



## ACESSO ABERTO

**Data de Recebimento:**

22/09/2023

**Data de Aceite:**

30/11/2023

**Data de Publicação:**

08/12/2023

**\*Autor correspondente:**Riordan Kennedy Broseguini de  
Souza, riordansouza@yahoo.com**Citação:**SOUZA, R.K.B; PINTO,  
E. K. R. Apicomplexa:  
uma abordagem evolutiva,  
bioquímica e farmacológica.  
**Revista Multidisciplinar em  
Saúde**, v. 4, n. 4, 2023.  
[https://doi.org/10.51161/  
rem/3919](https://doi.org/10.51161/rem/3919)**APICOMPLEXA: UMA ABORDAGEM EVOLUTIVA,  
BIOQUÍMICA E FARMACOLÓGICA**Riordan Kennedy Broseguini de Souza <sup>1</sup>, Emylle Karoline Ramos Pinto<sup>2</sup><sup>1</sup> Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES-MG). Cidade Administrativa. Edifício Minas, 12º andar, Rod. Papa João Paulo II - Serra Verde, Belo Horizonte - MG, 31585-200<sup>2</sup> Departamento de Farmacologia, UFMG. Av. Antônio Carlos, 6627, Belo Horizonte – MG, 30161-970.**RESUMO**

**Introdução:** O filo *Apicomplexa* é composto por organismos de ciclos de vida complexos, que possuem complexo apical e apicoplasto, são parasitas e têm importância epidemiológica grande pois causam doenças como a malária e a toxoplasmose. Os apicoplastos são organelas do tipo plastídio com origem evolutiva em algas vermelhas. **Objetivo:** descrever a origem evolutiva, bioquímica e farmacologia associada aos alvos terapêuticos do apicoplasto. **Metodologia:** Pesquisou-se nas bases Google Acadêmico e PubMed os descritores “Apicomplexa” e “apicoplastos” em combinação com os termos “evolução”, “bioquímica”, e “farmacologia e seus respectivos em inglês. **Resultado:** Os apicoplastos são plastídios com origem na endossimbiose de algas vermelhas, com metabolismo diferente das células eucariotas dos hospedeiros parasitados, metabolismos estes que podem ser alterados por fármacos, como antimicrobianos e herbicidas. **Conclusão:** O estudo da bioquímica e farmacologia dos apicoplastos se faz importante para o melhor manejo de doenças como a malária e toxoplasmose em casos de cepas resistentes. O uso de medicamentos que perturbam o metabolismo do apicoplasto pode ser letal ao parasita e os ribossomos, RNA polimerase, DNA girasse e rotas de metabolismo de lipídeos do apicoplastos têm potencial de serem excelentes alvos terapêuticos.

**Palavras-chave:** Apicomplexa, apicoplastos, antimicrobianos.**ABSTRACT**

**Introduction:** The Apicomplexa are a phylum composed of organisms with complex life cycles, an apical complex and apicoplasts, which are parasites and have great epidemiological impact because they cause diseases such as malaria and toxoplasmosis. Apicoplasts are plastid-type organelles with evolutionary origin in red algae. **Objective:** To describe the evolutionary origin, biochemistry and pharmacology associated with apicoplast therapeutic targets. **Methodology:** The Google Scholar and PubMed databases were searched for the terms “Apicomplexa” and “apicoplasts” in combination with the terms “evolution”, “biochemistry”, and “pharmacology” and their respective terms in Portuguese. **Result:** Apicoplasts are plastids, whose origins lie in the endosymbiosis of red algae, with a metabolism that differs from the eukaryotic cells of parasitized hosts, and it can be disturbed by drugs like

DOI: 10.51161/rem/3919

Editora Integar© 2023.

Todos os direitos reservados.

like antimicrobials and herbicides. **Conclusion:** The study of apicoplast biochemistry and pharmacology is important for the better management of diseases such as malaria and toxoplasmosis in case of resistant strains. The use of drugs that disturb apicoplast metabolism can be lethal to the parasite, and ribosomes, RNA polymerase, DNA gyrase and lipid metabolism pathways in the apicoplasts have the potential to be excellent pharmaceutical targets.

**Keywords:** Apicomplexa, apicoplasts, antimicrobials.

## 1 INTRODUÇÃO

O *Apicomplexa* é um filo eucariótico, inserido no superfilo *Alveolata*, composto por cerca de 6000 microrganismos nomeados. Quase todos os representantes desse filo são parasitas e apresentam ciclos de vida complexos e muitos dos representantes deste filo causam doenças aos seres humanos e animais como a malária (*Plasmodium sp.*), toxoplasmose (*Toxoplasma gondii*), criptosporidíase (*Cryptosporidium spp.*), babesiose (*Babesia sp.*), dentre outras (BANETH, 2018; SATO, 2011). O nome *Apicomplexa* se deriva do complexo apical presente nestes organismos. O complexo apical é uma estrutura localizada na extremidade anterior destes organismos que permite que tais invadam as células de seus hospedeiros e ali se estabeleçam (LIM, MCFADDEN, 2010).

Os *Apicomplexa* descendem de organismos fotossintetizantes que, por processo de endossimbiose secundária, adquiriram plastídios originados de algas vermelhas. Durante o processo evolutivo, tais plastídios perderam sua capacidade fotossintetizante, tornando-se organelas conhecidas como apicoplastos (OBORNIK *et al.*, 2009). Devido à importância destes organismos, os genomas dos apicoplastos de alguns de seus representantes foram sequenciados e estudos sobre os processos bioquímicos que ocorrem nesta organela tem atraído a atenção de muitos cientistas na busca de moléculas que possam interferir com seu metabolismo, na tentativa de contenção de doenças (SATO, 2011).

