

MOE 抗体モデリング

統合計算化学システム MOE の抗体モデリング機能では、抗体配列の入力、抗体データベースに対するホモロジー検索、領域ごとの適切なテンプレートの選択、モデル構造構築、構造最適化という一連のプロセスをシームレスに行うことができます。

相補性決定領域 (CDR) を自動認識して配列アラインメントを行い、それぞれの CDR について適切なテンプレートを自動的に選択します。Fv、Fab、IgG、二重特異性抗体、VHH、一本鎖抗体 (scFv)、ADC など様々な種類の抗体モデリングに対応しています。

抗体データベース

- PDB から抗体の軽鎖、重鎖の全構造を収集
- 各抗体の立体構造はフレームワークで重ね合わせされており構造間の比較が容易
- 種、クラス、サブクラス、立体構造、配列、抗原、物性計算値、CDR における表面特性、論文等の情報を収録
- 最新 PDB、in-house の構造データをデータベースに取り込み可能
- Project Search パネルによる抗体専用の検索




	1A7Q.L, 1A7Q.H	> 1A7Q.L DIVLTQSPASLSASV RFSGSGSGTQYSLK > 1A7Q.H QVQLQESGPGLVAPS	2.00	0.178	1998-03-16	VL:VH	KAPPA	2	
	1A7R.L, 1A7R.H	> 1A7R.L DIVLTQSPASLSASV RFSGSGSGTQYSLK > 1A7R.H QVQLQESGPGLVAPS	2.01	0.170	1998-03-16	VL:VH	KAPPA	2	
	1A83.L, 1A83.H	> 1A83.L DSALTPPSSASCSLG PDRFSGSKSQTSLG LFPFSEELQAKKAT YLSLTPQAKSHSY	2.70	0.300	0.220	1998-03-26	VL:VL	LAMBDA:LAMBDA	2

図 1. 抗体データベース

領域別のアノテーション

- 抗体に特有の構造である CDR やフレームワークを特定し、アノテーションを自動で付与
- IMGT、Kabat、Chothia、North、CCG (オリジナル) のスキームに基づいた残基のナンバリング

抗体のための相同配列検索

- 抗体データベースからのフレームワーク、CDR ごとに相同配列検索
- 検索でヒットした CDR の自動選択
CDR は残基数、類似度、他の CDR との組み合わせから選択
- 種、抗原、各スコアの表示とフィルタリング

モデリング

- CDR・フレームワークごとのテンプレートの自動/カスタム選択
- 軽鎖、重鎖のフレームワークが異なるテンプレートでも適切な 2 量体構造を構築
- 側鎖構造・水素原子付加状態の最適化
- Ig 全長、Fv、Fab、VHH、scFv 等のモデル構築
- ヒト化抗体の構築
- 自動的に設定されるパラメータを用いることで、計算化学者でなくても高精度なモデリングが可能

