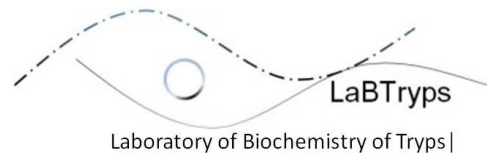


# Aspectos contemporâneos da parasitologia

BMP0104

## *Plasmodium* sp.

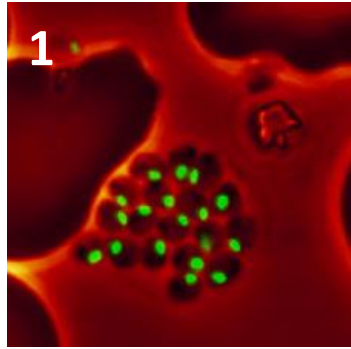


Ariel Mariano Silber  
Depto de Parasitologia  
ICB-USP



@Ariel\_Lab

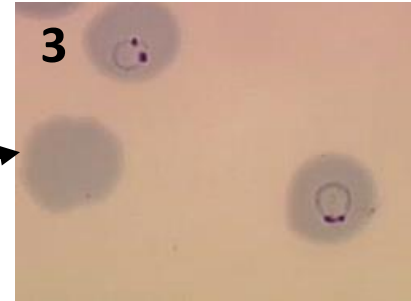
# *Plasmodium* sp.



**Esquizogonia hepática**

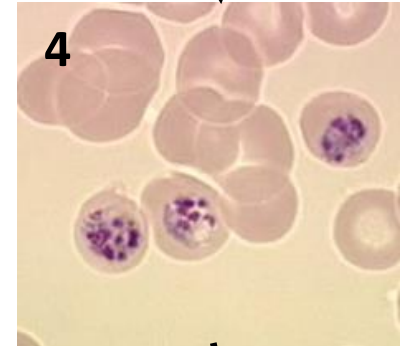


**Merozoítos**



**Anel**

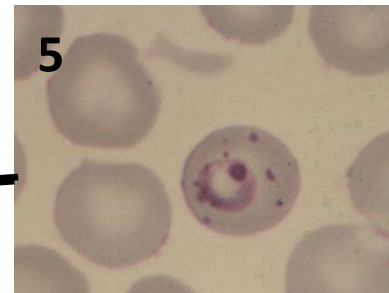
**Esquizogonia sanguínea**



**Trofozoíto**



**Gametócitos**



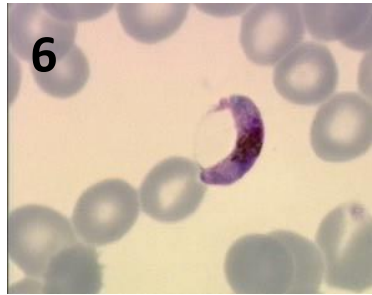
**Esquizonte**

**Gametogênese**

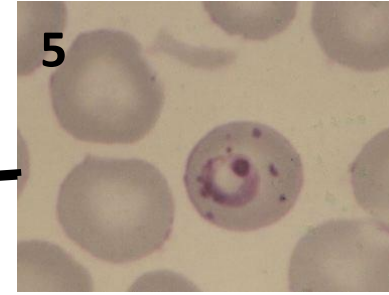


# *Plasmodium* sp.

Merozoítos



Gametócitos



Esquizonte

**Gametogênese**

Esquizontes  
“engajados sexualmente”  
(porcentagem pequena)

**Gametogênese:**  
Mais estudada em  
*P. falciparum* e *P. berghei*

Alguns esquizontes começam  
a expressar um único fator de  
transcrição AP2

**Depende de factores  
ambientais:**

Fatores presentes no sangue  
do hospedeiro intermediário

**Influenciada por factores  
epigenéticos**  
(memórias de outros ambientes)

# Plasmodium sp.

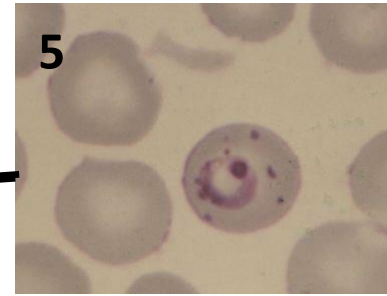
Merozoítos



Gametócitos

Gametogênese

Esquizontes  
"engajados sexualmente"



Esquizonte

**Gametogênese:**  
Mais estudada em  
*P. falciparum* e *P. berghei*

Alguns esquizontes começam a expressar um único fator de transcrição AP2

5 estágios da gametogênese (*P. falciparum*)

- I. Morfologia semelhante a trofozoito
- II. Aparece uma forma em ponta (forma de limão)
- III. Achatamento de um lado (forma de letra "D"). O comprimento do parasita é maior que o diâmetro da hemácia. **A hemácia começa a ser deformada.**
- IV. Aumento do comprimento (forma de banana). Maior deformação e ocupação de quase todo o citoplasma da hemácia.
- V. Aumento de tamanho e leves mudanças morfológicas

# Plasmodium sp.

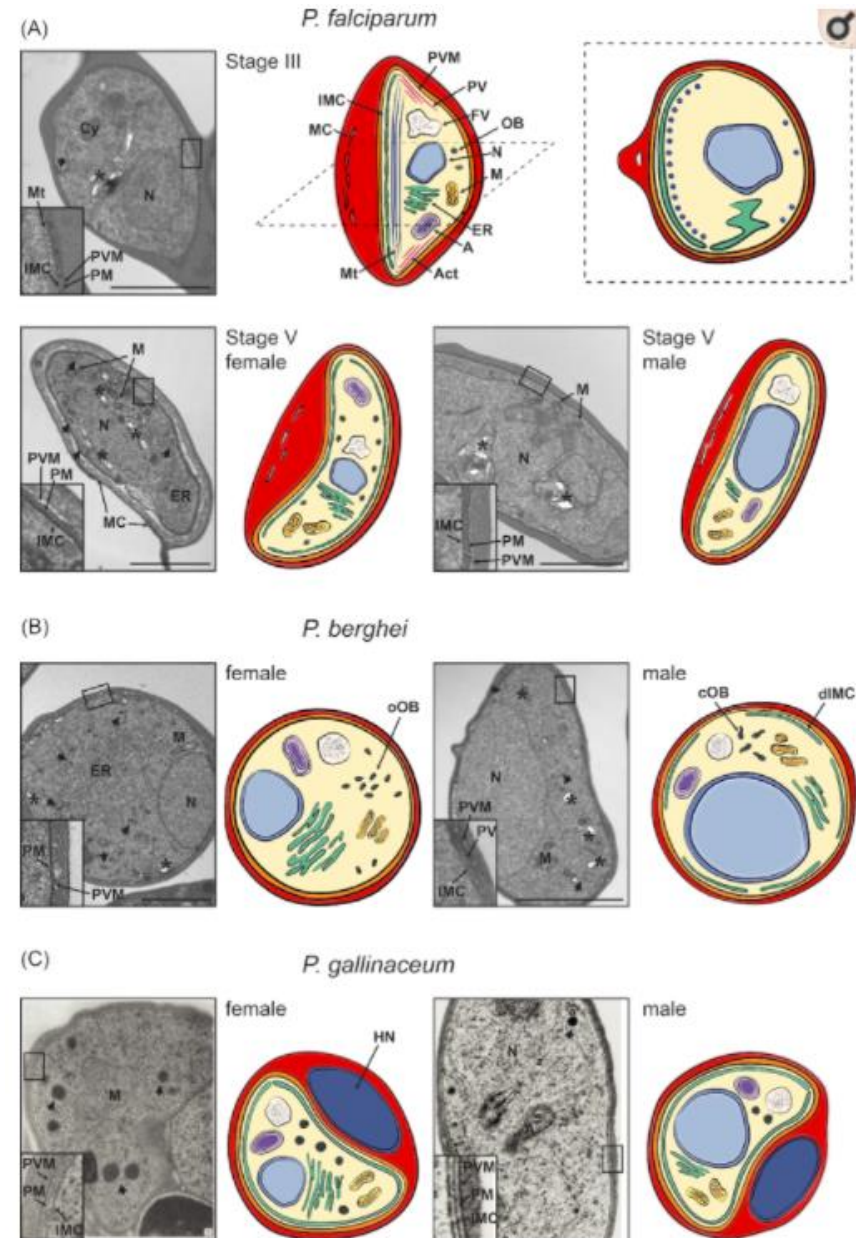
## Gametogênese

Diferentes espécies podem ter gametócitos com diferentes desenvolvimentos morfológicos

### Morfologia de gametócitos de diferentes espécies de *Plasmodium*.

Imagens de microscopia eletrônica e desenhos interpretativos de gametócitos de (A) *P. falciparum* (humanos), (B) *P. berghei* (roedores), (C) *P. gallinaceum* (aves). Mitochondria (M), apicoplasto (A), núcleo (N), retículo endoplasmático (ER) e vacuola digestiva (FV) contendo cristais de hemozoina (asteriscos). A membrana plasmática dos gametócitos (PM) está em estreita associação com a do vacuolo parasitóforo (PVM), e em muitos casos com o complexo da membrana interna (IMC).

**Gametócitos fêmeas x Gametócitos machos:** N menor e ER maior (maior atividade traducional). A: Gametócitos de *P. falciparum* estágios III e V. Acima: estágio III. Abaixo: estágio V. B Gametócitos maduros fêmea (esquerda) e macho (direita) de *P. berghei*. C: Gametócitos maduros fêmea (esq.) e macho (dir.) de *P. gallinaceum*. Lembrar que diferentemente das hemácias de mamíferos, as de aves possuem núcleo (marcadas na imagem como HN).