Para se compreender um pouco da importância desse grupo, estima-se que 25 a 30% da população mundial esteja infectada por *Toxoplasma gondii*, e que existiam cerca de 219 milhões de seres humanos infectados por malária em 2017 (ROBERT-GANGNEUX, DARDÉ, 2012; WHO, 2018).

Portanto, os estudos do metabolismo destes plastídios podem possibilitar novas estratégias terapêuticas em meio a cepas resistentes a tratamentos mais convencionais. Sendo assim, esse trabalho busca descrever a origem evolutiva, bioquímica e farmacologia associada aos alvos terapêuticos do apicoplasto

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura realizada através dos indexadores: Google Acadêmico (Google Scholar em inglês) e PubMed, e tem por objetivo identificar a origem evolutiva do filo *Apicomplexa*, a morfologia e bioquímica do apicoplasto e tratamentos farmacológicos com alvos terapêuticos nesta organela. Foram pesquisados artigos e textos com o termo “Apicomplexa” ou “apicoplasto” em combinação com: “evolução”, “bioquímica”, e “farmacologia”, e correspondentes em inglês nas bases de dados citadas. As listas geradas no PubMed foram organizadas pelas opções “mais recentes” e “best matches” e prosseguiu-se para análise dos 20 primeiros de cada uma das listas. No Google Acadêmico, foram analisados os 20 primeiros artigos em cada língua. Para análise das publicações, foram considerados como critérios de pré-inclusão textos que possuíam os termos pesquisados no título ou resumo, com resumo

ou texto completo disponível na forma online e gratuita. Seguiu-se com a leitura dos artigos e foram selecionados os artigos cujas temáticas abordavam evolução, bioquímica ou farmacologia de integrantes do filo *Apicomplexa*. Usou-se também para melhor explicação dos processos evolutivos dos *Apicomplexa* um artigo de Keeling (2010) que trata sobre a evolução dos plastídios e um artigo de Obornik (2019) que trata sobre a evolução do filo *Archaeplastida*. As pesquisas foram realizadas entre os dias 13 de junho de 2019 e 26 de julho de 2019.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

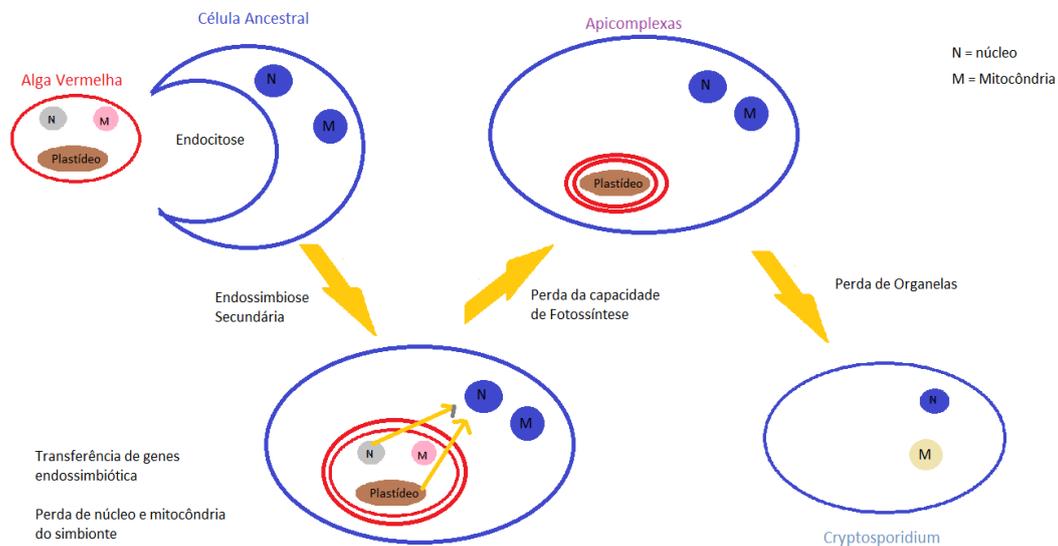
#### 3.1 Origem Evolutiva e morfologia

Acredita-se que plastídios e mitocôndrias surgiram através de eventos de endobiose primário. As mitocôndrias teriam sua origem na endossimbiose de bactérias do filo *Proteobacteria*, e os plastídios teriam sua origem na endossimbiose de bactérias fotossintetizantes do filo *Cyanobacteria*. Essa endossimbiose primária de bactérias fotossintetizantes deu origem ao filo *Archaeplastida*, do qual plantas, algas verdes e vermelhas fazem parte (KEELING, 2010; OBORNIK, 2019).

Um DNA extranuclear rico em adenosina e timina foi descoberto em alguns representantes do filo *Apicomplexa* e logo se demonstrou que esse DNA era similar ao DNA de plastídios (cloroplastos) de algas e plantas. Pesquisas subsequentes demonstraram que este DNA era contido em organelas que foram nomeadas apicoplastos (plastídios dos *Apicomplexa*) (SATO, 2011). Descobriu-se mais tarde que o apicoplastos tinham origem no grupo *Archaeplastida*. O antecessor sem plastídio dos *Apicomplexa*, por meio de endossimbiose secundária, adquiriu esta organela por provável endocitose de algas vermelhas. Com o processo evolutivo, alguns genes do apicoplastos foram perdidos juntamente com sua capacidade fotossintética. Apicoplastos são então, de acordo com Obornik, “algas vermelhas altamente modificadas” que foram adaptadas ao parasitismo. Contudo, nem todos os representantes do filo *Apicomplexa* mantém o plastídio – alguns poucos perderam –, como é o caso dos criptosporídios (CORRAL et al, 2017; GANLEY, TORO-MORENO, DERBYSHIRE, 2018; OBORNIK, 2019).

