



INSTITUTE OF  
MOLECULAR  
FUNCTION

[www.molfunction.com](http://www.molfunction.com)

*HyperChem* フロントエンド、*Gaussian* バックエンド  
次世代構造ベース創薬支援システム

*Homology Modeling Professional for HyperChem*

*Docking Study with HyperChem*

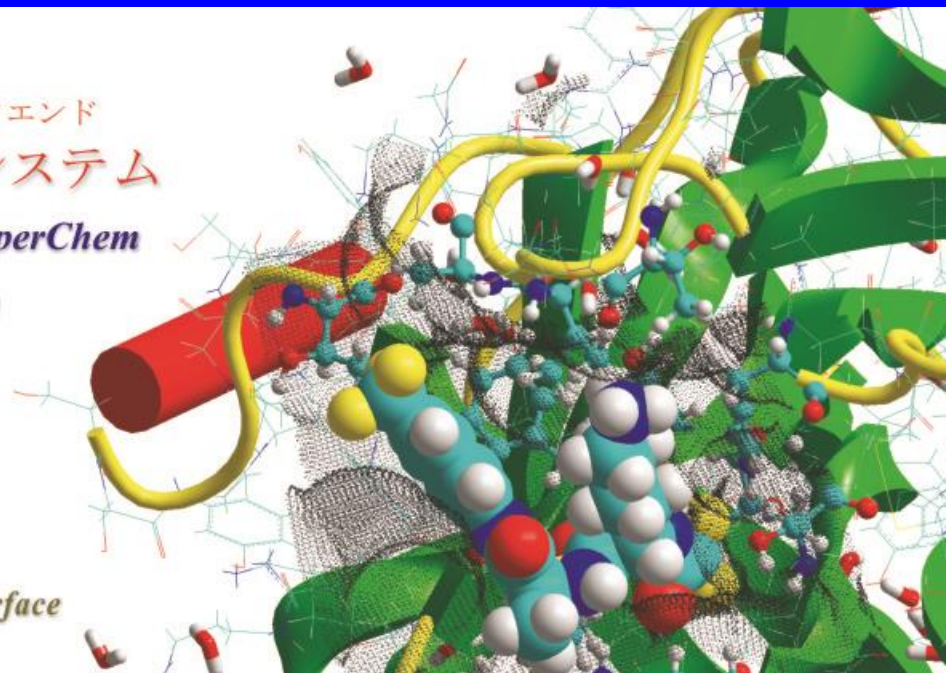
*Virtual Screening System*

次世代創薬支援技術 *PIEFII Technology*

*ONIOM Interface for Receptor*

*Gaussian Interface for HyperChem*

*AutoDock Vina In Silico Screenings Interface*



*Mf* INSTITUTE OF  
MOLECULAR FUNCTION  
Institute of Molecular Function (分子機能研究所)

分子機能研究所

*Institute of Molecular Function*

辻 一徳  
Motonori Tsuji, Ph.D.

# TOTAL MOLECULAR MODELING SYSTEM

*The Full-automatic, GUI-based, Most Logical  
Structure-based Drug Design System  
Supported by the High-level Theoretical Calculations*

***Docking Study with HyperChem***

AutoDock Vina

In Silico Screenings

***PIEFII***

***AutoDock Vina Interface***

***Virtual Screening System***

***HyperChem***

***Homology Modeling Professional for HyperChem***

***Gaussian Interface***

***ONIOM Interface***

NAMD (VMD)

100ns Molecular Dynamics

***Gaussian***

ABINIT-MP (BioStationViewer)

