

# 深層学習を用いたタンパク質複合体予測構造に対する リランキングシステムの開発

色川雅崇<sup>1,a)</sup> 石田貴士<sup>1,b)</sup>

**概要:** タンパク質複合体がどのような立体構造を形成するかは構造ベース創薬等において非常に有用な情報となる。しかし、X線結晶構造解析やクライオ電子顕微鏡などのような実験的な手法を用いた複合体構造決定は莫大な費用や時間を要することが多いため、近年の計算性能の向上に伴い計算機を用いて複合体の構造を予測するタンパク質ドッキング手法が開発された。しかし、ドッキングによって出力された予測構造は精度が必ずしも高いとは言えず、予測構造を再評価するリランキングという手法がある。池田らは近年生化学分野でも注目を浴びている3DCNNフレームワークを用いてリランキングシステムを開発し、ドッキングツールMEGADOCKの予測構造に対してリランキングを行った結果、既存手法であるZRANKに対し精度を向上させることに成功した。しかし、そのモデルは学習に用いたMEGADOCKによる予測モデルに対してのみ高い性能を示すものであり、その他のドッキングツールでは性能が低下するという問題があった。本研究では、メジャーなドッキングツールであるZDOCKにおいても適用可能な3DCNNリランキングモデルの開発を行い、同時に池田らの手法における入力データやネットワーク構造の変更などを行う事で予測精度の向上を目指した。その結果、ZDOCKの予測構造に対し、AUCの面でMEGADOCKの予測構造で学習した池田らの3DCNNモデルとZRANKよりも高い精度を出すことに成功した。

## Improvement of Deep learning reranking model for protein complex predict structure

IROKAWA MASATAKA<sup>1,a)</sup> ISHIDA TAKASHI<sup>1,b)</sup>

**Abstract:** Three-dimensional structure of a protein complex is useful information in biological researches such as structure based drug design. However, complex structure determination by experimental methods such as x-ray crystallography and cryo-electron microscopy requires enormous cost and time. Thus, computational protein-protein docking methods have been developed to predict the structure of the complex along with recent improvements in computational performance. However, the accuracy of the docked models are often insufficient. Thus, reranking method that evaluates the predicted models based on more accurate score function has been developed. Recently, Ikeda et al. developed the reranking system using 3DCNN framework and succeeded to rerank prediction structures by docking tool MEGADOCK compared with the existing method ZRANK. However, its performance is good only for the models generated by MEGADOCK, and the performance was degraded for models by the other docking tools. In this research, we developed a 3DCNN-based reranking system applicable to ZDOCK, which is another major docking tool. We also tried to improve the prediction accuracy by changing input feature and a network structure used in Ikeda et al. As a result, the method achieved higher accuracy than the 3DCNN model trained by Ikeda et al. and ZRANK in terms of AUC for predicted model by ZDOCK.

<sup>1</sup> 東京工業大学情報理工学系  
Department of Computer Science, School of Computing,  
Tokyo Institute of Technology, Tokyo, Japan

a) irokawa@cb.cs.titech.ac.jp

b) ishida@c.titech.ac.jp

## 1. 研究背景

### 1.1 タンパク質立体構造情報に基づく薬剤設計

タンパク質とは生体内に存在する高分子の一つであり、

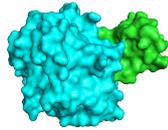


図 1 タンパク質複合体の例 PDBID:1FLE

複数のタンパク質によって形成されるタンパク質複合体は複雑な立体構造を成すことによりその機能を獲得している。例えば、酵素が触媒する細胞内化学反応で細胞質に放出されると不安定な中間体を、酵素が複合体を形成することで2つ以上の活性部位を繋ぎ分子トンネルを作って中間体を処理している [1]。一方、疾病の多くはタンパク質の正常な活動からの逸脱に起因すると考えられている。そのため、ある疾病に関連するタンパク質が特定された場合、そのタンパク質立体構造情報を利用することにより、ドッキングによって新規薬剤の開発を行ったり、見出した薬剤の複合体情報から活性、安全性を向上させたりすることが可能となる。これをタンパク質立体構造情報に基づく薬剤設計 (Structure Based Drug Design, SBDD) といい [2]、プロテインキナーゼ阻害剤などで成功を収めている [3]。SBDDを行う上でタンパク質複合体がどのような立体構造を形成するかは非常に有用な情報となる。