A figura a seguir redesenhada de Arisue e Hashimoto (2015) esquematiza o processo de endossimbiose, transferência de material genético da alga para a célula anfitriã e perda das mitocôndrias.

**Figura 1** – A endossimbiose de Algas por Células Ancestrais Anfitriãs. Esta figura traz esquematicamente a origem do apicoplasto, mostrando a endossimbiose entre ancestral sem plastídio e alga vermelha. Com o processo evolutivo, o plastídio perdeu suas mitocôndrias e parte de seu material genético, junto a sua habilidade fotossintetizante, ou transferido ao núcleo. Alguns raros representantes do filo, como os criptosporídios perderam, o plastídio em processos evolutivos posteriores.



**Fonte:** Redesenhado de Arisue e Hashimoto (2015).

O número de membranas dos apicoplastos é três ou quatro: no caso de quatro membranas, duas são dos cloroplastos originais presentes nas algas, uma membrana é derivada da membrana celular da alga vermelha e a última é derivada da membrana do endossomo; no caso de três membranas, a membrana da alga foi perdida no processo de evolução (LIM; McFADDEN, 2010). Durante a evolução dos *Apicomplexa*, muito do genoma dos apicoplastos foi, além de perdido como mencionado anteriormente, transferido ao DNA nuclear e o núcleo e mitocôndrias da alga simbiote foram perdidos (ARISUE, HASHIMOTO, 2015).

Na espécie *Plasmodium falciparum*, apenas um apicoplasto é presente nas células que não se encontram em divisão e este se encontra em associação íntima a mitocôndria. No início de seu ciclo de vida assexuado, o apicoplasto tem forma de bastão ligeiramente curvo. Logo, este se transforma numa esfera e persistirá assim por boa parte de seu ciclo de vida assexuado. Ao final do estágio de trofozoíta e início do estágio de esquizonte, o apicoplasto se alonga, ramifica, e durante o processo de divisão celular, este rapidamente se divide de forma que cada célula filha conterá apenas um plastídio (van DOOREN *et al*, 2005 ; WALLER, McFADDEN, 2005).

Stanway *et al.* (2009) demonstram que os apicoplastos da espécie *Plasmodium berghei* tem formato alongado no estágio de trofozoíta. De maneira similar ao *Plasmodium falciparum*, se tornam altamente ramificados durante a divisão celular, se dividindo de forma que cada célula ganhe um apicoplasto no final da divisão celular. Em gametócitos femininos e em oocinetos, o apicoplasto é uma estrutura única e não ramificada, e em gametófitos masculinos esta estrutura é fracamente perceptível.

### 3.2 Bioquímica de Apicoplasto

Comparado a outros plastídios, o genoma dos apicoplastos é pequeno e tem por volta de 35 kb; como o DNA de outros plastídios, é circular. Conforme já abordado, muitos dos genes do plastídio foram transferidos ao núcleo ou perdido ao longo do tempo. Essa transferência de genes ao núcleo possivelmente

diminui o número de mutações deletérias acumuladas e também provê melhor regulação da expressão genética destes genes. O DNA do apicoplasto contém cerca de 50 genes e muitas proteínas produzidas pelo núcleo são endereçadas a esse plastídio (CHAUBEY *et al.*, 2005; LIM, McFADDEN, 2010). De acordo com Lim e McFadden (2010), a maquinaria metabólica dos plastídios é procariota em origem e pode ser inibida por diversos antibióticos utilizados no tratamento de bactérias.

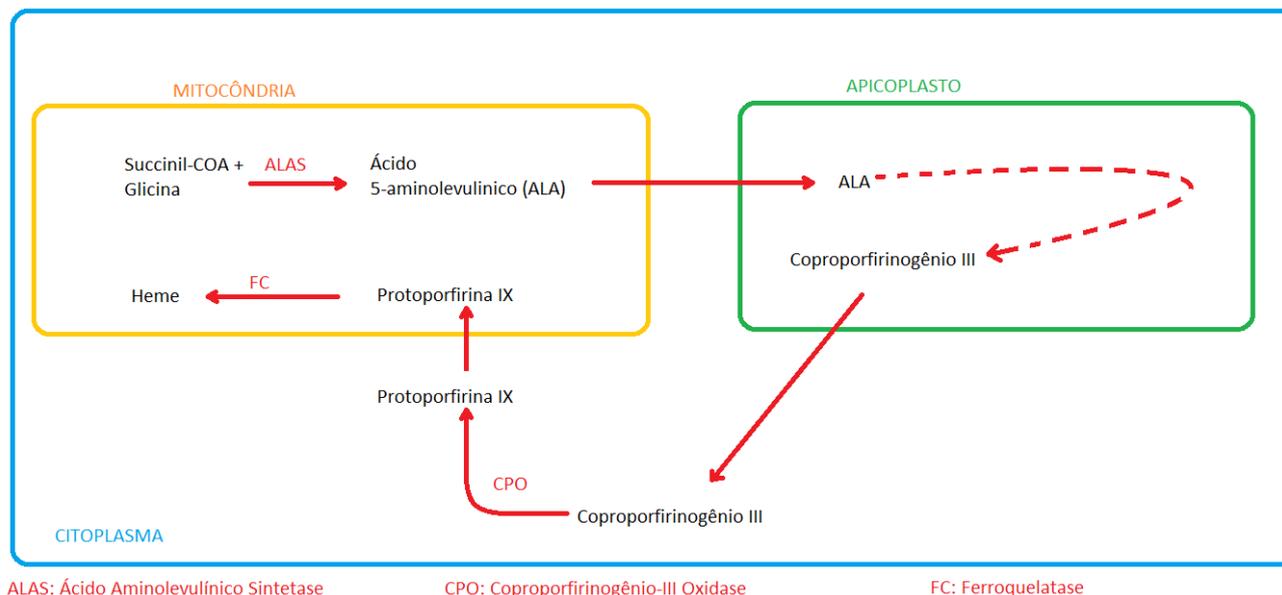
Apesar dos poucos genes, a inibição dos apicoplastos é letal. Os genes sintetizam, além de RNAm (que condificam proteínas, tRNA e rRNA. Diferentemente dos cloroplastos, os apicoplastos possuem apenas uma RNA polimerase. Sabe-se que em *Plasmodium* e em *Toxoplasma*, a transcrição é policistrônica, uma grande molécula de RNA é sintetizada, esta então é quebrada em mRNAs, tRNAs e rRNAs em regiões adjacentes a sinais UUAUA e a quebra parece estar associado a uma proteína específica. Sabe-se também que em *Plasmodium* e em *Toxoplasma*, ambas as fitas do DNA do apicoplasto são transcritas, levando a formação de RNAs anti-senso. Alguns genes possuem *introns* que sofrem *self-splicing*, assim como em cloroplastos de algas vermelhas (NISBET, McKENZIE, 2016).

