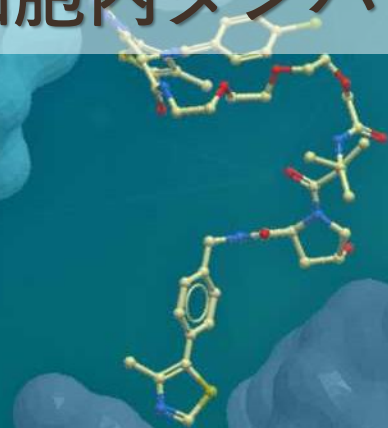


# 低分子化合物による細胞内タンパク質発現調節

## - 細胞内タンパク質分解システムについて -



Targeted Protein Degradation  
(Degraders/PROTACs)

## PROTAC技術/製品紹介セミナー



# TODAY's AGENDA

## I .PROTACsとは

- ・ PROTACsとは
- ・ PROTAC s とユビキチンシステム
- ・ その他 標的たんぱく質分解技術紹介

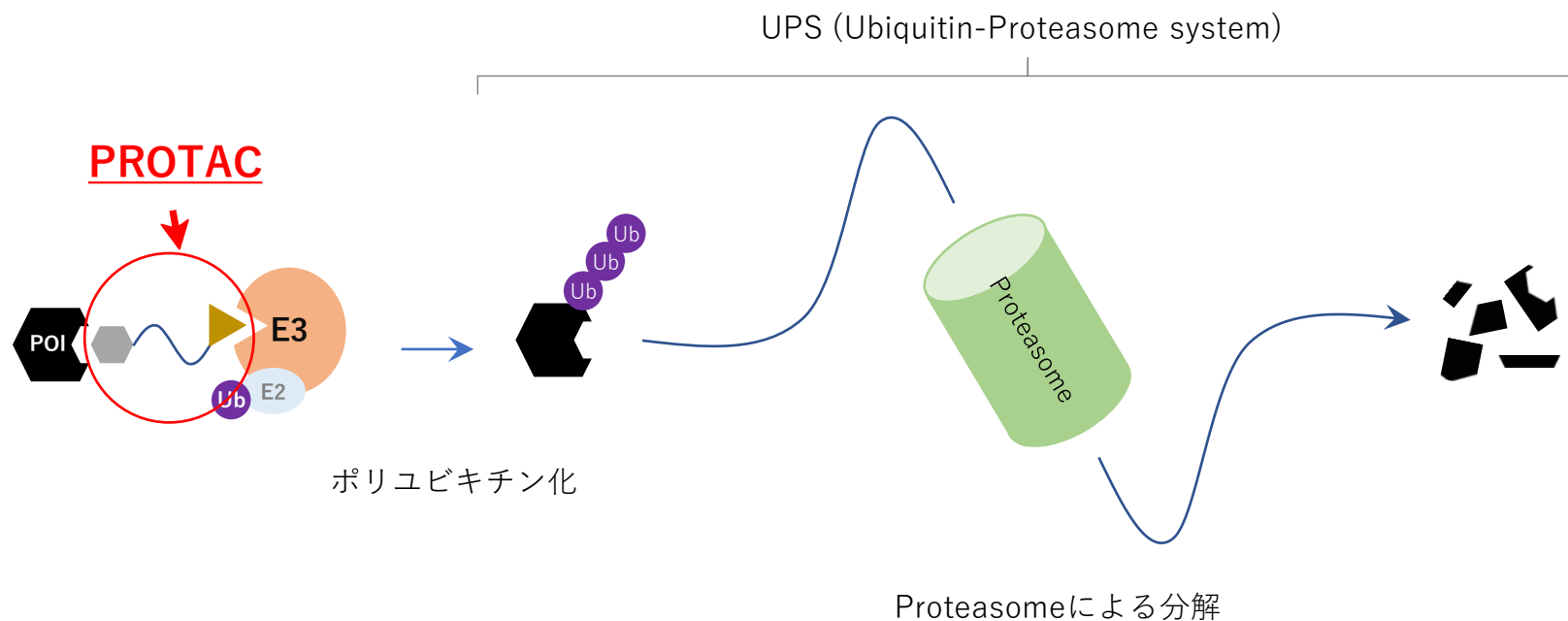
## II .PROTACs 関連研究について

- ・ PROTACs研究について
- ・ TOCRIS PROTACs関連製品紹介
- ・ その他ツールの案内

## PROTACsとは

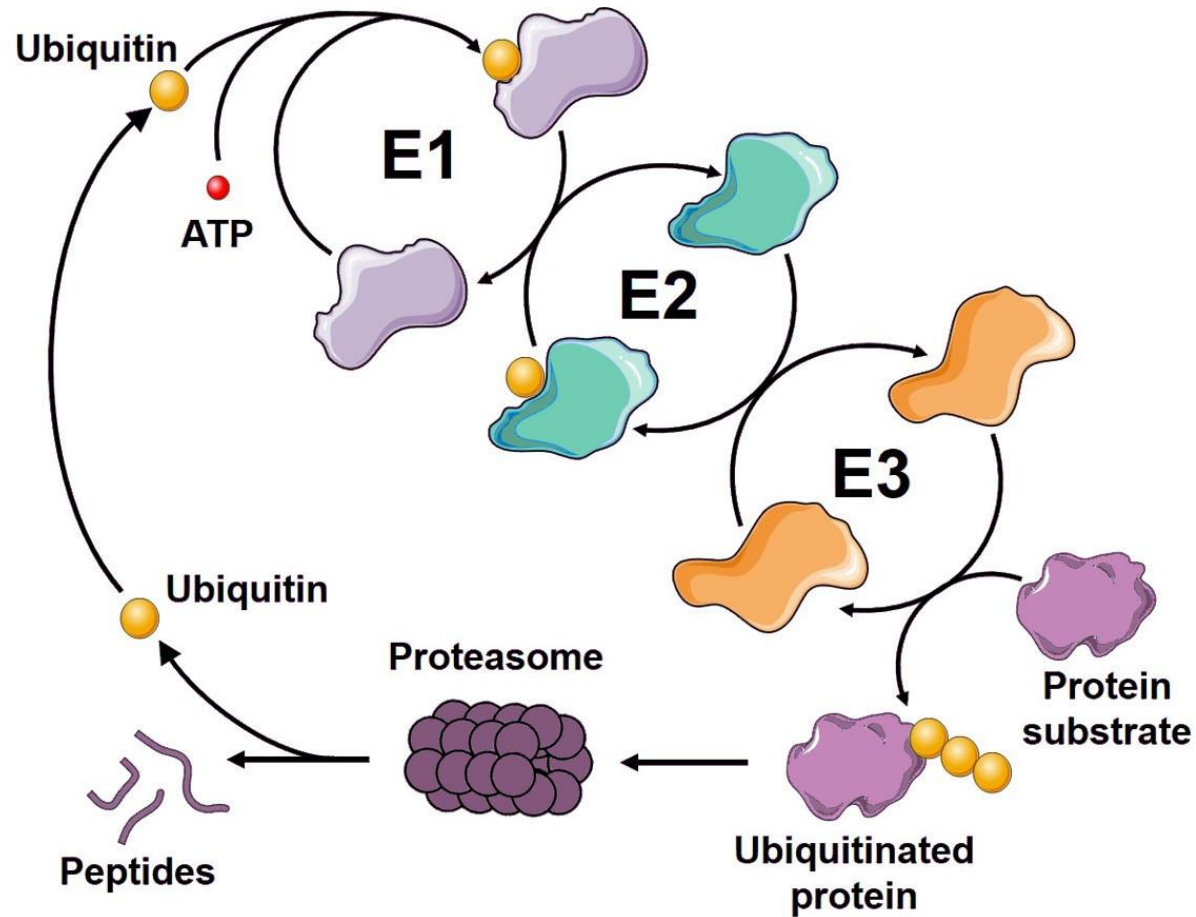
# PROteolysis-TArgeting Chimeras

(標的タンパク質の分解を誘導するキメラ分子)

