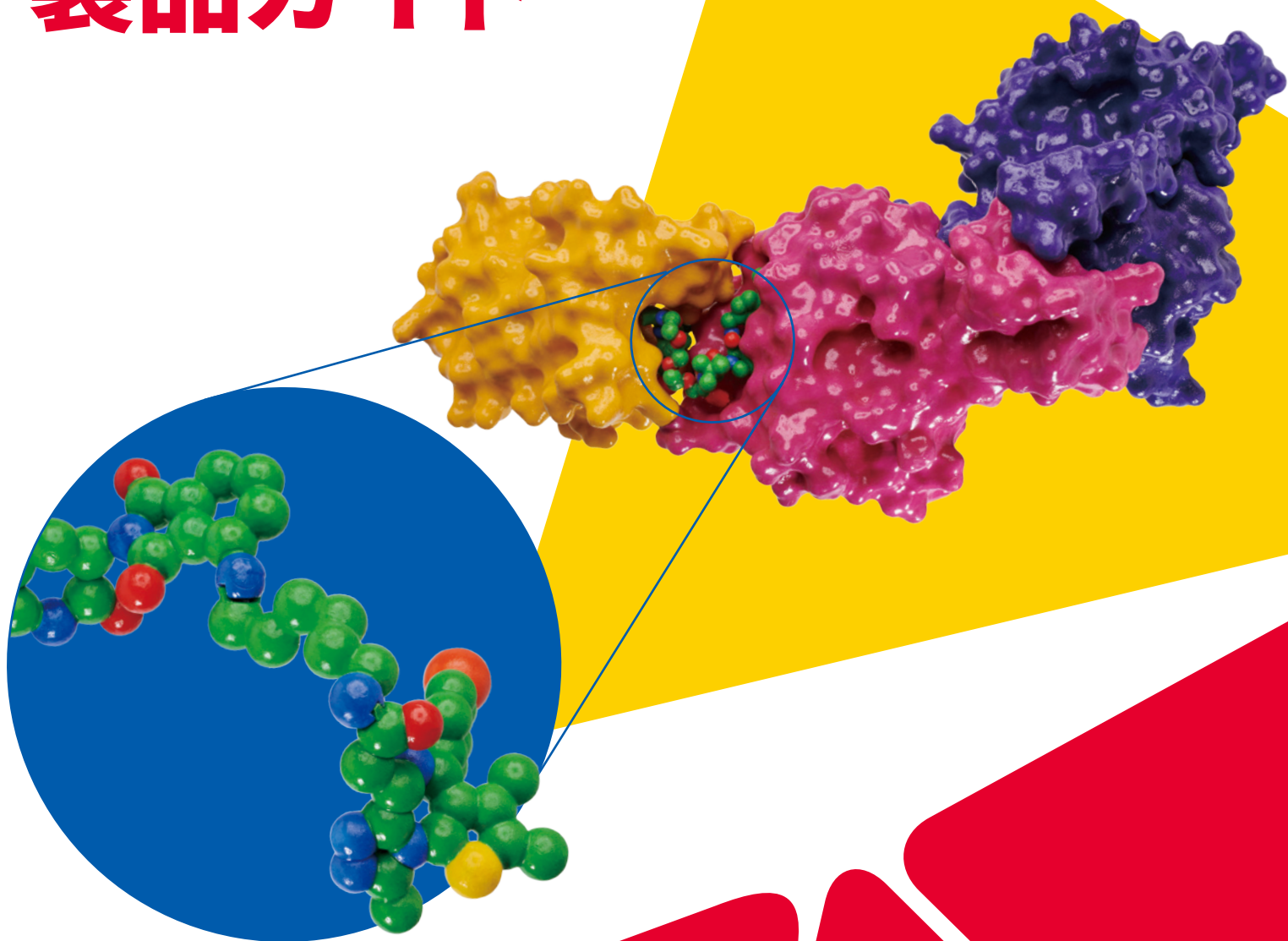


PROTAC設計のための Partial PROTAC[®] 製品ガイド



The life science
business of Merck
operates as
MilliporeSigma in
the U.S. and Canada.

