

Cresset社Flare™による分子デザインと結合自由エネルギー(FEP)計算の最新動向

日時：2021/10/26 (火) 13:00-14:30 (ルーム開放15:00-16:30)

結合自由エネルギー(FEP)計算は、薬物分子設計において、ターゲット分子と薬物分子との相互作用を高精度に見積もる上で、強力な武器となります。本セッションではCresset社Flare™を用いたFEP計算事例を東京工業大学の大上先生にご講演いただきます。

また、Flareの最新バージョンの特長を活かした分子デザインについてCresset社より併せて紹介させていただきます。

Flare™ V5: SBDD+LBDDによる分子デザイン — 結合自由エネルギー、ダイナミクス、QSAR

原 隆一郎 (Senior Application Scientist, Cresset)

標的タンパク質と薬候補分子の静的結合構造は、活性サイトの水の熱力学的安定性の空間分布(3D-RISM)に基づくリガンドの最適化や、ドッキングシミュレーションによりバーチャルスクリーニングを可能とする。一方で、生体分子の動力学シミュレーション(MD)は、結合予測ポーズの安定性評価、一連のリガンドシリーズの結合自由エネルギーの予測(FEP)、溶媒分子の統計学的熱力学的挙動(GIST)を求める等の手法に展開される。力場パラメータはMD実験の精度を大きく左右するため、チューニングを可能とするインターフェースも求められる。

活性配座(の仮説)があれば、3D-ファーマコフォアの重ね合わせにより構造的特性と活性の相関を可視化し分子設計のヒントを得たり、機械学習により活性予測(3D-QSAR)モデルを構築することもできる。さらに動態特性(ADMET等)や膜透過性など分子に帰属する特性は2D-分子記述子の学習でも多くの知見が得られる。

Flare V5上ではこれら最新のSBDD+LBDDのアプローチを必要に応じて組み合わせるばかりでなく、すべての機能をPython言語から利用でき外部ライブラリとともにカスタマイズも可能である。

本講演では、創薬において実際にFlare V5を用いた分子デザインのケーススタディを紹介する。

TSUBAME 3.0によるCresset Flare FEP計算の展開

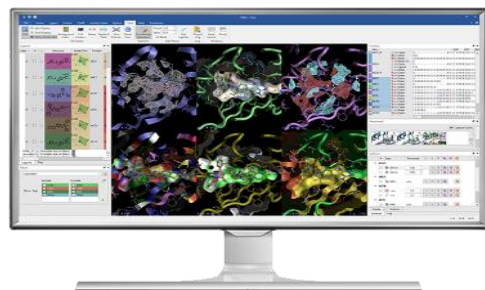
大上 雅史 先生 (東京工業大学 情報理工学院)

結合自由エネルギー計算を行う代表的な手法である自由エネルギー摂動法 (free energy perturbation, FEP) は、構造的に類似したリガンド分子間の結合自由エネルギー差 $\Delta\Delta G$ を高精度に予測できることから創薬プロジェクトへの応用が進んでいる (*J Chem Inf Model* 60: 5457-5474, 2020. 等)。しかしながらFEP計算はMDを多用するため、計算結果を迅速に取得するには多くの計算資源を利活用できることが重要である。本講演では、Flare FEPを用いた大規模FEP計算の事例として、我々が東京工業大学のTSUBAME 3.0スーパーコンピュータで実際に行ってきた計算の取り組みについて、クラスタマシン上でのFlareの実行ノウハウ等も含めて紹介する。

皆さまのご参加をお待ち申し上げます。

Cresset社からFlare™ V5がリリースされました

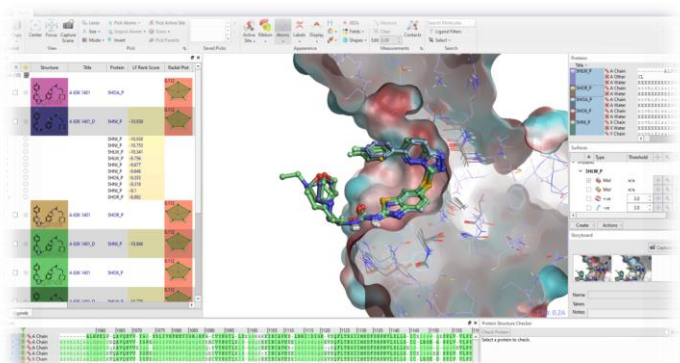
Flare V5は、これまでのSBDDを中心としたFlareの機能に加えて、LBDD (3D-QSAR) のプラットフォームであったForgeの機能を全て継承し、創薬・分子設計のための統合的プラットフォームとなりました。その利便性を高めるためにGUIの機能にも大幅な改良が加えられ、随所で計算の高速化を実現し、一層充実した計算化学手法を備えています。また、Flareの機能の全てをPython言語によりアクセスが可能であり、カスタムスクリプトを書いたり、機能をカスタムに拡張したりする事もできます。