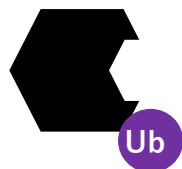


## ■ UPS (Ubiquitin-Proteasome system)について

細胞内のタンパク質を除去するシステム

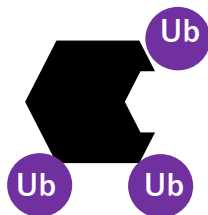


## ■ ユビキチンによる様々な制御

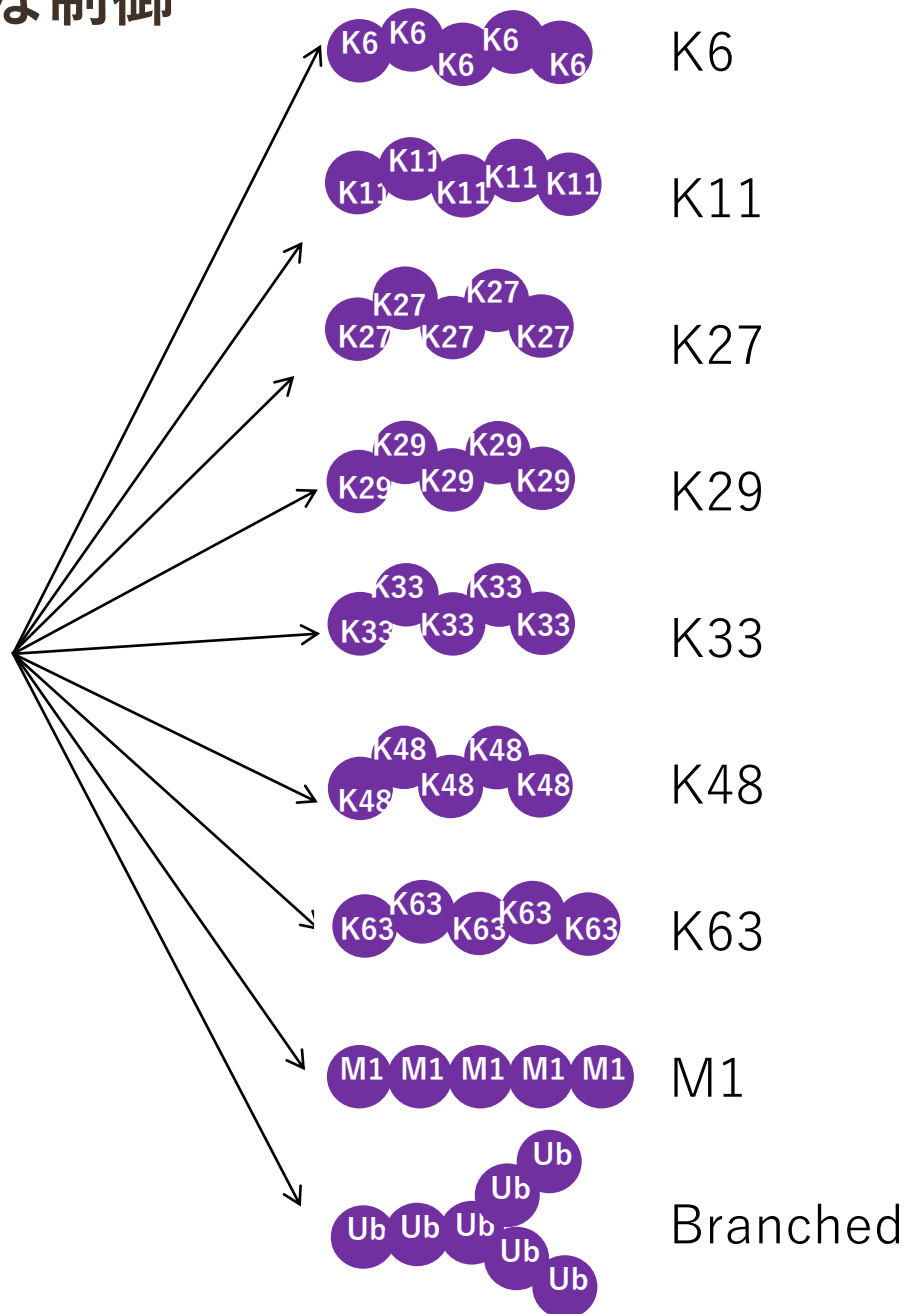


モノユビキチン化

### ポリユビキチン化

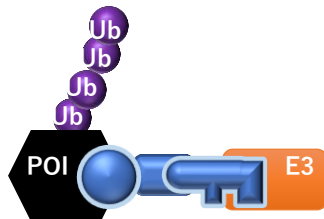


マルチユビキチン化



# ■ プロテインノックダウンに用いられる化合物

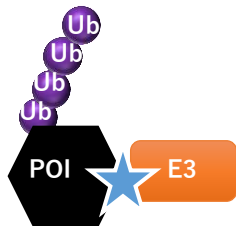
開発されているTPD(Targeted Protein Degradation)技術



## キメラ化合物

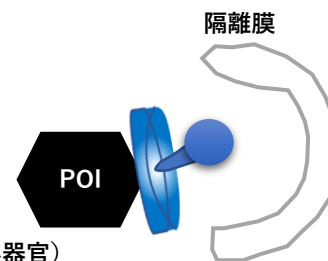
(PROTAC / SNIPER / Degronimid)

- ・ 抗がん剤
- ・ 神経変性疾患治療薬



## E3モジュレーター

- ・ オーキシンドegロン法
- ・ サリドマイド
- ・ インディスラム



## キメラ化合物 (AUTAC)



# PROTAC vs SNIPER vs Degronimid



|            | 主な開発者              | 開発機関（例）                                                    | 主なE3リガーゼ          |
|------------|--------------------|------------------------------------------------------------|-------------------|
| PROTAC     | Craig M. Crews博士   | Yale大学<br>Dundee大学<br>Arvinas社<br>GSK 社                    | VHL複合体<br>CRBN複合体 |
| Degronimid | James Bradner博士    | Harvard大学<br>Novartis社<br>Dana-Farber社<br>C4 therapeutics社 | CRBN複合体<br>VHL複合体 |
| SNIPER*    | 内藤幹彦 先生<br>大岡伸通 先生 | 国立医薬品食品衛生研究所<br>東京大学<br>武田薬品工業<br>第一三共                     | IAPs              |

## ■ PROTACで利用されているE3 Ligand

| E3 ligaseとLigand |                                                   |
|------------------|---------------------------------------------------|
| E3 Adaptor       | Ligand                                            |
| VHL              | VHL peptidomimetics                               |
| CRBN             | IMiDs                                             |
| MDM2             | idasanutlin                                       |
| $\beta$ -TRCP    | phosphorylated peptide                            |
| cIAP             | bestatin esters<br>MV-1<br>LCL161 (SMAC mimetics) |
| RNF4             | CCW-16 (covalent fragment)                        |
| RNF14            | nimbolide (natural product)                       |
| DCAF16           | KB-2 (covalent fragment)                          |