Sigma-Aldrich[®]
Lab & Production Materials

細胞内の標的タンパク質を分解する
PROTACという新しい創薬モダリティ。

Partial PROTACは最適な
PROTACクロスリンカー設計のための
ライブラリを簡単に構築する製品です。

標的タンパク質分解

近年、治療が困難な疾患に対する創薬モダリティの一つに、標的タンパク質分解があります。従来の低分子医薬または抗体医薬でアプローチ可能なプロテオームは現状約20%にとどまる一方で、標的タンパク質分解技術により、未だアクセスできていない残り約80%のプロテオームにアプローチが可能になるといわれています¹。こうしたアプローチに使用される分子は、PROTAC (PROteolysis TArgeting Chimeras、タンパク質分解誘導キメラタンパク質)と呼ばれており、細胞内から標的タンパク質を排除する二機能性分子(Figure 1)です¹⁻⁵。

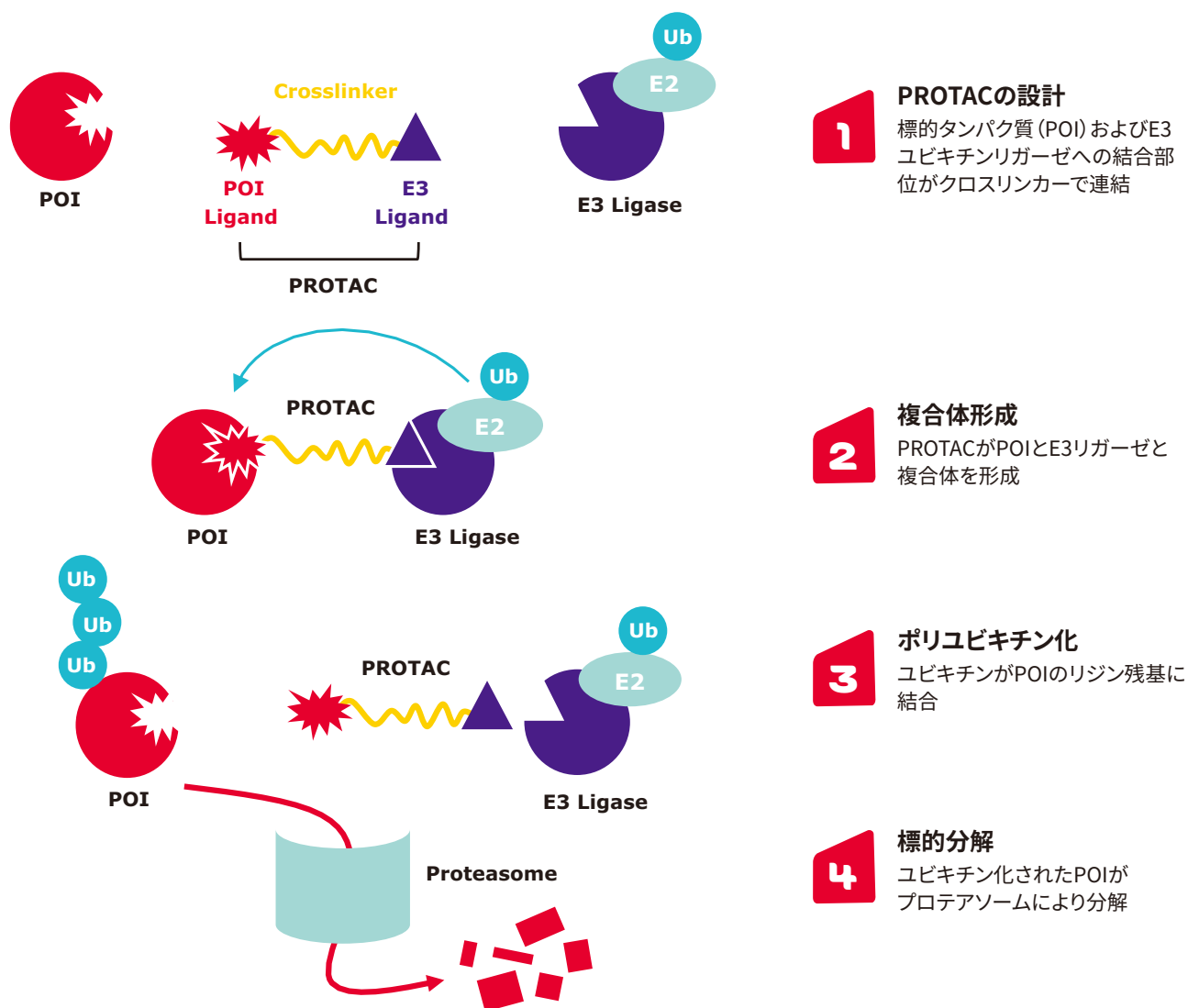
PROTACは以下の3つの構成要素から設計されています。

- 1) 標的タンパク質(POI)と結合するためのリガンド
- 2) E3ユビキチンリガーゼと結合するためのリガンド
- 3) 両末端リガンドを繋ぐクロスリンカー (Figure 2)

PROTACがPOIとE3ユビキチンリガーゼに同時に結合することで、POIをE2ユビキチン結合酵素に十分に接近させポリユビキチン化し、ユビキチン・プロテアソーム系によるタンパク質分解へと誘導します。

Figure 1.

タンパク質分解誘導キメラタンパク質 (PROTAC) による標的タンパク質分解プロセス



Partial PROTAC : 標的タンパク質分解のためのクロスリンカー

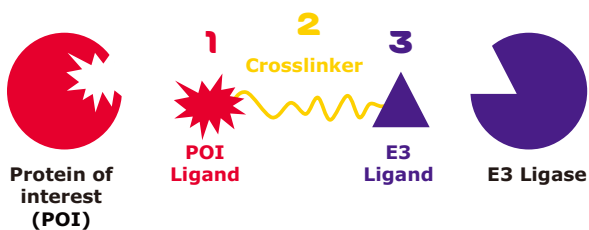
