



# Allosterische optische Steuerung eines Klasse-B-G-Protein-gekoppelten Rezeptors

Johannes Broichhagen, Natalie R. Johnston, Yorrick von Ohlen, Helena Meyer-Berg, Ben J. Jones, Stephen R. Bloom, Guy A. Rutter, Dirk Trauner\* und David J. Hodson\*

**Abstract:** Die allosterische Regulation von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCRs) erhöht deren Arzneimittelspezifität und ermöglicht so neue therapeutische Ansätze. Dennoch ist die heutige Wirkstoffentwicklung gehemmt, da die allosterische Bindestelle nur unzureichend präzise kontrollierbar ist. Hier beschreiben wir Design, Synthese und Anwendung von PhotoETP, einem lichtabhängigen positiven allosterischen Regulator des Klasse-B-GPCR GLP-1R („glucagon-like peptide-1 receptor“), der an der Aufrechterhaltung der Glukose-Homöostase beteiligt ist. PhotoETP ermöglicht die von GLP-1 und dessen Metaboliten abhängige Potenzierung von  $\text{Ca}^{2+}$ -, cAMP- und Insulin-Antworten nach Bestrahlung von Zellen und Pankreasgewebe mit blauem Licht. PhotoETP bietet somit eine Vorlage für die Entwicklung von niedermolekularen allosterischen Photoschaltern für Klasse-B-GPCRs, und es könnte nützlich dabei sein, die positive Kooperativität des GLP-1R zu verstehen.

Das Inkretinhormon GLP-1 („glucagon-like peptide-1“) wird von enteroendokrinen L-Zellen in den Darm ausgeschüttet,<sup>[1]</sup> wo es an seine zugehörigen Rezeptoren bindet, um Beta-Zellüberleben, Insulinausschüttung und Gewichtsabnahme zu bewirken.<sup>[2]</sup> Deswegen sind GLP-1-basierte Inkretinmimetika häufig verschriebene Medikamente zur Normalisierung des Glukosespiegels in Typ-2-Diabetes (T2D) geworden,<sup>[3]</sup> ein sozioökonomisch teures Syndrom, das fast 400 Millionen Menschen weltweit betrifft.<sup>[4]</sup>

Der GLP-1-Rezeptor (GLP-1R) ist ein Klasse-B-GPCR, der primär an die Aktivität der Adenylcyclase und die

damit verbundene Akkumulation von 3'-5'-cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) gekoppelt ist,<sup>[5]</sup> sowie an intrazelluläre  $\text{Ca}^{2+}$ -Ströme.<sup>[6]</sup> Vor kurzem wurde ein allosterisches Zentrum für diesen Rezeptor beschrieben, das die Feinabstimmung der orthosterischen Ligandenbindung ermöglicht.<sup>[7]</sup> Der ligandenabhängige, allosterische Modulator 4-(3-(Benzyloxy)phenyl)-2-(ethylsulfinyl)-6-(trifluormethyl)-pyrimidin (BETP) potenziert die  $\text{Ca}^{2+}$ -Mobilisierung als Antwort auf GLP-1(7-36) $\text{NH}_2$ ,<sup>[7,8]</sup> der aktiven amidierten Form von GLP-1. Dagegen steigert BETP die cAMP-Produktion als Antwort auf GLP-1(9-36) $\text{NH}_2$ ,<sup>[7,8]</sup> einem Metaboliten und schwachen partiellen GLP-1R-Agonisten. Solche Wechselwirkungen sind aus therapeutischer Sicht wünschenswert, da am allosterischen Zentrum bindende Medikamente die Rezeptorspezifität erhöhen können und dadurch Nebenwirkungen verringern.<sup>[7-9]</sup> Momentan gestaltet sich die Untersuchung dieser Wechselwirkungen als schwierig, da spezifische Ansätze für die genaue Steuerung von Allosterie und Rezeptorbewegung fehlen. Die Photopharmakologie ist gut geeignet für diese Aufgabe, da sie die Wirkstoffaktivität mit der Hilfe von Licht präzise in Raum und Zeit kontrolliert.<sup>[10]</sup>

Hier beschreiben wir die Entwicklung und Untersuchung von PhotoETP, einem lichtaktivierbaren positiven allosterischen Modulator, der die GLP-1R-Signalwege und die Insulinausschüttung mit blauem Licht optisch kontrolliert (Abbildung 1 a).

