vez, estão relacionadas com a presença de compostos bioativos, que apresentam distintas características químicas, e que são classificados em metabólitos primários ou secundários (Briskin, 2000).

Os metabólitos secundários são classificados em três classes químicas principais – terpenos, compostos fenólicos e compostos nitrogenados, apresentando estruturas complexas, baixa massa molecular e distintas atividades biológicas (Simões, 2007). Na Tabela 1 estão descritos, de forma resumida, alguns exemplos de metabólitos secundários, destacando suas aplicações biotecnológicas e farmacológicas. Estes compostos desempenham importantes funções na interação entre a planta e o meio ambiente, gerando vantagens na perpetuação da espécie, podendo atuar como atrativos de polinizadores e defensores químicos contra micro-organismos, insetos, predadores maiores e até mesmo outras plantas (Balandrin et al. 1985) (Tabela 1). Diferentemente, os metabólitos primários estão relacionados com processos metabólicos, tais como fotossíntese, respiração e transporte de solutos. Estes compostos, em suma, proporcionam funções essenciais para a sobrevivência, o desenvolvimento e a reprodução

das plantas. Dentro desse grupo, incluem-se moléculas de proteínas, nucleotídeos, citocromos, lipídeos, clorofila, polissacarídeos e glicoconjugados (Briskin, 2000).

Aspectos históricos, fitoquímicos e terapêuticos contribuem para a importância dos produtos do metabolismo secundário de plantas medicinais. Porém, mesmo que as propriedades terapêuticas das plantas medicinais estejam mais fortemente relacionadas com a presença de compostos do metabolismo secundário, há compostos bioativos derivados do metabolismo primário com relevante importância terapêutica (Paulsen, 2001; Paulsen & Barseff, 2005; Schepetkin & Quinn, 2006). Exemplos destes compostos são os polissacarídeos da classe das pectinas, classificados frequentemente como mucilagens (Simões, 2007).

As pectinas são polissacarídeos ácidos, que em solução aquosa apresentam a capacidade de produzir géis ou soluções altamente viscosas. Outros polissacarídeos constituídos por arabinose e/ou galactose têm sido isolados em associação com polissacarídeos pécticos, como as arabinogalactanas (AG) (tipo I e tipo II). As AG-II podem estar associadas a proteínas, denominadas de arabinogalactana-proteínas (AGPs).

As pectinas são componentes da parede celular vegetal, presentes em diferentes partes do vegetal, como frutos, folhas, flores, raízes e sementes. A concentração do teor de pectina pode variar de 10 a 30%, dependendo da fonte vegetal (Sriamornsak, 2003). A maior concentração de pectinas é encontrada em cascas de frutas cítricas como limão e laranja, as quais são fontes naturais utilizadas mais comumente na indústria alimentícia (Sriamornsak, 2003). As pectinas apresentam

diferentes aplicações como por exemplo, na indústria alimentícia para a fabricação de geleias e na indústria farmacêutica como excipiente na liberação de fármacos (Sriamornsak, 2003). Do ponto de vista nutricional, as pectinas estão incluídas no grupo das fibras alimentares solúveis. Em virtude da sua capacidade de reter líquidos, as pectinas promovem a sensação de saciedade o que diminui o consumo de alimentos auxiliando no emagrecimento (Sriamornsak, 2003). Além disso, estas moléculas

possuem também efeitos hipocolesterolêmicos e hipoglicemiantes significativos, os quais têm sido confirmados por vários experimentos clínicos (Sriamornsak, 2003; Mohnen, 2008). Em infusões e decocções, as pectinas, bem como outros polissacarídeos com características mucilaginosas, têm como efeito reduzir a irritação física ou química.

Desta forma, as pectinas exercem, assim, uma ação favorável contra as inflamações das mucosas, especialmente as das vias respiratórias

TABELA 1. Metabólitos secundários - principais classes químicas, funções biológicas, exemplos e suas propriedades

Classes	Funções biológicas	Subclasses	Exemplos/fonte vegetal	Propriedades biotecnológicas/ farmacológicas
Terpenos	Proteção e defesa vegetal: atividade inseticida, propriedades repelentes, atividade cicatrizante	1. Monoterpenos	Piretroides (<i>Chrysanthemum</i> ssp)	Inseticida comercial
		2. Óleos essenciais ^(a)	Mentol (<i>Menta arvensis</i>)	Indústria alimentícia
		3. Sesquiterpenos	Gossipol (<i>Gossipium hirsutum</i>)	Propriedades fungicida e bactericida
		4. Diterpenos	Taxol (<i>Taxus brevifolia</i>) Ester de forbol (<i>Jatropha curcas</i>)	Propriedade antitumoral Indutor de tumor (carcinogênico)
		5. Triterpenos	Azadirachtina (<i>Azadirachta indica</i>) Digitoxigenina (<i>Digitalis</i> spp.) Saponina (Yamogenina) (<i>Discorea</i>)	Inseticida comercial Tratamento de doenças cardíacas Indústria farmacêutica
		6. Politerpenos	Borracha (<i>Hevea brasiliensis</i>)	Indústria de látex
Compostos fenólicos	Proteção, defesa e reprodução: atividade fungicida, inseticida, proteção contra raios UV e radiação, atração de insetos para polinização e dispersão de sementes	1. Derivados do ácido benzóico e cumárico	Vanilina (<i>Vanilla planifolia</i>)	Indústria alimentícia
			Ácido acetil salicílico (<i>Salix</i> spp.)	Anti-inflamatório
			Gingerols (<i>Zingiber officinale</i>)	Cicatrizante
			Piperina (<i>Capsicum</i> spp.)	Tratamento do vitiligo
		2. Flavonoides, isoflavonoides e antocianinas	Resveratril (<i>Vitis</i> spp.)	Propriedade antitumoral
			Isoflavonas (<i>Glycine Max</i>) Kaempferol (<i>Camelia sinensis</i>) Quercetina (<i>Solanum lycopersicum</i>)	Estrogênica e antiestrogênica Antioxidante Antioxidante
3. Taninos condensados (proantocianidinas) e taninos hidrolisáveis	Epicatequina (<i>Camelia sinensis</i>)	Antioxidante		
	Ácido tânico (<i>Schinopsis</i> ssp.)	Curtimento de couro		
	Eugeniflorina (<i>Eugenia uniflora</i>)	Antiviral		
Compostos Nitrogenados	Proteção e defesa: venenos para insetos e herbívoros	1. Alcaloides	Cafeína (<i>Coffea arabica</i>)	Estimulante
			Cocaína (<i>Erythroxylon coca</i>)	Estimulante
			Nicotina (<i>Nicotiana tabacum</i>)	Estimulante
			Morfina (<i>Papaver somniferum</i>)	Sedativo
			Atropina (<i>Hyoscyamus niger</i>)	Anestésico
		Quinina (<i>Cinchona officinalis</i>)	Antimalárico	
		2. Glicosídeos cianogênicos e glucosinolatos	Linamarina (<i>Manihot esculenta</i>)	Tóxica

Fontes: adaptado de Simões (2007); Taiz & Zeiger (2009). ^(a)Óleos essenciais: mistura de mono e sesquiterpenos voláteis.

e digestivas (Alonso, 2007). Como uso tópico, utiliza-se como cataplasmas, por conservarem por mais tempo o calor úmido (Alonso, 2007). Também atuam indiretamente como laxativos, por absorverem grande quantidade de água, evitando o endurecimento das fezes (Alonso, 2007).

Relatos demonstram que pectinas, arabinogalactanas e AGPs encontradas em diferentes espécies medicinais, apresentam efeitos sobre a resposta imune celular e humoral (Paulsen & Barsett, 2005; Schepetkin & Quinn, 2006) e, por isso, podem ser consideradas compostos modificadores da resposta biológica (MRB) (Diallo et al. 2001). Exemplos de drogas vegetais utilizadas como fitoterápicos que apresentam esses tipos de moléculas são, entre outras, as espécies de malvas (*Althaea officinalis*, *Malva sylvestris* L. e *Malva verticillata*) e a tanchagem (*Plantago major* L.) (Simões, 2007).

