LS17-029 - bac-PROTAC: Developing proteolysis-targeting small molecules for the selective elimination of bacterial proteins

Zusammenfassung

Die ClpCP-Protease ist eine der zentralen Komponenten der Protein Qualitätskontrolle in Bakterien, die z.B. bei Stresssituationen stark beschädigte Proteine aussortiert und eliminiert. Proteine, die zu beseitigen sind, werden zunächst von der Proteinkinase McsB mit einem bestimmten Abbauzeichen, einem phospho-Arginin (pArg), versehen. Die pArg Markierung wird anschließend von einem speziellen Rezeptor auf der ClpCP Protease erkannt und die gebundenen pArg Proteine dem ClpCP Schredder zugeführt. Dieses pArg abhängige Protein-Entsorgungssystem stellt eine vereinfachte, bakterielle Version des bekannten eukaryotischen Ubiquitin-Proteasom Systems dar. Anhand des dargestellten wissenschaftlichen Ansatzes, bei dem Methoden der Chemischen Biologie, der Biochemie und der Strukturbiologie kombiniert werden, wollen wir die besonderen mechanistischen Merkmale des pArg-ClpCP Systems erforschen. Im Fokus unserer Arbeiten wird das pArg-Abbausignal stehen, um schlussendlich effektive, medizinisch relevante Mimetika herzustellen. Im Vordergrund steht dabei die Entwicklung der sogenannten ,,bac-PROTAC" Methode. Hierbei sollen pArg-ähnliche, synthetische Bausteine den Abbau bestimmter bakterieller Proteine durch die ClpCP Protease induzieren. Ein solches System würde ein äußerst nützliches Werkzeug für die mikrobielle Forschung, als auch für die Entwicklung neuer Antibiotika sein.

Wissenschaftliche Disziplinen:
Chemical biology (40%) | Biochemistry (30%) | Structural biology (30%)

Keywords:
PROTAC, targeted protein degradation, modulatory small-molecules, XL-MS

Principal Investigator:	Tim Clausen
Institution:	Research Institute of Molecular Pathology (IMP)
Co-Principal Investigator(s):	Markus Hartl (University of Vienna) Markus Kaiser (University of Duisburg-Essen)

Status: Abgeschlossen (01.06.2018 - 30.11.2022)
GrantID: 10.47379/LS17029

Weiterführende Links zu den beteiligten Personen und zum Projekt finden Sie unter
https://wwtf.at/funding/programmes/ls/LS17-029/