## TPDの特徴

目的 「標的タンパク質の機能を調べたい」

| 手法                                                                                                          | 特徴                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 遺伝子工学的手法                                                                                                    | 標的タンパク質の“遺伝子が標的”                                       |
| <ul style="list-style-type: none"><li>ノックアウト</li><li>siRNA</li><li>コンディショナルKO (Cre-loxP)</li></ul>          | 欠損遺伝子の機能が代償される<br>(Genetic compensation)<br>現象観察まで2～3日 |
| TPD誘導薬                                                                                                      | 発現しているタンパク質が標的                                         |
| <ul style="list-style-type: none"><li>PROTAC®</li><li>SNIPER</li><li>Molecular Glue</li><li>デグロン法</li></ul> | <u>すでに発現している細胞内タンパク質も分解対象</u><br>化学量論的に触媒反応を繰返す        |



# PROTACs技術の有用性

従来の治療技術との比較

|            | 低分子医薬品 | モノクローナル抗体 | siRNA | CRISPR | PROTAC |
|------------|--------|-----------|-------|--------|--------|
| 細胞内標的      | ◎      | ×         | ◎     | ◎      | ◎      |
| 全身性送達      | ◎      | ◎         | ×     | ◎      | ◎      |
| 組織浸透性      | ◎      | △         | △     | ◎      | ◎      |
| 足場タンパクへの作用 | ×      | ◎         | ◎     | ◎      | ◎      |
| 疾患原因タンパク除去 | ×      | ×         | ◎     | ◎      | ◎      |
| 経口投与       | ◎      | ×         | ×     | ×      | ◎      |
| 持続性/選択性    | △      | ◎         | ◎     | ◎      | ◎      |
| 触媒作用       | ×      | ×         | ◎     | ◎      | ◎      |



## TPD市場状況



TPD関連論文発表数は年々増加



主なターゲットは、腫瘍、免疫学、神経科学、感染症



世界の製薬企業が注目

－（例： GSK Bayer Genentech Eisai Pfizer Novartis）



PROTAC®はArvinasの登録商標

－Bio-Techneはライセンス下にて販売



## — PROTACsは何故注目されているのか

これまで主流の医薬品

30%

低分子化合物や抗体医薬で調節可能  
Druggable（創薬可能）

70%

酵素活性のない細胞内タンパク質など  
Undruggable（創薬不可）



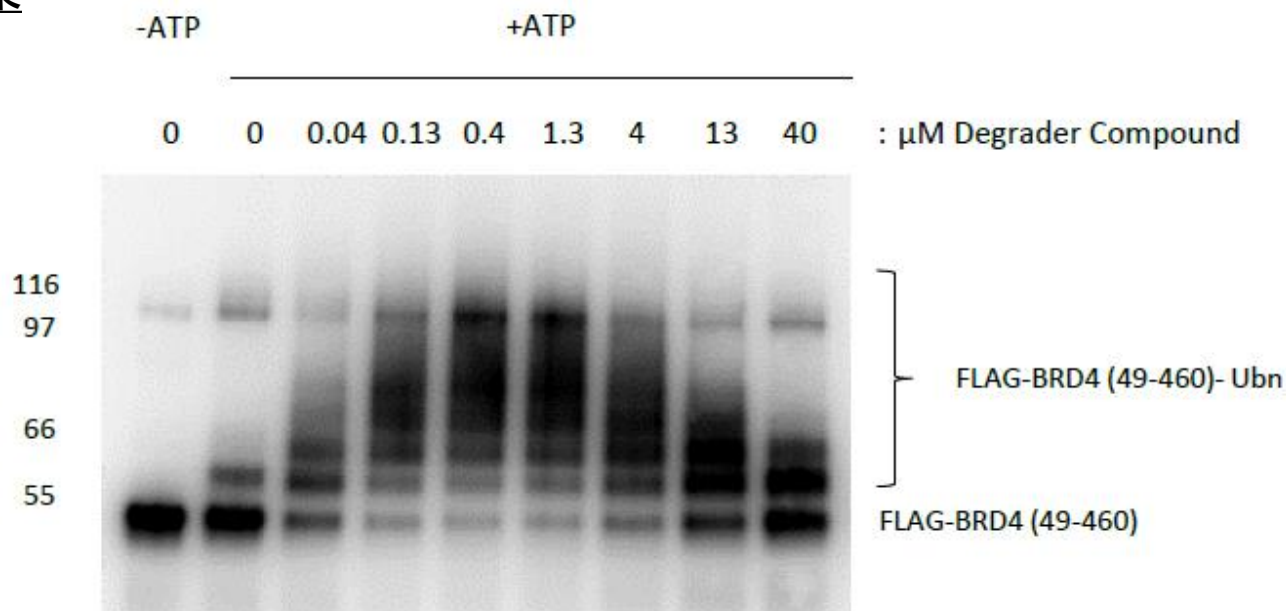
標的タンパク分解で制御可能（Druggable）に？



## ■ PROTACsの問題点

- PROTACに使用できるとわかっているE3リガーゼリガンドの種類が少ない  
(VHL、CRBN、IAPs、MDM2など)
- 生体内での作用、薬物動態、薬物力学など臨床データが少ない
- 抵抗性の発現 → E3側の変異
- オフターゲット効果の可能性
- フック効果がみられる

### フック効果





# TODAY's AGENDA

## I .PROTACsとは

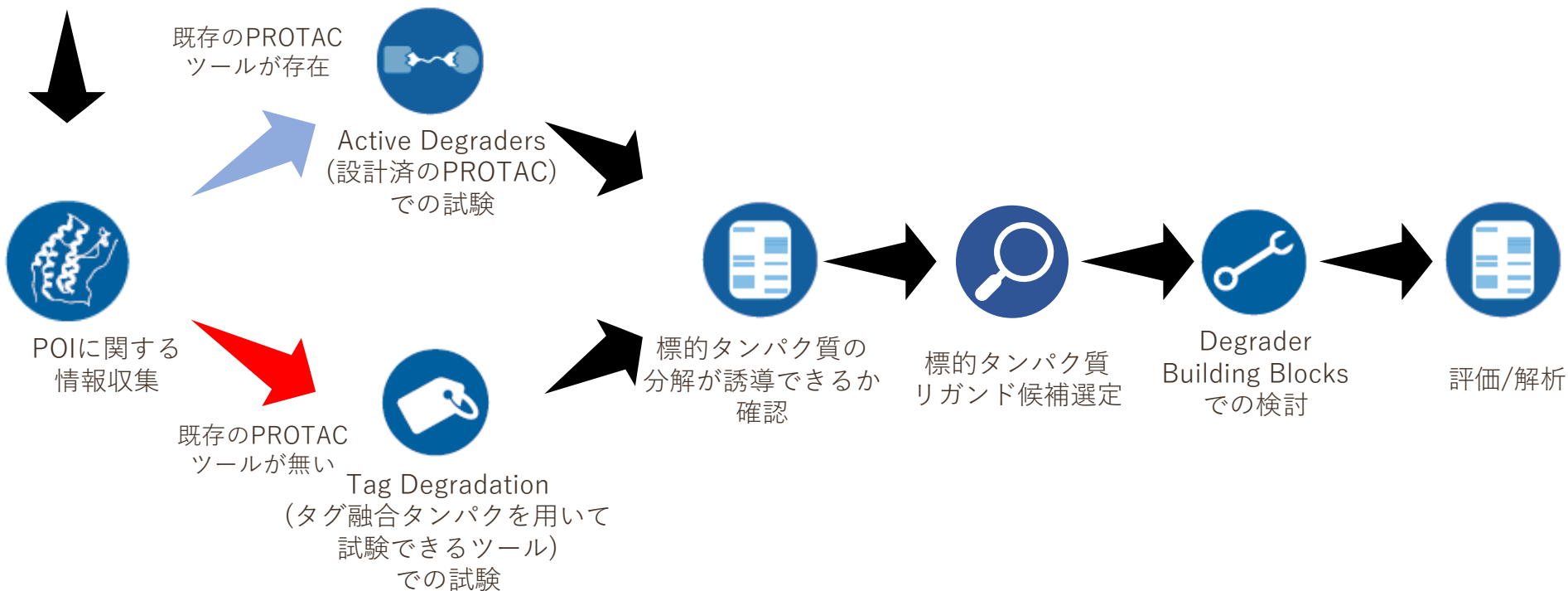
- ・ PROTACsとは
- ・ PROTAC s とユビキチンシステム
- ・ その他 標的たんぱく質分解技術紹介