## 1.2 タンパク質複合体構造予測

計算機によるタンパク質複合体構造予測手法には、タンパク質の立体構造情報を使用する構造ベースの手法が挙げられるが、その手法には大きく分けて、既知の複合体構造情報を使用しない手法と既知の複合体構造情報を使用する手法の2つに分けられる。既知の複合体構造情報を使用しない手法には ZDOCK[4]、MEGADOCK[5] などがあり、既知の複合体構造情報を使用する手法には HOMCOS[6] などがある。一般に、既知の複合体構造情報を使用する方法では2つのタンパク質を入力とし、既知の構造を鋳型として複合体構造を予測する。そのため、新規の構造を持つタンパク質複合体を予測することは期待できないが、既知の情報を使っているため精度は良いとされている。一方、既知の複合体構造情報を使用しない方法では2つのタンパク質構造を入力としてドッキングシミュレーションにより複合体の構造を予測する。そのため、既知の複合体構造情報を使用する手法に比べ精度は落ちるが、新規の構造を持つタンパク質複合体を予測することが出来ると考えられている。

## 1.3 タンパク質ドッキング

計算機によるシミュレーションを用いて2つのタンパク質のドッキングを行う手法には大きく分けて2種類存在する。一つはタンパク質を剛体と捉えてドッキングを行う rigid-body docking と、もう一つはタンパク質を剛体とは捉

えずその柔軟性を考慮してドッキングを行う flexible-body docking である。

Rigid-body docking はタンパク質を剛体と考え、タンパク質が本来持っている柔軟性を考慮しない代わりに計算コストが小さいという利点を持っている。

一方、flexible-body docking はタンパク質本来の柔軟性を考慮にいたした計算を行うため、より天然に近い構造を特定することが出来る反面計算コストが大きいという欠点がある。

Rigid-body docking と比較すると flexible-body docking は予測精度がそれ程高くないにも関わらず、計算時間が多く必要とされる場合が多い。その為、本研究では rigid-body docking に注目して研究を行う。

## 1.4 リランキングによるドッキング予測の改善

Rigid-body docking は高速であるが、その予測精度は未だに不十分であるという問題を抱えている。多くのドッキング手法では厳密な結合エネルギー計算をすると時間がかかりすぎるため、一部簡易的な評価をすることによって計算の高速化を図っている。そのため、ドッキングによって出力された予測構造のなかには、順位は良いが真の結合エネルギー値が悪く、構造として間違っただけのものがあるという問題点がある。

この問題を解決するものとして、ドッキングによって数百から数千のタンパク質複合体の予測構造モデル群を生成し、新たな評価指標を用いて再評価を行い予測構造の順位を改めるリランキングという手法がある。リランキングシステムには例えば ZRANK[7] が存在し、これは Piece によって提案された現在最もよく用いられるリランキングシステムの一つである。

しかし、ZRANK は、2つの原子間の距離に依存する物理化学的な知識に基づいてデザインされたエネルギーを評価に用いている。そのため、本来存在している2体以外の原子の影響を考慮出来ておらず、天然に近い構造を正しく評価出来ていないという問題点があり、その精度も特に unbound の構造に対しては低いものになっている。

## 1.5 3DCNN model によるリランキングシステム

上記の問題点を解決するため、池田らは現在物体認識や動作認識において成功を収めている 3D Convolutional Neural Network (3DCNN) のフレームワークを導入し、MEGADOCK[5] によるドッキング結果を利用してリランキングモデルを作成し、MEGADOCK にて生成された予測構造に対し、既存手法である ZRANK よりも高い予測精度を出すことに成功した [8]。

## 1.6 池田らの研究の問題点

ドッキングツールとしてメジャーなツールである [9][10]

表 1 ZDOCK 予測構造に対する 3DCNN モデルと ZRANK の比較

Method	AUC	Success Num ( $N$ )			
		1	10	100	1000
池田 3DCNN	0.45	0.00	0.05	3.32	45.47
ZRANK	0.61	0.05	1.25	9.00	56.05

ZDOCK に対しても池田らのモデルが有効であれば、ランキングシステムとして有用性がある。そこでまず、予備実験として池田らのモデルを ZDOCK で生成した予測構造に対して適用したところ、ROC(Receiver Operating Characteristic)[11] の下面積 (AUC) を予測精度とした時に ZRANK が 0.61 であるのに対し、池田らの手法は 0.45 と大きく性能を落とす結果となった。このことから、池田らの手法が MEGADOCK に対してのみ利用可能なモデルとなっていると考えられる。そのため、ドッキングツール毎に異なるモデルの構築が必要であると考えた。