Durante o processo evolutivo, cerca de 3800 genes do plastídio foram perdidos ou modificados para a vida parasitária. No caso de alguns *Apicomplexa*, os genes codificadores de algumas enzimas necessárias a formação do heme a partir do  $\delta$ -aminolevulinato foram transferidas para os apicoplastos. Das oito enzimas necessárias para esta rota bioquímica, quatro se encontram dentro do apicoplastos de *Plasmodium* (KE *et al.*, 2014; OBORNIK, 2019). Após endossimbiose secundária, o organismo *Apicomplexa* ancestral se encontrava com duas vias separadas para a produção de heme. A rota metabólica contida no citoplasma e mitocôndria, e a rota metabólica contida no novo plastídio. Houve então perda de alguns componentes da rota metabólica do citoplasma que foram substituídas por componentes da rota existente nos apicoplastos (LIM, McFADDEN, 2010).

A figura 2 demonstra a síntese de heme por *P. falciparum* a partir de glicina. A síntese se inicia dentro das mitocôndrias a partir de succinil-COA-glicina gerando  $\delta$ -aminolevulinato, este então é transferido ao apicoplasto onde sofre a ação de quatro enzimas e o produto final do apicoplasto é o coproporfirinogenio III, que é transferido ao citoplasma, sofrendo a ação de uma enzima citoplasmática e é metabolizado a protoporfirinogenio IX, que é então transportado ao interior da mitocôndria para prosseguir com a finalização da via, gerando o grupo heme.

Waller e McFadden (2005), Mazumdar *et al.* (2006 e Lim e McFadden (2010 afirmam que o apicoplasto participa na formação de ácidos graxos e terpenos em vias bioquímicas similares às das bactérias, mas diferentes das presentes nos mamíferos. A via de síntese de ácidos graxos do tipo II (FASII) ocorre dentro dos apicoplastos por quatro enzimas separadas, e se difere da via de síntese de ácidos graxos do tipo I que ocorre no citoplasma de humanos por um complexo enzimático multifuncional. As enzimas da FASII são sintetizadas por genes nucleares e transportados ao plastídio. Deleção de genes envolvidos na síntese desses ácidos graxos do tipo II em *Plasmodium*, apesar de não comprometer as formas sanguíneas e as formas no mosquito comprometeu os parasitas em estágio hepático.

**Figura 2** – Síntese *de novo* de Heme em *P. falciparum*. A síntese de novo do grupo heme em *Apicomplexa* acontece em três compartimentos celulares. A primeira reação ocorre na mitocôndria e envolve a síntese de  $\delta$ -aminolevulinato, seguida por quatro reações no apicoplasto que tem por finalidade gerar o coproporfirinogênio III, uma no citoplasma dá origem ao protoporfirinogênio IX, e em seguida por duas reações na mitocôndria tendo como produto o heme.

