
CSD Quick スタートガイド

ver.1.4 2021.03



ver. 1.3 からの変更点 : ライセンス登録改定, アイコン入替

ver. 1.2 からの変更点 : FIM の追加と画面の更新

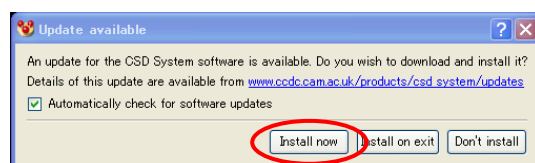
ver. 1.1 からの変更点 : PreQuest の削除と画面の更新

CSD Quick スタートガイド 目次

1. ご利用開始にあたり.....	2
2. データの抽出：欲しいデータを取り出す方法.....	3
2.1. 検索ソフト ConQuest の基本検索画面.....	3
2.2. 作図して目的の分子群を探す.....	4
2.3. 分子間相互作用を検索する.....	7
3. 視覚化：結晶内での分子の並び、分子構造を見る.....	12
3.1. 結晶構造表示ソフト Mercury の基本機能.....	12
3.2. 複数の結晶構造の比較をする.....	13
3.3. 水素結合モチーフや特定のモチーフから結晶構造を検索する.....	14
4. 統計：集合体として比べてみる.....	17
4.1. ねじれ角など分子のジオメトリー情報を検索し統計解析する (Mogul 機能).....	17
4.2. 仮想分子の一般的ジオメトリーを視覚化する.....	19
4.3. 結晶構造検索した後に Mercury の統計機能を使う (Data Analysis 機能).....	20
4.4. 分子間接触の頻度や方向性を視覚化する (IsoStar 機能).....	26
4.5. 分子全体の分子間接触の頻度や方向性を視覚化する (Full Interaction Maps 機能).....	29
5. 集合化：In-house データを追加する.....	34

【はじめに】

- このスタートガイドには、CSD 2018 Release の画面コピーが使われています。お手持ちのバージョンと画面やデータ数が若干異なっている場合がありますが、ご了承下さい。また操作は Windows 版を想定した記述となっております。各ソフトでは、Help からマニュアルや Tutorials (英語)を見ることができます。併せてご参照ください。
- デフォルトでインストールした場合、CSD のソフトのアップデートやデータの追加があるかどうか自動でチェックするように設定されています。ご使用中に、下図のようなポップアップが表示されましたら、問題なければ最新版を追加インストールしてご利用下さい。












- ご利用中、問題がありましたら、まずは CCDC の website のサポートページをご参照下さい。
CCDC のホームページ→Support & Resources→FAQs →条件を入力して検索。
マニュアルは、Support & Resources→Documentation and Resources にございます。
- CSD-System は、2020 年 12 月より CSD-Core と名称変更しました。

1. ご利用開始にあたり


1.1. インストール

パッケージ内の README.txt やインストール起動画面中の help を参照のうえ、インストールを実行する。インストールには、1 時間程度時間がかかる。

インストールが完了すると、次のアイコンがデスクトップに作成される(一部有料オプション)。

-  ConQuest : 検索ソフト
-  Mercury : 結晶構造表示・統計処理ソフト (一部機能は、CSD-Discovery/CSD-Materials 付属)
-  Mogul : 分子ジオメトリーのライブラリーと統計処理
-  enCIFer : CIF ファイルを編集するためのソフト。
-  CSD Python API : Python スクリプトにより欲しい情報を抽出するためのソフト
-  DASH : 粉末X線回折データから構造決定するソフト(CSD-Materials 付属)
-  GOLD : 遺伝的アルゴリズムを用いた蛋白質とリガンドのドッキングソフト(CSD-Discovery 付属)
-  Hermes : 生体高分子用表示ソフト兼ドッキングの前処理や条件設定に使用するインターフェイス
-  CCDC Software Activation : CCDC 製品のライセンス登録 (Activation)に使用

IsoStar については、CCDC のサーバにアクセスするか、in-house サーバを別途インストールする必要がある。詳しくは英文の Documentation を参照のこと。

-  IsoStar : 分子間相互作用のライブラリーとその表示用ソフト。

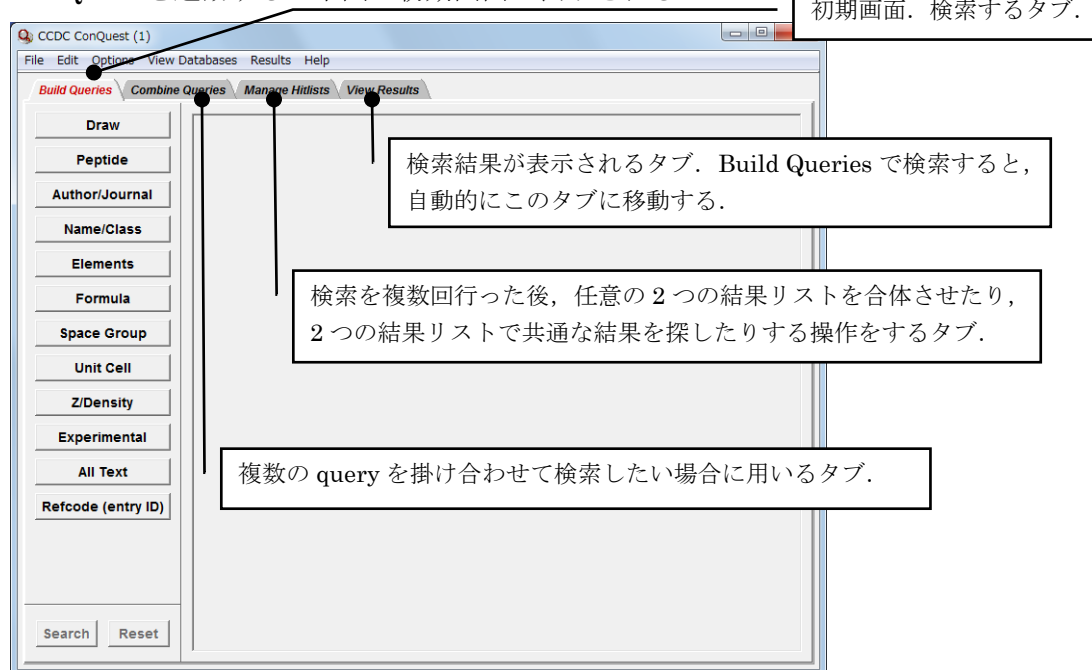
1.2. ライセンス登録

インストール途中、またはインストール後にソフトを最初に立ち上げた時にライセンス登録(Activation)を行う。CCDC Software Activation ツールを起動し、Customer ID (お客様毎に固定の番号)と、Activation key (契約毎に発行。年度が変わっても変更しないが、例えば、CSD-Core から CSD-Materials にアップグレードした場合、新しい Activation key が発行される)を入力する。Customer ID や Activation key がご不明の場合は、社内の CSD ご担当者までご確認下さい。

2. データの抽出：欲しいデータを取り出す方法

2.1. 検索ソフト ConQuest の基本検索画面 🔍 (10分程度)

ConQuest を起動すると下図の初期画面が表示される。



どのような検索条件で結晶構造データベースから検索できるのか。

■ **Draw** : 分子構造を描いて検索する。分子の部分構造でも可。

この後、これを中心に説明する。

■ **Peptide** : ペプチド配列を選び、検索したい配列を構築して検索する。

■ **Author/Journal** : 論文の著者や著者名の一部、また学術雑誌の名前、巻、ページ、発行年、論文に記載されている CCDC の結晶構造 No.から検索する。

■ **Name/Class** : 化合物名、または名前的一部分、化学的分類から検索する。

■ **Formula** : 化学式(範囲指定可能)を入力して検索する。1 分子かどうかの指定も可能。

■ **Space Group** : 空間群、晶系から検索する。

■ **Unit Cell** : 格子定数から検索する。軸の長さに対し、何%長くても良いという検索許容範囲を設定できる。Reduced cell の検索も可能。

■ **Z/Density** : 単位胞の中の分子数、独立分子数、原子数、密度(g/cm^3)、化学的分類が何種類含まれているかで検索する。

■ **Experimental** : R 因子、ディスオーダー、未解決エラーを排除するかどうか、C-C 結合の e.s.d の平均値、粉末結晶構造のみのデータを除くかどうか、測定時の温度、測定を X 線で行ったか中性子で行ったかなど、実験項で検索する。

■ **Text** : データに含まれている語で検索する。例えば、結晶の色(green, yellow など)や結晶の性質(explosive, drug など)を選択したり、任意の語を記入したりして検索できる。

■ **Refcode(entry ID)** : CSD のエントリーコードで検索する。

2.2. 作図して目的の分子群を探す

2.2.1. Draw の画面のボタンの説明

DRAW : 分子構造を描ける.
EDIT : 描いた分子構造を編集する. 一部分または, 全体を選択するなどして Delete キーで消すこともできる.
ERASE : 分子を消したい時は, このボタンを押して, 消したい原子や結合をクリック.
ADD 3D : 原子間距離や角度, ねじれ角に制限をつけて検索することができる.
CONTACT : 分子間の距離などに制限をつけて検索することができる(ADD 3D の簡易バージョン).

描き間違っって前の状態に戻りたい場合, Ctrl+Z で戻せる.

環状化合物を選択できる. 環をクリックして, 作図画面上で再度クリックすると, 選んだ環状化合物が描ける. 「RingMaker」をクリックすると, 様々な環状化合物を選択できる.

様々な化合物を図とリストから選ぶことができる.

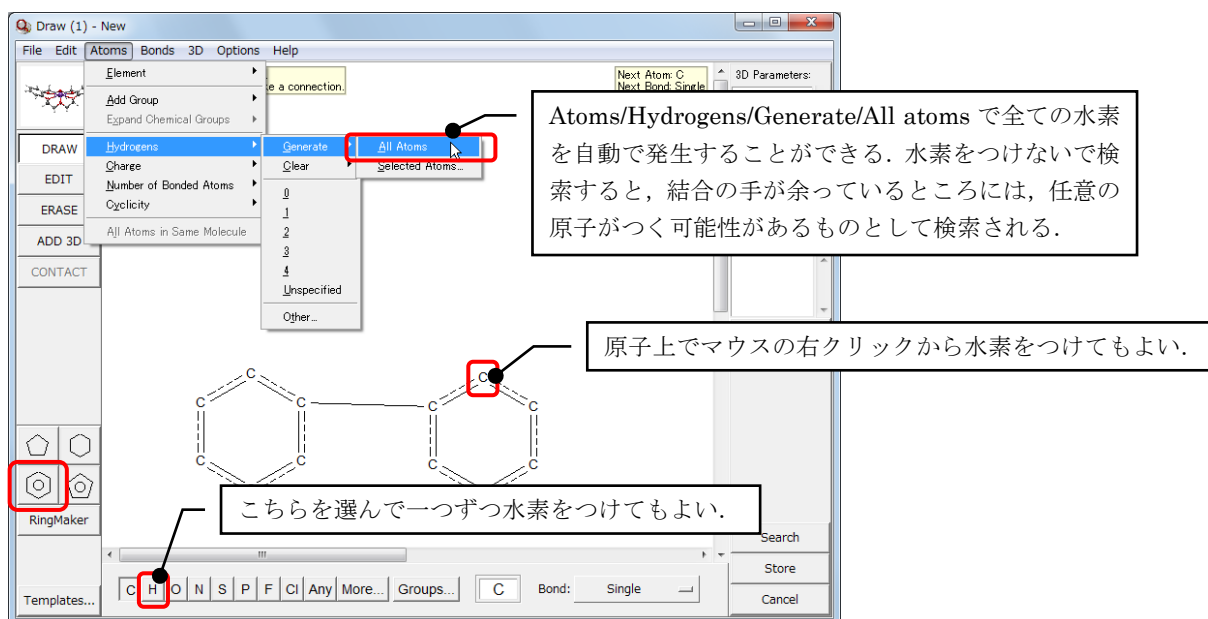
Any : 任意の原子, More : 表示されている以外の原子を選びたい時

原子を描くことができる. 既に描かれている原子の上でクリックすると, 元素を置き換えることができる.

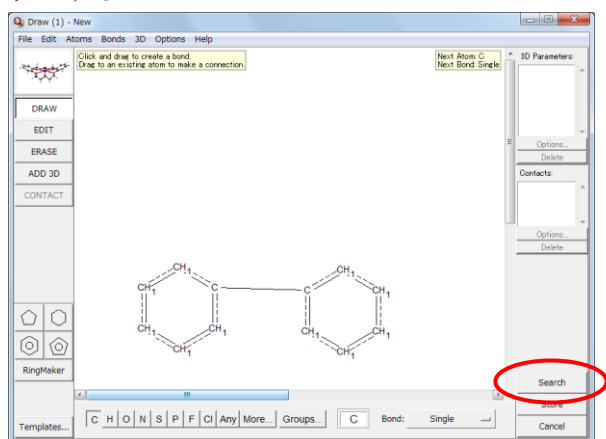
結合タイプを選ぶことができる.

2.2.2. 作図と検索

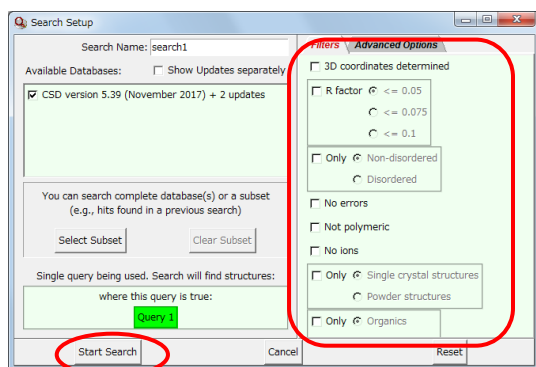
今回は, ビフェニルを検索してみよう. フェニル基を左のテンプレートから選び, 二つ描く. その後, 下の C 原子を選び, 環をつなげる. その後, 水素を描くには, Atoms/Hydrogens /Generate/All Atoms をクリックする.



