



Pressemitteilung

Medikament gegen Malaria verbessern

Freiburger Strukturbiologen erklären auf molekularer Ebene, wie das Mittel Atovaquon gegen den Erreger der Krankheit wirkt

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

Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg

Rektorat

Stabsstelle Öffentlichkeitsarbeit
und Beziehungsmanagement

Abt. Presse- und
Öffentlichkeitsarbeit

Fahnenbergplatz
79085 Freiburg

Tel. 0761 / 203 - 4302
Fax 0761 / 203 - 4278

info@pr.uni-freiburg.de
www.pr.uni-freiburg.de

Ansprechpartner:
Rudolf-Werner Dreier (Leiter)
Nicolas Scherger
Rimma Gerenstein
Mathilde Bessert-Nettelbeck
Dr. Anja Biehler
Melanie Hübner
Katrin Albaum

Freiburg, 05.06.2014



■ 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 / BIOSS Centre for Biological Signalling Studies

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Tel.: 0761/203-5279

E-Mail: carola.hunte@biochemie.uni-freiburg.de