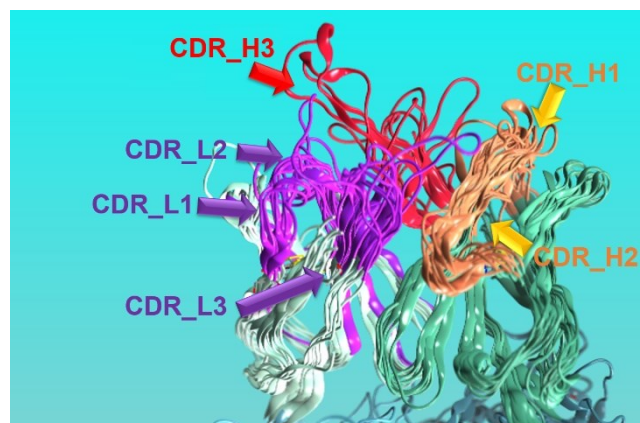


図 2. 構造アラインメントされた抗体構造データ

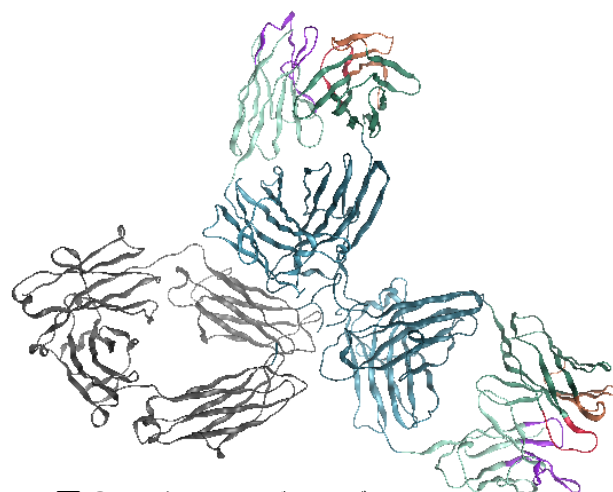


図 3. Ig 全長のモデリング

表面パッチ解析

- 疎水性ポテンシャル、静電ポテンシャル計算からタンパク質-タンパク質間相互作用、凝集、溶解性に関わる分子表面パッチを算出
- クロマトグラフィーの実験値等と高い相関
- Project Search パネルによる抗体パッチ情報検索

タンパク質-タンパク質ドッキング

- タンパク質間相互作用の界面の予測
- 残基粗視化モデルを採用した高速な計算
- 疎水性パッチポテンシャルへの重みづけが可能
- CDR 領域を結合サイトに設定することで高精度に抗体-抗原結合を予測

エピトープ・マッピング

- 抗体-抗原相互作用残基の予測
- 連続または不連続配列のエピトープに対応
- ドッキングポーズから得たパッチ解析フィンガープリントをクラスタリングすることで、重要な結合モチーフを発見

タンパク質の物性計算

- 立体構造・アミノ酸配列から物性を推算
- 文献の物性予測モデルを一括計算
- 立体構造のサンプリングと水素原子付加状態を考慮することで実験値とより高い相関

ループ/リンカーモデリング

- PDB 構造を活用した知識ベースの探索と de novo ベース探索によるループ/リンカーの主鎖構造構築
- *van der Waals* エネルギー、水素結合エネルギー、主鎖二面角を評価するスコア
- 周辺分子を考慮したモデリング (例: 抗原を考慮した抗体のループモデリング)、scFv の構築