両リガンドやクロスリンカーのわずかな構造的な違いにより、POIおよびE3リガーゼへの結合や複合体形成に影響を及ぼします。そのため、標的分解のためのPROTAC分子設計は容易ではありません³⁻⁵。こうした背景から、各構造を変えた多くのPROTACライブラリを合成し、細胞内でスクリーニングすることで、標的分解のために最適なPROTACを発見する必要があります。こうしたPROTACライブラリを効率良く合成するためのPartial PROTACは、標的リガンドと共有結合する官能基とクロスリンカーおよびE3リガーゼリガンドの組合せのコレクションです(Figure 2)。さらに、共通の官能基を持つPartial PROTACが数多く存在するため、パラレル合成によりPROTACライブラリを容易に構築することが可能になりました。

Partial PROTACの構成要素

- セレブロン(CRBN)またはフォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) を標的とするリガンド
- 長さや構造の異なるクロスリンカー
- 共通の官能基に反応性を示す結合部位(クリック反応のアルキン基など)

Figure 2. Partial PROTAC (クロスリンカー)の構成

Full PROTAC

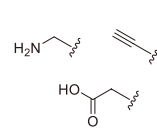


Partial PROTAC



Partial PROTAC Components

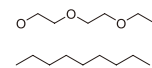
Conjugation Site



Reactivity for:

- Common functional groups
- Click chemistry

Crosslinker



Variations include:

- Spacer length
- Composition

Small molecules targeting:

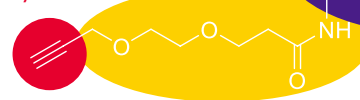
- Cereblon (CRBN)
- von Hippel-Lindau (VHL)

Example

Pomalidomide-PEG₂-Alkyne

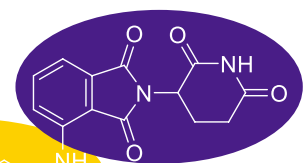
Conjugation site

- Alkyne



Crosslinker

- Polyethylene glycol (PEG)