Wir begannen unsere Azologisierungstrategie<sup>[11]</sup> auf BETP anzuwenden, um Photoschaltbarkeit am allosterischen

[\*] Dr. J. Broichhagen, H. Meyer-Berg, Prof. Dr. D. Trauner  
LMU München, Department Chemie und  
Center for Integrated Protein Science (CIPSM)  
Butenandtstraße 5–13, 81377 München (Deutschland)  
E-Mail: dirk.trauner@lmu.de

Dr. J. Broichhagen  
École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL)  
Institute of Chemical Sciences and Engineering (ISIC)  
Laboratory of Protein Engineering (LIP)  
1015 Lausanne (Schweiz)

N. R. Johnston, Y. von Ohlen, Prof. Dr. G. A. Rutter, Dr. D. J. Hodson  
Imperial College London  
Section of Cell Biology and Functional Genomics  
Division of Diabetes, Endocrinology and Metabolism  
Department of Medicine, Hammersmith Hospital  
Du Cane Road, London W12 0NN (Großbritannien)  
E-Mail: d.hodson@imperial.ac.uk

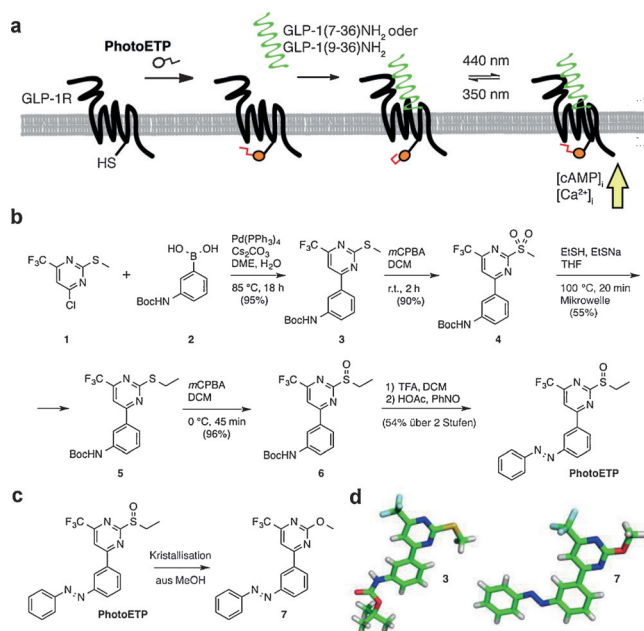
Dr. B. J. Jones, Prof. Dr. S. R. Bloom  
Imperial College London, Section of Investigative Medicine, Division  
of Diabetes, Endocrinology and Metabolism (Großbritannien)

Dr. D. J. Hodson  
Institute of Metabolism and Systems Research (IMSR)  
University of Birmingham, Birmingham, B15 2TT (Großbritannien)  
und  
Centre for Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Birmingham  
Health Partners, Birmingham, B15 2TH (Großbritannien)  
E-Mail: d.hodson@bham.ac.uk

Hintergrundinformationen (Details zu Synthese, spektroskopischer und spektrometrischer Charakterisierung und Biologie) und die Identifikationsnummer (ORCID) dreier Autoren sind unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201600957> zu finden.

© 2016 Die Autoren. Veröffentlicht von Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution License, die jede Nutzung des Beitrages in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert wird.