A presente revisão tem como objetivo principal descrever os aspectos estruturais de pectinas, que são componentes da parede celular vegetal com relevante importância medicinal e nutracêutica. Além disso, os aspectos das atividades biológicas de pectinas, arabinogalactanas e AGPs, relacionadas à modulação do sistema imune também estão descritos. Utilizando literatura específica, estão relatadas informações de 29 espécies de plantas medicinais, que apresentam como constituintes pectinas, arabinogalactanas e/ou AGPs, correlacionando suas propriedades terapêuticas com as atividades biológicas associadas ao sistema imune.

Parede celular vegetal

A parede celular vegetal compreende uma estrutura complexa e dinâmica que executa uma série de funções essenciais. Essa estrutura estabelece o tamanho e a forma final da célula, exerce a comunicação intercelular e ainda desempenha importante papel na interação de plantas com microrganismos – agindo na defesa contra possíveis patógenos e variações adversas ambientais (Caffall & Mohnen, 2009). Além disso, sua estrutura é continuamente modificada para acomodar os estádios de desenvolvimento da célula e as condições ambientais (Caffall & Mohnen, 2009).

Os polissacarídeos e glicoconjugados presentes na parede celular vegetal têm sido bem caracterizados estruturalmente. A parede celular vegetal consiste em uma porção microfibrilar, formada por *celulose*, que é seu principal componente (Keegstra, 2010). Além da celulose, a parede celular vegetal contém vários polissacarídeos, localizados na matriz extracelular, os quais são, em geral, agrupados em duas principais categorias: (1) *hemiceluloses* e (2) *pectinas* (Keegstra, 2010).

A parede celular vegetal também contém muitas proteínas e glicoconjugados, incluindo várias enzimas e proteínas estruturais. Como exemplo, podem ser citadas as arabinogalactana-proteínas, moléculas estruturalmente complexas, encontradas na membrana plasmática e na parede celular vegetal, as quais apresentam importantes funções em processos de reconhecimento e sinalização celular (Ellis et al. 2010).

Celulose e hemiceluloses

A celulose consiste em cadeias de monômeros de glucose (Glc_p) na configuração D, com ligações glicosídicas do tipo β -(1→4), que formam polímeros lineares e insolúveis em água (Keegstra, 2010). As cadeias lineares interagem entre si, através de ligações de hidrogênio, formando microfibrilas longas e cristalinas (Keegstra, 2010). Essa estrutura é resistente a grandes trações e representa cerca de 20% a 30% da matéria seca da parede celular primária, podendo ocupar até 15% dessa região em volume, enquanto que, em paredes celulares secundárias, pode atingir de 40 a 90% do peso da biomassa dessa estrutura (Pérez & Mazeau, 2005).

As hemiceluloses compreendem um grupo heterogêneo de polímeros que apresentam uma cadeia principal composta por unidades de glucose (D-Glc_p), manose (D-Man_p) ou xilose (D-Xyl_p) β -(1→4), ligadas em configuração equatorial no C1 e C4 (Ochoa-Villarreal et al. 2012). A classificação das hemiceluloses é feita de acordo com o monossacarídeo majoritário presente na cadeia principal. Dessa forma, os principais tipos de polissacarídeos encontrados nesse grupo incluem as xilanas, as arabinoxilanas, as galactomananas, as glucomananas, as xiloglucanas, as mananas e as β -(1→3,1→4) glucanas (Scheller & Ulvskov, 2010). As hemiceluloses estão presentes no meio extracelular, conectadas, através de interações moleculares, com as microfibrilas de celulose, formando a matriz da parede celular. Entretanto, esses polímeros, ainda podem atuar como moléculas sinalizadoras ou como precursores delas, sendo possível, também, agir na forma de substâncias de reserva (Scheller & Ulvskov, 2010).

Pectinas

As pectinas compreendem o grupo dos polissacarídeos presentes na parede celular e, além de sua função estrutural, participam de várias outras funções (como o crescimento e desenvolvimento vegetal). As pectinas também estão envolvidas em muitos processos, tais como os relacionados à sinalização e à expansão celular (Caffall & Mohnen, 2009; Ochoa-Villarreal et al. 2012). Do ponto de vista estrutural, as pectinas correspondem a uma

família de polissacarídeos ácidos, formados por unidades de ácido galacturônico (GalpA), unidas por ligação do tipo α -(1→4) (Mohnen, 2008). De acordo com as características estruturais, as pectinas são classificadas em três principais grupos: (1) homogalacturonanas (HG), (2) ramnogalacturonanas tipo I (RG-I) e (3) ramnogalacturonanas tipo II (RG-II) (Mohnen, 2008; Keegstra, 2010). Porém, outros polissacarídeos pécnicos com características estruturais diferentes das mencionadas como xilogalacturonanas e apiogalacturonanas, também estão descritos na literatura (Caffall & Mohnen, 2009). Na Figura 1, estão representadas as estruturas químicas dos grupos principais de polissacarídeos pécnicos.

Polissacarídeos constituídos por arabinose e/ou galactose têm sido isolados em associação com polissacarídeos pécnicos (Paulsen & Barsett, 2005). As principais estruturas descritas incluem polissacarídeos do tipo arabinanas, galactanas e arabinogalactanas. As arabinogalactanas geralmente são classificadas em arabino-4-galactanas (Tipo I ou AG-I) e arabino-3, 6-galactanas (Tipo II ou AG-II) ((Paulsen & Barsett, 2005). As estruturas do tipo arabinanas, AG-I e AG-II são frequentemente encontradas ligadas às pectinas do tipo RG-I, ocorrendo a ligação na posição 4 das unidades de ramnose da cadeia principal dessas pectinas (Paulsen & Barsett, 2005).

Características estruturais de pectinas e de polissacarídeos contendo arabinose e/ou galactose

Homogalacturonanas

As homogalacturonanas (HG) são compostas por um homopolímero linear de unidades de D-GalpA α -(1→4) ligadas (Figura 1). Esta estrutura muitas vezes também é referida como *smooth regions* dos complexos pécnicos. Alguns grupamentos carboxílicos podem estar metil esterificados na posição O-6 e, dependendo da planta, os grupamentos acetil estão esterificados nas posições O-2 e O-3 (Caffall & Mohnen, 2009; Scheller & Ulvskov, 2010). A sua cadeia principal liga-se covalentemente a porções de RG-I e RG-II e acredita-se que também possa se ligar a hemiceluloses, em especial, a xiloglucanas (Caffall & Mohnen, 2009).

Ramnogalacturonanas tipo I

As ramnogalacturonanas tipo I (RG-I) consistem em cerca de 20% a 35% das pectinas. Essas moléculas são caracterizadas por apresentarem uma cadeia principal contendo unidades repetitivas de GalpA e Rhap: $[\rightarrow 4)\text{-}\alpha\text{-D-GalpA-(1}\rightarrow 2)\text{-}\alpha\text{-L-Rhap-(1}\rightarrow]_n$ (Ridley et al. 2001; Atmodjo et al. 2013) (Figura 1).

As unidades de GalpA são altamente acetiladas em O-2 ou O-3, enquanto as unidades de Rhap apresentam substituições, em cerca de 20 a 80%, das suas posições O-4 e, ocasionalmente, na posição O-3, por oligo e polissacarídeos lineares ou ramificados. Há relatos de que unidades de Rhap ainda possam apresentar grupamentos acetil (Ridley et al. 2001; Paulsen & Barsett, 2005; Atmodjo et al. 2013). Cerca de 40 estruturas diferentes de cadeias laterais O-4, ligadas nas unidades de Rhap, já foram identificadas, sendo que as predominantes incluem: (i) as L-arabinanas α -(1→5) ligadas que podem estar ramificadas com arabinose ou arabinanas nas posições O-2 e O-3; (ii) as D-galactanas β -(1→4) ligadas, podendo estar ramificadas com L-Araf ou arabinana na posição O-3 e (iii) as D-galactanas β -(1→3) ligadas, com ramificações em O-6 de galactanas ou arabinogalactanas. Essas regiões ramificadas compreendem a *hairy region* dos complexos pécnicos. Algumas RG-I ainda podem apresentar β -D-Xylp, α -L-Fucp, α -D-Fucp, 3-O-metil- β -D-GlcpA e/ou 4-O-metil- β -D-GlcpA como unidades terminais das cadeias laterais (Ridley et al. 2001; Atmodjo et al. 2013).

