



X線および中性子回折により決定された有機分子、錯体の結晶構造データベース。検索、3D表示・統計解析ソフトに加え、分子ジオメトリーや分子間相互作用のsubライブラリーも付属。

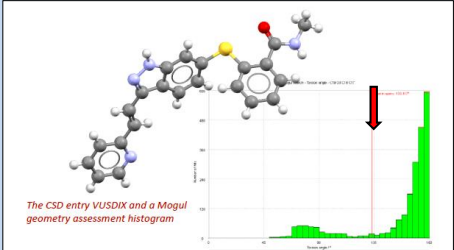
結晶構造データ(単位胞,座標データ)、約129万件収録。PDB Chemical Component ID、Drug Bank code、融点、実験条件等の追加情報あり。

 CSD (データベース)


CSDからの  
Subライブラリー

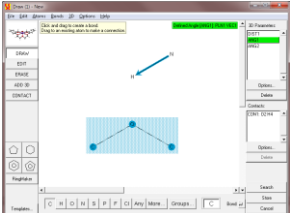
CSDからの  
必要情報を取り出し、  
解析するためのツール

 **Mogul: 分子ジオメトリーのライブラリー [p.3]**




The CSD entry VUSDXJ and a Mogul geometry assessment histogram

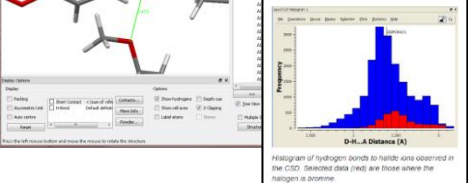
 **ConQuest: 3Dに対応した検索ソフト。**  
分子ジオメトリーや分子間相互作用を指定して検索可能。[p.2]




 **IsoStar: 分子間相互作用のライブラリー [p.3]**




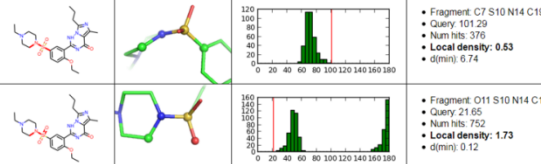
 **Mercury platform: 3D表示と統計解析の機能。**  
結晶構造を理解するための基本表示機能に加え、指定した距離・角度の統計処理も可能。[p.2]



Histogram of hydrogen bonds to hydrogens observed in the CSD. Selected data (red) are those where the hydrogen is bromine.

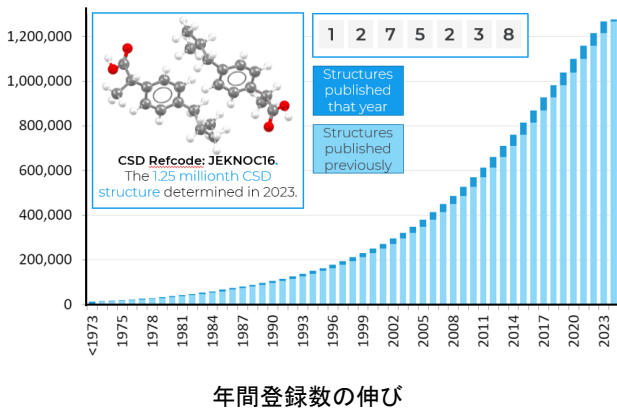
 **CSD Editor: in-houseのデータベース作成ツール (企業ユーザのみ)**


 **CSD Python API: Scriptによる、検索条件、レポート作成、workflow等、自由に設定可能。**



- Fragment: C7 S10 N14 C19
- Query: 101 29
- Num hits: 376
- Local density: 0.53
- d(mn): 6.74

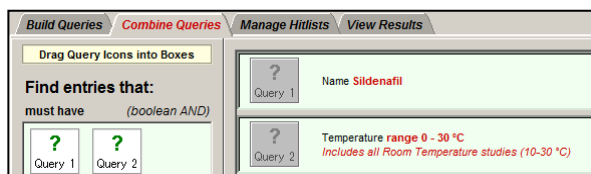
- Fragment: O11 S10 N14 C19
- Query: 21 65
- Num hits: 752
- Local density: 1.73
- d(mn): 0.12



 **WebCSD: webベースの検索システム**  
CCDCサーバを使用することで、日々更新される最新データにアクセス可能。DOIでの検索可能。

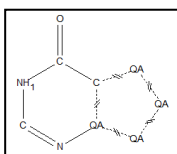
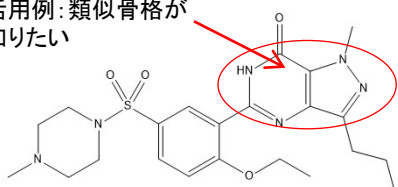
### ◆1D検索(テキスト情報)

化合物名、組成式、文献情報、融点、実験条件、キーワード等掛け合わせも可能。

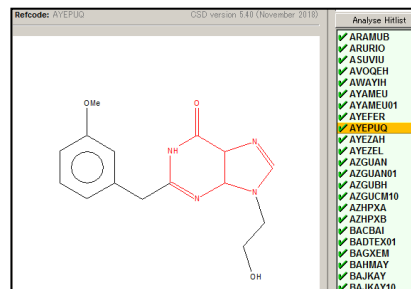


### ◆2D検索(部分構造)

活用例: 類似骨格が知りたい

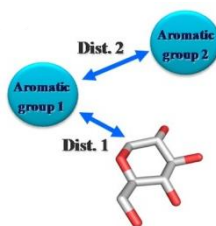


任意性を持たせた部分構造検索



### ◆3D検索(分子ジオメトリー)

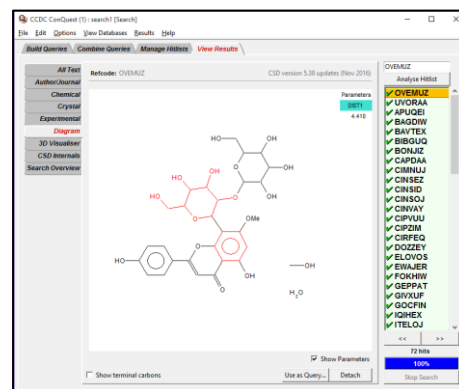
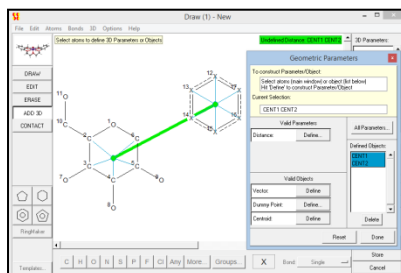
活用例: Scaffold replacement