### 1.7 研究目的とアプローチ

本研究では、ZDOCK で生成された予測構造に対しても適用可能なランキングモデルの開発を目指す。そのために ZDOCK の予測構造を学習データに用いて学習した 3DCNN ランキングモデルを構築を行う。その際、同時に池田らの手法における入力データなどの見直しを行い、精度の向上を図った。

## 2. 提案手法

図 2 に本研究の概要を示す。

本研究では、ZDOCK を用いて生成した予測構造毎に、池田らの手法と同様にタンパク質全体ではなく相互作用面に着目して定義した局所環境を用いて local box を作成している [8]。それらの local box を voxel に分割し各 voxel に特徴量を格納し、その local box を入力データとして用いて 3DCNN モデルの学習を行った。そして、作成したモデルを用いて local box 毎に予測値を出力させ、その予測値の平均値を予測構造のスコアとする。ただし、池田らの手法とは、特徴量・local box のサイズ・データセットの生成方法・学習ネットワーク構造・予測構造のスコアの点で変更を加えている。

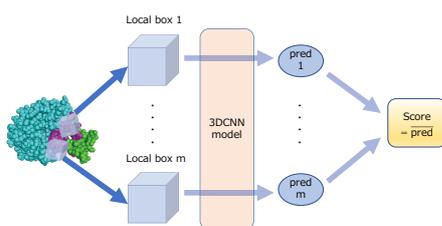


図 2 本研究の手法概要

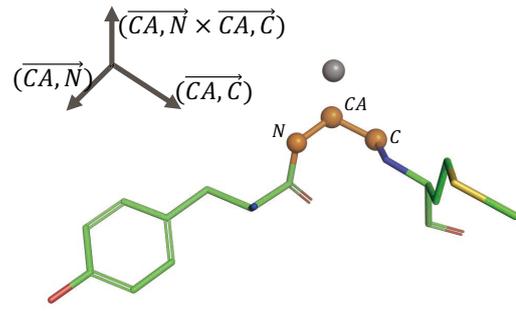


図 3  $C\alpha$  原子を中心として座標系の決定

以下では、局所環境の定義、入力データ、データセット、各予測構造に対するラベル付け、本研究で用いた 3DCNN のネットワーク構造、そして 3DCNN モデルに対する評価指標の詳細な説明を行う。

### 2.1 相互作用面上の局所環境の定義

3DCNN の入力には、3次元の立体情報と画像の RGB に相当する channel を用いる。本研究では局所環境を定義し、その入力に用いる立体情報を local box と呼び、これをさらに格子状に区切られたものを voxel と定義する。タンパク質複合体の相互作用面の大きさはその複合体を構成する 2 つのタンパク質の大きさによって変化するため、相互作用面全体を一意に覆うような local box を設定することは難しい。そこで本研究では、池田らの研究と同じように local box を以下のように定義した。タンパク質複合体中のある残基について、図 3 に示すようにその残基の持つ  $C\alpha$  原子から  $N$  原子への結合ベクトル  $(\overrightarrow{C\alpha N})$  と  $C\alpha$  原子からカルボキシル基の  $C$  原子への結合ベクトル  $(\overrightarrow{C\alpha C})$  とその 2 つのベクトルの外積ベクトル  $(\overrightarrow{C\alpha N} \times \overrightarrow{C\alpha C})$  の 3 つのベクトルから得られる正規直交基底を用いて基底を定めた。そして、その基底から注目残基の  $C\alpha$  原子を中心として生成される  $20\text{\AA} \times 20\text{\AA} \times 20\text{\AA}$  の立方体を local box と定義した。なお、本研究における相互作用面の定義は、上記の定義で生成した local box のうち、タンパク質複合体を構成する 2 つのタンパク質両方の  $C\alpha$  原子が少なくとも一つずつ含まれている local box の集合としている。

### 2.2 入力データ

作成した  $20\text{\AA} \times 20\text{\AA} \times 20\text{\AA}$  の local box を  $1\text{\AA} \times 1\text{\AA} \times 1\text{\AA}$  立方の voxel に分割する。池田らの手法では各 voxel において、その voxel に存在している原子の原子種 4 種とその原子の属するアミノ酸種 20 種を特徴量として格納していたが、本研究では、各 voxel に存在している原子から決定される 15 種類のカテゴリに分類され、それらの特徴量として格納している。それらのカテゴリのうち 11 種類はタンパク質単体の立体構造の評価にて成功を収めている