Ramnogalacturonanas tipo II

As ramnogalacturonanas tipo II (RG-II) constituem cerca de 10% das pectinas. Apesar de ser o polissacarídeo pécnico mais complexo, apresenta uma estrutura mais conservada. A característica mais marcante dessa molécula é possuir açúcares raros. Nesse grupo, encontram-se: 2-O-metil-fucose, 2-O-metil-xilose, Apif, ácido acérico (3-carboxi-5-deoxi-L-xilose), Kdo (ácido 2-ceto-3-deoxi-D-mano-octulosônico) e Dha (ácido 3-deoxi-D-lixo-2-heotulosárico), incluindo-se, também, mais de 20 ligações glicosídicas, que geram funções críticas no crescimento e desenvolvimento das plantas (Paulsen & Barsett, 2005; Atmodjo et al. 2013).

A estrutura primária das RG-II, consiste em D-GalpA α -(1→4) ligados, formando uma cadeia principal homogênea e linear. Nessa cadeia, existe a presença de quatro cadeias laterais diferentes, designadas de A, B, C e D (Atmodjo et al. 2013) (ver Figura 1). As cadeias A (octassacarídeo) e B (nonassacarídeo), na maioria das plantas, estão O-2 ligadas a unidades de GalpA na cadeia de HG, através de unidades de β -D-Apif, enquanto as cadeias C e D (ambas dissacarídeos) são ligadas no esqueleto de HG na posição O-3 (Mohnen, 2008; Paulsen & Barsett, 2005; Atmodjo et al. 2013).

RG-II é o único polissacarídeo, isolado de uma fonte biológica, que apresenta o boro. Esse elemento químico está na forma diéster de borato, mediando a ligação entre as subunidades de RG-II, para formar uma estrutura dímera (dRG-II), que é a forma predominante dessa molécula. Essa ligação

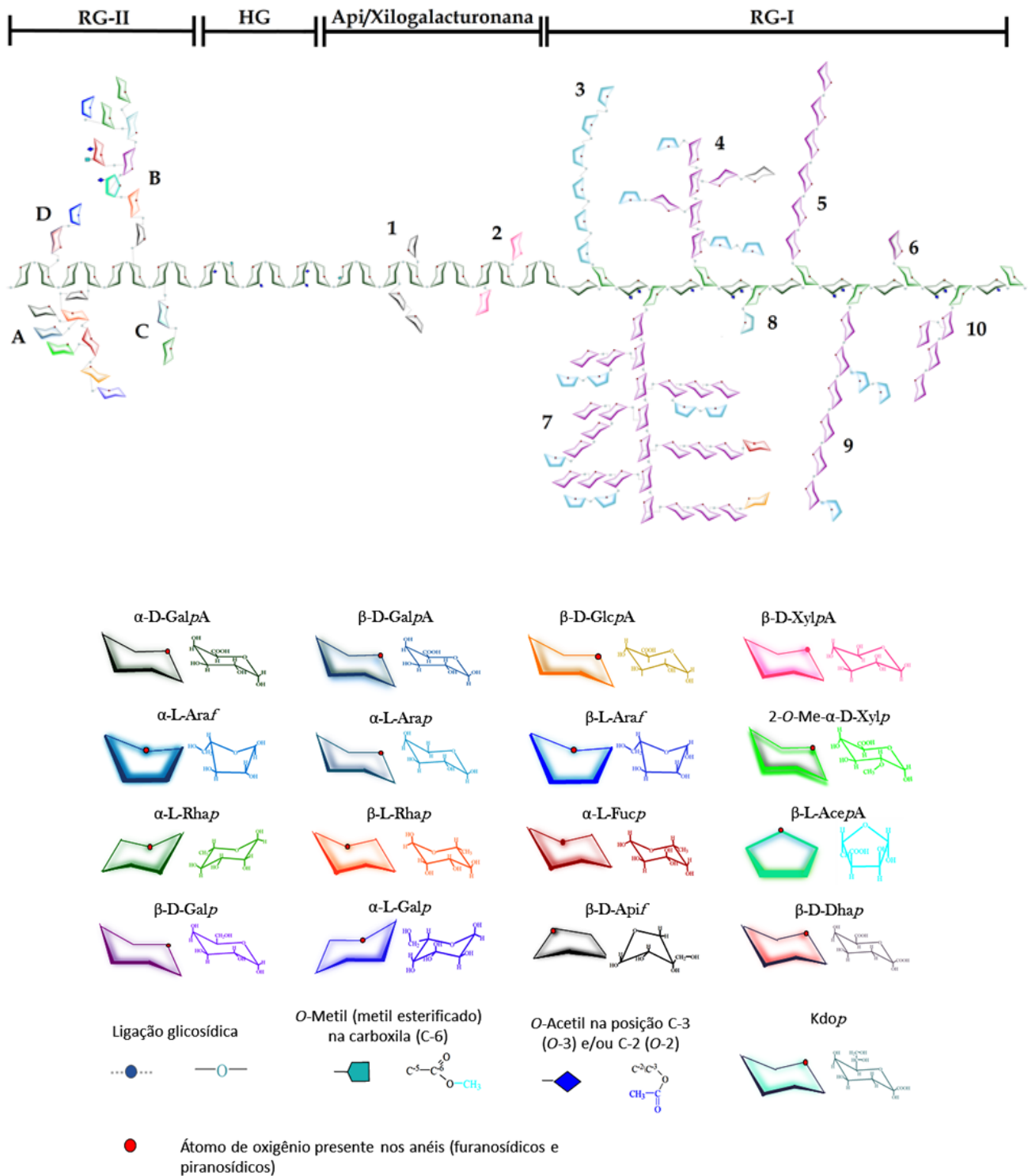


FIGURA 1. Características estruturais de pectinas e de polissacarídeos contendo arabinose e/ou galactose
 Fonte: Autores. Adaptado de Pérez et al. (2000); Paulsen & Barsett (2005); Mohnen (2008); Caffall & Mohnen (2009); Keegstra (2010); Scheller & Ulvskov (2010); Atmodjo et al. (2013).

HG: homogalacturonana; RG-I: ramnogalacturonana tipo I; RG-II: ramnogalacturonana tipo II; A (octassacarídeo), B (nonassacarídeo) C e D (dissacarídeos) representam as estruturas presentes em RG-II; 1: β -D-Apif; 2: D-Xylp β ; 3: arabinananas; 4: arabinogalactana tipo I; 5: galactanas; 6: D-Galp; 7: arabinogalactana tipo II; 8: α -L-Araf; 9: arabinogalactana tipo II; 10: galactananas; Kdo: ácido 2-ceto-3-deoxi-D-mano-octulosônico; Dha: ácido 3-deoxi-D-lixo-2-heptulosárico.

é formada entre *OH-2* e *OH-3* das unidades de Apif em cada subunidade monomérica de RG-II (Ridley et al. 2001).

Apiogalacturonanas e xilogalacturonanas

As apiogalacturonanas são caracterizadas pela presença de unidades de β -D-Apif, ligados nas posições *O-2* ou *O-3* de unidades de GalpA da HG (Caffall & Mohnen, 2009) (ver Figura 1). As xilogalacturonanas (XGA), estruturalmente, são caracterizadas pela presença de unidades de D-Xylp β -(1 \rightarrow 4), ligadas na posição *O-3* de unidades de GalpA da cadeia principal de HG (Ridley et al. 2001; Caffall & Mohnen, 2009) (ver Figura 1).