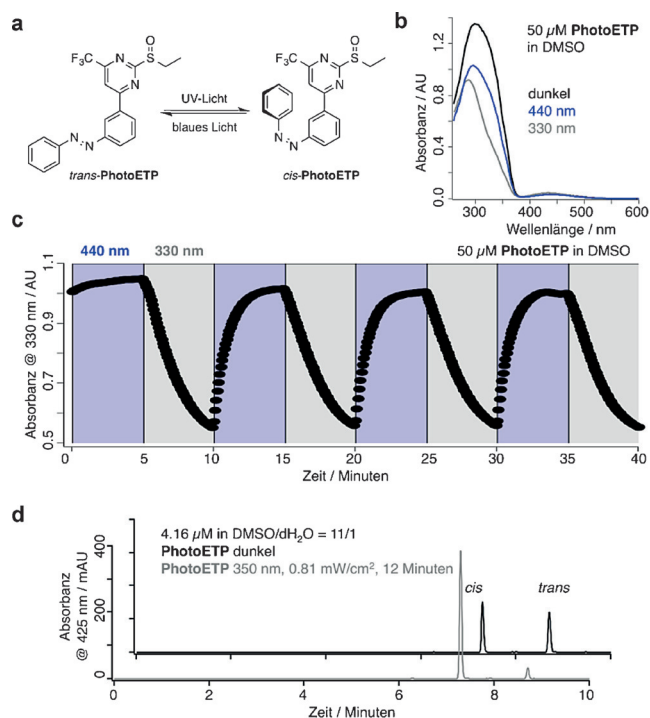




**Abbildung 1.** Design und Synthese von PhotoETP. a) Ein Azobenzol ist in den positiven allosterischen Modulator BETP integriert, um PhotoETP zu erhalten. PhotoETP ermöglicht die Potenzierung der  $\text{Ca}^{2+}$ - und cAMP-Antworten auf GLP-1 und dessen inaktiven Metaboliten mittels blauem Licht. b) Sechsstufige Synthese von PhotoETP. c) Kristallisation von PhotoETP aus MeOH als dessen Methoxy-Derivat (**7**). d) Strukturen des PhotoETP-Derivats **7** und dessen Bisarylthioether-Vorstufe **3** im Kristall (CCDC-1420305 und -1420306 enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre erhältlich).

Zentrum (Abbildung 1a) von GLP-1R zu ermöglichen (Abbildung 1b; siehe Abbildung S1 in den Hintergrundinformationen). Unter Suzuki-Miyaura-Bedingungen wurden kommerziell erhältliches Chlorpyrimidin **1** mit der Boronsäure **2** gekuppelt, um den Biarylthioether **3** in 95% erhalten. Nach der Oxidation am Schwefelatom mit *m*CPBA zu dem Sulfon **4** (90% Ausbeute) wurde der Sulfonsubstituent in einer aromatischen Substitution gegen Ethylsulfid ausgetauscht, um den Ethylthioether **5** zu 55% zu isolieren. Die weitere Oxidation mit einem Äquivalent *m*CPBA ergab das Sulfoxid **6** (96%), das mit TFA entschützt wurde, bevor es in einer Mills-Reaktion mit Nitrosobenzol in zwei Stufen zu PhotoETP (54%) reagiert. Bei dem Versuch, PhotoETP aus MeOH umzukristallisieren, wurde Verbindung **7** erhalten, was ein weiterer Beweis für die Elektrophilie von PhotoETP ist (Abbildung 1c). Für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle wurden von **3** und **7** erhalten (Abbildung 1d).

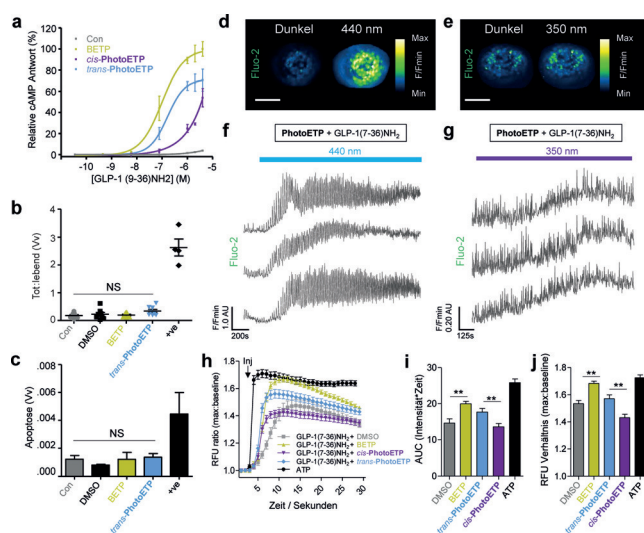
Das UV/Vis-Spektrum von PhotoETP bei Bestrahlung mit  $\lambda = 440\text{ nm}$  (*trans*, blau) und  $\lambda = 330\text{ nm}$  (*cis*, grau) zeigt die wellenlängenabhängige Isomerisierung (Abbildung 2a), wie für *meta*-Azobenzole erwartet (Abbildung 2b). Das Photoschalten konnte über mehrere Zyklen mit  $\tau_{\text{cis}} = 204.2 \pm 7.3\text{ s}$  und  $\tau_{\text{trans}} = 54.5 \pm 2.9\text{ s}$  ohne erkennbare Erschöpfung wiederholt werden (Abbildung 2c). Zudem konnten das *cis*- und *trans*-Isomer in einer LC-MS-Analyse getrennt werden (Abbildung 2d). Diese Eigenschaften von PhotoETP bilden gemeinsam die Basis für die allosterische Photosteuerung der GLP-1R-Aktivität.



