

PROTAC 開発用アプリケーション

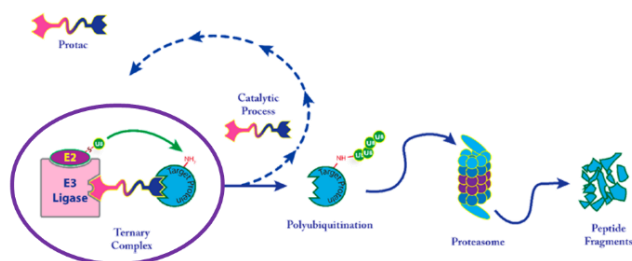
# PROTAC Modeling Tools

PROTAC Modeling Tools\*1 は、PROTAC (Proteolysis-Targeting Chimera) の開発を支援するための MOE のカスタムアプリケーションです。PROTAC を介した三元複合体 (標的タンパク質-PROTAC-E3 リガーゼ) 構造の予測とモデリングを容易に行えます。タンパク質間の衝突や接触を表すスコアにより適切なモデルを選別できます。PROTAC Modeling Tools は保守契約中であれば無償で入手でき、また、アプリケーションの使用にトークンを追加する必要はありません。

## PROTAC について

PROTAC は、細胞のユビキチン・プロテアソーム系 (UPS) を利用して標的タンパク質を分解する低分子化合物です。PROTAC が標的タンパク質とユビキチン化を行う E3 リガーゼと三元複合体を形成することにより、標的タンパク質はユビキチン化され、UPS により分解・除去されます。

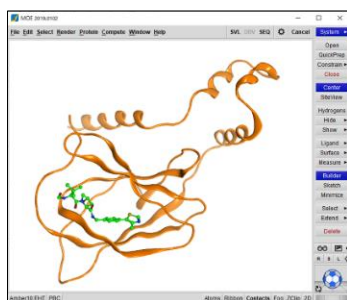
PROTAC は、従来の低分子医薬品では標的にできなかった「アンドラッグgable」なタンパク質でも標的にできる可能性があることから、近年、創薬の新しいモダリティとして注目されています。



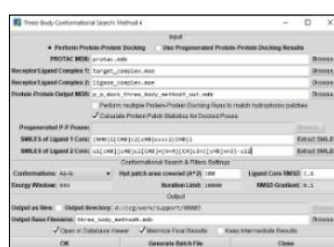
PROTAC による標的タンパク質分解のメカニズム\*2

## 三元複合体モデリング















PROTAC による標的タンパク質の分解には三元複合体を形成する必要があるため、合理的な PROTAC の設計には、適切な三元複合体をモデリングすることが重要です。PROTAC Modeling Tools は、三元複合体をモデリングするための 4 通りの手法を提供します。ユーザーは、複合体 (標的タンパク質-リガンド、E3 リガーゼ-リガンド) と PROTAC の分子構造を入力として、自動的に三元複合体の候補構造を予測できます。



MOE で分子構造の構築  
タンパク質-リガンド複合体 (.moe)、  
PROTAC 分子 (.mdb) 等



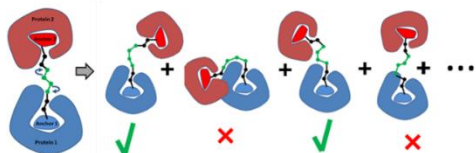
各モデリング手法に  
応じた計算設定パネル

	prote	prote_3g	ligand	Dist	Dist_3g
1		6514		-9103.7474	-11
2		5723		-2076.2244	-15
3		5890		-9861.6174	-17
4		5824		-2586.2325	-14
5		6522		-1960.2458	-17
6		5723		3998.4519	14
7		5665		-2865.4022	-14