MOE/web アプリケーション対応

- MOE をインストールしていないPCでもウェブブラウザから実行可能
- 配列を入力するだけで適切なモデルを自動構築

モデリングの自動化

- 複数配列を入力とした自動抗体検索
- バッチ処理と組み合わせることで、解析処理まで含めたシステム構築が可能

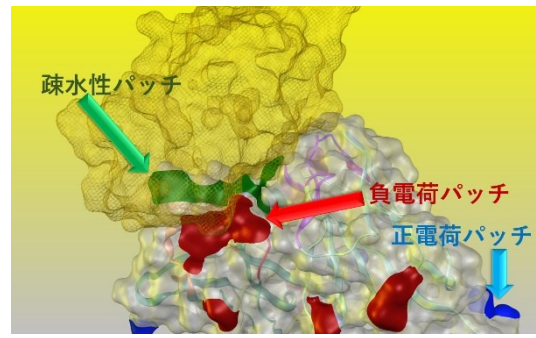


図 4. 表面パッチ解析

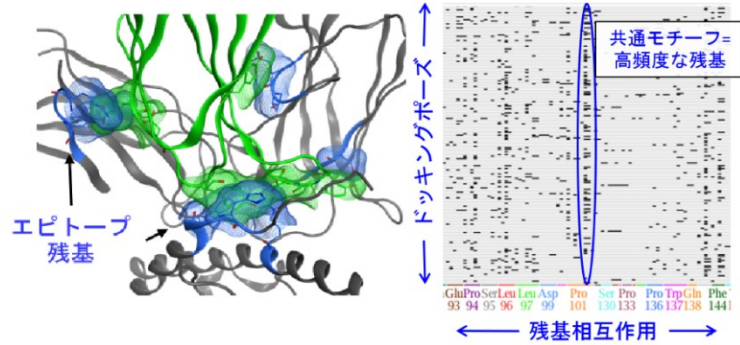


図 5. エピトープ・マッピング

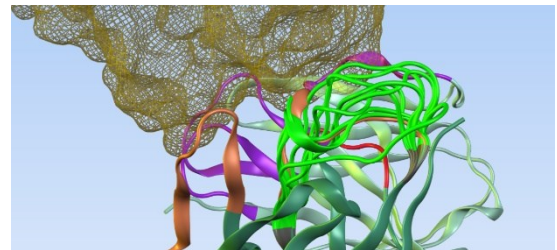


図 6. CDR H1 のループモデリング

図 7. MOE/web アプリケーション



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/

2024.02

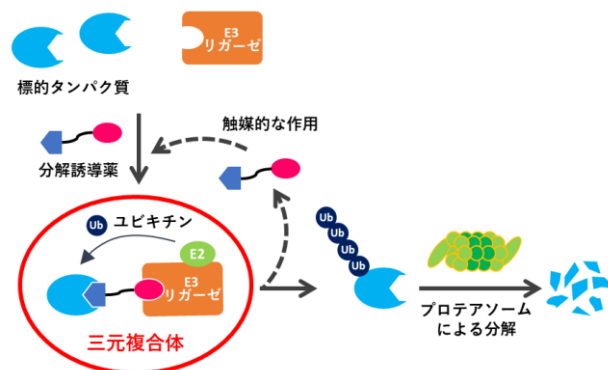
標的タンパク質分解誘導薬開発用アプリケーション

Bifunctional Degradator Modeling Tools

Bifunctional Degradator Modeling Tools^{*1,2}は、標的タンパク質分解誘導薬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。分解誘導薬を介した三元複合体（標的タンパク質-分解誘導薬-E3 リガーゼ）構造の予測とモデリングを容易に行えます。また、出力モデル数をスコアとして使用して異なる分解誘導薬間の比較ができます。Bifunctional Degradator 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。

標的タンパク質分解誘導薬について

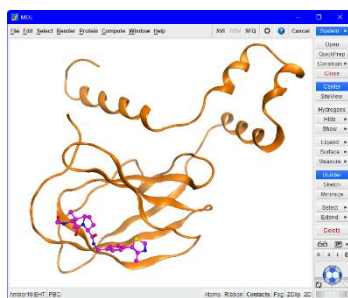
標的タンパク質分解誘導薬は、主に細胞のユビキチン・プロテアソーム系 (UPS) を利用して標的タンパク質を分解へと導く化合物です。分解誘導薬が標的タンパク質と、ユビキチン化を触媒する E3 リガーゼとともに三元複合体を形成することにより、標的タンパク質はユビキチン化され、UPS により分解・除去されます。分解誘導薬は、従来の低分子医薬品では標的にできなかった「アンドラッグアブル」なタンパク質でも標的にできることから、近年、創薬の新しいモダリティとして注目されています。



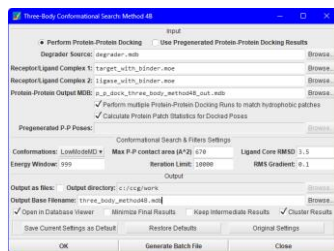
標的タンパク質分解誘導薬によるタンパク質分解のメカニズム

三元複合体モデリング

標的タンパク質分解誘導薬によるタンパク質の分解誘導には三元複合体の形成が必須であるため、合理的な分解誘導薬の設計には、適切な三元複合体をモデリングすることが重要です。Bifunctional Degradator Modeling Tools は、三元複合体をモデリングするための複数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）と分解誘導薬の構造等を入力として、自動的に三元複合体の候補構造を予測・構築できます。