Arabinanas

A arabinana é um homopolissacarídeo composto basicamente por L-Araf unidas por ligações glicosídicas α -(1 \rightarrow 5) e, dependendo da fonte, pode estar presente na forma linear ou ramificada (ver Figura 1). Seus pontos de ramificações envolvem, principalmente, a posição *O-3*, embora haja relatos da ocorrência, em menor frequência, de ligações na posição *O-2* (Paulsen & Barsett, 2005).

Arabinogalactanas tipo I (AG-I)

As AG-I podem ser encontradas na parede celular na forma livre ou como constituinte do complexo péptico de RG-I. As AG-I são compostas por uma cadeia principal linear de galactanas β -(1 \rightarrow 4) ligadas (ver Figura 1). Cerca de 20 a 40% das unidades de D-Galp apresentam substituições, na posição *O-3*, de cadeias curtas de arabinanas (Pérez et al. 2000; Paulsen & Barsett, 2005). Essas arabinanas são constituídas de unidades de α -L-Araf (1 \rightarrow 5) ligadas (Pérez et al. 2000; Paulsen & Barsett, 2005).

Arabinogalactanas tipo II (AG-II) e arabinogalactana-proteínas

As AG-II são as estruturas mais complexas encontradas na cadeia lateral de RG-I. Essas moléculas apresentam cadeia principal de β -D-Galp, unidas por ligações (1 \rightarrow 3), com ramificações curtas de β -D-Galp (1 \rightarrow 6) ligadas, que são terminadas por unidades de α -L-Araf ligadas de forma (1 \rightarrow 3) e/ou (1 \rightarrow 5) (Pérez et al. 2000; Paulsen & Barsett, 2005) (ver Figura 1). Diferentemente do grupo das AG-I, as AG-II podem estar associadas a proteínas, sendo, então, denominadas de arabinogalactana-proteínas (AGP).

As arabinogalactana-proteínas (AGPs) estão incluídas no grupo de glicoproteínas vegetais ricas em hidroxiprolina, encontradas em vegetais inferiores e superiores de vários grupos taxonômicos (Showalter, 2001). A porção de carboidrato das

AGPs que apresenta características de AG-II está organizada em unidades polissacarídicas, que variam de 30 a 150 unidades monossacarídicas (Seifert & Roberts, 2007). Essas unidades estão ligadas em múltiplos locais no *core* proteico e são constituídas, principalmente, de Galp e Araf (Seifert & Roberts, 2007). A porção de carboidratos está *O*-ligada aos resíduos de hidroxiprolina e, possivelmente, também nos resíduos de serina e treonina (Seifert & Roberts, 2007).

Um método utilizado para distinguir entre os dois tipos de arabinogalactanas (AG-I e AG-II) baseia-se na habilidade desses polissacarídeos se precipitarem na presença do reagente de Yariv (Yariv et al. 1962). O reagente de Yariv é um antígeno artificial para carboidratos, preparado por acoplamento de 4-aminofenil glucosídeo diazotado a um floroglucinol (Yariv et al. 1962). Somente as AG-II, bem como as AGPs, apresentam a habilidade de formação de um precipitado vermelho quando precipitadas com o reagente de Yariv. Por conta disso, o reagente Yariv é uma ferramenta importante para estudos que, por exemplo, visam ao isolamento, à purificação e à quantificação de AG-II e AGPs que podem estar tanto isoladas quanto em complexos com polissacarídeos pépticos (Van Holst & Clarke, 1985; Pettolino et al. 2006; Kitazawa et al. 2013).

Propriedades imunomoduladoras de pectinas e polissacarídeos contendo arabinose e galactose de plantas medicinais

Como vários efeitos imunomoduladores são atribuídos às plantas medicinais (Gurib-Fakim, 2006), há grande potencial para seu uso no tratamento de disfunções do sistema imunológico (Clement-Kruzel et al. 2008). Relatos demonstram que polissacarídeos vegetais, incluindo pectinas e polissacarídeos contendo arabinose e galactose, podem apresentar efeitos sobre a resposta imune celular e humoral (Schepetkin & Quinn, 2006; Alban et al. 2002; Yamassaki et al. 2015) e, por isso, podem ser considerados compostos modificadores da resposta biológica (MRB) (Diallo et al. 2001). As moléculas consideradas como MRB pertencem à classe de imunomoduladores e são agentes que modificam a resposta biológica do organismo por meio da estimulação ou inibição do sistema imunológico, podendo resultar em efeitos terapêuticos (Bohn & Bemiller, 1995).

Existem vários relatos de pectinas, polissacarídeos contendo Ara e Gal e AGPs, isolados de plantas medicinais, que apresentam atividade sobre o sistema complemento (SC), tanto pela via clássica quanto pela alternativa (Majewska-Sawka & Nothnagel, 2000; Paulsen & Barsset, 2005; Schepetkin & Quinn, 2006). O SC consiste em um grupo de proteínas séricas (por exemplo, proteínas de C1-C9), que têm por função proteger o organismo

de agentes agressores, participando da imunidade inata e adaptativa. Há três diferentes vias do sistema complemento: (1) via clássica, (2) via alternativa e (3) via das lectinas. A via clássica é iniciada por complexos antígenos-anticorpos, enquanto a via das lectinas é iniciada por proteínas solúveis, ligadas a carboidratos, pela lectina ligadora de manose e pelas ficolinas. Na via alternativa, ocorre a hidrólise espontânea de C3. A partir da clivagem de C3, as três vias se convergem e várias reações em cascata são iniciadas, culminando na formação do complexo de ataque à membrana (MAC), que promove a lise celular (Alban et al. 2002).

Quanto à imunidade celular, vários estudos relatam que as pectinas, bem como as AG-II e as AGPs, podem modular o sistema imunológico, interferindo na atuação de macrófagos (Paulsen, 2001; Sriamornsak, 2003; Paulsen & Barsset, 2005; Schepetkin & Quinn, 2006; Ovodov, 2009; Lenzi et al., 2013; Yamasaki et al. 2015). Essa capacidade está geralmente relacionada com o estímulo da atividade fagocitária, bem como com o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio. A ativação também pode resultar no aumento da secreção de citocinas que medeiam a imunidade inata – como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), a interleucina 1 β (IL1 β), a interleucina 6 (IL6) e o interferon- γ (IFN- γ) (Schepetkin & Quinn, 2006).

Na Tabela 2, seguem descritas as atividades biológicas de pectinas, arabinogalactanas e AGPs de espécies vegetais e de interesse medicinal, por estarem relacionadas com o sistema imune. As principais correlações entre estrutura química de pectinas e polissacarídeos contendo arabinose e galactose e a modulação da atividade do sistema complemento foram descritas, essencialmente, por Yamada e colaboradores, que apresentam várias publicações nesta área (Kiyohara et al. 1988; Kiyohara & Yamada, 1989; Yamada et al. 1989; Zhao et al. 1991; Gonda et al. 1990a; Matsumoto et al. 1993; Hirano et al. 1994). Correlaciona-se o efeito sobre a modulação da atividade do sistema complemento com a presença das cadeias laterais neutras constituídas de β -D-galactana O-3 e O-6 ligadas (Kiyohara et al. 1988; Kiyohara & Yamada, 1989). Além disso, observa-se também que estruturas de RG-I com cadeias laterais de AG-I e AG-II, que apresentam alta massa molar (> 50 kDa) contribuem mais significativamente para a atividade sobre o sistema complemento (Yamada et al., 1985; Austerheim et al. 2014).

No caso das frações tipo AGP, outras características podem ser relevantes como a composição de aminoácidos, o tipo de núcleo a proteína e a reatividade de reagente Yariv. Além disso, a presença de cadeias laterais de arabinose tem sido descritas como uma característica que

pode ser importante na interação com o sistema de complemento (Classen et al. 2000; Alban et al., 2002; Goel et al. 2002; Classen et al. 2006).

