

低分子化合物によるプロテインノックダウン ーサリドマイドアナログのセレブロンを介した標的分解タンパク質の網羅的同定ー

川谷 誠

PROTACやSNIPER、Molecular Glueといった低分子化合物によるプロテインノックダウン法は、細胞に備わっているユビキチン・プロテアソームシステムを利用して標的タンパク質を選択的に分解する。本手法は、従来の低分子アプローチでは困難であった転写因子や調節因子などのundruggableなタンパク質を標的にできることから、最近低分子創薬において大きな注目を集めている。サリドマイドやレナリドマイドなどの免疫調節薬(IMiDs)は、E3リガーゼ複合体の構成因子であるセレブロンに結合し、本来の基質ではないIKZF1やIKZF3、CK1 α (ネオ基質)をリクルートしてユビキチン化し、強制的にプロテアソームでの分解を誘導する。

今回筆者らは、IMiDsの標的分解タンパク質の網羅的同定を試み、これまで知られていないネオ基質を複数見出し、ネオ基質の結合配列にはある程度の寛容性があることを明らかにする。また、IMiDs-タンパク質複合体の構造解析から、IMiDsの構造の一部を変えることにより、全く別のネオ基質を標的にできる可能性を示す。

紹介論文

Defining the human C2H2 zinc finger degrome targeted by thalidomide analogs through CRBN.

Sievers Q. L. et al., Ebert B. L., and Thoma N. H.

Broad Institute, USA; Friedrich Miescher Institute, Switzerland; etc

Science, 362, eaat0572 (2018)

要旨

The small molecules thalidomide, lenalidomide, and pomalidomide induce the ubiquitination and proteasomal degradation of the transcription factors Ikaros (IKZF1) and Aiolos (IKZF3) by recruiting a Cys2-His2 (C2H2) zinc finger domain to Cereblon (CRBN), the substrate receptor of the CRL4CRBN E3 ubiquitin ligase. We screened the human C2H2 zinc finger proteome for degradation in the presence of thalidomide analogs, identifying 11 zinc finger degrons. Structural and functional characterization of the C2H2 zinc finger degrons demonstrates how diverse zinc finger domains bind the permissive drug-CRBN interface. Computational zinc finger docking and biochemical analysis predict that more than 150 zinc fingers bind the drug-CRBN complex in vitro, and we show that selective zinc finger degradation can be achieved through compound modifications. Our results provide a rationale for therapeutically targeting transcription factors that were previously considered undruggable.