



Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist das nationale Institut, das auf der Grundlage international anerkannter wissenschaftlicher Bewertungskriterien Gutachten und Stellungnahmen zu Fragen der Lebensmittel-, Futtermittel- und Chemikaliensicherheit und des gesundheitlichen Verbraucherschutzes in Deutschland erstellt. In diesen Bereichen berät es die Bundesregierung sowie andere Institutionen und Interessengruppen. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen. Es ist eine rechtsfähige Anstalt im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL).

In der Abteilung Chemikalien- und Produktsicherheit des BfR besteht ab sofort die Möglichkeit des Anfertigens einer

### **Abschlussarbeit (Bachelor/ Master)**

mit dem Thema:

#### **Charakterisierung der Rolle des Arylhydrocarbon Rezeptors: zelluläre Lokalisierung, Aktivierung und zytotoxische Effekte**

Der Arylhydrocarbon Rezeptor (AHR) ist essenziell für die Expression von Fremdstoff-metabolisierenden Enzymen, die für den Aufbau von xenobiotischen Substanzen im Organismus von entscheidender Bedeutung sind. Die meisten charakterisierten AHR-Liganden sind gleichzeitig Umweltschadstoffe, wie z.B. die polychlorierten Dioxine und Dibenzofurane. Außerdem existieren endogene Liganden, die Funktionen im Immunsystem regulieren und Wachstums- und Entwicklungsprozesse beeinflussen. Der AHR ist daher eine wichtige Schnittstelle, die Umwelteinflüsse und Schadstoffexpositionen mit wichtigen physiologischen Funktionen verbindet.

Die Induktion oxidierender Enzyme kann gleichzeitig zur Bildung von Sauerstoffradikalen (ROS- reactive oxygen species) führen und ist auf zellulärer Ebene als molekulares Spiel mit dem Feuer zu betrachten. Daher unterliegt die Aktivierung des AHR einer komplexen Regulation, wobei die Lokalisierung und intrazelluläre Transportvorgänge eine wichtige Rolle spielen. Im Grundzustand „shuttelt“ der Rezeptor zwischen Zytoplasma und Kern, wird aber wegen der effizienteren Exportprozesse vorwiegend im Zytoplasma nachgewiesen. Die Ligandenbindung führt zu einem beschleunigten Import, wobei der Rezeptorkomplex aber weiterhin zurück in das Zytoplasma exportiert kann. Die Kinetik beider Transprozesse kontrolliert die Aktivierung, die nur im begrenzten Zeitintervall eines Kerndurchlaufs möglich ist. Der AHR muss dafür mit dem Ko-faktor ARNT ein Dimer bilden und an die entsprechenden DNA-Motive binden. Unsere Vorarbeiten ergaben unerwartet den Befund, dass die ligandeninduzierte Kernlokalisierung des AHR obligatorisch die C-terminale Transaktivierungsdomäne erfordert (Tkachenko et al. 2016), aber unabhängig vom DNA-Bindungsmotiv zustande kommt. Das führte zur Hypothese, dass zunächst Interaktionen der Transaktivierungsdomäne erforderlich sind, die zur Dimerisierung mit ARNT und zur Bildung des AHR-Transkriptionskomplexes führen. In diesem Projekt soll die molekulare Abfolge der einzelnen Schritte der Rezeptoraktivierung aufgeklärt werden. Dafür sind weitere Mutagenesestudien und fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen geplant. Die Stelle wäre auch für Bewerber geeignet, bereits vorhandene Erfahrungen im Bereich Strukturmodellierung anwenden und ausbauen möchten.

### Es soll an folgender Aufgabenstellung mitgearbeitet werden:

- Generierung von fluoreszierenden Varianten von AHR, AHRR und ARNT sowie Deletion- und Punkt-Mutanten
- Untersuchung der basalen und ligandabhängigen Transportprozesse der AHR-Mutanten mithilfe des Konfokal-Mikroskops
- Bestimmung der Expression von AHR-Zielgenen mittels Realtime-PCR
- Die Laborarbeit wird u. a. folgende Methoden umfassen: Zellkultur, RNA-Isolierung, Klonierung, Luciferase Assay, Transfektion, DNA-Extraktion, Westernblot, Immunofluoreszenzuntersuchungen in lebenden Zellen.
- Die Projektarbeit könnte ergebnisabhängig auch Fragestellungen zu Proteininteraktionen des AHR und entsprechende Modellierungsansätze einschließen.

### Anforderungen:

- Studium der Toxikologie/Biotechnologie/Chemie oder einem anderen verwandten Fachgebiet (z. B. Biochemie, Biologie, Pharmazie)
- Erfahrungen mit Zellkulturen oder anderen der für das Projekt relevanten Methoden wären hilfreich, sind aber keine Voraussetzung
- Fähigkeit zum selbstständigen Denken und Arbeiten, sowie gute Kommunikationsfähigkeit werden vorausgesetzt
- Sehr gute Englischkenntnisse in Wort und Schrift
- Gute EDV-Kenntnisse, sowie eine gewissenhafte Arbeitsweise, Flexibilität und Teamfähigkeit werden vorausgesetzt

Wir bieten eine hervorragend ausgestattete Laborumgebung, eine kooperative Forschungsumgebung in einem interdisziplinären und internationalen Team und eine umfassende Betreuung.

Nähere Auskünfte erteilen **Herr Dr. Henkler-Stephani (Tel.: 030 18412 – 27223) oder Herr Haidar (Tel.: 030 18412 – 27504)**, gerne vereinbaren wir auch einen Termin. Bitte senden Sie Ihre Bewerbung mit vollständigen Unterlagen (Motivationsschreiben, Lebenslauf und Zeugnissen) unter dem Betreff „Abschlussarbeit“ ausschließlich per E-Mail an: [Frank.Henkler-Stephani@bfr.bund.de](mailto:Frank.Henkler-Stephani@bfr.bund.de) oder [Rashad.Haidar@bfr.bund.de](mailto:Rashad.Haidar@bfr.bund.de).

*Das BfR begrüßt Bewerbungen von Menschen aller Nationalitäten.*

*Als innovative wissenschaftliche Einrichtung bietet das BfR familienfreundliche Arbeitsbedingungen. Dafür wurde das BfR mit dem Zertifikat „audit berufundfamilie®“ ausgezeichnet. Das BfR gewährleistet die berufliche Gleichstellung von Frauen und Männern. Schwerbehinderte Menschen werden bei gleicher Eignung besonders berücksichtigt; von ihnen wird nur ein Mindestmaß an körperlicher Eignung verlangt.*