Fragment Molecular Orbital

# MODELING, ANALYSIS & SIMULATIONS

## *Homology Modeling Professional For HyperChem*

*With Gaussian Interface For HyperChem  
& ONIOM Interface For Receptor*

# CHARACTERISTICS

*HyperChem*と*Gaussian*で生体高分子モデリング、解析、  
シミュレーション

分子力学計算から量子化学計算、分子動力学計算を網羅  
様々な状態の生体高分子システムに対応

従来製品にない最先端手法

グラフィカルユーザーインターフェースベース

エネルギー評価ベースのタンパクホモロジーモデリング

大幅な作業時間の短縮（1ヶ月かかる作業が約1日）

特殊な作業知識が不要（1年かかる講習が不要）

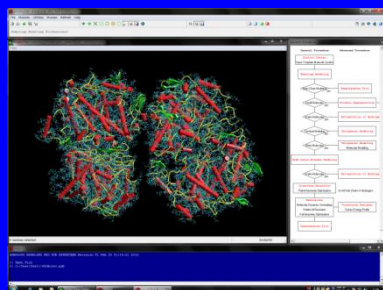
研究者は本質的な思考に集中できる

圧倒的コストパフォーマンス（従来製品の数十分の一）

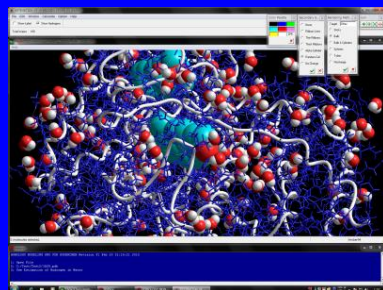
構造ベースドラッグデザインシステムと連携

# MODULE PROGRAMS

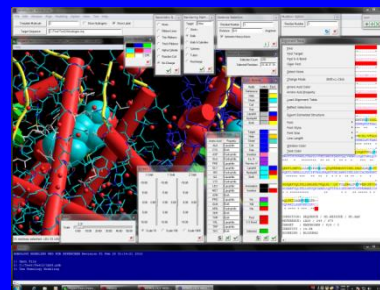
個々のモジュールプログラムに独自の最先端技術を搭載



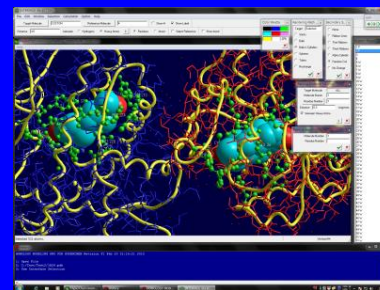
コントロールセンター



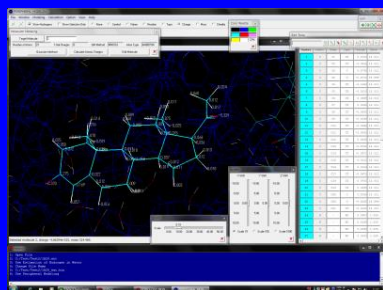
水素原子初期座標評価



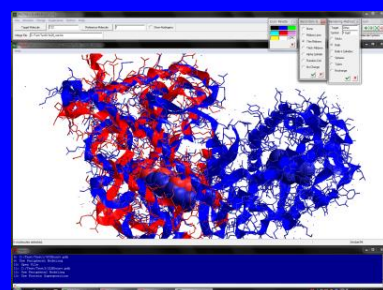
ホモロジーモデリング



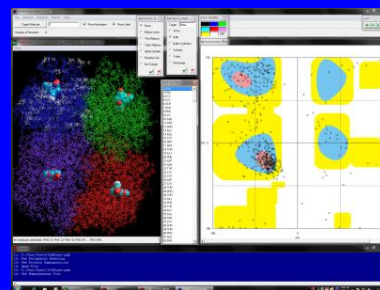
インターフェイス選択



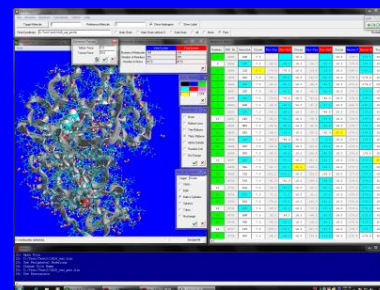
周辺モデリング



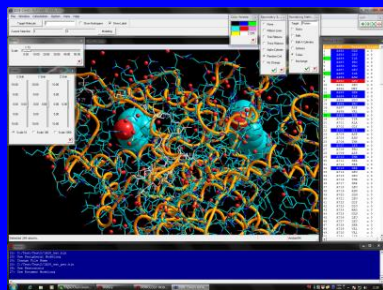
タンパク重ね合わせ



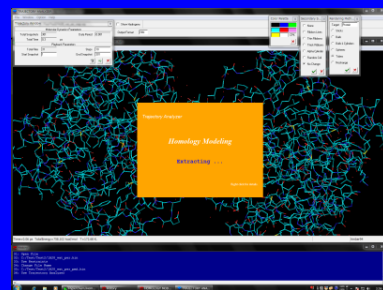
ラマチャンドラプロット



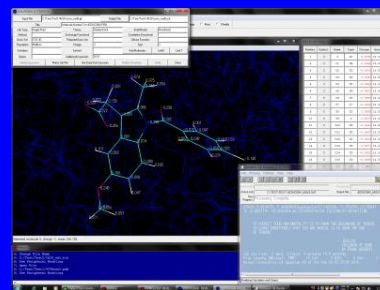
束縛



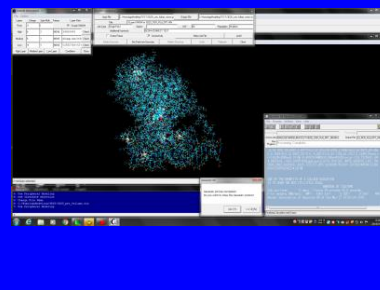
側鎖ロータマーモデリング



トラジェクトリ解析

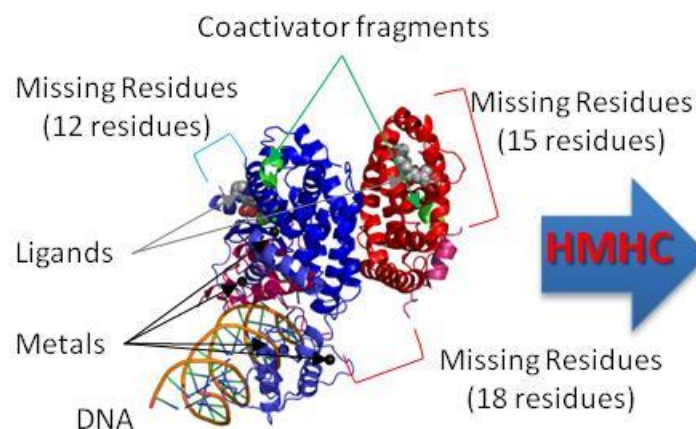


Gaussianインターフェイス



ONIOMインターフェイス

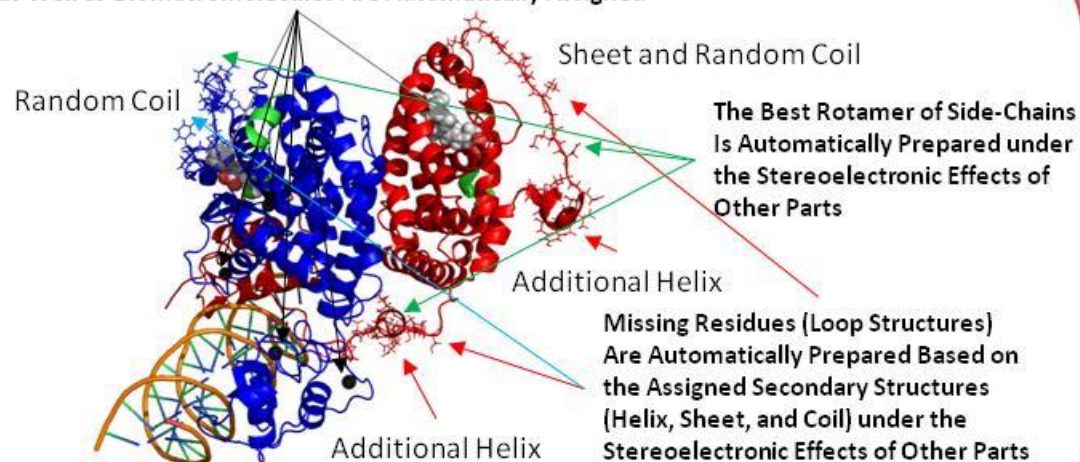
# HMHC and DSHC Can Automatically Prepare the Best Structure Based on the Energy Calculations to Support the Latest In-Silico Techniques



X-Ray Crystal Structure

**HMHC**

Hydrogen Atoms, Atom Types, and Atomic Charges of Both Ligands and Metals as Well as Biomacromolecules Are Automatically Assigned