## II .PROTACs 関連研究について

- ・ PROTACs研究について
- ・ TOCRIS PROTACs関連製品紹介
- ・ その他ツールの案内

# TPD研究の流れ

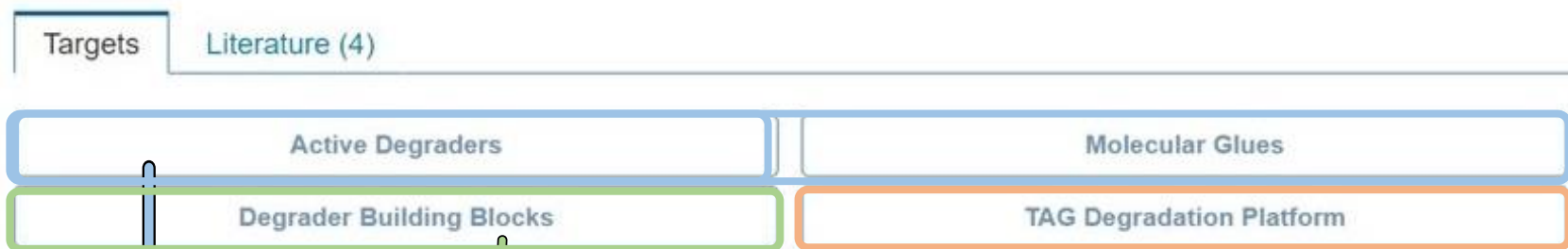
1. 従来の医薬品で対処出来ない
  2. 酵素活性がない
- ⇒ PROTACでのアプローチを検討



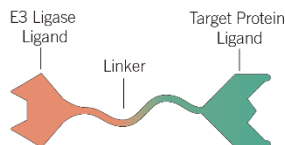
## PROTAC<sup>®</sup> Degraders & Targeted Protein Degradation

[www.tocris.com/PROTACS](http://www.tocris.com/PROTACS)

Targeted Protein Degradation (TPD) refers to the use of heterobifunctional small molecule “degraders” (e.g. PROTAC molecules) to achieve knockdown of target proteins within cells. PROTACs, also known as Active Degraders, consist of binding moieties for an E3 ubiquitin ligase and a target protein joined by a linker. The binding of both moieties results in the formation of a ternary complex between target protein and E3 ligase, leading to polyubiquitination of the target protein, its recognition by the proteasome and subsequent degradation.



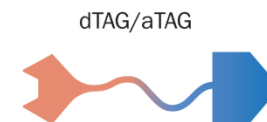
デザイン済みのTPDツール



リガンド/リンカー毎  
個別のツール

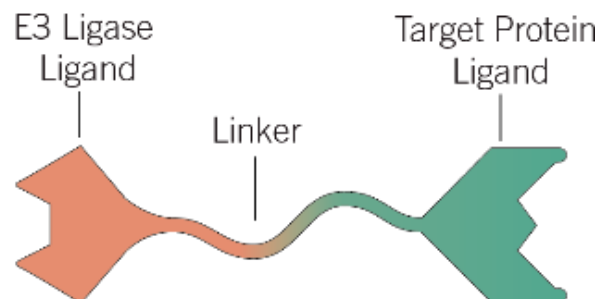


タグシステムを利用した  
TPD検証ツール





# Active Degraders



## Degraders

| Cat. No. | Product Name / Activity                                                                                                                    |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7254     | <a href="#">ARCC 4</a><br>Potent and selective androgen receptor PROTAC®                                                                   |
| 7256     | <a href="#">ARV 771</a> <b>New</b><br>Potent BET bromodomain PROTAC®; also degrades BRD-tagged chimeric antigen receptors (CAR) in T cells |
| 6356     | <a href="#">AT 1</a><br>(+)-JQ1 based PROTAC® with selectivity for BRD4                                                                    |
| 7319     | <a href="#">BRD PHOTAC-I-3</a> <b>New</b><br>Photoswitchable BET bromodomain Degradator (PHOTAC)                                           |
| 6921     | <a href="#">BSJ-03-123</a><br>Selective Cdk6 Degradator (PROTAC®)                                                                          |
| 6938     | <a href="#">BSJ-03-204</a><br>Selective Cdk4/6 Degradator (PROTAC®)                                                                        |
| 6937     | <a href="#">BSJ-04-132</a><br>Selective Cdk4 Degradator (PROTAC®)                                                                          |
| 6416     | <a href="#">CM 11</a><br>Homo-PROTAC for self-degradation of pVHL30                                                                        |
| 7219     | <a href="#">CRBN PROTAC® 14a</a><br>Cereblon Degradator (PROTAC®)                                                                          |

:

## Controls

| Cat. No. | Product Name / Activity                                                                                        |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7255     | <a href="#">ARCC 4 negative control</a><br>Negative control for <a href="#">ARCC 4</a> (Cat. No. 7254)         |
| 6922     | <a href="#">BSJ-Bump</a><br>Negative control for <a href="#">BSJ-03-123</a> (Cat. No. 6921)                    |
| 6155     | <a href="#">cis MZ 1</a><br>Negative Control for <a href="#">MZ 1</a> (Cat. No. 6154)                          |
| 6939     | <a href="#">cis-VZ 185</a><br>Negative control for <a href="#">VZ 185</a> (Cat. No. 6936)                      |
| 7396     | <a href="#">MS 154N</a> <b>New</b><br>Negative control for <a href="#">MS 154</a> (Cat No. 7395)               |
| 7398     | <a href="#">MS 39N</a> <b>New</b><br>Negative control for <a href="#">MS 39</a> (Cat. No. 7397)                |
| 7260     | <a href="#">TBK1 control PROTAC® 4</a><br>Negative control for <a href="#">TBK1 PROTAC® 3i</a> (Cat. No. 7259) |

:

# Active Degradatorのターゲット

| ターゲット                       | 目的タンパク質を潰すことによる効果（一例）                                                                                                         |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BRD4                        | オートファジー促進、 <u>腫瘍の増殖抑制</u> 、アポトーシス促進、 <u>PD-L1減少</u>                                                                           |
| BRD9                        | <u>腫瘍の増殖抑制</u> 、 $\beta$ 細胞回復によるインスリン増加                                                                                       |
| BET1                        | <u>細胞周期進行停止</u> 、アポトーシス促進、 <u>炎症抑制</u>                                                                                        |
| Cdk4/6                      | <u>抗腫瘍作用</u> 、 <u>細胞周期進行停止</u>                                                                                                |
| Cdk4                        | <u>抗腫瘍作用</u> 、 <u>細胞周期進行停止</u>                                                                                                |
| Cdk6                        | <u>抗腫瘍作用</u> 、 <u>細胞周期進行停止</u> 、アポトーシス促進、 <u>乳がんの薬品耐性減少</u>                                                                   |
| CDK9                        | <u>抗腫瘍作用</u> 、 <u>細胞に感染したウイルス増殖の抑制</u> 、幹細胞生存率アップ                                                                             |
| pVHL30                      | HIF-1増殖による虚血性疾患、 <u>腫瘍疾患</u> 、 <u>腫瘍治療抵抗性の増強</u>                                                                              |
| TRIM24 (TIF-1 $\alpha$ )    | オートファジー促進、 <u>炎症促進</u>                                                                                                        |
| Multi-Kinase                | <u>抗腫瘍作用</u>                                                                                                                  |
| ALK                         | <u>抗腫瘍作用</u>                                                                                                                  |
| Cereblon                    | （リガンドの種類に応じて基質の認識を変化させる）催奇形性、 <u>抗腫瘍作用</u> の媒介                                                                                |
| BRD7/9                      | <u>腫瘍の増殖抑制</u>                                                                                                                |
| p38 $\alpha$ およびp38 $\beta$ | <u>抗炎症作用</u> 、心不全・心肥大の改善、 <u>ALS治療</u> 、抗アポトーシス、細胞分裂・分化抑制<br><u>COPD</u> 、急性肺障害、 <u>乾癬・天疱瘡</u> 、アテローム性動脈硬化、骨髓異形成症候群、炎症性腸疾患の治療 |
| BTK                         | <u>サイトカインストーム抑制</u> 、 <u>自己免疫疾患治療</u><br><u>慢性リンパ性白血病・非ホジキンリンパ腫・中枢神経系原発リンパ腫の治療</u>                                            |
| EGFR /HER2                  | <u>抗腫瘍作用</u> （特に上皮系がん）、 <u>肺がん・乳がんの治療</u>                                                                                     |
| $\beta$ -catenin            | <u>Wntシグナル経路の遮断</u> 、 <u>上皮系がんの抑制</u><br><u>大腸がん・肝がん・乳がん・胃がん・副腎皮質がん・前立腺がん・肺芽種の治療</u>                                          |

# Active Degrader 使用例

【概要】 CDK9をActive Degrader (THAL SNS 032)でノックダウン

## 【条件】

細胞 : ヒト急性リンパ芽球性白血病 (T細胞) (MOLT-4)

リガンド : THAL SNS 032 (Tocris #6532)

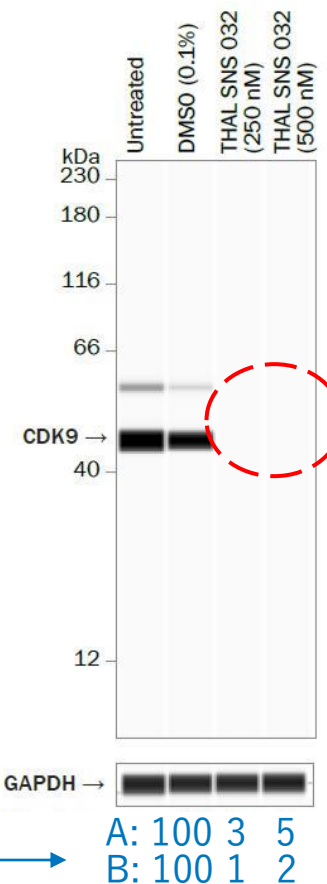
反応時間 : 4時間インキュベート

## 【薬理効果】

抗腫瘍効果

細胞に感染したウイルス増殖の抑制

幹細胞生存率アップ



タンパク質定量結果  
(0.1% DMSOとの比較)

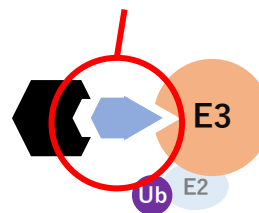
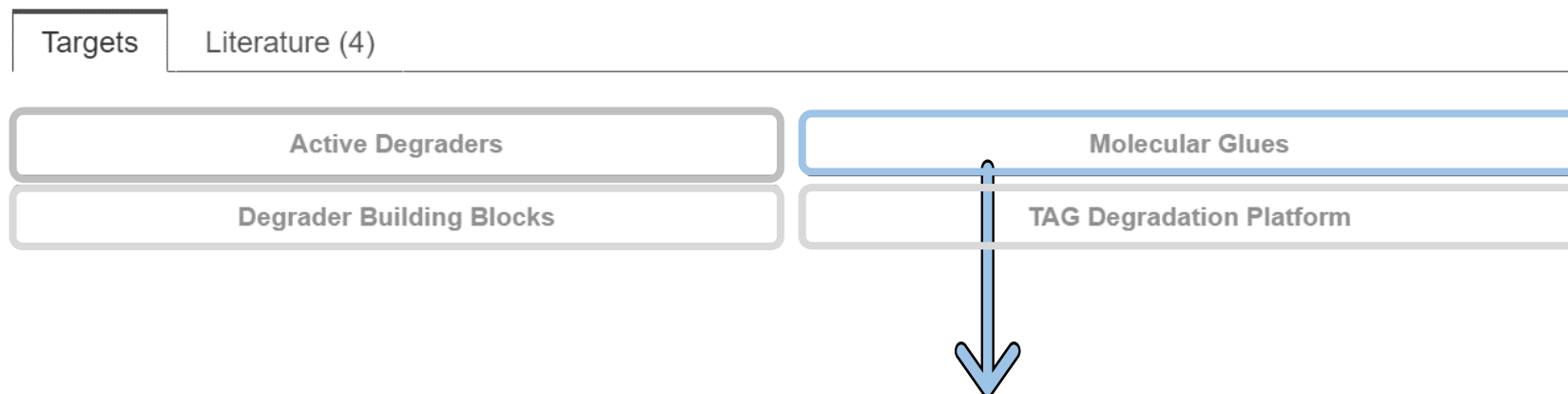
A : GAPDHで補正  
B : 補正なし

A: 100 3 5  
B: 100 1 2

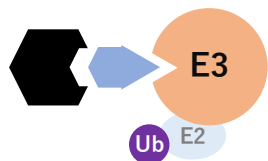
## PROTAC<sup>®</sup> Degraders & Targeted Protein Degradation

[www.tocris.com/PROTACS](http://www.tocris.com/PROTACS)

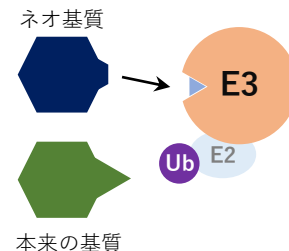
**Targeted Protein Degradation (TPD)** refers to the use of heterobifunctional small molecule "degraders" (e.g. PROTAC molecules) to achieve knockdown of target proteins within cells. PROTACs, also known as Active Degraders, consist of binding moieties for an E3 ubiquitin ligase and a target protein joined by a linker. The binding of both moieties results in the formation of a ternary complex between target protein and E3 ligase, leading to polyubiquitination of the target protein, its recognition by the proteasome and subsequent degradation.