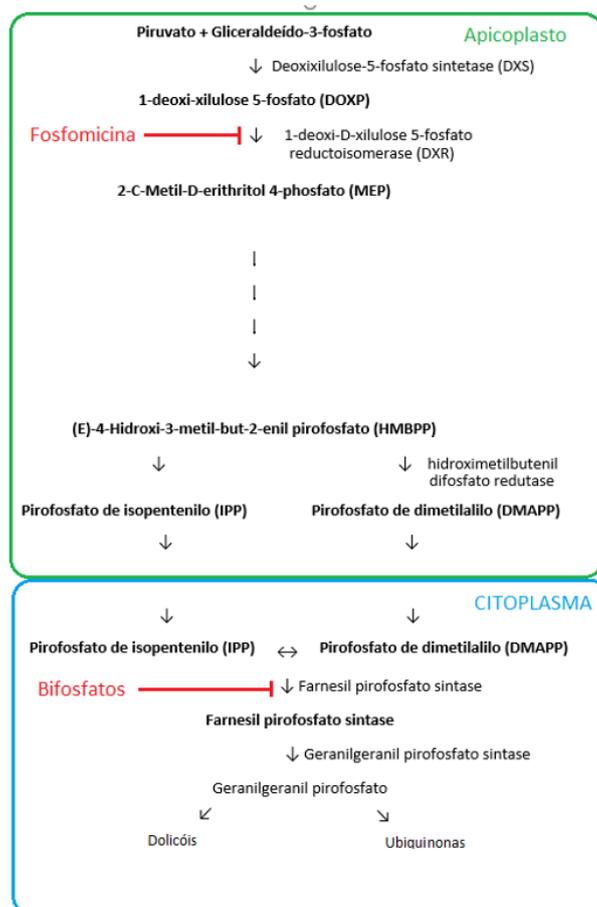


**Fonte:** Redesenhado de KE et al. (2014). A linha tracejada representa reações bioquímicas e enzimas ocultas

Terpenos participam como cofatores em enzimas envolvidas com transporte de elétrons e também são necessários para a síntese de ubiquinona, dolicol e glicoproteínas. Assim como a via de FASII, as vias de formação de terpenos ocorrem apenas no apicoplasto. Diferentemente das vias de formação de terpenos que ocorrem no citoplasma da maioria dos eucariotas, que utilizam acetil-CoA e acetoacetil-CoA, as vias que ocorrem nos apicoplastos utilizam-se de gliceraldeído-3-fosfato como precursor. Essa via é conhecida como a via independente de mevalonato. Na via independente de mevalonato, a primeira reação catalisa a condensação de piruvato e gliceraldeído-3-fosfato pela enzima 1-deoxi-D-xilose-5-fosfato sintetase (DXS), formando 1-Deoxi-D-xilulose-5-fosfato (DOXP). A segunda enzima dessa via é a DOXP redutoisomerase (DXR), que catalisa a formação de 2-C-metil-D-eritritol-4-fosfato (MEP). Reações subsequentes ocorrem até a formação dos produtos finais. A enzima 1-Deoxi-D-xilulose 5-fosfato redutoisomerase (DOXP redutoisomerase) é fundamental na síntese desses terpenos e pode ser alvo de fármacos. A inibição desta via em *Plasmodium* afeta suas formas sanguíneas. Essa via independente de mevalonato também é encontrada, além de nos *Apicomplexa*, em plantas, bactérias, e em outros “protozoários”, mas não é encontrada em animais. (LIM, McFADDEN, 2010; SHEARS, BOTTÉ, McFADDEN, 2015; TESFAYE, PRAKASH, SINGH, 2015; UMEDA *et al.*, 2011).

A figura 3 esquematiza a síntese de terpenos, onde temos ao centro da figura os precursores e produtos de cada etapa da síntese, à esquerda temos alguns fármacos que podem inibir as vias, e a direita temos as enzimas envolvidas nesse processo. Observa-se a condensação de gliceraldeído-3-fosfato e piruvato seguida de diversas etapas até a formação de geranylgeranyl difosfato (GGPP), tendo o farnesil difosfato (FPP) como um dos intermediários. O GGPP é então utilizado na síntese de dolicois e ubiquinonas. Os intermediários podem ser utilizados na síntese de diversos cofatores.

**Figura 3** – Síntese de Terpenos. A síntese de terpenos começa com a condensação de uma molécula de piruvato com uma molécula de gliceraldeído-3-fosfato e prossegue até a formação de geranylgeranyl difosfato e este é utilizado na síntese de dolicolis e ubiquinona.



**Fonte:** Redesenhado de Tesfaye, Prakash e Singh (2015). A linha tracejada representa reações bioquímicas e enzimas ocultadas.

O genoma do apicoplasto dá origem também ao mRNA de enzimas necessárias para a formação de proteínas ferro-enxofre, contidos nos genes ORF470 e *ycf24*. Essas enzimas se encontram normalmente reduzidas no apicoplasto e funcionam como importantes cofatores em diversas enzimas sintetases, redutases e dessaturases. Também tem função na regulação dos níveis de ferro livre, evitando, assim, toxicidade por ferro. Não há atualmente fármacos capazes de inibir essas enzimas, mas devido a sua necessidade em diversas enzimas do apicoplastos, elas podem ser importantes alvos terapêuticos (LIM, McFADDEN, 2010; PALA *et al.*, 2019; WALLER, McFADDEN, 2005).

### 3.3 Farmacologia

Resistência a medicamentos utilizados no tratamento de doenças provocadas por representantes do filo *Apicomplexa* tem crescido rapidamente e novos medicamentos são necessários. Diversas drogas têm sido utilizadas para a terapêutica de doenças que têm como agentes etiológicos organismos deste filo, como medicamentos que interferem no metabolismo do heme como a cloroquina, a artemisinina, a mefloquina e a quinina, medicamentos que interferem na cadeia transportadora de elétrons como a primaquina, a atovaquona e a buparvaquona, e medicamentos que interferem com o metabolismo do folato como a sulfadoxina, a primetamina e o proguanil. Os apicoplastos possuem vias metabólicas únicas não presentes nas células dos organismos parasitados que podem ser utilizadas como alvos terapêuticos (BANETH, 2018; CORRAL *et*

al., 2017; RALPH, D'OMBRAIN, McFADDEN, 2001). De fato, interferir com as funções deste plastídio pode resultar em morte do parasita e esta organela é um importante alvo para quimioterapia e experimentos com *Toxoplasma gondii* e *Plasmodium*, no qual a replicação do DNA do apicoplasto foi seletivamente inibida, levou a perda do apicoplasto e morte destes microrganismos (KALANON, McFADDEN, 2010; TESFAYE, PRAKASH, SINGH, 2015). O foco dessa seção se dará aos medicamentos com potencial de agir sobre os apicoplastos.

Muitas drogas antibacterianas têm capacidade de matar os organismos *Apicomplexa*, pois interferem na maquinaria do apicoplasto. Além disso, herbicidas que tem como alvo o plastídio de plantas também podem interferir com o apicoplasto, resultando em morte do parasita (KALANON; McFADDEN, 2010). Medicamentos utilizados para tratamento de doenças de etiologia bacteriana que podem interferir no metabolismo de apicoplastos incluem: 1) inibidores da tradução de mRNA pelos ribossomos como as tetraciclina, os macrolídeos, o cloranfenicol, a clindamicina, *thiostrepton*; 2) inibidores da DNA girase, como o ciprofloxacino; 3) inibidores da RNA polimerase como a rifampicina (CHAUBEY *et al.*, 2005; DAHL, ROSENTHAL, 2008; WALLER, McFADDEN, 2005;).