**Homology Model of Entire Structure Obtained from HMHC**

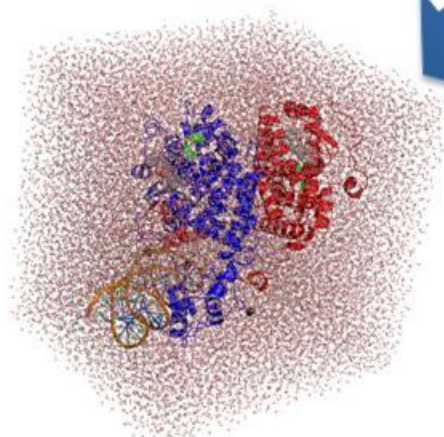
**NAMD**

**In-Silico Screenings & Docking Simulations**

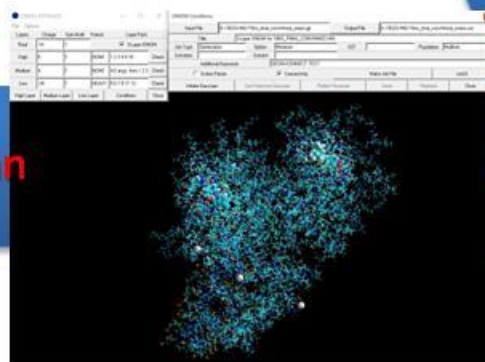
**DSHC & AutoDock Vina**

**Gaussian**

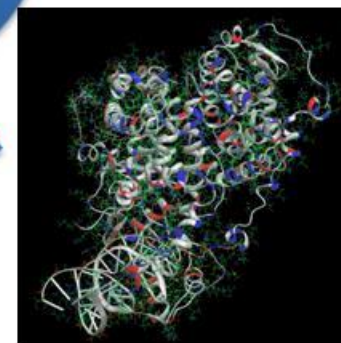
**ABINIT-MP**



10ns ~ Scale  
Molecular Dynamics Calculations



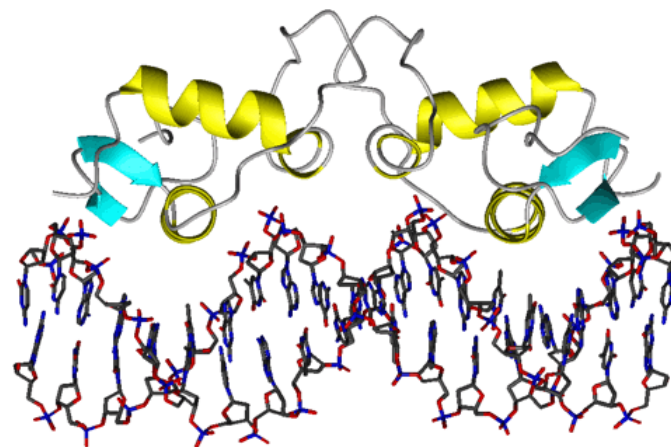
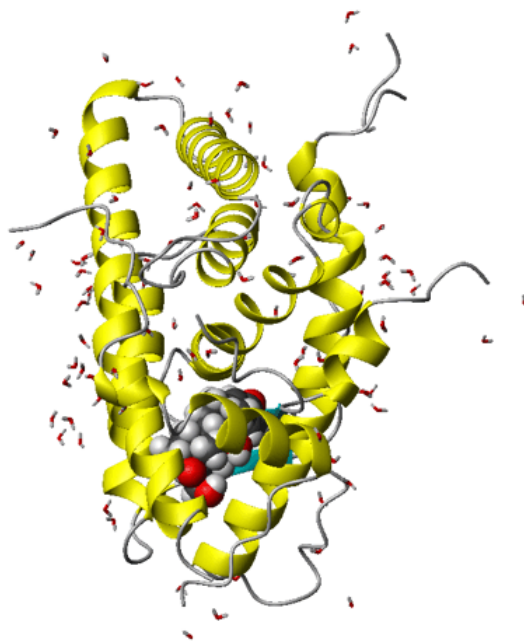
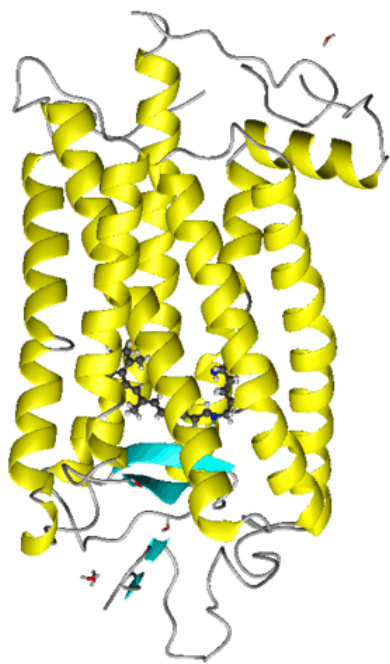
ONIOM (QM/MM) Calculations



Fragment Molecular Orbital  