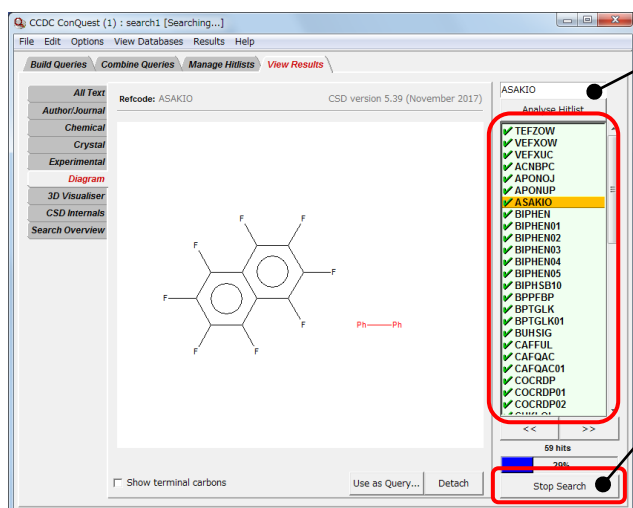
水素を描いたら、検索を開始する(水素原子を付け忘れると部分構造での検索となる)。「Search」をクリックする。



「Search Setup」の画面がでる (Filters や Advanced Options ではより詳細な条件を設定可能)。検索開始をするために「Start Search」をクリックする。



検索中。検索されたものが右のリストに追加されていく。



結晶 1 つ 1 つにつけられた番号, Refcode

検索を途中で中止したいときは、「Stop Search」をクリックする。「Build Queries」タブから検索条件を修正できる。

2.2.3. 検索結果の表示

検索が終了し、153 件のデータが抽出された。ビフェニルを含む様々な結晶構造が検索されていることがわかる。下図は、ビフェニルとデカフルオロビフェニルの共結晶である。

検索をやり直したい場合は、Build Queries に戻る。検索する構造の一部変更や、Filters の変更など可能。

Combine Queries では、検索 Query を複数作成し、その組み合わせで検索する事もできる。

Manage Hitlists では、検索を複数行った場合、任意の 2 つの結果リストを合体させたり、2 つの結果リストで重複する結果を探したりする操作ができる。

選ばれている検索結果の 3 次元構造や論文情報、結晶学データなどを見ることができる。

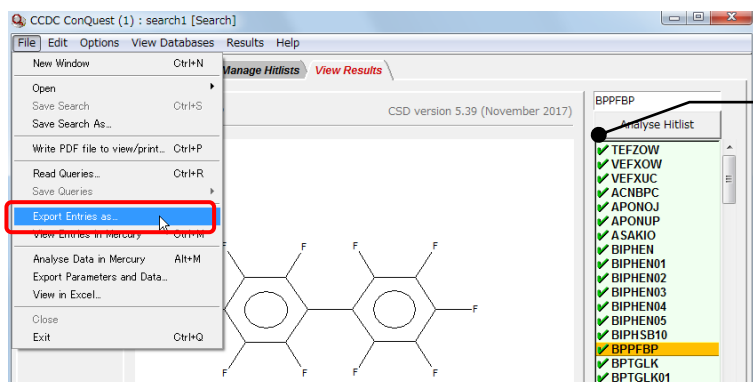
抽出された構造をクリックして 1 つずつ見てみよう。ここでは、BPPFBP というデータが選ばれている。

検索結果の化合物を表示ソフト Mercury で見たい場合、「Analyse Hitlist」をクリックし、「Visualise structures」をクリックすると、検索結果が Mercury に Export される。

現在選んでいる化合物の骨格を使って検索し直したい場合は、「Use as Query」をクリックする。

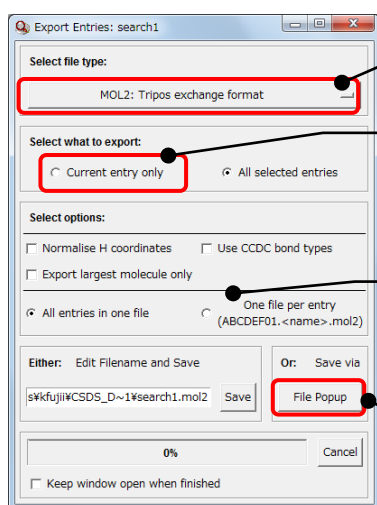
2.2.4. 抽出したデータの保存

検索されたデータを保存したいときは、目的の化合物を選び、File/Export Entries as...から保存する。保存ファイル形式は、CIF ファイル等様々な形式から選ぶことができる。



選択を解除するには、緑のチェックマークをクリックし、×にする。右クリックすると、Deselect Allも可能。

File/Export entries as の画面がでる。



export したいファイル形式を選ぶ。

今選択しているデータを1つ export したい場合、「All selected entries」を選ぶと、ヒットしたすべてのデータが export される。

複数のデータを export する場合、選んだ化合物を一つのファイルにするか、構造毎のファイルにするか選ぶ。

保存先フォルダを選んで、保存する。

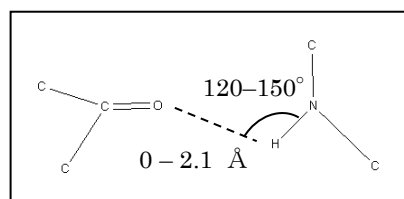
保存した CIF ファイル等は表示ソフト Mercury で開くことができる。また、Query (検索条件) を保存したい場合は、File/Save Search as....から保存する。

2.3. 分子間相互作用を検索する (10分程度)

2.3.1. 検索モチーフを作図する

ConQuest の大きな特長として、分子構造や部分構造からデータベース内の結晶構造を検索するだけでなく、分子間の相互作用からの検索ができることも挙げられる。ここでは、下図のような2つのモチーフにおいて、次のような条件をもつ結晶構造を検索する。

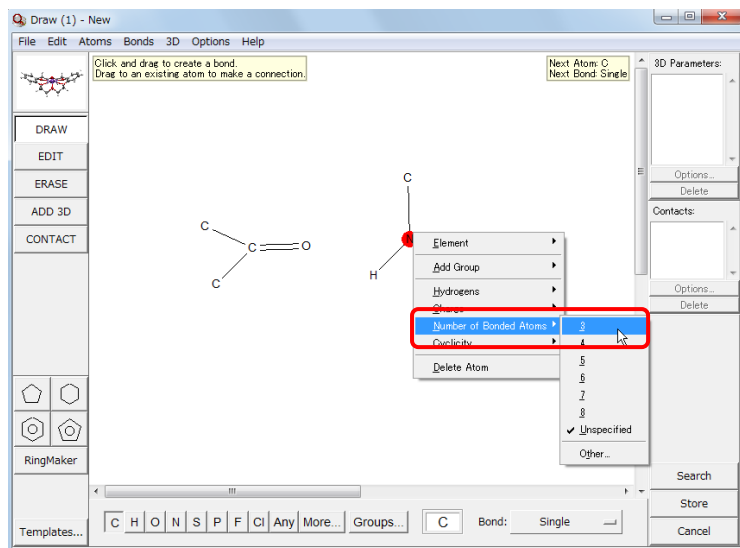
1. N 原子の結合原子数は3つ
2. O 原子と H 原子の距離は 0 - 2.1 Å で、その二原子は同一分子内でない。
3. O 原子と N 原子間には結合がない。
4. O...H-N の角度が 120-150° である。



まず、DRAW 画面で右図のモチーフを描く。

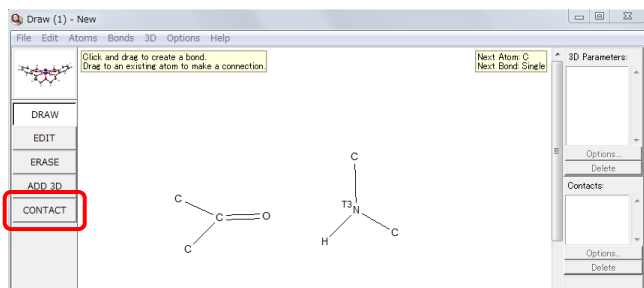
2.3.2. 検索条件の設定 1 -N の結合原子数を特定する-

Nの結合原子数を3と特定するために、Nの上で右クリックし、Number of Bonded Atoms/3を設定する。Nに「T3」というマークがつく。

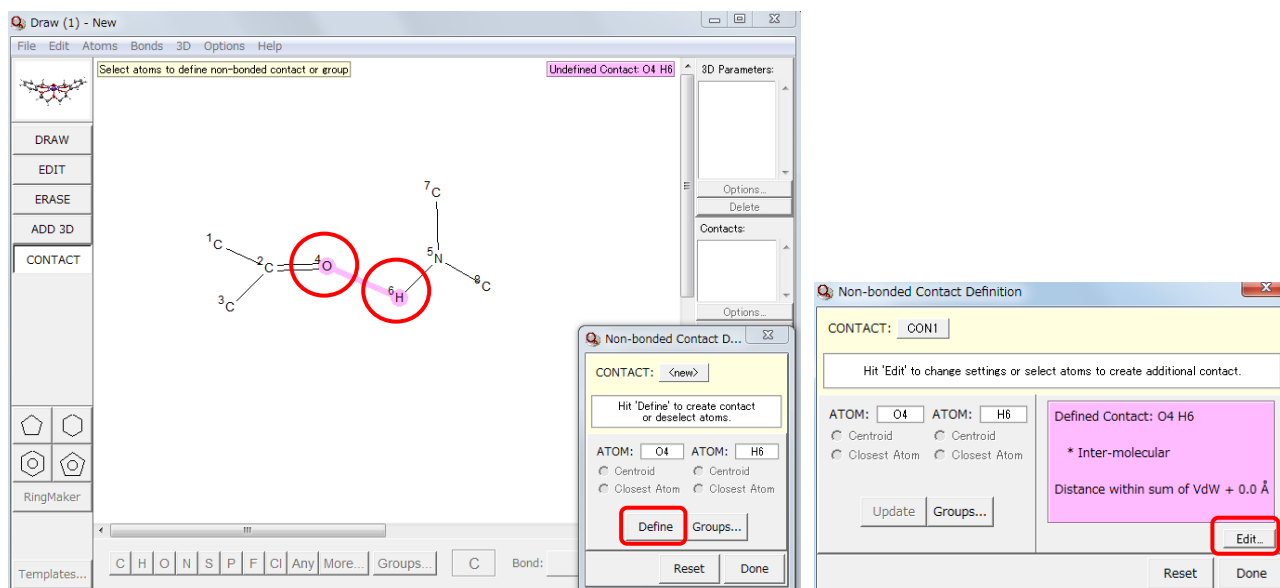


2.3.3. 検索条件の設定 2 -O原子とH原子の距離の条件を設定する-

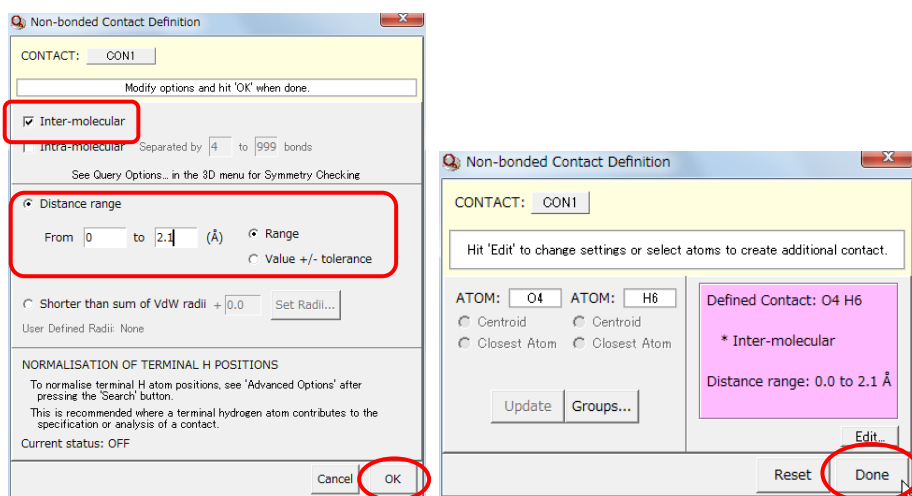
まずは、O原子とH原子の距離の条件を設定するため、「CONTACT」をクリックする。



この2原子を選び、「Define」をクリックする。次の画面で「Edit」をクリックして、条件を編集する。



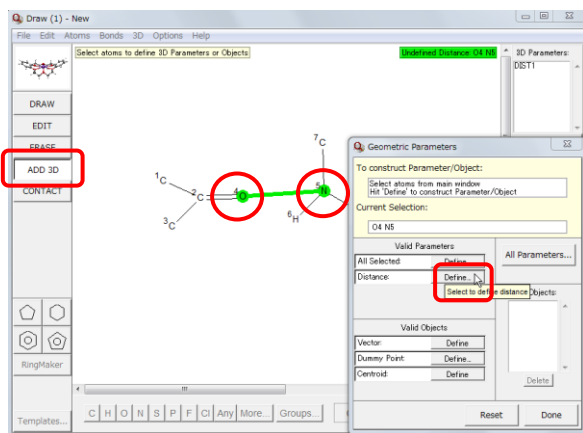
O 原子と H 原子の相互作用の条件を決める画面がでる. ここでは, O 原子と H 原子は異なる分子で, その距離が 0 - 2.1 Å のデータを抽出する. 「Inter-molecular」にチェックを入れ, 「Distance range」入力し, 「OK」をクリックする. 元の画面に戻るので, 「Done」をクリックする.



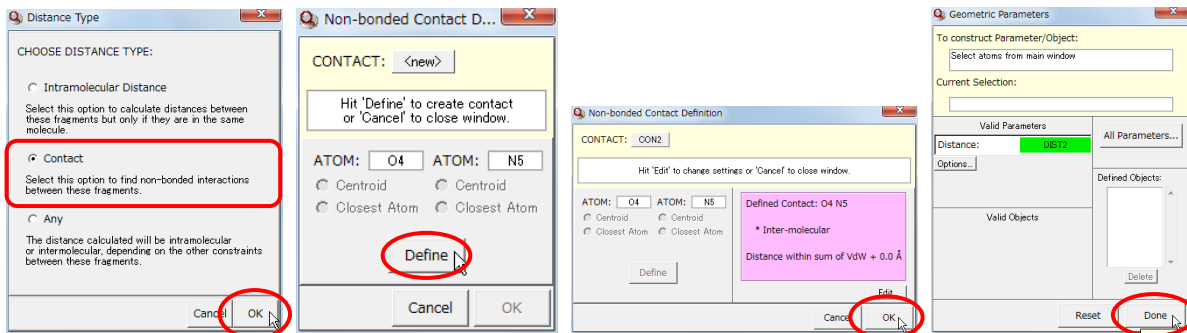
ここでは原子間距離の検索条件設定に「Contact」を使いましたが, 「ADD 3D」でも設定可能です. 「Contact」は原子間距離の条件設定のみ可能な「ADD 3D」の簡易バージョンです. 「ADD 3D」では, 角度やねじれ角の検索条件設定も可能です.

2.3.4. 検索条件の設定 3 - O 原子と N 原子間の相互作用を設定する -

次に, DRAW 画面の「ADD 3D」から O 原子と N 原子間について条件の設定を行う. ここでは, O 原子と N 原子間の非結合相互作用(non-bonded interaction)を抽出する. 「ADD 3D」をクリックし, O 原子と N 原子を選ぶ. 「Distance」の右の「Define」をクリックする.

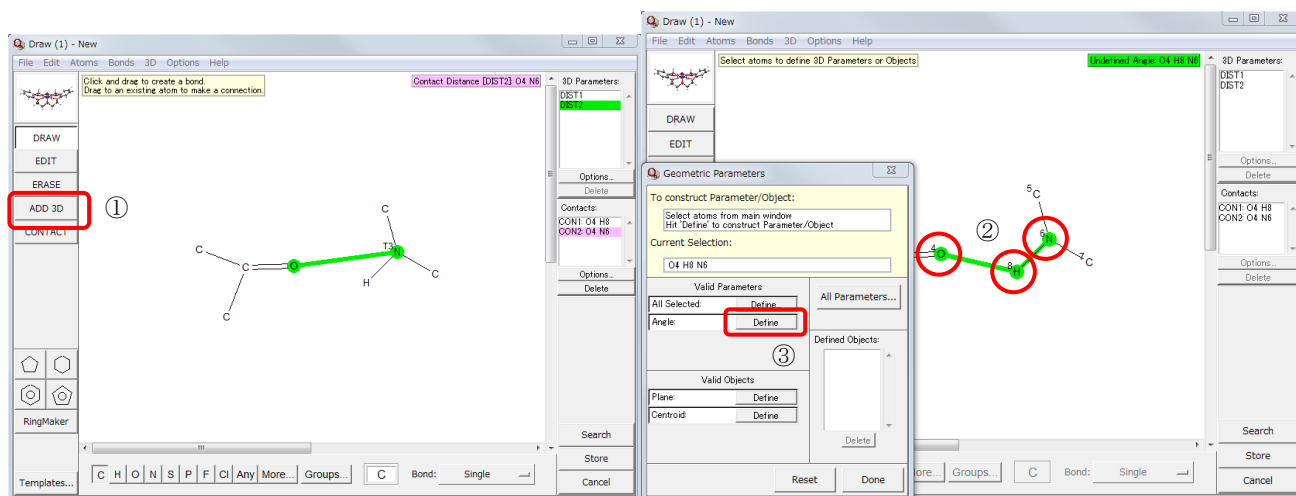


相互作用に相当する「Contact」を選び, 「OK」, 続いて「Define」, 「OK」をクリックする. 最後に「Done」をクリックして, O 原子と N 原子間について条件設定を終了する.