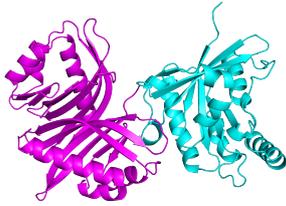


図 4 PDB : 1A2K の構造

Derevyanko らの論文 [12] にて使用されているものを使用しており、その他のカテゴリ: main chain, CA, same chain as center, diff chain as center の 4 種類は独自に作成したカテゴリとなっている。same as chain as center は原子が local box の中心残基と同じ chain であれば 1 を、そうでなければ 0 を格納し、diff as chain as center は原子が local box の中心残基と違う chain であれば 1 を、そうでなければ 0 を格納する特徴量となっている。

### 2.3 データセット

本研究では、タンパク質複合体のデータとして、Hwang らによって提供されているタンパク質複合体のベンチマークデータセットである benchmark4.0[13] に含まれる 176 個のタンパク質のうち、例えば PDB ID:1A2K (図 (4)) のように 2 つのタンパク質のうち少なくともどちらか一つに対称性があるものは除いた。これらのタンパク質複合体に対して、タンパク質ドッキングツール ZDOCK を用い、それぞれ回転角を 6° 刻み、回転角ごとに 1 つの予測構造を出力することで、一つのタンパク質複合体に対し、54,000 個の予測構造を生成した。そのうちセクション 2.4 にて定義したラベル付けを行い、正例構造が 10 個より多く存在した unbound 構造のタンパク質 127 個を使用する。ここで unbound 構造とはタンパク質複合体を構成する 2 つのタンパク質がそれぞれ単体での結晶構造を取っている構造を表す。

生成したタンパク質複合体予測構造のうち、上位 3000 個の予測構造と正例構造を全データセットとした。その後、タンパク質複合体を単位としてデータセットを train : validation : test = 6 : 2 : 2 に分割し、train データセットにて 3DCNN モデルの学習を行い、validation データセットにてその中で最良のモデルを選択し、test データセットにてその性能を評価している。

### 2.4 各予測構造のラベル付け

ZDOCK にて生成した各予測構造に対し、実際の天然構造との LRMSD (Ligand Root Mean Square Deviation) を計算し、その値が Critical Assessment of PRediction of Interactions (CAPRI)[14] にてそのタンパク質複合体予測

表 2 CAPRI での評価基準

RANK	LRMSD
High	$x \leq 1.0$
Medium	$1.0 < x \leq 5.0$
Acceptable	$5.0 < x \leq 10.0$
Incorrect	$10.0 < x$

構造が acceptable 以上であるという基準の 10Å 以内であれば正例構造とし、そうでなければ負例構造であるとした。ここで、LRMSD とはレセプタータンパク質を重ね合わせた時のリガンドタンパク質に対する RMSD のことであり、本研究では式 (1) に従い、 $C\alpha$  原子に対する RMSD を計算している。なお、本来天然構造はタンパク質同士が結合した bound 構造を取っているが、そのままでは予測構造と重ね合わせることが出来ないため、まず bound 構造に対しレセプタータンパク質を重ね合わせその RMSD が最小になるようにした後、リガンドタンパク質を重ね合わせて生成した unbound の天然構造を利用している。

$$LRMSD = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (a_i - b_i)^2} \quad (1)$$

$N$ :Ligand の  $C\alpha$  の総原子数

$a$ :正解構造の Ligand の  $C\alpha$  の原子座標

$b$ :予測構造の Ligand の  $C\alpha$  の原子座標

MEGADOCK で生成した予測構造に対しては、DockQ[15] によって出力される LRMSD の値を利用して、上記と同じようにラベル付けを行った。

各予測構造に対し、入力データは相互作用面上の残基数だけ得られるが、もし予測構造が正例構造であれば相互作用面上において局所的にどこを見ても正しい構造をしていると仮定し、その local box は全て正例としている。一方、もし予測構造が負例構造であれば相互作用面上において局所的にどこを見ても正しくない構造であると仮定し、その local box は全て負例としている。