Quantum Calculations

# HOMOLOGY MODELING

自動化されたエネルギーベースの挿入配列モデリング、  
主鎖モデリング、側鎖モデリング、共有結合低分子モデリング、  
ヘテロ分子影響下モデリング、ホモあるいはヘテロ会合状態  
モデリング、真空から溶媒和条件下モデリング



# QM/MM CALCULATIONS

生体高分子システムのQM/MM計算も  
ONIOMインターフェイスで全自動で実施可能

# STRUCTURE-BASED PHARMACOPHORE PREDICTIONS

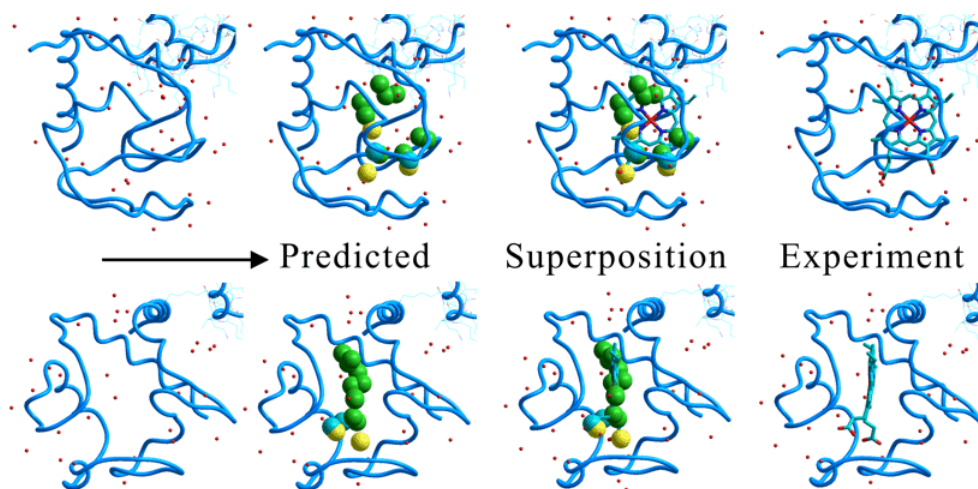
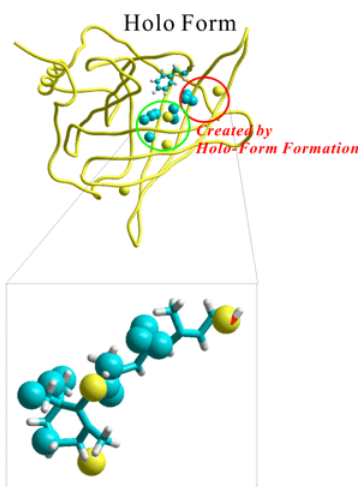
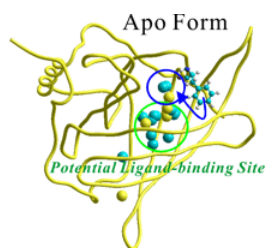
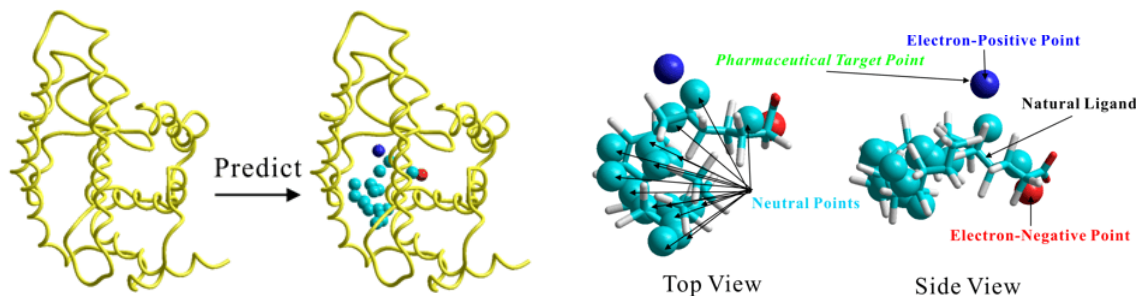
**Potential Interaction Energy Field with  
Interaction Information Technology**

