

FlexX

FlexX は、タンパク質のリガンド結合部位に、医薬候補化合物をフラグメント単位で配置することで高速に化合物のドッキング構造を予測するプログラムです。結合部位に化合物群を順次配置しリガンド候補を絞り込むバーチャルスクリーニングや、リガンド-受容体間の相互作用解析に利用できます。

FlexX

FlexX は、様々な論文で引用されている最も確立したタンパク質-リガンドのドッキングツールです。数百の論文で引用され、薬剤開発の分野において多数の成功事例があります。FlexX は、頑健な Incremental Construction アルゴリズムを用いて化合物の結合構造を高速に求めます。

ドッキング方法の流れは以下の通りです。

1. 化合物を分子フラグメントに分割し、受容体からの相互作用点を満足する部位にベースとなるフラグメントを配置します。
2. 置かれたフラグメントに残りのフラグメントを順次結合させながら同様に適切な配置を求め、結合部位内で化合物の全構造を再構築します。
3. 得られた化合物の配置は、経験的なスコアリング関数¹により評価され候補構造をランク付けします。
4. オプションで、より精度の高い Hyde スコア²を用いて結合構造を評価できます。

ユーザーはドッキングポーズを用いたリガンド-受容体間の相互作用解析や複数の化合物候補からのバーチャルスクリーニングが可能です。

図 2. FlexX を用いたリガンドのフレキシブルドッキング例。受容体は Pepsin 3a (PDB ID: 1PS0)。ドッキング構造 (緑色) と結晶構造 (原子色) との RMSD 値は 1.3 Å。

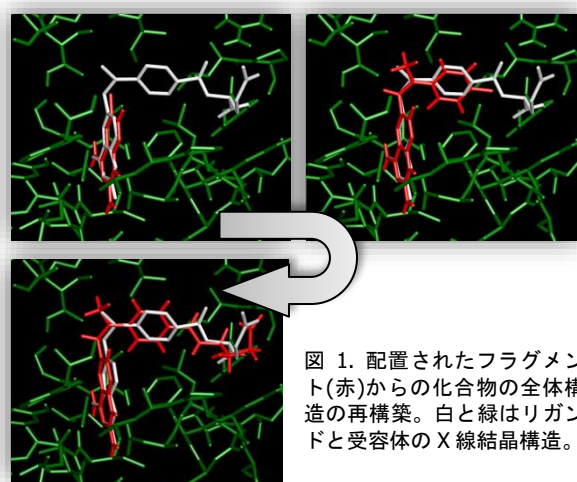
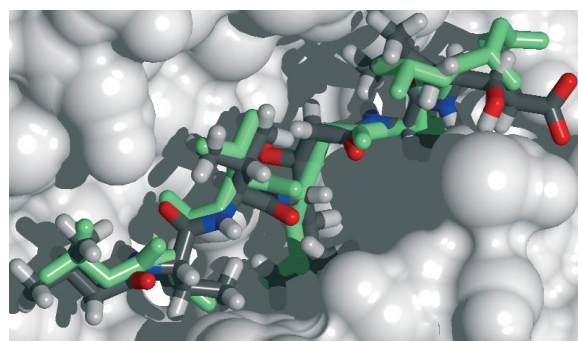


図 1. 配置されたフラグメント (赤) からの化合物の全体構造の再構築。白と緑はリガンドと受容体の X 線結晶構造。



特徴

- ✓ **多様な分子系に対応**：受容体からの相互作用点が十分にある系に加え、相互作用点が少ない系、配位結合、疎水相互作用で結合する系にも適用できます。
- ✓ **高速ドッキング**：毎分数分子のドッキングを行うことができます。
- ✓ **精度の高いスコアリング関数**：DockScore (相互作用の種類とその原子間距離から計算される経験的スコアリング関数) の他に、ChemScore、PLP、ScreenScore のスコアを利用できます。オプションで Hyde スコアによる評価も可能です。
- ✓ **目的別のオプションモジュール**：ファーマコフォアや配位結合の拘束したドッキングや、原子毎の結合自由エネルギー評価、フラグメント交換による分子設計も可能です。