De acordo com Dahl *et al.* (2006), as tetraciclina são efetivas, mas agem lentamente. Tratamento de *Plasmodium falciparum* com doxiciclina foi muito mais efetivo após dois ciclos de vida de 48 horas, mesmo sendo esse fármaco removido após o primeiro ciclo de vida. Parasitas tratados com doxiciclina possuem morfologia normal até o final do segundo ciclo, mas não são capazes de se desenvolverem corretamente em merozoítos. Em experimentos realizados pelos autores, foi constatado que doxiciclina inibe a síntese proteica e leva a diversas consequências como bloqueio da replicação do DNA do apicoplasto, bloqueio do alongamento, ramificação e divisão desta organela durante divisão celular.

Stanway *et al.* (2009) trataram uma cultura de células HepG2 (células de linhagem de câncer hepático) infectadas por *Plasmodium berghei* com azitromicina, doxiciclina e rifampicina e observaram seus efeitos na morfologia e desenvolvimento do parasita. Tratamentos com azitromicina, clindamicina ou doxiciclina levaram a um total bloqueio de desenvolvimento dos parasitas. Tratamento com rifampicina não levou a um bloqueio total de desenvolvimento, mas os parasitas tratados apresentavam tamanhos significativamente menores.

Já Dahl e Rosenthal (2007) conduziram estudos em *Plasmodium falciparum* resistentes ou não a cloroquina e constataram que rifampicina matava os parasitas muito rapidamente, enquanto que azitromicina, ciprofloxacino, clindamicina, e doxiciclina apresentavam efeito demorado, mas que levavam a morte do parasita e que sua progênie apresentava apicoplastos anormais. Em outro estudo, Baneth (2018) sugere o uso de azitromicina, clindamicina, doxiciclina, minociclina, enrofloxacino e metronidazol no tratamento de cães com babesiose (doença transmitida por carrapatos e causada pelos organismos *Babesia sp.*).

Ke e cols. (2014) estudaram os efeitos da inibição da síntese de heme em *Plasmodium* através de modelos *knock-out*. As formas trofozoítas (que crescem no sangue) do parasita não foram afetadas pela deleção do gene e não demonstraram sensibilidade aumentada a antimaláricos como mecanismos de ação relacionados ao heme; perturbação ao metabolismo heme também não afetou as formas de reprodução assexuada nem a geração ou amadurecimento as formas gametocíticas do parasita, contudo resultou em 70% menos gametócitos masculinos e preveniu que o oocisto se formasse nas fêmeas de mosquito. Com esse estudo, conclui-se que, apesar de a perturbação do metabolismo do heme afetar os estágios de transmissão, não afetou a forma sanguínea da doença e que a inibição dessa via bioquímica não é uma alternativa para

o tratamento de malária.

A presença de uma via biossintética distinta e de origem procariota nos presenteia com um potencial para drogas direcionadas ao metabolismo dos *Apicomplexa*. Tiolactomicina, um potente herbicida e antimicobacteriano, inibe a síntese de ácidos graxos do tipo II em plantas e bactérias e tem enorme potencial para matar os representantes do filo *Apicomplexa*: de fato, experimentos *in vitro* demonstram uma grande eficácia. Triclosan, um bactericida que interfere com a síntese de ácidos graxos em bactérias, demonstra grande eficácia como antimalárico em ratos. Os herbicidas do grupo ariloxifenoxipropionatos, que são capazes de inibir a síntese de ácidos graxos por inibir a enzima acetil-COA-carboxilase, demonstram inibir o crescimento de ambos *Toxoplasma* e *Plasmodium* (WALLER, McFADDEN, 2005; RAMYA *et al.*, 2007).

Em experimento realizado por Mazumdar *et al.* (2006), um mutante de *Toxoplasma gondii knock-out* para proteína carreadora de acila, que é um componente fundamental na síntese de ácidos graxos do tipo II, comprometeu severamente o crescimento destes microrganismos em cultura. Procedimento de *knock-out in vivo* do parasito realizado pelo mesmo grupo em ratos experimentalmente infectados com dose letal resultou em cura.

Martins-Duarte *et al.* (2016) estudaram o efeito da ruptura do metabolismo de ácidos graxos do tipo II em *Toxoplasma gondii*. Para tal foi utilizado triclosan ou organismos *knock-out* para a proteína carreadora de acila. Observou-se que quando o este metabolismo era perturbado, havia um defeito na formação de membrana destes organismos, a citocinese era impedida e havia formação de células filhas não separadas. Observou-se também que a adição de ácidos graxos exógenos prevenia esses efeitos.

O antibiótico fosfomicina tem como alvo a enzima a enzima DOXP redutoisomerase, enzima fundamental na síntese de terpenos. Estudos recentes demonstram que a fosfomicina é efetiva no tratamento de malária causada *Plasmodium falciparum* em humanos. O tratamento é bem tolerado e resulta em rápida diminuição do número de parasitas e febre. Contudo o uso de fosfomicina como monoterapia não é recomendado (WIESNER, BORRMANN, JOMAA, 2002). Estudos de fase clínica II conduzidos no Gabão e Tailândia demonstraram eficácia no tratamento da malária complicada com associação de clindamicina e fosfomicina (UMEDA *et al.*, 2011). Fosfomicina também pode ser utilizada no tratamento da babesiose canina (HE *et al.*, 2018).