この位置関係を満たす分子を見つけたい



部分構造と距離を指定して検索

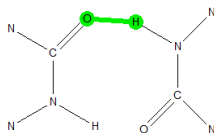


### ◆分子間の相互作用検索(非結合コンタクト)

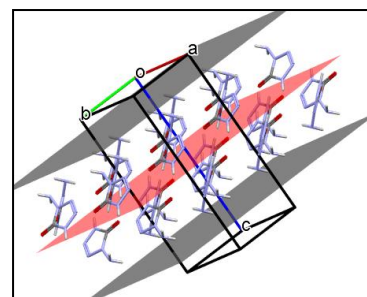
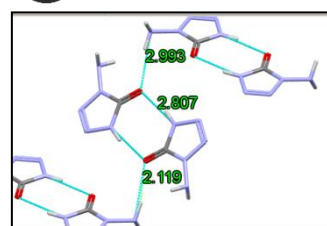
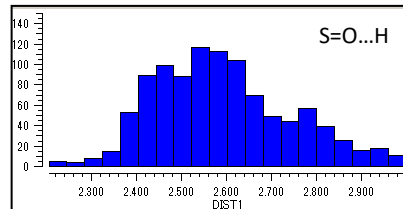
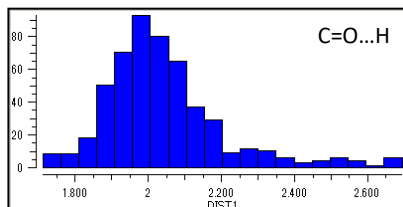


結晶構造の表示

活用例: 水素結合距離はOとSでどう異なるか?



Mercuryで距離の分布をヒストグラム表示 (有料Mercuryならではの機能)

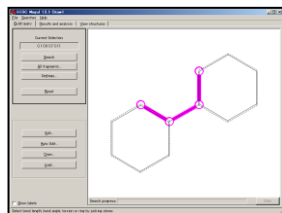


部分構造と分子間の原子を指定して検索

Mercuryへ移行

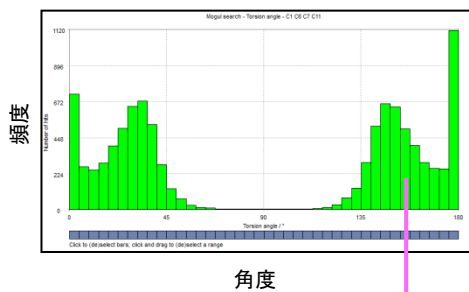
# Mogul: 分子ジオメトリーのライブラリー

CSD中の分子ジオメトリー(距離や角度)があらかじめ計算されsubライブラリー化されており、注目している分子の距離や角度を指定すると、Mogulヒストグラムが瞬時に得られる。

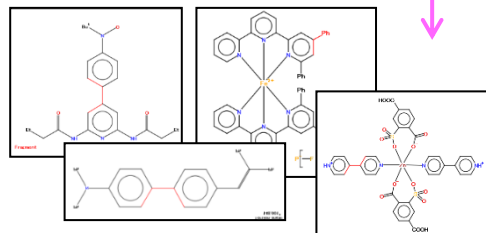


CSD中のこの骨格(または類似骨格)を持つ分子のねじれ角はどういった分布を持つか。

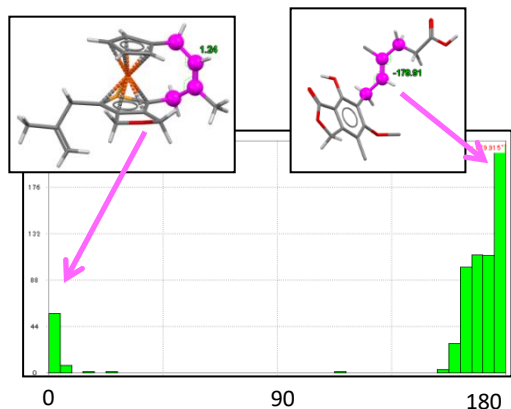
Mogulヒストグラム



【参考】どのような分子が含まれているか知りたい場合、バーを指定すると該当角度を持つ分子が表示される。



活用例: よくあるねじれ角かどうかの確認



活用例: Mogul Geometry checkを使うと分子全体に対しジオメトリーに異常がないか確認可能。

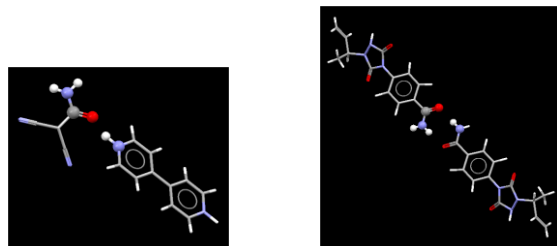
# IsoStar: 分子間相互作用のライブラリー

CSDおよびPDBにおいて分子間相互作用している置換基ペアを特定し、subライブラリー化したもの。Central基とContact基を指定すると、分子間相互作用を示すIsoStar密度マップが瞬時に得られる。(webサービス)

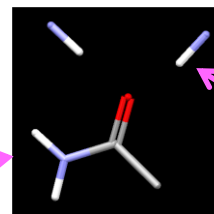
活用例: acetylaminoのlone pairが相互作用する際、方向性があるか。

| Contact Group               | CSD  | PDB  | Stats | Theory |
|-----------------------------|------|------|-------|--------|
| any C,N,O,S or H            | 2447 | 9857 |       |        |
| any polar X-H (X= N,O or S) | 1981 | 5994 |       |        |

