

Structure-basedデザインの 新たな分子設計ツール



タンパク質-リガンドシステムを理解するための優れたニューメソッド

Flare™はタンパク質-リガンド間の解析と設計を行うために開発された先駆的な新製品です。

Cressetのオープンソース並びに信頼できるパートナーから発案された手法により、全く新しい構造ベースデザインを深く掘り下げることが可能です。Flareでは:

- タンパク質とリガンドの静電状態を的確に理解することで、新しい分子設計を行うための知見が得られます
- タンパク質ファミリー全体の静電パターンを比較し、正しい選択肢を得ることが可能です
- リード最適化を導くため、リガンド結合のエネルギ論を取り入れています
- タンパク質中の水分子の位置とその安定性を計算します
- アクティブサイトに最適な親水性相互作用パターンを得ることができます
- 新しい分子を設計し、標的タンパクにドッキングさせることができます
- タンパク質-リガンド複合体のエネルギを最小化させ、各化合物による最適な相互作用を達成させることができます



“ タンパク質相互作用のポテンシャルは、私たちがこれまで視覚化することができなかった目的の標的のファミリー全体にわたる共通の特徴を強調することができました。

この情報を活用し、全く新しい方向性によるリガンド設計を推進することができました。 ”

Evaluate Flare: cresset-group.com/flare

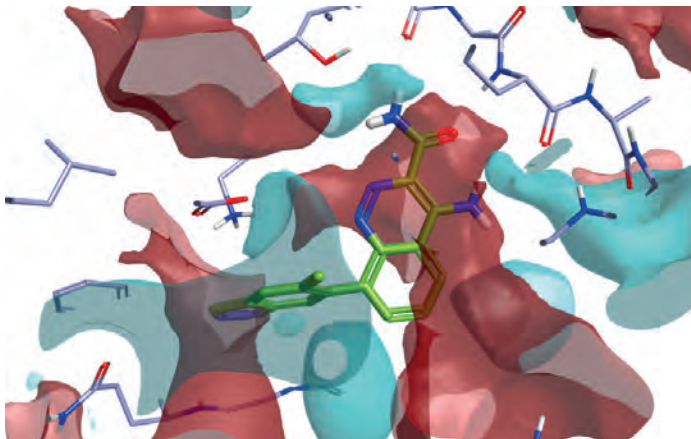
機能

タンパク質相互作用の可能性を理解した上での完全な分子設計

Flareは、“XED force field”を使用して、タンパク質活性部位の静電特性の詳細なマップを計算します。相互作用のポテンシャルは、リガンドとタンパク質の結合を支配する基本的プロセスの重要な情報が提供され、新しい分子の設計を完成させる際に役立ちます。

タンパク質相互作用ポテンシャルを用いることにより：

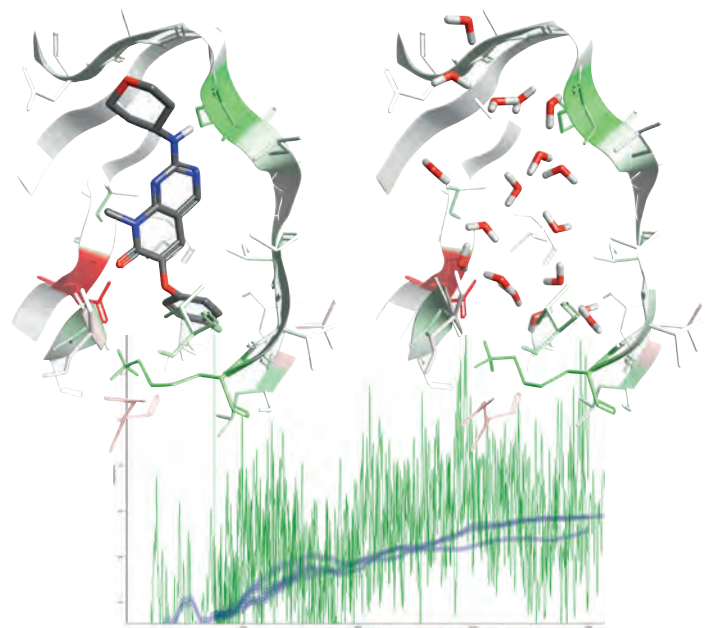
- アクティブサイトの静電状態が明らかになります
- リガンド結合に必要な条件が解析できます
- リガンドとタンパク質の静電状態が比較できます
- 更に最適化が必要となるリガンドがわかり、改善につなげることができます



リガンドエネルギー論のための WaterSwap

WaterSwapは、リガンド - タンパク質エネルギー論を調べるための熱力学的統合法です。

- リガンド結合のエネルギー論が調べられます
- リガンドの最適な相互作用を見つけるために、結合エネルギーを各残基の成分に分解することができます
- 一連のリガンドの結合の ΔG を計算することで、デザインにおける優先順位付けを支援します