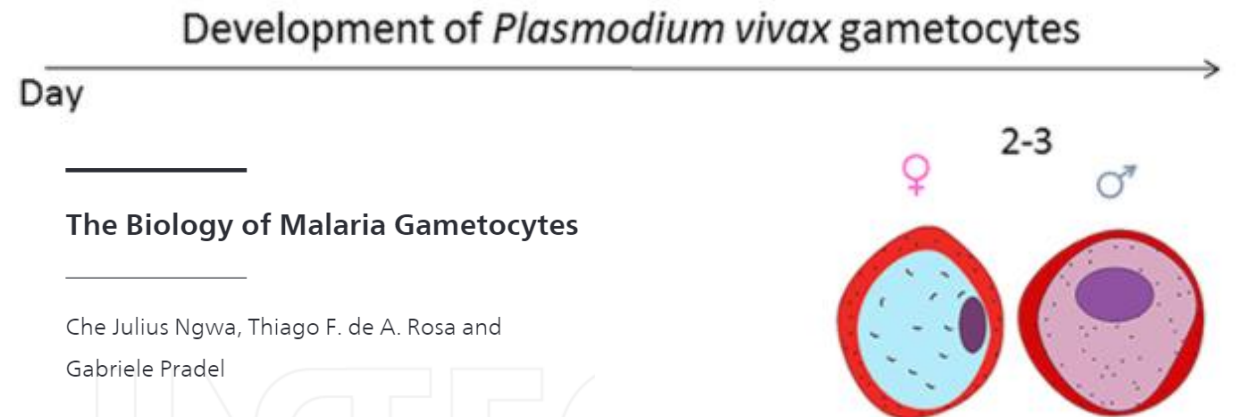
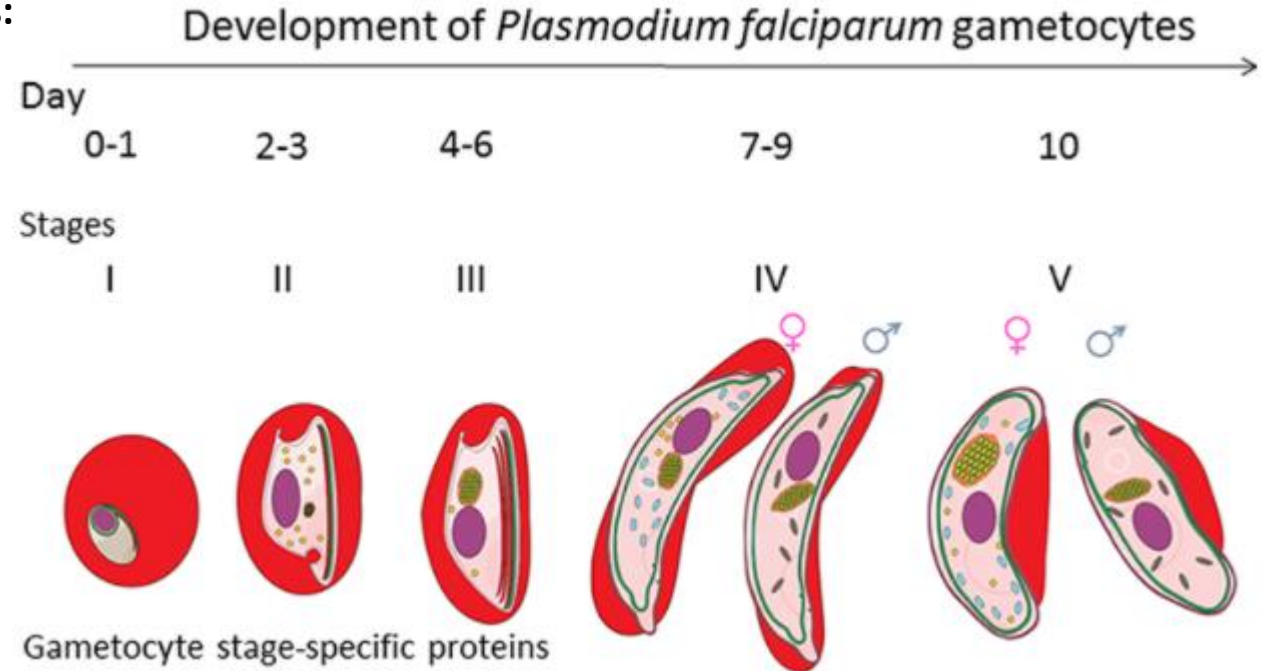
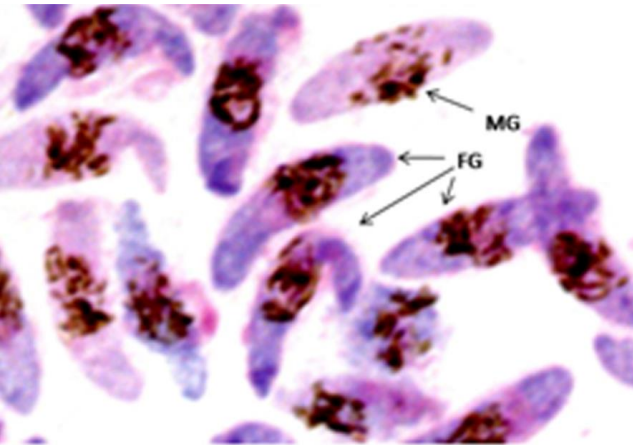
# Plasmodium sp.

## Gametócitos

### Gametócitos fêmeas x Gametócitos machos:

N menor e ER maior (maior atividade traducional).

Distribuição diferencial de hemozoina



## Figura adaptada de:

Schwank S, Sutherland CJ, Drakeley CJ (2010) PLOS ONE 5(12): e14470.

### The Biology of Malaria Gametocytes

Che Julius Ngwa, Thiago F. de A. Rosa and Gabriele Pradel

Additional information is available at the end of the chapter

<http://dx.doi.org/10.5772/65464>

# *Plasmodium* sp.

## **Genoma**

3 genomas:

### 1- Nuclear

haploide

14 cromossomos

24 a 27 megabases

5.500 genes codificantes de proteínas (a major parte de função desconhecida)

alta proporção de A/T (80% na maioria das espécies)

### 2- Mitocondrial

6 kb

### 3- Apicoplasto

35 kb

## **Genomas completos**

<https://plasmodb.org/plasmo/app>

# *Plasmodium* sp.

## Proteínas exportadas para a superfície do eritrócito

Proteínas são especificamente localizadas na membrana plasmática da célula hospedeira.

- Produzidas por genes de evolução mais rápida
- Provavelmente envolvida em mecanismos de evasão do sistema imune

**Baço:** elimina hemácias infectadas



**Evasão**

- P. vivax*: genes de proteínas envolvidas na manutenção da flexibilidade das hemácias infectadas (hemácias rígidas são eliminadas pelo baço)
- P. falciparum*: genes *var* que induzem aderência – as hemácias infectadas não passam pelo baço



# *Plasmodium* sp.

## Proteínas exportadas para a superfície do eritrócito

Proteínas são especificamente localizadas na membrana plasmática da célula hospedeira.

Produzidas por genes de evolução mais rápida

Provavelmente envolvida em mecanismos de evasão do sistema imune

**Baço:** elimina hemácias infectadas

Evasão

*P. vivax*: genes de proteínas envolvidas na manutenção da flexibilidade das hemácias infectadas (hemácias rígidas são eliminadas pelo baço)

*P. falciparum*: genes *var* que induzem aderência – as hemácias infectadas não passam pelo baço

Genes *var*: codificam proteínas de adesão. São antigênicas e reconhecidas pelo sistema imune

# *Plasmodium* sp.

## Proteínas exportadas para a superfície do eritrócito

Proteínas são especificamente localizadas na membrana plasmática da célula hospedeira.

Produzidas por genes de evolução mais rápida

Provavelmente envolvida em mecanismos de evasão do sistema imune

**Baço:** elimina hemácias infectadas

Evasão

*P. vivax*: genes de proteínas envolvidas na manutenção da flexibilidade das hemácias infectadas (hemácias rígidas são eliminadas pelo baço)

*P. falciparum*: genes *var* que induzem aderência – as hemácias infectadas não passam pelo baço

Genes *var*: codificam proteínas de adesão. São antigênicas e reconhecidas pelo sistema imune

**Varição antigênica:**  
60 variantes de genes *var*  
Expressas uma de cada vez

# *Plasmodium* sp.

## Proteínas exportadas para a superfície do eritrócito

Proteínas são especificamente localizadas na membrana plasmática da célula hospedeira.

Produzidas por genes de evolução mais rápida  
Provavelmente envolvida em mecanismos de evasão do sistema imune

**Baço:** elimina hemácias infectadas

Evasão

*P. vivax*: genes de proteínas envolvidas na manutenção da flexibilidade das hemácias infectadas (hemácias rígidas são eliminadas pelo baço)

*P. falciparum*: genes *var* que induzem aderência – as hemácias infectadas não passam pelo baço

Genes *var*: codificam proteínas de adesão. São antigênicas e reconhecidas pelo sistema imune

**Varição antigênica:**  
60 variantes de genes *var*/célula  
Expressas uma de cada vez

**Milhares de variantes alélicas na população**

# *Plasmodium* sp.

## Proteínas exportadas para a superfície do eritrócito

Proteínas são especificamente localizadas na membrana plasmática da célula hospedeira.

