(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6197565号
(P6197565)
(45)発行日　平成29年9月20日(2017.9.20)　(24)登録日　平成29年9月1日(2017.9.1)

(51)Int.Cl.　F I
G06F 19/16 (2011.01)　G06F 19/16

請求項の数 8　(全 13 頁)

(21)出願番号　特願2013-215322(P2013-215322)
(22)出願日　平成25年10月16日(2013.10.16)
(65)公開番号　特開2015-79322(P2015-79322A)
(43)公開日　平成27年4月23日(2015.4.23)
審査請求日　平成28年7月5日(2016.7.5)

(73)特許権者　000005223
富士通株式会社
神奈川県川崎市中原区上小田中４丁目１番１号
(74)代理人　100107515
弁理士　廣田　浩一
(72)発明者　佐藤　博之
神奈川県川崎市中原区上小田中４丁目１番１号　富士通株式会社内

審査官　松野　広一

最終頁に続く

(54)【発明の名称】構造データの取得方法、プログラム、記録媒体及び装置

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
主計算対象分子、副計算対象分子、及び溶媒分子の分子動力学計算により得られる座標データを用い、前記主計算対象分子及び前記副計算対象分子の結合状態の構造データを取得する構造データの取得方法であって、
前記分子動力学計算により得られる前記主計算対象分子、前記副計算対象分子、及び前記溶媒分子における複数の時間の座標データを時間平均する工程を含み、
前記時間平均が、所定の時間領域における、前記主計算対象分子の座標データ、前記副計算対象分子の座標データ、及び前記所定の時間領域において前記主計算対象分子の構造揺らぎと同程度の構造揺らぎを有する前記溶媒分子の座標データに対して行われることを特徴とする構造データの取得方法。
【請求項２】
前記所定の時間領域が、前記分子動力学計算により得られる座標データの根平均二乗変位（ＲＭＳＤ）に基づいて選択される請求項１に記載の構造データの取得方法。
【請求項３】
前記所定の時間領域において前記主計算対象分子の構造揺らぎと同程度の構造揺らぎを有する前記溶媒分子が、前記所定の時間領域における根平均二乗揺らぎ（ＲＭＳＦ）に基づいて選択される請求項１から２のいずれかに記載の構造データの取得方法。
【請求項４】
前記時間平均が、前記主計算対象分子、前記副計算対象分子、及び前記所定の時間領域

において前記主計算対象分子の構造揺らぎと同程度の構造揺らぎを有する前記溶媒分子を一つの擬似分子とみなして行われる請求項１から３のいずれかに記載の構造データの取得方法。

【請求項５】

更に、前記時間平均を行った後の各分子の構造歪みを除去する工程を含む請求項１から４のいずれかに記載の構造データの取得方法。

【請求項６】

コンピュータに、請求項１から５のいずれかに記載の構造データの取得方法を実行させることを特徴とするプログラム。

【請求項７】

請求項６に記載のプログラムを記録したことを特徴とするコンピュータが読み取り可能な記録媒体。

【請求項８】

請求項７に記載のコンピュータが読み取り可能な記録媒体を備えることを特徴とする装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本件は、分子動力学計算において頻繁に取り得る構造であって、主計算対象分子と副計算対象分子との結合状態が安定している構造に近い構造のデータを取得する構造データの取得方法、その方法を実行するプログラム、前記プログラムを備えた記録媒体、並びに前記記録媒体を備えた装置に関する。

【背景技術】

【０００２】

ＩＴ創薬におけるタンパク質と薬候補分子との結合反応において重要な水素結合の解析には、電子状態計算が利用される（例えば、非特許文献１参照）。前記電子状態計算の対象となる構造についての解析、特に溶媒中での実際の相互作用の解析のためには、溶媒中での分子動力学（ＭＤ）計算の結果構造を利用することが考えられる。

【０００３】

前記解析は、通常、ＭＤ計算結果構造としてある特定の時間におけるスナップショット構造を利用している。しかし、前記スナップショット構造は、各原子が有する運動エネルギーに応じた特異性を有し、前記ＭＤ計算において頻繁に取り得る構造からのずれが大きい可能性が高い。構造のずれを抑制するためには構造のサンプリング数を増やすことが有効であるが、電子状態計算の計算量が膨大であるため、非効率的である。

【０００４】

したがって、分子動力学計算において頻繁に取り得る構造であって、主計算対象分子と副計算対象分子との結合状態が安定している構造（以下、「平衡構造」と称することがある）に近い構造のデータを効率的に得ることができる構造データの取得方法が求められているのが現状である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００５】