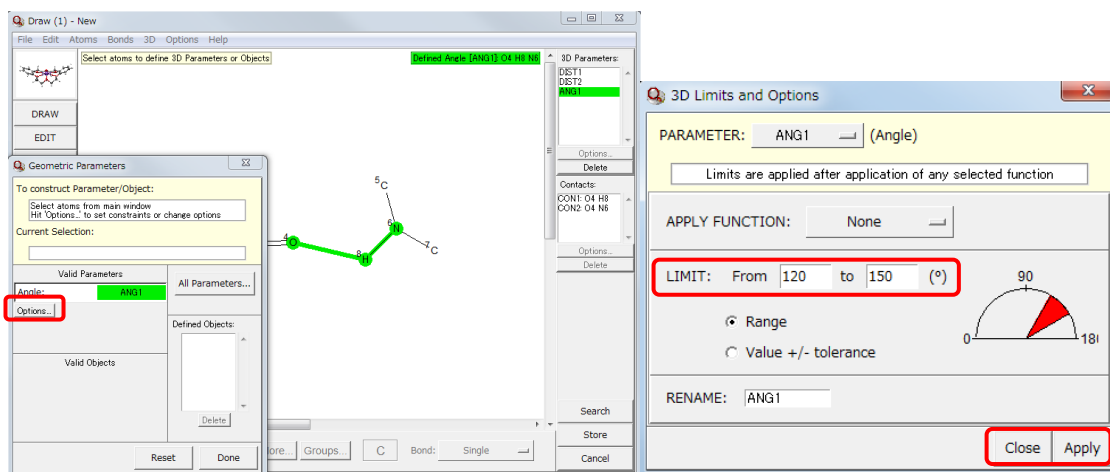


2.3.5. 検索条件の設定 4 -O...H-N の角度パラメータの条件を設定する-

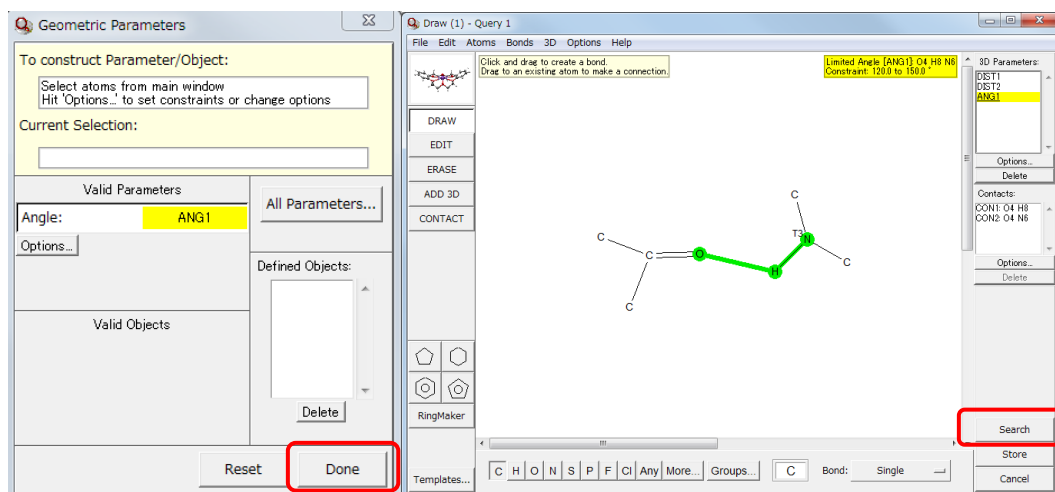
この後、さらに O...H-N の角度パラメータの条件も「ADD 3D」から設定する。「ADD 3D」をクリックし、O...H-N の原子をクリックし、「Angle」の右の「Define」をクリックする。



「Option」をクリックし、角度の範囲を「120-150°」と記入する。「Apply」をクリックし、「Close」で画面を閉じる。



「Done」をクリックし、画面を閉じる。検索を開始するために、「Search」をクリックし、さらに次の画面で「Start Search」をクリックして検索を開始する。



2.3.5. 検索結果の表示

該当する条件や分子間相互作用がある結晶構造が検索される。下図は、検索結果が表示された画面。「3D Visualiser」で構造をチェックすると、O...Hの距離とO...H-Nの角度が条件に合う構造が検索されていることがわかる。より詳しく結晶構造を表示・閲覧したい場合、Analyse Hitlist ボタンを左クリックし、「Visualise Structures」をクリックして、表示ソフト Mercury へ切り替える。

The screenshot displays the CCDC ConQuest software interface. The main window shows a 3D ball-and-stick model of a molecule with a red circle highlighting a hydrogen bond. Labels for the bond are: DIST1 (2.088), DIST2 (2.882), and ANG1 (149.635). The left sidebar has '3D Visualiser' selected. The right sidebar shows a list of hits starting with 'AFOQOD', with 'Analyse Hitlist' and 'Visualise Structures' buttons highlighted. The bottom of the window shows '137 hits' and '100%' progress.

3. 視覚化：結晶内での分子の並び、分子構造を見る

3.1. 結晶構造表示ソフト Mercury の基本機能 (15 分程度)

特定の CIF ファイルを Mercury で表示させたい場合、File/Open からファイルを開くか、ファイルを Window(黒い画面)部分にドラッグ&ドロップする。

The screenshot shows the Mercury software interface with several callout boxes explaining its features:

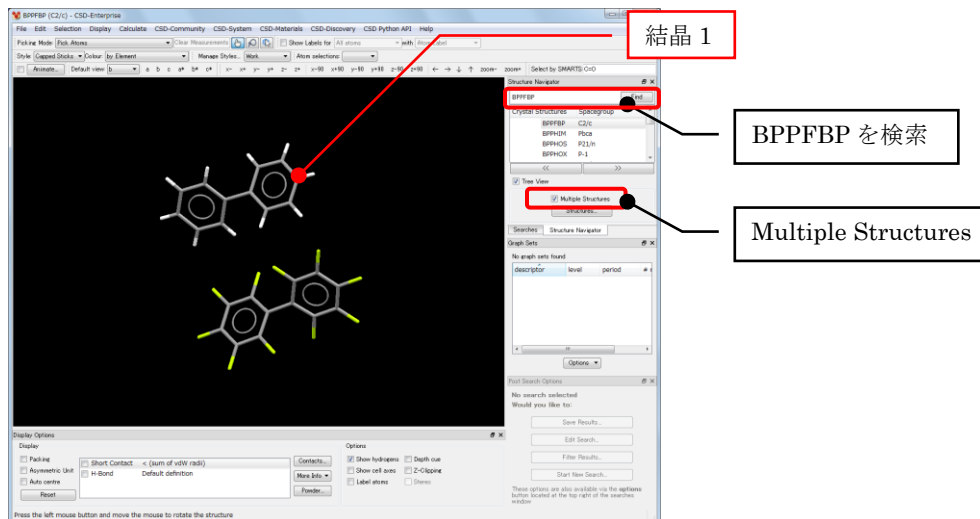
- File/Save as から様々な format で保存可能.** (File/Save as allows saving in various formats.)
- クリック時の動作モードを変更できる.** (Action mode can be changed at click.)
- 分子の表示形式や色を変更できる.** (Molecular display format and color can be changed.)
- 原子のラベルを表示できる** (Atom labels can be displayed.)
- CSD-Materials や CSD-Discovery をご契約の方が使える機能やソフト.** (Features and software available to those who have contracted with CSD-Materials or CSD-Discovery.)
- Python API を利用したい場合はこちら.** (If you want to use the Python API, click here.)
- 構造の上下左右移動や拡大・縮小ができる** (Structure can be moved up/down/left/right and zoomed in/out.)
- SMARTS 記法を入力し、Enter をクリックすると、構造中の該当部位が選択される.** (Enter the SMARTS notation and click Enter to select the corresponding part of the structure.)
- File/Save as から様々な format で保存可能.** (File/Save as allows saving in various formats.)
- 構造を様々な方向から表示できる.** (Structure can be displayed from various directions.)
- 背景の色など表示方法を変更できる.** (Display method such as background color can be changed.)
- 3.2 にて使用** (Used in 3.2)
- CSD に登録されている結晶構造を Refcode から検索して表示することができる.** (Crystal structures registered in CSD can be searched and displayed by Refcode.)
- 粉末結晶回折パターンを表示.** (Powder crystal diffraction pattern can be displayed.)
- 水素表示をやめたい時、原子ラベルを表示したい時などに使用.** (Use when you want to stop showing hydrogen or when you want to show atom labels.)
- 水素結合している部位を表示する. (原子間距離から水素結合しているかどうか判定している. その基準や水素結合に関する設定を変えたいときは、H-Bond の上をダブルクリックする)** (Display the part where hydrogen bonding is occurring. (It determines whether hydrogen bonding is occurring based on interatomic distance. When you want to change the criteria or settings related to hydrogen bonding, double-click on H-Bond.)
- 分子間相互作用を表示する. (距離の設定を変えたいときは、Short Contact の上をダブルクリック)** (Display intermolecular interactions. (When you want to change the distance setting, double-click on Short Contact.)
- 単位胞を表示したい場合.** (When you want to display the unit cell.)
- 色々な表示をリセットしたい時.** (When you want to reset various displays.)
- 結晶学データ等を表示.** (Display crystallographic data, etc.)

基本動作：黒い表示画面の上で、
 * 拡大縮小：右クリックしたまま、マウスを上下にドラッグする。
 * 回転：左クリックしたままマウスを上下左右に動かす。
 * 平行移動：マウスの真ん中ボタンを押したまま、マウスを上下左右に動かす。

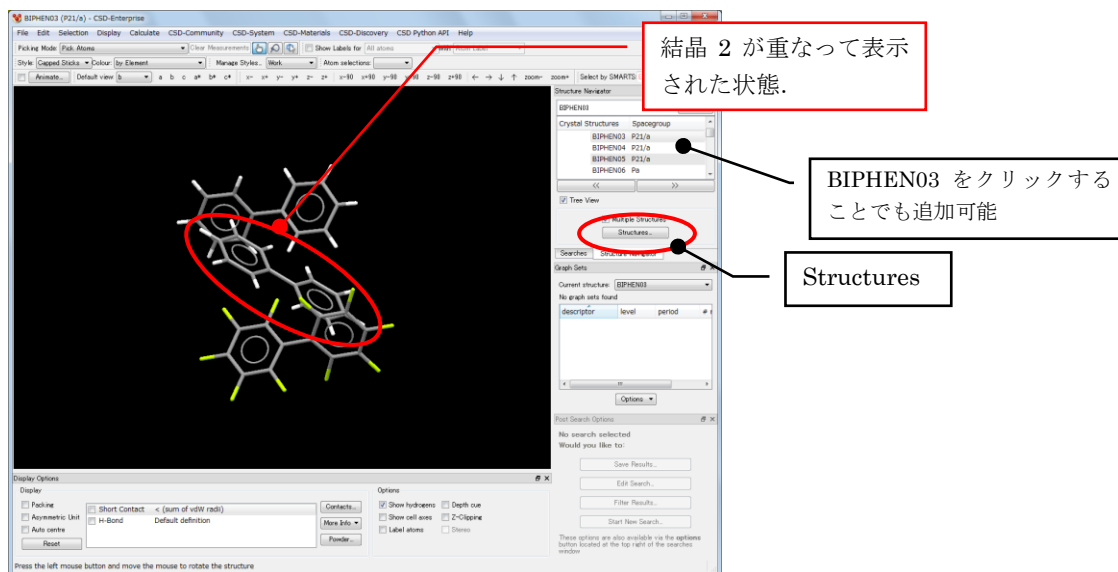
3.2. 複数の結晶構造の比較をする

* CSD 付属の Mercury 限定機能 *

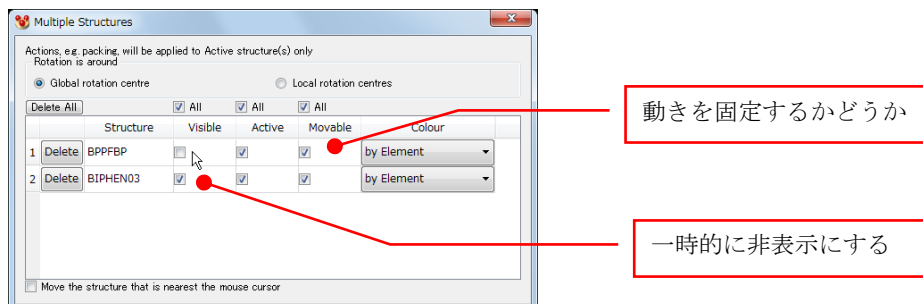
CSD 付属の Mercury では、複数の結晶構造を同時に表示させることができる(無料版 Mercury では不可). 下図は、1つの結晶構造(BPPFBP)を表示させた状態. ここで、右側にある、「Multiple Structures」のチェックを入れる.



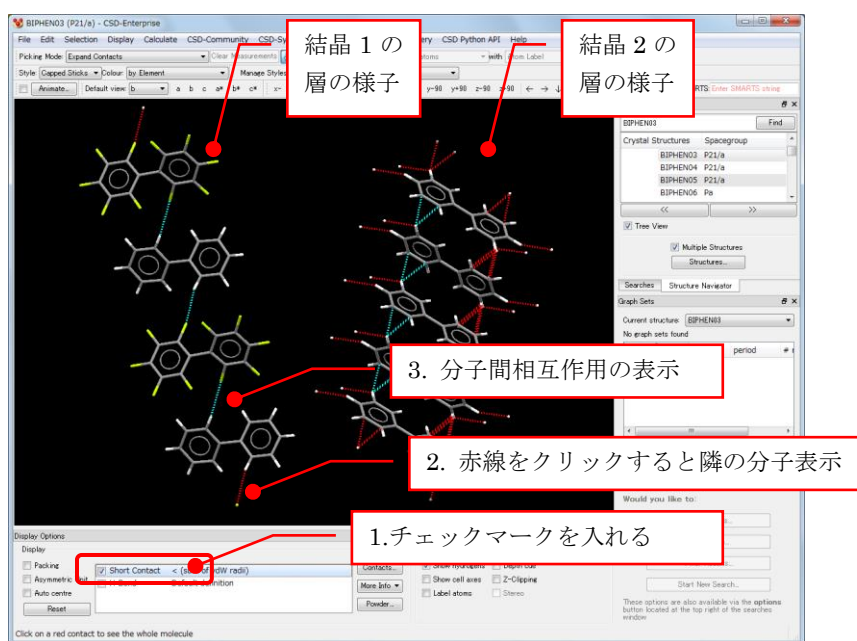
この状態で、次に表示させたい結晶構造を File/Open から開くか、ドラッグ&ドロップで黒い表示部分にもっていくと、重ねて表示できる.



ここで、上図の「Structures」をクリックすると、下図のパネルが開く. それぞれの結晶構造のチェックを入れたり外したりすることで、2つの結晶構造を自由に動かして表示させることができる.