*The Next-generation Drug Discovery Technology*

***Patent Rights***

# PIEFII TECHNOLOGY

生体高分子システムの座標情報のみからリガンド結合部位予測：  
高精度にファーマコフォア並びにスキヤッフールド予測



# DRUG DESIGN

## *Docking Study With HyperChem*

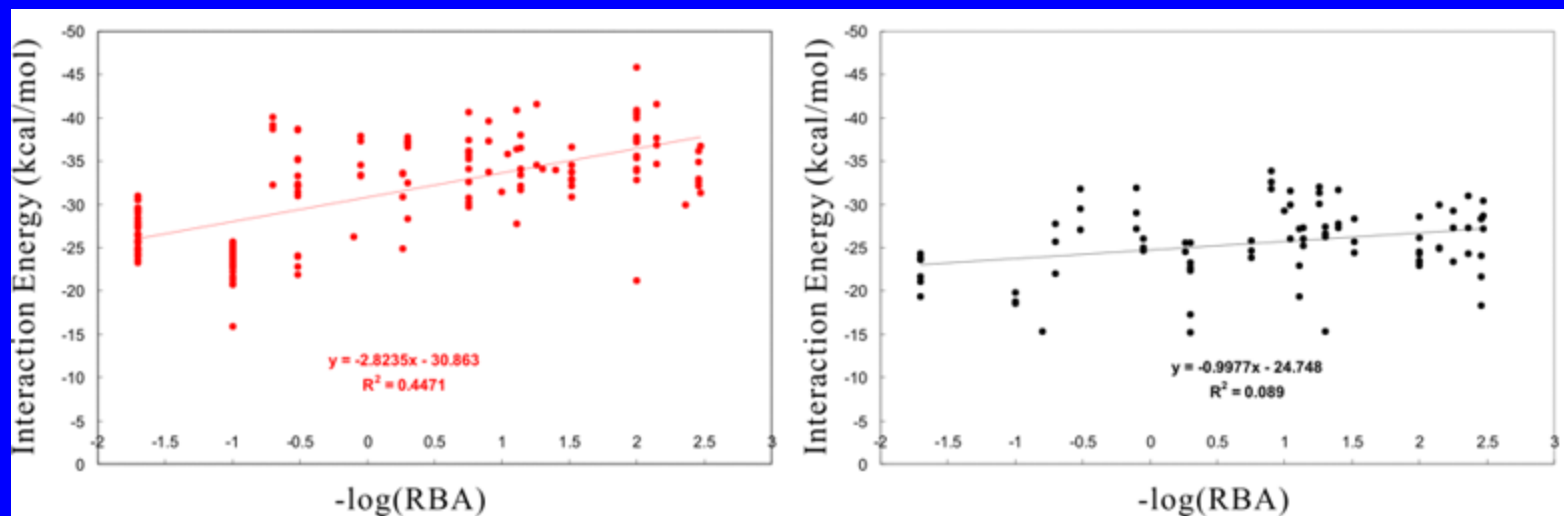
*with AutoDock Vina In Silico Screenings Interface*

## CHARACTERISTICS

- 生体高分子システム(蛋白&核酸) 一化合物フレキシブルドッキング
- 従来製品にはない非グリッドアルゴリズム採用(計算精度を犠牲にしない)
- 世界最高13種類の分子力学計算をサポート(通常1-2種類)
- 高精度、複合体形成部位、構造ベースリガンドファーマコフォア、スキャフォールド予測技術搭載(特許技術)
- バーチャルスクリーニング用に開発した高速化アルゴリズム搭載
- グラフィカルユーザーインターフェイスベース
- 様々な状態の生体高分子システムに対応
- ドッキングシミュレーションと並行して生体高分子構造精密化可能
- 量子化学的手法で複合体解析が可能(従来製品では不可能な結合生成、遷移状態解析、励起状態解析が可能)
- 特殊な作業知識が不要(膨大なテキストベースの準備作業が不要)
- 圧倒的コストパフォーマンス(従来製品の数十分の一)