【非特許文献１】Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，９９：５，１３１６－１３３２（１９７７）

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

本件は、従来における前記諸問題を解決し、以下の目的を達成することを課題とする。即ち、本件は、分子動力学計算において頻繁に取り得る構造であって、主計算対象分子と副計算対象分子との結合状態が安定している構造に近い構造のデータを効率的に得ること

ができる構造データの取得方法、及びその方法を実行するプログラム、前記プログラムを備えた記録媒体、並びに前記記録媒体を備えた装置を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【０００７】

前記課題を解決するための手段としては、以下の通りである。即ち、

開示の構造データの取得方法は、

主計算対象分子、副計算対象分子、及び溶媒分子の分子動力学計算により得られる座標データを用い、前記主計算対象分子及び前記副計算対象分子の結合状態の構造データを取得する構造データの取得方法であって、

前記分子動力学計算により得られる前記主計算対象分子、前記副計算対象分子、及び前記溶媒分子における複数の時間の座標データを時間平均する工程を含み、

前記時間平均が、所定の時間領域における、前記主計算対象分子の座標データ、前記副計算対象分子の座標データ、及び前記所定の時間領域において前記主計算対象分子の構造揺らぎと同程度の構造揺らぎを有する前記溶媒分子の座標データに対して行われる。

【０００８】

開示のプログラムは、

コンピュータに、開示の前記構造データの取得方法を実行させるプログラムである。

【０００９】

開示の記録媒体は、

開示の前記プログラムを記録したコンピュータが読み取り可能な記録媒体である。

【００１０】

開示の装置は、

開示のコンピュータが読み取り可能な記録媒体を備える。

【発明の効果】

【００１１】

開示の構造データの取得方法によれば、従来における前記諸問題を解決し、前記目的を達成することができ、分子動力学計算において頻繁に取り得る構造であって、主計算対象分子と副計算対象分子との結合状態が安定している構造に近い構造のデータを効率的に得ることができる構造データの取得方法を提供できる。

開示のプログラムによれば、従来における前記諸問題を解決し、前記目的を達成することができ、分子動力学計算において頻繁に取り得る構造であって、主計算対象分子と副計算対象分子との結合状態が安定している構造に近い構造のデータを効率的に得ることができるプログラムを提供できる。

開示の記録媒体によれば、従来における前記諸問題を解決し、前記目的を達成することができ、分子動力学計算において頻繁に取り得る構造であって、主計算対象分子と副計算対象分子との結合状態が安定している構造に近い構造のデータを効率的に得ることができる記録媒体を提供できる。

開示の装置によれば、従来における前記諸問題を解決し、前記目的を達成することができ、分子動力学計算において頻繁に取り得る構造であって、主計算対象分子と副計算対象分子との結合状態が安定している構造に近い構造のデータを効率的に得ることができる装置を提供できる。