**Abbildung 2.** Charakterisierung von PhotoETP. a) Isomerisierung von PhotoETP zwischen *trans*- und *cis*-Konfiguration mit blauem und UV-Licht. b) UV/Vis-Spektren von PhotoETP in DMSO unter Bestrahlung mit  $\lambda = 440\text{ nm}$  (blau),  $\lambda = 330\text{ nm}$  (grau) oder unter Lichtausschluss (schwarz). c) Robustes Photoschalten zwischen *cis*- und *trans*-PhotoETP induziert durch  $\lambda = 440\text{ nm}$  und  $\lambda = 330\text{ nm}$ . d) LC-MS-Messungen von PhotoETP im Dunkeln (schwarz) und nach UV Bestrahlung (grau).

Als nächstes untersuchten wir, ob PhotoETP die GLP-1(9-36) $\text{NH}_2$ -induzierte cAMP-Synthese in CHO-GLP-1R-Zellen optisch steuern kann. Analog zu BETP potenziert *trans*-PhotoETP die cAMP-Ausschüttung als Antwort auf GLP-1(9-36) $\text{NH}_2$  ( $\text{EC}_{50}(\text{trans-PhotoETP}) = 163.3\text{ nm}$ ,  $\text{EC}_{50}(\text{BETP}) = 99.5\text{ nm}$ ). Des Weiteren konnte die PhotoETP-Aktivität durch UV-Bestrahlung und die so induzierte Isomerisierung zur *cis*-Form ausgeschaltet werden (Abbildung 3a;  $\text{EC}_{50}$  nicht bestimmbar). Das Ausmaß des Photoschaltens ist ähnlich zu dem vor kurzem beschriebenen allosterischen Modulator des metabotropen Glutamatrezeptors mGluR5, einem Klasse-C-GPCR.<sup>[12]</sup> Wegen der beschriebenen Photolabilität von BETP wurde der Einfluss von dieser Verbindung und PhotoETP auf die Zellviabilität über die Messung von Nekrose und Apoptose im Dunkeln bestimmt. Mit den Konzentrationen, die in dieser Untersuchung verwendet wurden, konnte weder BETP noch PhotoETP signifikant Nekrose oder Apoptose auslösen [Abbildung 3b und c, gemessen mit Propidiumiodid-Einbau bzw. TUNEL („terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling“)]. Dagegen bewirkten Staurosporin oder Thapsigargin, die als Positivkontrolle verwendet wurden, hohe Spiegel von Nekrose- und Apoptoseindikatoren (Abbildung 3b und c). Zudem blieb der Spiegel von gespaltenen Caspase-3 (ein Enzym, das an der proteolytischen Spaltung von wichtigen intrazellulären Effektoren, wie Poly(ADP-ribose)-Polymerase beteiligt ist) unbeeinflusst durch Inkubation mit PhotoETP (Abbildung S2).