Proteínas de membrana envolvidas na incorporação de nutrientes



**Hemácias maduras não tem sistema de tráfico de proteínas (RE e Golgi)!**



Montagem de um sistema de tráfico intracelular de proteínas (uma via secretória completa)

*Plasmodium*: codifica todas as proteínas necessárias para as vias secretórias anterogadas e retrógradas



**Condição suficiente para exportar proteínas até o lúmen do VP**

# *Plasmodium* sp.

## Proteínas exportadas para a superfície do eritrócito

Proteínas são especificamente localizadas na membrana plasmática da célula hospedeira.

Proteínas de membrana envolvidas na incorporação de nutrientes

**Hemácias maduras não tem sistema de tráfico de proteínas (RE e Golgi)!**

Montagem de um sistema de tráfico intracelular de proteínas (uma via secretória completa)

*Plasmodium*: codifica todas as proteínas necessárias para as vias secretórias anterogradas e retrógradas

**Condição suficiente para exportar proteínas até o lúmen do VP**

**Cómo essa proteína é traficada até a superfície da hemácia???**

# *Plasmodium* sp.

## **Proteínas exportadas para a superfície do eritrócito**

Sequência sinal “Plasmodium export element” (PEXEL) ou motivo “Host Targeting” a 20 aminoácidos do **peptídeo sinal**

Removido no RE

PEXEL é “lido” e modificado (marcado) para iniciar a via secretória

~400 proteínas preditas com sinal PEXEL

**Outras proteínas sem sinal PEXEL (PEXEL-negativas - PENEP) podem ser também exportadas**

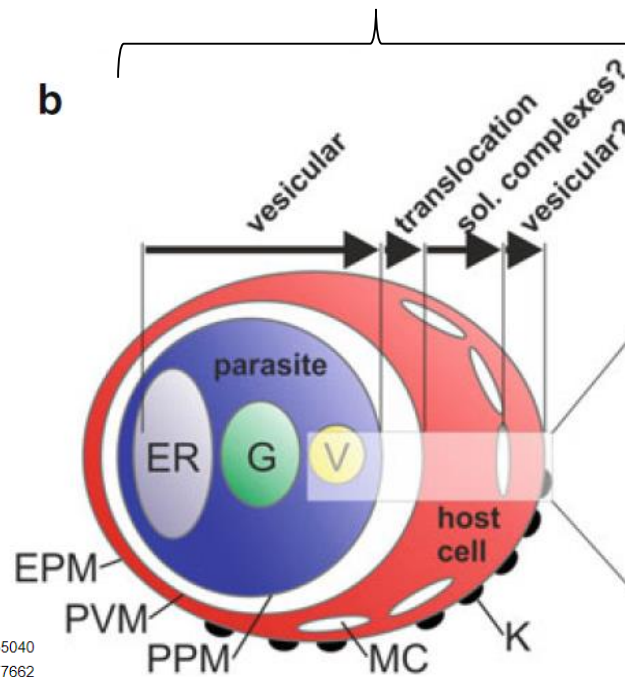
As proteínas PENEP constituem um grupo muito menor que o das proteínas PEXEL

# Plasmodium sp.

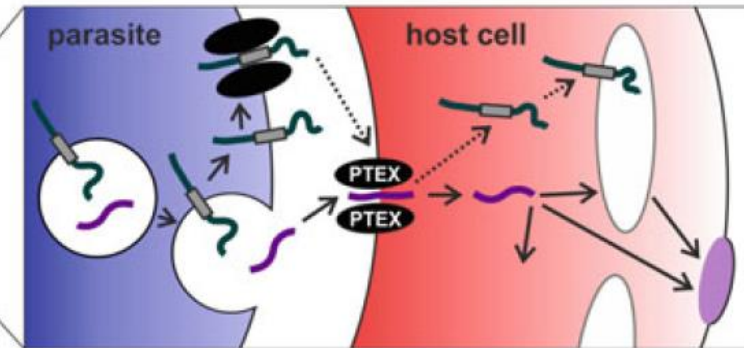
## Proteínas exportadas para a superfície do eritrócito

PEXEL } Via secretória até o  
PENEP } Vacuolo Parasitóforo

Passos necessários para a exportação das proteínas



Esquematização dos complexos proteicos envolvidos na translocação das proteínas de exportação



Adaptado de:

[Curr Opin Microbiol.](#) Author manuscript; available in PMC 2014 Aug 1.  
Published in final edited form as:  
[Curr Opin Microbiol.](#) 2013 Aug; 16(4): 445-451.  
Published online 2013 May 29. doi: [10.1016/j.mib.2013.04.010](#)

PMCID: PMC3755040  
NIHMSID: NIHMS477662  
PMID: 23725671

Protein export in malaria parasites: many membranes to cross

[Matthias Marti](#)<sup>1</sup> and [Tobias Spielmann](#)<sup>2</sup>

# *Plasmodium* sp.

## **“Saída” dos parasitas da hemácia:**

Lise quase simultânea da membrana do Vacuolo Parasitóforo e da hemácia

## **Participação de:**

proteases (em especial cistein-proteinases)

kinases (sinalização)

## **Processo sincronizado:**

as hemácias infectadas são lisadas de forma simultânea

sincronização por melatonina

A ruptura sincrônica das hemácias liberando merozoitos causa a febre característica da malária.