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



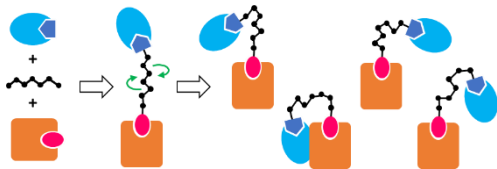
各モデリング手法に応じた
計算設定パネルで計算開始
(バッチファイルによる計算も可能)

	rank	rank_sq	ligand	Dist	Dist_sq
1	6515			-0103.7478	10754.7
2	2723			-2876.2244	8271.1
3	1880			-1861.6574	3465.8
4	5024			2060.3225	4245.6
5	6523			-1861.6574	3465.8
6	5913			1998.6113	3993.4
7	2661			-2061.8121	4251.0

三元複合体モデルと
スコアの出力

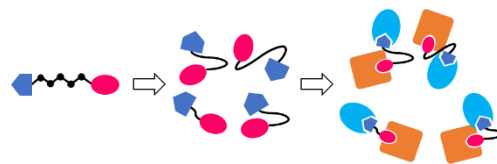
三元複合体モデリングの流れ

各モデリング手法の特徴



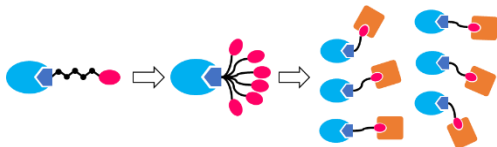
手法1

- ・三元複合体の初期構造を構築した後に分解誘導薬のリンカー部位の回転可能な結合を回転させて複合体全体の構造サンプリングをする手法
- ・様々なリンカーのスクリーニングに有用



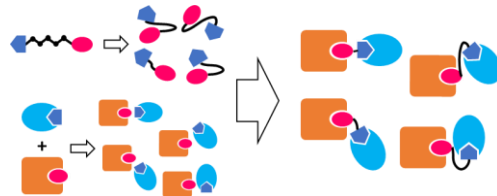
手法2

- ・分解誘導薬の配座解析後に各タンパク質を付加する手法
- ・分解誘導薬の徹底的な配座サンプリングができる



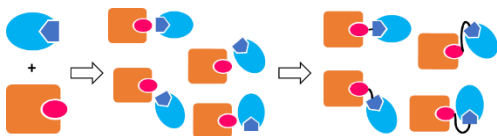
手法3

- ・一方のタンパク質存在下で分解誘導薬の配座解析後、残りのタンパク質を付加する手法
- ・タンパク質を考慮することにより、分解誘導薬の合理的な配座サンプリングができる



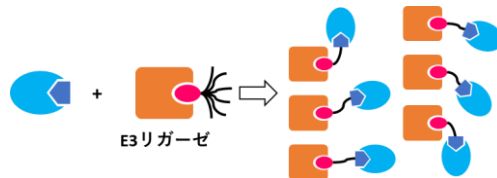
手法4
手法4B

- ・分解誘導薬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
- ・P-P Dockによりタンパク質の合理的なポーズが得られる
- ・並列計算に対応 (手法4B)
- ・X線結晶構造の再現率が最も高い (手法4B)



手法5

- ・P-P Dockにより得られたドッキングポーズ中の各リガンドを分解誘導薬のリンカーで直接連結させる手法
- ・分解誘導薬のプレ・スクリーニングに有用
- ・並列計算に対応



Partial
degrader

- ・Partialdegrader (分解誘導薬のビルディングブロック) の配座データを使用して三元複合体モデルを構築する手法
- ・40種以上のpartialdegraderの配座データを提供
- ・必要な入力構造は標的タンパク質-リガンド複合体構造のみ