# Molecular Glues



Molecular GlueもActive Degradatorと同じ働き  
違いは1分子だけか、3分子で構成されるか



○ サイズが小さい

■ (経口投与時により良い特性を示す可能性が高い) ■

✕ リガンドの変更などができない

■ (標的タンパクも固定であり、汎用性に欠ける) ■

| Cat. No. | Product Name / Activity      | ターゲット                  | 抑制することによる効果 (一例)              |
|----------|------------------------------|------------------------|-------------------------------|
| 6834     | Auxin                        | (植物成長ホルモン)             |                               |
| 3605     | (R) - CR8                    | cyclin K               | 抗腫瘍効果 、 細胞周期進行停止              |
| 6785     | E7820                        | RBM 39                 | 抗腫瘍効果 、 細胞周期進行停止 、 白血病治療      |
| 6782     | Indisulam                    |                        |                               |
| 6305     | <a href="#">Lenalidomide</a> | CK 1 $\alpha$          | 免疫調整、抗腫瘍効果、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫の治療 |
| 6302     | <a href="#">Pomalidomide</a> | IKZF 1, IKZF 3, SALL 4 |                               |
| 0652     | <a href="#">Thalidomide</a>  | SALL 4                 | 免疫調整 、 抗腫瘍作用 、 多発性骨髄腫の治療      |

## PROTAC<sup>®</sup> Degraders & Targeted Protein Degradation

[www.tocris.com/PROTACS](http://www.tocris.com/PROTACS)

**Targeted Protein Degradation** (TPD) refers to the use of heterobifunctional small molecule "degraders" (e.g. PROTAC molecules) to achieve knockdown of target proteins within cells. PROTACs, also known as Active Degraders, consist of binding moieties for an E3 ubiquitin ligase and a target protein joined by a linker. The binding of both moieties results in the formation of a ternary complex between target protein and E3 ligase, leading to polyubiquitination of the target protein, its recognition by the proteasome and subsequent degradation.

Targets

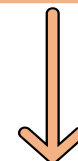
Literature (4)

Active Degraders

Molecular Glues

Degrader Building Blocks

TAG Degradation Platform



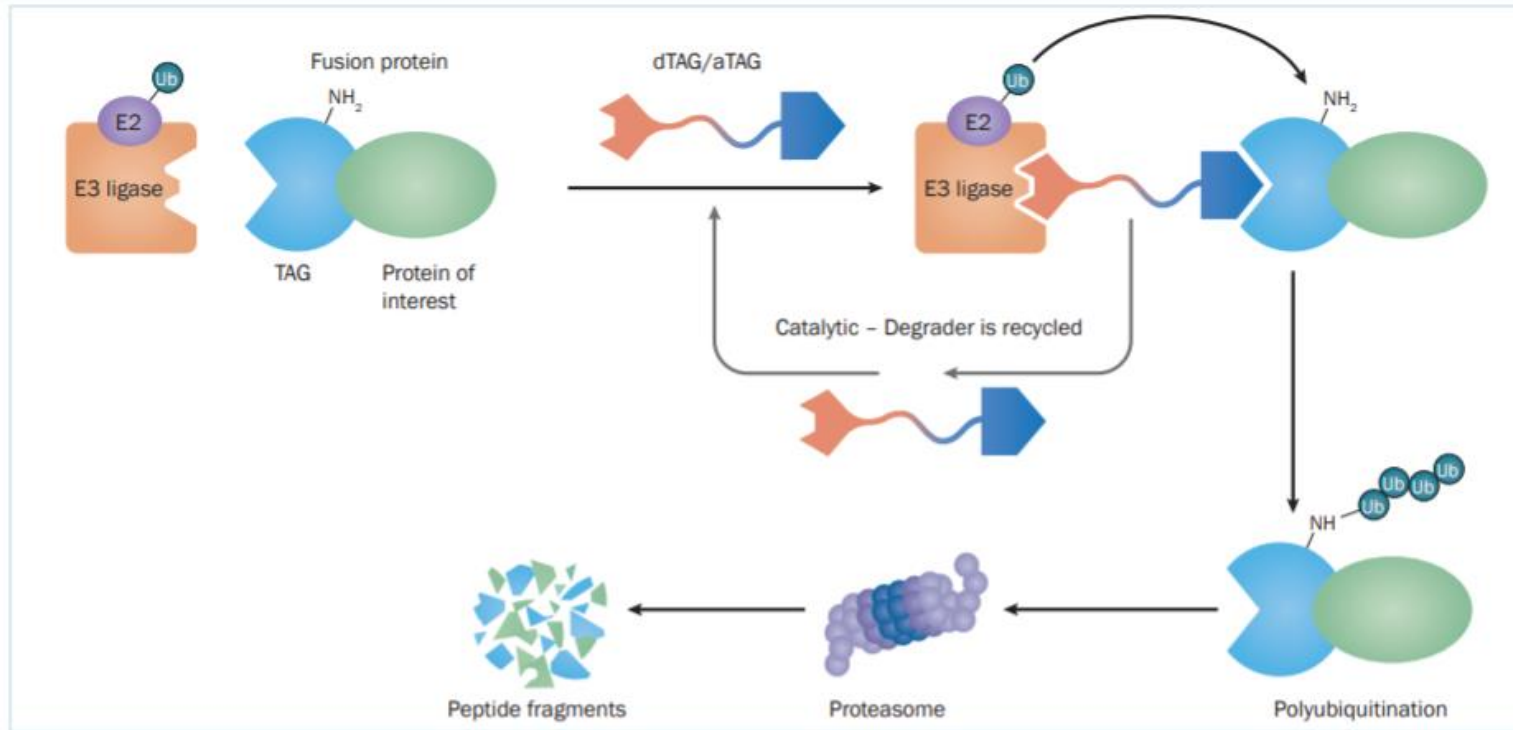
タグシステムを利用した  
TPD検証ツール

dTAG/aTAG



# Tag Degrader

## How Does TAG Degradation Work?



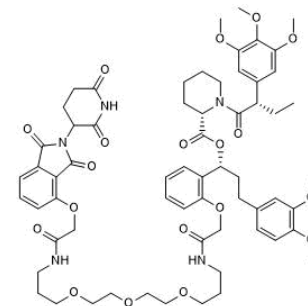
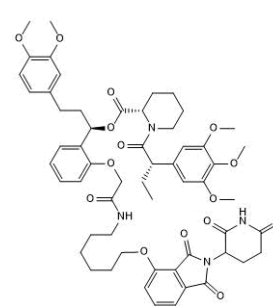
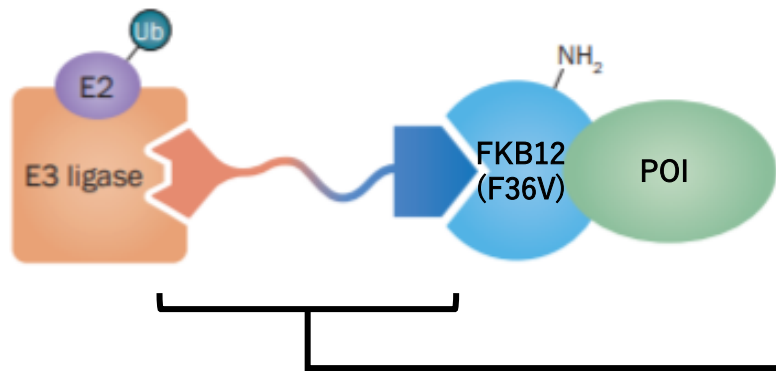
目的タンパク質のリガンドがわからない場合など、遺伝子改変技術で目的タンパク質にタグを融合することで、タグをターゲットとしたデグレーダー(dTAG/aTAG)を用いることが出来るようになる。