# COMPARISON WITH GRID ALGORITHM

従来製品が採用するグリッドアルゴリズムと比較して圧倒的優位性

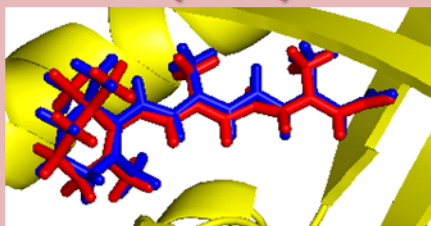


図は結合自由エネルギー計算などのスコア関数を適用する以前の生データです

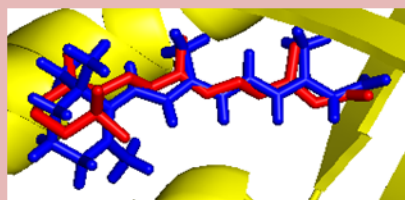
化合物コンフォメーション毎に半経験分子軌道法による  
電荷アサイン機能搭載

# Benchmark Test of Docking Study Programs

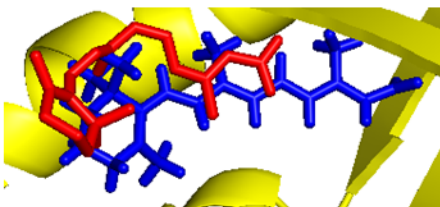
Docking Study  
with HyperChem  
(DSHC)



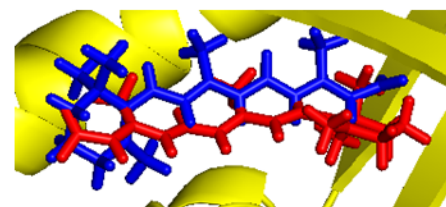
AutoDock Vina



rD. program

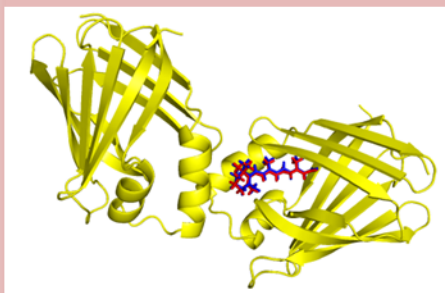


S. Program in m.P.

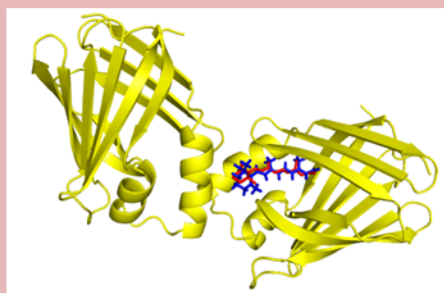


Most Stable Docking Mode

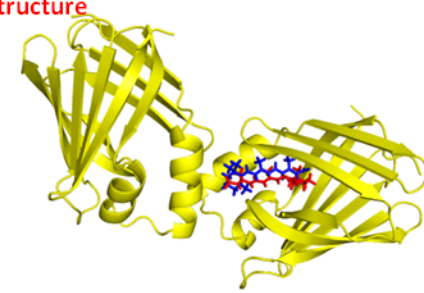
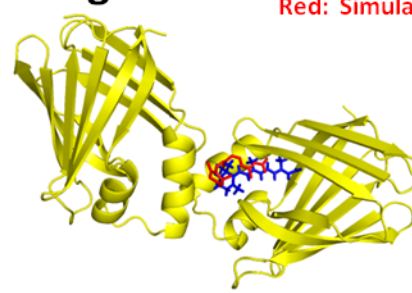
Blue: Crystal Structure  
Red: Simulated Structure



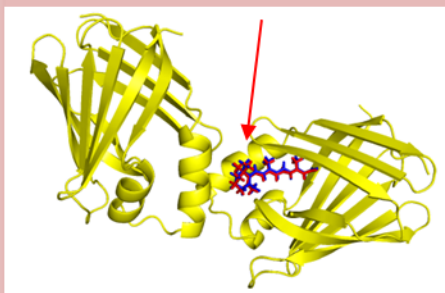
All docking modes are reproduced



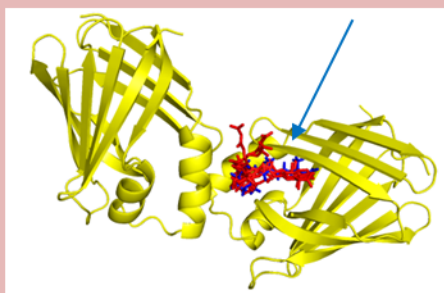
Low-score docking modes are reversed



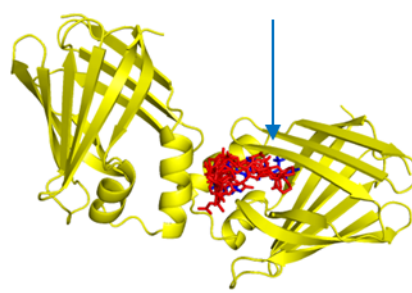
All docking modes are reversed



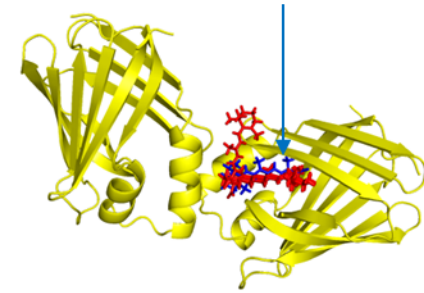
Condition: All Atom  
CPU: E5-2650 V2 (2.6 GHz)  
Time: 64s



United Atom  
E5-2650 V2 (2.6 GHz)  
76s (1 Thread)