【図面の簡単な説明】

【００１２】

【図１】図１は、開示の構造データの取得方法の一例のフローチャートである。

【図２】図２は、ＭＤ時間とＲＭＳＤとの関係を示す模式的なグラフである。

【図３】図３は、所定の時間領域における原子とＲＭＳＦとの関係を示す模式的なグラフである。

【図４】図４は、擬似分子（超分子）の概念図である。

【図５】図５は、記憶装置の一例を示す模式図である。

【図６】図６は、シミュレーション装置の一例を示す模式図である。

【図７】図７は、開示の装置のハードウエア構成例である。
【図８】図８は、実施例１におけるＲＭＳＤの計算結果である。
【図９】図９は、比較例１におけるＲＭＳＤの計算結果である。
【発明を実施するための形態】
【００１３】
（構造データの取得方法）
開示の構造データの取得方法は、時間平均する工程を少なくとも含み、好ましくは構造歪みを除去する工程を含み、更に必要に応じて、その他の工程を含む。
前記構造データの取得方法は、主計算対象分子、副計算対象分子、及び溶媒分子の分子動力学計算により得られる座標データを用い、前記主計算対象分子及び前記副計算対象分子の結合状態の構造データを取得する方法である。
【００１４】
前記主計算対象分子としては、例えば、対象タンパク質などが挙げられる。
前記副計算対象分子としては、例えば、薬剤候補化合物などが挙げられる。前記薬剤候補化合物は、例えば、前記対象タンパク質との相互作用の計算対象となる化合物である。
前記溶媒分子としては、例えば、水などが挙げられる。
【００１５】
＜時間平均する工程＞
前記時間平均する工程は、前記分子動力学計算により得られる前記主計算対象分子、前記副計算対象分子、及び前記溶媒分子における複数の時間の座標データを時間平均する工程である。
【００１６】
前記時間平均は、所定の時間領域における、前記主計算対象分子の座標データ、前記副計算対象分子の座標データ、及び前記所定の時間領域において前記主計算対象分子の構造揺らぎと同程度の構造揺らぎを有する前記溶媒分子の座標データに対して行われる。
【００１７】
前記主計算対象分子と、前記副計算対象分子とを対象として時間平均を行うと、前記主計算対象分子と、前記副計算対象分子とが実際に溶媒中で存在する状態とは異なる構造データが得られる。これは、前記溶媒の影響を考慮していないためであると考えられる。そのため、溶媒分子の存在を加味して時間平均を行う必要があるが、前記溶媒分子は、前記主計算対象分子、及び前記副計算対象分子と比べ、系内で大きく運動することから、適切な時間平均を求めることが困難である。
一方、主計算対象分子の構造揺らぎと同程度の構造揺らぎを有する溶媒分子を選択して、前記溶媒分子に対して時間平均を行うことにより、適切に前記溶媒分子の時間平均を行うことができる。この溶媒分子は、前記主計算対象分子、及び前記副計算対象分子の周囲に存在し、これらの分子と相互作用している溶媒分子と考えられる。
【００１８】
前記所定の時間領域は、前記分子動力学計算により得られる座標データの根平均二乗変位（ＲＭＳＤ：ｒｏｏｔ　ｍｅａｎ　ｓｑｕａｒｅ　ｄｅｖｉａｔｉｏｎ）に基づいて選択されることが好ましい。そうすることにより、座標データが大きく変化する時間領域を選択せずに、平均構造を計算するのに適した局所的な揺らぎが生じている時間領域を選択できる。
ここで、根平均二乗変位（ＲＭＳＤ）は、所定の分子構造（例えば、初期構造）とその時間における分子構造との間における分子構造全体のずれを数値化したものである。
【００１９】
前記所定の時間領域において前記主計算対象分子の構造揺らぎと同程度の構造揺らぎを有する前記溶媒分子は、前記所定の時間領域における根平均二乗揺らぎ（ＲＭＳＦ：ｒｏｏｔ　ｍｅａｎ　ｓｑｕａｒｅ　ｆｌｕｃｔｕａｔｉｏｎ）に基づいて選択されることが好ましい。そうすることにより、前記主計算対象分子の構造揺らぎと同程度の構造揺らぎを有する前記溶媒分子を適切に選択することができる。前記同程度の構造揺らぎとは、例

えば、前記主計算対象分子の原子のＲＭＳＦの１．５倍以下が好ましく、１．０倍以下が好ましい。

ここで、根平均二乗揺らぎ（ＲＭＳＦ）は、原子の平均位置周辺での揺らぎを数値化したものである。

【００２０】

前記時間平均は、前記主計算対象分子、前記副計算対象分子、及び前記所定の時間領域において前記主計算対象分子の構造揺らぎと同程度の構造揺らぎを有する前記溶媒分子を一つの擬似分子（以下、「超分子」と称することがある）とみなして行われることが好ましい。そうすることにより、計算を効率的に行うことができる。

【００２１】

＜構造歪みを除去する工程＞

前記構造歪みを除去する工程としては、前記時間平均を行った後の各分子の構造歪みを除去する工程であれば、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、エネルギー最小化などが挙げられる。

【００２２】

前記エネルギー最小化は、例えば、分子が有するエネルギーを最小化するように分子構造を変化させることにより行うことができる。前記分子構造の変化は、前記分子が有する原子間のフォースを小さくするように原子を移動させることにより行うことができる。

前記エネルギー最小化は、例えば、分子動力学計算のソフトが備えているエネルギー最小化ツールを用いて行うことができる。

【００２３】

例えば、メチル基（１つの炭素原子が３つの水素原子を有する）について時間平均を行った場合、３つの水素原子が、１つの水素原子として計算される。その結果、構造の歪みが生じる。タンパク質のような複雑な構造の分子についても同様のことが起こりうる。そのような歪みが生じている場合には、構造歪みを除去することで、適切な時間平均を行うことができる。

【００２４】

（プログラム）

開示のプログラムは、コンピュータに、開示の構造データの取得方法を実行させるプログラムである。

【００２５】

前記プログラムは、使用するコンピュータシステムの構成及びオペレーティングシステムの種類・バージョンなどに応じて、公知の各種のプログラム言語を用いて作成することができる。

