Kristina Feld
Dr. med.

Generierung und enzymkinetische Untersuchung von Mutanten des *Plasmodium falciparum* Peroxiredoxins PfPrx6

Fach/Einrichtung: Biochemie
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Marcel Deponte

Das Thema dieser experimentellen Arbeit ist die peroxidative Funktion eines Enzyms, genauer des Peroxiredoxins PfPrx6, des Malariaerregers *Plasmodium falciparum*. Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass der Austausch eines einzigen Aminosäurerestes des PfPrx6, nämlich des Histidins 39 zu Tyrosin, zu einer signifikant erhöhten katalytischen Funktion für die Reduktion von Peroxiden führt. Daraus lässt sich schließen, dass die erhöhte enzymatische Aktivität *in vivo* nicht zu einem Selektionsvorteil führt, da sich dieser einzelne Austausch im Wildtyp des Parasiten ansonsten durchgesetzt hätte. Dennoch werden diese Enzyme in großer Menge im Parasiten exprimiert. Es gibt verschiedene Hypothesen hinsichtlich der alternativen denkbaren Funktionen des Enzyms innerhalb der Zelle, dazu gehören zum Beispiel Redox-Signaling und Chaperon-Funktion. Ein anderer Grund für die hohe Expression könnte eine Kompensation für die geringe Aktivität sein.

Die zu Beginn der Arbeit geplanten Enzymmutanten sowie zusätzliche Konstrukte für weitergehende zukünftige Experimente, insbesondere auch des verwandten Enzyms TgPrx2 aus *Toxoplasma gondii*, konnten erfolgreich hergestellt beziehungsweise kloniert werden. Die Assays zur Bestimmung der Aktivität des PfPrx6 und seiner Mutanten mit tBOOH als Substrat und Grx und GR als Kosubstraten wurden durchgeführt. Es wurde eine Gain-Of-Function-Mutante mit signifikanter Aktivitätssteigerung hergestellt. Diese Erkenntnisse tragen zu einem besseren Verständnis der Funktionsmechanismen des Enzyms bei.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der konservierte Histidin39-Rest nicht essentiell für die katalytische Funktion des PfPrx6 ist. Die Konformationsänderungen durch den Austausch dieses einzigen Aminosäurerestes haben einen signifikanten Einfluss auf die Reaktivität des Enzyms. Diese Einsicht könnte einen wichtigen Beitrag leisten, um die Struktur-Funktions-Beziehung eingehender zu verstehen und künftig auch neue Möglichkeiten der Bekämpfung der Malaria zu eröffnen.