例えば、下図では、結晶 1 と 2 の分子の並び方を比較できるように横に並べた。



また、Calculate/Structure Overlay 機能を使うと、この二つの結晶構造を重ね合わせて、比較することができる。

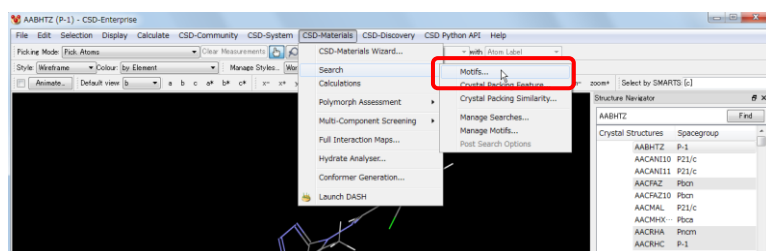
File/Save As...より mryx 形式で保存すると、対称操作で増やした分子などの設定を保存できる。

3.3. 水素結合モチーフや特定のモチーフから結晶構造を検索する (10分程度)

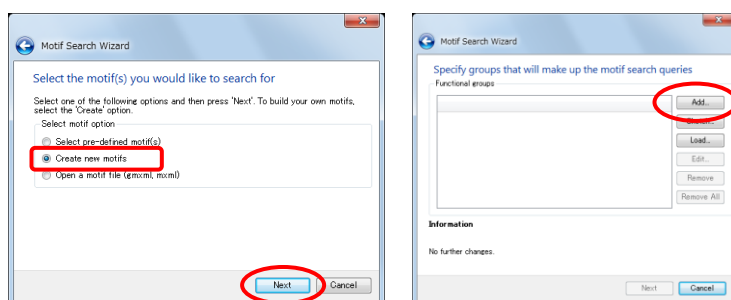
CSD-Materials 限定機能

3.3.1. 水素結合モチーフを選ぶ

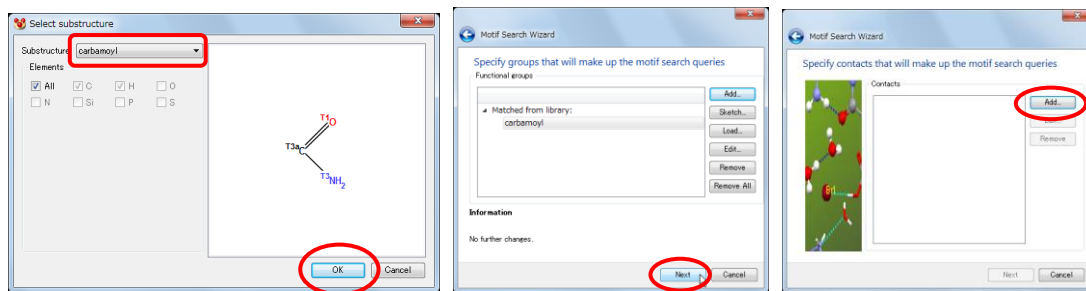
ここでは、2つの carbamoyl 基のアミノ基とカルボニル基間に類似の水素結合様式(類似モチーフ)を持つ構造を検索する。Mercury を立ち上げ、CSD-Materials/Search/Motifs をクリックする。



よく使われるモチーフならば、「Select pre-defined motif(s)」を選べばよい。ここでは、「Create new motifs」を選んで、自分で水素結合モチーフを設定する。「Next」をクリックする。表示されるポップアップ画面で「Add」をクリックする。

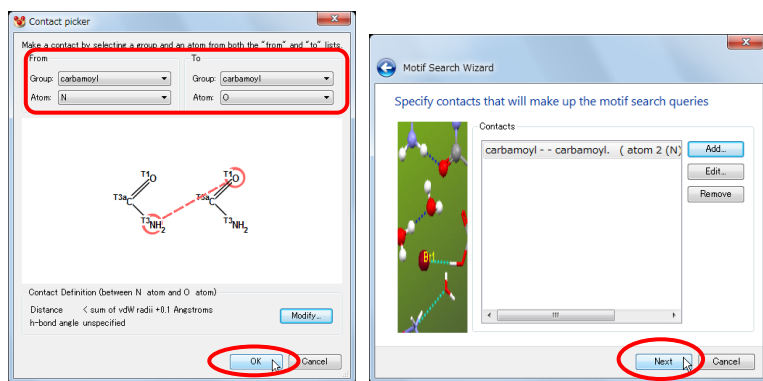


「carbamoyl」基を選んで、「OK」をクリックする。次に「Next」をクリックする。次の画面に進み、Addをクリックする。



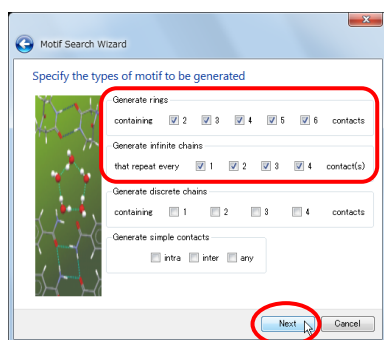
3.3.2. 水素結合のドナーとアクセプターを決定する

水素結合のドナーとアクセプターとして、「carbamoyl」の「N」と「O」と設定し、「OK」をクリックする。「Next」をクリックする。

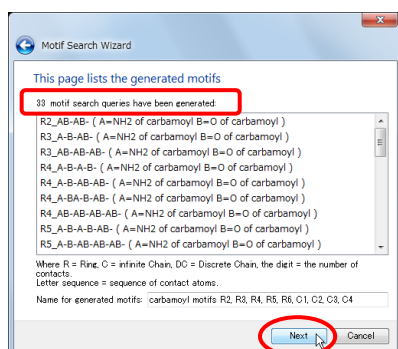


3.3.3. 条件設定

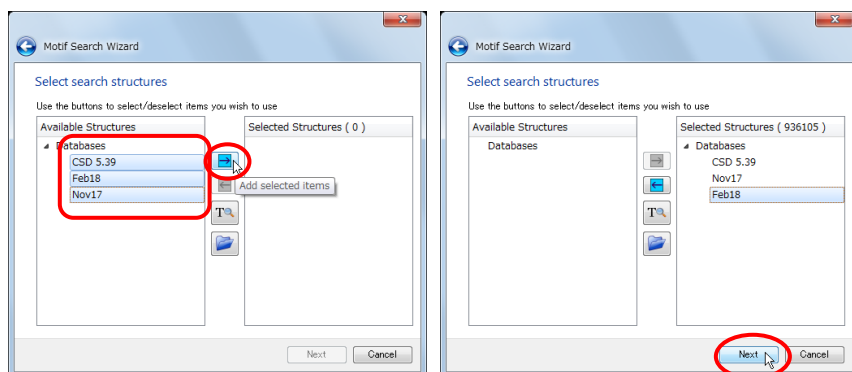
どのような条件でモチーフを検索するかを条件を決めて「Next」をクリックする。



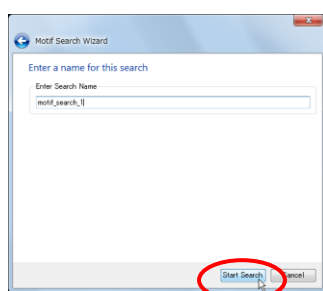
選んだ条件で 33 モチーフあると表示される。「Next」をクリックする。



CSDに含まれている全ての結晶構造中で検索したいので、全てを選択し、「Select」をクリックし、「Next」で先に進む。



検索名 (Search Name) を付けて (デフォルトのままでも良い), 「Start Search」をクリックする。



3.3.4. 検索結果の表示

検索結果の表示画面は下図のようになる。CSD のデータベースから該当するモチーフを持つ構造(分子としては異なるが、Carbamoyl 基のアミノ基とカルボニル基の間に指定した水素結合モチーフがある結晶構造)が抽出される。

結果に対して Filter をかけたければ、Option の Filter Results を使うと良い。

motif	# structures	% frequency
▷ R3_A-B-AB----	101	1.88
▷ R3_AB-AB----	15	0.279
▷ R4_A-B-A-B----	354	6.58
▷ R4_A-B-AB----	361	6.71
▷ R4_A-BA-B----	94	1.75

スクロールしてバーを下の方にする
と、先程の 33 モチーフで、それぞれ何個の結晶構造が検索されたか、検索された中でどの位の割合かが表示されている。▷マークをクリックして展開すると、それぞれの結晶構造名が表示されるので、それをクリックすれば、その結晶構造が表示される。

画面サイズを変えることができる

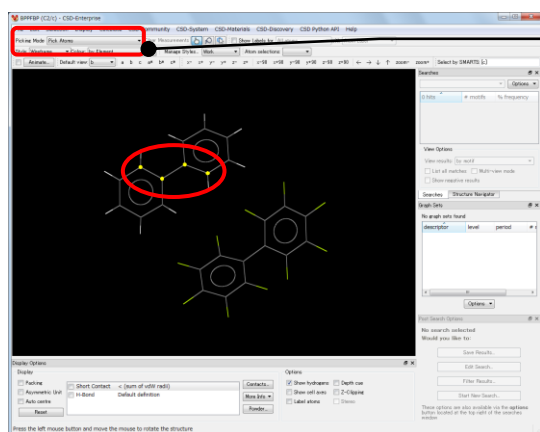
【参考】 ConQuest でも、分子間の距離や角度を指定した 3D 的検索が可能ですが、ここで紹介したような水素結合モチーフを検索することは困難です。CSD-Materials をご契約いただきますと、この他、類似パッキングの検索や結晶多形の頻度を予測することをアシストする Hydrogen Bond Propensity 等をお使いいただけます。トライアルを希望されます場合は、お問い合わせください。

4. 統計：集合体として比べてみる

4.1. ねじれ角など分子のジオメトリ情報を検索し統計解析する (Mogul 機能) (5分程度)

4.1.1. 検索する構造を選ぶ

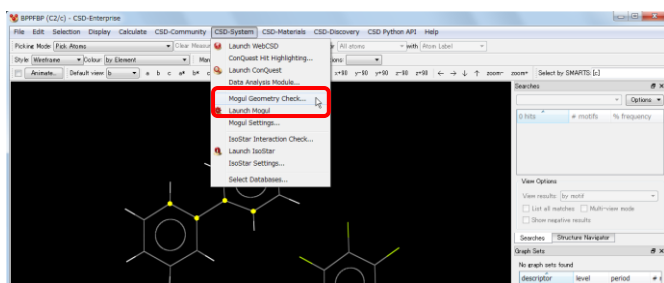
Mogul では、手元にある分子構造が一般的な構造であるか確認することができる。これは、CSDに入っている膨大な数の結晶構造データの中から、該当する分子のジオメトリ情報（結合長、結合角、ねじれ角、環）を抽出し、統計処理するからである。ここでは、ビフェニルの中心のねじれ角についての統計分布をみる。Mercury で比較対象とする構造データ(cif, mol2 など)を開き、解析したい部分を選ぶ。ここでは、BPPFBP のビフェニル(下図)の 4 原子を選択する。



Picking Mode を Pick Atoms の状態にし、統計解析したい部分の原子を選ぶ。原子を指定すると、黄色く表示される。

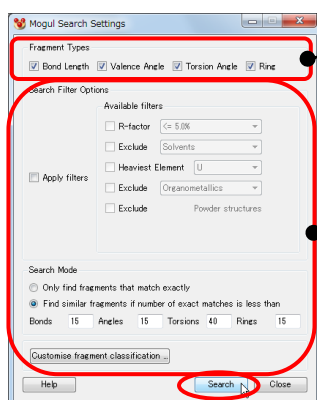
状況：手元の構造はねじれているが、類似化合物と比較してもっともらしいかどうか知りたい。

CSD-Core/Mogul Geometry Check をクリックする。



4.1.2. 検索条件を決定する

Filter を決めて、「Search」をクリックすると、指定した部分骨格(類似骨格)を持つ分子をデータベース中から検索する。



結合長、角度など様々な統計を表示することができる。時間短縮のため、不要なものチェックを外してもよい。(ねじれ角の統計のみを見たい場合、Torsion Angles だけにしても良い)

検索する結晶データに関して Filter をかけたい場合(検索方法に関して、条件がある時)に使用する。

4.1.3. 検索結果の表示

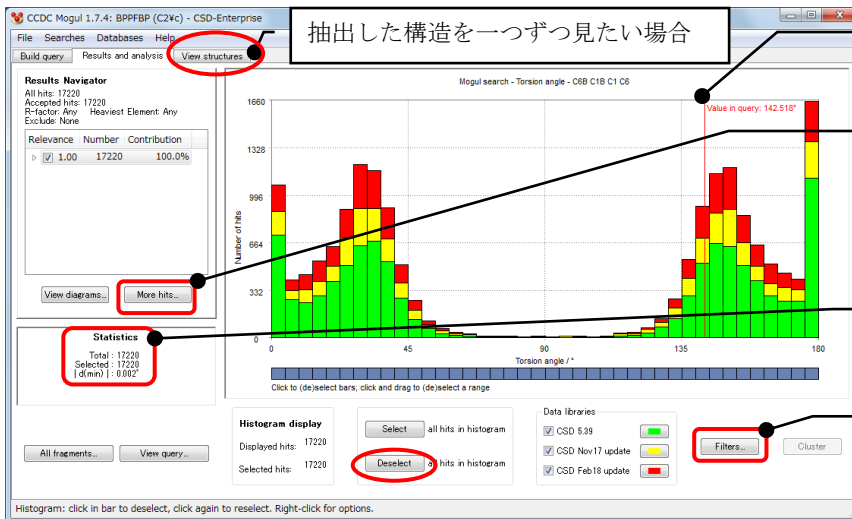
結果が表示される。統計解析するのに十分な数(enough hits)のヒットがあれば、青字で表示される(十分なヒット数がない場合、赤字表示される)。torsion(青字部分)をダブルクリックするとヒストグラムが表示される。

Type	Molecule	Fragment	Classification	No. of hits	Query value	Mean	Std. dev.	z-score	x - mean	Minimum	Maximum	Median	d(mr)	Local density
bond	BPPFBP_1	C6 C1	Not unusual (enough hits)	19150	1.390	1.388	0.021	0.069	0.001	0.953	1.679	1.390	0.000	
		C1B C1	Not unusual (enough hits)	11971	1.490	1.486	0.025	0.168	0.004	0.890	1.825	1.485	0.000	
		C6B C1B	Not unusual (enough hits)	19150	1.390	1.388	0.021	0.069	0.001	0.953	1.679	1.390	0.000	
angle	BPPFBP_1	C6 C1 C1B	Not unusual (enough hits)	15232	121.502	121.359	1.716	0.083	0.143	73.455	144.928	121.425	0.000	
		C6B C1B C1	Not unusual (enough hits)	19332	121.502	121.359	1.716	0.083	0.143	73.455	144.928	121.425	0.000	
		C6B C1B C1 C6	Not unusual (enough hits)	17220	142.518								0.002	0.225

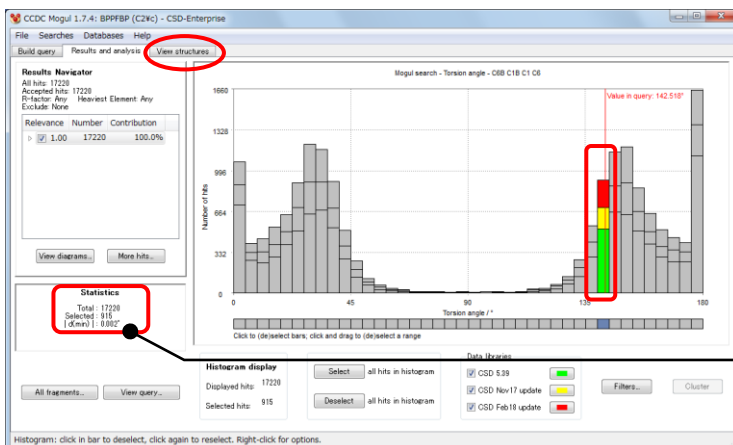
検索に用いた構造(Query value)のねじれ角は 142.518°。この構造は、「Not unusual」で他の構造のねじれ角とくらべて大きくはずれた角度ではないことがわかる。