# タグシステムを利用したDegrader 『dTAG』

dTAG-13

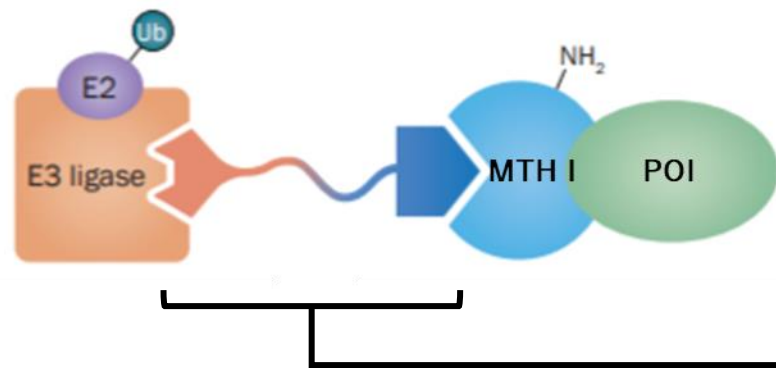
dTAG-7



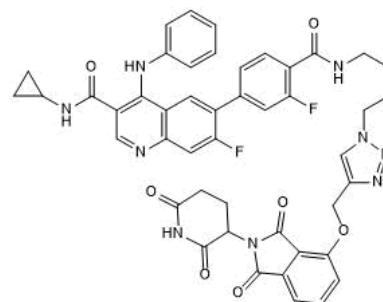
- dTAG -7/13は点変異FKBP12（F36V）と選択的に結合  
野生型FKBP12には反応しない
- 細胞浸透性、*in vitro*/*in vivo*で活性あり
- 目的遺伝子をレンチウイルスベクターにコードされた点変異  
FKBP12(F36V)発現ベクターのN末端かC末端に組込む
- （ウイルスベクターでない場合）CRISPR/cas9でノックインして利用



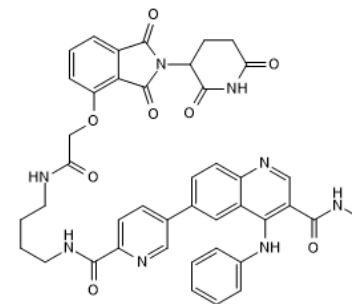
# タグシステムを利用したDegrader 『aTAG』



aTAG4531



aTAG2139



- 遺伝子改変技術  
(ノックイン) **MTH1 遺伝子** (発現) **MTH1融合タンパク質**  
(CRISPR/Cas9を用いたプロトコルはTocris社WEBに掲載)
- MTH1リガンド、リンカー、cereblon結合リガンド (サリドマイド) から構成され、MTH1融合タンパク質と選択的に結合
- 細胞浸透性、*in vitro*/*in vivo*で活性あり

# タグシステムの特長まとめ

|                                           | Dose Tuneability | Efficacy | Reversibility | Kinetics | Selectivity |
|-------------------------------------------|------------------|----------|---------------|----------|-------------|
| TAG Degradation Platform<br>(dTAG / aTAG) | * * *            | * * * *  | * * * *       | * * *    | * * * *     |
| Gene Knockout<br>e.g. CRISPR/Cas9         | *                | * * * *  | *             | *        | * * * *     |
| Gene Knockdown<br>e.g. RNAi               | *                | * * *    | *             | *        | * *         |

- 遺伝子改変やRNAiによる実験と比較し、  
容量依存性反応、効率、可逆性、カインेटィクス、選択性の点で優れている
- Active Degraderと同じく、*in vivo*でも*in vitro*でも利用可能
- 融合タンパク質の発現のみであることから、TPD評価が比較的簡便に可能  
⇒ グラント申請用の初期データ取得、探索的研究段階向き  
⇒ リガンドもDegraderも販売がない場合も、標的タンパクの分解に有用

※ aTAGはTocrisからのみ独占販売



# dTAG使用例

【概要】 dTAG-13を用いて、FKBP12(F36V)タンパク質融合ルシフェラーゼ発現細胞株を移植したマウスにて標的タンパク質の分解を確認した。

## 【条件】

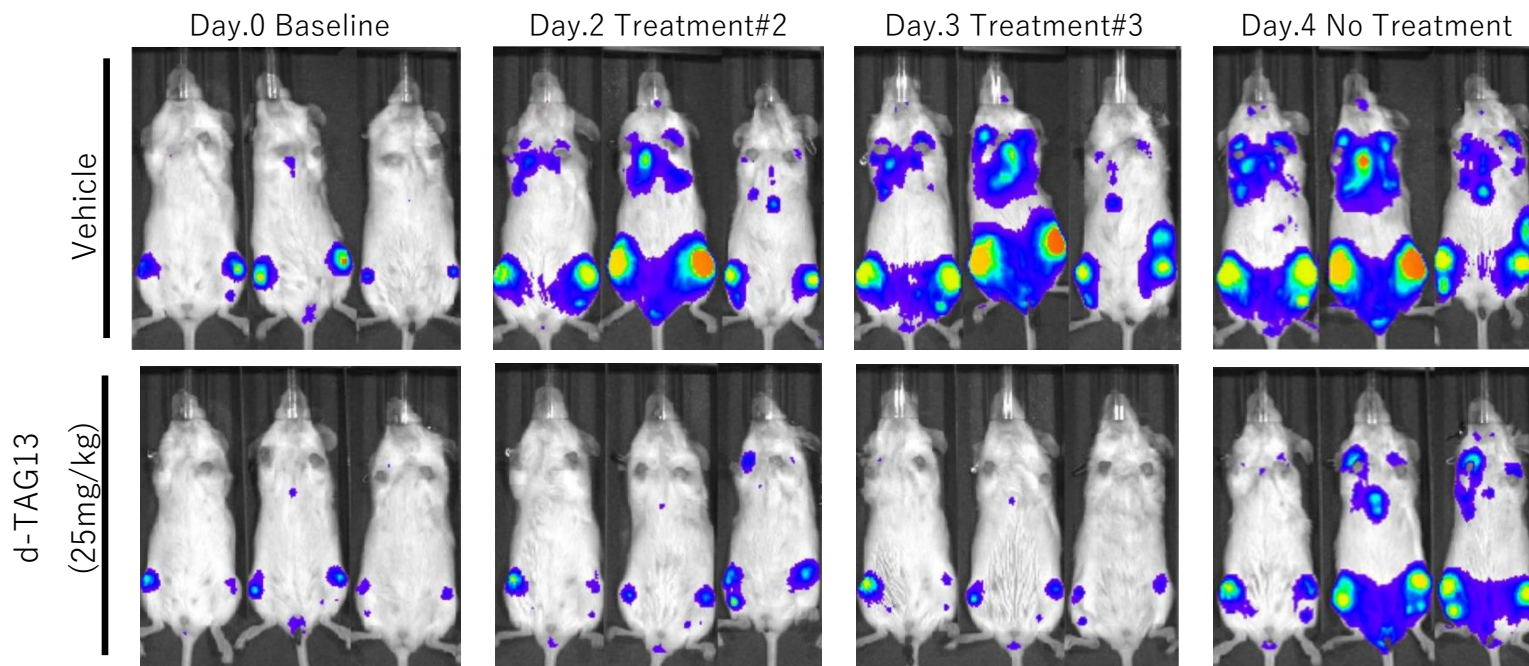
移植細胞 : ヒト白血病細胞株 (MV4;11)

投薬方法 : 腹腔内注射 (IP)

## 【結果】

dTAG-13の投与時：ルシフェラーゼの分解を確認

投与中止時：発現の回復を確認



| Compound | Dose    | Route | T <sub>1/2</sub> (hr) | T <sub>max</sub> (hr) | C <sub>max</sub> (ng/mL) | AUC <sub>last</sub> (hr*ng/mL) | AUC <sub>0-inf</sub> (hr*ng/mL) |
|----------|---------|-------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| dTAG-13  | 1 mg/kg | IP    | 0.986                 | 1.00                  | 220                      | 431                            | 468                             |

Supplementary Table 4 | Summary of pharmacokinetic results from administration of dTAG-13.