### 2.5 ネットワークの構築

本研究では、Chainer5 [16] を使用し、分散学習による 3DCNN フレームワークの実装を行った。入力は  $20\text{\AA} \times 20\text{\AA} \times 20\text{\AA}$  を  $1\text{\AA} \times 1\text{\AA} \times 1\text{\AA}$  の voxel に分割し、15 channel を持つ  $15 \times 20 \times 20 \times 20$  の local box となっており、学習における情報量池田らの手法に比べてを増やしている。出力は予測構造の各 local box に対する予測値で、その値域は  $[0, 1]$  である。層構造は 3DCNN を用いてアミノ酸の環境類似度分析にて成功を収めている Torng らの論文 [17] において使用している層構造を参考にして作成した以下の構造を用いた。また、損失関数には sigmoid cross entropy を用いた。

## 2.6 評価指標

本研究では、リランキング予測の性能評価指標として、AUROC (Area Under Receiver Operating Characteristic curve) と Success Rate, Success Num を用いた。

AUC とは ROC 曲線の下部の面積を表し、2 値分類問題における評価指標の一つとして用いられる。

リランキングシステムとは、ドッキングツールにて生成した予測構造に対しシステム内で定義したスコア関数を適用することで、予測構造の順位をより精度が良いものに入れ替えるシステムである。つまり、予測構造の順位の高い位置にある正例構造の数がリランキングシステム適用後は適用前より増加している事が望まれる。そこで、予測順位が上位のうち、どれだけ正例構造が含まれているかの指標として、本研究では Success Num, Success Rate を用いる。Success Num ( $N$ ) とはデータセットのタンパク質複合体について、予測構造の上位  $N$  個のうちであった正例構造の数を表す。しかし、これではタンパク質複合体によって正例の数が異なるため、タンパク質ごとの定量的な評価を行うのが難しい。そこで、同時に Success Num ( $N$ ) をそのタンパク質複合体予測構造中の全ての正例の数で割った Success Rate ( $N$ ) を用いる。本研究では、 $N = 1, 10, 100, 1000$  の 4 パターンにて評価を行っている。

## 3. 実験と結果

### 3.1 提案手法：ZDOCK 3DCNN モデルの性能の検証

ZDOCK の予測構造を用いて学習した 3DCNN モデルを作成し (ZDOCK 3DCNN), ZDOCK のドッキングスコア, ZRANK との比較を行った。

### 3.2 学習方法

分割したデータセットのうち、ZDOCK train データセットにて学習を行った。Neural Network を最適化するアルゴリズムには、学習率を 0.001 とした Adam を用いた。学習は 5 epoch で中止するようにし、各 epoch 終了後に、ZDOCK validation データセットに対してモデルを適用し、その loss を計算し、全 epoch の中で最も validation データセットに対する loss が小さかったものを最良のモデルとして選択した。

### 3.3 比較対象

提案手法に対する比較対象として、ZDOCK が定義したドッキングスコア関数と ZRANK を用いた。

### ZDOCK スコア

出力された各予測構造に対して、ZDOCK が定義したスコア関数から求められるドッキングスコアを用いる。

表 3 ZDOCK test データセットに対するリランキングの結果

Method	AUC	Success Num ( $N$ )				Success Rate (%) ( $N$ )			
		1	10	100	1000	1	10	100	1000
ZDOCK 3DCNN	0.62	0.35	4.12	39.04	234.15	0.09	0.98	8.87	45.97
ZDOCK スコア	0.12	0.15	1.73	13.69	63.62	0.03	0.32	2.95	10.40
ZRANK	0.45	0.12	1.19	11.92	115.42	0.03	0.23	3.04	23.39

### ZRANK

ZDOCK test データセットの各タンパク質複合体予測構造の pdb データに対して Reduce ソフトウェアを用いて水素を付加した。その後、ZRANK によるリランキングを行った。なお、ZRANK はスコアが低いほど順位が高くなるようになっているため、AUC を算出する際は、スコアの値に  $-1$  をかけることで、スコアが高いほど順位が高くなるように調整を行った。

### 3.4 結果

ZDOCK 3DCNN モデル, ZDOCK 本来のスコア, ZRANK それぞれを用いて ZDOCK で生成した予測構造に対してリランキングを行った結果、その AUC, Success Num, Success Rate は表 3 のようになった。

ZDOCK test データセットに対する 3DCNN モデルと ZRANK の AUC を比較すると、26 個のタンパク質のうち、19 個で ZRANK よりも AUC が上回っており、3DCNN モデルは ZDOCK を用いた予測構造においても ZRANK より優れていると考えられる。

