

NEWS Flare™ V3 release features fully validated and accessible FEP calculations and new workflows <https://www.cresset-group.com/about/news/flare-v3-release/>

Flare™ V3、検証された易しい FEP 計算と新たなドッキング計算手法が追加されリリース

Flare V3 は、計算化学者やメディシナルケミストのために、構造ベース創薬(SBDD)の科学的方法論の幅を広げます。以下に本リリースの主要な新機能を紹介します。

検証されて高信頼性の易しい自由エネルギー摂動計算(FEP)

これまでも [sneak peek](#) と [alchemical free energy calculations](#) ブログ投稿の中で紹介してきたように、Flare V3 は、エジンバラ大学の [Julien Michel 教授](#) との共同研究の中で開発され、ユーザーフレンドリーな操作に統合された環境の中でできる [FEP 計算](#) を提供します。Cresset 社のエキスパートがいくつかの優れたオープンソースツール([AMBER tools](#), [OpenMM](#), 独自機能改良版 [LOMAP](#), [Sire](#), [BioSimSpace](#) など)を組み合わせ、検証も十分になされたことにより信頼性の高い結果を得ながらも、ユーザーフレンドリーで直感的に操作できる FEP 計算を実行できるソフトウェアを構築しました。これにより、「アルケミカル」な構造変換で作られる連続的なリガンドシリーズにおける相対的結合アフィニティ変化を予測することができます。

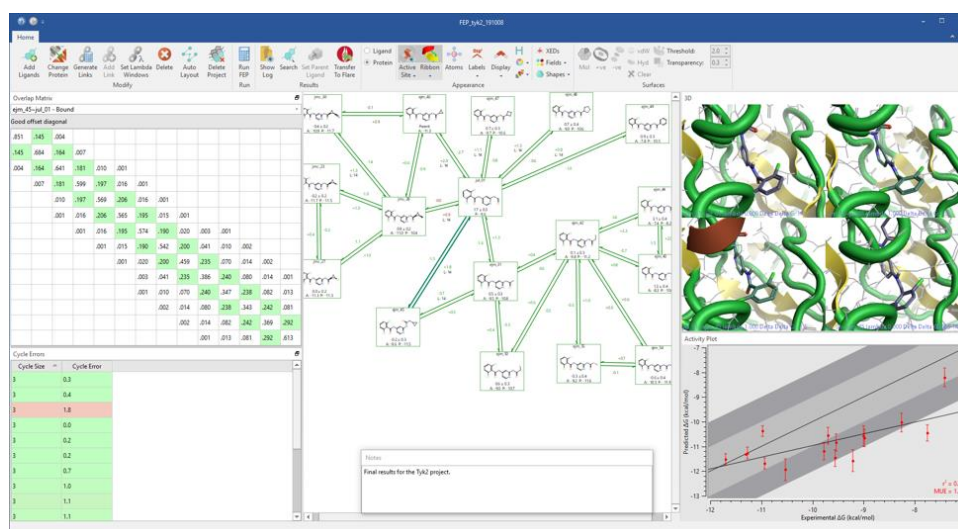


図 1. Flare V3 の FEP 計算のユーザーフレンドリーなインターフェース

様々なドッキング

Flare V3 ではリガンドドッキング機能が刷新されました。

コバレント・ドッキング

コバレント・ドッキングはコバレントに結合する阻害剤のバインディング・ポーズや相互作用を予測する新しい機能モジュールです。このクラスのリガンドは、蛋白活性サイトと非結合相互作用ネットワークを作ると同時に、ターゲット蛋白と共有結合を生成することによってその活性を発現します。

Flare ではコバレント・ドッキングのシミュレーションを簡単に実行することができます。リガンドを選択し、それらに図 2 に示すような適切な共有結合性反応中心を指定し、ドッキングさせる蛋白を選び、結合する可能性のある蛋白の残基 Cys, Lys, Thr または Tyr のいずれかを指定します。

