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

Zusammenfassung

Bakterielle Infektionen verursachen jedes Jahr hunderttausende Todesfälle, und Antibiotikaresistenzen werden zunehmend häufiger, weshalb die Entwicklung neuer Antibiotika entscheidend ist. In diesem Projekt haben wir eine neue Art von Antibiotika namens BacPROTACs entwickelt, die gezielt bakterielle Proteine angreifen und abbauen können. Die BacPROTACs bestehen aus zwei verknüpften Kopfgruppen, die ein bestimmtes Zielprotein direkt an einen molekularen Schredder innerhalb der Bakterien anbinden. Danach wird das präsentierte Protein abgebaut, was möglicherweise zum Tod der Bakterien führt. Die modulare Struktur von BacPROTACs kann an unterschiedliche Zielproteine und Bakterienarten angepasst werden. Zudem zeigen unsere Proof-of-Concept Daten, dass BacPROTACs die Abbauvorgänge in Gram-positiven Bakterien und Mykobakterien, einschließlich bekannter Krankheitserreger wie MRSA und Mycobacterium tuberculosis, umleiten können. Von daher haben BacPROTACs das Potenzial, die Entwicklung von Antibiotika zu fördern und eine Plattform zur Herstellung nicht nur eines einzigen, sondern einer ganzen Familie von antibakteriellen Wirkstoffen bereitzustellen. Darüber hinaus eröffnet die entwickelte Technologie neue Möglichkeiten für die Grundlagenforschung: Eine BacPROTAC induzierte Eliminierung spezifischer Proteine erlaubt es Forschern, die Funktionen dieser Proteine in der Bakterienzelle zu verstehen.

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

Schlagworte:
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/