XED force field - 成功を導くための基礎

Cressetが独自に開発したXED Force Fieldは、最も革新的な分子力学力場計算法の1つです。XEDは、電気陰性原子の原子電荷を使用することで、原子を取り囲む電荷密度状態が視覚的に表現され、分子相互作用のがより分かりやすく表されます。

FlareのXED Force Fieldでは、次のことが可能です：

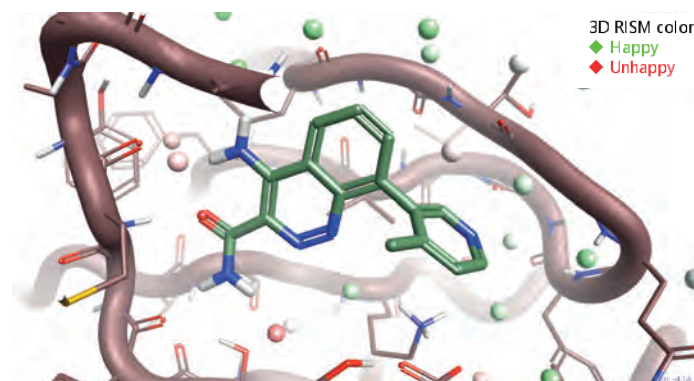
- 1つの力場でリガンド、タンパク質、水およびそれらの複合体のエネルギーを最小化させることができます
- 詳細なタンパク質相互作用のポテンシャルが計算できます
- タンパク質とリガンドに適した力場を使用することで、3D-RISMで水のエネルギーを誘導出来ます

水分子の安定性とポジショニングのための 3D-RISM

活性部位およびその周辺の水分子の位置とエネルギーを理解することは、リガンド結合を理解する上で極めて重要です。どの分子がタンパク質やリガンドと強く結合し、またはエネルギー的に好ましくない状態にあるかを知ることは、構造-活性相関に貴重な情報を与え、リガンド原子をどこに配置するかを決定するのに役立ちます。

Cressetの3D-RISM分析は、XED Force Fieldによる先進的な分子間の解析を利用して、信頼性の高い水分子の解析情報を提供します。3D-RISMを使用することにより：

- タンパク質の水のエネルギーが理解できます
- リガンド周辺の最適な水分子の位置が計算できます
- 新しいリガンドを設計し、水の相互作用がパソコン上で数分間で理解できます
- 分析の際に安定した水を含めることで、理想的なタンパク質相互作用を導くことができます

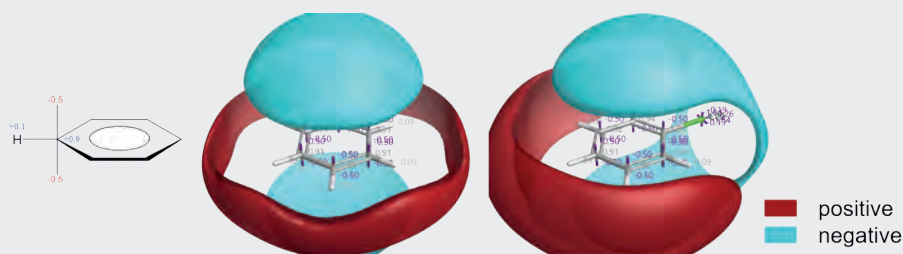
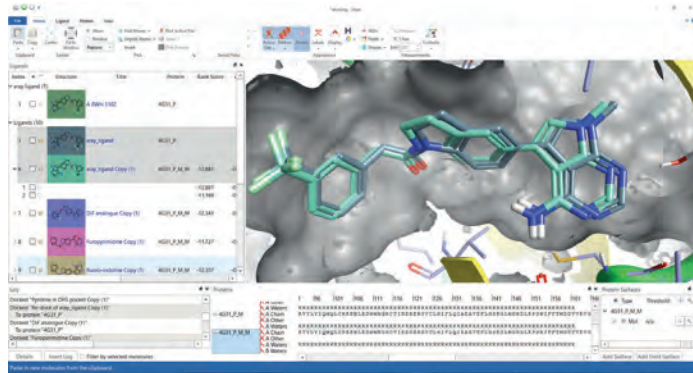


タンパク質リガンドドッキングのための Lead Finder

Lead Finderは、フレキシブルなリガンドを静的タンパク質構造にドッキングさせることによって、非共有結合および共有結合したタンパク質-リガンド複合体の3次元構造を予測します。

Lead Finderの先進的な機能フォームからは、優れたポーズ予測、新しい分子設計に関する詳細なフィードバック、バーチャルスクリーニングにおける豊富な化合物候補が提供されます。Lead Finderを利用することにより：

- バーチャルスクリーニングによる新規リードの発見につながります
- 大規模な仮想化合物セットをスクリーニングすることにより、焦点を絞ったライブラリが設計できます
- 活性分子の立体構造が予測できます
- 共有結合リガンドと非共有結合リガンドをタンパク質にドッキングさせることができます
- タンパク質活性部位への適合性を有する、新しい分子設計が迅速に評価できます