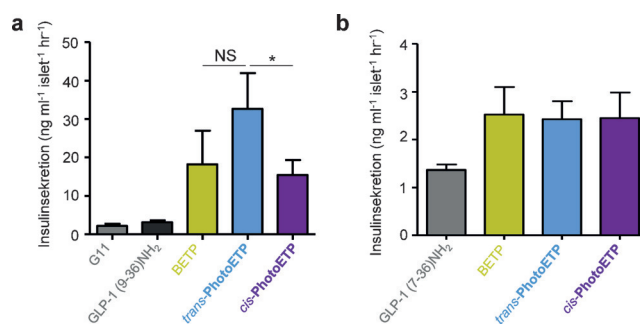




**Abbildung 3.** Optische Steuerung von cAMP/Ca<sup>2+</sup>-Signalen und Insulinausschüttung. a) Bestrahlung mit  $\lambda = 440$  nm, jedoch nicht mit  $\lambda = 350$  nm (UV) moduliert optisch GLP-1 (9–36)NH<sub>2</sub>-induzierte cAMP-Synthese in CHO-GLP-1R-Zellen ( $n = 4$  Wiederholungen). b) Inkubation von MIN6-Beta-Zellen mit PhotoETP über 3 h hat keinen Einfluss auf die Zellviabilität ( $n = 8$  Wiederholungen) (+ve = Positivkontrolle; Staurosporin oder Thapsigargin). c) Wie in (b) aber Apoptose ( $n = 3$  Wiederholungen). d–g) Bestrahlung mit  $\lambda = 440$  nm, jedoch nicht mit  $\lambda = 350$  nm moduliert GLP-1 (7–6)NH<sub>2</sub>-induzierte Ca<sup>2+</sup>-Anstiege in intakten PhotoETP-behandelten Pankreasinseln ( $n = 9$  Aufnahmen von 3 Tieren). h–j) Wie in (a)–(d), jedoch in MIN6-Beta-Zellen ( $n = 8$  Wiederholungen) (RFU = relative Fluoreszenzeinheiten; AUC = Fläche unter der Kurve) (ATP 10  $\mu$ M; Positivkontrolle). In allen Experimenten wurde 10 nM GLP-1 (7–36)NH<sub>2</sub> in 8–11 (Inseln) oder 17 (MIN6) mM D-Glukose und 50  $\mu$ M PhotoETP und BETP coappliziert. NS: nicht signifikant oder  $*P < 0.05$  und  $**P < 0.01$  versus cis-PhotoETP oder DMSO; one-way ANOVA. Daten repräsentieren Mittelwert  $\pm$  Standardfehler. Skalierungsbalken: 75  $\mu$ m.

Im nächsten Schritt wurde das Photoschalten von intrazellulären Ca<sup>2+</sup>-Strömen in Beta-Zellen innerhalb intakten Langerhans-Inseln untersucht. Während cis-PhotoETP ( $\lambda = 350$  nm) weitgehend keinen Effekt zeigte, potenzierte das trans-Isomer ( $\lambda = 440$  nm) die GLP-1(7–36)NH<sub>2</sub>-induzierte Erhöhung des Ca<sup>2+</sup>-Spiegels (Abbildung 3d–g); ebenso wie zuvor beschrieben für cAMP. Letzteres konnte mittels einer hohen Glukosekonzentration (Abbildung S3a,b) oder durch den spezifischen GLP-1R-Antagonisten Exendin 9–39 (Abbildung S3c,d) aufgehoben werden. Alle in Langerhans-Inseln durchgeführten Experimente wurden in immortalisierten MIN6-Beta-Zellen in einem Hochdurchsatz-Discover-X-Ca<sup>2+</sup>-Screen repliziert (Abbildung 3h–j). In gruppenweise inkubierten Langerhans-Inseln potenzierte trans-PhotoETP die GLP-1(9–36)NH<sub>2</sub>-induzierte Insulinsekretion (Abbildung 4a), wobei cis-PhotoETP der weniger effektive allosterische Modulator war (Abbildung 4a). Dagegen konnten BETP, cis-PhotoETP und trans-PhotoETP gleichermaßen ohne Anzeichen von Photosteuerung die GLP-1(7–36)NH<sub>2</sub>-induzierte Insulinsekretion fast verdoppeln (Abbildung 4b).

PhotoETP war zu knapp 20 % angereichert unter Laborlicht (<sup>1</sup>H-NMR; siehe die Hintergrundinformationen), während das UV-Vis-Spektrum eine ausgeprägtere  $\pi$ - $\pi^*$ -Bande im Dunkeln zeigt (Abbildung 2b). Diese Beobachtung