Contact groupを選択

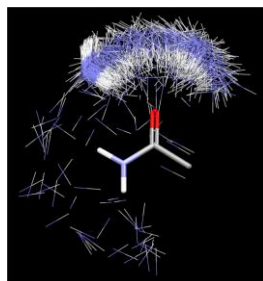


中心となる  
Central group

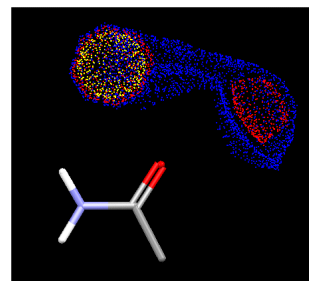


1本が1構造。  
Contact group  
と呼ぶ

DB全体のcontactを表示



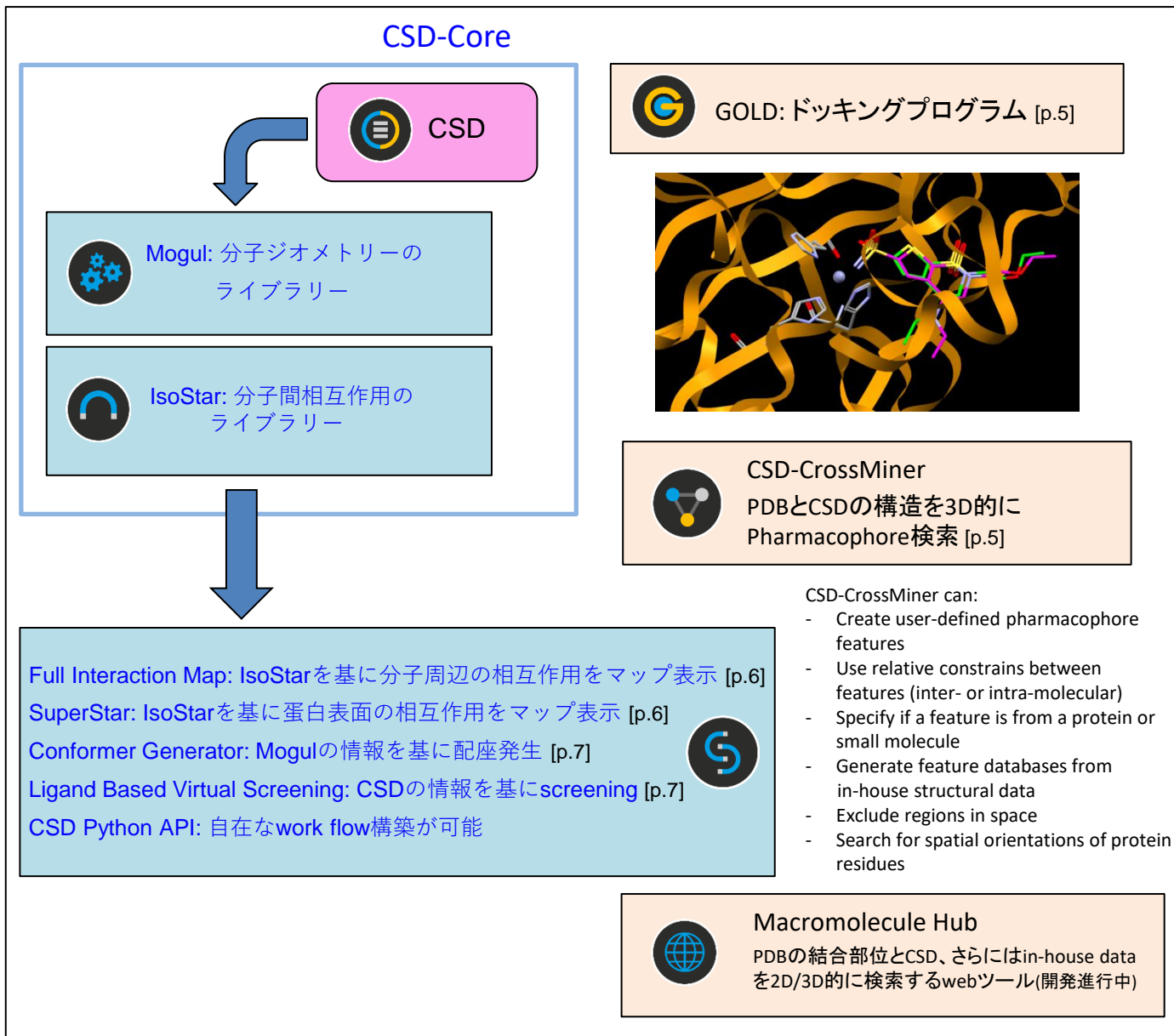
Contour surface表示



IsoStar密度マップ

医薬品研究者向けに、CSD-Coreに加え、創薬研究のためのツールをパッケージ化。蛋白質-リガンドのドッキングソフトGOLD、CSDのknowledgeに基づく配座validation、配座発生、分子間相互作用の可視化ツール付属。Structure baseだけでなく、Ligand based virtual screeningにも対応。

## CSD-Discovery

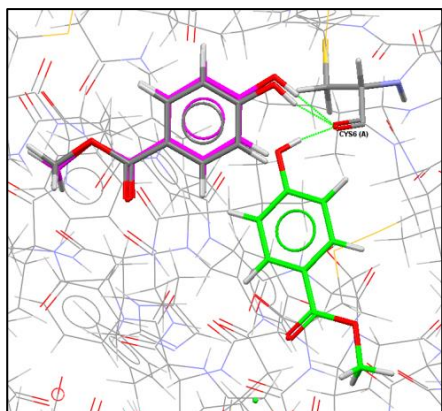
**What's New for CSD-Discovery in 2023/2024**

- ◆ New Macromolecule Hub web product launched.
- ◆ Improved torsion handling in GOLD with CSD data.
- ◆ Improved mmCIF compatibility access.
- ◆ More accurate placing of hydrogen atoms when protonating.



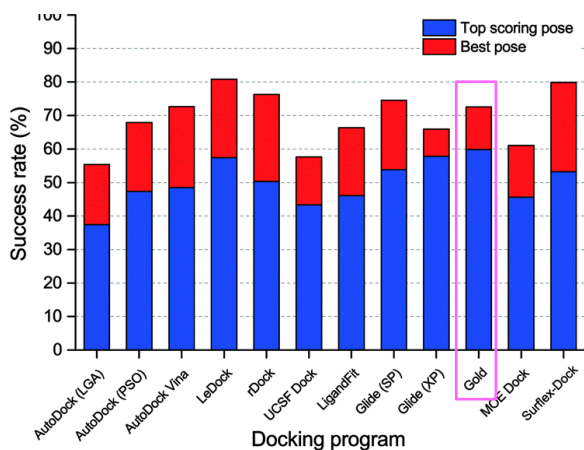
# G ドッキングソフトGOLDの特徴

- ◆ GA法を用いたドッキングプログラム
- ◆ リガンド、蛋白質の構造に対し、flexible。  
flip sp2-N, ring corner flipping, ring template  
Flexible side-chains, 'Ensemble' docking
- ◆ リガンドに対してless sensitive。  
回転可能な結合が15でもGood performance  
計算結果はリガンド初期構造からの影響小
- ◆ 多様なScore関数(GoldScore, ChemScore, Astex Statistical Potential, ChemPLP, ChemScore with Receptor Depth Scaling)
- ◆ 金属配位も考慮
- ◆ 束縛条件の設定も簡単  
Covalent docking, Modified GAを使った水分子のon & off, trans & spin option, Pharmacophore constraint (New!)



Native docking of MPB in 3MTH

Top scoring poseではGOLDが一番



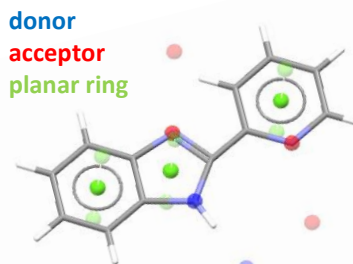
Pagadala et al., Biophys. Rev. 2017; 9 (2), 91-102.

Wang et al., Phys. Chem. Chem. Phys. 2016; 18, 12964-12975.