Nabet *et al.* (2018) PMID : 29581585 より転載



## PROTAC<sup>®</sup> Degraders & Targeted Protein Degradation

[www.tocris.com/PROTACS](http://www.tocris.com/PROTACS)

**Targeted Protein Degradation (TPD)** refers to the use of heterobifunctional small molecule "degraders" (e.g. PROTAC molecules) to achieve knockdown of target proteins within cells. PROTACs, also known as Active Degraders, consist of binding moieties for an E3 ubiquitin ligase and a target protein joined by a linker. The binding of both moieties results in the formation of a ternary complex between target protein and E3 ligase, leading to polyubiquitination of the target protein, its recognition by the proteasome and subsequent degradation.

Targets

Literature (4)

Active Degraders

Molecular Glues

Degrader Building Blocks

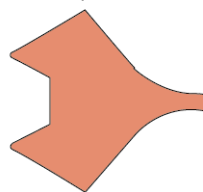
TAG Degradation Platform

リガンド/リンカー毎  
個別のツール



# Building Blocks : リガンド

E3 Ligase  
Ligand



## Functionalized E3 Ligase Ligands

Products Literature (1)

### Building Blocks

| Cat. No. | Product Name / Activity                                                                                                  |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6471     | <a href="#">A 410099.1, amine</a><br>Functionalized IAP ligand for PROTACs                                               |
| 7178     | <a href="#">LCL 161, phenol</a><br>Functionalized IAP ligand for PROTACs                                                 |
| 7328     | <a href="#">Photo-lenalidomide-acid</a> <span>New</span><br>Functionalized photoswitchable cereblon ligand for Degradors |
| 6466     | <a href="#">TC E3 5031</a><br>Carboxylic acid-functionalized Thalidomide; cereblon ligand for PROTACs                    |
| 6628     | <a href="#">TC E3 5032</a><br>Precursor to Pomalidomide-based PROTACs                                                    |
| 6685     | <a href="#">Thalidomide, propargyl</a><br>Alkyne-functionalized Thalidomide; 'click' cereblon ligand for PROTACs         |
| 6462     | <a href="#">VH 032, amine</a><br>Functionalized VHL ligand for PROTACs                                                   |

Target Protein  
Ligand



## Functionalized Warhead Ligands

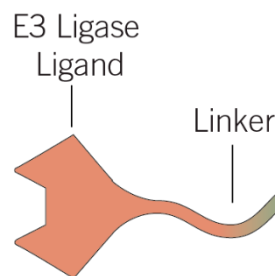
Products Literature (3)

### Building Blocks

| Cat. No. | Product Name / Activity                                                                                                        |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6588     | <a href="#">(+)-JQ1 carboxylic acid</a><br>Carboxylic acid-functionalized BET bromodomain inhibitor; target ligand for PROTACs |
| 6589     | <a href="#">(+)-JQ1 PA</a><br>Functionalized BET bromodomain inhibitor; 'click' target ligand for PROTACs                      |



# Building Blocks：リンカー付きリガンド



## IAP Targeting Ligands Plus Linkers

| Cat. No. | Product Name                   | Structure | E3 Ligase Exit Vector | Linker Type | Number of Units | Conjugation Functionality |
|----------|--------------------------------|-----------|-----------------------|-------------|-----------------|---------------------------|
| 6474     | A 410099.1 amide-alkylC4-amine |           |                       | Amide-Alkyl | 4               | Amine                     |
| 6473     | A 410099.1 amide-PEG2-amine    |           |                       | Amide-PEG   | 2               | Amine                     |
| 6472     | A 410099.1 amide-PEG3-amine    |           |                       | Amide-PEG   | 3               | Amine                     |
| 7220     | A 410099.1 amide-PEG4-amine    |           |                       | Amide-PEG   | 4               | Amine                     |

## VHL Targeting Ligands Plus Linkers

| Cat. No. | Product Name               | Structure | E3 Ligase Exit Vector | Linker Type | Number of Units | Conjugation Functionality |
|----------|----------------------------|-----------|-----------------------|-------------|-----------------|---------------------------|
| 7106     | VH 032 amide-alkylC2-acid  |           |                       | Alkyl       | 2               | Carboxylic Acid           |
| 6852     | VH 032 amide-alkylC2-amine |           |                       | Alkyl       | 2               | Amine                     |
| 7216     | VH 032 amide-alkylC3-acid  |           |                       | Alkyl       | 3               | Acid                      |

## Cereblon Targeting Ligands Plus Linkers

| Cat. No. | Product Name                  | Structure | E3 Ligase Exit Vector | Linker Type | Number of Units | Conjugation Functionality |
|----------|-------------------------------|-----------|-----------------------|-------------|-----------------|---------------------------|
| 7075     | Lenalidomide 4'-PEG1-amine    |           | -                     | PEG         | 2               | Amine                     |
| 7093     | Lenalidomide 4'-PEG2-amine    |           | -                     | PEG         | 2               | Amine                     |
| 7076     | Lenalidomide 4'-PEG3-amine    |           | -                     | PEG         | 3               | Amine                     |
| 6851     | Pomalidomide 4'-alkylC2-amine |           | -                     | Alkyl       | 2               | Amine                     |
| 7096     | Pomalidomide 4'-alkylC3-acid  |           | -                     | Alkyl       | 3               | Carboxylic Acid           |



# セミカスタムサービス

## できること

- ✓ 適切なBuilding Blocks のアドバイス
- ✓ 組換えE3 Ligaseタンパク質の作成
- ✓ a/dTAGノックイン細胞作成
- ✓ Degrader のデザイン合成をサポート  
(TOCRISとの期間契約)

## できないこと

- ✕ リガンドをゼロから設計すること  
※アイディアがある場合、アドバイスは可
- ✕ Degraderがきちんと作用する保証  
※作用するかは事前検討/予備実験を実施ください

カスタムプロジェクトは時間・費用がかかります！

- 設計したPROTACsは吸収、細胞内に到達作用しなければなりません
- そのためにも化学反応論/薬物動態の予備知識が必要になります  
⇒ 共同研究などケミカルにも精通している研究者との実施を推奨します
- ある程度の知識がある場合、Building Blocksに関しては、メーカーがサポートすることも可能です



# セミカスタムサービス

+ ☒ 1. E3 Ligand + exit vector - select one from the list

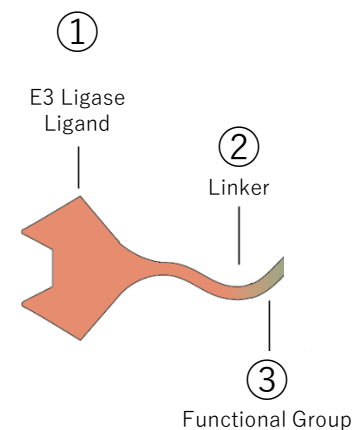
+ ☒ 2. Linker - select as many Linkers as you would like from the list

+ ☒ 3. Functional Group (reactive handle on Linker for onward chemistry) - select one from the list

+ 4. Quantity Required

☒

+ 5. Review Structures





# 参考：PROTAC設計ウェビナー

YouTube JP Search

**biotechne®**

**TACKLING TARGETED PROTEIN DEGRADATION  
WORKFLOW SOLUTIONS FOR PROTAC® DEGRADER  
DEVELOPMENT PROGRAMS**

Hannah Maple, PhD  
7<sup>th</sup> December 2020

0:00 / 44:11 PROTAC® is a registered trademark of Arvinas Operations, Inc., and is used under license.

Tackling Targeted Protein Degradation – Workflow Solutions for PROTAC® Degradation Development Programs

Unlisted

64 views • Dec 19, 2020

0 0 SHARE SAVE ...