三元複合体モデルのスコアリング

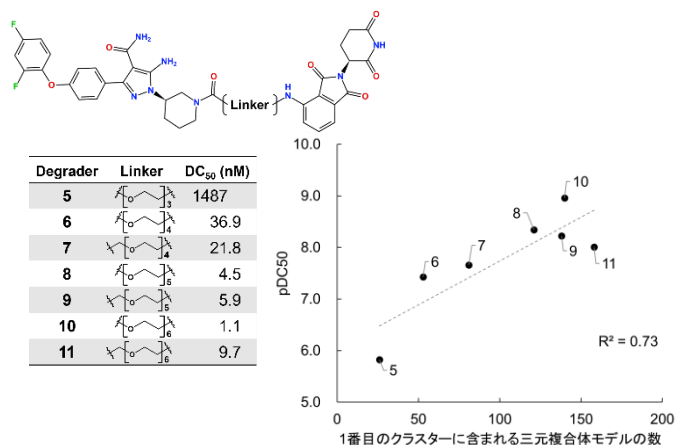
生成されるモデルに対して、タンパク質間の体積の重なりや、タンパク質間相互作用に関連する表面パッチ（疎水/正電荷/負電荷）に基づくタンパク質同士の接触を表すスコアが計算されます。これらのスコアは、妥当な三元複合体を抽出するための指標に使用できます。

適用事例

本ツールは、三元複合体構造のモデリングだけでなく、出力モデルの数をスコアとして使用して分解誘導薬間の比較ができます*2。

● BTK タンパク質を標的とする分解誘導薬*3

さまざまなリンカー長の分解誘導薬について、手法 4B を使用して三元複合体モデリングを行いました。その結果、出力モデルの数が分解誘導薬の活性と良い相関を示すことが分かりました。



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

*1 Drummond, M. L.; Williams, C. I. *J. Chem. Inf. Model.*, **2019**, *59*, 1634-1644.

*2 Drummond, M. L. et al., *J. Chem. Inf. Model.*, **2020**, *60*, 5234-5254.

*3 Zorba, A. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2018**, *115*, E7285-E7292.



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

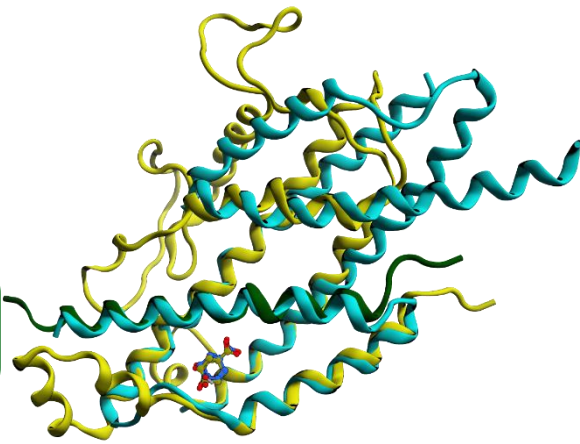
FAX: 03-3553-8031

E-mail: sales@molsis.co.jp

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

2023.10

PSILO



PSILO は生体高分子やタンパク質ーリガンド複合体構造情報のデータベースシステムです。タンパク質立体構造データを整理して、多様な条件で検索可能にし、データ共有を支援します。公共データやインハウスデータなどの分散するタンパク質立体構造データを統合し、ウェブベースのインターフェースから容易にアクセスすることができます。