XED Force Fieldは、オフ原子の中心電荷を利用することにより、分子静電場の詳細情報が理解できます。XED分子力学のアプローチにおける最大の利点は、部分電荷をn成分との成分に分離できる能力があることです。

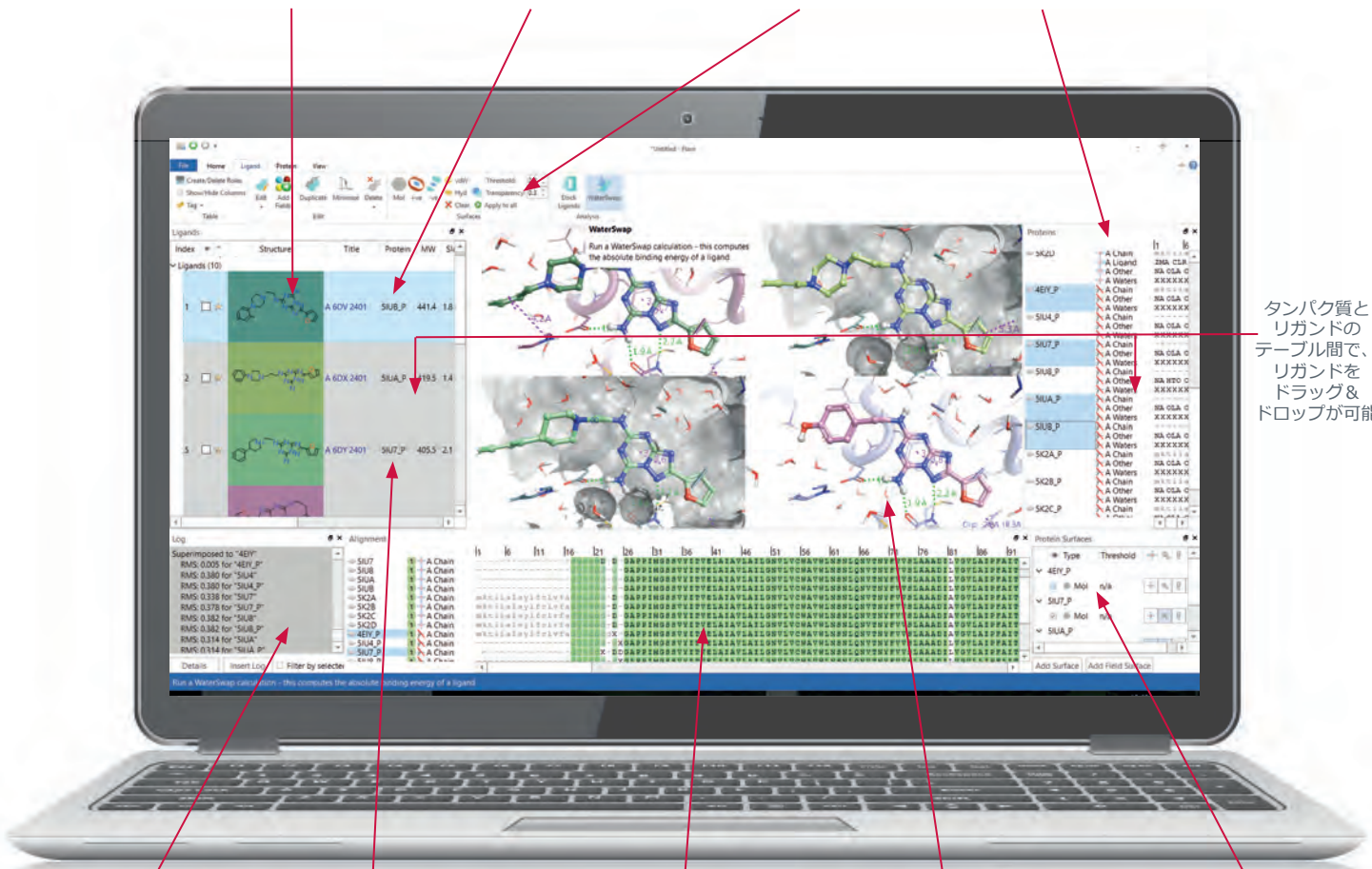
次世代型 GUI

新しいデザインの迅速なナビゲーションを可能にするため、リガンドテーブルが独立

各リガンドの物理化学的情報

コマンドとコントロールの迅速な識別を可能にするリボンインターフェース

特定の鎖や残基の迅速な精査を可能にするタンパク質一覧表



タンパク質とリガンドのテーブル間で、リガンドをドラッグ&ドロップが可能

計算とイベントの要約と詳細なログ

各リガンドのタンパク質情報

タンパク質配列アライメント及び重ね合わせ

タンパク質とリガンドにおける3次元構造をグリッドで比較可能

個々の表示オプションをコントロール

詳細情報: cresset-group.com/flare

Flare is an intuitive GUI available on Windows®, OS X® and Linux®.

innovative science • intuitive software

cresset-group.com