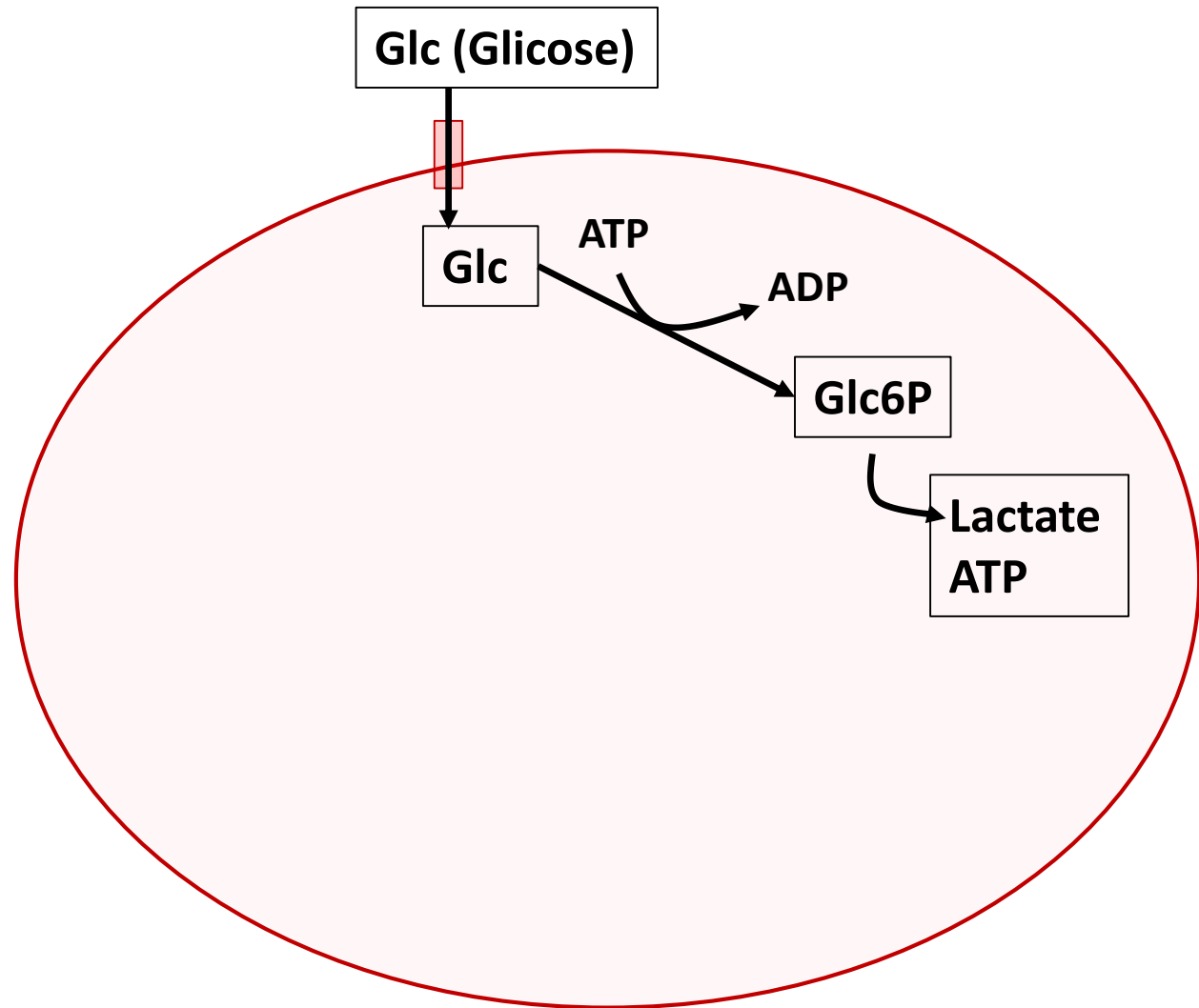


# *Plasmodium* sp.

## Metabolismo na hemácia

### Hemácia não infectada:

não possui mitocôndrias  
metabolismo fermentativo  
fermentação láctica



# *Plasmodium* sp.

## Metabolismo na hemácia

### Hemácia não infectada:

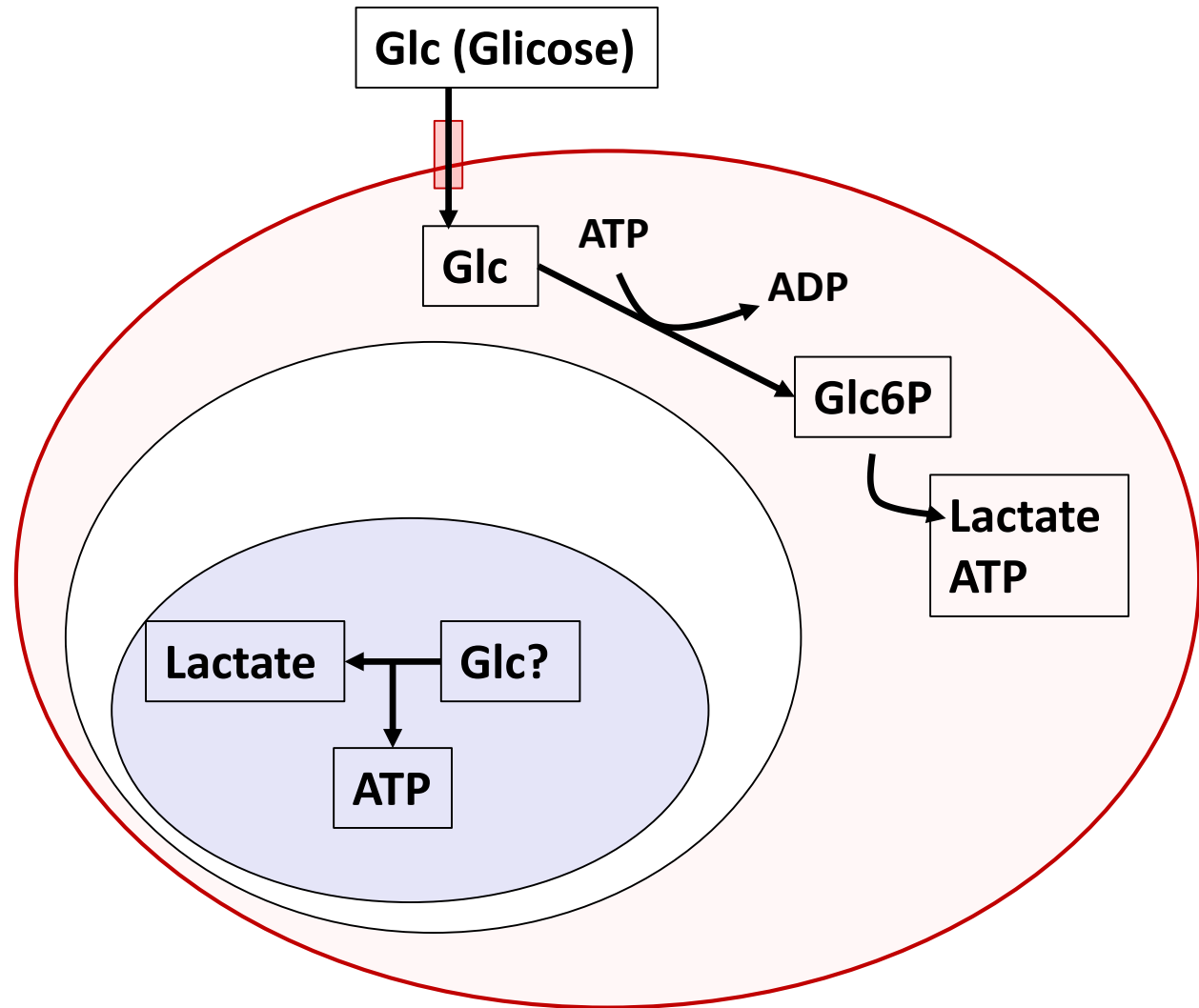
não possui mitocôndrias  
metabolismo fermentativo  
fermentação láctica

### Hemácia infectada:

consome ~100 x mais glicose

### Metabolismo fermentativo:

o parasita é um pobre consumidor de  $O_2$



# *Plasmodium* sp.

## Metabolismo na hemácia

### Hemácia não infectada:

não possui mitocôndrias  
metabolismo fermentativo  
fermentação láctica

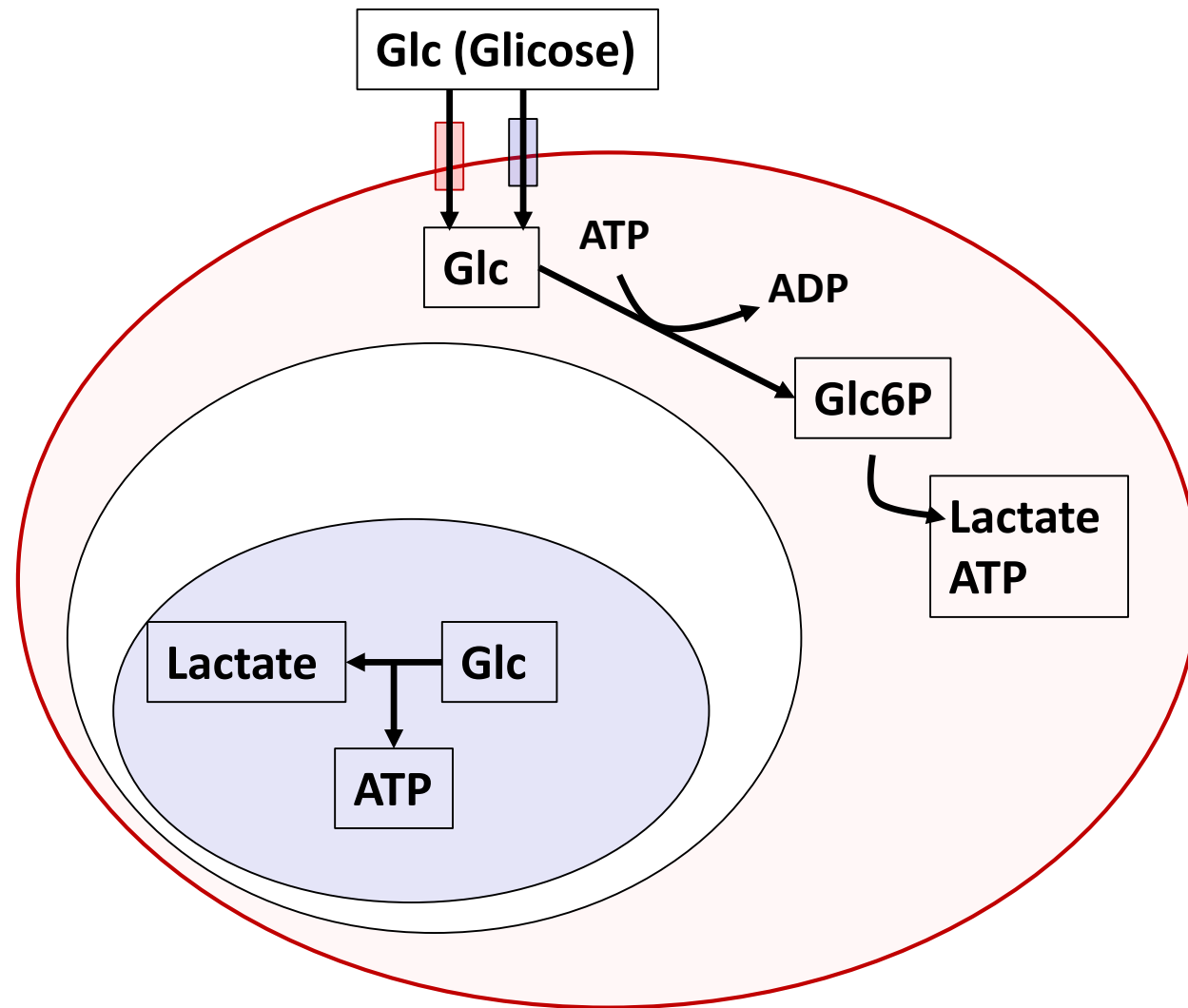
### Hemácia infectada:

consume ~100 x mais glicose

### Metabolismo fermentativo:

o parasita é um pobre consumidor de  $O_2$

Exportação de transportadores de  
Glc para a membrana eritrocitária!



