

E3 リガーゼに共有結合したタンパク質分解を誘導する新しい求電子性 PROTAC

近藤恭光

PROTAC や SNIPER、IMiDs 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、低分子創薬において大きな注目を集めている。しかし、PROTAC に利用できるリガンドが知られている E3 リガーゼは、600 以上あると言われている E3 リガーゼの内、ごく僅かである。これまでに開発された PROTAC の E3 リガンドは、E3 リガーゼと非共有的に結合するが、本論文で開発された求電子性 E3 リガンドは、Cullin-RING ubiquitin ligase (CRL) の基質認識因子の DCAF16 のシステインに共有結合し、これを用いた求電子性 PROTAC は、核内のネオ基質を選択的にユビキチン化しプロテアソームにより分解する。本論文は、タンパク質分解を誘導する求電子性 PROTAC を同定し、それが結合する E3 リガーゼをプロテオミクス手法で網羅的に解析しており、参考になるので紹介する。

紹介論文

Electrophilic PROTACs that degrade nuclear proteins by engaging DCAF16.

Xiaoyu Zhang, Vincent M. Crowley, Thomas G. Wucherpfennig, Melissa M. Dix & Benjamin F. Cravatt

(The Department of Chemistry and The Skaggs Institute for Chemical Biology, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA)

Nature Chemical Biology **15**, 737-746 (2019).

要旨

Ligand-dependent protein degradation has emerged as a compelling strategy to pharmacologically control the protein content of cells. So far, however, only a limited number of E3 ligases have been found to support this process. Here, we use a chemical proteomic strategy that leverages broadly reactive, cysteine-directed electrophilic fragments coupled to selective ligands for intracellular proteins (for example, SLF for FKBP12, JQ1 for BRD4) to screen for heterobifunctional degrader compounds (or proteolysis targeting chimeras, PROTACs) that operate by covalent adduction of E3 ligases. This approach identified DCAF16—a poorly characterized substrate recognition component of CUL4-DDB1 E3 ubiquitin ligases—as a target of electrophilic PROTACs that promote the nuclear-restricted degradation of proteins. We find that only a modest fraction (~10–40%) of DCAF16 needs to be modified to support protein degradation, pointing to the potential for electrophilic PROTACs to induce neosubstrate degradation without substantially perturbing the function of the participating E3 ligase.

参考論文

Harnessing the anti-cancer natural product nimbolide for targeted protein degradation.

Spradlin JN, *et al.*, Maimone TJ, Nomura DK.

Nat. Chem. Biol. **15**, 747-755 (2019).

Stick it to E3s. Brand M, Winter GE. *Nat. Chem. Biol.* **15**, 655-656 (2019).