

# Molecular Glue Modeling Tool: 分子糊開発用アプリケーション

Molecular Glue Modeling Tool は、分子糊の開発を支援する MOE のカスタムアプリケーションであり、2つのアプローチにより分子糊を介した三元複合体構造のモデリングを容易に行うことができます。本アプリケーションは、MOE のさまざまなアドオンプログラムを共有するためのウェブサイトである SVL Exchange で公開されており、MOE のユーザーであれば無償で利用できます。本稿では、Molecular Glue Modeling Tool について紹介します。

## ■ 分子糊とは

分子糊 (Molecular Glue) は、2つのタンパク質と複合体 (三元複合体) を形成することでタンパク質-タンパク質間相互作用を誘発・安定化する分子です (図 1)。

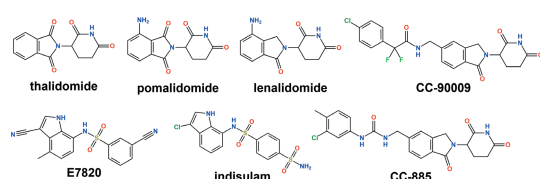


図 1. 分子糊の例

分子糊の中には、特定のタンパク質 (ネオ基質) とタンパク質分解系に関連するタンパク質との相互作用を誘発し、ネオ基質の分解を引き起こす、標的タンパク質分解誘導薬として機能するものもあります。標的タンパク質分解誘導薬としては、PROTAC や SNIPER に代表されるタンパク質分解誘導キメラ分子が有名ですが、分子糊は分子サイズが従来の低分子薬と同等であり、ドラッグライクネスの観点ではタンパク質分解誘導キメラ分子よりも好ましい物性を有しています。

## ■ Molecular Glue Modeling Tool

Molecular Glue Modeling Tool は、分子糊を介した三元複合体構造のモデリングを行う MOE のカスタムアプリケーションです。入力として指定する 2つのタンパク質と分子糊の構造の他に、分子糊の結合サイトや結合ポーズが実験で明らかとなっていれば、それらも計算条件として指定できます。モデリング計算は MOE/smp による分散処理に対応しています。また、計算パネルから MOE/batch での計算のためのバッチファイルの生成もできるので、ライセンスの消費数の少ない MOE/batch で計算を分散処理することでライセンスを効率的に活用できます。

Molecular Glue Modeling Tool では、次に示す 2つのアプローチによる三元複合体構造のモデリングが可能です。

### ■ アプローチ 1: タンパク質-タンパク質複合体と分子糊のドッキング

「ある分子が 2つのタンパク質と三元複合体を形成する可能性を示唆しているが、その複合体はどのような構造をしているか」といった三元複合体構造についての情報が少ないシナリオを想定したアプローチです。

このアプローチでは、まず、タンパク質-タンパク質ドッキングにより 2つのタンパク質のドッキングポーズを生成します。この時、分子糊の結合サイトが指定されていれば、そのサイトをドッキングサイトに指定してドッキング計算が行われます。次に、すべてのドッキン

グポーズの界面に対してサイト探索ツールにより分子糊の結合サイトを検出します。そして、検出したサイトに分子糊をドッキングすることで三元複合体構造を構築します。

### ■ アプローチ 2: 2つのタンパク質-分子糊フラグメントの組み合わせ

「分子糊を介した三元複合体構造を既に得ているが、この分子の活性を向上させるにはどうすればよいか」や、「分子糊をどのように改変すれば別の (類似) タンパク質が結合するようになるか」といった三元複合体構造についての情報をいくつか有しているシナリオを想定したアプローチです。

このアプローチでは、分子糊を「リンカーを持たないタンパク質分解誘導キメラ分子」と見做し、Bifunctional Degradator Modeling Tools (旧称: PROTAC Modeling Tools)<sup>1,2)</sup> の技術を応用して、以下に示すステップで三元複合体構造のモデリングを行います。Bifunctional Degradator Modeling Tools については、MOLSIS ニュースレター第 12 号および第 21 号の記事をご参照ください。

1. 分子糊フラグメント (分子糊を単結合で切断した構造) の生成
2. 2つのタンパク質-分子糊フラグメント複合体構造の構築
3. タンパク質-タンパク質ドッキングによる 2つのタンパク質-分子糊フラグメント複合体のドッキングポーズの生成
4. 分子糊の配座サンプリング
5. ドッキングポーズと分子糊の配座を組み合わせることによる三元複合体構造の構築
6. 構築した三元複合体構造のクラスタリング

ステップ 1 の分子糊フラグメントは、自動または手動で生成できます。自動で生成する場合、分子糊を最も均等に分割できる単結合で切断します。手動で生成する場合、図 2 に示す専用のパネルを使用して分子糊をどの単結合で切断するか、また、各フラグメントをどのタンパク質に割り当てるかを設定できます。

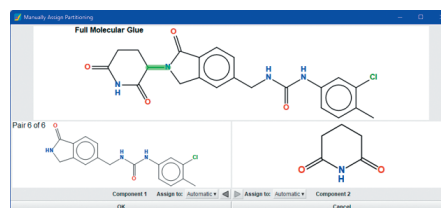


図 2. 分子糊フラグメントを手動で生成するためのパネル。分子糊を切断する単結合が緑色でハイライトされている。

ステップ2のタンパク質-分子糊フラグメント複合体は、ドッキング計算により自動的に構築されます。ステップ1で分子糊フラグメントをどのタンパク質に割り当てることが指定されていれば、そのタンパク質-分子糊フラグメントの組合せが採用されます。指定されていない場合、すべての組合せでドッキング計算を行い、スコアの最も良い組合せが採用されます。スコアにはドッキングスコアに加えて分子糊フラグメントの連結点の溶媒露出度も考慮されます。また、構築する複合体の数も指定することもでき、さまざまなパターンの複合体を用いたモデリング計算を一度に行うことができます。

