

Samenvatting

Alle pogingen om malaria uit te roeien zijn weerlegd door de opkomst van het fenomeen van resistentie tegen geneesmiddelen. De vector *Anopheles* en de ziekteverwekker *Plasmodium* hebben resistentiemechanismen ontwikkeld tegen de algemeen gebruikte insecticiden en antimalariamiddelen. Malaria onderzoek richt zich momenteel in toenemende mate op de bestrijding van deze ziekte in endemische gebieden.

De aanzienlijke vooruitgang in de kennis van de genetica van malaria zou moeten leiden tot de ontwikkeling van vaccins en nieuwe insectenwerende middelen en insecticiden. Dit kan echter enige tijd duren omwille van de complexiteit van het probleem van resistentie tegen geneesmiddelen. De impact van dit fenomeen op de efficiëntie van de huidige behandeling doet de vraag naar nieuwe antimalaria moleculen en het verbeteren van bestaande middelen alleen maar toenemen. Dit onderzoek zal gedurende tientallen jaren een sleutelrol blijven spelen bij het voortbestaan van bijna de helft van de wereldbevolking die leeft in tropische gebieden. Echter, dit vereist een goede kennis van het resistentiemechanisme wat tevens een beter begrip van het werkingsmechanisme van gekende antimalariamiddelen inhoudt.

Het werkingsmechanisme van de meeste antimalariamiddelen gehoorzaamt aan de theorie van hemine, volgens dewelke deze moleculen reageren met hemine om complexen te vormen die zeer giftig zijn voor *Plasmodium*.

Om informatie te verkrijgen over de natuur en de structuur van het complex, werd een UV-Vis spectroscopische studie van het antimalaria-FeTPPS systeem uitgevoerd in oplossing. Een theoretisch model werd ontwikkeld en gebruikt om de dimerisatieconstante van FeTPPS te bepalen. De waarden van de dimerisatieconstante bij pH 7,4 van $(1,27 \pm 0,35) 10^4 \text{ M}^{-1}$ en $(21,25 \pm 5,79) 10^4 \text{ M}^{-1}$, respectievelijk in water en in een propyleenglycol-watremengsel, laten zien dat bij een FeTPPS concentratie van 20 μM in de twee respectieve media

27% en 71% van de moleculen als dimeer voorkomen. Deze percentages worden verminderd tot respectievelijk 17 en 62% voor een concentratie van 10 μM FeTPPS.

Voor de bepaling van de evenwichtsconstante van antimalaria-ferriporphyrine complexvorming werd een bestaand theoretisch model, dat alleen bruikbaar is bij gegevens van de golflengten waarbij de absorptie van het antimalariamiddel vrijwel nul is, verbeterd om zijn toepasselijkheid uit te breiden naar golflengten waarbij de absorptie van het antimalariamiddel niet meer verwaarloosbaar is. Het gebruik van dit nieuwe model blijft echter beperkt. Ten eerste omdat het geen rekening houdt met de aanwezigheid van dimeren in oplossing. Bovendien beschouwt het model enkel 1:1 stoichiometrie, terwijl uit de experimentele gegevens blijkt dat ook complexen met hogere stoëchiometrie gevormd worden. Deze tweede beperking wordt opgeheven door te werken bij concentraties waarbij de verhouding $C_Q / C_{\text{TPPS}} \leq 18$. Uit de waarde van $K_C = (5.43 \pm 0.79) 10^3 \text{ M}^{-1}$ blijkt dat kinine en FeTPPS een stabiel complex vormen bij pH 7,4 in het propyleenglycol-watremengsel.

Pogingen om antimalaria-porfyrine-complexen te isoleren in de kristallijne vorm hebben geleid tot hetzij amorfe structuren niet geschikt voor enkelkristalldiffractie, hetzij kristallen van de antimalariamiddelen waarvan de kristalstructuur al bepaald werd. De kristalstructuur en absolute configuratie van kinine sulfaat dihydraat, amodiakine dihydrochloride-dihydraat en twee pseudomorfen van kinidine werden opnieuw bepaald en in meer detail besproken. De structuur van twee steroïden geïsoleerd uit *Physalis angulata* waarvan de antimalaria activiteit gekend is, werd opgehelderd. Tenslotte werd een aantal kristalstructuren van andere moleculen, waaronder complexen van zeldzame aarden, zonder direct verband met malaria, bepaald en besproken.