# CSD-CrossMinerとは?

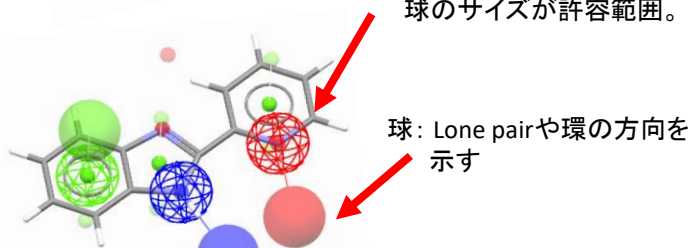
PDBおよびCSDに対し、Pharmacophore検索が簡単にできるシステム。CCDCがRocheとの共同開発。

活用例: 低分子のscaffold hopping、P-Lの分子間相互作用検索、P-L derived pharmacophore検索。



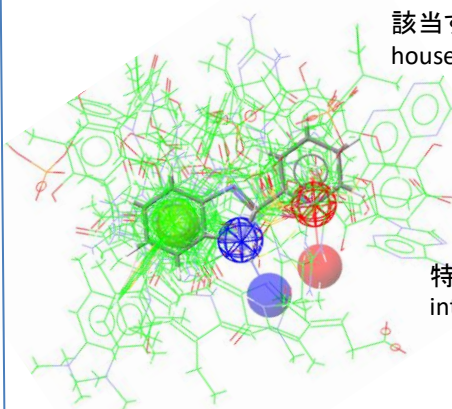
分子を読み込み、Pharmacophoreを指定

メッシュ: この位置に原子がくる。球のサイズが許容範囲。



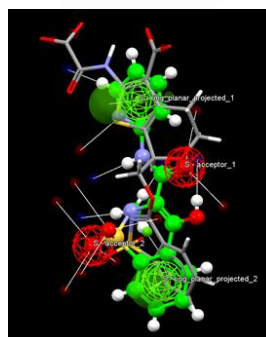
球: Lone pairや環の方向を示す

該当する構造をCSD、PDB, in-house DBから3D的に検索する



特徴: 球を移動するとinteractivelyに検索が進行

検索結果は、瞬時に2D, 3D表示

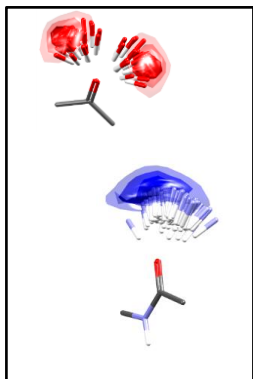


| mark                     | identifier | cluster | rmsd  | diagram | chain |
|--------------------------|------------|---------|-------|---------|-------|
| <input type="checkbox"/> | MEHWON_1   | 58      | 0.435 |         |       |
| <input type="checkbox"/> | ABAGEB_1   | 210     | 0.456 |         |       |

## Full Interaction Mapとは?

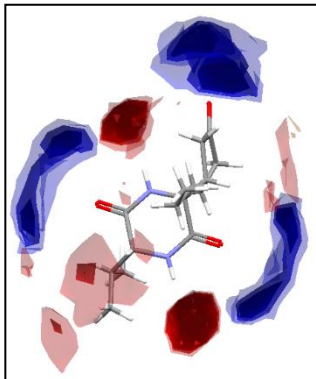
分子の各置換基に対し、分子間相互作用を密度マップとして分子全体に可視化したものがFull Interaction Map。(CSD-Materialsにも付属)

IsoStar



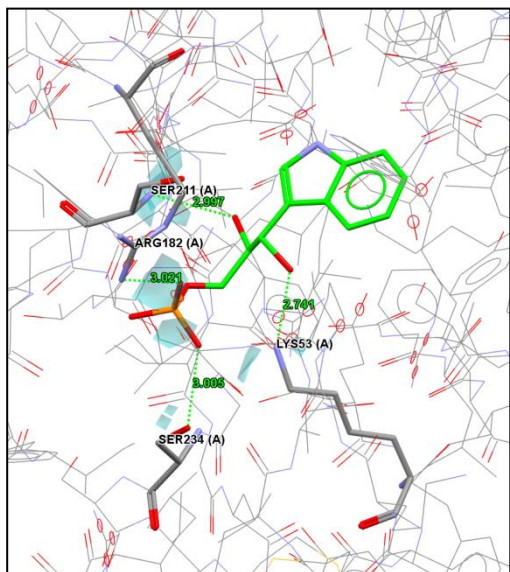
IsoStarは分子の一部に対する密度マップ。

Full Interaction Map



Full Interaction Mapは分子全体に相互作用マップを表示。

IsoStarおよびSuperStarの活用例:  
ドッキング結果の解析に、リガンド分子や蛋白質表面が、FIMやSuperstarの密度マップと重なっているか。

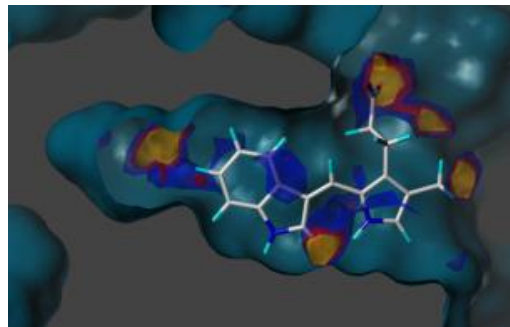


Evaluation of molecular crystal structures using Full Interaction Maps.  
P.A. Wood, T.S.G. Olsson, J.C. Cole, S.J. Cottrell, N. Feeder, P.T.A. Galek, C.R. Groom, E. Pidcock. *CrystEngComm*, 2013, 15, 65–72.

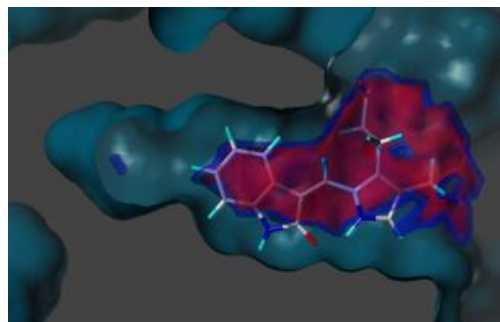
## SuperStarとは?

蛋白質の表面に対し、分子間相互作用を密度マップとして可視化したものがSuperStar Map.

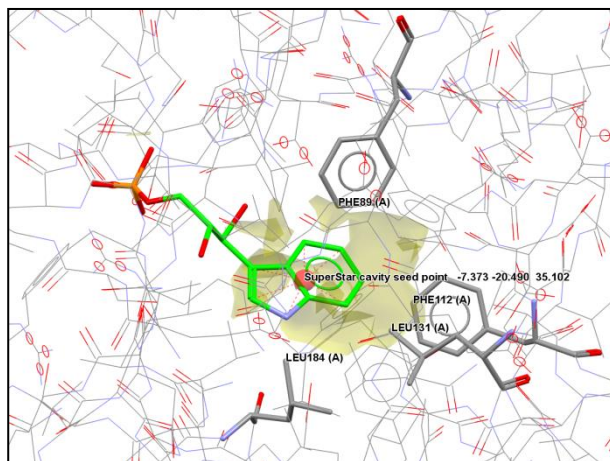
C=O Oxygen probe



C-H Carbon probe



他interfaceへのimport可

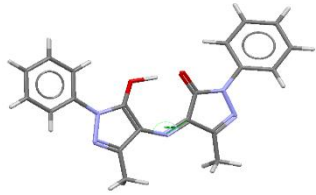


SuperStar: A Knowledge-based Approach for Identifying Interaction Sites in Proteins.  
M.L. Verdonk, J.C. Cole and R. Taylor (1999) *J. Mol. Biol.*, 289(4), 1093-1108.

