

## AUSSCHREIBUNG MASTERARBEIT:

### ENTWICKLUNG VON MODULATOREN FÜR DIE AKTIVITÄT VON G-PROTEINEN

#### Wissenschaftlicher Hintergrund

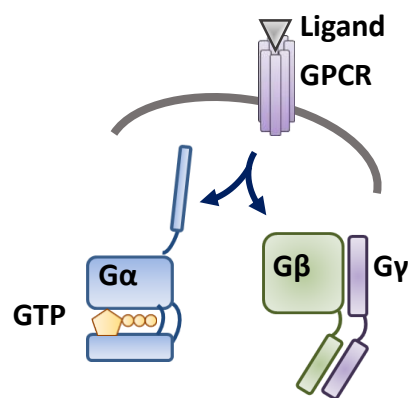
G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR) sind wichtige Zielmoleküle für die Interaktion von pharmazeutisch-relevanten Wirkstoffen. Sie lösen dabei unterschiedliche, intrazelluläre Reaktionen aus. Die Vielfalt dieser Reaktionen und deren Signalweiterleitung wird unter anderem über die Bindung unterschiedlicher G-Proteine an die intrazelluläre Seite des Rezeptors gesteuert.

Bei G-Proteinen handelt es sich um heterotrimere Guaninnukleotid-bindende Proteine, die je nach Aktivitätszustand Guaninnukleotiddiphosphat (GDP, inaktiv) oder Guaninnukleotidtriphosphat (GTP, aktiv) binden können. Weil eine fehlerhafte Signaltransduktion durch G-Proteine bedeutend in der Entstehung von Krankheiten sein kann, wurde für ihre Entdeckung und die Aufklärung ihrer Bedeutung in der Signalweiterleitung im Jahre 1994 an A. G. Gilman und M. Rodbell der Nobelpreis für Physiologie und Medizin verliehen. Dass G-Proteine und GPCRs auch weiterhin ein wichtiger Bestandteil der aktuellen Forschung sind, zeigt sich ebenso an dem in 2012 an R. Lefkowitz und B. Kobilka für Studien an GPCRs verliehenen Nobelpreis für Chemie.<sup>[1,2]</sup>

G-Proteine sind attraktive Zielstrukturen für die Entwicklung von pharmakologisch spannenden Werkzeugen, die dafür eingesetzt werden können, ein besseres Verständnis zur Wirkung von G-Proteinen und der Vernetzung ihrer Signaltransduktionswege zu gewinnen. Sie können durch ihre Einflüsse Ionenkanäle und Enzyme beeinträchtigen, wodurch die Bildung wichtiger sekundärer Botenstoffe gesteuert und somit der Metabolismus, die Migration, die Adhäsion, die Proliferation und die Differenzierung von Zellen beeinflusst werden können.<sup>[4,5]</sup> Es ist daher interessant, Modulatoren zu entwickeln, die die Aktivität von G-Proteinen beeinflussen und als solche tiefere Einblicke in die Funktionsweise der G-Protein-vermittelten Signaltransduktion liefern können. Ebenso können neue Modulatoren als Leitstrukturen für die Entwicklung von Arzneimitteln verwendet werden. Einer der wenigen Vertreter eines G-Proteininhibitors ist das Depsipeptid FR900359 (Gq)<sup>[3,6]</sup>. Der Einsatz von Peptiden als mögliche Modulatoren kann dazu dienen, die Vorteile von kleinen Molekülen wie zum Beispiel die kostengünstigere und leichtere Synthese sowie die Zellpenetration mit Vorteilen von großen Molekülen wie die Selektivität und Spezifität zu verbinden.

#### Projekt

Mit Hilfe eines Hochdurchsatzverfahrens zum Screening von kombinatorischen Peptidbibliotheken gegen rekombinant hergestellte G-Proteine sollen Sequenzen identifiziert werden, die potentiell modulierende Eigenschaften auf die G-Protein-vermittelte Signaltransduktion besitzen. Die anschließende Synthese, Reinigung und Analytik ausgewählter Hits soll dazu dienen, innerhalb verschiedener Assays deren Aktivität zu testen.

