

イ号物件目録

「FlexX」の名称をもち、以下に記載される工程を有する生体高分子ーリガンド分子の安定複合体構造の探索方法を実施するためのドッキング計算用プログラム

記

1 イ号物件の工程の流れ

イ号物件の工程は、大きく分けると、①ベース・フラグメントの選択、②配座の自由度を含めたベース・フラグメントの配置、および③他のフラグメントの接続の三工程からなる。

2 ベース・フラグメントの選択

イ号物件では、まず初めに、リガンド分子全体を、ベース・フラグメントとその他の複数のフラグメントに分割する。ベース・フラグメントの分割にあたっては、水素結合・塩橋・疎水相互作用等の相互作用を考慮する。

3 ベース・フラグメントの配置

(1) イ号物件では、次いで、生体高分子ーベース・フラグメント間の結合様式を網羅する。その工程は、次のとおりである。

(i) まず、生体高分子中の相互作用可能な各原子につき、数十の点により近似的に表現される相互作用面を設定する。ここでいう相互作用面とは、相互作用の相手となる原子が存在可能な領域を経験的に推定したもので、生体高分子中の相互作用可能原子からの距離と角度の条件により定義される球面・錐面・部分錐面等の様々なタイプからなる。相互作用面には水素結合・塩橋・疎水性相互作用の種類がある。

- (ii) ついで、ベース・フラグメントの相互作用可能な各原子について、相互作用面を設定する。相互作用面には水素結合・塩橋・疎水性相互作用の種類がある。
 - (iii) 次に、生体高分子中の相互作用可能な原子につきそれぞれ設定される相互作用面を構成する前記各数十の点（以下「生体高分子側相互作用点」という。）すべてを含むすべての2点の組み合わせの表が作成される。この表を利用することにより、特定の原子間距離をもつ生体高分子側相互作用点の組み合わせをすべて直接選び出すことが可能になる。
 - (iv) さらに、ベース・フラグメントの可能な配座とベース・フラグメント中の相互作用可能な3つの原子の各組み合わせについて、前記組み合わせ表から等しい原子間距離を持つ生体高分子側相互作用点の組み合わせを探索する。
 - (v) 右工程により取り出された3つの生体高分子側相互作用点について、いわゆるベクトル・テストが行なわれる。ベクトル・テストでは、ベース・フラグメント中の相互作用可能な原子が生体高分子側相互作用点上に位置するだけでなく、生体高分子中の相互作用可能な原子がベース・フラグメント中の相互作用可能な原子につき設定された相互作用面上に位置することを確認する。このテストに際しては、ベース・フラグメントの生体高分子の座標系への変換は行なわない。
 - (vi) その後に、ベース・フラグメントの生体高分子の座標系への変換を行う。
- (2) 上記の工程で得られたベース・フラグメントの生体高分子に対する配置を、その類似性によりグループ分けし、各グループ毎に、すべての配置についての情報を総合して、そのグループを代表す

る配置を得る。

4 他のフラグメントの接続

- (1) 以上の工程で取り出されたベース・フラグメントの配置に対し、残りの複数のフラグメントからベース・フラグメントへの結合があるものを一つ選び、経験的に低いエネルギー値をとる構造から抽出した「環構造」や「回転可能角の組」が入っているデータベースを使用して、フラグメント構造を発生させ、生体高分子との相互作用（水素結合、疎水相互作用または塩橋）を考慮しながら接続していく。
- (2) 上記(1)の工程での接続の際に、ベース・フラグメントに接続されるフラグメントの生体高分子の座標系への変換を行う。
- (3) 上記(1)の工程で得られたベース・フラグメントとフラグメントの配置を、配置の類似性によりグループ分けし、各グループ毎に、すべての配置についての情報を総合して、そのグループを代表する配置を得る。
- (4) 上記(3)の工程で得られたベース・フラグメントと他のフラグメントの各配置に対し、それらのいずれかに結合のあるフラグメントの1つを残りのフラグメントから選び、右(1)~(3)と同様の工程を行うことを繰り返す。

5 エネルギー値によるランク付け

上記4の工程により得られた最終的な生体高分子ーリガンド分子間の結合様式の各々についてエネルギー計算を行い、エネルギー値の低い方からランク付けして安定な複合体を探索する。