【００２６】

前記プログラムは、内蔵ハードディスク、外付けハードディスクなどの記憶媒体に記録しておいてもよいし、ＣＤ－ＲＯＭ（Ｃｏｍｐａｃｔ Ｄｉｓｃ Ｒｅａｄ Ｏｎｌｙ Ｍｅｍｏｒｙ）、ＤＶＤ－ＲＯＭ（Ｄｉｇｉｔａｌ Ｖｅｒｓａｔｉｌｅ Ｄｉｓｋ Ｒｅａｄ Ｏｎｌｙ Ｍｅｍｏｒｙ）、ＭＯディスク（Ｍａｇｎｅｔｏ－Ｏｐｔｉｃａｌ ｄｉｓｋ）、ＵＳＢメモリ〔ＵＳＢ（Ｕｎｉｖｅｒｓａｌ Ｓｅｒｉａｌ Ｂｕｓ） ｆｌａｓｈ ｄｒｉｖｅ〕などの記憶媒体に記録しておいてもよい。前記プログラムをＣＤ－ＲＯＭ、ＤＶＤ－ＲＯＭ、ＭＯディスク、ＵＳＢメモリなどの記憶媒体に記録する場合には、必要に応じて随時、コンピュータシステムが有する記憶媒体読取装置を通じて、これを直接、又はハードディスクにインストールして使用することができる。また、コンピュータシステムから情報通信ネットワークを通じてアクセス可能な外部記憶領域（他のコンピュータ等）に前記プログラムを記録しておき、必要に応じて随時、前記外部記憶領域から情報通信ネットワークを通じてこれを直接、又はハードディスクにインストールして使用することもできる。

【００２７】

（コンピュータが読み取り可能な記録媒体）

開示のコンピュータが読み取り可能な記録媒体は、開示の前記プログラムを記録してなる。

前記コンピュータが読み取り可能な記録媒体としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、内蔵ハードディスク、外付けハードディスク、ＣＤ－ＲＯＭ、ＤＶＤ－ＲＯＭ、ＭＯディスク、ＵＳＢメモリなどが挙げられる。

【００２８】

（装置）

開示の装置は、開示の前記コンピュータが読み取り可能な記録媒体を備える。

【００２９】

図１に開示の構造データの取得方法の一例のフローチャートを示す。

まず、分子動力学（ＭＤ）計算を行い分子動力学（ＭＤ）軌道（座標データ）を取得する。また、後述する分割、及び選択のための各許容値（しきい値）の設定を行う。

【００３０】

続いて、ＲＭＳＤが局所的に変動する各時間領域へのＭＤ軌道の分割を行う。

ここでは、所定の分子構造（例えば、初期構造）とその時間における分子構造との間における分子構造全体のずれであるＲＭＳＤを計算し、時間軸を、前記ＲＭＳＤの変化が小さい時間領域に分割する（図２参照）。

【００３１】

続いて、ＲＭＳＦが主計算対象分子と同程度の溶媒分子の選択を行う。

ここでは、上記方法により分割された時間領域のうち、適切な時間領域を選択し、その時間領域において、原子の平均位置周辺での揺らぎを数値化したＲＭＳＦを求める。ＲＭＳＦを求めた一例を図３に示す。図３において、横軸は、計算対象の各原子に付した番号を示している。図３において、番号が小さい領域Ａは、主計算対象分子の原子、及び副計算対象分子の原子を示しており、領域Ｂは、溶媒分子の原子を示している。

ＲＭＳＦを求めると、溶媒分子の原子は、総じて変異が大きい（ＲＭＳＦが大きい）が、溶媒分子の原子の一部には、ＲＭＳＦが主計算対象分子の原子と同程度の原子（領域Ｃ中の原子）が存在している。これらの原子は、水素結合等により主計算対象分子及び副計算対象分子の少なくともいずれかと相互作用している原子と考えられる。この領域Ｃ中の原子を構成する溶媒分子を選択する。前記選択においては、主計算対象分子の原子のＲＭＳＦの１．５倍以下のＲＭＳＦの原子を選択することが好ましく、１．０倍以下のＲＭＳＦの原子を選択することが好ましい。