E3 ligand

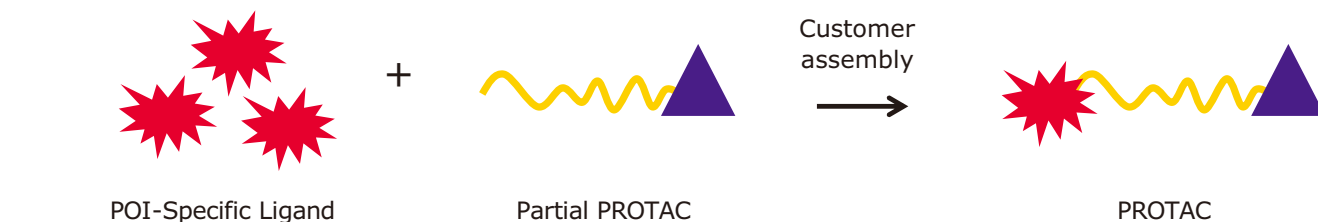
- Pomalidomide

Partial PROTACの利点

- **適合性:** リンカーは標的リガンド上に存在する同じ官能基と結合します
- **効果的な分子設計:** 十分に練られたリンカーとリガンドの組合せのコレクションは、標的分解PROTACの設計をサポートします
- **合成時間の短縮:** E3リガンドとクロスリンカーの複合体が準備されているため、PROTACライブラリ合成の時間を短縮します
- **ライブラリ構築:** 同じ結合部位を持つPartial PROTACを使用することで、平行合成によりPROTACライブラリを構築できます

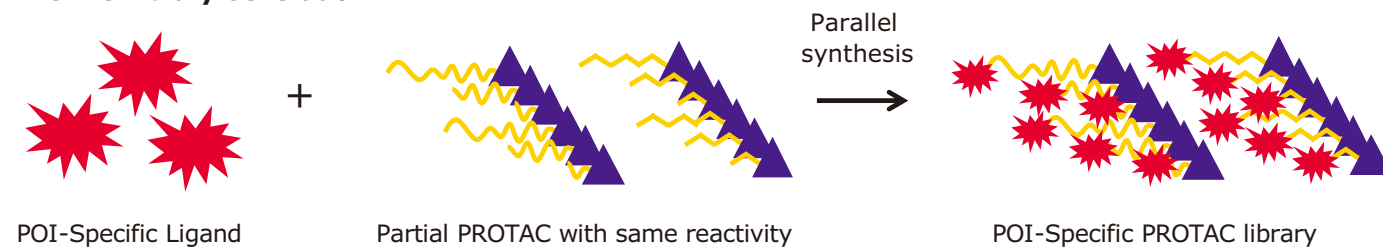
Figure 3. PROTAC合成およびPROTACライブラリの構築

PROTAC Synthesis



Partial PROTAC simplifies the synthesis of PROTAC.

PROTAC Library Generation



Use of a set of Partial PROTAC with the same conjugation site streamlines the synthesis of libraries.

References

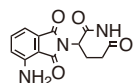
1. Neklesa, T. K.; Winkler, J. D.; Crews, C. M. *Pharmacol. Ther.*, 2017, 174, 138.
2. Cromm, P. M.; Crews, C. M. *Cell Chem Biol.*, 2017, 24, 1181.
3. Linker Bondeson, D. P.; Crews, C. M. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2017, 57, 107.
4. Toure, M.; Crews, C. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55, 1966.
5. Linker Cyrus, K.; Wehenkel, M.; Choi, E.-Y.; Han, H.-J.; Lee, H.; Swanson, H.; Kim, K.-B. *Mol. BioSyst.* 2011, 7, 359.