# *Plasmodium* sp.

## Metabolismo na hemácia

### Hemácia não infectada:

não possui mitocôndrias  
metabolismo fermentativo  
fermentação láctica

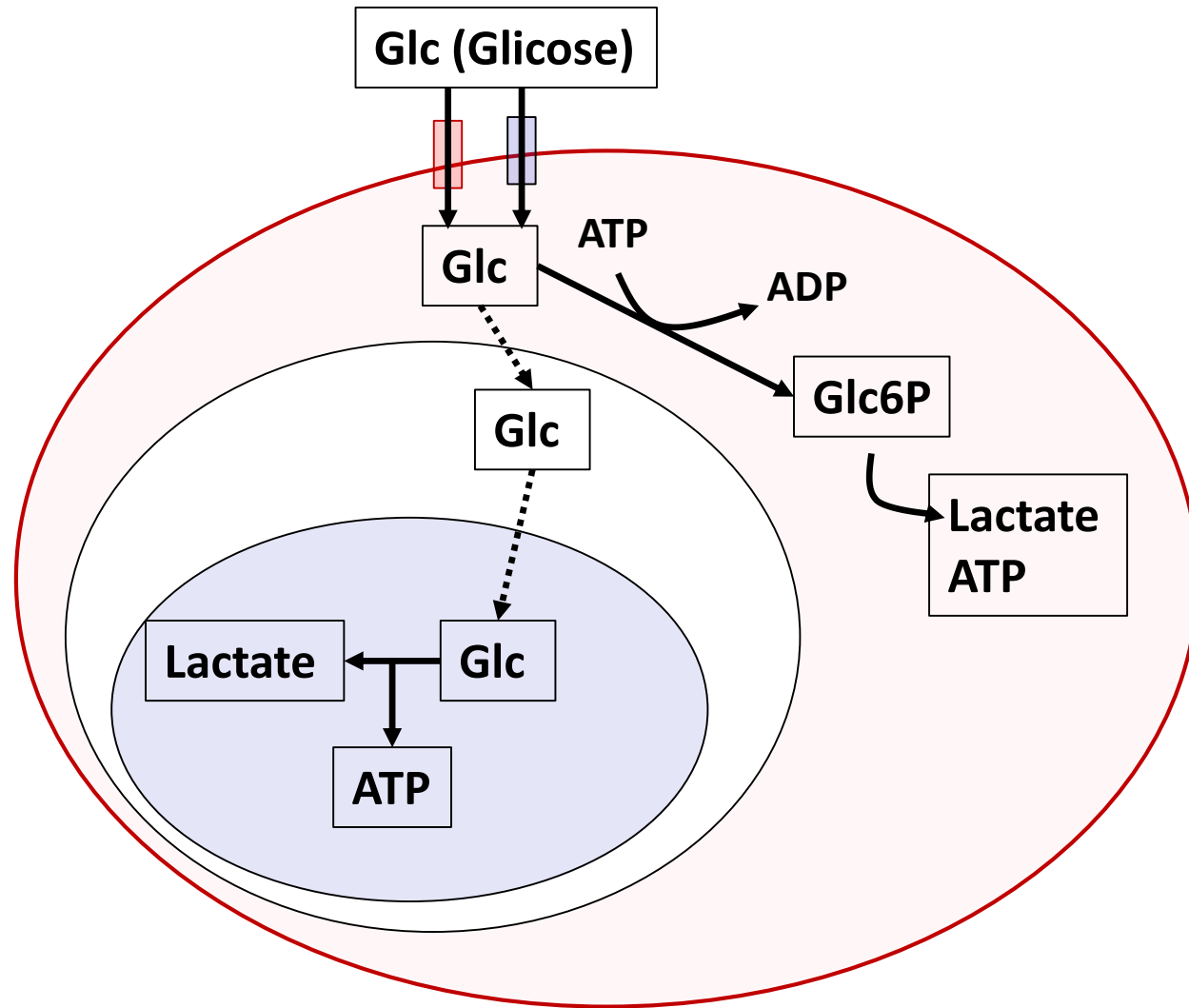
### Hemácia infectada:

consome ~100 x mais glicose

### Metabolismo fermentativo:

o parasita é um pobre consumidor de  $O_2$

Exportação de transportadores de  
Glc para a membrana eritrocitária!



# *Plasmodium* sp.

## Metabolismo na hemácia

### Hemácia não infectada:

não possui mitocôndrias  
metabolismo fermentativo  
fermentação láctica

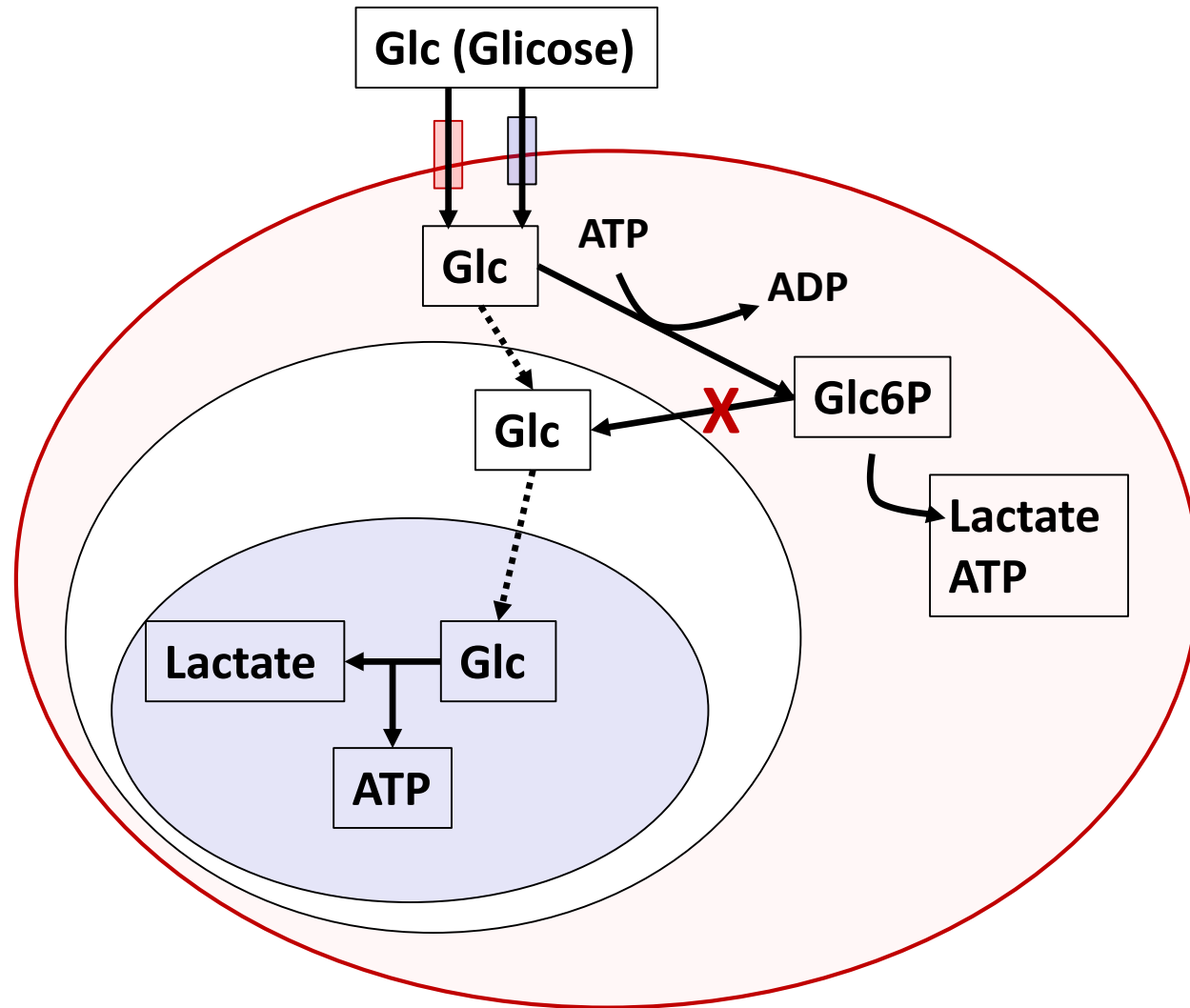
### Hemácia infectada:

consome ~100 x mais glicose

### Metabolismo fermentativo:

o parasita é um pobre consumidor de  $O_2$

Exportação de transportadores de  
Glc para a membrana eritrocitária!