そうすることにより、溶媒分子の時間平均を適切に行うことができる。

【００３２】

続いて、主計算対象分子、副計算対象分子、及び選択された溶媒分子から超分子を作成する。

ここでは、図４に示すように、主計算対象分子及び副計算対象分子の複合体１と、複合体１周辺に存在する選択された溶媒分子２とから一つの超分子３を作成する。

【００３３】

続いて、各時間領域における前記超分子の構造の平均化を行う。

ここでは、作成された超分子を用いて、構造の平均化を行う。前記超分子に対して構造の平均化を行うことで、計算を効率的に行うことができる。

【００３４】

続いて、平均化された構造から前記超分子の構造歪みを除去する。

ここでは、例えば、エネルギー最小化により、超分子の構造歪みを除去する。

【００３５】

図１のフローチャートの方法を行う際のハードウエアの一例を説明する。

前記ハードウエアは、図５に示す記憶装置と、図６に示すシミュレーション装置とを有する。

【００３６】

（記憶装置）

前記記憶装置は、ＭＤ用データ構造と、平衡構造探索用データ構造とを格納する。
【００３７】
＜ＭＤ用データ構造＞
前記ＭＤ用データ構造は、主計算対象分子、副計算対象部分子、及び溶媒分子の座標データを格納する。
【００３８】
＜平衡構造探索用データ構造＞
前記平衡構造探索用データ構造は、平衡構造を求めるのに必要なデータとして、時間領域の分割しきい値データと、各時間領域の構造体データとを格納する。
【００３９】
＜＜時間領域の分割しきい値データ＞＞
前記時間領域の分割しきい値データは、時間平均する工程における所定の時間領域を決定する際に、時間領域に分割するためのしきい値のデータである。
【００４０】
＜＜各時間領域の構造体データ＞＞
前記各時間領域の構造体データは、時間領域の分割しきい値データに基づいて分割された各時間領域における時間範囲データと、主計算対象分子揺らぎ値データと、溶媒分子揺らぎ値データと、抽出溶媒分子情報データと、超分子構造データと、時間平均構造の座標データとを格納する。
【００４１】
（シミュレーション装置）
前記シミュレーション装置は、ＭＤ計算実行部と、時間領域分割部とを有する。
【００４２】
＜ＭＤ計算実行部＞
前記ＭＤ計算実行部は、前記ＭＤ用データ構造に保存された座標データを用いてＭＤプログラムにより、主計算対象分子、副計算対象分子、及び溶媒分子について、ＭＤ計算を実行する。
【００４３】
＜時間領域分割部＞
前記時間領域分割部は、超分子構築部と、平衡構造決定部とを有する。
前記時間領域分割部は、前記超分子構築部により、超分子を構築する。ここで、前記超分子を構築する際に用いられる溶媒分子は、所定の時間領域において前記主計算対象分子の構造揺らぎと同程度の構造揺らぎを有する溶媒分子である。
また、前記時間領域分割部は、前記平衡構造決定部により、前記超分子の時間平均構造を導出し、更に必要に応じて得られた時間平均構造の構造歪みを除去して、平衡構造を決定する。
【００４４】
＜＜超分子構築部＞＞
前記超分子構築部は、主計算対象分子揺らぎ導出部と、溶媒分子抽出部と、統合部とを有する。
【００４５】
－主計算対象分子揺らぎ導出部－
前記主計算対象分子揺らぎ導出部は、所定の時間領域における主計算対象分子の揺らぎを導出する。
【００４６】
－溶媒分子抽出部－
前記溶媒分子抽出部は、所定の時間領域における溶媒分子の揺らぎを計算し、所定の時間領域における主計算対象分子の揺らぎと同程度の揺らぎを有する溶媒分子を抽出（選択）する。
【００４７】