O 5-cetoclomazona, derivado da clomazona que é um herbicida agrícola, tem, por outro lado, como alvo a DXS, a primeira enzima envolvida na síntese de terpenos. Curiosamente, esse composto demonstra atividade contra algumas espécies de algas verdes e contra *Plasmodium falciparum*. Bisfosfonatos, principalmente os lipofílicos, têm a capacidade de interferir com o metabolismo de terpenos em *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium berghei* e de inibir seu crescimento por agirem sobre a enzima farnesil difosfato sintetase (FPPS, figura 3) (TESFAYE, PRAKASH, SINGH, 2015). A tabela 1 esquematiza estudos do uso de antimicrobianos de uso clínico e do antisséptico triclosan realizados por autores utilizados nessa revisão.

**Tabela 1** – Antibióticos e antissépticos com atividade em espécies do filo *Apicomplexa*. Alguns antibióticos utilizados na clínica e o antisséptico triclosan possuem atividade contra *P. Falciparum*, *P. gerhei*, *Babesia sp.*, e *T. gondii*.

| DROGA   | A L V O TERAPÊUTICO           | MICROORGANISMOS TESTADOS  | AUTORES   |
|---|-------------------------------|---|---|
| Inibidores da tradução de mRNA pelos ribossomos: tetraciclina (doxiciclina, minociclina), os macrolídeos (azitromicina), o cloranfenicol, a clindamicina, <i>thiostrepton</i> | Ribossomo do apicoplasto      | <i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Plasmodium berghei</i> , <i>Babesia sp.</i> | Dahl <i>et al.</i> (2006); Stanway <i>et al.</i> (2009);<br>Dahl e Rosenthal (2007); Baneth (2018); |
| Inibidores da DNA girase (ciprofloxacino, enrofloxacino)  | DNA girase do apicoplasto     | <i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Babesia sp.</i>                             | Dahl e Rosenthal (2007); Baneth (2018)  |
| Inibidores da RNA polimerase (rifampicina)  | RNA polimerase do apicoplasto | <i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Plasmodium berghei</i>                      | Stanway <i>et al.</i> (2009);<br>Dahl e Rosenthal (2007)  |
| Metronidazol  | -                             | <i>Babesia sp.</i>  | Baneth (2018);  |
| Fosfomicina   | D O X P redutoisomerase       | <i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Babesia sp.</i>                             | Umeda <i>et al.</i> (2011); He <i>et al.</i> (2018)   |
| Triclosan   | Proteína carreadora de acila  | <i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>                       | Waller; McFadden, 2005; Ramya <i>et al.</i> , 2007; Martins-Duarte <i>et al.</i> (2016);            |

Fonte: O autor.

#### 4 CONCLUSÃO

O filo Apicomplexa é representado por diversos parasitas, dentre eles os mais prevalentes são o *Toxoplasma* e o *Plasmodium*. Os representantes desse filo possuem um plastídio com origem em algas vermelhas que possuem vias metabólicas essenciais para o parasita, vias estas que não estão presentes nas células do hospedeiro e podem ser importantes alvos terapêuticos. Mais estudos experimentais devem ser realizados para se determinar melhor a eficácia destes medicamentos e se desenvolver posologias adequadas nas infecções por *Apicomplexa* e para que medicamentos de uso sistêmico em humanos e animais possam ser desenvolvidos com base na estrutura de herbicidas e triclosan a fim de se tratar pacientes infectados com cepas resistentes.

#### REFERÊNCIAS

- ARISUE, N.; HASHIMOTO, T. Phylogeny and evolution of apicoplasts and apicomplexan parasites. **Parasitol. Int.**, Amsterdam, v. 64, n. 3, p. 254-259, June 2015. DOI: 10.1016/j.parint.2014.10.005
- BANETH, G. Antiprotozoal treatment of canine babesiosis. **Vet. Parasitol.**, Amsterdam, v. 254, p. 58-63, 2018. DOI: 10.1016/j.vetpar.2018.03.001
- CHAUBEY, S. *et al.* The apicoplast of *Plasmodium falciparum* is translationally active. **Mol. Microbiol.**, Oxford, v. 56, n. 1, p. 81-89, Feb. 2005. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2005.04538.x
- CORRAL, M. G. *et al.* Herbicidal properties of antimalarial drugs. **Sci. rep.**, [s.l] v. 7, p.45871, 2017. DOI: 10.1038/srep45871
- DAHL, E. L. *et al.* Tetracyclines specifically target the apicoplast of the malaria parasite *plasmodium falciparum*. **Antimicrob. Agents Chemother.**, Washington, v. 50, n. 9, p. 3124-3131, set. 2006. DOI: 10.1128/AAC.00394-06

DAHL, E. L.; ROSENTHAL, P. J. Apicoplast translation, transcription and genome replication: targets for antimalarial antibiotics. **Trends Parasitol.**, Oxford, v. 24, n. 6, p. 279-284, jun. 2008. DOI: 10.1016/j.pt.2008.03.007

van DOOREN, G. G. Development of the endoplasmic reticulum, mitochondrion and apicoplast during the asexual life cycle of *Plasmodium falciparum*. **Mol. Microbiol.**, Oxford, v. 57, n. 2, p. 405-419, 2005. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2005.04699.x

GANLEY, J. G.; TORO-MORENO, M.; DERBYSHIRE, E. R. Exploring the untapped biosynthetic potential of apicomplexan parasites. **Biochemistry**, Washington, v. 57, n. 4, 365-375, p. 2018. DOI: 10.1021/acs.biochem.7b00877

HE, L. *et al.* The MEP pathway in *Babesia orientalis* apicoplast, a potential target for anti-babesiosis drug development. **Paras. vectors**, London, v. 11, n. 1, p. 452, 2018. DOI: 10.1186/s13071-018-3038-7