三元複合体モデルの  
アンサンブル生成と  
スコアリング

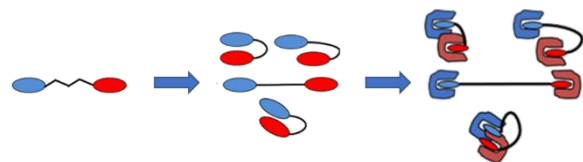
三元複合体モデリングの流れ

## 各モデリング手法の特徴



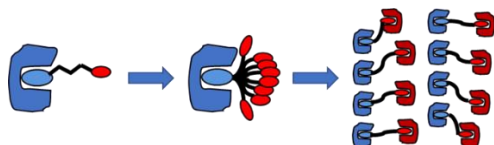
手法1

- 全ての構成要素を含めて、PROTACのリンカー部の結合を回転させてサンプリングする手法
- 長さの異なるリンカーのスクリーニングに有用
- 計算時間が短い



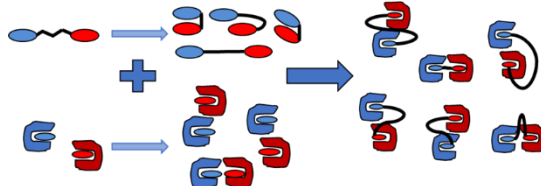
手法2

- PROTACの配座解析後に各タンパク質を付加する手法
- 配座解析済のデータを使用できる
- 徹底的なPROTACの配座サンプリングができる



手法3

- 一方のタンパク質存在下でPROTACの配座解析後、残りのタンパク質を付加する手法
- タンパク質の存在により、PROTACの合理的な配座サンプリングができる



手法4

- PROTACの配座解析とタンパク質-タンパク質ドッキング (P-P Dock) を独立して実行後、両者を組み合わせる手法
- 徹底的なPROTACの配座サンプリングができる (手法2と同様)
- P-P Dockによりタンパク質の合理的なポーズが得られる
- Biasedオプションにより複数回のP-P Dockを行うことで、タンパク質の多様なポーズが得られる

## 三元複合体モデルのスコアリング

生成されるモデルに対して、タンパク質間の体積の重なりや、タンパク質間相互作用に関連する表面パッチ（疎水/正電荷/負電荷）に基づくタンパク質同士の接触を表すスコアがモデリングと同時に計算されます。これらのスコアは、妥当な三元複合体を抽出するための指標に使用できます。

## 適用事例

いくつかの事例において、手法4を使用して三元複合体のモデリングを行い、スコアを満たすモデルを抽出したところ、得られたモデルの数がPROTACによる標的タンパク質の分解誘導性と一致する結果となりました。

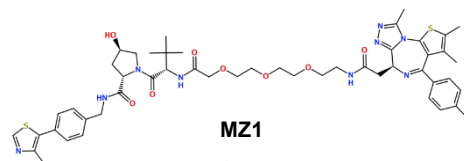
- MZ1によるプロモドメインタンパク質BRD4の分解<sup>\*3</sup>  
PROTACによる分解を受けにくい変異体を使用してモデリングを行った結果、野生型のものと比較して得られるモデルの数が減少しました。
- TL12-186による複数のキナーゼタンパク質の分解<sup>\*4</sup>  
PROTACにより分解されないキナーゼを使用したモデリングでは、分解されるものと比較してモデルがほとんど得られませんでした。

\*1 Drummond, M. L.; Williams, C. I. *J. Chem. Inf. Model.*, **2019**, *59*, 1634.

\*2 Churcher, I. *J. Med. Chem.*, **2018**, *61*, 444.

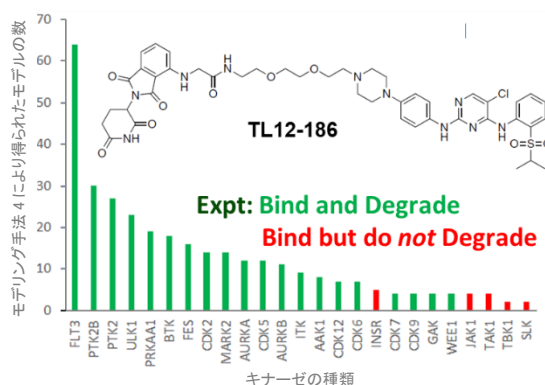
\*3 Gadd, M. S. *et al.*, *Nat. Chem. Biol.*, **2017**, *13*, 514.

\*4 Huang, H. T. *et al.*, *Cell Chem. Biol.*, **2018**, *25*, 88.



モデリング手法4により  
得られたモデルの数

Biasedオプション	なし	あり
野生型	51	172
変異体	34	85



PROTAC Modeling Tools の入手方法は弊社までお問い合わせください



CCG 社日本総代理店  
株式会社モルシス

〒104-0032 東京都中央区八丁堀 3-19-9 ジオ八丁堀

TEL: 03-3553-8030

FAX: 03-3553-8031

E-mail: sales@molsis.co.jp

URL: <https://www.molsis.co.jp/>