－統合部－
前記統合部は、主計算対象分子、副計算対象分子、及び溶媒分子抽出部で抽出（選択）された溶媒分子（所定の時間領域において前記主計算対象分子の構造揺らぎと同程度の構造揺らぎを有する溶媒分子）から、一つの超分子を構築する。
【００４８】
＜＜平衡構造決定部＞＞
前記平衡構造決定部は、時間平均構造導出部と、構造歪み除去部とを有する。
【００４９】
－時間平均構造導出部－
前記時間平均構造導出部は、所定の時間領域における前記超分子の時間平均構造を導出する（構造の平均化）。
【００５０】
－構造歪み除去部－
前記構造歪み除去部は、前記時間平均構造導出部で導出された時間平均構造の構造歪みを除去する。
そして、平衡構造情報が得られる。
得られた平衡構造情報は、分子軌道（ＭＯ）計算などの結合安定性評価に利用される。
【００５１】
更に具体的に説明する。
ＭＤ計算実行部で得られた座標データについて、ＭＤの各時間に関し、ＲＭＳＤを計算する。例えば、ＭＤの各時間に関し、並進運動及び回転運動による変動を除去した構造データについて、初期構造等の代表構造に対する座標変位のＲＭＳＤを計算する。
【００５２】
得られたＲＭＳＤの計算結果と、時間領域の分割しきい値データとを比較して、ＲＭＳＤの変動が小さい時間領域を決定して、ＭＤの各時間が、時間領域に分割される。
【００５３】
適切な少なくとも１つの所定の時間領域において、超分子が構築される。超分子の構築は以下のようにして行われる。
まず、主計算対象分子揺らぎ導出部において、主計算対象分子の揺らぎが導出される。揺らぎは、所定の時間領域における主計算対象分子の原子のＲＭＳＦとして導出される。
導出された主計算対象分子の原子のＲＭＳＦは、記憶装置の各時間領域の構造体データに、その時間領域の時間範囲データと関連付けられて、主計算対象分子揺らぎ値データとして格納される。
続いて、所定の時間領域における溶媒分子の揺らぎを計算する。溶媒分子の揺らぎは、所定の時間領域における溶媒分子の原子のＲＭＳＦとして計算される。計算された溶媒分子の原子のＲＭＳＦは、記憶装置の各時間領域の構造体データに、その時間領域の時間範囲データと関連付けられて、溶媒分子揺らぎ値データとして格納される。なお、主計算対象分子の原子のＲＭＳＦと、溶媒分子の原子のＲＭＳＦとは同時に計算することも可能である。
続いて、溶媒分子抽出部において、主計算対象分子の原子のＲＭＳＦと同程度のＲＭＳＦを有する溶媒分子を抽出（選択）する。抽出された溶媒分子のデータは、記憶装置の各時間領域の構造体データに、その時間領域の時間範囲データと関連付けられて、抽出溶媒分子情報データに格納される。
続いて、統合部において、所定の時間領域における主計算対象分子、副計算対象分子、及び抽出された溶媒分子のデータを、一つの超分子データとしてまとめる。まとめられた超分子データは、記憶装置の各時間領域の構造体データに、その時間領域の時間範囲データと関連付けられて、超分子構造データとして格納される。
【００５４】
続いて、平衡構造が決定される。平衡構造の決定は、以下のようにして行われる。
時間平均構造導出部において、所定の時間領域における前記超分子データから超分子の

時間平均構造が導出される。
導出された時間平均構造は、エネルギー最小化により構造歪みが除去される。
その結果、平衡構造が決定される。
【００５５】
図７に、開示の装置のハードウエア構成例を示す。
装置１０は、例えば、ＣＰＵ１１、メモリ１２、記憶部１３、表示部１４、入力部１５、出力部１６、Ｉ／Ｏインターフェース部１７等がシステムバス１８を介して接続されて構成される。
【００５６】
ＣＰＵ（Ｃｅｎｔｒａｌ　Ｐｒｏｃｅｓｓｉｎｇ　Ｕｎｉｔ）１１は、演算（四則演算、比較演算等）、ハードウエア及びソフトウエアの動作制御などを行う。
【００５７】
メモリ１２は、ＲＡＭ（Ｒａｎｄｏｍ　Ａｃｃｅｓｓ　Ｍｅｍｏｒｙ）、ＲＯＭ（Ｒｅａｄ　Ｏｎｌｙ　Ｍｅｍｏｒｙ）などのメモリである。前記ＲＡＭは、前記ＲＯＭ及び記憶部１３から読み出されたＯＳ（Ｏｐｅｒａｔｉｎｇ　Ｓｙｓｔｅｍ）及びアプリケーションプログラムなどを記憶し、ＣＰＵ１１の主メモリ及びワークエリアとして機能する。
【００５８】
記憶部１３は、各種プログラム及びデータを記憶する装置であり、例えば、ハードディスクである。記憶部１３には、ＣＰＵ１１が実行するプログラム、プログラム実行に必要なデータ、ＯＳなどが格納される。
前記プログラムは、記憶部１３に格納され、メモリ１２のＲＡＭ（主メモリ）にロードされ、ＣＰＵ１１により実行される。
【００５９】
表示部１４は、表示装置であり、例えば、ＣＲＴモニタ、液晶パネル等のディスプレイ装置である。
入力部１５は、各種データの入力装置であり、例えば、キーボード、ポインティングデバイス（例えば、マウス等）などである。
出力部１６は、各種データの出力装置であり、例えば、プリンタである。
Ｉ／Ｏインターフェース部１７は、各種の外部装置を接続するためのインターフェースである。例えば、ＣＤ－ＲＯＭ、ＤＶＤ－ＲＯＭ、ＭＯディスク、ＵＳＢメモリなどのデータの入出力を可能にする。
【実施例】
【００６０】
以下、本発明の実施例について説明するが、本発明は下記実施例に何ら限定されるものではない。
【００６１】
（実施例１）
タンパク質分子（ＰＤＢ：１Ｊ８Ｆ）の周囲に溶媒として水分子を配置してＭＤ計算を実施し、ＲＭＳＤの値の変動が０．１ｎｍ以下である時間領域（８００ｎｓ～８１０ｎｓ）について、時間平均を実施した。図１に示すフローチャートにしたがって行った。
【００６２】
（比較例１）
実施例１において、安定な水分子を含まないタンパク質分子のみの平均構造を計算した以外は、実施例１と同様にして、時間平均を実施した。即ち、比較例１では、ＲＭＳＤの計算、ＲＭＳＦの計算、及び超分子の作成を行っていない。
【００６３】
［結果］
実施例１及び比較例１の結果、薬候補化合物が結合するためのポケット内に存在し、さらに電荷を有する残基Ｇｌｕ－１１６の構造は、水分子を含まない構造（比較例１）では、ＲＭＳＤが０．２３７３　ａｎｇｓｔｒｏｍだったのに対し、水分子を含む構造（実施