# *Plasmodium* sp.

## Metabolismo na hemácia

### Hemácia não infectada:

não possui mitocôndrias  
metabolismo fermentativo  
fermentação láctica

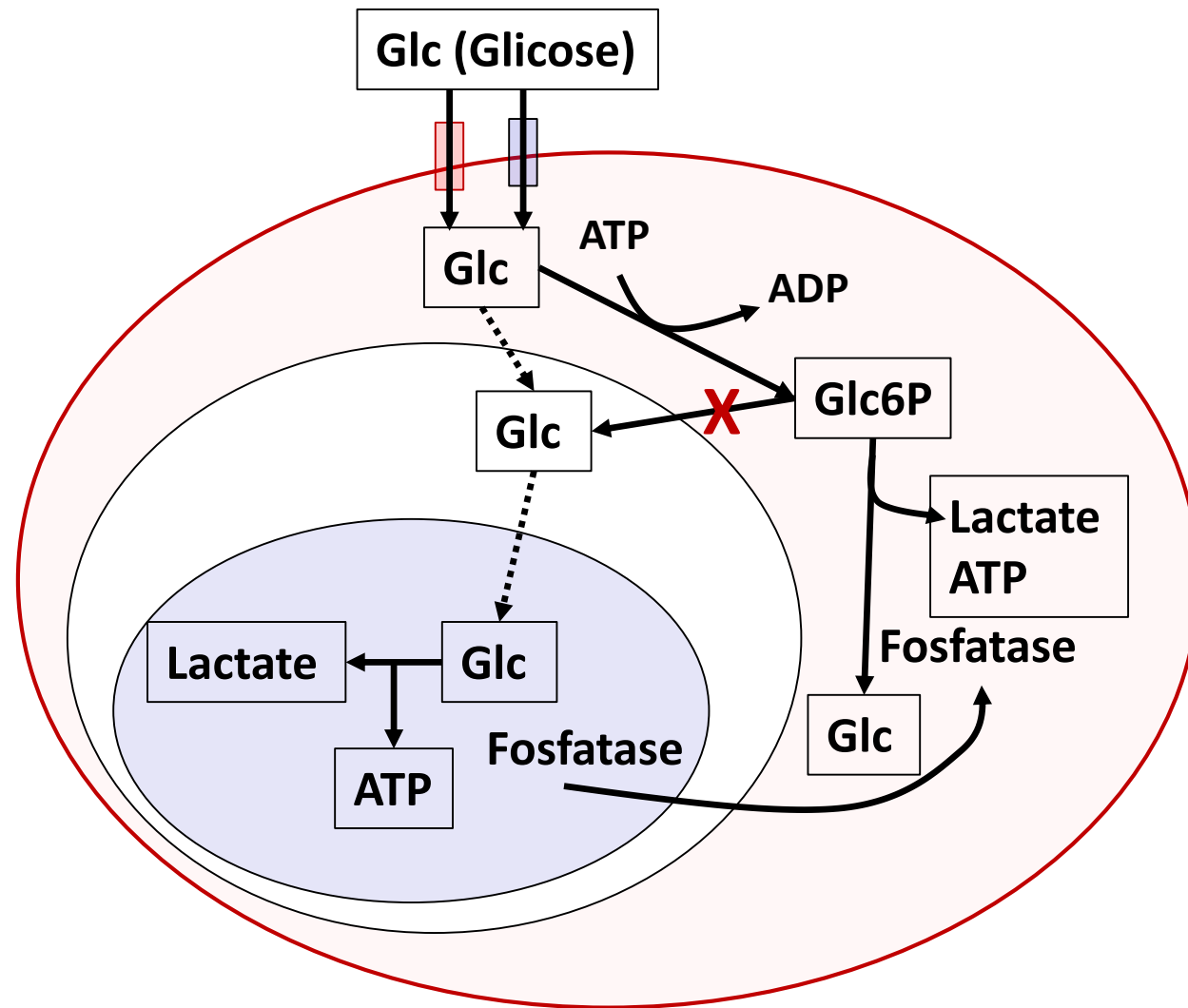
### Hemácia infectada:

consome ~100 x mais glicose

### Metabolismo fermentativo:

o parasita é um pobre consumidor de O<sub>2</sub>

Exportação de transportadores de  
Glc para a membrana eritrocitária!



# Plasmodium sp.

## Metabolismo na hemácia

### Hemácia não infectada:

não possui mitocôndrias  
metabolismo fermentativo  
fermentação láctica

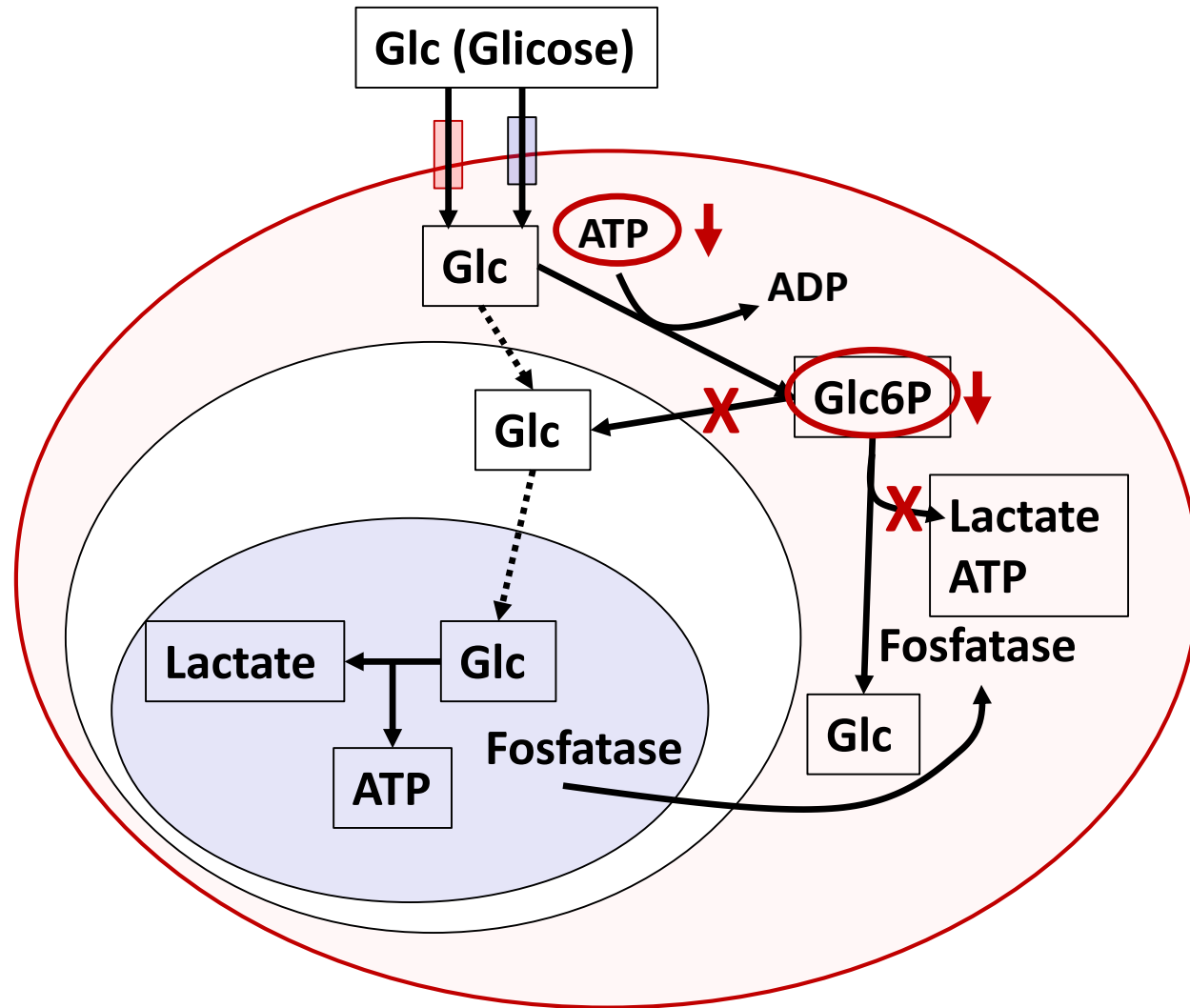
### Hemácia infectada:

consome ~100 x mais glicose

### Metabolismo fermentativo:

o parasita é um pobre consumidor de  $O_2$

Exportação de transportadores de Glc para a membrana eritrocitária!



# *Plasmodium* sp.

## Metabolismo na hemácia

### Hemácia não infectada:

não possui mitocôndrias  
metabolismo fermentativo  
fermentação láctica

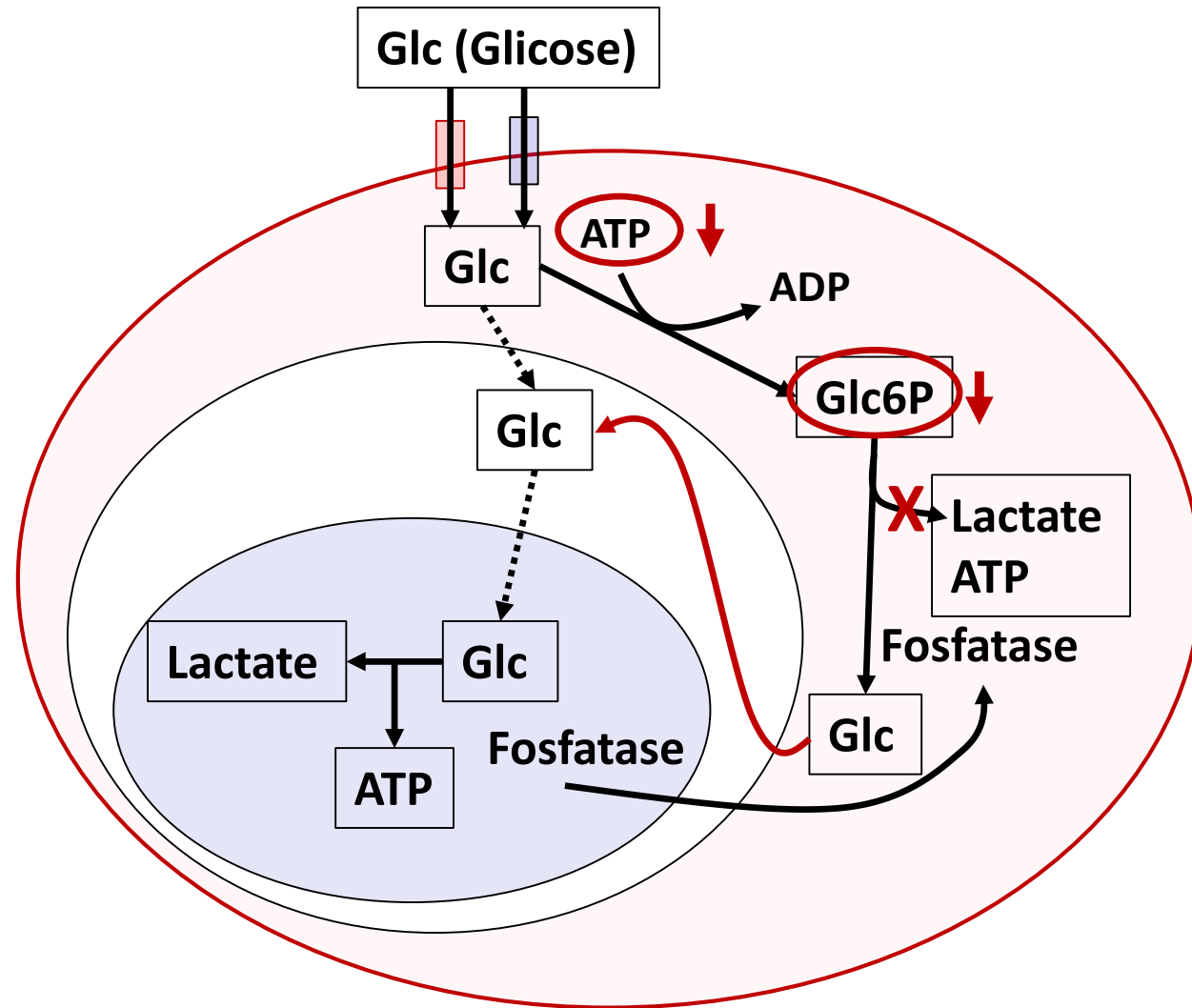
### Hemácia infectada:

consome ~100 x mais glicose

### Metabolismo fermentativo:

o parasita é um pobre consumidor de  $O_2$

Exportação de transportadores de  
Glc para a membrana eritrocitária!