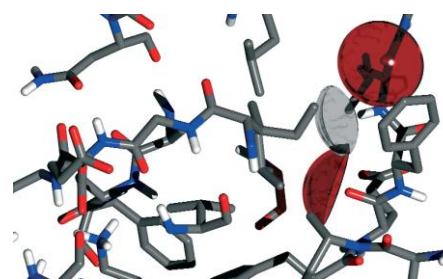


図 3. ファーマコフォアの定義例。CDK2 (PDB ID: 1DL8) のヒンジ領域において、2 つの水素結合ドナー (赤色) と 1 つの水素結合アクセプター (白色) を定義。

オプションモジュール FlexX-Pharm

FlexX-Pharm は、FlexX でのドッキングシミュレーションにおいてファーマコフォアでの拘束を行うためのオプションモジュールです。ファーマコフォアを定義することで、より妥当なリガンドポーズを求めるだけでなくドッキングの高速化にも繋がります。水素結合、疎水性、芳香環、配位結合等のファーマコフォアの他に SMARTS パターンを組み合わせた自由な定義も可能です。

LeadIT – 実験研究者のための GUI

水素原子付加状態の修正、ファーマコフォア拘束、配位結合、結晶水の定義などのドッキング条件をウィザードに従って簡単に設定することができます。ドッキング結果の解析も LeadIT 上で可能です。また LeadIT から Fragment Based Design ツールの ReCore や、リガンド-受容体間の結合自由エネルギー推算ツールの Hyde を実行することができます。

LeadIT の主な機能

- 水素結合ネットワークの最適化

X 線結晶構造解析では不明確な受容体の水素原子について、Protoss³ を用いてプロトン化/脱プロトン化、OH/NH の回転、側鎖アミドのフリップを考慮して適切な水素原子付加状態を求めます。

- 結晶水を用いたドッキング

結晶水を考慮したドッキングが可能です。結晶水の保存またはリガンドへの交換は自動で行われます。

- 受容体との相互作用の 3 次元および 2 次元図

ドッキングの結果に対して、低分子と受容体との相互作用を 3 次元または 2 次元図で確認できます。2 次元図を見ることで、相互作用の種類（水素結合または疎水性相互作用）やリガンド認識残基を容易に把握できます。

- 分子表面表示

リガンド周辺の分子表面を様々な定義（原子色、部分電荷、logP など）で色分け可能です。分子表面の透明度を前面、後面で独立して変更できます。

- ドラッグ アンド ドロップ対応

受容体ファイルの読み込みや、画像ファイルの出力をドラッグ アンド ドロップで行うことが可能です。初心者でも直感的に操作できます。

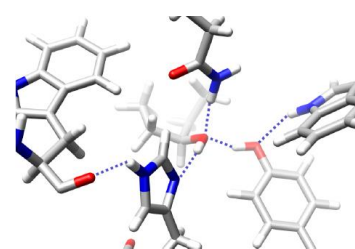


図 4. LeadIT を用いた複合体構造の前処理。水素結合ネットワークを形成するように適切に水素原子を付加。

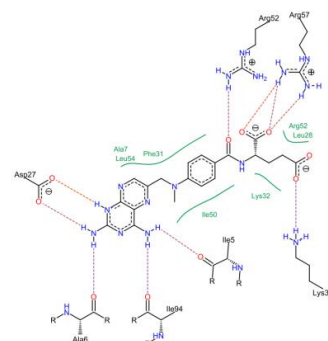


図 5. 受容体とドッキングポーズとの 2 次元図。

対応プラットフォーム

Windows、Linux x86 32bit / 64bit、MacOS

● 詳細につきましては、お問い合わせください。 ● 記載の商品名は各社の商標または登録商標です。 ● 本カタログの記載内容は予告なく変更される場合があります。

- 1) Stahl, M.; Rarey, M.; Detailed Analysis of Scoring Functions for Virtual Screening, *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 1035-1042.
- 2) Reulecke, I.; Lange, G.; Albrecht, J.; Klein, R.; Rarey, M.; Towards an Integrated Description of Hydrogen Bonding and Dehydration: Decreasing False Positives in Virtual Screening with the HYDE Scoring Function. *ChemMedChem*, **2008**, *3*, 885 – 897.
- 3) Lippert, T.; Rarey, M.; Fast automated placement of polar hydrogen atoms in protein-ligand complexes, *J. Cheminform.*, **2009**, *1*:13.



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