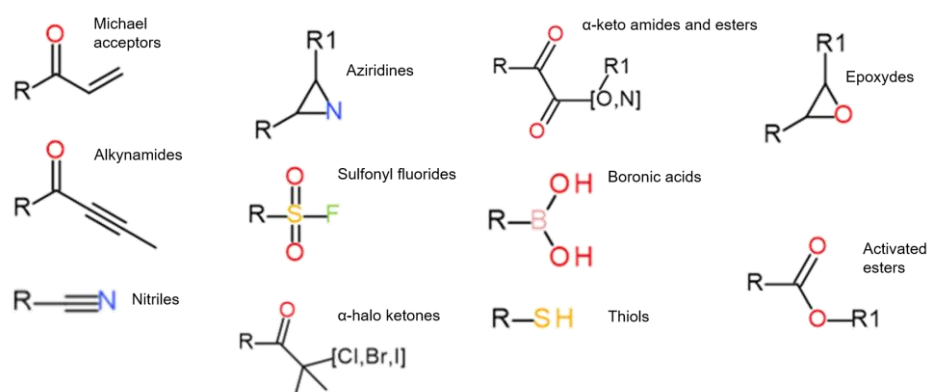


図 2. Flare V3 でサポートされる反応中心

ドッキングしたリガンドは、そのポーズ数とともにリガンドテーブルに追加されます(図 3)。

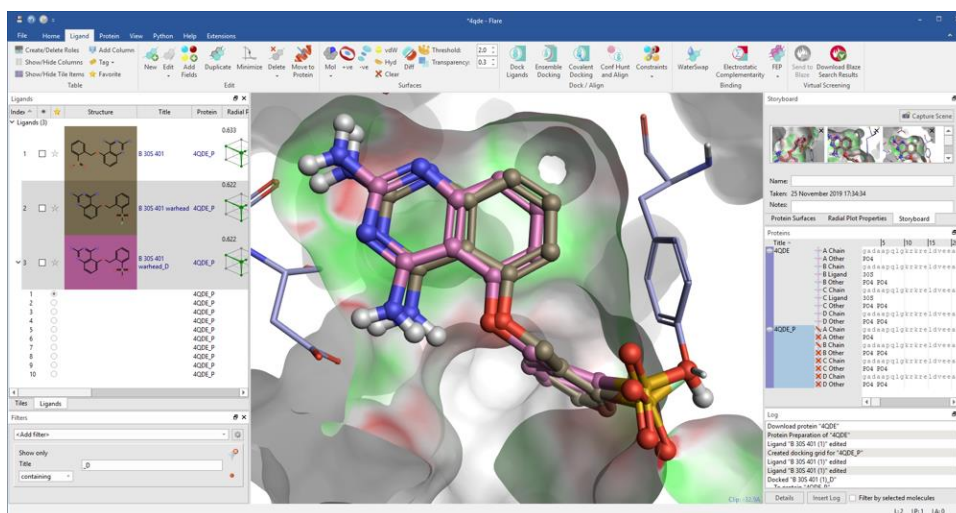


図 3. Flare V3 に新たに追加されたコバレント・ドッキング

テンプレート・ドッキング

「テンプレート」となるリガンド・ポーズが知られているときには、類似した構造のシリーズに対して「テンプレート」のバイアスを加味するテンプレート・ドッキングが効果的です。ドッキング分子はその部分構造がテンプレートにアラインされ、ドッキング・シミュレーションにその初期構造として活用され、多くの場合よりよいドッキング結果が得られます(図 4)。Flare V3 では、従来のドッキングとアンサンブル・ドッキングとともにテンプレート・ドッキングのオプションを選択することができます。

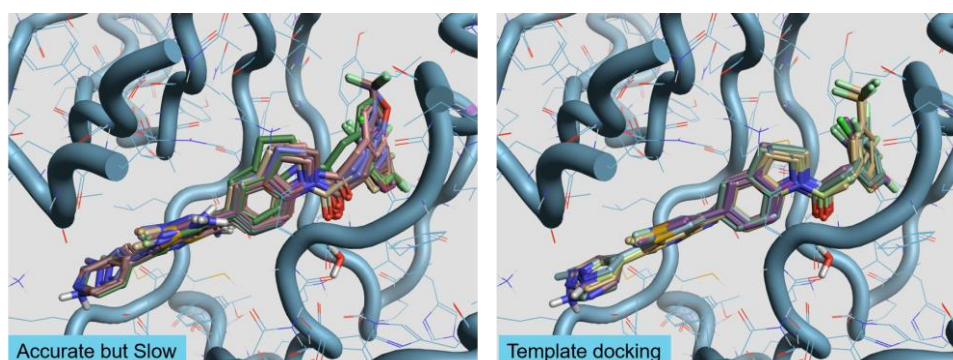


図 4. 多くの場合テンプレート・ドッキング(右)はよりよいドッキング結果を与える

Lead Finder™ ドッキング

[Lead Finder](#) ドッキングのアルゴリズムが大幅に改善されました。'Accurate'または'Very Accurate'ドッキング・メソッドに反復のオプションが加わり、これによって、それぞれのリガ

ドの最良のポーズが逐次更新され、計算時間は若干増えるものの結果が改善されます。また、蛋白側の原子との相互作用制約条件を加えることにより、活性サイトと適切な水素結合をもつリガンド・ポーズを生成します。

高度なリガンド・ベースド・アラインメント

[Forge™](#)に搭載されたコンフォメーション解析や分子アラインメントが Flare V3 にも搭載され、リガンド静電場、形状または共通部分構造に基づいたリガンド・アラインメントを実施することができます。これにより、複数のケミカル・シリーズを比較したり、蛋白の活性サイトにマッチする理にかなったポーズを生成し、静電場相補性([Electrostatic Complementarity™](#))や FEP 計算の初期構造を得る有効な手段となります。