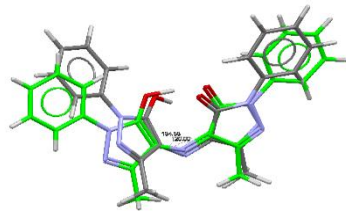
## Conformer Generatorとは?

CSDのデータを基に出現確率の高い配座の組み合わせを発生させ、素早く現実的な構造を提案する。(一般的なエネルギー最適化を用いた配座探索の手法と異なる。CSD-Materialsにも付属)

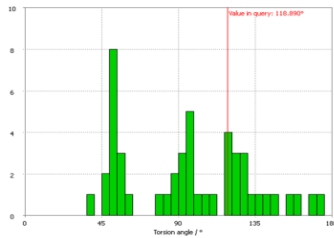
活用例: 配座未知分子の初期構造を発生し、ドッキングなどに使用



分子を選択

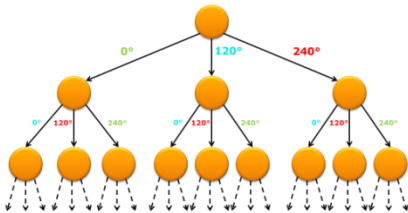


Rotamer, Ring distributionを基に調整



ねじれ角Aには、3つのピーク

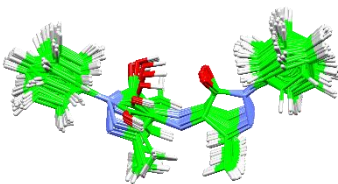
ねじれ角Bにも、3つのピーク



配座の組み合わせをスコア化

Mogul distribution

配座をsample & score



現実的な異なる配座を提案

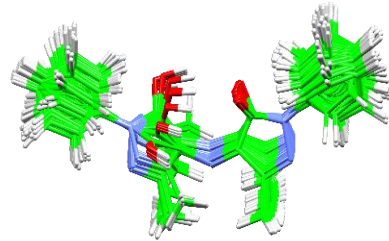
diverse subsetの選択

## Field-based Screenerとは?

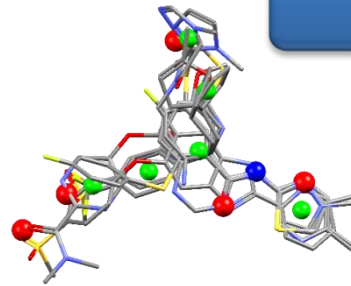
複数のリガンド分子をPharmacophoreを元に3D的に重ね合わせ、fieldを作成。それに対し、候補化合物をvirtual screening。