Em relação ao mecanismo de ação envolvido na modulação da atividade do sistema complemento por polímeros, (como pectinas, AG-II e AGPs), alguns estudos demonstram que esses polímeros se ligariam ao componente C1q do complemento (Yamada et al., 1985; Diallo et al., 2001). Dessa forma, eles induziriam a clivagem do C3, levando à ativação tanto da via clássica quanto da via alternativa; conseqüentemente, provocar-se-ia também a formação do MAC, que é o produto final da ativação do complemento, responsável, por sua vez, pela lise celular (Yamada et al., 1985; Diallo et al., 2001; Alban et al., 2002). Por outro lado também foi sugerida a interação com outros componentes do sistema complemento como C2, C3 convertase e C4, constatando que os mecanismos sobre a modulação sobre o sistema complemento parecem ser diferentes e diversificados, sendo necessários estudos mais aprofundados para um melhor entendimento sobre estes mecanismos (Michaelsen et al. 2000).

Em relação à modulação de macrófagos, há escassez de estudos que abordem, especificamente, experimentos correlacionando as características estruturais com o mecanismo de ação de polissacarídeos do tipo pectinas e contendo arabinose e galactose (Paulsen, 2001; Schepetkin & Quinn, 2006). Na maioria dos casos descritos na literatura, com polímeros previamente caracterizados, é difícil determinar como as características estruturais específicas de polissacarídeos podem estar envolvidas na modulação da atividade de macrófagos (Schepetkin & Quinn, 2006). Fica sugerido, de maneira geral, que diferentes características estruturais, como por exemplo, composição monossacarídica, tipos de ligações, massa molecular e conformação tridimensional são aspectos a serem considerados para avaliar a correlação entre estrutura *versus* atividade biológica (Leung et al., 2006). Especificamente, no caso de polissacarídeos pectínicos, a presença de arabinose (O-5 ou O-3 ligadas) em polímeros tipo AG ou àqueles contendo cadeias laterais de arabinose apresentam melhor atividade sobre a modulação de macrófagos (Zhao et al. 1991; Riede et al. 2013).

Em relação ao mecanismo de ação das pectinas e polissacarídeos contendo arabinose e galactose, fica proposto que esses polímeros vegetais utilizariam os mesmos receptores de macrófagos dos polímeros bacterianos (Mellinger et al., 2008). Esta sugestão está relacionada com as semelhanças estruturais entre os polissacarídeos vegetais e os de natureza bacteriana. Os polímeros

TABELA 2. Pectinas e polissacarídeos do tipo arabinogalactana e suas atividades biológicas relacionadas com o sistema imune

Nome botânico (nome comum)	Propriedades medicinais da planta ^(a)	Características estruturais dos polímeros e fonte do material vegetal	Atividades biológicas relatadas sobre células do sistema imune e sistema complemento	Referências
<i>Achyrocline satureioides</i> (Macela)	Anti-inflamatória, digestiva, hepatoprotetora, antioxidante e antimicrobiana	RG-I ^(b) Partes aéreas	Efeito no sistema complemento	Puhlmann et al. 1992
<i>Althaea officinalis</i> (Malva-branca)	Laxativa, antitussiva, expectorante e no tratamento de pneumonia	RG ^(c) Flores e folhas	Efeito no sistema complemento	Al-Snafi, 2013
<i>Anacardium occidentale</i> , (Cajueiro)	Anti-inflamatória, antidiabética, laxativa, antiparasitária, antitumoral	AG-II ^(d) e AGP ^(e) Goma de exsudato	Modulação da atividade de macrófagos	Yamassaki et al. 2015
<i>Angelica acutiloba</i> (Angelicachinesa)	Anti-inflamatória, expectorante e antigripal	AG-II, RG-I Raízes	Efeito no sistema complemento	Kiyohara et al. 1988; Kiyohara & Yamada, 1989;
<i>Artemisia princeps</i> (Artemísia japonesa)	Anti-inflamatória, analgésica, antipirética, calmante, digestiva e antiparasitária	AG ^(f) Folhas	Efeito no sistema complemento	Yamada et al. 1985
<i>Baptisia tinctoria</i> (Índigo selvagem)	Imunoestimulante, antibacteriana, antiviral, emenagoga e laxativa	AGP Raízes	Aumento da produção <i>in vitro</i> de IgM, por linfócitos e nitrito e IL-6 em macrófagos alveolares murinos	Classen et al. 2006
<i>Bupleurum chinense</i>	Antigripal e antimalárica	AG Raízes	Efeito no sistema complemento	Di et al. 2013
<i>Bupleurum falcatum</i>	Anti-inflamatória, analgésica, antibacteriana, antipirética e antiviral	AG, HG ^(g) , RG-II ^(h) , RG-I Raízes	Efeito no sistema complemento Aumento da depuração de complexos imunes	Yamada et al. 1989; hirano et al. 1994; Matsumoto et al. 1993
<i>Calendula officinalis</i> (Calêndula)	Anti-inflamatória, cicatrizante e antimicrobiana	AG-II e RG-I Flores	Aumento da atividade fagocítica em granulócitos	Varljen et al. 1989
<i>Centrosema pubescens</i> (Centrosema)	No tratamento de hidropsia.	AG-I ⁽ⁱ⁾ Sementes	Aumento da atividade fagocítica de células do sistema reticuloendotelial	Silva, et al. 2000
<i>Codonopsis pilosula</i> (Flor Bonnet)	Anti-hipertensiva, estimuladora de apetite	AG-I, AG-II, HG, RG-I Raízes	Efeito sobre o sistema complemento	Zou et al. 2014c
<i>Cola cordifolia</i>		RG-I AG-I, AG-II Folhas	Efeito sobre o sistema complemento	Austarheim et al. 2014
<i>Curcuma longa</i> (Açafrão da terra)	Anti-inflamatória, anticoagulante, digestiva	AG-II Rizomas	Aumento da atividade fagocítica de células do sistema reticuloendotelial, efeito no sistema complemento	Gonda et al. 1992; Gonda et al. 1990b
<i>Echinaceae purpurea</i> (Equinacea)	Anti-inflamatória, imunomoduladora, antiparasitária, cicatrizante	AGP Raízes, parte aérea	Modulação da atividade de macrófagos e do sistema complemento.	Classen et al. 2000; AIBAN et al. 2002; Classen et al. 2006; Goel et al. 2002
<i>Echinacea pallida</i> (Equinacea)	Fortalecedor do sistema imune	AGP Raízes	Aumento da proliferação de linfócitos murinos	Classen et al. 2006
<i>Entada africana</i>	Anti-inflamatória, antipirética, hepatoprotetora	RG-I, AG-II, AGP Raízes	Efeito no sistema complemento	Diallo et al. 2001
<i>Glycyrrhiza uralensis</i> (Alcaçuz)	Anti-inflamatória, imunoestimulante e gastroprotetora	HG, RG-I, AG-I, AG-II Raízes	Atividade fagocítica de macrófagos, liberação de interferon pelos macrófagos, atividade mitogênica, efeito no sistema complemento	ZHAO Et al. 1991
<i>Juniperus scopolorum</i> (Junípero)	Anti-inflamatória, antibacteriana e antitumoral	AG-II Pinha	Produção de citocinas por macrófagos	Schepetkin et al. 2005
<i>Larix sp.</i> (Larix)		AG Amostra comercial (Larch - (ResistAid™))	Aumento da defesa contra a gripe comum, produção de citocinas por macrófagos	Riede et al. 2013; Hauer & Anderer, 1993

continua...