4.1.4. ヒストグラム表示

CSD のデータの中で、先ほど選んだビフェニルの間のねじれ角の角度分布のグラフが表示される。30° と 150° あたりにピークを持つ分布となっていることがわかる。今回、検索に使った構造の角度が赤線で示されているが、ヒストグラムのピークの近傍にあり、一般的な角度であることがわかる。統計解析結果を確認した後、「Deselect」をクリックする。



Deselect されると、グラフが灰色に変わる。次に、グラフのバーをクリックし(ここでは、ねじれ角の範囲が 140° ~145° を選択。グラフのバーを複数選択することも可能)、「View Structures」のタブを見る。



選んだ範囲のねじれ角の検索データの構造や結晶学データなどを見ることができる。

結晶学データや 3D の分子構造を確認したい場合に使用。

915 件中 716 データに構造データがある。見たいデータをクリック。

赤い部分を検索条件として使用。Torsion angle は、141.657°。

【参考】 Mogul の検索では、どのような構造がヒットしているのでしょうか？今回の検索では、ビフェニルの構造(C と H 原子のみ)から検索を行いました。上図を見ると、検索条件(赤い部分)としている環には、N 原子が含まれています。つまり、Mogul 機能での検索結果には、類似骨格が含まれていることがわかります。Filter の設定により、類似性を変えることができ、ヒット数を変えることができます。

4.2. 仮想分子の一般的ジオメトリーを視覚化する (3分程度)

4.2.1. Mogul での作図と検索

4.1 では、分子の立体構造(3D)がわかる場合に、Mogul を使って CSD 内のデータと比較し、統計解析を行った。ここでは、分子の 2D 構造のみわかる場合に Mogul でどういったことができるか紹介する。

再び例として、ビフェニルの中央のねじれ角がどのような角度で分布しているかを検索する。まず Mogul を起動し、「Build query」タブにて検索したい骨格を描くために「Draw」をクリックする。

状況：仮想的な分子(2D 情報のみ)がある。この化合物のねじれ角を、既存の類似化合物の構造のヒストグラムから推測したい。

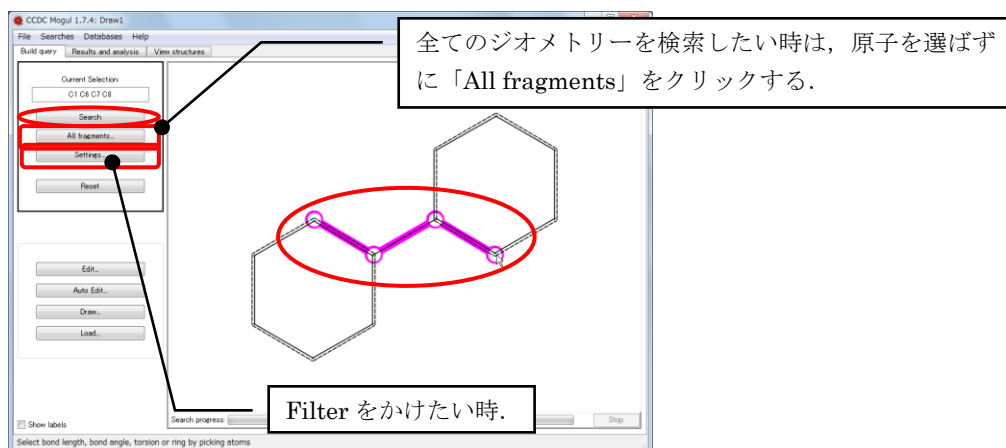
平らなのか？

【参考】 立体構造(3D)既知の場合、「Load」画面から cif, mol, res ファイルなどを開くことができ、その構造のジオメトリーについて検索することもできる。

Draw 画面の使い方は、ConQuest とほぼ同じ。水素を発生させるボタンが作図画面の左手にある点異なる。「Draw」画面で目的の構造 (部分構造も可) を描いたら、「Done」をクリックする。

水素原子の設定はこちら

注目している結合長、結合角、ねじれ角、環の原子をクリックして選ぶ。ここでは、ビフェニルの中央のねじれ角に相当する原子を選び、「Search」をクリックする。



4.2.2. 検索結果の表示

検索結果が表示される。30° と 150° あたりにピークを持つ分布となっていることがわかる。つまり、ビフェニルは平らではなく、少しねじれた構造が一般的なことがわかる。(検索結果の見方は、「4.1.4. ヒストグラム表示」を参照のこと。)

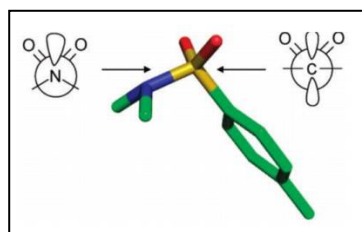
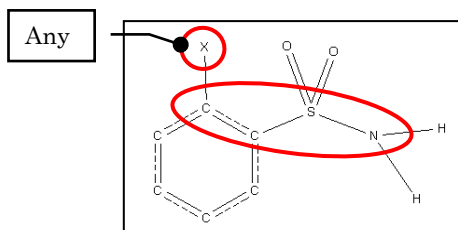


4.3. 結晶構造検索した後に Mercury の統計機能を使う (Data Analysis 機能) (20 分程度)

4.3.1. 作図と検索

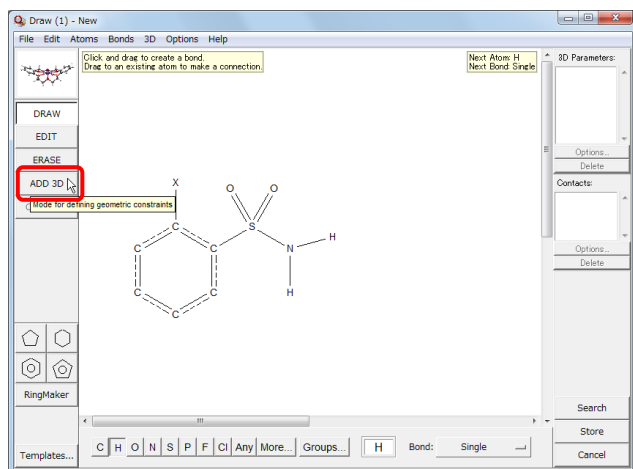
CSD 付属の Mercury 限定機能

ConQuest で検索した結晶構造中の結合長やねじれ角などが、どのように統計分布しているかを Mercury で解析することができる。ここでは下図の赤で囲んだ C-C-S-N のねじれ角の分布を表示・解析する。まずは、ConQuest を起動し、Draw 画面で下図の分子を描く。

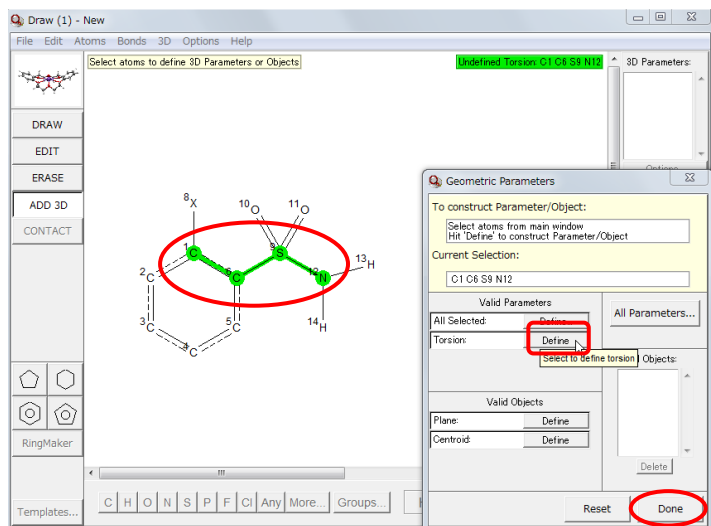


4.3.2 検索条件の設定

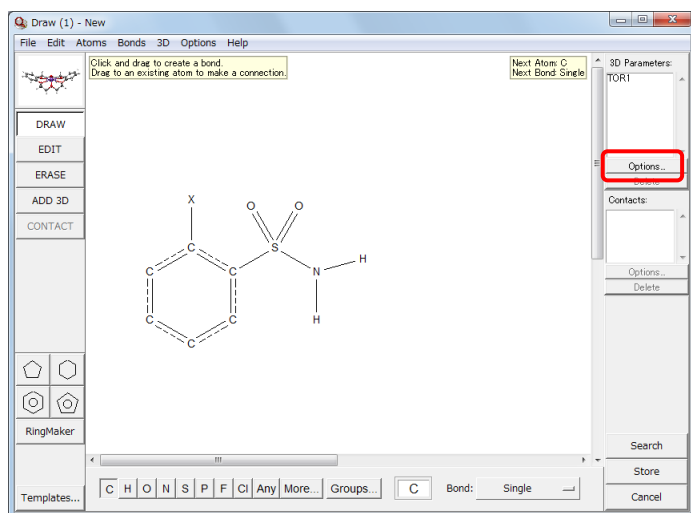
統計分布を確認したいジオメトリーを設定するために、「ADD 3D」をクリックする。



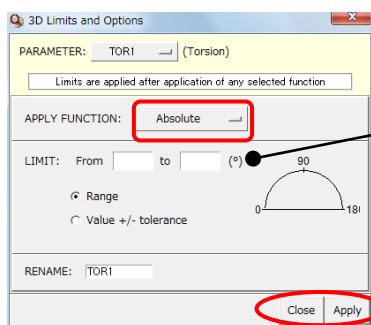
ここでは C1-C6-S-N のねじれ角の分布を調べる。原子を順番に選んで、「Torsion」の右の「Define」をクリックして、「TOR1」と定義する。その後、「Done」をクリックする。



設定したねじれ角 TOR1 は 0-360° に分布しているが、0-180° 表記にした方が見やすいため、絶対値に変換するように設定する。指定したジオメトリー情報への制限や変換は、「Options」をから設定する。

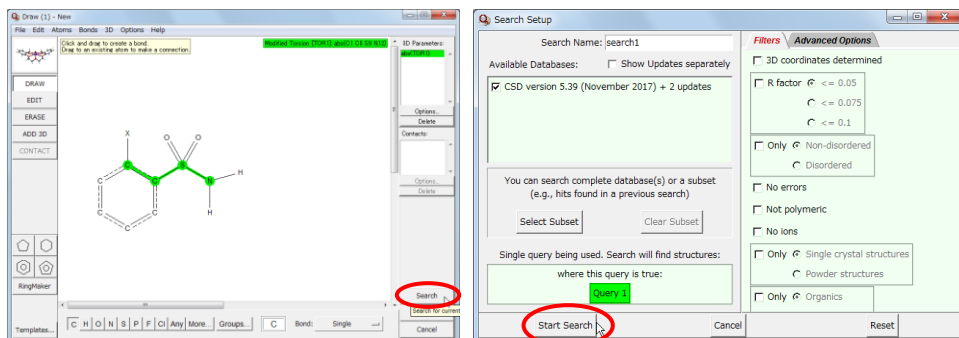


「APPLY FUNCTION」を Absolute に変更し、「Apply」, 「Close」の順にクリックする。



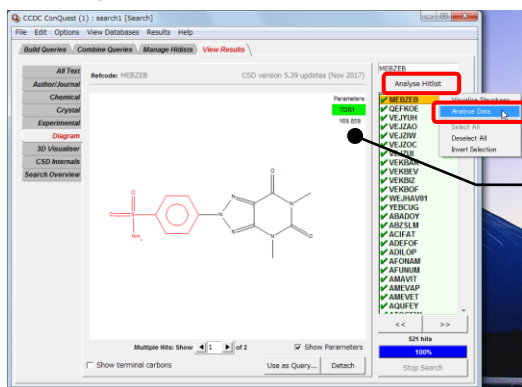
【参考】角度を指定して検索することもできる。

検索を開始するために、「Search」をクリックする。検索条件を変更したい場合は、適宜変更し、「Start Search」をクリックする。



4.3.3. 検索結果の表示

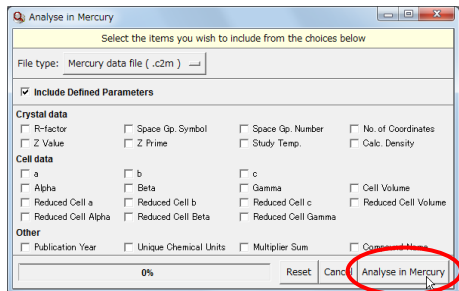
検索が終了したら、ねじれ角について視覚的に解析するために、「Analyse Hitlist」をクリックし、「Analyse Data」を選択する。



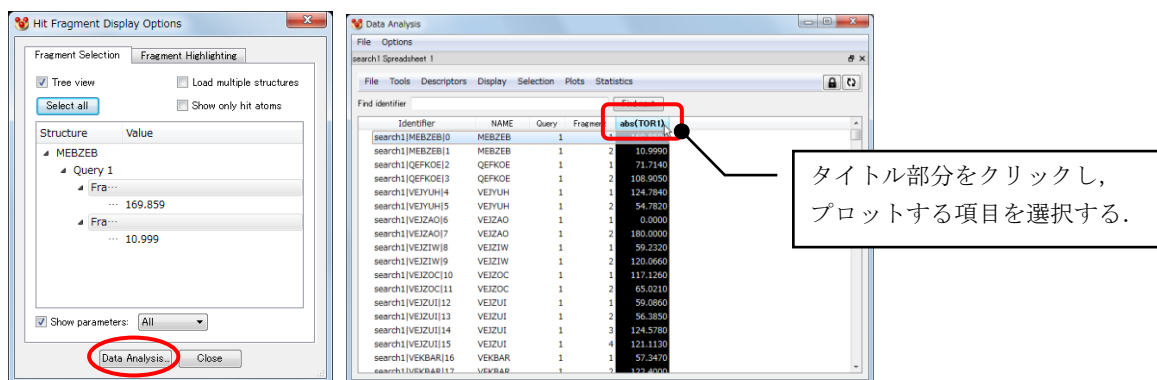
各構造のねじれ角度は、ここに表示される。

4.3.4. Mercury でねじれ角の統計を表示

「Analyse in Mercury」をクリックする。

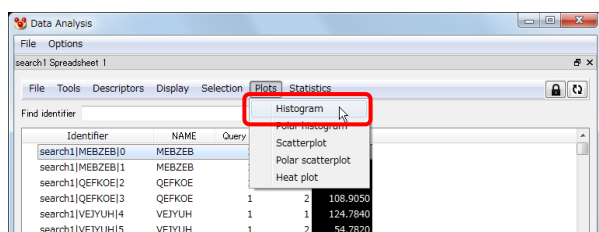


Mercury が立ち上がり、それとともに、「Hit Fragment Display Options」画面が立ち上がる。「Data Analysis」をクリックすると、先ほど選んだねじれ角が抽出される。

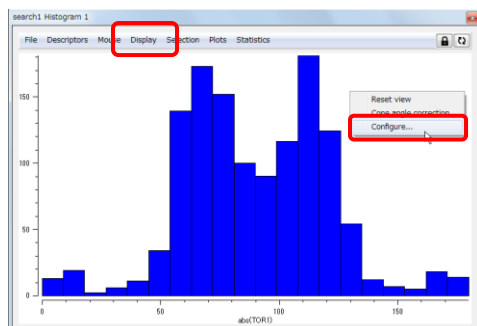


4.3.5. ねじれ角のプロット表示

Plot/Histogram からヒストグラム表示できる。他にもプロット表示(Polar ヒストグラムなど)が選べる。



ねじれ角の分布がヒストグラムで表示される。画面部分で右クリック/Configure もしくは、画面上部の Display/Configure から、ヒストグラムの表示を変えることができる。