活用例: Ligand Based Virtual Screening

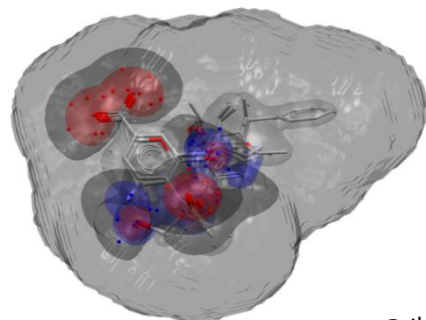
CSDのデータに基づき  
もっともらしい  
配座発生



Activeリガンドを  
overlay



重ね合わせに対し、  
リガンドライブラリを  
スクリーニング

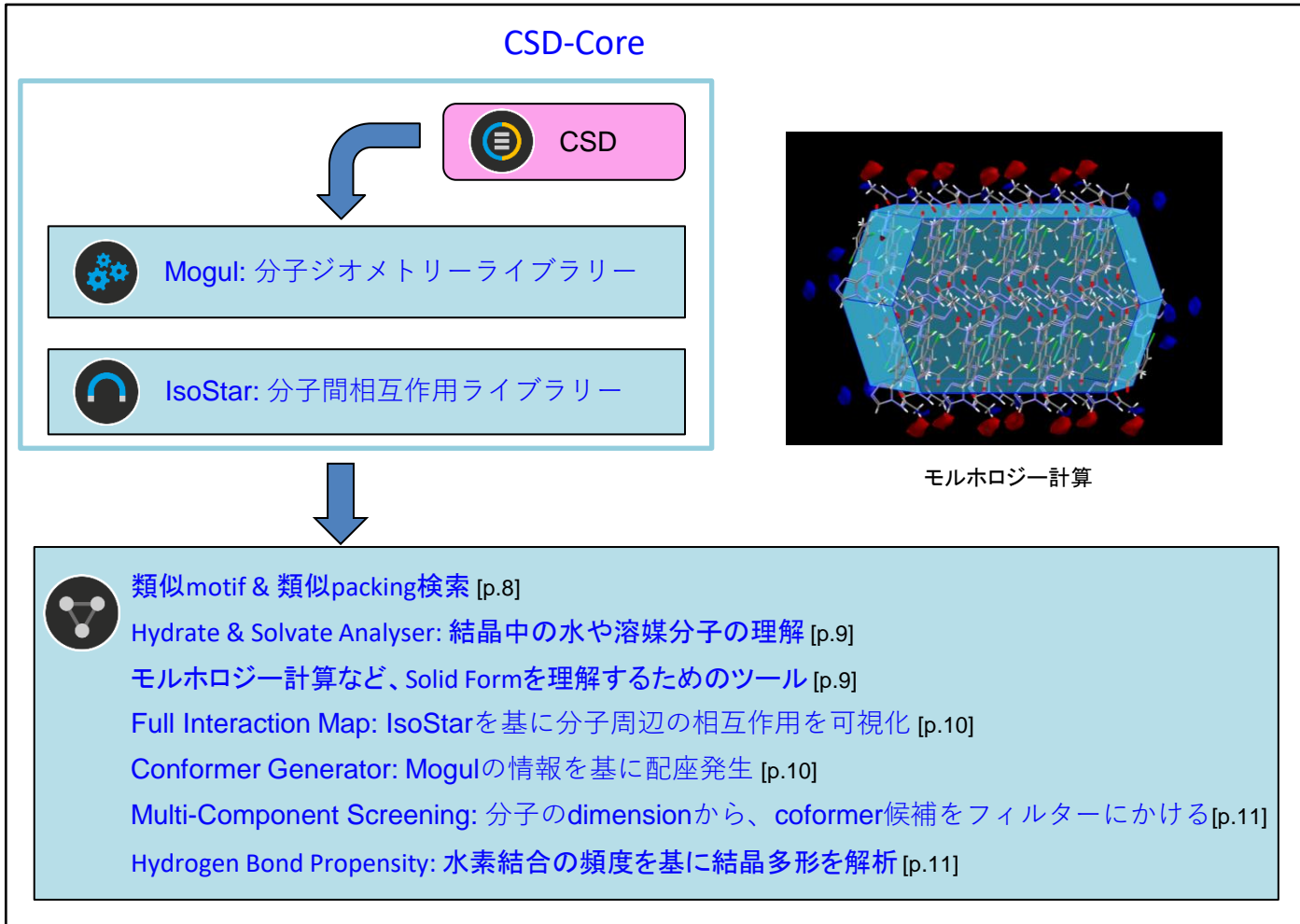


Active ligandの生成するfield  
に合わない分子を排除



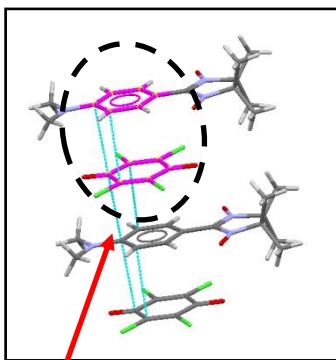
結晶内での分子内・分子間相互作用をはじめとする、Solid Formを理解するためのツールをパッケージ化。CSD-Coreに加え、結晶のパッキング解析、共結晶スクリーニング、結晶多形の解析ツールが付属しています。

## CSD-Materials



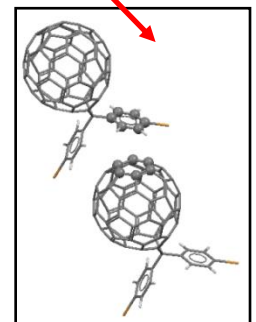
## 類似パッキングを探す:

活用例: 交互積層構造を持つCT錯体を探したい。



指定した並びを持つ結晶構造を探す

| 8 hits | RMS   |
|--------|-------|
| BODYIE | 0.354 |
| GUMCEW | 0     |
| MBZDCN | 0.056 |
| NISNOS | 0.53  |
| SIBDUC | 0.345 |
| TMABCA | 0.175 |
| TMBCAN | 0.512 |
| VEPHAB | 0.503 |

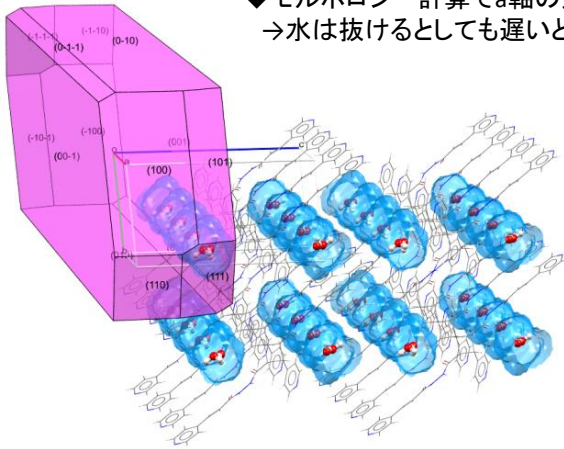




# Hydrate AnalyserとBFDHモルホロジー計算:

活用例: 水分子の抜け方を考察したい。

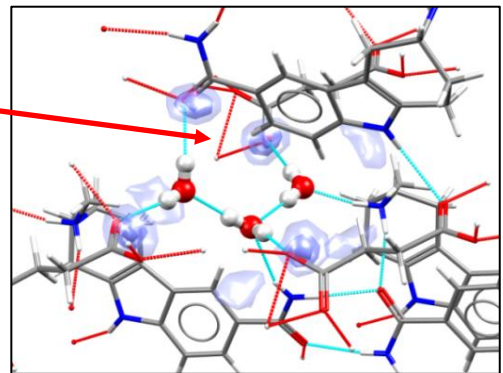
- ◆a軸方向に水分子のチャンネルあり
- ◆モルホロジー計算でa軸の方向は狭い面  
→水は抜けるとしても遅いと予測。



水素結合の数の違いから  
抜けやすさを予測

Mercury活用例: Voidを表示することで水や溶媒分子を取り込む可能性を考察。

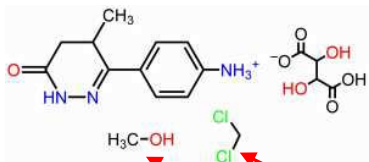
よく水分子が観測される場所を  
密度マップとして表示可能



# Solvate Analyserで結晶構造を理解する:

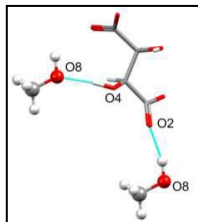
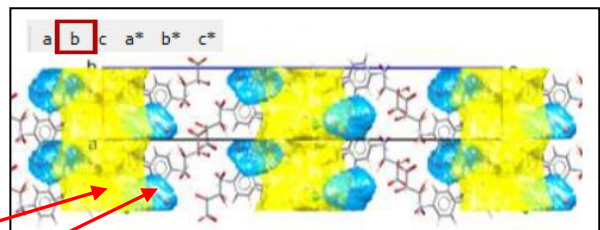
活用例: 結晶中での溶媒分子のフォーメーション(存在様式)を理解する。

a軸, b軸からみた図

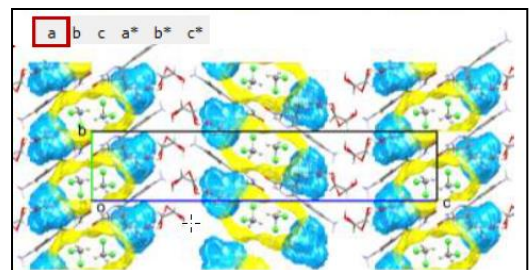


ジクロロメタンを黄色

メタノールを水色



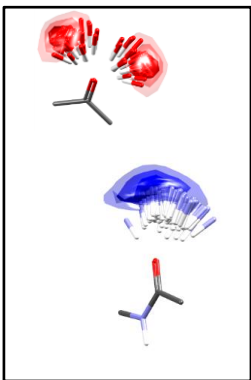
取り込まれた溶媒分子  
& 水分子の相互作用を表示



## Full Interaction Mapとは?

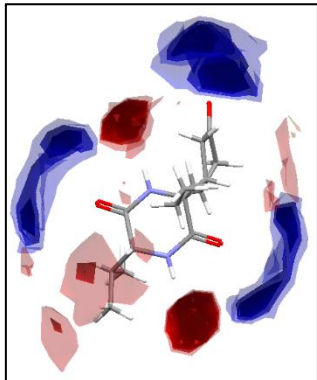
分子の各置換基に対し、分子間相互作用を密度マップとして分子全体に可視化したものがFull Interaction Map。(CSD-Discoveryにも付属)