**Abbildung 4.** Optische Steuerung der Insulinsekretion. a) trans-PhotoETP potenziert die GLP-1 (9–36)NH<sub>2</sub>-induzierte Insulinausschüttung effektiver als cis-PhotoETP. b) trans-PhotoETP und cis-PhotoETP potenzieren die GLP-1 (7–36)NH<sub>2</sub>-induzierte Insulinsekretion gleichermaßen. In allen Experimenten wurde 10 nM GLP-1 (7–36)NH<sub>2</sub> oder 100 nM GLP-1 (9–36)NH<sub>2</sub> in 11 mM D-Glukose mit 50  $\mu$ M PhotoETP und BETP coappliziert. NS: nicht signifikant oder  $*P < 0.05$  und  $**P < 0.01$  versus cis-PhotoETP oder DMSO; one-way ANOVA. Daten repräsentieren Mittelwert  $\pm$  Standardfehler.

kann mit einem Modell, in dem BETP gebunden an die Glukagonrezeptormutante F345C vorliegt, erklärt werden: Dort liegt eine verdrehte Konformation des Benzylethers vor, was dem Zustand niedrigster Energie entspricht.<sup>[7]</sup> Eine solche Konformation mag auch von cis-PhotoETP eingenommen werden, das mit einer höheren Affinität eine kovalente Bindung bildet. Im Unterschied zu BETP, das seine molekulare Ausrichtung als Antwort auf orthosterische Bindung verändern kann, bleibt PhotoETP in der cis-Konformation gefangen, bis mit blauem Licht die trans-Isomerisierung induziert wird. Wenn auch die exakte Bestimmung des Isomerenverhältnisses am Rezeptor empirisch schwer realisierbar ist, ermöglicht diese Eigenschaft dennoch die Feinsteuerung über das Photoschalten im Dunkeln, mit 440 nm und 350 nm und führt zu gestaffelten Ca<sup>2+</sup>-Antworten (Abbildung S4). Weitere Studien mit bioisosteren E- und Z-Stilbenen zu PhotoETP werden benötigt, um den involvierten Mechanismus weiter aufzuklären.

Die hier vorgestellten Daten präsentieren eine geradlinige Synthesestrategie für einen mit blauem Licht aktivierbaren allosterischen Modulator, der die Photosteuerung (mittels „feedforward loop“) von GLP-1R-Aktivität über eine orthosterische Seite ermöglicht (Abbildung 1a). Ähnliche „Alloschalter“ wurden für den ionotropen und metabotropen Glutamaterezeptor beschrieben,<sup>[12,13]</sup> jedoch ist dies die erstmalige Beschreibung dieser Substanzklasse für einen therapeutisch relevanten Klasse-B-GPCR. Durch die Kombination von Ca<sup>2+</sup>-, cAMP- und Insulin-Assays, sowohl in CHO-GLP-1R- und MIN6-Zellen, als auch in Langerhans-Inseln konnten wir zeigen, dass PhotoETP das Photoschalten der Insulinantwort, induziert von GLP-1(7–36)NH<sub>2</sub> und seinem weniger aktiven metabolischen Produkt GLP-1(9–36)NH<sub>2</sub> mit einer ähnlichen Potenz wie natives BETP ermöglicht. Erwähnenswert ist das ungewöhnliche Verhalten von PhotoETP in Zellen: Dort wechselwirkt der cis-Anteil mit dem Zielrezeptor im Dunkeln. Das aktivere trans-Isomer muss photochemisch durch Bestrahlung mit blauem Licht induziert werden. Mit diesen Eigenschaften könnte sich PhotoETP zusammen mit dem kürzlich beschriebenen funktionell-se-



lektiven GLP-1R-Photoschalter LirAzo<sup>[14]</sup> zur genauen Aufklärung der allosterisch-orthosterischen Kooperation, der molekularen Bewegungen, sowie Bindungen eignen. Dies erhöht die räumliche und zeitliche Empfindlichkeit, um Wechselwirkungen zwischen allosterischer und orthosterischer Bindungsstelle zu detektieren, welche die Bindung von GLP-1 und dessen Metaboliten beeinflusst.

Sowohl BETP als auch PhotoETP haben die GLP-1(9-36)NH<sub>2</sub>-induzierte Insulinsekretion effektiver potenziert als die GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>-induzierte. Diese Beobachtung impliziert, dass cAMP eher als Ca<sup>2+</sup> die primäre Triebkraft für den „Inkretineffekt“ ist. Das ist konsistent mit Ergebnissen aus unseren vorherigen Studien mit LirAzo.<sup>[14]</sup> Interessanterweise konnte die optische Kontrolle der Insulinsekretion in Langerhans-Inseln nur durch Behandlung mit GLP-1(9-36)NH<sub>2</sub> und PhotoETP beobachtet werden, wo das blaue Licht eine zweifach höhere Antwort als das UV-Licht auslöste. Wenn auch die genauen Gründen hierfür unbekannt bleiben, spiegelt es dennoch das Unvermögen wider, die relativ kleinen isomerinduzierten Unterschiede in der intrazellulären Ca<sup>2+</sup>- und cAMP-Konzentration auf der Ebene der Sekretion von Pankreasinseln zu messen.

Während BETP UV-A-induzierte Reaktionen einging (aber nicht unter „Laborlicht“ reagierte) und deswegen eine schlechte Kontrolle für Photoexperimente darstellte (Abbildungen 5–8), war PhotoETP bemerkenswert robust. Dieser schützende Effekt ist auf die Azobenzoleinheit zurückzuführen, welche die UV-A-Photonen durch Anregung des  $\pi$ - $\pi^*$ -Übergangs abfängt und anschließend isomerisiert. In anderen Worten kann der Einbau eines Azobenzols in BETP Nebenreaktionen unterdrücken und das Molekül stabilisieren. Allerdings ist die UV-A-induzierte Umlagerung von BETP zu seinem Sulfensäureester-Derivat über einen Meisenheimer-Komplex selbst ein interessanter Befund (Abbildung S5, S6). Obwohl verwandte Umlagerungen von Sulfenoxiden beschrieben wurden,<sup>[15]</sup> sind bisher keine Sulfensäureester als Produkte isoliert worden wegen den experimentell verwendeten niedrigen (UV-C-)Wellenlängen. Solche Umlagerungen sind relevant für die Wirkstoffaktivität, was das Beispiel des säureaktivierten irreversiblen Protonenpumpeninhibitors Omeprazol (Prilosec) am besten zeigt.<sup>[16]</sup>

Zusammenfassend beschreiben wir PhotoETP, einen lichtaktivierbaren Modulator zur optischen Steuerung der GLP-1R-Funktion, und weisen darauf hin, wie wichtig parallele Kontrollexperimente mit etablierten Verbindungen in der Photopharmakologie sind. In Studien zur Arzneimittelentwicklung, die darauf abzielen, die Komplexität von Allosterie und Klasse-B-GPCR-Signalwegen zu entschlüsseln, können PhotoETP oder dessen optimierte Derivate besonders wertvoll sein.

## Danksagung

J.B. dankt einem EFSD Albert Renold Young Scientist Fellowship und der Studienstiftung des deutschen Volkes für ein Promotionsstipendium. N.R.J. dankt dem Diabetes UK RW und JM Collins Studentship und H.M.B. dankt der Förderung zur individuellen Studiengestaltung des Freistaats Bayern.

B.J.J. dankt dem MRC Clinical Research Training Fellowship, und S.R.B. wurde gefördert durch einen MRC, BBSRC, NIHR, einen Integrative Mammalian Biology (IMB) Capacity Building Award, einen FP7-HEALTH-2009-241592 EuroCHIP grant, weiterhin vom NIHR Imperial Biomedical Research Centre Funding Scheme. G.A.R. dankt dem Wellcome Trust Senior Investigator (WT098424AIA), MRC Programme (MR/J0003042/1), Diabetes UK Project Grant (11/0004210) und Royal Society Wolfson Research Merit Awards. D.J.H. wurde gefördert durch einen Diabetes UK R.D. Lawrence (12/0004431), EFSD/Novo Nordisk Rising Star und Birmingham Fellowships sowie einen MRC project grant (MR/N00275X/1). D.J.H. und G.A.R. wurden gefördert durch Imperial Confidence in Concept (ICiC) Grants. D.T. dankt einem Advanced Grant des Europäischen Forschungsrats (268795). Wir bedanken uns bei Dr. Peter Mayer (LMU) für röntgenkristallographische Analyse und Strukturlösung und Dr. Jun-ichi Miyazaki für MIN6-Zellen.