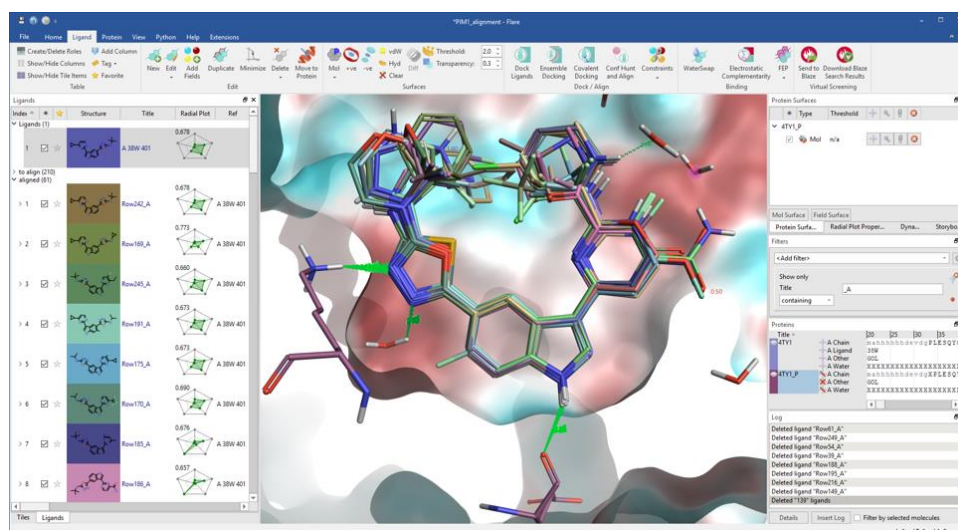


図 5. Flare V3 のリガンド・アラインメントはその先の計算のためのよいポーズ初期値を与える

分子動力学シミュレーション

[OpenMM](#) を用いた分子動力学シミュレーション(MD)を行い、蛋白の構造変化を調べたり、蛋白-リガンド複合体の安定性を評価することができます。MD 計算をするためには、Flare V3 の中で、Protein タブにある"Dynamics"ボタンを押し、設定の確認・準備が整えば"start"ボタンを押すだけです。計算資源としては計算時間を考慮して、手元の GPU/CPU、または [Cresset Engine Broker™](#)を経由するシームレスな接続による外部資源を選択することができます。計算結果は途中含め"Dynamics"ドックの中に表示され、その内容をプレイバックもできます(図 6)。MD スナップショットは Flare プロジェクトに登録でき、アンサンブル・ドッキングや FEP 計算などに利

用することが可能です。

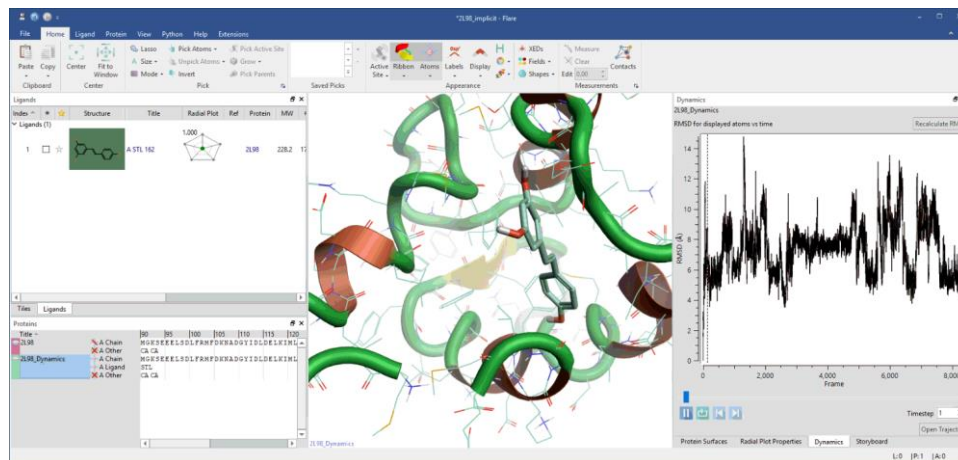


図 6. Flare での MD 計算結果

Flare Python API の改良

Flare V3 では新たに 70 を超える Python クラスが加わり、計算手法、コールバック、メソッド、属性等が改善されています。また、コマンドライン・プログラム pyflare や Python スクリプトによる FEP や MD を計算する機能なども追加されました。

他の新機能や改善機能

他にも、Flare V3 には 100 を超える新たな機能や改善された機能が含まれます。

- Flare の中からあらたな Blaze サーチを開始したりサーチ結果を取り込むなどの [Blaze™](#) と連携
- リガンド、水、蛋白を 3D ウィンドー内で編集
- シーケンス・アラインメントの結果をマトリクスで表示する類似シーケンス・テーブル
- DNA, RNA の改善されたハンドリング
- Flare に関するドキュメントや情報に特化したヘルプ・メニュー・タブ
- 色や透明性をよりカスタマイズできる蛋白リボンの描画の改善
- リガンド・テーブルをよりコンパクトに見せる新しいタイル・ビュー
- リガンド-蛋白のコンタクトや新規に追加された相互作用を規定できるメニュー
- XED 最適化アルゴリズムの高速化
- XED 力場での金属の取扱いの改善

- より大きなデータセットを扱えるよう改善
- リガンド・テーブルのフィルターの強化

柔軟なライセンスとエバリュエーション

計算化学者、メディシナルケミスト、アカデミック研究者それぞれに適した[ライセンス](#)を用意しています。Flare V3 をお試しになっただくにはまず[無料の評価ライセンス](#)を要望ください。