TABELA 2. Pectinas e polissacarídeos do tipo arabinogalactana e suas atividades biológicas relacionadas com o sistema imune

<i>continuação...</i>				
<i>Malva sylvestris</i> (Malva)	Anti-inflamatória, hipoglicemiante e laxativa	RG-I Folhas	Aumento da atividade fagocítica de macrófagos, efeito no sistema complemento, imunomodulador	Ghaoui et al. 2008
<i>Malva verticillata</i> (Malva Chinesa)	Anti-inflamatória, emoliente, calmante	AG-II Sementes	Efeito no sistema complemento	Gonda et al. 1990a
<i>Morinda citrifolia</i> (Noni)	Anti-inflamatória, analgésica, antidiabética.	AG Fruto	Produção de citocinas por macrófagos	Hirazumi & Furuzawa, 1999
<i>Panax ginseng</i> (Ginseng)	Anti-inflamatória, antidepressiva, antioxidante, bioestimulante, depurativa, diurética, hemostática, hipocolesterolêmica.	RG-I Folhas	Imunoestimulador	Gao et al. 1988; Gao et al. 1990
<i>Parkia biglobosa</i> (Visgueiro)	Antimalárica, antitussiva, cicatrizante	RG-I, AG-I, AG-II Casca	Efeito no sistema complemento, ativação de macrófagos	Zou et al. 2014b
<i>Plantago major</i> (Tanchagem)	Anti-inflamatória, depurativa, cicatrizante, diurética e adstringente	HG, RG-I, AG-II Folhas e planta inteira	Efeito no sistema complemento, indução de TNF- α pelos macrófagos	Samuelsen et al. 1998; Michaelsen et al. 2000
<i>Sedum telephium</i>	Anti-inflamatória, analgésica, tratamento de fístulas e queimaduras	RG Folhas	Efeito no sistema complemento, ativação de macrófagos	Sendl et al. 1993
<i>Terminalia macroptera</i>	No tratamento de feridas, antidiabética, antimalárica, antitussiva e antipirética	HG, RG-I, AG-I, AG-II Caules e cascas de raízes	Efeito no sistema complemento	Zou et al. 2014a
<i>Uncaria tomentosa</i> (Unha de gato)	Anti-inflamatória, antibacteriana, antioxidante, antitumoral, antiviral e imunoestimulante	AGP Raízes e caule	Atividade imunoestimulante em macrófagos	Lenzi et al. 2013
<i>Viscum album</i> (Visco Branco)	Antiasmática, anticancerígena, antirreumática, diurética, hipotensora, sedativa	AG Frutos	Efeito no sistema complemento	Wagner & Jordan, 1988

^(a) Fonte: Adaptado de Alonso (2007); Gurib-Fakim (2006); ^(b) ramnogalacturonana tipo I; ^(c) ramnogalacturonana; ^(d) arabinogalactana tipo II; ^(e) arabinogalactana-proteína; ^(f) arabinogalactana; ^(g) homogalacturonana; ^(h) ramnogalacturonana tipo II; ⁽ⁱ⁾ arabinogalactana tipo I

provenientes de fontes vegetais, os quais apresentam características de MRBs, são, em geral, aqueles que apresentam alta diversidade monossacarídica, bem como grande teor de ácidos urônicos e ramificações complexas. Os mecanismos de modulação de polímeros com características de MRB ocorrem por meio de proteínas transmembranas presentes nas células - como os macrófagos. Dentre as proteínas, encontram-se os receptores de reconhecimento padrão (PRRs - *pattern recognition receptors*) e proteínas plasmáticas (Gordon, 2002). Os PRRs são moléculas do sistema imune, que reconhecem estruturas moleculares conservadas, (nesse caso, padrões moleculares associados a patógenos), que são compartilhadas por um grande número de microrganismos. Encontram-se, nesse de grupo de PRRs, os receptores *Toll-like* (TLR) e *Scavenger* (SRs), que reconhecem polissacarídeos com características de MRB (Gordon, 2002; Leung et al. 2006). Quanto às proteínas plasmáticas que reconhecem MRBs mais estudadas, destacam-se

as lectinas de ligação de manose (MBL - *mannose binding lectin*) e as proteínas das vias clássica e alternativa do sistema complemento. Na Figura 2, está esquematizado o modelo proposto para a modulação da atividade de macrófagos por MRB. Os polissacarídeos, considerados como ligantes exógenos, poderiam modular a atividade de macrófagos via receptores do tipo TLR4 ou TLR2, SR (receptores *scavenger*), CR3 (receptor do complemento 3) e MR (receptor de manose). A modulação da atividade de macrófagos provocaria algumas respostas, entre elas, a produção de citocinas, óxido nítrico (NO) e espécies reativas de oxigênio (EROs), sendo assim, é importante destacar que polissacarídeos e glicoconjugados podem ativar diferentes vias de sinalização dentro da célula alvo e determinar efeitos biológicos diferentes (Schepetkin & Quinn, 2006). Além disso, no caso das diferentes formas de utilização das plantas medicinais (por exemplo, extratos, tinturas, infusões ou decocções), que apresentam em suas composições diferentes

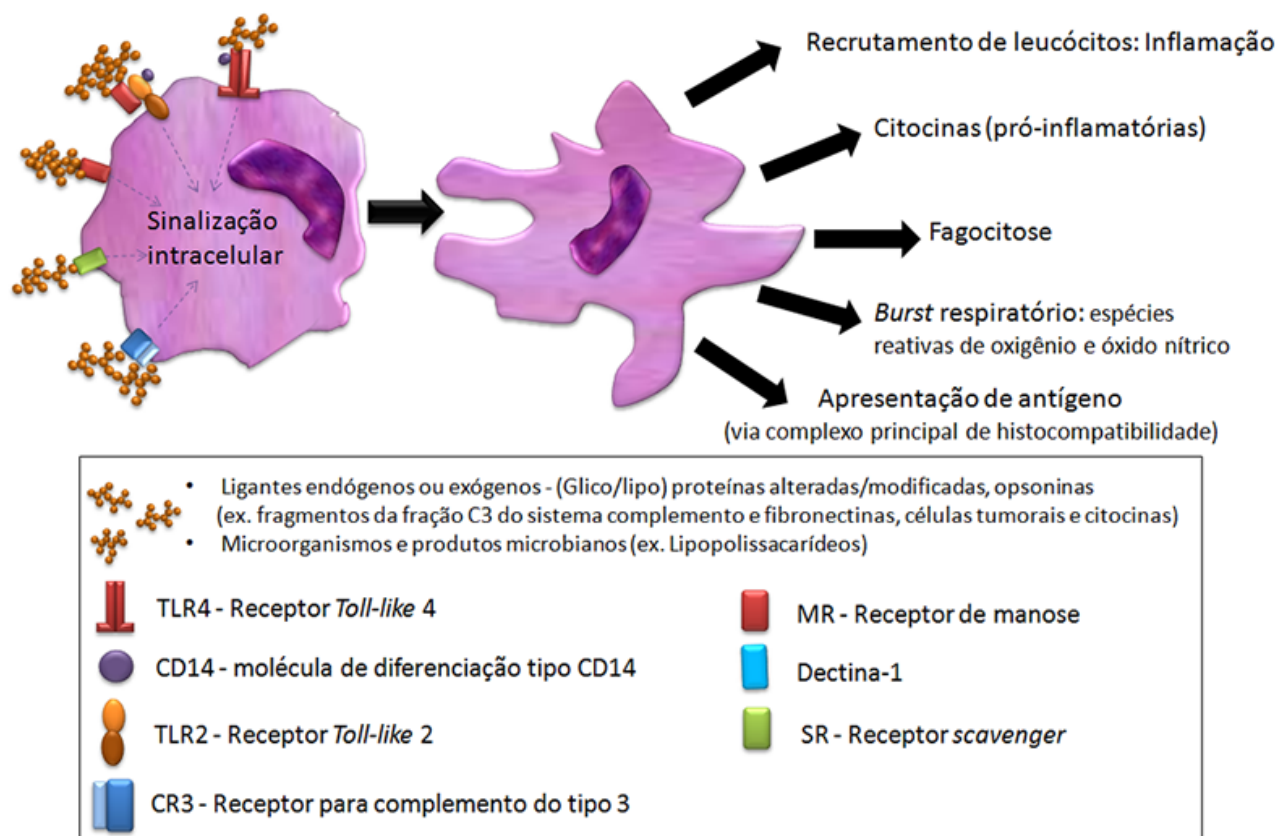


FIGURA 2. Esquema proposto para a modulação da atividade de macrófagos por modificadores da resposta biológica (MRB).