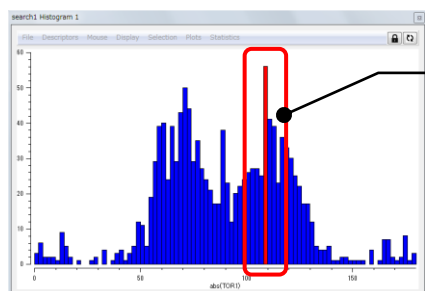
ヒストグラムはカスタマイズすることができる。例えば、「Number of bins」を「90」に、「Axis ranges」の「Y」を「0~40」に変更して「OK」をクリックすると、より細かいヒストグラムを表示できる。

「20」はヒストグラム柱の数。現在は、ねじれ角は、0-180° で 20 分割されているので、X 軸が 9° 刻みのヒストグラムになっている。2° 刻みのヒストグラムにするために、「90」に変更する。

X,Y 軸の範囲。2° 刻みにしたので、頻度がより少なくなるはずなので、Y 軸の最大値を「60」にする。

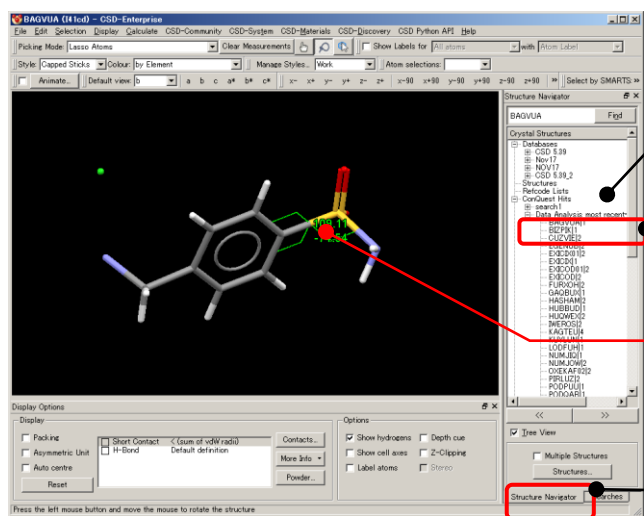
4.3.6. 抽出された構造の確認

ヒストグラムのそれぞれの柱にどのような構造が含まれているか確認する。ヒストグラムの柱を一つクリックすると、赤くなる。



ねじれ角 $108-110^\circ$ の柱を選んだ。
Ctrl を押しながらかlickすれば、複数の柱を選ぶこともできる。

赤く選んだ範囲の結晶構造が Mercury に表示される。「Structure Navigation」のタブを選択すると、その上の枠に構造名が表示されるので、一つずつ構造を確認できる。(ここでは、BAGVUA が表示されている)



Tree 構造の下の方にスクロールすると
Data Analysis most recent...

BAGVUA|1 スクロールすると
他の構造も選択可能

ねじれ角は 109.11°

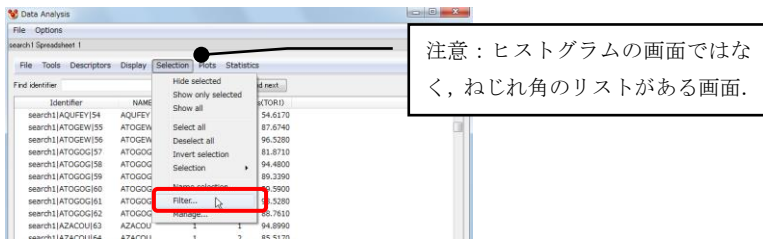
Structure Navigator


【重要】4.1.4の【参考】で示したように、Mogulでは検索結果に類似骨格が含まれています。例えば、c1ccc2ccccc2c1と描いたら、c1ccc2c(c1)cnc2も含まれます。これに対し、4.3.6でヒットした構造を1件ずつ確認するとどうなっているでしょうか。ConQuestでの検索に用いた部分構造が保たれています。例えば、c1ccc2ccccc2c1と描いたらc1ccc2c(c1)cnc2は含まれますが、c1ccc2c(c1)cnc2は含まれません。混乱しやすいのでご注意ください。

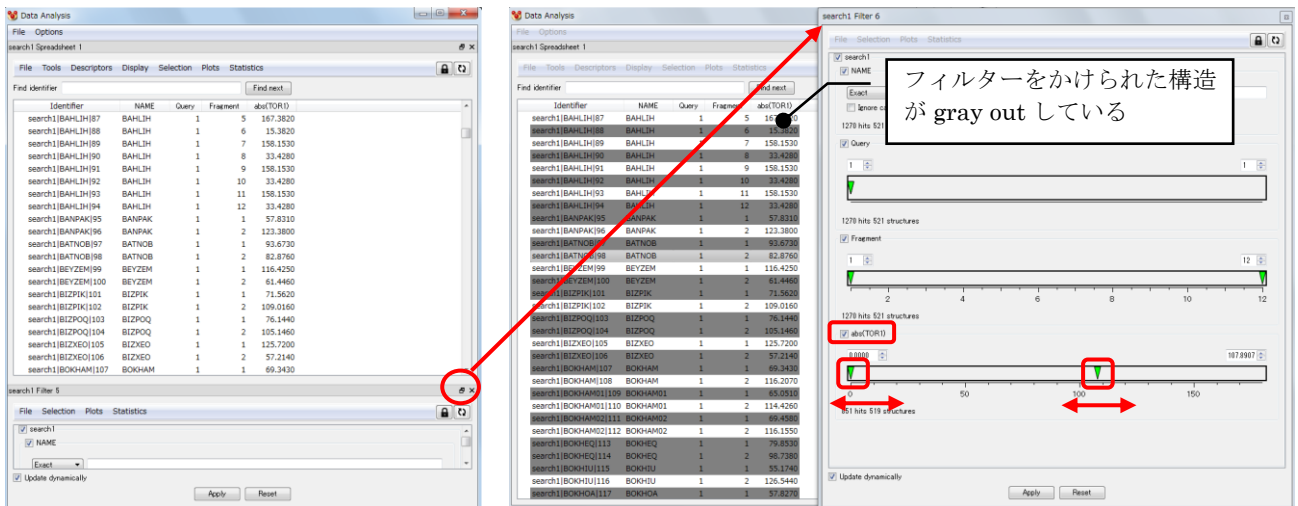
(ConQuestの方が厳密に構造を検索します。また検索に時間がかかります)

4.3.7. 検索結果の絞り込み

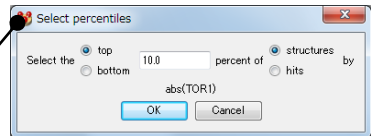
検索されたデータ数の絞り込みをしたい(フィルターをかける)時は、Data Analysis の画面で Selection/Filter をクリックする。



下半分にバーが現れる。各 Spread sheet は、 ボタンをクリックすると独立させることができる。(Filter 画面を独立させ、画面を大きくすると使いやすい)「abs(TOR1)」のバーを動かすことで、ねじれ角の上限と下限を手動で変えられる。また、右クリックすると、値が大きい方、または小さい方から○%と指定することもできる。



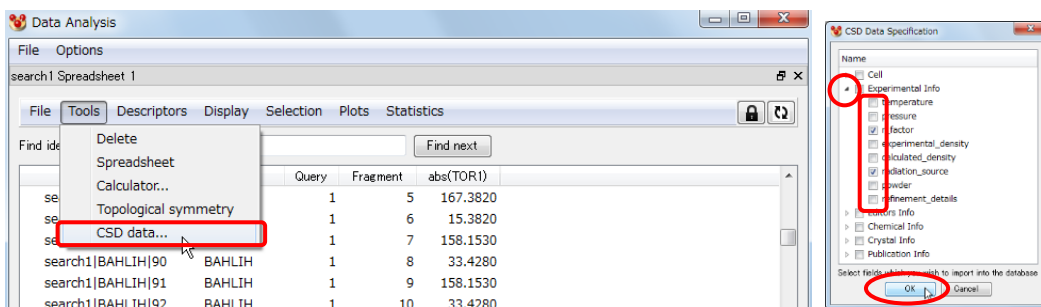
右クリックから「Set by %」をクリックすると立ち上がる



4.3.8. 検索結果の export

Data Analysis の画面から、検索されたデータに関して CSD に含まれている情報(結晶学的データ、実験データ、著者情報、化学情報、結晶情報、文献情報)を”Data Analysis”の同一 Spreadsheet に表示させ、エクセルファイル等に export することができる。

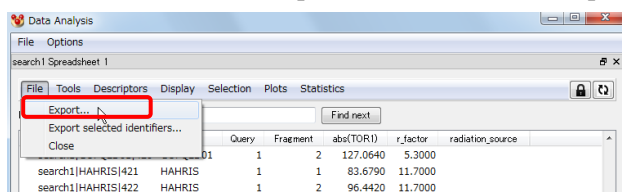
まず、Tools/CSD data をクリックして、表示させたい項目にチェックを入れる。ここでは、「Experimental Info」の▷をクリックして展開し、「r_factor」と「radiation_source」にチェックを入れ、「OK」をクリックする。



リストの右側に「r_factor」と「radiation_source」が加わった。

Identifier	NAME	Query	Fragment	abs(TORI)	r_factor	radiation_source
search1GUFQED01420	GUFQED01	1	2	127.0640	5.3000	
search1HAHRIS421	HAHRIS	1	1	83.6790	11.7000	
search1HAHRIS422	HAHRIS	1	2	96.4420	11.7000	
search1HALTOE423	HALTOE	1	1	90.7500	3.2000	
search1HALTOE424	HALTOE	1	2	90.5040	3.2000	
search1HASHAM425	HASHAM	1	1	109.7710	2.6300	
search1HASHAM426	HASHAM	1	2	68.3400	2.6300	
search1HCSBTZ427	HCSBTZ	1	1	121.6090	6.6000	
search1HCSBTZ428	HCSBTZ	1	2	59.2070	6.6000	
search1HCSBTZ01429	HCSBTZ01	1	1	119.5130	1.3000	
search1HCSBTZ01430	HCSBTZ01	1	2	59.5290	1.3000	
search1HCSBTZ02431	HCSBTZ02	1	1	121.5710	1.6600	neutron radiation
search1HCSBTZ02432	HCSBTZ02	1	2	61.9430	1.6600	neutron radiation
search1HCSBTZ03433	HCSBTZ03	1	1	123.2850	3.5200	
search1HCSBTZ03434	HCSBTZ03	1	2	58.0940	3.5200	
search1HCSBTZ04435	HCSBTZ04	1	1	119.7120	2.9800	
search1HCSBTZ04436	HCSBTZ04	1	2	58.0740	2.9800	
search1HCSBTZ05437	HCSBTZ05	1	1	58.2070	3.0700	

このリストは、File/Export から csv 形式で export することができる。



ここで紹介した機能は、ごく一部。その他、様々な処理が可能。詳しくは、Mercury の Help file/Tutorials 参照。

4.4. 分子間接触の頻度や方向性を視覚化する (IsoStar 機能) (10 分程度)

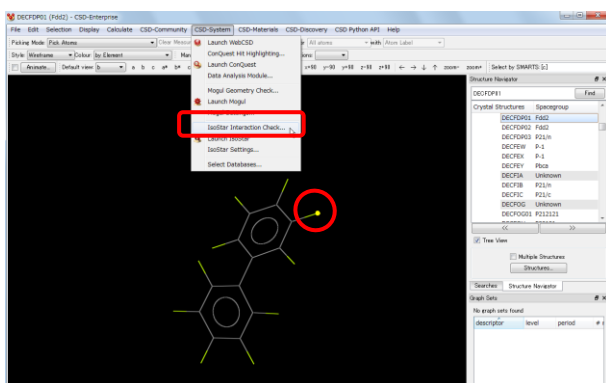
4.4.1. IsoStar のインストール

IsoStar は、CSD および PDB のデータから抽出された分子間相互作用を検索・表示ができる。具体的には、相互作用を見たい官能基類(Central group)とそれに分子間相互作用を起こす官能基類(Contact group)をそれぞれ選び、その分子間相互作用を視覚化する。

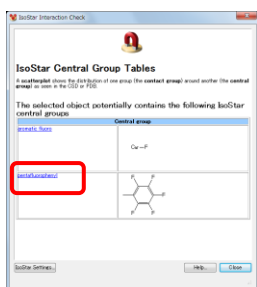
IsoStar のインストールに関しては、CCDC のホームページから Support & Resources→Documentation and Resources→Product に IsoStar と入れ「Search」→[CSD Release & Installation Notes](#) を参照のこと。IsoStar server は、CCDC のサーバを使うか、社内 Linux サーバに設定することができる。

4.4.2. 検索条件の設定

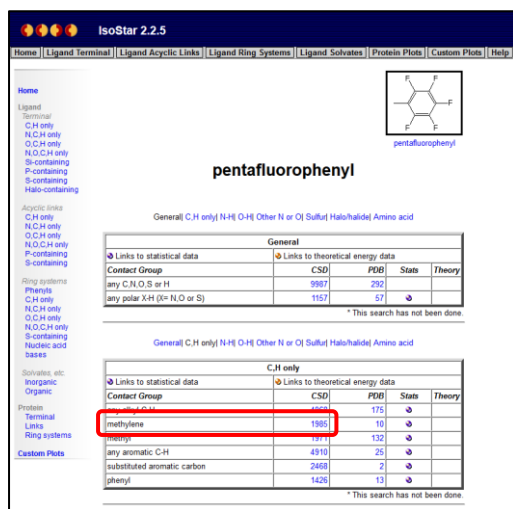
ここでは例として、ペンタフルオロフェニル基とメチレン基が結晶内でどのように接触しているか(どのような分子間相互作用を持つか)を視覚化する。Mercury でペンタフルオロフェニル基を含む結晶構造ファイル(DECDFD01)を開く。ペンタフルオロフェニル基の原子をどれか(例えば F 原子)を選択し、CSD-Core/IsoStar Interaction Check をクリックする。



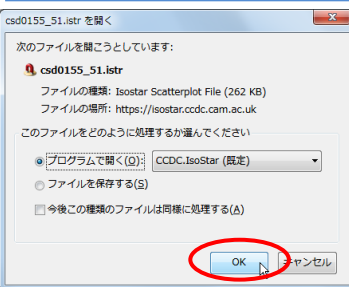
IsoStar が立ち上がる. 検索したい官能基などを選ぶ. 今回は, ペンタフルオロフェニルを選んだ.



ブラウザで IsoStar の検索結果が表示される. ここでは例として, メチレン基と接触している構造を抽出するため, CSD のカラムにある数字(ここでは 1985)をクリックする. 続いて「OK」をクリックする.

