

共有結合リガンドの網羅的探索による酵素前駆体阻害剤の同定

渡辺信元

タンパク質のシステインに共有結合する物質は多く知られている。特に酵素の活性中心に近いシステインに結合する物質が、そのタンパク質の活性阻害剤となる例は多く報告されている。このような共有結合リガンドは、可逆的な結合物質では強いアフィニティが期待されないような部位でも結合することもあり、有用なバイオプローブとしても利用されている。これらの物質の多くは、興味深い表現型や酵素活性などを指標にして見出された物質が多く、共有結合する物質の探索から得られた物質はまだ少ない。今回、共有結合することが期待される小分子化合物群の細胞タンパク質群に対する結合をプロテオミクス手法で網羅的に解析した結果が報告された。この方法によれば、活性に依存しない探索が可能となり、本報告では活性を持たないカスパーゼ前駆体の「活性」阻害剤が得られている。活性を指標としたハイスループット探索系が得られていない酵素の阻害物質探索にも有用な手法である。

紹介論文

Proteome-wide covalent ligand discovery in native biological systems

Backus, K. M., Correia, B. E., et al and Cravatt, B. F. (Department of Chemical Physiology, The Scripps Research Institute. La Jolla, California 92307, USA)

Nature, 534, 570-574 (2016)

要旨

Small molecules are powerful tools for investigating protein function and can serve as leads for new therapeutics. Most human proteins, however, lack small-molecule ligands, and entire protein classes are considered ‘undruggable’. Fragment-based ligand discovery can identify small-molecule probes for proteins that have proven difficult to target using high-throughput screening of complex compound libraries. Although reversibly binding ligands are commonly pursued, covalent fragments provide an alternative route to small-molecule probes, including those that can access regions of proteins that are difficult to target through binding affinity alone. Here we report a quantitative analysis of cysteine reactive small-molecule fragments screened against thousands of proteins in human proteomes and cells. Covalent ligands were identified for >700 cysteines found in both druggable proteins and proteins deficient in chemical probes, including transcription factors, adaptor/scaffolding proteins, and uncharacterized proteins. Among the atypical ligand–protein interactions discovered were compounds that react preferentially with pro- (inactive) caspases. We used these ligands to distinguish extrinsic apoptosis pathways in human cell lines versus primary human T cells, showing that the former is largely mediated by caspase-8 while the latter depends on both caspase-8 and -10. Fragment-based covalent ligand discovery provides a greatly expanded portrait of the ligandable proteome and furnishes compounds that can illuminate protein functions in native biological systems.