Partial PROTACの詳細情報はこちら

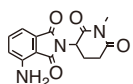
www.sigma-aldrich.com/protac-jp

Partial PROTAC製品一覧

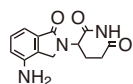
Ligands for CRBN



P0018
Pomalidomide

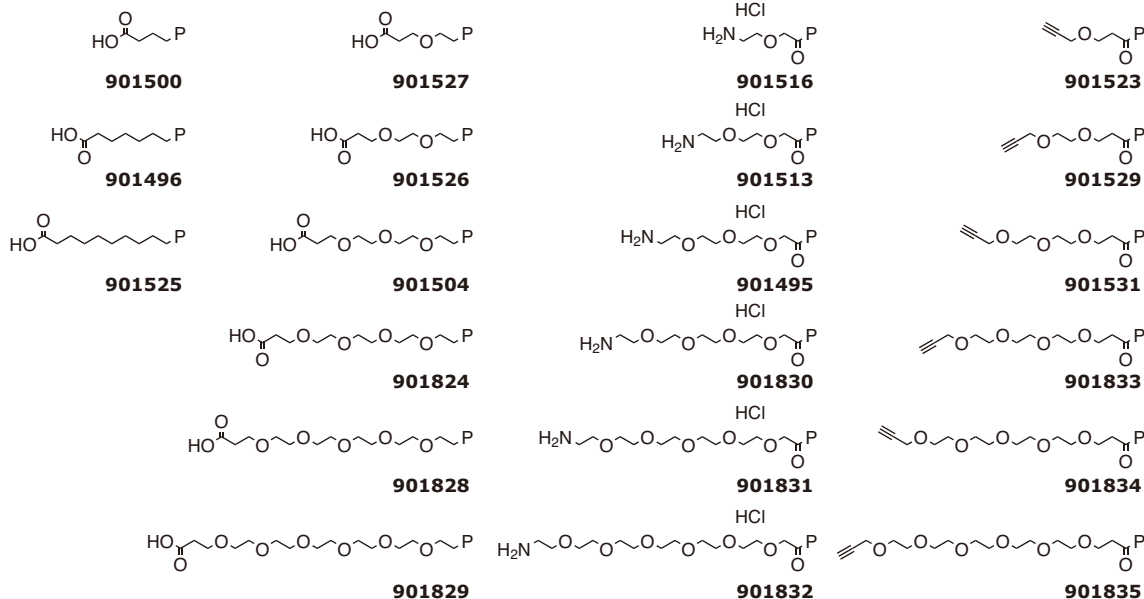


901494
N-Methylated
Pomalidomide
(negative control)



901558
Lenalidomide

Partial PROTAC for CRBN P=Pomalidomide



カタログ番号	Products for CRBN
P0018	Pomalidomide
901494	N-Methylated Pomalidomide
901558	Lenalidomide
901500	Pomalidomide-C ₃ -CO ₂ H
901496	Pomalidomide-C ₆ -CO ₂ H
901525	Pomalidomide-C ₉ -CO ₂ H
901527	Pomalidomide-PEG ₁ -CO ₂ H
901526	Pomalidomide-PEG ₂ -CO ₂ H
901504	Pomalidomide-PEG ₃ -CO ₂ H
901824	Pomalidomide-PEG ₄ -CO ₂ H
901828	Pomalidomide-PEG ₅ -CO ₂ H
901829	Pomalidomide-PEG ₆ -CO ₂ H

カタログ番号	Products for CRBN
901516	Pomalidomide-PEG ₁ -NH ₂ hydrochloride
901513	Pomalidomide-PEG ₂ -NH ₂ hydrochloride
901495	Pomalidomide-PEG ₃ -NH ₂ hydrochloride
901830	Pomalidomide-PEG ₄ -NH ₂ hydrochloride
901831	Pomalidomide-PEG ₅ -NH ₂ hydrochloride
901832	Pomalidomide-PEG ₆ -NH ₂ hydrochloride
901523	Pomalidomide-PEG ₁ -Alkyne
901529	Pomalidomide-PEG ₂ -Alkyne
901531	Pomalidomide-PEG ₃ -Alkyne
901833	Pomalidomide-PEG ₄ -Alkyne
901834	Pomalidomide-PEG ₅ -Alkyne
901835	Pomalidomide-PEG ₆ -Alkyne

Information

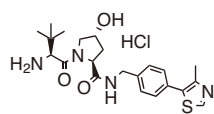
“Aldrich Partner Products” が 日本でも購入可能になりました!