KALANON, M.; McFADDEN, G. I. Malaria, *Plasmodium falciparum* and its apicoplast. **Biochem. Soc. Trans.**, London, v. 38, n. 3, p. 775-782, Mar. 2010. DOI: 10.1042/BST0380775

KE, H. *et al.* The heme biosynthesis pathway is essential for *Plasmodium falciparum* development in mosquito stage but not in blood stages. **J. Biol. Chem.**, Baltimore, v. 289, n. 50, p. 34827-34837, Oct. 2014. DOI: 10.1074/jbc.M114.615831

KEELING, P. J. The endosymbiotic origin, diversification and fate of plastids. **Philos. Trans. R. Soc. Lond. B, Biol. Sci.**, London, v. 365, n. 1541, p. 729-748, Mar. 2010. DOI: 10.1098/rstb.2009.0103

LIM, L.; McFADDEN, G. I. The evolution, metabolism and functions of the apicoplast. **Philos Trans. R. Soc. B**, [s.l.], v. 365, n. 1541, p. 749-763, Mar. 2010. DOI: 10.1098/rstb.2009.0273.

MARTINS-DUARTE, E. S. *et al.* Apicoplast fatty acid synthesis is essential for pellicle formation at the end of cytokinesis in *Toxoplasma gondii*. **J. Cell Sci.**, London, v. 129, n. 17, p. 3320-3331, 2016. DOI: 10.1242/jcs.185223

MAZUMDAR, J. *et al.* Apicoplast fatty acid synthesis is essential for organelle biogenesis and parasite survival in *Toxoplasma gondii*. **Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.**, Washington, v. 103, n. 35, p. 13192-13197, Ago. 2006. DOI: 10.1073/pnas.0603391103

NISBET, R. E. R.; McKENZIE, J. L. Transcription of the apicoplast genome. **Mol. Biochem. Parasitol.**, Amsterdam, v. 210, n. 1-2, p. 5-9, Nov./ Dec. 2016. DOI: 10.1016/j.molbiopara.2016.07.004

OBORNIK, M. Endosymbiotic evolution of algae, secondary heterotrophy and parasitism. **Biomolecules**, [s.l.], v. 9, n. 7, p. 266, 2019. DOI: 10.3390/biom9070266

OBORNIK, M. *et al.* Evolution of the apicoplast and its hosts: From heterotrophy to autotrophy and back again. **Int. J. Parasitol.**, New York, v. 39, n. 1, p. 1-12, jan. 2009. DOI: 10.1016/j.ijpara.2008.07.010

PALA, R. R. *et al.* Functional analysis of iron-sulfur cluster biogenesis (SUF pathway) from *Plasmodium vivax* clinical isolates. **Exp. Parasitol.**, New York, v. 198, p. 53-62, 2019. DOI: 10.1016/j.exppara.2019.01.015

RALPH, S. A.; D'OMBRAIN, M. C.; McFADDEN, G. I. The apicoplast as an antimalarial drug target. **Drug Resist. Updat.**, Edinburgh, v. 4, n. 3, p. 145-151, June 2001. DOI: 10.1054/drup.2001.0205

- RAMYA, T. N. C. *et al.* Inhibitors of nonhousekeeping functions of the apicoplast defy delayed death in *Plasmodium falciparum*. **Antimicrob. Agents Chemother.**, Washington, v. 51, n. 1, p. 307-316, 2007. DOI: 10.1128/AAC.00808-06
- ROBERT-GANGNEUX, F.; DARDÉ, M. L. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. **Clin. Microbiol. Rev.**, Washington, v. 25, n. 2, p. 264-296, 2012. DOI: 10.1128/CMR.05013-11
- SATO, S. The apicomplexan plastid and its evolution. **Cell. Mol. Life Sci.**, Basel, v. 68, n. 8, p. 1285-1296, 2001. DOI: 10.1007/s00018-011-0646-1
- SHEARS, M. J.; BOTTE, C. Y.; McFADDEN, G. I. Fatty acid metabolism in the *Plasmodium* apicoplast: drugs, doubts and knockouts. **Mol. Biochem. Parasitol.**, Amsterdam, v. 199, n. 1-2, p.34-50, 2015. DOI: 10.1016/j.molbiopara.2015.03.004
- STANWAY, R. R. *et al.* GFP-targeting allows visualization of the apicoplast throughout the lifecycle of live malaria parasites. **Biology of the Cell**, v. 101, n. 7, p. 415-435, 2009. DOI: 10.1016/j.molbiopara.2015.03.004
- TESFAYE, S.; PRAKASH, B.; SINGH, P. P. Apicoplast biosynthetic pathways as possible targets for combination therapy of malaria. **J. Pharm. Pharmacol.**, London, v. 3, n. 1, p.101-115, 2015. DOI:10.17265/2328-2150/2015.03.001
- UMEDA, T. *et al.* Molecular basis of fosmidomycin's action on the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. **Scientific reports**, [s.l], v. 1, p. 9, 2011. DOI: 10.1038/srep00009
- WALLER, R. F.; McFADDE, G. I. The Apicoplast: A Review of the derived plastid of apicomplexan parasites. **Curr. Issues Mol. Biol.**, Wymondham, v. 7, n. 1, p. 57-79, jan. 2005. DOI: 10.21775/cimb.007.057
- WIESNER, J.; BORRMANN, S.; JOMAA, H. Fosmidomycin for the treatment of malaria. **Parasitol. Res.**, Berlin, v. 9, n. 02, p. S71-S76, 2003. DOI: 10.1007/s00436-002-0770-9
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **World malaria report**. Geneva: WHO, 2018. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275867/9789241565653-eng.pdf?ua=1>. Acesso em: 15 Sept. 2019.