検索

高速なテキスト検索

単語のインデクシングによる Google ライクな高速なテキスト検索。

タンパク質／抗体アミノ酸配列検索

BLAST を内蔵しており、タンパク質、抗体の重鎖／軽鎖にターゲットを絞った配列検索が可能。

類似ポケット構造／類似二次構造検索

配列やフォールディングに依らず、類似の活性部位や類似の二次構造モチーフを持つタンパク質を検索。

任意のポケット構造や部分構造をクエリとして利用可能。

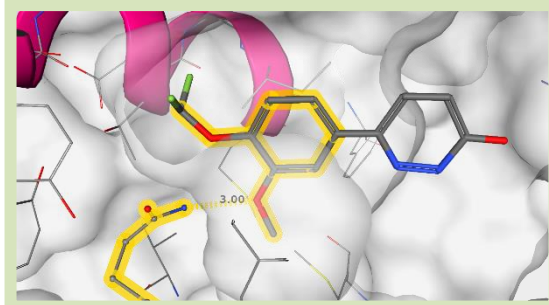
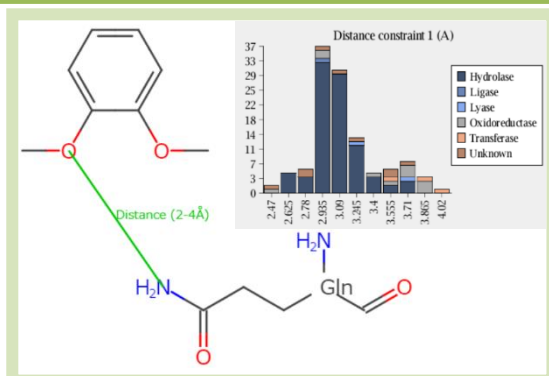
3D 相互作用検索

タンパク質ーリガンド間の原子間距離、角度、二面角を指定による、タンパク質立体構造検索。

検索結果の統計情報を表示。

化合物部分構造・類似構造検索

独自のスケッチツールや ChemDraw などで構造を指定し、リガンドの構造検索が可能。



タンパク質立体構造の重ね合わせ

タンパク質立体構造全体の重ね合わせ

リガンド結合部位に重み付けした配列アラインメントを基準に重ね合わせ。

ポケット類似性による重ね合わせ

配列に依らずリガンド結合部位において、同じ性質を持つ残基が一致するように重ね合わせ。

リガンド構造による重ね合わせ

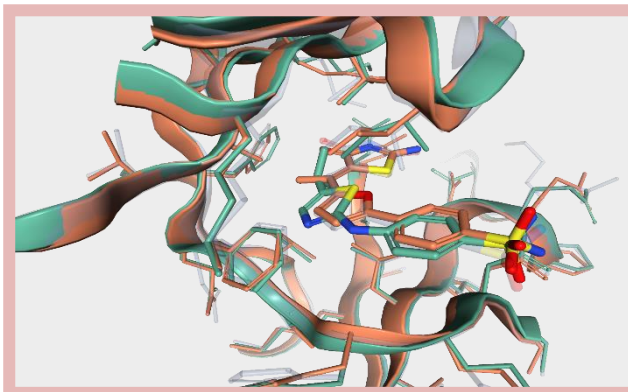
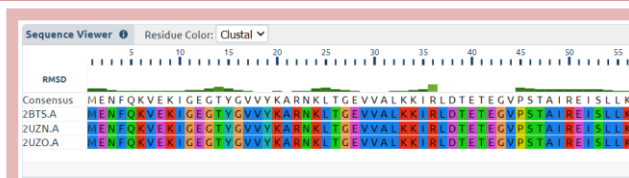
低分子の構造アラインメントによる重ね合わせ。

重ね合わせ構造における相互作用の比較

比較する2つの2D相互作用図を作成して、タンパク質ーリガンド相互作用の違いを分かりやすく表示。

重ね合わせ構造の MOE への読み込み

重ね合わせ構造を MOE に取り込み、より詳しい解析が可能。



データ表示

リガンド結合部位の 2D/3D 表示

リガンドごとに、タンパク質のリガンド結合部位について、選択が連動する 2D/3D 図を並べて表示。

電子密度図の描画

2mFo-DFc 図などの電子密度の等値面を 3D 描画。

タンパク質立体構造のヘルスチェック

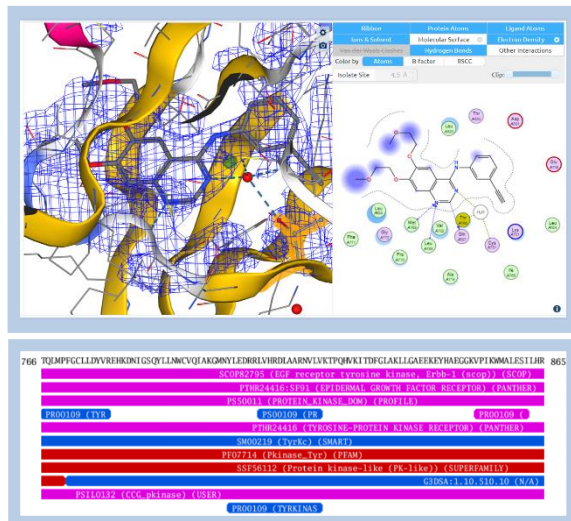
残基ごとの主鎖二面角 (ϕ , ψ) や側鎖の配座エネルギーなどの表示による、タンパク質立体構造としての整合性チェック。また、残基ごとに電子密度データとの相違をプロット。Molprobity によるタンパク質立体構造の品質と妥当性の評価。

タンパク質機能部位のアノテーション

活性部位の残基、抗体の CDR、キナーゼの各種モチーフ、GPCR の膜貫通ヘリックス領域の残基リスト表示。

アミノ酸配列のアノテーション

InterProScan、SCOP を用いた、GO、ファミリーなど多数の配列アノテーション。



データ更新とバージョンコントロール

PDB データの自動更新

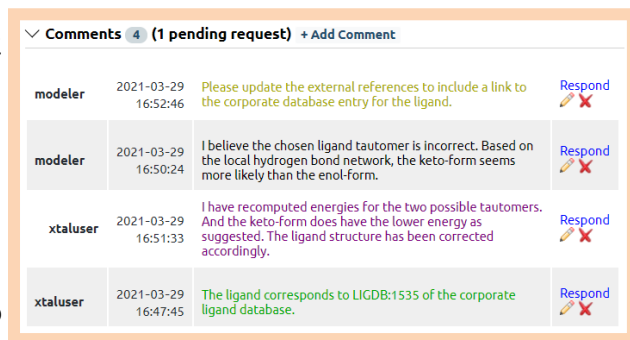
毎週 PDB データの更新に合わせて、自動的に最新データに更新。個々の PDB データの更新履歴が確認可能。

インハウスデータの簡単な登録

インハウスの X 線結晶構造や、タンパク質モデル構造、ドッキングシミュレーションデータなどを登録可能。ユーザーによる個別登録や、バッチ処理による一括登録。

コメントフォーラム

エントリーごとに、掲示板形式のコメント欄に構造データの修正情報など、任意のコメントの書き込みと閲覧。



The image shows a comment forum interface. It displays a list of comments with user names, timestamps, and content. The comments are related to updating external references, correcting ligand tautomers, and linking to the corporate ligand database.

User	Timestamp	Comment	Action
modeler	2021-03-29 16:52:46	Please update the external references to include a link to the corporate database entry for the ligand.	Respond
modeler	2021-03-29 16:50:24	I believe the chosen ligand tautomer is incorrect. Based on the local hydrogen bond network, the keto-form seems more likely than the enol-form.	Respond
xtaluser	2021-03-29 16:51:33	I have recomputed energies for the two possible tautomers. And the keto-form does have the lower energy as suggested. The ligand structure has been corrected accordingly.	Respond
xtaluser	2021-03-29 16:47:45	The ligand corresponds to LIGDB:1535 of the corporate ligand database.	Respond

システムと動作環境

- HTTP ベースのアプリケーションプログラムインターフェース (API) を提供
- MySQL[®]または Oracle[®]を使用
- MOE/batch (1 トークン以上) を使用

ハードウェア

OS: RHE Linux 6.4 以上 / CPU: Intel Xeon 2GHz マルチコア以上 /
メインメモリ: 1 コアあたり 8GB 以上、合計 32GB 以上 /
HDD: 4TB RAID 1 ディスクアレイ、2.6TB 以上の空き容量

ネットワーク環境

PDB (PDBj) サイトへの FTP 接続



Chemical Computing Group 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

URL: <https://www.molsis.co.jp/> E-mail: sales@molsis.co.jp