- 品質に定評のある厳選した海外サプライヤーから製品供給
- 約27万種類のビルディングブロックが購入可能
- 製品番号、CAS番号、部分構造などで検索可能

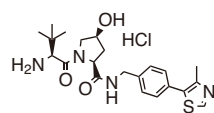
www.sigma-aldrich.com/bbe-jp



Ligands for VHL

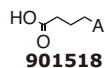


901490
(S,R,S)-AHPC HCl

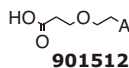


901487
(S,S,S)-AHPC HCl
(negative control)

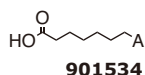
Partial PROTAC for VHL A=(S,R,S)-AHPC



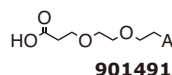
901518



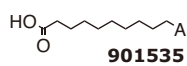
901512



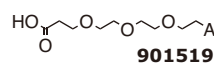
901534



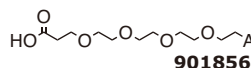
901491



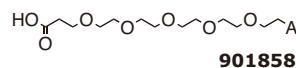
901535



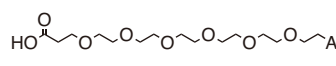
901519



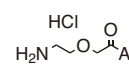
901856



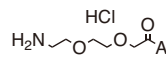
901858



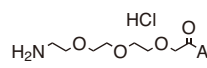
901859



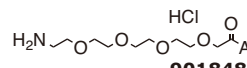
901493



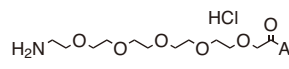
901488



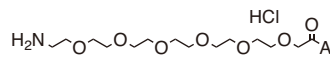
901511



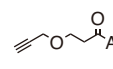
901848



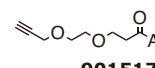
901850



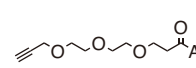
901860



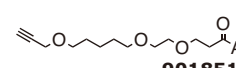
901503



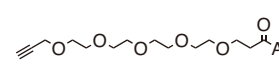
901517



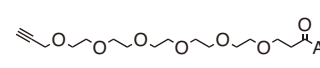
901533



901851



901855



901873

カタログ番号	Products for VHL
901490	(S,R,S)-AHPC hydrochloride
901487	(S,S,S)-AHPC hydrochloride
901518	(S,R,S)-AHPC-C ₃ -CO ₂ H
901534	(S,R,S)-AHPC-C ₆ -CO ₂ H
901535	(S,R,S)-AHPC-C ₉ -CO ₂ H
901512	(S,R,S)-AHPC-PEG ₁ -CO ₂ H
901491	(S,R,S)-AHPC-PEG ₂ -CO ₂ H
901519	(S,R,S)-AHPC-PEG ₃ -CO ₂ H
901856	(S,R,S)-AHPC-PEG ₄ -CO ₂ H
901858	(S,R,S)-AHPC-PEG ₅ -CO ₂ H
901859	(S,R,S)-AHPC-PEG ₆ -CO ₂ H

カタログ番号	Products for VHL
901493	(S,R,S)-AHPC-PEG ₁ -NH ₂ hydrochloride
901488	(S,R,S)-AHPC-PEG ₂ -NH ₂ hydrochloride
901511	(S,R,S)-AHPC-PEG ₃ -NH ₂ hydrochloride
901848	(S,R,S)-AHPC-PEG ₄ -NH ₂ hydrochloride
901850	(S,R,S)-AHPC-PEG ₅ -NH ₂ hydrochloride
901860	(S,R,S)-AHPC-PEG ₆ -NH ₂ hydrochloride
901503	(S,R,S)-AHPC-PEG ₁ -Alkyne
901517	(S,R,S)-AHPC-PEG ₂ -Alkyne
901533	(S,R,S)-AHPC-PEG ₃ -Alkyne
901851	(S,R,S)-AHPC-PEG ₄ -Alkyne
901855	(S,R,S)-AHPC-PEG ₅ -Alkyne
901873	(S,R,S)-AHPC-PEG ₆ -Alkyne