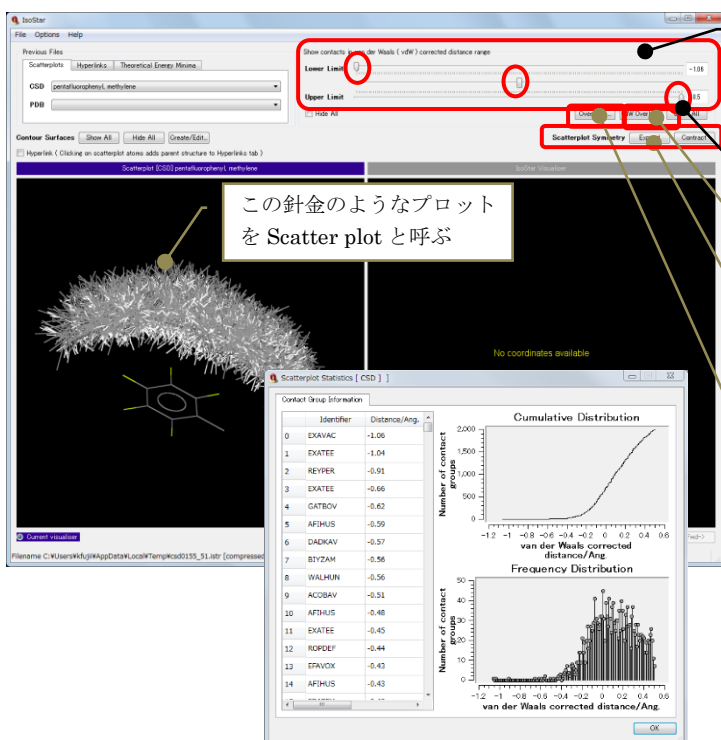


左図のページは <https://isostar.ccdc.cam.ac.uk/html/isostar.html> から直接アクセス, または Mercury を起動し, CSD-Core/Launch IsoStar をクリックしてアクセスすることができる. この場合, Home 画面が表示されるので, Contact group と Central group をそれぞれ選択する.



4.4.3. 分子間接触の結果表示

ペンタフルオロフェニル基とメチレン基の接触の様子が表示された.



ここでは(隣接している原子の vdW 半径の和) - 1.06 Å と(隣接している原子の vdW 半径の和) + 0.5 Å の間にあるメチレン基を表示している. 任意に変えることができる.

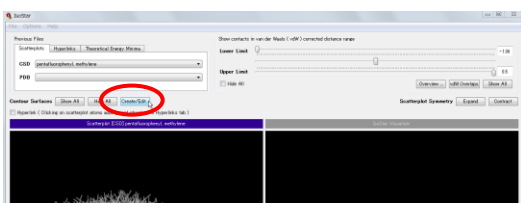
スライドできる.

隣接している原子の距離が vdW 半径以下のみ表示(crush しているもののみ表示)

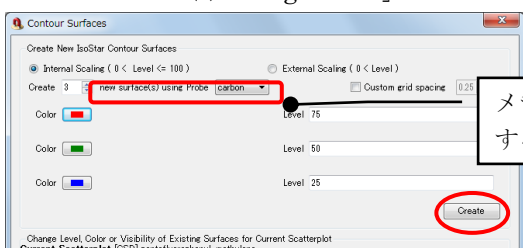
Expand でプロットを全方向表示する事ができる. Contact で元に戻る.

Over View で原子間距離(Scatter plot)の分布を見られる

上図では、Scatter plot で表示されたメチレン基が、ペンタフルオロフェニル基のどの方向に接触が多いかわからないので、接触の密集度(Contour surface)を色の分布で表示する。「Create/Edit」をクリックする。

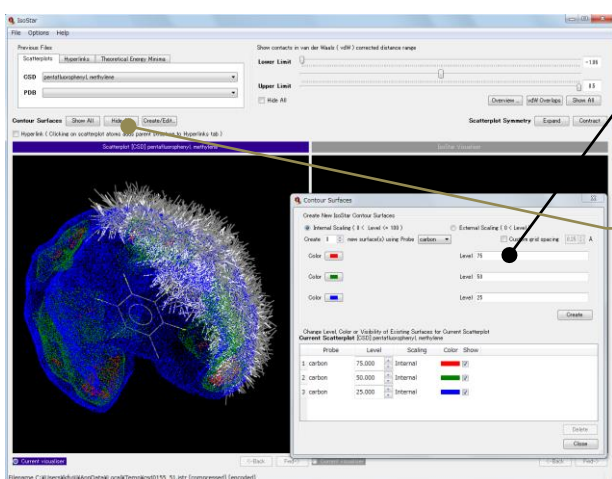


「new surface(s) using Probe」で「carbon」を選択し、「Create」をクリックする。



メチレン基のどの原子に関して、密度分布を表示するか。ここでは炭素原子「carbon」を選ぶ。

炭素原子に対して接触密集地が色分布(Contour density surface)が表示された。赤、緑、青の順に密度が大きい。

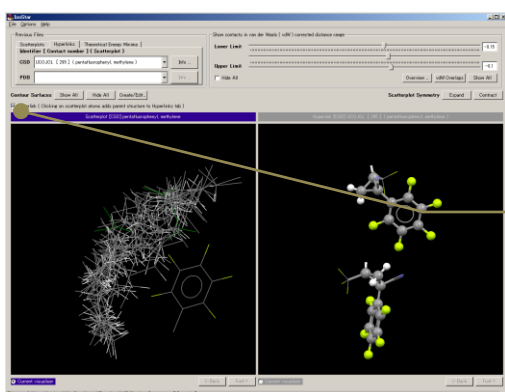


見にくいようであれば、Level の数値を変更することが可能。

参考：Hide All のボタンも Central group と Contour density surface のみで表示したい場合に便利

4.4.4. 元の構造を確認する

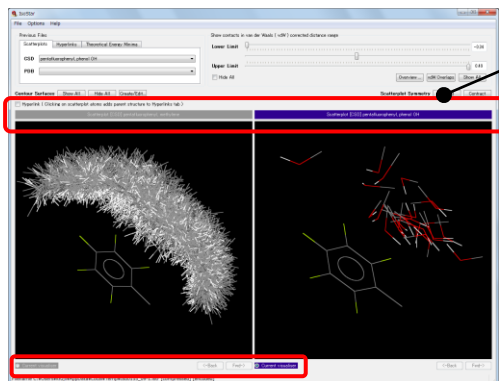
Scatter plot の元データ(CSD や PDB 中の元の構造)を確認するには、Hyperlink にチェックマークを入れてから、scatter plot の1つを選択すると右側画面に元の構造が表示される。



CSD(元の構造)への Hyperlink も可能

4.4.5. 接触の表示を二つ同時に行い比較する

IsoStar では、一度に 2 つのファイルを表示・比較することができる。比較したい Central group と Contact group を、4.4.2 のブラウザーに表示された IsoStar のページから選び、Load in Other を選択するともう一方の画面に表示される。下図はフェノール基の水酸基との接触のファイルを開いたところ。



作業したい画面をクリック。紫色の表示になっている画面がアクティブになっており、動かしやすくなる。

その他、様々な加工が可能。プロットの保存、注意点は、IsoStar の Help file 参照。

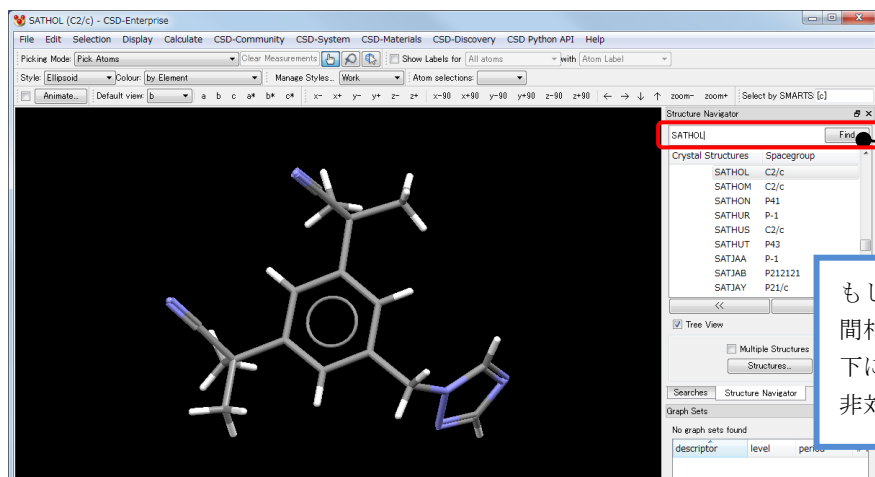
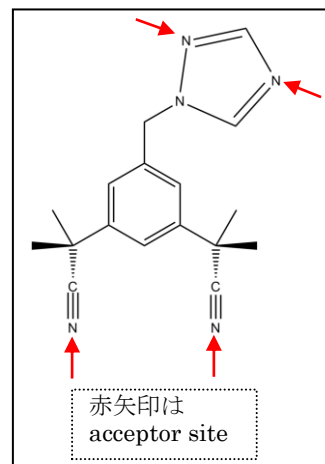
4.5. 分子全体の分子間接触の頻度や方向性を視覚化する (Full Interaction Maps 機能) (20 分程度)

CSD-Materials, CSD-Discovery 限定機能

4.5.1. Full Interaction Maps を起動する

Full Interaction Maps では、Mercury で表示している化合物について、分子間相互作用を三次元的に視覚化する。IsoStar では官能基類(Contact group)を特定し、特定の官能基類(Central group)との分子間相互作用のみを視覚化するが、Full Interaction Maps では興味がある化合物においてその分子全体に対する分子間相互作用を視覚化する。

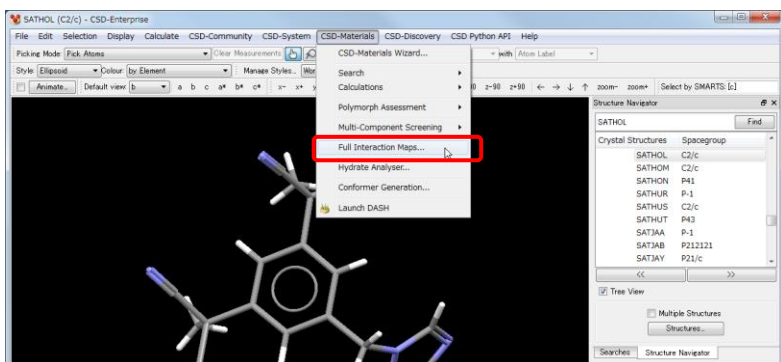
ここでは例として、anastrozole(右図)について調査する。anastrozole は乳癌治療に使われる非ステロイド性アロマターゼ阻害剤であり、現在共結晶は見つかっていない。今回は、Full Interaction Maps を利用し共結晶の可能性を検討する。まず、Mercury で Structure Navigator から SATHOL を検索し、表示させる。なお、注意点として、Full Interaction Maps で表示される相互作用は、Mercury において表示されている原子(非表示になっている原子は考慮されない)か、もし選択されている原子がある場合、その原子についてのみである。



SATHOL

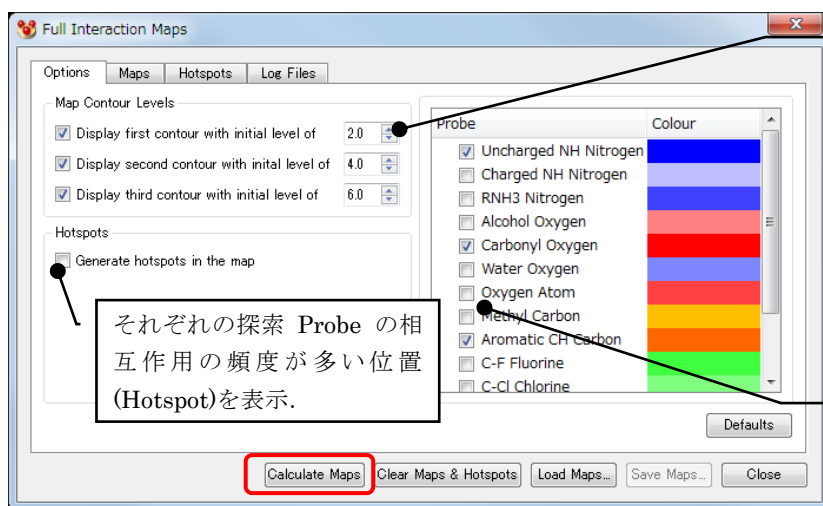
もし初期設定で非対称単位以外の分子や分子間相互作用などが表示されている場合は、左下にある「Reset」ボタンをクリックすると、非対称単位の分子のみが表示できる。

CSD-Materials/Full Interaction Maps か CSD-Discovery/Full Interaction Maps をクリックする。



4.5.2. 分子間相互作用の Probe を選択する

分子間相互作用の表示をしたい Probe を選択し、「Calculate Maps」をクリックする。今回は初期設定のまま「Calculate Maps」をクリックする。

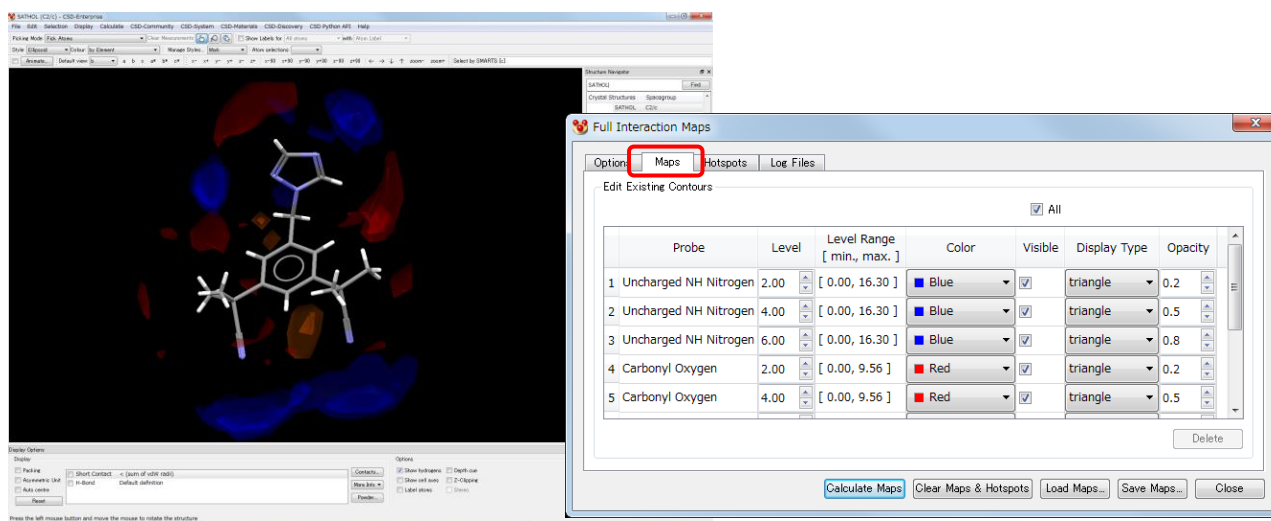


表示されるマップの等高線のレベルを調節可能。

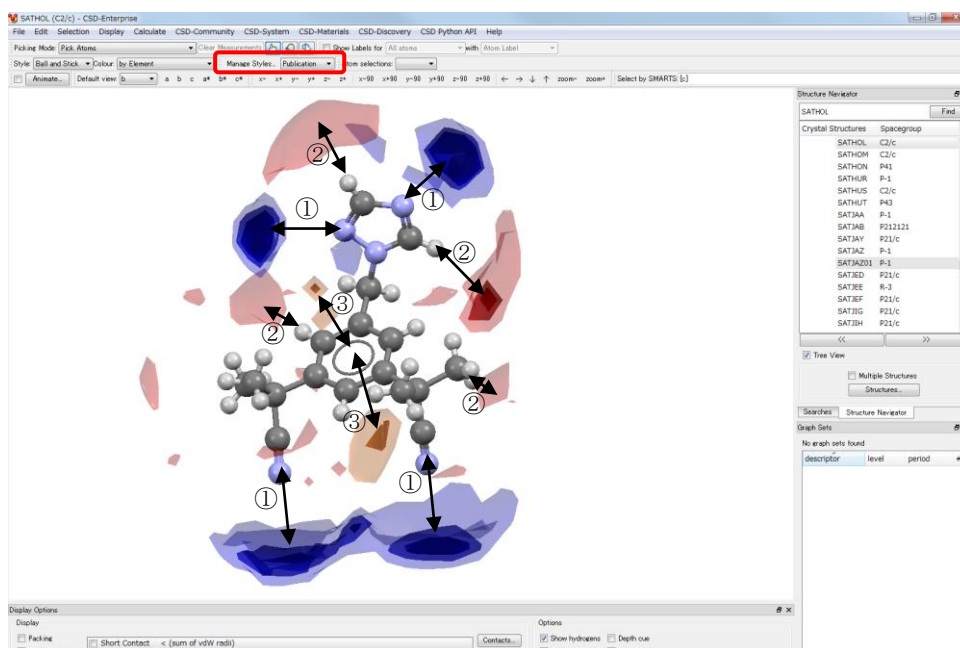
分子間相互作用する Probe を選択可能。

4.5.3. マップ表示

マップが表示される。表示後は、「Maps」のタブにより、色や表示を変更できる。



背景を白に変更するとマップの色がわかりやすいため、Manage Styles を「Publication」に変更する。
 ①青い部分はいくつかの水素結合ドナーを表示している。濃い青色は triazole 環の N 原子の近くと cyano 基の近くに見られる。②この分子には水素結合ドナーはないが、C-H 基の先に赤で示されているエリアには水素結合アクセプターが存在する可能性があることがマップからわかる。特に triazole 環の C-H 基の先に、可能性が高い濃いエリアが見られる。③茶色で示される部分では、疎水性または π - π の相互作用の可能性を表わしている。