Docking many ways

シンプルなドッキング、テンプレートドッキング、マルチレセプタードッキング、コバレントドッキングなどのドッキングシミュレーションを選択できます。

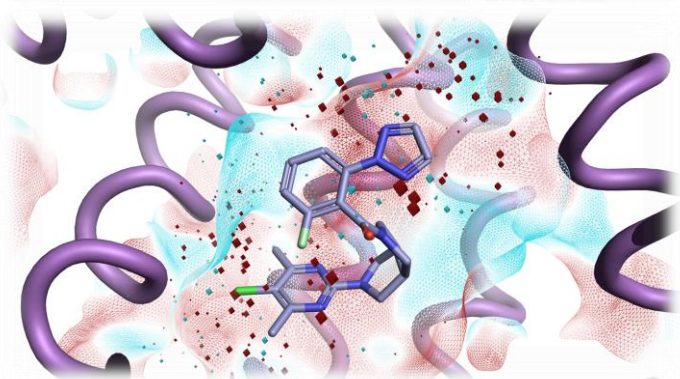
類似レセプターであればシーケンスアラインメント・重ね合わせて相互作用を総合的に可視化できます。



FieldQSAR

Field point (静電場、立体、疎水性)によりリガンドの分子の精度の高いアラインメントをすることにより、活性を決定する構造との相関を調べます (定性的可視化と定量的活性予測モデルの構築)。

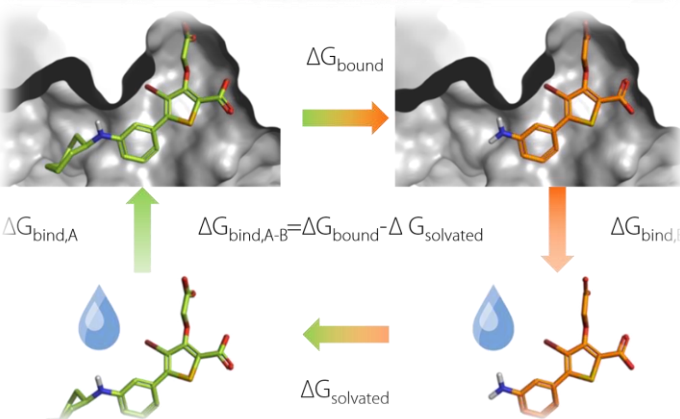
Activity cliff等のビジュアル化を実現し、効果的な分子モデリングを可能とします。



FEP

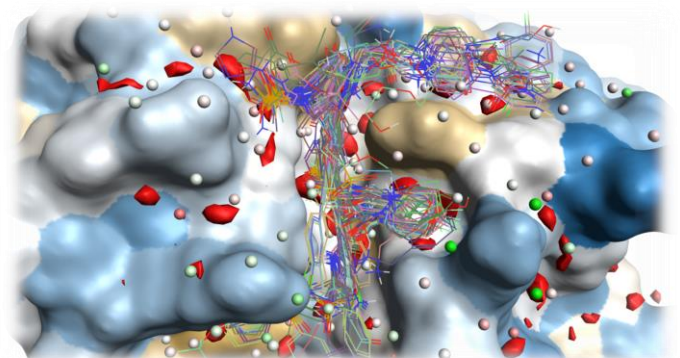
精度の高いFEP実験設定を自動化します。中間体の発生も含めてリガンドネットワークを自動生成します。各リンクのλ-windowsを非等間隔適用的に設定し計算効率化します。MDは速度最適化されており、Amber/GAFF2・OpenFF力場のチューニングが可能です。

得られた各リンクの $\Delta\Delta G$ をもとに実験最適化法により、各リガンドの結合自由エネルギーを高精度で見積もります。



Water analysis

水をプローブとして、複合体、アポ体のポケット内の特徴を解析し、リガンドの最適化をすることができます (3D-RISM, GIST)。



問い合わせ先

Cresset代理店：ライフマティックス株式会社 ライフサイエンス事業部
souyaku@lifematerials.co.jp <https://lifematerials.co.jp/>