## 4. 考察

### 4.1 MEGADOCK 3DCNN モデルとの比較

次に ZDOCK 3DCNN の精度の向上の要因が入力データやネットワーク構造を変更したことによるものかデータセットを変更したことによるものかを調べるために、MEGADOCK で生成した予測構造を用いて学習したモデルとの性能を比較する。また、ZDOCK で生成された予測構造で学習したモデルが MEGADOCK に対する汎用性を持つか確認を行った。

### データセット

ZDOCK データセットで用いられたタンパク質 127 個のうち、MEGADOCK を用いて生成した予測構造にてラベル付けを行い、ZDOCK データセットと同様に正例数が 10 個以下のタンパク質を除いた。その結果、109 個のタンパク質をデータセットとして用いた。そのデータセットに対し、ZDOCK, MEGADOCK それぞれで 54,000 個の予測構造を生成し、そのうち top 3000 の構造とラベル付けされた際の正例構造をそれぞれのデータセットとした。これらのデータセットを train : validation : test = 6:2:2 で分割した。

表 4 ZDOCK と MEGADOCK による  
3DCNN モデルの AUC 比較

test dataset\model	ZDOCK 3DCNN	MEGADOCK 3DCNN
ZDOCK	0.61	0.57
MEGADOCK	0.72	0.85

## MEGADOCK 3DCNN モデル

MEGADOCK train データセットと 3.2 と同様の設定を用いて、3DCNN モデルの学習を行った。

## 結果

ZDOCK を用いて学習を行った ZDOCK 3DCNN モデルと MEGADOCK を用いて学習を行った MEGADOCK 3DCNN モデルの AUC を表 4 に示す。

結果より、MEGADOCK で学習した MEGADOCK 3DCNN の MEGADOCK の予測構造に対する AUC が 0.85, ZDOCK の予測構造に対する AUC が 0.57 となっており、厳密にはデータセットが違うものの、池田らの手法における AUC, 0.7, 0.45 よりも高くなっており、入力データやネットワーク構造を変更したことで 3DCNN モデルとしての性能が向上していると考えられる。

また、ZDOCK で生成した予測構造を学習に用いた ZDOCK 3DCNN の方が MEGADOCK 3DCNN よりも ZDOCK の予測構造に対しての AUC は高くなっていることから、ZDOCK における 3DCNN モデルの精度の向上に成功したと言える。一方で、ZDOCK 3DCNN の MEGADOCK の予測構造に対しての AUC は MEGADOCK 3DCNN よりも低くなっており、ZDOCK においても学習データに用いたドッキングソフトウェアに性能が依存していると考えられる。

## 5. 結論

### 5.1 本研究の結論

本研究では、まず MEGADOCK による予測構造を用いて学習を行った 3DCNN モデルによるリランキングシステムの評価が MEGADOCK の予測構造に対し過度に適応してしまい、その他のドッキングツールを用いて生成された予測構造に対してはリランキングの精度が不十分であるという仮説の検証を行い、この仮説が正しかったことを示した。

次に、ZDOCK に適用可能な 3DCNN モデルを用いたリランキングシステムの開発を行い、結果として MEGADOCK を用いた 3DCNN モデル、ZRANK よりも精度を向上させることに成功した。

### 5.2 今後の課題

本研究では、ZDOCK を用いて生成した 3DCNN モデルの開発を行い、結果として ZRANK よりも優れた性能を見せた。しかし、その学習に ZDOCK の予測構造のみ

を用いているため、MEGADOCK 3DCNN モデルと同様に ZDOCK に対して過度に適応している可能性が考えられる。その為、真に汎用性の高い 3DCNN を用いたりランキングシステムを開発するためには、複数のドッキングツールから予測構造を生成し、それらを用いて 3DCNN の学習を行えば良いと考えられる。

また、本研究では各 local box に対して、その予測構造が正例であれば一律に正例とし、負例であれば一律に負例にするという処理を行っている。しかし、実際には正例の予測構造の中にも天然構造とは異なる local box が存在し、逆に負例の local box の中にも天然構造に近いものが存在している。その為、ラベル付けを local box 単位で行うことにより精度が改善できると考えられる。

