

Universidade de São Paulo  
Instituto de Física de São Carlos

XIV Semana Integrada do Instituto de  
Física de São Carlos

Livro de Resumos da Pós-Graduação

São Carlos  
2024

Ficha catalográfica elaborada pelo Serviço de Informação do IFSC

Semana Integrada do Instituto de Física de São Carlos  
(13: 21-25 ago.: 2023: São Carlos, SP.)

Livro de resumos da XIII Semana Integrada do Instituto de Física de São Carlos – Universidade de São Paulo / Organizado por Adonai Hilário da Silva [et al.]. São Carlos: IFSC, 2023.  
358p.

Texto em português.

1.Física. I. Silva, Adonai Hilário da, org. II. Título.

ISSN: 2965-7679

91

## Estudos de biologia estrutural e química medicinal para descoberta de inibidores da enzima piruvato quinase II de *Plasmodium falciparum*

MOURA, Igor Mota Rodrigues de<sup>1</sup>; MARTINS, João Pedro Salazar<sup>1</sup>; GUIDO, Rafael Victorio Carvalho<sup>1</sup>; MALUF, Sarah El Chamy<sup>1</sup>; MENDES, Giovana Rossi<sup>1</sup>

joaopsala@usp.br

<sup>1</sup>Instituto de Física de São Carlos - USP

A malária é uma doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Plasmodium spp.* Apesar do avanço no combate à doença, o surgimento de resistência do parasito aos antimaláricos de linha de frente, principalmente aos derivados de artemisinina, causa extrema preocupação. Logo, visando diminuir as chances de resistência, faz-se necessária a busca por candidatos a fármacos antimaláricos com modos de ação inovadores e distintos dos disponíveis atualmente. (1) Nesse âmbito, as enzimas da via glicolítica têm sido exploradas como alvos moleculares para inibir o desenvolvimento do parasito e combater a doença. (2) A enzima piruvato quinase II de *Plasmodium falciparum* (PfPKII) catalisa a última reação da glicólise e está localizada no apicoplasto, uma organela exclusiva desse protozoário cuja atividade é essencial para o metabolismo do parasito. (3) Portanto, este estudo visa a descoberta de inibidores da PfPKII através da triagem de compostos e ensaios cinéticos frente à enzima, determinando parâmetros como potência, afinidade e mecanismo de inibição. Através da revisão da literatura, encontrou-se o ácido tânico (AT), um polifenol de origem natural que apresenta atividade inibitória contra a piruvato quinase isoenzima M2 humana (PKM2). O AT foi adquirido e testado contra a PfPKII, apresentando potente inibição com  $IC_{50}^{PfPKII} = (1,4 \pm 0,5) \mu\text{M}$ . Estudos de cinética inibitória revelaram que o AT possui um comportamento não-competitivo com relação aos substratos PEP e ADP. Um ensaio de suplementação com frutose-1,6-bifosfato (FBP) revelou que o mecanismo de inibição do AT na PfPKII é diferente do já reportado na literatura para a PKM2. A atividade antiplasmodial foi avaliada contra um painel de cepas de *P. falciparum* sensíveis à cloroquina (3D7) e resistentes à cloroquina (K1, Dd2, 3D7R\_MMV848, Dd2R\_DSM265, SB1-A6), usando o ensaio de viabilidade com SYBR Green I. O AT apresentou um valor de  $IC_{50}$  de  $3,1 \pm 0,9 \mu\text{M}$  contra a cepa sensível à cloroquina 3D7 e demonstrou potência consistente contra todas as cepas resistentes testadas, indicando que não há resistência cruzada com antimaláricos padrão. O ensaio de velocidade de ação revelou que o AT exerce seus efeitos nas primeiras 24 horas, indicando que é um inibidor de ação rápida contra os parasitas de *P. falciparum*. Em conclusão, o AT é um inibidor não-competitivo da PfPKII e um composto de ação rápida contra parasitos de *P. falciparum*, exibindo uma atividade antiplasmodial promissora e um perfil de não-resistência cruzada contra várias cepas resistentes. Os valores de  $IC_{50}$  semelhantes do AT frente a PfPKII e a cepa 3D7 podem ser um indicativo de que o modo de ação do AT contra os parasitas de *P. falciparum* está relacionado à inibição da PfPKII. Esses achados destacam a importância de uma investigação mais aprofundada para determinar o verdadeiro potencial e mecanismo de ação do AT sobre *P. falciparum*. Os resultados apresentados indicam que a PfPKII é um alvo passivo de inibição e atrativo para a descoberta de novos inibidores como candidatos a fármacos para a malária.

**Palavras-chave:** Malária; Plasmodium falciparum; Enzimologia.

**Agência de fomento:** Fapesp (2023/10023-0)

**Referências:**

- 1 ASHLEY, E. A.; PYAE PHYO, A.; WOODROW, C. J. Malaria. **Lancet**, v. 391, n. 10130, p. 1608–1621, 2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30324-6.
- 2 BRADY, R. L.; CAMERON, A. Structure-based approaches to the development of novel anti-malarials. **Current Drug Targets**, v. 5, n. 2, p. 137-149, 2004.
- 3 SWIFT, R. P. *et al.* The NTP generating activity of pyruvate kinase II is critical for apicoplast maintenance in Plasmodium falciparum. **Elife**, v. 9, p. e50807, 2020.