United Atom  
E5-2687W (3.1 GHz)  
44s



All Atom  
E5-2687W (3.1 GHz)  
13s

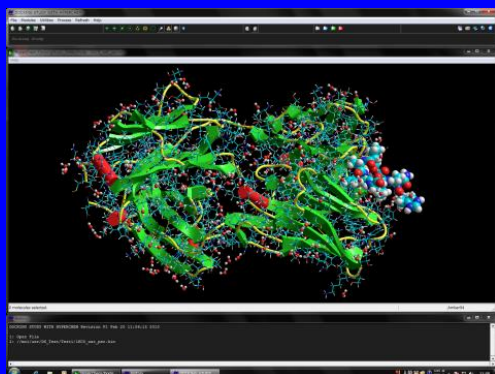
*Both Available*

**Precision: DSHC >> Vina >> rD. >>> S.**  
Speed : DSHC ~ Vina << rD. <<< S.

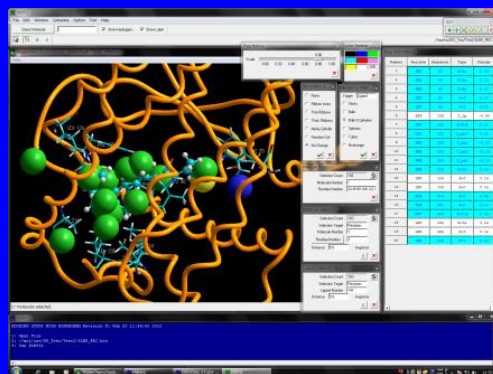
All programs were performed in a default condition

# MODULE PROGRAMS

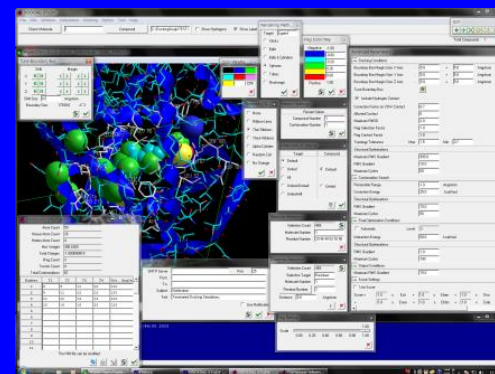
個々のモジュールプログラムに独自の最先端技術を搭載



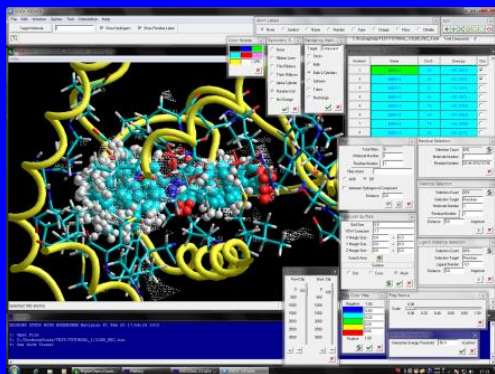
Control Center



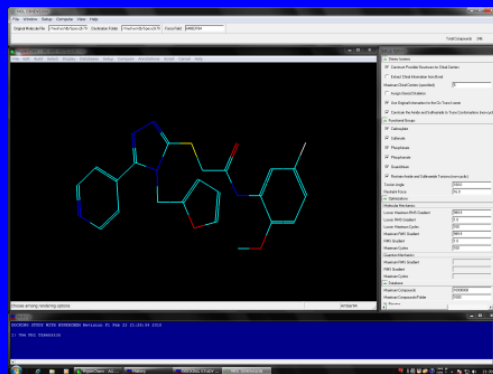
PIEFII(特許技術)