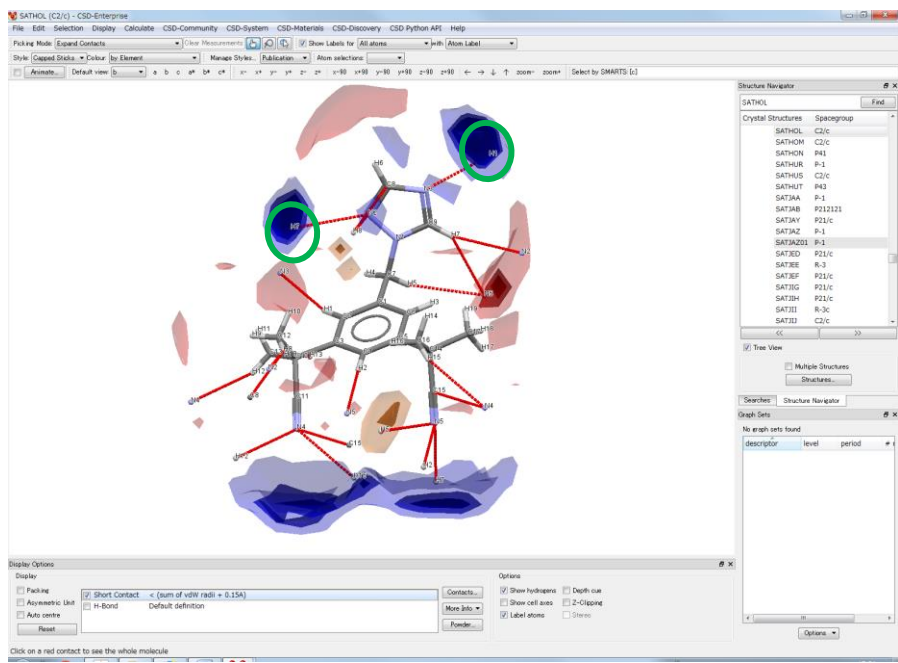


4.5.4. 分子間相互作用と共結晶の可能性を考察

次に、上図で表示されたマップの高確率エリアで、実際に共結晶を作る可能性があるのか検証していく。まず、「Show Labels for All atoms with Atom Label」にチェックを入れ、原子名を表示する。次に、この分子には水素結合ドナーがないため、「H-bond」にチェックを入れても何の表示もされない。そのため、「Short Contact」機能を使って、分子間相互作用の可能性を表示する。まずは、「Short Contact」をダブルクリックし、「Define Short Contacts」の画面で、「vdW 半径の合計+0.15Å」より短い分子間相互作用を探すよう設定する。「Apply」と「OK」をクリックする。

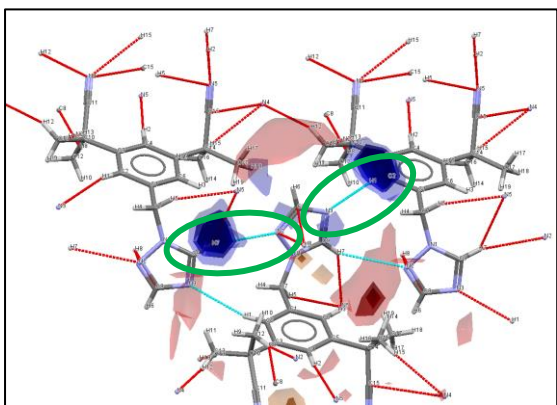
「Short Contact」の上をダブルクリックする。

先程設定した条件を満たす Short Contacts が表示された。 triazole 環の N 原子(N2, N3)から示されている 2 つの short contact はマップで接触可能性が高いエリア内に伸びている。 Short contact の先の原子 H1 と H7(緑付近に表示された●)をクリックすると、隣接の分子全体が表示される。

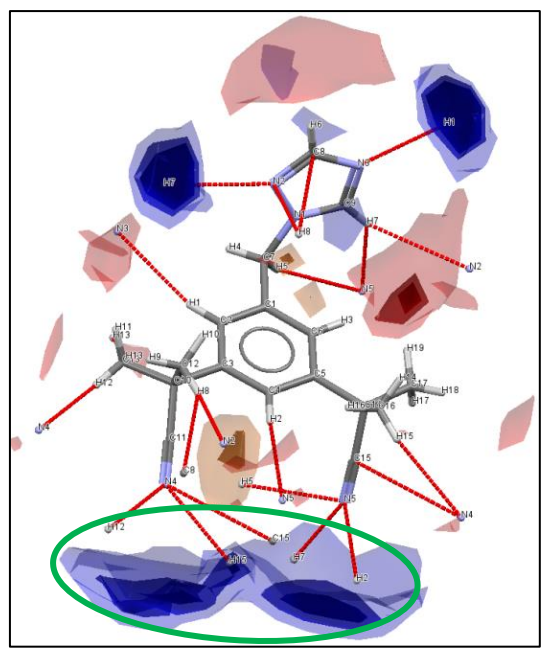


原子ラベルは、画面上で右クリック
→Labels→Show Labels

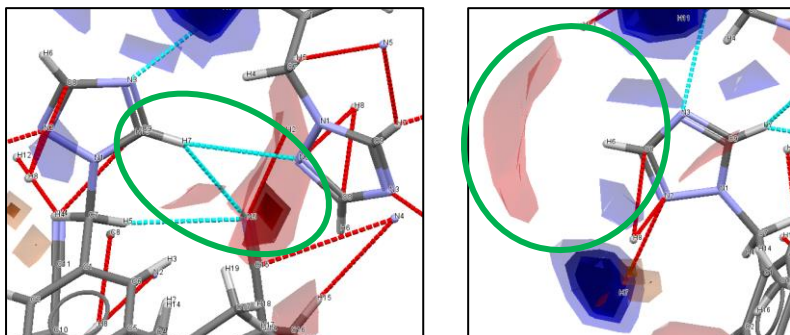
triazole 環の N 原子(N2, N3)と隣接分子の C-H ドナーとの間にそれぞれ水素結合の傾向がある。



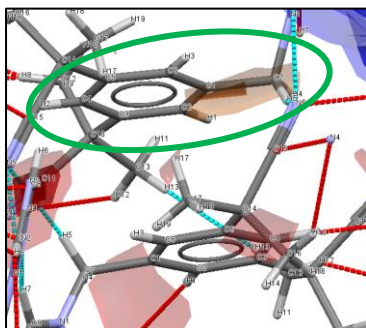
次に cyano 基(N4, N5)から出ている short contact の点線に注目する。複数の short contact が示されているが、それはどれもマップで接触可能性が高いエリアに向かっていない。



次に赤で示されているアクセプターのマップを見る。 triazol 環の C9-H7 の short contact の先はマップの高確率エリアからは少し外れてしまったが、隣接の cyano 基(N5)や隣接の triazole 環の N2 と分子間相互作用を形成している。しかし、triazol 環のもう一つの C-H 基(C8-H6)の先には可能性が低いアクセプターのエリアしか表示されておらず、実際水素結合を形成していない。



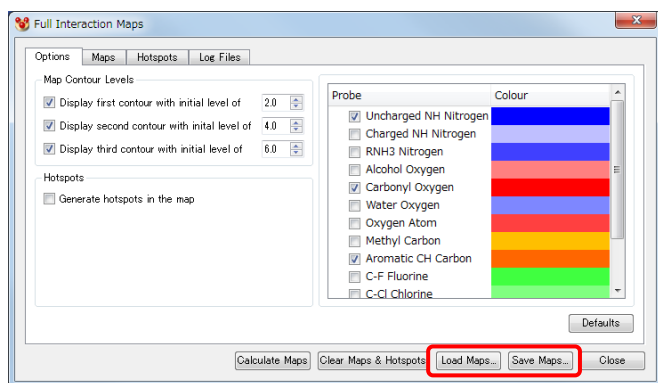
最後に、phenyl 環の間の弱い π - π 相互作用は、茶色の疎水性のエリアの一つと一致している。



このように、anastrozole の Full Interaction Maps では、triazole 環の N 原子(N2, N3)に対する水素結合ドナー可能性領域が実際の水素結合とよく一致した。しかし、この水素結合は、cyano 基のアクセプターサイト(N4, N5)を犠牲にした結果、成り立っている。Anastrozole 自身はアクセプターサイトを満たすための標準的な水素結合ドナーを持っていないので、1つ以上の水素結合ドナーを持つ分子が共結晶を作る物質として良い選択肢となると考えられる。なお、現在、anastrozole の共結晶や溶媒和結晶は見つかっておらず、CSD には収録されていない(CSD の 2018 年版)。

4.5.5. マップの保存

マップを保存したい場合は、空のフォルダを作成してから、「Save Maps...」をクリックし、作成した空のフォルダを指定する。指定されたフォルダにマップ表示に必要なファイル一式が保存されるので、もし再度表示させたい場合は、「Load Maps」からフォルダを指定する。

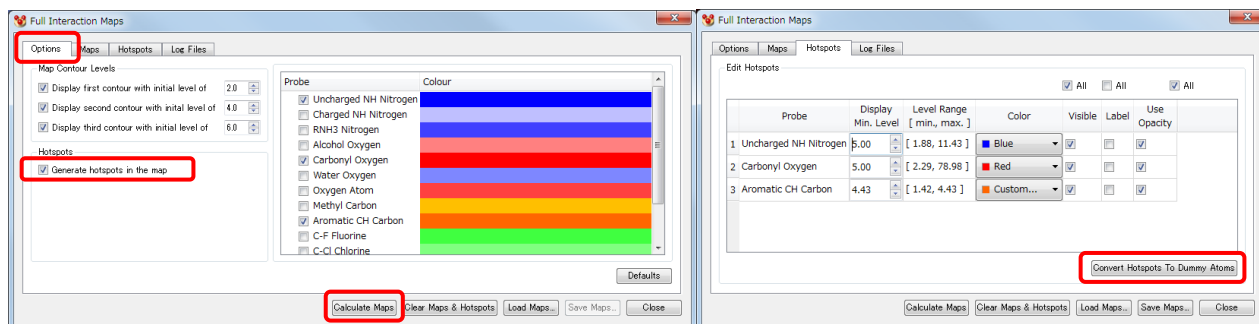


4.5.6. Crystal Packing Feature Search への利用

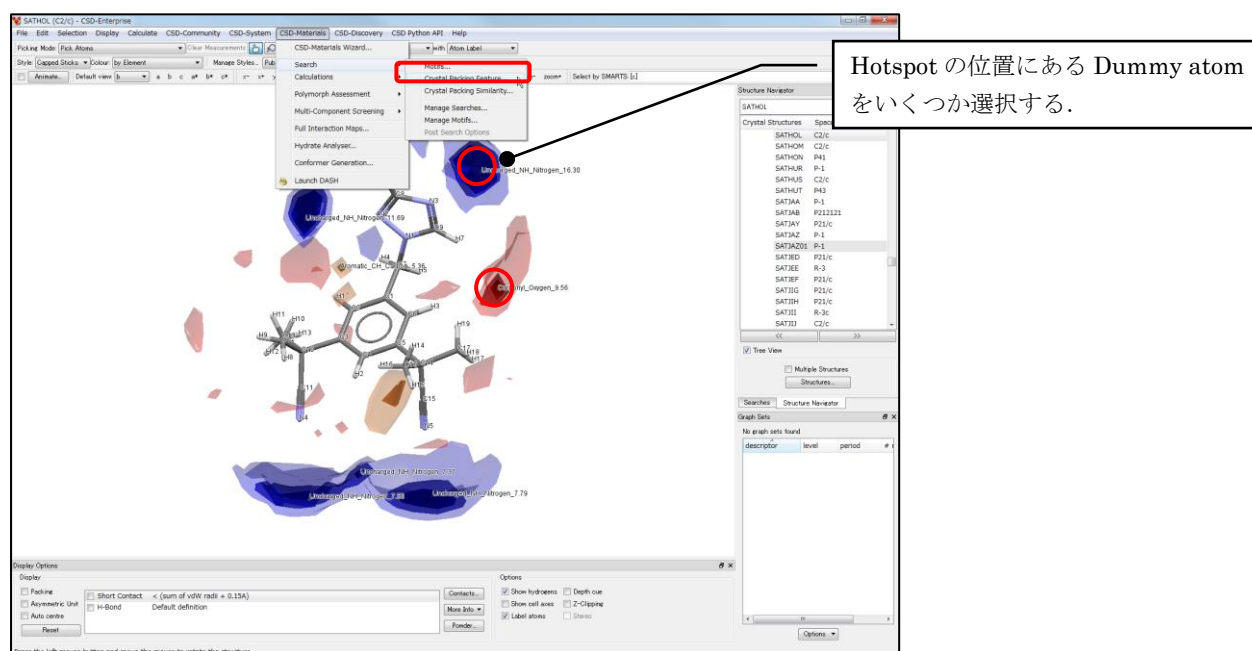
CSD-Materials 限定機能

Crystal Packing Feature Search では、今回マップ表示させた位置に分子間相互作用している分子 (co-former や surface inhibitor) が CSD 中に存在するかどうかを検索することができる。

「Options」タブでマップ表示する際に「Generate Hotspots in the map」にチェックを入れて、Hotspot を球で表示させる。さらに「Hotspots」タブで「Convert Hotspots To Dummy Atoms」をクリックすると、Hotspot が Dummy Atom として小さい球(または×)で表示される。



いくつかの Dummy Atom をクリックして選択し、この位置を原子が占有する構造をデータベースから検索するために、CSD-Materials/Search/Crystal Packing Feature...をクリックする。



5. 集合化 : In-house データを追加する

In-house データを追加したい場合、これまで PreQuest を利用していたが、2017 年度をもって一般配布を終了した。データ追加を希望する場合は、別途ご相談ください(企業向けには、CSD-Editor を提供)。

以上