なお、タンパク質-分子糊フラグメント複合体構造が既に得られている場合、計算条件として分子糊の結合サイトや結合ポーズを指定することで、その複合体構造をそのままモデリング計算に使用することもできます。

ステップ3以降は、Bifunctional Degradation Modeling Toolsの手法4Bと同じ方法で三元複合体構造のモデリングを行います。

## ■ モデリング手法の検証結果

PDB (Protein Data Bank) から分子糊を介した三元複合体のX線結晶構造 (32件) を検証用のデータセットとして収集し、アプローチ1あるいはアプローチ2によりモデリングを行いました。そして、得られた三元複合体モデルの中に結晶構造に近いモデルが含まれるかを評価しました。ここでは、三元複合体モデルと結晶構造を一方のタンパク質構造で重ね合わせた時の「他方のタンパク質のC $\alpha$  RMSDが10 Å以下」かつ「分子糊の重原子のRMSDが10 Å以下」であるモデルを「結晶構造に近いモデル」と定義しています。

アプローチ1では、タンパク質のドッキングスコアあるいは分子糊のドッキングスコアが最良のモデルを選択し、そのモデルが結晶構造に近いモデルであるかを評価しました。その結果、大きい方のタンパク質あるいは両方のタンパク質の結合サイトを指定してモデリング計算を行い、タンパク質のドッキングスコアが最良のものを選択した場合に結晶構造に近いモデルが多く得られました (表1)。

表1. アプローチ1により結晶構造に近いモデルが得られたデータセットの件数

|                       | 結合サイトの指定なし | 大きい方のタンパク質の結合サイトを指定 | 小さい方のタンパク質の結合サイトを指定 | 両方のタンパク質の結合サイトを指定 |
|-----------------------|------------|---------------------|---------------------|-------------------|
| タンパク質のドッキングスコアが最良のモデル | 6          | 8                   | 5                   | 8                 |
| 分子糊のドッキングスコアが最良のモデル   | 3          | 2                   | 2                   | 3                 |

データセットの中にはセレブロンを含む三元複合体が8件含まれていましたが、残念ながら、それらすべてについて結晶構造に近いモデルは得られませんでした。

アプローチ2では、最大のクラスターに含まれるモデルのうち、結晶構造に近いモデルの割合をヒット率として評価しました。その結果、結晶構造に近いモデルが得られたデータセットの件数は、アプローチ1と比較して増加しており、セレブロンを含むものでも結晶構造に近いモデルが得られました (図3)。また、モデリング計

算に多くの実験情報を含めることでヒット率が向上する傾向があることが分かりました。

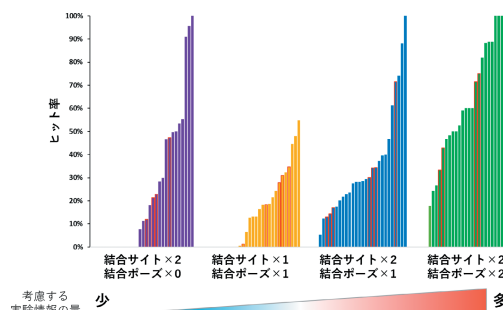


図3. アプローチ2のモデリング結果。赤枠はセレブロンを含む複合体の結果。見やすさのため、ヒット率の順に並べている。

## ■ プログラムの入手方法

Molecular Glue Modeling Tool は、SVL Exchange (<https://svl.chemcomp.com/>) で公開されており、以下の手順により入手できます。

1. サイト内の「Protein Degradation Modeling Tools in MOE」のリンク (図4) から.svlxファイル (Protein Degradation.svlx) をダウンロードする。

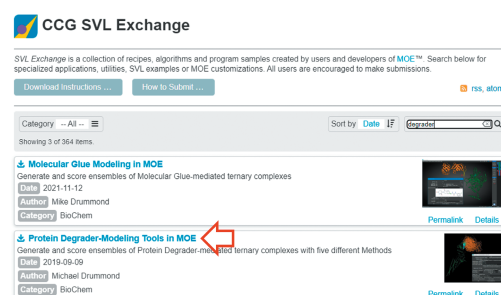


図4. SVL Exchange の「Protein Degradation Modeling Tools in MOE」のリンク (赤矢印)

2. MOEを起動してダウンロードした.svlxファイルを開き、デスクトップ上に操作手順書をダウンロードする。
3. 操作手順書に記載されたダウンロードリンクからプログラムを入手する。

入手したプログラムにはBifunctional Degradation Modeling Toolsも同梱されています。SVL Exchangeには他にも便利なアドオンプログラムが公開されており、それらは同様の手順で入手できます。

- 1) Drummond, M. L.; Williams, C. I. *J. Chem. Inf. Model.* **2019**, 59 (4), 1634–1644.
- 2) Drummond, M. L.; et al. *J. Chem. Inf. Model.* **2020**, 60 (10), 5234–5254.