

Modulação da homeostasia de cálcio em parasitas de malária por derivados de Triptamina

Desirée C. Schuck¹ (PG)*, Alessandro K. Jordão² (PG), Julio Levano-Garcia¹(PQ), Anna C. Cunha² (PQ), Víctor F. Ferreira² (PQ), Célia R.S. Garcia¹ (PQ)

¹ Instituto de Biociências, Departamento de Fisiologia, USP; São Paulo; SP
*desireeschuck@terra.com.br

² Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, UFF, Rio de Janeiro, RJ

Palavras Chave: *Plasmodium falciparum*, Ca²⁺, melatonina, triptamina

Introdução

A malária é uma doença parasitária que mata cerca de 3 milhões de pessoas anualmente. Uma das principais características do ciclo de vida do patógeno da malária é a sincronia. No parasita *P. falciparum* foi observado que a sincronização é perdida em cultura *in vitro*, indicando sua dependência de fatores do hospedeiro. Nosso grupo identificou candidatos a genes de GPCR- (G-coupled protein receptor) no genoma do *Plasmodium* além de decifrar a maquinaria de sinalização envolvida no controle do ciclo celular do parasita. Reportamos também que o hormônio induz uma complexa sinalização que envolve os segundos mensageiros cálcio e cAMP^{1,2}. O presente projeto foi desenvolvido devido à importância do hormônio para a modulação do ciclo celular do parasita e o potencial da inibição da sincronia no desenvolvimento de novos fármacos. Diferentes compostos derivados de triptamina foram sintetizados (figura 1). Estes análogos foram testados na sua capacidade de liberar Ca²⁺ citosólico em *Plasmodium falciparum* isolado da membrana do eritrócito (figura 2).

Resultados e Discussão

Eritrócitos infectados com *P. falciparum* foram isolados com saponina (10 mg/ml) e lavados com tampão M (NaCl 116mM, KCl 5,4 mM, MgSO4 0,8mM, D-Glicose 5,5 mM, MOPS 50 mM, CaCl₂ 2mM) e ressuspendidos no mesmo tampão suplementado com 2,8 mM de probenicid. A suspensão celular foi incubada 50 minutos a 37°C com 5 µM de Fluo-4 e lavado três vezes com o mesmo tampão. Todos os experimentos foram feitos na presença de inibidores de proteases: leupeptina, pesptatina A, antipainá, quimostatina (20µg/ml) e benzamidina. 0,5M.

A fluorescência foi medida em um fluorímetro de placa (Flexstation/ Molecular Devices) a 37°C após a adição de 10µM de melatonina e dos diferentes análogos de melatonina a serem testados. Foram realizados três experimentos independentes e os valores da (fluorescência máxima)/(fluorescência

mínima) obtidos foram analisados pelo teste ANOVA (figura 2).

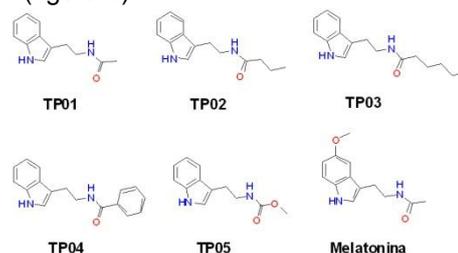


Figura 1. Estrutura da melatonina e de compostos sintetizados, derivados de triptamina.

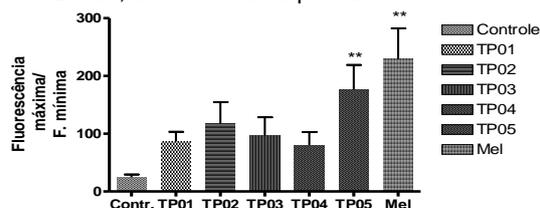


Figura 2. Aumento citosólico de Ca²⁺ em resposta a melatonina e diferentes compostos derivados de triptamina. ** anova p<0,01

Conclusões

A análise dos resultados demonstra diferentes afinidades dos compostos sintetizados na capacidade de induzir aumento de cálcio citosólico em *Plasmodium falciparum* quando comparados com a ação da melatonina. A redução na concentração de cálcio observada pelos compostos nos leva a concluir que o grupo funcional metoxi localizado na melatonina é fundamental para ativação do seu receptor.

Experimentos para investigar a ação dos compostos no ciclo celular do *P.falciparum* estão em andamento.

Agradecimentos

FAPESP, FAPERJ, CAPES e CNPq pelo suporte financeiro.

¹ Hotta, C. T.; Gazarini, M.; Beraldo, F. H.; Varotti, F. P.; Lopes, C.; Markus, R. P.; Pozzan, T. e Garcia, C. R. S. *Nat. Cel. Biol.* 2000, 2: 466-468

² Beraldo, F.H., Almeida, F.M., da Silva, A.M., Garcia, C.R. *J Cell Biol* 2005; 170:551–557.