## 参考文献

- [1] F. M. Raushel, J. B. Thoden, H. M. Holden: Enzymes with Molecular Tunnels, *Accounts of Chemical Research*, Vol. 36, No. 7, pp. 539–548 (online), DOI: 10.1021/ar020047k (2003).
- [2] I. D. Kuntz: Structure-Based Strategies for Drug Design and Discovery, *Science*, Vol. 257, No. 5073, pp. 1078–1082 (online), DOI: 10.1126/science.257.5073.1078 (1992).
- [3] J. A. Endicott, L. N. Johnson, M. E. M. Noble: Protein kinase inhibitors: insights into drug design from structure., *Science*, Vol. 303, No. 5665, pp. 1800–5 (online), DOI: 10.1126/science.1095920 (2004).
- [4] R. Chen, L. Li, Z. Weng: ZDOCK: An initial-stage protein-docking algorithm, *Proteins: Structure, Function, and Genetics*, Vol. 52, No. 1, pp. 80–87 (online), DOI: 10.1002/prot.10389 (2003).
- [5] M. Ohue *et al.*: MEGADOCK 4.0: an ultra-high-performance protein-protein docking software for heterogeneous supercomputers, *Bioinformatics*, Vol. 30, No. 22, pp. 3281–3283 (online), DOI: 10.1093/bioinformatics/btu532 (2014).
- [6] N. Fukuhara, T. Kawabata: HOMCOS: a server to predict interacting protein pairs and interacting sites by homology modeling of complex structures, *Nucleic Acids Research*, Vol. 36, No. Web Server, pp. W185–W189 (online), DOI: 10.1093/nar/gkn218 (2008).
- [7] B. Pierce, Z. Weng: Reranking protein docking predictions with an optimized energy function, *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, Vol. 67, No. 4, pp. 1078–1086 (online), DOI: 10.1002/prot.21373 (2007).
- [8] I. Hikaru, I. Takashi: Evaluation of protein complexes structure based on local protein-protein interaction using 3D convolution neural network, *SIG Technical Reports*, Vol. 2018-BIO-54, No. 41, pp. 1–7 (2018).
- [9] C. D. Putnam *et al.*: X-ray solution scattering (SAXS) combined with crystallography and computation: defining accurate macromolecular structures, conformations and assemblies in solution, *Quarterly Reviews of Biophysics*, Vol. 40, No. 03, pp. 191–285 (online), DOI: 10.1017/S0033583507004635 (2007).
- [10] S. R. Comeau *et al.*: ClusPro: an automated docking and discrimination method for the prediction of protein complexes, *Bioinformatics*, Vol. 20, No. 1, pp. 45–50 (online), DOI: 10.1093/bioinformatics/btg371 (2004).
- [11] J. A. Hanley, B. J. McNeil: The meaning and use of

- the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve., *Radiology*, Vol. 143, No. 1, pp. 29–36 (online), DOI: 10.1148/radiology.143.1.7063747 (1982).
- [12] G. Derevyanko *et al.*: Deep convolutional networks for quality assessment of protein folds, *Bioinformatics*, Vol. 34, No. 23, pp. 4046–4053 (online), DOI: 10.1093/bioinformatics/bty494 (2018).
- [13] H. Hwang *et al.*: Protein-protein docking benchmark version 4.0, *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, Vol. 78, No. 15, pp. 3111–3114 (online), DOI: 10.1002/prot.22830 (2010).
- [14] J. Janin *et al.*: CAPRI: A Critical Assessment of PRedicted Interactions, *Proteins: Structure, Function, and Genetics*, Vol. 52, No. 1, pp. 2–9 (online), DOI: 10.1002/prot.10381 (2003).
- [15] S. Basu, B. Wallner: DockQ: A Quality Measure for Protein-Protein Docking Models, *PLOS ONE*, Vol. 11, No. 8, p. e0161879 (online), DOI: 10.1371/journal.pone.0161879 (2016).
- [16] J. Tokui, Seiya and Oono, Kenta and Hido, Shohei and Clayton: Chainer: a Next-Generation Open Source Framework for Deep Learning, *Proceedings of Workshop on Machine Learning Systems (LearningSys) in The Twenty-ninth Annual Conference on Neural Information Processing Systems (NIPS)*, Vol. 6, No. 15, pp. 13703–17 (2015).
- [17] W. Torng, R. B. Altman: 3D deep convolutional neural networks for amino acid environment similarity analysis, *BMC Bioinformatics*, Vol. 18, No. 1, p. 302 (online), DOI: 10.1186/s12859-017-1702-0 (2017).