**Stichwörter:** Allosterische Regulation · Beta-Zellen · GLP-1-Rezeptor · Photopharmakologie · Typ-2-Diabetes

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5865–5868  
*Angew. Chem.* **2016**, *128*, 5961–5965

- [1] H. E. Parker, F. Reimann, F. M. Gribble, *Expert Rev. Mol. Med.* **2010**, *12*, e1.
- [2] J. E. Campbell, D. J. Drucker, *Cell Metab.* **2013**, *17*, 819–837.
- [3] S. E. Inzucchi, R. M. Bergenstal, J. B. Buse, M. Diamant, E. Ferrannini, M. Nauck, A. L. Peters, A. Tsapas, R. Wender, D. R. Matthews, *Diabetes Care* **2012**, *35*, 1364–1379.
- [4] C. J. Nolan, P. Damm, M. Prentki, *Lancet* **2011**, *378*, 169–181.
- [5] a) D. Gefel, G. K. Hendrick, S. Mojsov, J. Habener, G. C. Weir, *Endocrinology* **1990**, *126*, 2164–2168; b) B. Thorens, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 8641–8645; c) G. G. Holz IV, C. A. Leech, J. F. Habener, *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 17749–17757.
- [6] a) J. Gromada, K. Bokvist, W. G. Ding, J. J. Holst, J. H. Nielsen, P. Rorsman, *Diabetes* **1998**, *47*, 57–65; b) G. G. Holz, C. A. Leech, R. S. Heller, M. Castonguay, J. F. Habener, *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 14147–14156; c) G. G. Holz, *Diabetes* **2004**, *53*, 5–13.
- [7] W. M. Nolte, J. P. Fortin, B. D. Stevens, G. E. Aspnes, D. A. Griffith, L. R. Hoth, R. B. Ruggeri, A. M. Mathiowetz, C. Limberakis, D. Hepworth, P. A. Carpino, *Nat. Chem. Biol.* **2014**, *10*, 629–631.
- [8] D. Wootten, E. E. Savage, C. Valant, L. T. May, K. W. Sloop, J. Ficorilli, A. D. Showalter, F. S. Willard, A. Christopoulos, P. M. Sexton, *Mol. Pharmacol.* **2012**, *82*, 281–290.
- [9] F. S. Willard, D. Wootten, A. D. Showalter, E. E. Savage, J. Ficorilli, T. B. Farb, K. Bokvist, J. Alsina-Fernandez, S. G. Furness, A. Christopoulos, P. M. Sexton, K. W. Sloop, *Mol. Pharmacol.* **2012**, *82*, 1066–1073.
- [10] a) W. A. Velema, W. Szymanski, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2178–2191; b) J. Broichhagen, M. Schönberger, S. C. Cork, J. A. Frank, P. Marchetti, M. Bugliani, A. M. J. Shapiro, S. Trapp, G. A. Rutter, D. J. Hodson, D. Trauner, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5116; c) J. Broichhagen, J. A. Frank, N. R. Johnston, R. K. Mitchell, K. Šmid, P. Marchetti, M. Bugliani, G. A. Rutter, D. Trauner, D. J. Hodson, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6018–6021.
- [11] J. Broichhagen, J. A. Frank, D. Trauner, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1947–1960.
- [12] S. Pittolo, X. Gomez-Santacana, K. Eckelt, X. Rovira, J. Dalton, C. Goudet, J. P. Pin, A. Llobet, J. Giraldo, A. Llebaria, P. Goroostiza, *Nat. Chem. Biol.* **2014**, *10*, 813–815.



- [13] M. Volgraf, P. Gorostiza, R. Numano, R. H. Kramer, E. Y. Isacoff, D. Trauner, *Nat. Chem. Biol.* **2006**, 2, 47–52.
- [14] J. Broichhagen, T. Podewin, H. Meyer-Berg, Y. von Ohlen, N. R. Johnston, B. J. Jones, S. R. Bloom, G. A. Rutter, A. Hoffmann-Röder, D. J. Hodson, D. Trauner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 15565–15569; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 15786–15790.
- [15] a) M. Chen, R. Yang, R. Ma, M. Zhou, *J. Phys. Chem. A* **2008**, 112, 7157–7161; b) Y. Guo, Iowa State University, **1997**.
- [16] W. O. Foye, T. L. Lemke, D. A. Williams, *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, 6. Aufl., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2008**.
- Eingegangen am 27. Januar 2016  
Online veröffentlicht am 5. April 2016
-