Fonte: Autores. Adaptado de Leung et al. (2006) e Schepetkin & Quinn (2006).

tipos de compostos bioativos, sugere-se que a atividade biológica apresentada corresponde à soma de atividades de cada um dos compostos presentes ou até mesmo o sinergismo entre os compostos (Schepetkin & Quinn, 2006).

Os possíveis mecanismos de modulação de polímeros vegetais, como pectinas, AGs e AGPs sobre a atividade de macrófagos e/ou sobre o sistema complemento ainda não estão totalmente esclarecidos. Apesar disso, os polissacarídeos vegetais são considerados potenciais candidatos para estudos que visam ao desenvolvimento de novos agentes terapêuticos com propriedades moduladoras benéficas para o sistema imunológico. Diferentemente dos principais problemas associados ao uso de polissacarídeos bacterianos e compostos sintéticos como imunomoduladores, a maioria dos polissacarídeos derivados de plantas são relativamente não tóxicos e não causam efeitos colaterais significantes (Schepetkin & Quinn, 2006).

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CNPq e a CAPES pelas bolsas de estudos concedidas a M. Seyfried e A. Soldara-Silva, respectivamente e também aos programas PRONEX-Carbohidratos (CNPq/Fundação Araucária), PROAP-CAPES e UGF-SETI/Pr (CV 43/08) pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

- ALBAN, S. et al. Differentiation between the complement modulating effects of an arabinogalactan-protein from *Echinacea purpurea* and heparin. **Planta Medica**, v.12, p.1118-1124, 2002.
- ALONSO J. **Tratado de fitofármacos y nutracéuticos**. 2.ed. Argentina: Corpus Editorial y Distribuidora, 2007. 1144 p.
- AL-SNAFI, A.E. The pharmaceutical Importance of *Althaea officinalis* and *Althaea rosea*: A Review. **International Journal of Pharm Tech Research**, v.5, n.3, p.1378-1385, 2013.
- ATMODJO, M.A. et al. Evolving views of pectin biosynthesis. **Annual Review of Plant Biology**,

- v.64, p.747-749, 2013.
- AUSTARHEIM, I. et al. Chemical characterization and complement fixation of pectins from *Cola cordifolia* leaves. **Carbohydrate Polymers**, v.102, p.472-480, 2014.
- BALANDRIN, M.F. et al. Natural plants chemicals: Sources of industrial and medicinal materials. **Science**, v.228, n.4704, p.1154-1160, 1985.
- BOHN, J.A.; BEMILLER, J.N. (1→3)-β-D-Glucans as biological response modifiers: A review of structure-functional activity relationships. **Carbohydrate Polymers**, v.28, p.3-14, 1995.
- BRISKIN, D.P. Medicinal plants and phytomedicines - Linking plant biochemistry and physiology to human health. **Plant Physiology**, v.124, p.507-514, 2000.
- CAFFALL, K.H.; MOHNEN, D. The structure, function, and biosynthesis of plant cell wall pectic polysaccharides. **Carbohydrate Research**, v.344, p.1879-1900, 2009.
- CALIXTO, J. B. Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America: a personal view. **Journal of Ethnopharmacology**, v.100, p.131-134, 2005.
- CLASSEN, B. et al. Characterization of an arabinogalactan-protein isolated from pressed juice of *Echinacea purpurea* by precipitation with the [beta]-glucosyl Yariv reagent. **Carbohydrate Research**, v.327 (4), p.497-504, 2000.
- CLASSEN, B. et al. Immunomodulatory effects of arabinogalactan-proteins from *Baptisia* and *Echinacea*. **Phytomedicine**, v.13, p.688-694, 2006.
- CLEMENT-KRUZEL, S. et al. Immune modulation of macrophage pro-inflammatory response by goldenseal and *Astragalus* extracts. **Journal of Medical Food**, v.11, n.3, p.493-498, 2008.
- DI, H. et al. An anti-complementary polysaccharide from the roots of *Bupleurum chinense*. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.58, p.179-185, 2013.
- DI STASI, L.C. et al. Medicinal plants popularly used in the Brazilian tropical atlantic forest. **Fitoterapia**, v.73, p. 69-91, 2002.
- DIALLO, D. et al. Polysaccharides from the roots of *Entada africana* Guill. et Perr., Mimosaceae, with complement fixing activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v.74, p.159-171, 2001.
- ELLIS, M. et al. Arabinogalactan-proteins: key regulators at the cell surface? **Plant Physiology**, v.153, p.403-419, 2010.
- GAO, Q.P. et al. Characterization of anti-complementary acidic heteroglycans from the leaves of *Panax ginseng* C. A. Meyer. **Carbohydrate Research**, v.181, p.175-187, 1988.
- GAO, Q.P. et al. Further structural studies of anti-complementary acidic heteroglycans from the leaves of *Panax ginseng* C. A. Meyer. **Carbohydrate Research**, v.196, p.111-125, 1990.
- GHAOUI, W.B et al. The effects of *Alcea rosea* L., *Malva sylvestris* L. and *Salvia libanotica* L. water extracts on the production of anti-egg albumin antibodies, interleukin-4, gamma interferon and interleukin-12 in BALB/c mice. **Phytotherapy Research**, v.22, n.12, p.1599-604, 2008.
- GOEL, V. et al. *Echinacea* stimulates macrophage function in the lung and spleen of normal rats. **Journal of Nutrition and Biochemistry**, v.13, p.487-492, 2002.
- GONDA, R. et al. Characterization of a neutral polysaccharide having activity on the reticuloendothelial system from the rhizome of *Curcuma longa*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v.40, n.1, p.185-188, 1992.
- GONDA, R. et al. Constituents of the seed of *Malva verticillata*. VI. Characterization and immunological activities of a novel acidic polysaccharide. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v.38, n.10, p.2771-2774, 1990a.
- GONDA, R. et al. Characterization of polysaccharides having activity on the reticuloendothelial system from the rhizome of *Curcuma longa*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v.38, n.2, p.482-486, 1990b.
- GORDON, S. Pattern recognition receptors: doubling up for the innate immune response. **Cell**, v.111, p.927-930, 2002.
- GURIB-FAKIM, A. Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. **Molecular Aspects of Medicine**, vol. 27, p. 1-93, 2006.
- HAUER, J.; ANDERER, F.A. Mechanism of stimulation of human natural killer cytotoxicity by arabinogalactan from *Larix occidentalis*. **Cancer Immunology Immunotherapy**, v.36, p.237-244, 1993.
- HIRANO, M. et al. Lipopolysaccharide-independent limulus amebocyte lysate activating, mitogenic and anti-complementary activities of pectic polysaccharides from chinese herbs. **Planta Medica**, Stuttgart; New York, v.60, n.3, p. 248-252, 1994.
- HIRAZUMI, A.; FURUSAWA, E. An immunomodulatory polysaccharide-rich substance from the fruit juice of *Morinda citrifolia* (Noni) with antitumour activity. **Phytotherapy Research**, v.13 (5), p.380-387, 1999.
- KEEGSTRA, K. Plant cell walls. **Plant Physiology**, v.154, p.483-486, 2010.
- KITAZAWA, K. et al. β-Galactosyl Yariv reagent binds to the β-1,3-Galactan of arabinogalactan proteins. **Plant Physiology**, v.161, p.1117-1126, 2013
- KIYOHARA, H. et al. Structure and anti-complementary activity of pectic polysaccharides isolated from the root of *Angelica acutiloba*