IsoStar



IsoStarは分子の一部分。

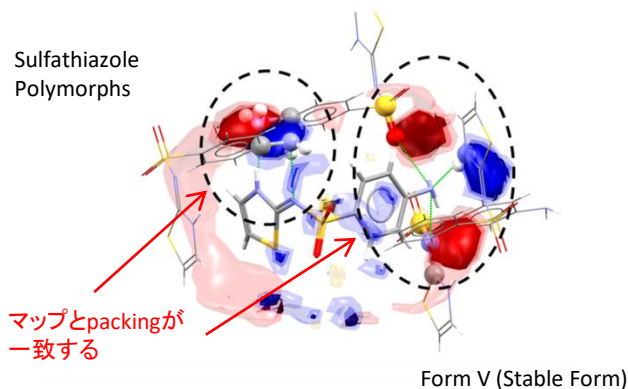
Full Interaction Map



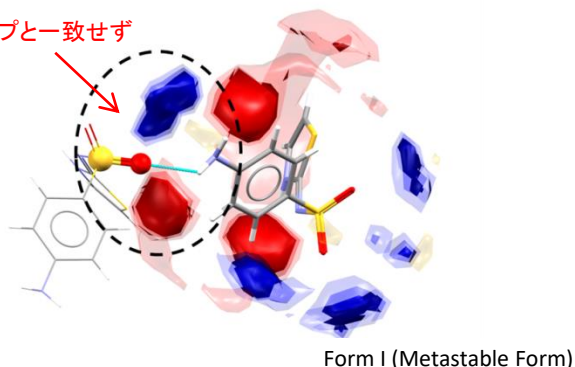
Full Interaction Mapは分子全体に相互作用マップを表示。

活用例: 結晶多形があった場合、どちらの方が統計的に有利なpositionで相互作用しているか。

Sulfathiazole Polymorphs



マップと一致せず



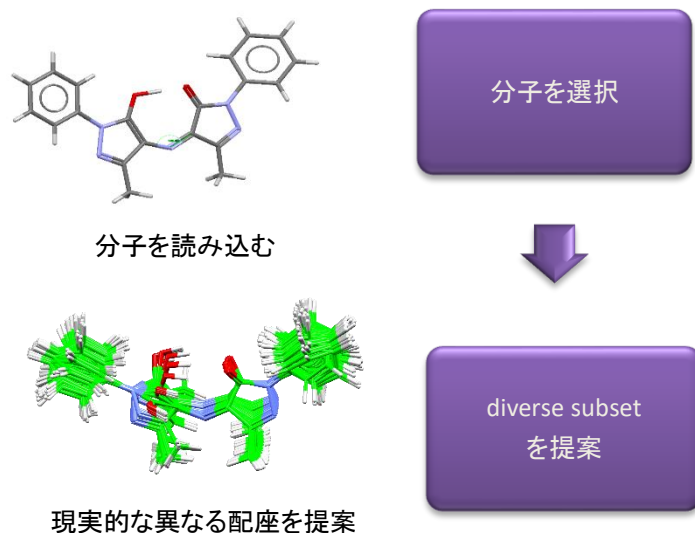
Evaluation of molecular crystal structures using Full Interaction Maps.

P.A. Wood, T.S.G. Olsson, J.C. Cole, S.J. Cottrell, N. Feeder, P.T.A. Galek, C.R. Groom, E. Pidcock. *CrystEngComm*, 2013, 15, 65–72.

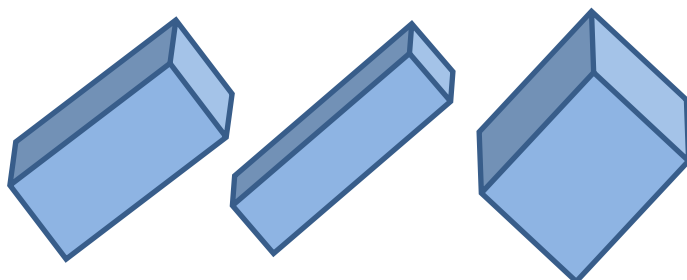
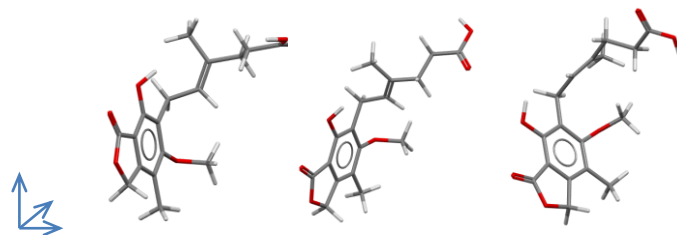
## Conformer Generatorとは?

CSDのデータを基に配座を発生させ、素早く現実的な配座を提案。(一般的なエネルギー最適化を用いた配座探索の手法と異なる。CSD-Discoveryにも付属)

活用例: 計算化学に用いる初期構造を発生(数秒で発生可能).



次ページのMulti-component screeningでは、共結晶候補となる分子に対し、Conformer Generatorを使って異なる配座を発生させ、共結晶を作るかどうかの評価を行う。

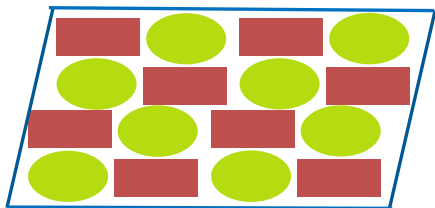


# 分子のdimensionに基づくMulti-component Screening:

活用例: 共結晶を作りたいが、相方としてどういう分子が適しているのか? 候補化合物を簡単にスクリーニングできないか?