論文掲載の試薬を ご紹介

PROFESSOR PRODUCT PORTAL



世界のトップ研究者とのパートナーシップにより製品化した最新試薬は、
Professor Product Portal でご覧いただけます。論文掲載の試薬を試すチャンスです！

Aldrich.com/prof-prod-portal

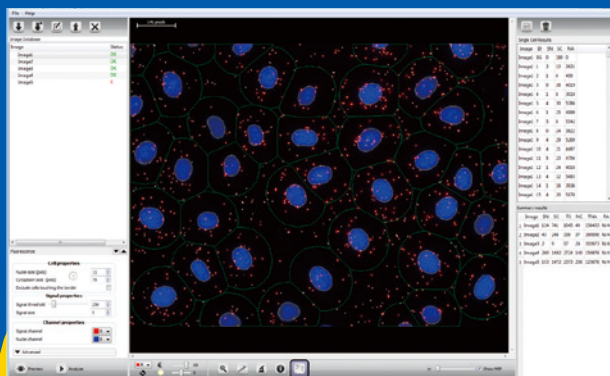
細胞内タンパク質の
高感度・定量検出に最適!

Duolink™ PLA (Proximity Ligation Assay)

高感度

定量

- PLA (近接ライゲーションアッセイ) によりシグナルを1,000倍に増幅可能
- わずか1分子のタンパク質でも検出対象とすることが可能
- 検出は蛍光色素、HRPによる染色を選択可能
- 画像解析ソフトにより細胞内タンパク質の定量が可能



簡易プロトコルや
ユーザーアプリケーションはこちら!

www.sigma-aldrich.com/duolink-jp

バルクのお問い合わせは
シグマ アルドリッチまで
お気軽に!



シグマ アルドリッチの バルクサービスが 選ばれる3つのポイント

- 原料、試験研究用どちらも対応いたします
- お客様の使用目的に適した品質レベルの製品をご提案します
- カタログ容量の20倍を超える大容量をリーズナブルな価格でご提供します

下記アドレスへお気軽にお問い合わせください

バルク専用メールアドレス:
mj_bulk@merckgroup.com

お問い合わせの際は下記を記載いただけますとスムーズです

- 用途 (原料用、研究用)
- カタログ番号
- 数量
- ご希望の納期
- ご予算

PROTAC® is a registered trademark of Arvinas Operations, Inc.



メルク公式アカウント
友だち追加は
コチラ



サイエンス系
お役立ちメディア
M-hub



かんたんカタログ検索
カタログ
ファインダー



メルク ライフサイエンス公式 Facebook ページ
メルク ライフサイエンス - Merck で検索



メルク ライフサイエンス公式 Twitter アカウント
メルク ライフサイエンス - Merck で検索



メルク ライフサイエンス - メールニュース
www.merckmillipore.jp/wm

本紙記載の製品は試験・研究用です。ヒト、動物への治療、もしくは診断目的として使用しないようご注意ください。掲載価格は希望販売価格(税別)です。実際の価格は弊社製品取扱販売店へご確認ください。なお、品目、製品情報、価格等は予告なく変更される場合がございます。予めご了承ください。記載内容は2020年3月時点の情報です。Merck, the vibrant M, and Sigma-Aldrich are trademarks of Merck KGaA, Darmstadt, Germany or its affiliates. All other trademarks are the property of their respective owners. Detailed information on trademarks is available via publicly accessible resources. ©2020 Merck KGaA, Darmstadt, Germany. All rights reserved.

シグマ アルドリッチ ジャパン リサーチ事業部

〒153-8927 東京都目黒区下目黒 1-8-1 アルコタワー 5F

製品の最新情報はコチラ www.sigma-aldrich.com/japan

製品に関するお問い合わせは、テクニカルサービスへ

E-mail: jpts@merckgroup.com Tel: 03-6756-8245

在庫照会・ご注文に関するお問い合わせは、カスタマーサービスへ

E-mail: sialjpcs@merckgroup.com Tel: 03-6756-8275 Fax: 03-6756-8301

シグマ アルドリッチ ジャパン合同会社はメルクのグループ会社です。

CHM030B-2006-0.5K-E