- Kitagawa. **Carbohydrate Research**, Amsterdam, v.182, n.2, p.259-275, 1988.
- KIYOHARA, H.; YAMADA, H. Structure of an anti-complementary arabinogalactan from the root of *Angelica acutiloba* Kitagawa. **Carbohydrate Research**, Amsterdam, v.193, p.173-192, 1989.
- LENZI, R.M. et al. Effects of aqueous fractions of *Uncaria tomentosa* (Willd.) D.C. on macrophage modulatory activities. **Food Research International**, v.53, p.767-779, 2013.
- LEUNG, M.Y.K. et al. Polysaccharide biological response modifiers. **Immunology Letters**, v.105, p.101-114, 2006.
- MAJEWSKA-SAWKA, A.; NOTHNAGEL, E.A. The multiple roles of arabinogalactan proteins in plant development. **Plant Physiology**, Bethesda, v.122, p.3-9, 2000.
- MATSUMOTO, T. et al. The pectic polysaccharide from *Bupleurum falcatum* L. enhances immune-complexes binding to peritoneal macrophages through Fc receptor expression. **International Journal of Immunopharmacology**, v.15, n.6, p.683-693, 1993.
- MELLINGER, C.G. et al. Chemical and immunological modifications of an arabinogalactan present in tea preparations of *Phyllanthus niruri* after treatment with gastric fluid. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 43, p. 115-120, 2008.
- MICHAELSEN, T.E. et al. Interaction between human complement and a pectin type polysaccharide fraction, PMII, from the leaves of *Plantago major* L. **Scandinavian Journal of Immunology**, v.52, p.483-490, 2000.
- MOHNEN, D. Pectin structure and biosynthesis. **Current Opinion in Plant Biology**, v.11(3), p.266-277, 2008.
- OCHOA-VILARREAL, M. et al. Plant cell wall polymers: Function, structure and biological activity of their derivatives. In: GOMES, A.S. **Polymerization**. [S.I.]. InTech, 2012. p.63-83
- OVODOV, Y.S. Current views on pectin substances. **Russian Journal of Bioorganic Chemistry**, v.35, n.3, p.269-284. 2009.
- PAULSEN, B.S. Plant polysaccharides with immunostimulatory activities. **Current Organic Chemistry**, v.5, p.939-950, 2001.
- PAULSEN, B.S.; BARSETT, H. Bioactive pectic polysaccharides. **Advances in Polymer Science**, Berlin;Heidelberg: Springer, v.186, p.69-101, 2005.
- PÉREZ, S. et al. The three-dimensional structures of the pectic polysaccharides. **Plant Physiology and Biochemistry**, v.38, n.1/2, p.37-55, 2000.
- PÉREZ, S.; MAZEAU, K. Conformations, structures, and morphologies of celluloses. In: DEKKER, M. **Polysaccharides: Structural diversity and functional versatility**. 2nd ed. [S.I.]. Severian Dumitriu, 2005. p.41-68.
- PETTOLINO, F. et al. Structure, function and cloning of arabinogalactan-proteins (AGPs): an overview. **Foods & Food Ingredients Journal of Japan**, Toyonaka, v.211, p.12-25, 2006.
- PUHLMANN, J. et al. Immunologically active metallic ion-containing polysaccharides of *Achyrocline satureioides*. **Phytochemistry**, Oxford, v.31, n. 8, p.2617-2621, 1992.
- RIDLEY, B.L. et al. Pectins: structure, biosynthesis, and oligogalacturonide-related signaling. **Phytochemistry**, Oxford, v.57, p.929-967, 2001.
- RIEDE, L. et al. Larch arabinogalactan effects on reducing incidence of upper respiratory infections. **Current Medical Research & Opinion**, v.29, n.3, p.251-258, 2013.
- SAMUELSEN, A.B. et al. Characterization of a biologically active arabinogalactan from the leaves of *Plantago major* L. **Carbohydrate Polymers**, London, v.35, p.145-153, 1998.
- SHELLER, H.V.; ULVSKOV, P. Hemicelluloses. **Annual Review of Plant Biology**, v.61, p.263-289, 2010.
- SCHEPETKIN, I.A. et al. Macrophage immunomodulatory activity of polysaccharides isolated from *Juniperus scopolorum*. **International Immunopharmacology**, v.5, p.1783-1799, 2005.
- SCHEPETKIN, I.A.; QUINN, M.T. Botanical polysaccharides: Macrophage immunomodulation and therapeutic potential. **International Immunopharmacology**, v.6, p.317-333, 2006.
- SEIFERT, G.J.; ROBERTS, K. The biology of arabinogalactan proteins. **Annual Review of Plant Biology**, v.58, p.137-161, 2007.
- SENDL, A. et al. Anti-inflammatory and immunologically active polysaccharides of *Sedum telephium*. **Phytochemistry**, v.34, n.5, p.1357-1362, 1993.
- SHOWALTER, A.M. Arabinogalactan-proteins: structure, expression and function. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v.58, p.1399-1417, 2001.
- SILVA, B.P. et al. Immunologically active polysaccharides from *Centrosema pubescens*. **Fitoterapia**, v.71(5), p.516-521, 2000.
- SIMÕES, C.M.O. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6. ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2007. 1102 p.
- SRIAMORNSAK, P. Chemistry of pectin and its pharmaceutical uses: A Review. **Silpakorn University International Journal**, v.3, p.206-228, 2003.
- TAIZ, L.; ZEIGER, E. **Fisiologia Vegetal**. 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2009. 819 p.
- VAN HOLST, G.J.; CLARKE, A.E. Quantification of arabinogalactan-protein in plant extracts by single

- radial gel diffusion. **Analytical Biochemistry**, San Diego, v.148, n. 2, p.446-50, 1985.
- VARLJEN, J. et al. Structural analysis of a rhamnoarabinogalactan and arabinogalactans with immuno-stimulating activity from *Calendula officinalis*. **Phytochemistry**, Oxford, v.28, n.9, p. 2379-2383, 1989.
- WAGNER, H.; JORDAN, E. An immunologically active arabinogalactan from *Viscum album* 'berries'. **Phytochemistry**, Oxford, v.27, n.8, p. 2511-2517, 1988.
- YAMADA, H. et al. Purification and chemical properties of anti-complementary polysaccharide from the leaves of *Artemisia princeps*. **Planta Medica**, Stuttgart:New York, v.51, n.2, p.121-125, 1985.
- YAMADA, H. et al. Structural characterization of an anti-complementary pectic polysaccharide from the roots of *Bupleurum falcatum* L. **Carbohydrate Research**, Amsterdam, v.189, p.209-226, 1989.
- YAMASSAKI, F.T. et al. Effect of the native polysaccharide of cashew-nut tree gum exudate on murine peritoneal macrophage modulatory activities. **Carbohydrate Polymers**, v.125, p.241-248, 2015.
- YARIV, J. et al. The interaction of glycosides and saccharides with antibody to the corresponding phenylazo glycosides. **Biochemical Journal**, London, v.85, n.383, p.1961-1962, 1962.
- ZHAO, J.F. et al. Heterogeneity and characterisation of mitogenic and anti-complementary pectic polysaccharides from the roots of *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. **Carbohydrate Research**, Amsterdam, v.219, p.149-172, 1991.
- ZOU, Y.-F. et al. Complement fixing polysaccharides from *Terminalia macroptera* root bark, stem bark and leaves. **Molecules**, v.19, n.6, p. 7440-7458, 2014a.
- ZOU, Y.-F. et al. Polysaccharides with immunomodulating properties from the bark of *Parkia biglobosa*. **Carbohydrate Polymers**, London, v.101, p.457-463, 2014b.
- ZOU, Y.-F. et al. Structural features and complement fixing activity of polysaccharides from *Codonopsis pilosula* Nannf. var. *modesta* L.T. shen roots. **Carbohydrate Polymers**, London, v.113, p. 420-429, 2014c.