手法:

1. CSD中の共結晶に対しQSAR-type分子記述子を131種選び、寄与の大きさを解析。
2. わかったこと: 共結晶を生成する分子は、5つの記述子(分子の形、すべての非水素原子数に対するN/O原子数の割合、双極子モーメント)の値が近い。
3. CSDから得られたしきい値を基にcoformer候補に対し、共結晶を作りにくいと思われる分子をふるいにかける。



★適用できるのは、中性の共結晶のみ。  
(APIもCoformerも中性の有機分子)

L. Fábián, *Cryst. Growth Des.* (2009) 9(3), 1436-1443.

|      | API-CF<br>組み合わせ | 共結晶<br>生成 | 共結晶<br>生成せず | 共結晶% |
|------|-----------------|-----------|-------------|------|
| 合計   | 218             | 48        | 170         | 22%  |
| 予想 ● | 107             | 40        | 67          | 37%  |
| 予想 × | 111             | 8         | 103         | 7%   |

全体の49%(107/218)で実験すれば、retention 83%(40/48)で成功。  
予想×の111を除いて結晶化を試みても、lossは17%。

## Hydrogen Bond Propensityから結晶多形を解析する:

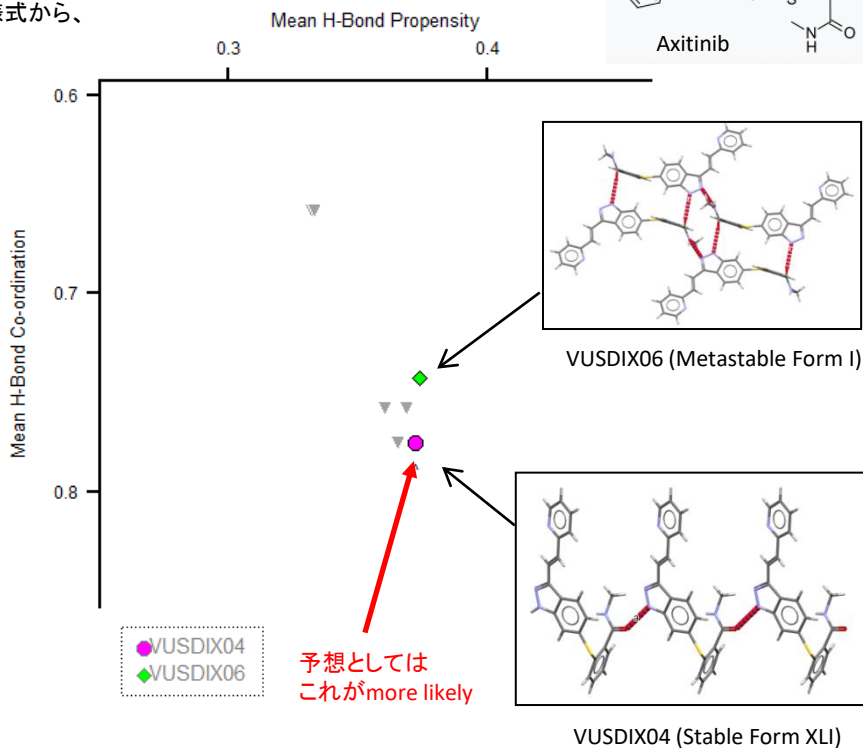
活用例: 多形結晶が存在する場合、水素結合の様式から、どちらの方が安定か推定できないか?

大まかな手法:

1. CSDに含まれる構造に対し、水素結合の Donor, Acceptorコンビネーションを考える。
2. 各D,Aのコンビネーションが、どれくらいの頻度で存在するか、注目している化合物を D,Aに分割して統計解析する。
3. x軸は、水素結合の観測頻度の平均。  
y軸は、DまたはAとして相互作用のしやすさ。
4. HBP判定プロットの右下ほど、水素結合パターンとしてよく観測される系であることを示す。



- Axitinibの場合、右図では、CSDの情報から7通りの水素結合の組み合わせが、観測頻度と相互作用のしやすさに基づきプロットされている。
- ◆と●が実測されている結晶構造に相当。
- 実測のVUSDIX06はmetastableであることがわかっており、安定形はVUSDIX04。
- 解析: 今回のHBPプロットでも、●が◆より more likelyと予言された。



★このプロットは、packingやエネルギー等を考慮せず、水素結合の頻度だけに着目している。

Galek et al, *Acta Cryst* (2007) B63(5), 768-782.

**CSD-Core:** 結晶構造のデータベース、検索・表示ソフト、分子ジオメトリー、分子間相互作用のライブラリーがセットになったCSDの基本セット。129万件+収録(年6万件追加)。2020年12月、CSD-SystemからCSD-Coreに名称変更しました。低分子化合物の結晶構造は、機能性材料や医薬分子のジオメトリーや分子間作用を分子レベルで理解し、新たな分子を設計する上で極めて重要です。基本セットでは、データベースから必要な情報を効率よく抽出、解析するツールが付属しています。構造活性相関、固体物性、分子設計の研究など、ご活用ください。

**CSD-Discovery:** CSD-Coreに加え、ドッキングソフトGOLD、分子間相互作用マップを表示するSuperStarやFull Interaction Maps、LBDDのためのConformer Generator、Ligand Overlayなどが付属しています。CSD-CrossMinerは、CSDおよびPDB内の結晶構造に対し、Pharmacophore検索、Scaffold hoppingが簡単に実行できます。CSD Python APIリリースの伴い、Pipeline PilotやKNIME componentの対応は限定的になりました。

**CSD-Materials:** CCDCの提供する分子構造やSolid Formを理解するための製品セット。CSD-Coreに加え、CSDのデータを基にした多形結晶のリスクアセスメント(Hydrogen Bond Propensity)、水素結合分析に活用できるHydrogen bond quick view、パッキングの理解、水和物解析、共結晶スクリーニングのためのツールが付属しています。

**CSD-Enterprise:** CSD-Core、CSD-Discovery、CSD-Materialsのすべての機能が付属します。  
(アカデミック向けはこの契約のみ)

|                | CSD database | Conformer Generator/ Full Interaction Maps | GOLD | SuperStar/ CSD-CrossMiner/ Macromolecule Hub | Ligand Overlay/ Field based Ligand Screener | Multi-component Screening / Hydrogen Propensity | Hydrate & Solvate Analyser |
|----------------|--------------|--|------|--|---|---|----------------------------|
| CSD-Core       | *            |  |      |  |   |   |                            |
| CSD-Discovery  | *            | *  | *    | *  | *   |   |                            |
| CSD-Materials  | *            | *  |      |  |   | *   | *                          |
| CSD-Enterprise | *            | *  | *    | *  | *   | *   | *                          |

- ◆ Windows、Linux、macOSで利用可能。(ただし、IsoStarのin-houseサーバを希望される場合、Linuxサーバが必要)
- ◆ CSDパッケージソフト付属のMercuryは、結晶構造表示に加え、ConQuestで指定した結合角や分子間相互作用を統計処理することが可能です。(無料版Mercuryは、機能が限定されており、基本的に結晶構造表示のみ対応しています)
- ◆ IsoStarは、CCDCのサーバアクセスまたはin-houseサーバでの利用が可能です。
- ◆ 年間定額、サイトライセンス(同一住所内、人数制限なし)でご利用いただけます。
- ◆ アカデミックライセンスは、利用条件が異なります。お問い合わせは、大阪大学蛋白質研究所まで。  
<http://www.protein.osaka-u.ac.jp/CSD/>
- ◆ CSD-Materialsに付属していた粉末結晶構造解析ソフトDASHは、2021年11月にopen source化し、GitHubにて公開中です。

CCDC 製品のお問い合わせは、  
化学情報協会 科学データ情報室まで  
電子メール: <crystal★jaici.or.jp> ★=@  
電話: 03-5978-3622