例１）ではＲＭＳＤが０．１３８　ａｎｇｓｔｒｏｍで、構造のずれが４割削減できていることが確認できた（実施例１については、図８参照。比較例１については、図９参照。）。

【００６４】

ポケット内で電荷を有する残基は、薬候補化合物との相互作用が強いと考えられるため、本手法を用いた時間平均構造の有用性は高いと考えられる。

【００６５】

以上の実施形態に関し、更に以下の付記を開示する。

（付記１）　主計算対象分子、副計算対象分子、及び溶媒分子の分子動力学計算により得られる座標データを用い、前記主計算対象分子及び前記副計算対象分子の結合状態の構造データを取得する構造データの取得方法であって、

前記分子動力学計算により得られる前記主計算対象分子、前記副計算対象分子、及び前記溶媒分子における複数の時間の座標データを時間平均する工程を含み、

前記時間平均が、所定の時間領域における、前記主計算対象分子の座標データ、前記副計算対象分子の座標データ、及び前記所定の時間領域において前記主計算対象分子の構造揺らぎと同程度の構造揺らぎを有する前記溶媒分子の座標データに対して行われることを特徴とする構造データの取得方法。

（付記２）　前記所定の時間領域が、前記分子動力学計算により得られる座標データの根平均二乗変位（ＲＭＳＤ）に基づいて選択される付記１に記載の構造データの取得方法。

（付記３）

前記所定の時間領域において前記主計算対象分子の構造揺らぎと同程度の構造揺らぎを有する前記溶媒分子が、前記所定の時間領域における根平均二乗揺らぎ（ＲＭＳＦ）に基づいて選択される付記１から２のいずれかに記載の構造データの取得方法。

（付記４）　前記時間平均が、前記主計算対象分子、前記副計算対象分子、及び前記所定の時間領域において前記主計算対象分子の構造揺らぎと同程度の構造揺らぎを有する前記溶媒分子を一つの擬似分子とみなして行われる付記１から３のいずれかに記載の構造データの取得方法。

（付記５）　更に、前記時間平均を行った後の各分子の構造歪みを除去する工程を含む付記１から４のいずれかに記載の構造データの取得方法。

（付記６）　コンピュータに、付記１から５のいずれかに記載の構造データの取得方法を実行させることを特徴とするプログラム。

（付記７）　付記６に記載のプログラムを記録したことを特徴とするコンピュータが読み取り可能な記録媒体。

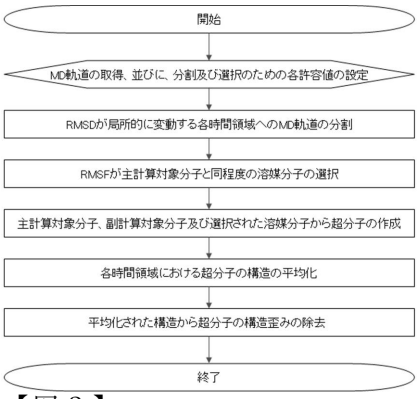
（付記８）　付記７に記載のコンピュータが読み取り可能な記録媒体を備えることを特徴とする装置。

【符号の説明】

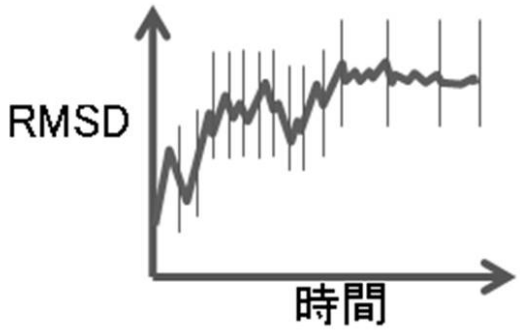
【００６６】

１　　複合体
２　　溶媒分子
３　　超分子
１０　　装置
１１　　ＣＰＵ
１２　　メモリ
１３　　記憶部
１４　　表示部
１５　　入力部
１６　　出力部
１７　　Ｉ／Ｏインターフェース部
１８　　システムバス

