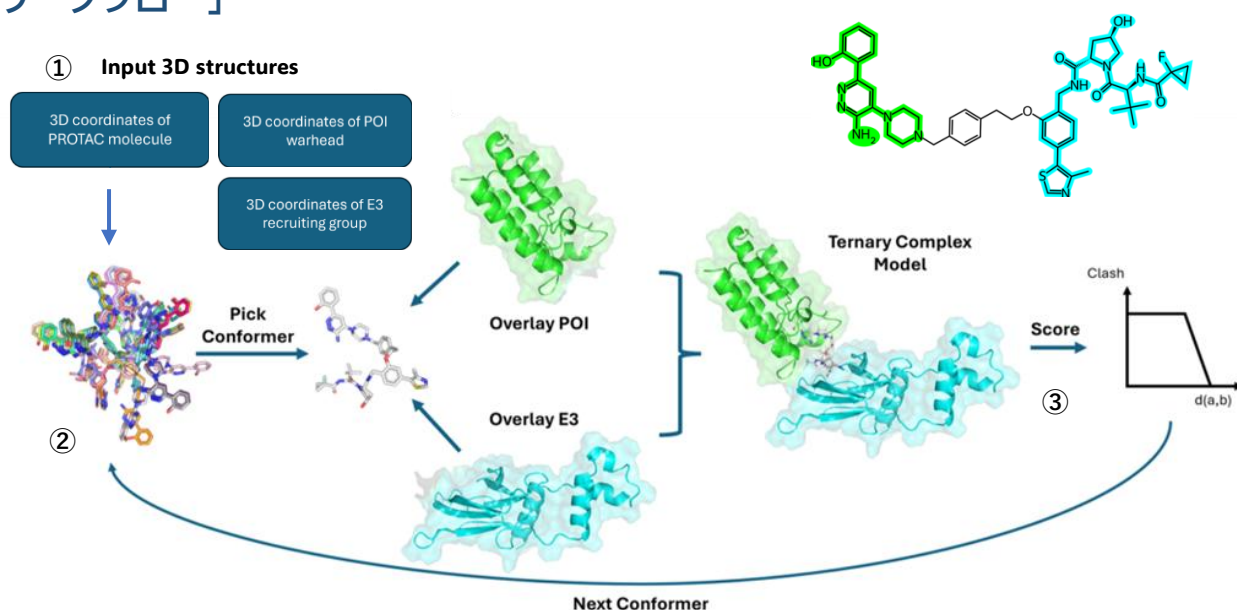


PROTAC Conformer Generator

PROTACの立体配座アンサンブルおよびタンパク質との三者複合体を、高速且つ高い信頼性で生成するワークフロー「PROTAC Conformer Generator」が2025年のJournal of Chemical Information and Modeling誌に報告されました。

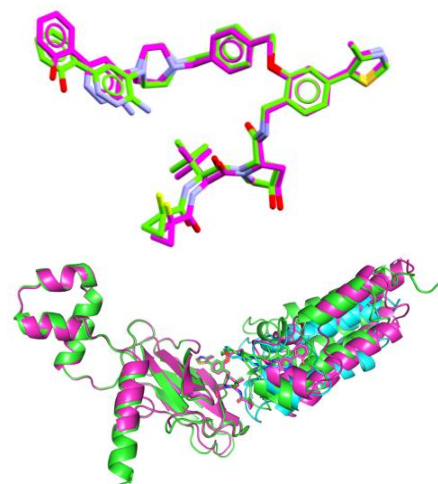
[ワークフロー]



- ① 構造情報を入力する。
 - i. PROTACの3次元構造 (SMILESから生成することも可能)
 - ii. POI結合時のリガンドの立体配座
 - iii. E3結合時のリガンドの立体配座
- ② CSD(Cambridge Structural Database)に収録されている結晶構造のねじれ角の分布に基づき、PROTACのリンカー部分の多様な立体配座が生成される。
- ③ 三者複合体のクラッシュスコア(原子間の衝突)と表面スコア(タンパク質間の接触面積)を用いて、妥当なモデルが選別される。

[検証結果]

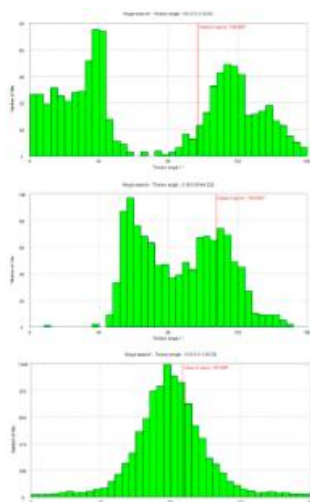
- PROTAC 1分子に対して5000個の立体配座が、約6分で高速に生成されました。
- CSDから抽出した116化合物のPROTAC類似分子を用いた検証において、99%のPROTACに対して実験構造に近い立体配座 ($\text{lig_RMSD} < 2\text{\AA}$) を再現しました。また、最も実験構造に近いコンフォーマーは17%がトップ10以内、47%がトップ100以内にランクインしました。
- PDBに収録されたPROTAC(34化合物)を用いた検証において、サンプリングされたサブセットの90%のケースで少なくとも1つ、実験構造に近い三者複合体 ($\text{pp_RMSD} < 10\text{\AA}$) を生成しました。



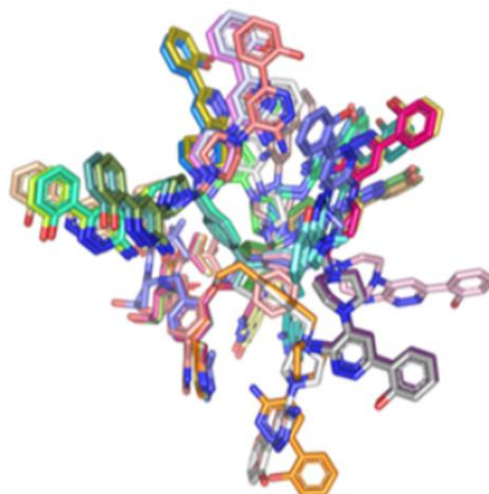
CCDCの取り組み

CCDC (The Cambridge Crystallographic Data Centre)は、130万件以上の有機・有機金属化合物の結晶構造を収録する世界最大級の結晶構造データベースCSD (Cambridge Structural Database)に加え、CSDの特徴を活かした様々な創薬支援ツールを提供しています。

CSD Conformer Generatorは、CSDに収録された膨大な実験データに基づき、分子の3次元配座を効率的に生成します。実データに裏付けられた妥当性の高い配座を高速に生成することで、PROTAC創薬において非常に重要なリンカーの最適化に役立ちます。



ねじれ角の分布（結晶構造データ）



3次元配座群の生成

- CSD Conformer GeneratorはCSD-Discoveryに付属しています。また、CSD-Coreへのオプションとしてもご契約いただけます。
- PROTAC Conformer GeneratorのPython API scriptはCCDCの [GitHub repository](#)から入手可能です。

◆ 今回ご紹介した論文はこちら

[Fabio Montisci, et al., J. Chem. Inf. Model. 2025, 65, 18, 9541–9556](#)

◆ CSD Conformer Generatorの概要はこちら

<https://www.jaici.or.jp/db/crystal/ccdc/csd-discovery/conformer/>