# *Plasmodium* sp.

## Metabolismo na hemácia

### Hemácia não infectada:

não possui mitocôndrias  
metabolismo fermentativo  
fermentação láctica

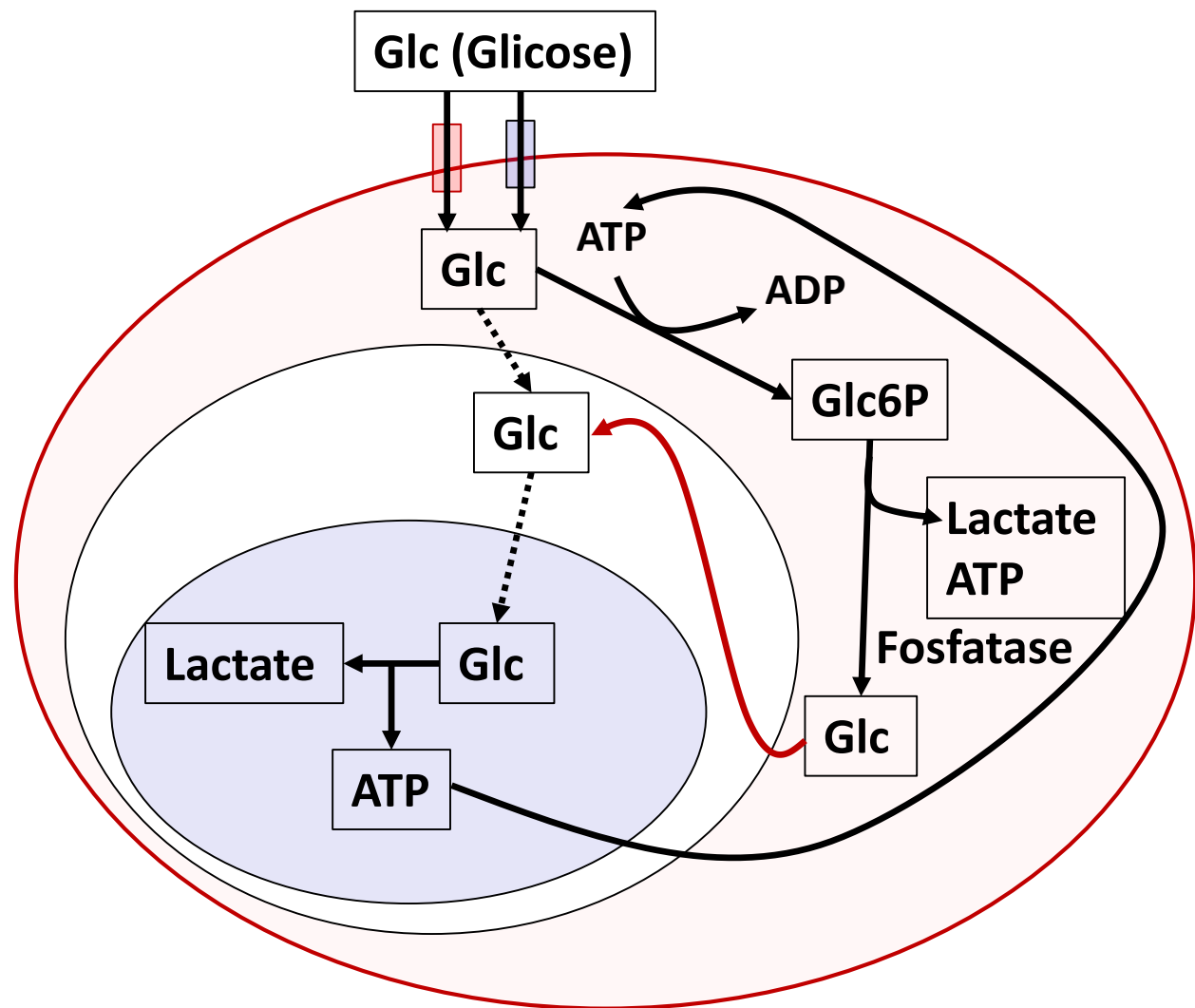
### Hemácia infectada:

consome ~100 x mais glicose

### Metabolismo fermentativo:

o parasita é um pobre consumidor de  $O_2$

Exportação de transportadores de  
Glc para a membrana eritrocitária!



# *Plasmodium* sp.

## **Malária:**

Doença parasitária que mais mata

~200 milhões de infectados por ano - ~420 mil mortes (2015)

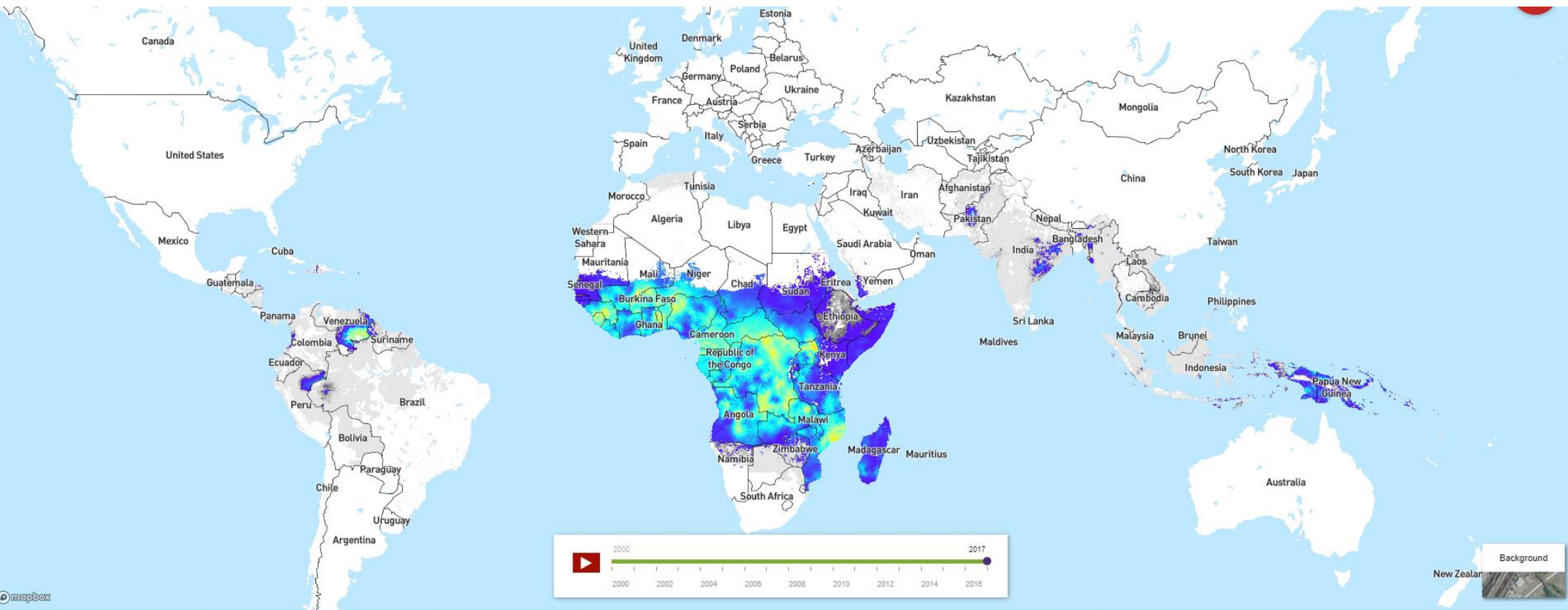
- Potencialmente fatal
- 95 países e territórios com notificação de transmissão da malária (2015)
- ~3,2 bilhões de pessoas sob risco (nas Américas, ~128 milhões de pessoas)
- Periodo 2000 - 2015, queda da incidência de 37% em todo o mundo.
- Periodo 2000 – 2015, queda das taxas de mortalidade de 60% entre todas as faixas etárias e 65% entre crianças com menos de cinco anos
- África Subsaariana: alta carga global da malária em proporção à população (em 2015, 88% dos casos da doença e 90% das mortes)

# *Plasmodium* sp.

## Malária:

Doença parasitária que mais mata  
~200 milhões de infectados por ano (2015)