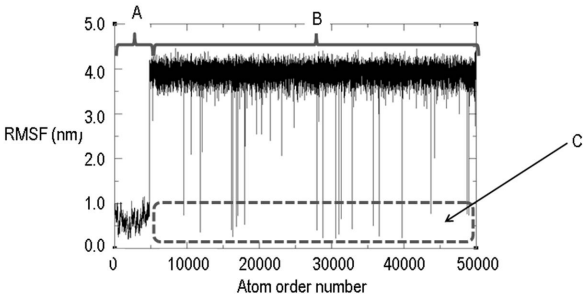
【図１】



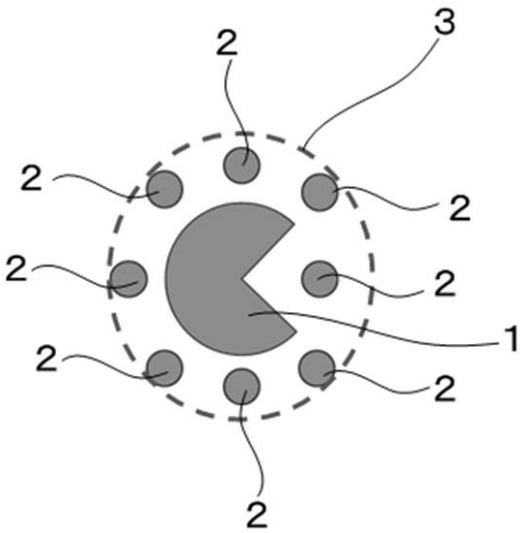
【図２】



【図３】

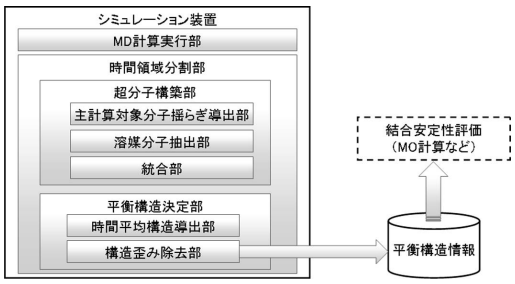


【図４】

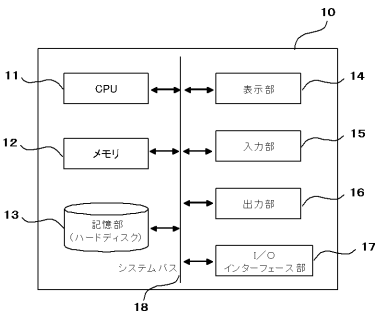


【図５】

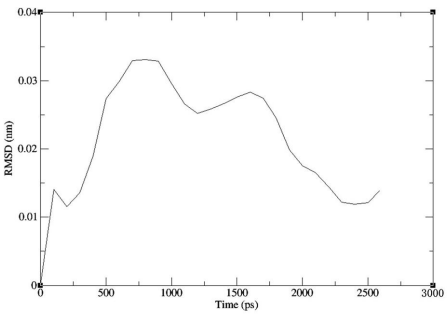
【図６】



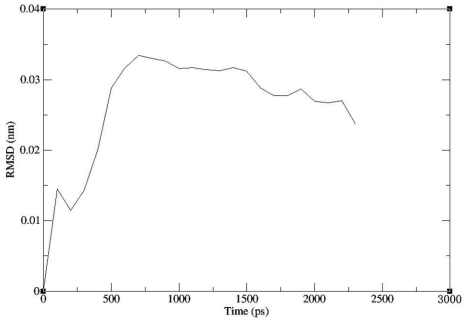
【図７】



【図８】



【図９】



フロントページの続き

(56)参考文献 特開２０１１－１５８９９６（ＪＰ，Ａ）
特開２０１２－２２０９８２（ＪＰ，Ａ）
佐々木 孝章 外１名， タンパク質周囲の水分子の観測に基づいたリガンド結合部位予測システムの開発，ＦＩＴ２０１１ 第１０回情報科学技術フォーラム 講演論文集 第２分冊 査読付き論文・一般論文 データベース 自然言語・音声・音楽 人工知能・ゲーム 生体情報科学，日本，２０１１年 ８月２２日，p.119-122

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｇ０６Ｆ １９／１０－１９／２８
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＰｕｂＭｅｄ