

Press release

Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Dr. Bastian Dornbach

08/17/2011

<http://idw-online.de/en/news436846>Research results
Biology, Chemistry, Medicine
transregional, national

Warum Malaria-Erreger so flexibel sind

Plasmodium falciparum kann sein Zellskelett bei Bedarf schnell verändern. Er infiziert Menschen und Mücken, verändert dabei vielfach die Form und bewegt sich schnell im Körper des Wirtes: Der Malaria-Erreger Plasmodium falciparum beweist eine erstaunliche Wandlungsfähigkeit und Beweglichkeit. Deren molekulare Grundlagen haben Forscher des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) untersucht. Sie fanden heraus: Der Erreger reguliert sein Zellskelett höchst flexibel auf eine ungewöhnliche Weise – mit biochemischen „Werkzeugen“, die in der Form kein anderer Einzeller besitzt.

Ihre Ergebnisse veröffentlichten die Forscher in der aktuellen Ausgabe des Wissenschaftsmagazins „Journal of Biological Chemistry“. Die Arbeit entstand in einer Kooperation aus deutschen, finnischen und schwedischen Wissenschaftlern am Zentrum für Strukturelle Systembiologie (CSSB) auf dem Campus des Deutschen Elektronen-Synchrotrons (DESY) in Hamburg.

Das Zell- oder Zytoskelett, eine molekulare Stützstruktur höher entwickelter Zellen, spielt eine wichtige Rolle bei der Fortbewegung im infizierten Wirt. Auch für die Prozesse beim Eindringen in die Zielzellen – Leberzellen und rote Blutkörperchen – ist es von entscheidender Bedeutung. Die HZI-Wissenschaftler entschlüsselten jetzt, wie bestimmte Faktoren das Zellskelett des Malaria-Erregers beeinflussen – Proteine, über die kein anderer Einzeller verfügt.

Mehr als 300 Millionen Menschen sind weltweit mit dem Malaria-Erreger Plasmodium falciparum infiziert. Die Krankheit fordert jedes Jahr rund eine Millionen Tote, die Hälfte davon Kinder. 90 Prozent der Erkrankten leben in Afrika. Bisher existiert keine Schutzimpfung gegen Malaria; Chloroquin- oder Artemisinin-basierte Medikamente helfen, es werden jedoch zunehmend Resistenzen dagegen beobachtet.

Plasmodium falciparum weist einen komplizierten Lebenszyklus auf, der verschiedene Entwicklungsstadien im Mosquito und Menschen beinhaltet. Beim Stich durch eine infizierte Anopheles-Mücke gelangen die Erreger in den Menschen. Sie befallen hier Zellen in der Leber, in denen sie sich teilen, um danach wieder in die Blutbahn zu gelangen. Dort infizieren sie rote Blutkörperchen, in denen sie heranreifen. Die roten Blutkörperchen werden anschließend zerstört. Gleichzeitig bilden die Erreger Zellgifte, die für die charakteristischen Fieberschübe verantwortlich sind.

Um sich im Wirt fortzubewegen, ist P. falciparum auf die feine Regulation seines Zellskeletts angewiesen. Dieses besteht aus so genannten Aktin-Bausteinen, die sich zu Fäden, den Filamenten, zusammenlagern können. Die Länge der Filamente kann durch Regulatorproteine verändert werden. Die Wissenschaftlerin Dr. Inari Kursula, Mitarbeiterin der HZI-Abteilung „Strukturbiologie“ schaute sich zwei Proteine genauer an, die den Auf- und Abbau der Aktin-Filamente regulieren: ADF1 und ADF2 (ADF steht für Aktin depolymerisierender Faktor). Beide Faktoren verhalten sich sehr unterschiedlich – obwohl sie eng miteinander verwandt sind: Während ADF1 nur die einzelnen Bausteine des Aktin-Zellskeletts bindet und sie für den Einbau in die Filamente vorbereitet, macht ADF2 genau das Gegenteil: Es zerteilt lange Aktin-Filamente.

„Es ist ungewöhnlich, dass der Malaria-Erreger zwei unterschiedliche ADF-Proteine besitzt“, erklärt Dr. Inari Kursula. Plasmodium gehört zur Familie der einzelligen Protozoen, veraltet „Urtierchen“. Normalerweise besitzen alle Protozoen nur ein einzelnes ADF, das Filamente schneidet. Zusätzlich seien die Aktin-Filamente nur kurz, so Kursula weiter. Dies sei ebenfalls ungewöhnlich.

Um die Unterschiede in der Funktion zu untersuchen, entschlüsselte die Wissenschaftlerin mit ihren Kollegen der Universität Oulu in Finnland mithilfe von hoch modernen Lichtquellen am Forschungszentrum DESY in Hamburg und am MAX-Lab im schwedischen Lund die Struktur der beiden Faktoren. Dabei entdeckten sie, dass das filamentschneidende ADF₂-Protein eine Art molekulare Schaufel besitzt, die sie im Filament zwischen die einzelnen Bausteine schiebt. Die Folge: Das Filament wird destabilisiert und getrennt. ADF₁ hingegen fehlt die Stelle, die benötigt wird, um Filamente zu binden. Vielmehr bindet und aktiviert das Protein die einzelnen Aktinbausteine und sorgt somit für einen konstanten Nachschub an Aktin, der in das wachsende Filament eingebaut werden kann.

Die ungewöhnliche Regulation des Zellskeletts des Malaria-Erregers könnte eine Anpassung an die beiden sehr unterschiedlichen Wirte Mensch und Moskito zu sein, so Dr. Inari Kursula. Als Parasiten müssen Plasmodien ihr Zellskelett schnell verändern können, um sich fortzubewegen und Zellen zu infizieren. Die kurzen Filamente und die beiden verschiedenen ADFs scheinen hierbei eine wichtige Rolle zu spielen.

„Das Wissen über die ungewöhnlichen Mechanismen im Malaria-Erreger könnte helfen, einen alternativen Ansatz für neue Medikamente oder Therapien zu entwickeln“, sagt Dr. Inari Kursula.

Publikation: Crystal structures explain functional differences in the two actin depolymerization factors of the malaria parasite. Singh BK, Sattler JM, Chatterjee M, Huttu J, Schüler H, Kursula I. J Biol Chem. 2011 Aug 12;286(32):28256-64.

Das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI):

Am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) untersuchen Wissenschaftler die Mechanismen von Infektionen und ihrer Abwehr. Was Bakterien oder Viren zu Krankheitserregern macht: Das zu verstehen soll den Schlüssel zur Entwicklung neuer Medikamente und Impfstoffe liefern. Das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig ist eine von der Bundesrepublik Deutschland und dem Land Niedersachsen gemeinsam finanzierte Forschungseinrichtung in der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren. Aufgabe des Zentrums ist es, biomedizinische Forschung auf dem Gebiet der Infektionsbiologie sowie deren klinische Anwendung und praktische Umsetzung zu betreiben.

Das Deutsche Elektronen-Synchrotron (DESY):

DESY ist eines der weltweit führenden Beschleunigerzentren und gehört zur Helmholtz-Gemeinschaft. Bei DESY werden große Teilchenbeschleuniger entwickelt, gebaut und betrieben, um damit die Struktur der Materie zu erforschen. Das breit gefächerte, international ausgerichtete Forschungsspektrum von DESY beruht auf drei Schwerpunkten: Entwicklung, Bau und Betrieb von Beschleunigern, Forschung mit Photonen sowie Teilchen- und Astroteilchenphysik.

Das Zentrum für Strukturelle Systembiologie (CSSB):

Angesiedelt auf dem DESY-Campus in Hamburg vereint das Zentrum für Strukturelle Systembiologie (Centre for Structural Systems Biology, CSSB), ein interdisziplinäres Zentrum, Partner verschiedener Universitäten und Forschungseinrichtungen aus Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein unter der wissenschaftlichen Koordination des HZI. Das CSSB schlägt die Brücke zwischen Strukturbiologie und Systembiologie: Hier untersuchen Biologen, Chemiker, Mediziner, Physiker und Ingenieure die Wechselwirkung von Krankheitserregern mit ihren Wirten. Dazu stehen ihnen bei DESY deutschlandweit einmalige Lichtquellen zur Verfügung, die optimale Bedingungen für die Strukturbiologie bieten. Mit "Supermikroskopen" wie PETRA III und FLASH können die Forscher biologische Proben auf verschiedene Arten untersuchen – von der Strukturanalyse von Einzelmolekülen bis hin zur Echtzeit-Darstellung von Abläufen in lebenden Zellen – und die molekularen Grundlagen von Krankheiten mit extrem hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung analysieren.

D