

プロテインマイクロアレイによりメチル化ヒストン認識タンパク Spindlin1 の阻害剤を開発

近藤恭光

DNA のメチル化やヒストンのメチル化、アセチル化などの翻訳後修飾は、遺伝子の発現を制御するエピジェネティクス機構であり、この異常によりがんが発症することも報告されている。これまで、エピジェネティクス情報の書き込み、消去を行う酵素群については、創薬のターゲットとして注目されていたが、最近では、アセチル化ヒストンの読み取りタンパク質であるプロモドメインの阻害剤が開発され、これらに抗腫瘍薬や白血病治療薬としての可能性が示されてから、読み取りタンパク質の創薬ターゲットとしての可能性に注目が集まってきた。プロテインアレイを用いて、メチルリーダードメインへの化合物の結合親和性の評価と同時に、ドメイン選択性を評価することにより、新たにメチル化ヒストン認識タンパク質の Spindlin1 の阻害剤を筆者らは開発した。このアプローチが1次スクリーニングとして利用できるとは思わないが、化合物の選択性を評価するには面白いと思うので紹介する。

紹介論文

Developing Spindlin1 small-molecule inhibitors by using protein microarrays.

Bae N, Viviano M, *et al.*, Bedford MT. (Department of Epigenetics and Molecular Carcinogenesis, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Smithville, Texas, USA)

Nature Chemical Biology **13**, 750-756 (2017).

要旨

The discovery of inhibitors of methyl- and acetyl-binding domains has provided evidence for the 'druggability' of epigenetic effector molecules. The small-molecule probe UNC1215 prevents methyl-dependent protein-protein interactions by engaging the aromatic cage of MBT domains and, with lower affinity, Tudor domains. Using a library of tagged UNC1215 analogs, we screened a protein-domain microarray of human methyllysine effector molecules to rapidly detect compounds with new binding profiles with either increased or decreased specificity. Using this approach, we identified a compound (EML405) that acquired a novel interaction with the Tudor-domain-containing protein Spindlin1 (SPIN1). Structural studies facilitated the rational synthesis of SPIN1 inhibitors with increased selectivity (EML631-633), which engage SPIN1 in cells, block its ability to 'read' H3K4me3 marks and inhibit its transcriptional-coactivator activity. Protein microarrays can thus be used as a platform to 'target-hop' and identify small molecules that bind and compete with domain-motif interactions.

参考論文

Discovery of a chemical probe for the L3MBTL3 methyllysine reader domain.

James LI, Barysytte-Lovejoy D, *et al.*, Bedford MT, Arrowsmith CH, Frye SV. (University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, USA.)

Nature Chemical Biology **9**, 184-191 (2013).