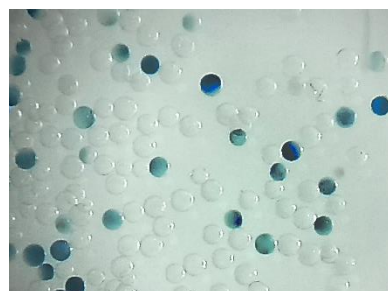


**Abbildung 1:** G-Protein-vermittelte Signaltransduktion: Nach extrazellulärer Bindung des Liganden an den GPCR zerfällt das heterotrimere G-Protein in die G $\alpha$ - und die G $\beta\gamma$ -Einheit, welche jeweils weitere Effektoren beeinflussen können.<sup>[3]</sup>

Es handelt sich um Arbeiten, die in Kooperation mit der Ohio State University (Columbus, Ohio, USA) in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Dehua Pei durchgeführt werden. Die Internationalität des Projekts verspricht daher eine spannende Arbeitsatmosphäre im gegenseitigen Austausch mit weltweit renommierten Wissenschaftlern.

## Methoden

Der Fokus dieses Projekts ist die Sequenzanalyse von Hits aus dem Bibliotheksscreening, deren Nachsynthese und biologische Testung. Dafür wird neben der Screeningtechnik auch die Synthese von Peptidleitern durch partiellen Edman-Abbau, das Auswerten dieser Peptidleitern per MALDI-MS als auch die Festphasenpeptidsynthese erlernt. Zur Reinigung und Analyse von synthetisierten Peptiden sollen der Umgang mit chromatographischen Systemen wie der RP-HPLC, der Dünnschichtchromatographie und der Aminosäureanalyse vermittelt werden. Ebenso soll die Auswertung von Spektren aus der Elektrospray-Massenspektrometrie (ESI-MS) als weitere Analysetechnik erlernt werden. In den Semester-begleitenden Arbeitsgruppenseminaren soll die Diskussion von forschungsrelevanten Themen sowie die Präsentation von eigenen Forschungsergebnissen in englischer Sprache geübt werden.



**Abbildung 2:** Beispiel für ein positives Screening-Experiment betrachtet durch ein Mikroskop.<sup>[7]</sup>

## Bewerberprofil

Dieses Thema für eine Abschlussarbeit soll motivierte Studenten mit einem Bachelor of Science in Chemie, Biologie, Biochemie, Molekulare Biomedizin, Pharmazie/Pharmazeutische Wissenschaften o.ä. adressieren, die Interesse daran haben, sich ein breites Methodenspektrum im Zuge einer hochspannenden biochemischen Fragestellung anzueignen. Die Fertigstellung der Forschungsarbeiten und der schriftlichen Arbeit ist in Rücksprache mit den Betreuern für einen Zeitraum von sechs Monaten angesetzt.

## Bewerbung

Bei Interesse senden Sie bitte Ihre Bewerbung (Lebenslauf, Motivationsschreiben) an Dr. Toni Kühl ([toni.kuehl@uni-bonn.de](mailto:toni.kuehl@uni-bonn.de)).

## Literatur

- [1] Milligan, G. et al., Br. J. Pharmacol. 147 (2006) 46-55.
- [2] Gilman, A. G., Biosci. Rep. 15 (1995) 65-97.
- [3] Reher, R., Kühl, T. et al., ChemMedChem (2018) <https://doi.org/10.1002/cmdc.201800304>.
- [4] Müller-Esterl, W., Biochemie, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg (2010).
- [5] Simon, M. I. et al., Science 252 (1991) 802-808.
- [6] Schrage, R. et al., Nat. Commun. 6 (2015) 1-17.
- [7] Nubbemeyer, B., Identifizierung und Synthese von Spezifischen G $\alpha$ -Protein-Modulatoren, Masterarbeit in Chemie (2017).