**Malária Atlas Project:** <https://malariaatlas.org>

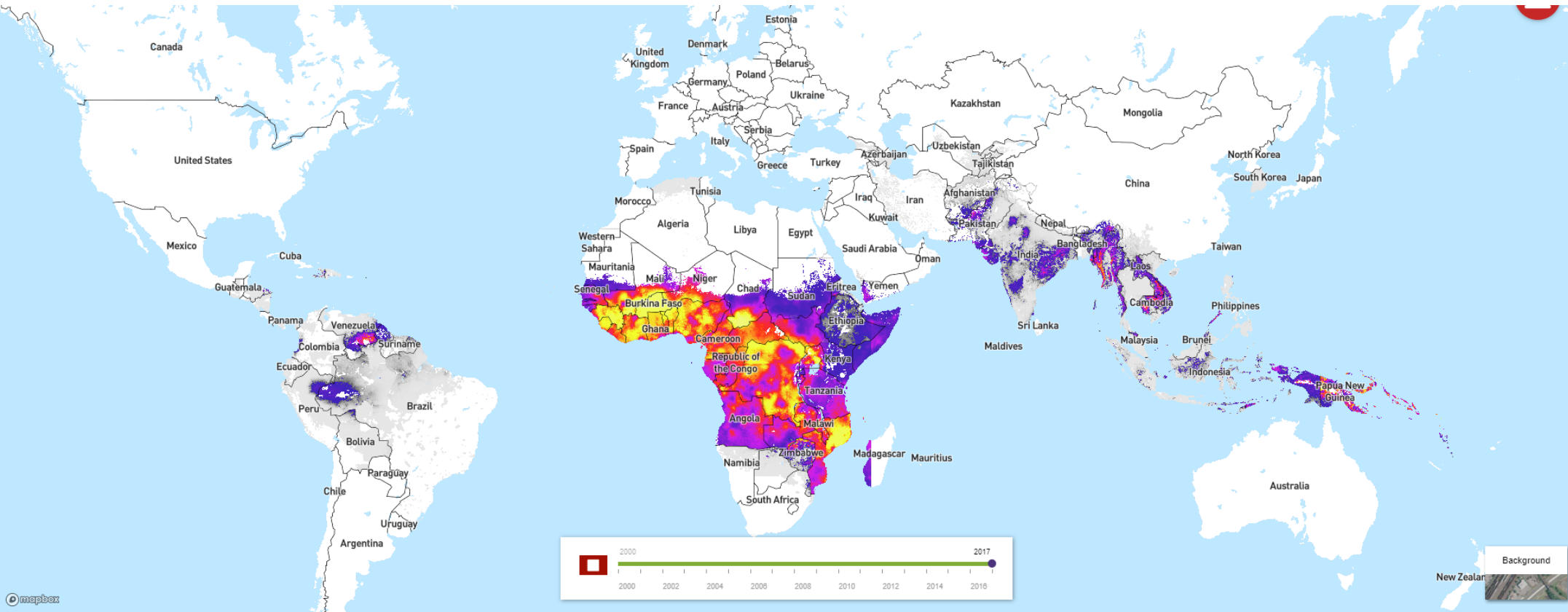


# *Plasmodium* sp.

Malária (2017):

*P. falciparum*

Malária Atlas Project: <https://malariaatlas.org>

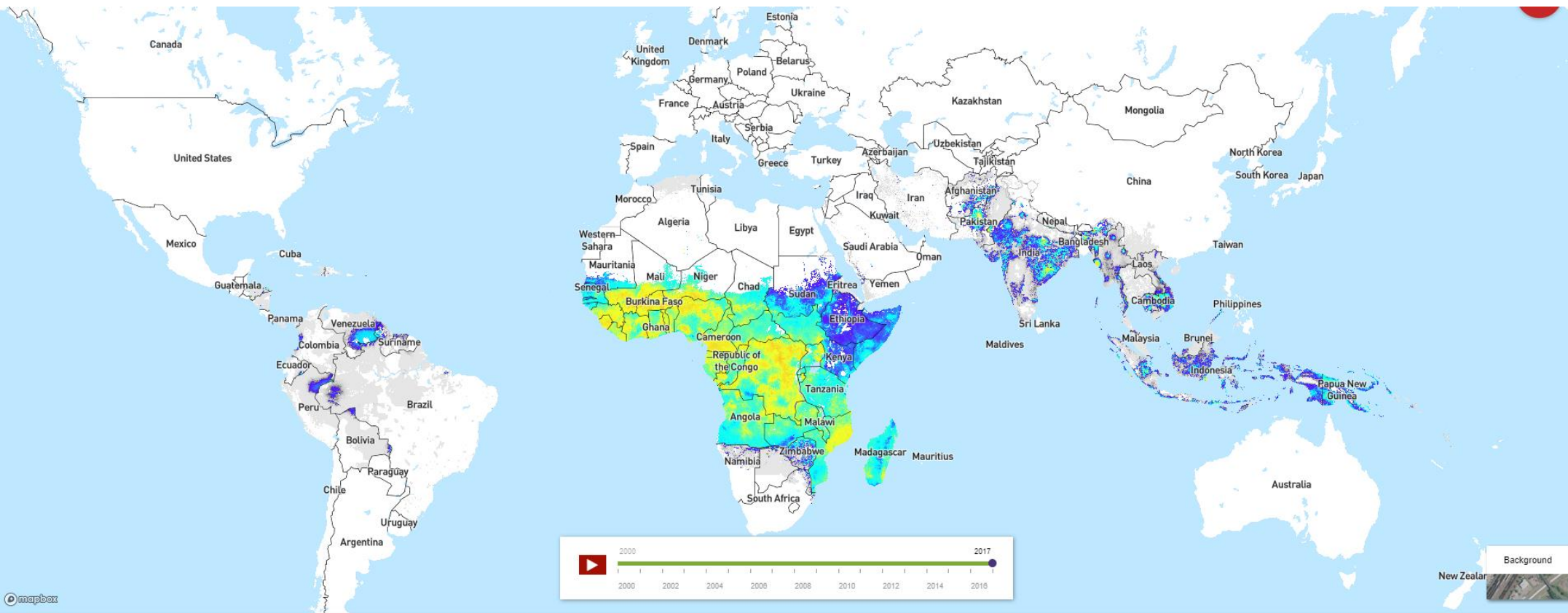


# *Plasmodium* sp.

Malária (2017):

*P. falciparum* (taxa de mortalidade)

Malária Atlas Project: <https://malariaatlas.org>

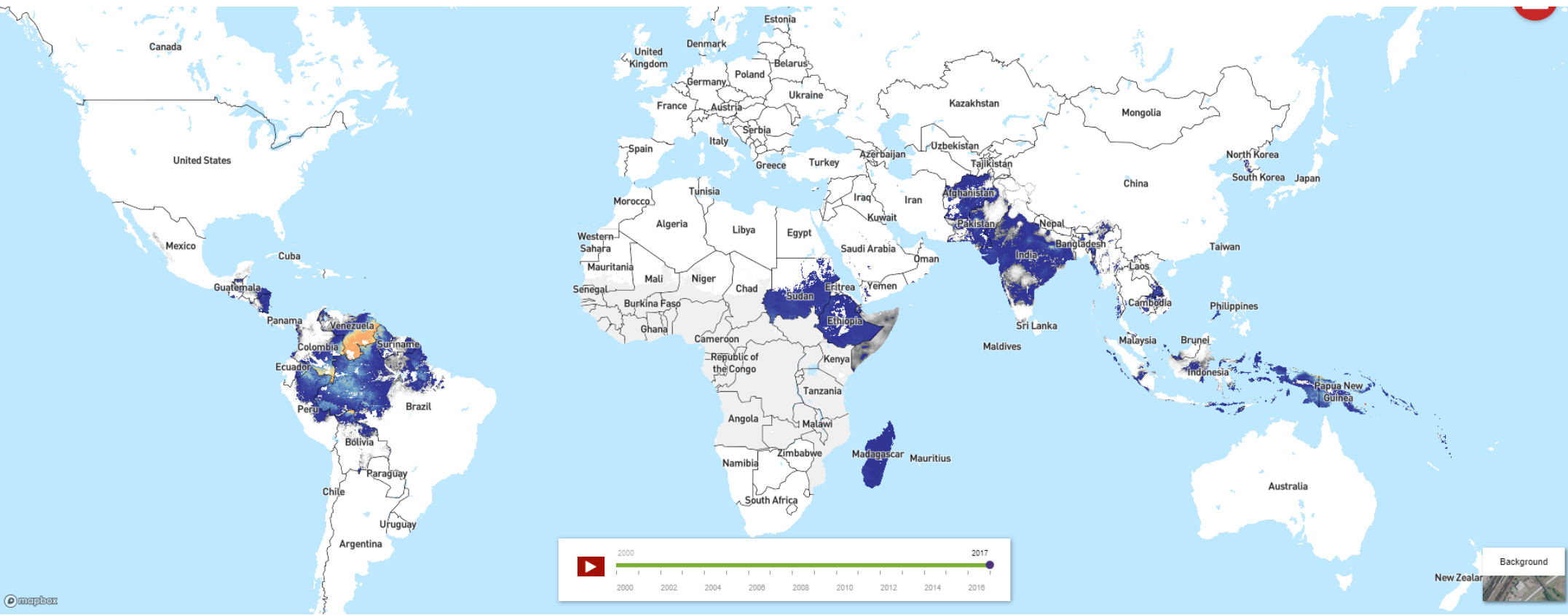


# *Plasmodium* sp.

Malária (2017):

*P. vivax*

Malária Atlas Project: <https://malariaatlas.org>



Obrigado!