



Medikament gegen Malaria verbessern

Medikament gegen Malaria verbessern
Die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Carola Hunte hat die Bindung des Antimalariamittels Atovaquon an sein Zielprotein beschrieben, indem sie die dreidimensionale Struktur des Protein-Wirkstoff-Komplexes mit dem Verfahren der Röntgenkristallographie bestimmt hat. Der Kombinationswirkstoff Atovaquon-Proguanil ist Bestandteil des Medikaments Malarone, das weltweit zur Prophylaxe und Behandlung von Malaria eingesetzt wird. Die Daten und die aus ihnen gewonnenen Erkenntnisse zur Wirkungsweise von Atovaquon können künftig dazu dienen, Medikamente gegen die Tropenkrankheit zu verbessern. Hunte forscht mit ihrem Team am Institut für Biochemie und Molekularbiologie der Medizinischen Fakultät und am Exzellenzcluster BIOS Centre for Biological Signalling Studies der Universität Freiburg. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler haben ihre Ergebnisse in der Fachzeitschrift "Nature Communications" veröffentlicht.
Malaria ist eine der weltweit gefährlichsten Tropenkrankheiten. Anopheles-Mücken, die mit Plasmodien - einer einzelligen Parasitenart - infiziert sind, übertragen die Krankheit durch ihren Stich. Atovaquon blockiert ein Protein der Atmungskette in den Mitochondrien, den Zellkraftwerken der Plasmodien, wodurch die Parasiten absterben. Immer häufiger jedoch sind Stämme der Erreger aufgrund von Mutationen gegen den Wirkstoff resistent. Die Freiburger Wissenschaftler schufen nun die Basis, um mit verbesserten Medikamenten auf Resistenzen zu reagieren, indem sie den exakten Bindungsmodus von Atovaquon an das Zielprotein aufdeckten. Für ihre Analysen verwendeten sie den mitochondrialen Komplex aus Zellen der Bäckerhefe, der dem parasitären Komplex stark ähnelt.
Das Zielprotein von Atovaquon ist das dritte von vier Enzymen der Atmungskette im Mitochondrium. Mit seinen Aminosäurefäden bildet es eine dreidimensionale Tasche, in die das Wirkstoffmolekül mit seiner Form exakt hineinpasst, indem es an vielen Stellen an die Aminosäuren anbindet. Diese Interaktionen sind entscheidend für die Wirkung, die Atovaquon in Plasmodien hervorruft und letztlich zum Absterben der Erreger führt. Mit einer Proteinsequenzanalyse zeigten die Forscherinnen und Forscher, dass ein Großteil dieser Andockstellen bei Plasmodien, der Bäckerhefe und in menschlichen Zellen gleich aufgebaut ist. Im offenen Bereich der Bindungstasche geht Atovaquon einige Bindungen ein, die für Plasmodien spezifisch sind. Außerdem werden bei der Strukturanalyse die molekularen Ursachen von Resistenzen deutlich: Der Wirkstoff kann aufgrund von Mutationen, die den Aufbau des Zielproteins verändern, nicht wie vorgesehen andocken - er passt nicht mehr genau in die Tasche.
Die Daten liefern wichtige Grundlagen, um Antimalaria-Medikamente zu verbessern. Durch strukturbasiertes Wirkstoffdesign könnten Wissenschaftler die molekulare Struktur von Atovaquon gezielt verändern, sodass der Wirkstoff erforderliche Bindungen eingeht - und der Krankheitserreger nicht länger gegen ihn resistent ist.
Kontakt:
Prof. Dr. Carola Hunte
Institut für Biochemie und Molekularbiologie / BIOS Centre for Biological Signalling Studies
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Tel.: 0761/203-5279
E-Mail: carola.hunte@biochemie.uni-freiburg.de

Pressekontakt

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau

79085 Freiburg

carola.hunte@biochemie.uni-freiburg.de

Firmenkontakt

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau

79085 Freiburg

carola.hunte@biochemie.uni-freiburg.de

Die Gebäude der Albert-Ludwigs-Universität liegen zentral in der Freiburger Altstadt oder sind in Kürze von dort zu erreichen. Als Universitätsangehöriger ist man eng mit dem Alltag - und dem Nachtleben - einer quirligen Kulturmetropole verbunden. Zwischen Rheinebene und Schwarzwald gelegen, schätzt man in der Green-City Freiburg das Biken im Sommer, das Boarden im Winter, sowie die Nähe zur Schweiz und zu Frankreich, speziell das Essen im Elsass. Dazu trinkt man die regionalen Weine, auch den Uni-Wein, denn einige Rebberge gehören dank wohlmeinender Stifter der Universität. 1989 schlossen sich die Universitäten am Oberrhein zusammen (EUCOR). Seitdem haben 150.000 Studierende der Universitäten Freiburg, Karlsruhe, Straßburg, Mulhouse/Colmar und Basel freien Zugang zu Lehrveranstaltungen an anderen Mitgliedsuniversitäten. So können die eigenen Studien ergänzt, Auslandsfahrten gesammelt und Sprachkenntnisse vertieft werden.