

FlexX は、ターゲットの結合部位におけるリガンドの結合様式を予測する、最新かつ超高速なドッキング手法です。わずか数分で化合物ライブラリー全体をスクリーニングし、有望な結合候補を特定できます。

FlexX の仕組み

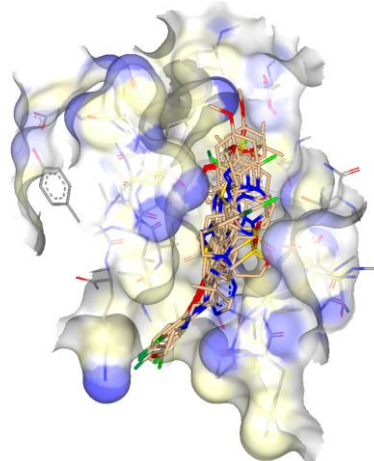
FlexX は、SeeSAR に搭載されているドッキング機能で、リガンドを結合ポケットに配置します。これはインクリメンタル構築 (incremental construction) アルゴリズムに基づいています。リガンドはいわゆるフラグメントに分割され、最初のフラグメント (またはその組み合わせ) が結合ポケット内の複数箇所に配置され、シンプルながら非常に高速なプレ・スコアリングスキームにより評価されます。配置された n 個のポーズの中から、リガンドはフラグメントごとに順次構築され、中間ポーズ同士でスコアリングが行われます。最もスコアの高いポーズがプロセスを通過し、ユーザーに提供されます。

利点

- ◆ 専門家でない方も利用可能: 受容体の前処理は不要で、簡単にドッキングが可能
- ◆ 結合様式の高精度な予測
- ◆ 超高速ドッキング (< 1 sec./ligand) により、大規模ライブラリーのスクリーニングが可能

バーチャルスクリーニング

FlexX は、バーチャルハイスループットスクリーニング (HTS) において新たな記録を打ち立てます。並列処理に対応しており、コンピューターの全コアをスレッドセーフに自動的に使用します。8 コア搭載のノートパソコンでも、約 1,000 化合物のライブラリーを 1 時間以内にスクリーニングできます。FlexX ベースのドッキングは、多くの応用研究において高い濃縮比を達成してきました。これにより、大規模ライブラリーから活性化合物を効率的に発見できます。また、リガンドベースまたはタンパク質ベースのファーマコフォア拘束を、単なる後処理フィルターとしてではなく、広大なポーズ空間の中からその拘束を満たすポーズを特定するための指針として利用します。



高精度な結合様式の予測

FlexX は、既知の三次元構造を持つタンパク質と低分子リガンドに対して、その複合体構造を数秒で高精度に予測します。多数の検証、ベン

チマーク評価が行われており、オリジナルの科学論文 (Rarey 1996) の引用が 10,000 件以上にのぼることからも、その有効性が広く実証されています。

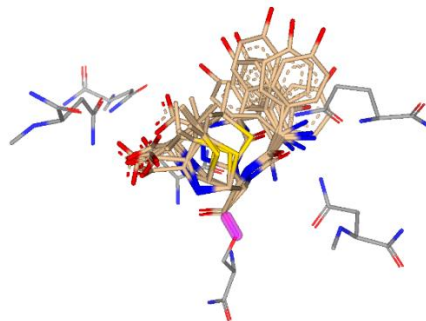
テンプレートドッキング

同系統の化合物シリーズも容易にドッキング可能です。FlexX は、リガンドの一部を既知の結晶構造リガンドに重ね合わせてドッキングできます。FlexX のテンプレートドッキングは、テンプレートとドッキング対象化合物間の最大共通部分構造 (MCS: Maximum Common Substructure) を特定することで実行されます。MCS に基づき、共通のコア構造の結合様式を維持するために複数の重ね合わせが生成されます。テンプレートとして使用するには、5 つ以上の重原子が必要です。

テンプレートドッキングは、バーチャルスクリーニングキャンペーンを加速させる興味深い手法です。参照分子を提供することで化合物のサンプリングが高速化され、計算負荷を大幅に削減できます。

共有結合ドッキング

FlexX は、共有結合ドッキングに対応しており、幅広いシナリオをカバーします。一般的に、すべての共有結合性反応基 (covalent warhead) および標的残基がサポートされています。あまり使用されない官能基やアミノ酸に対しても検討できる柔軟性があり、リガンドの結合様式を高度に予測することができます。



参考文献

- Rarey, M.; Kramer, B.; Lengauer, T.; Klebe, G. A Fast Flexible Docking Method Using an Incremental Construction Algorithm. *J. Mol. Biol.* **1996**, *261* (3), 470–489.
<https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0477>.
- Warren, G. L.; Andrews, C. W.; Capelli, A. M.; Clarke, B.; LaLonde, J.; Lambert, M. H.; Lindvall, M.; Nevins, N.; Semus, S. F.; Senger, S.; Tedesco, G.; Wall, I. D.; Woolven, J. M.; Peishoff, C. E.; Head, M. S. A Critical Assessment of Docking Programs and Scoring Functions. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (20), 5912–5931.
<https://doi.org/10.1021/jm050362n>.
- Gastreich, M.; Lilienthal, M.; Briem, H.; Claussen, H. Ultrafast de Novo Docking Combining Pharmacophores and Combinatorics. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **2006**, *20* (12), 717–734.
<https://doi.org/10.1007/s10822-006-9091-x>.
- Kubinyi, H. Success Stories of Computer-Aided Design. *Computer Applications in Pharmaceutical Research and Development*, **2006**, 377–424.
<https://doi.org/10.1002/0470037237.ch16>



BioSolveIT 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三丁目 19 番 9 号 ジオ八丁堀

Phone: 03-3553-8030

FAX: 03-3553-8031

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

E-mail: sales@molsis.co.jp