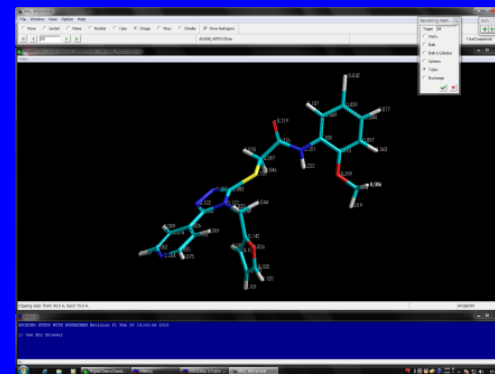
Docking Study



Dock Viewer



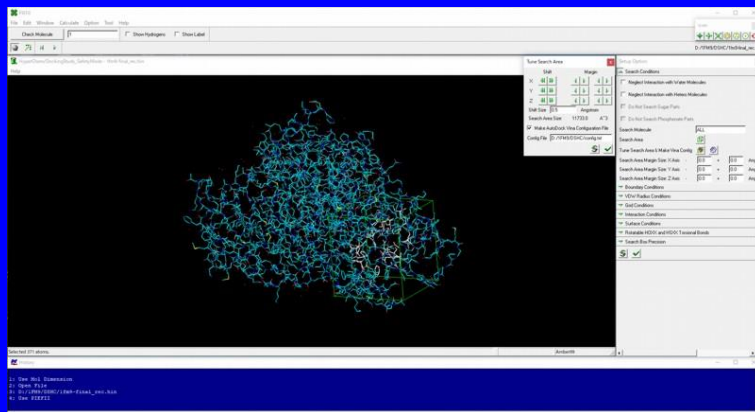
Mol Dimension



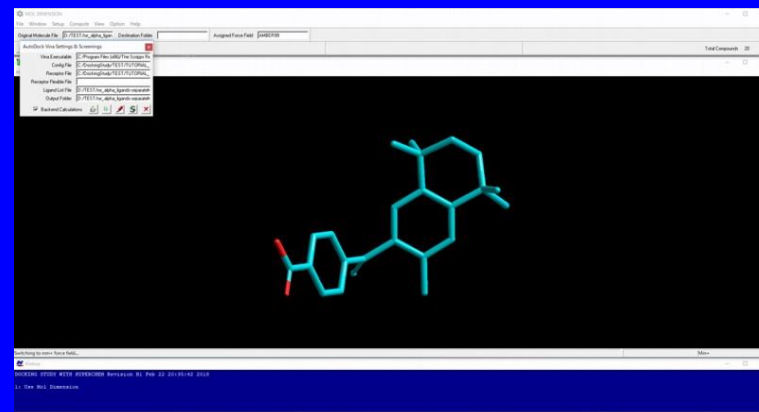
Mol Browser

# AUTODOCK VINA SCREENING INTERFACE

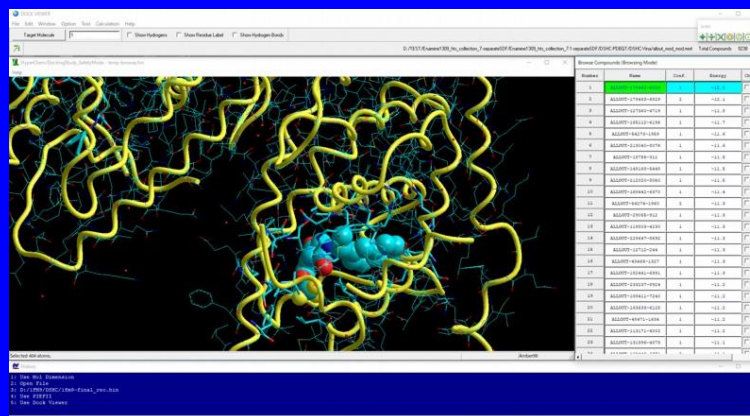
AutoDock Vinaプログラムによるインシリコスクリーニングをサポート



ファイル準備

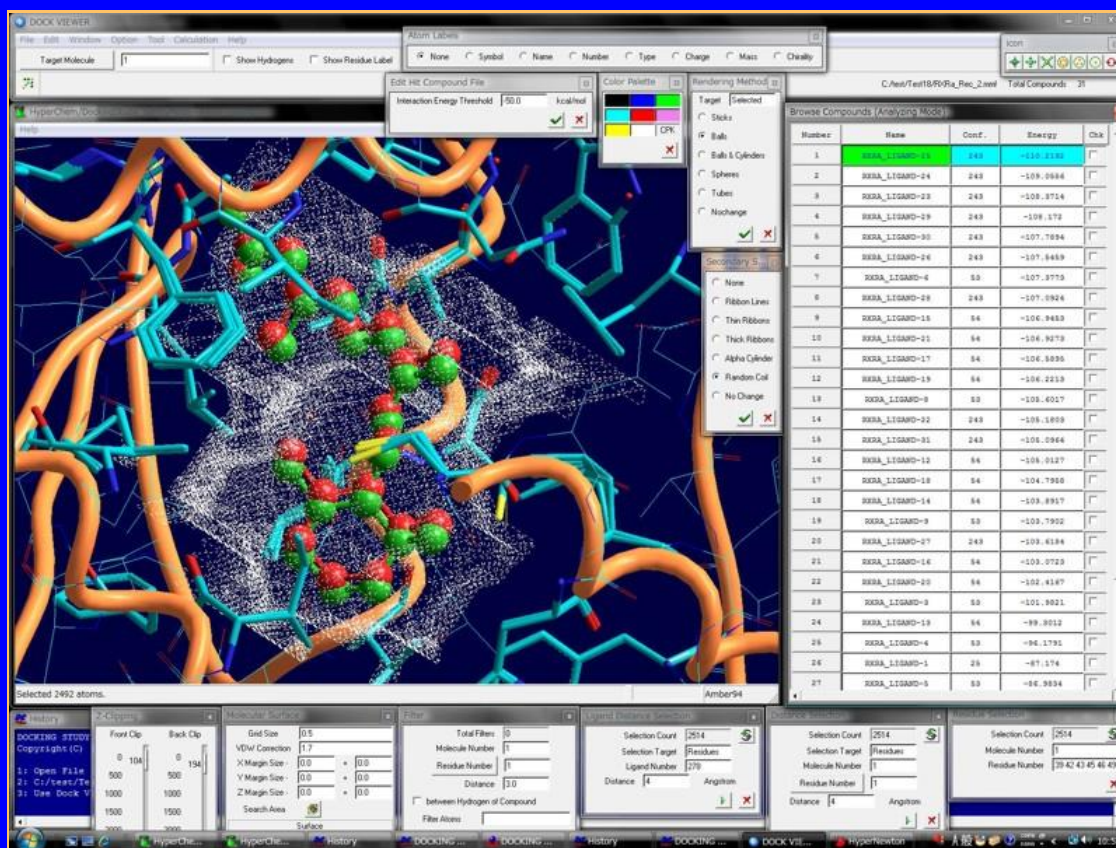


化合物データベース作成、及び、スクリーニング実行



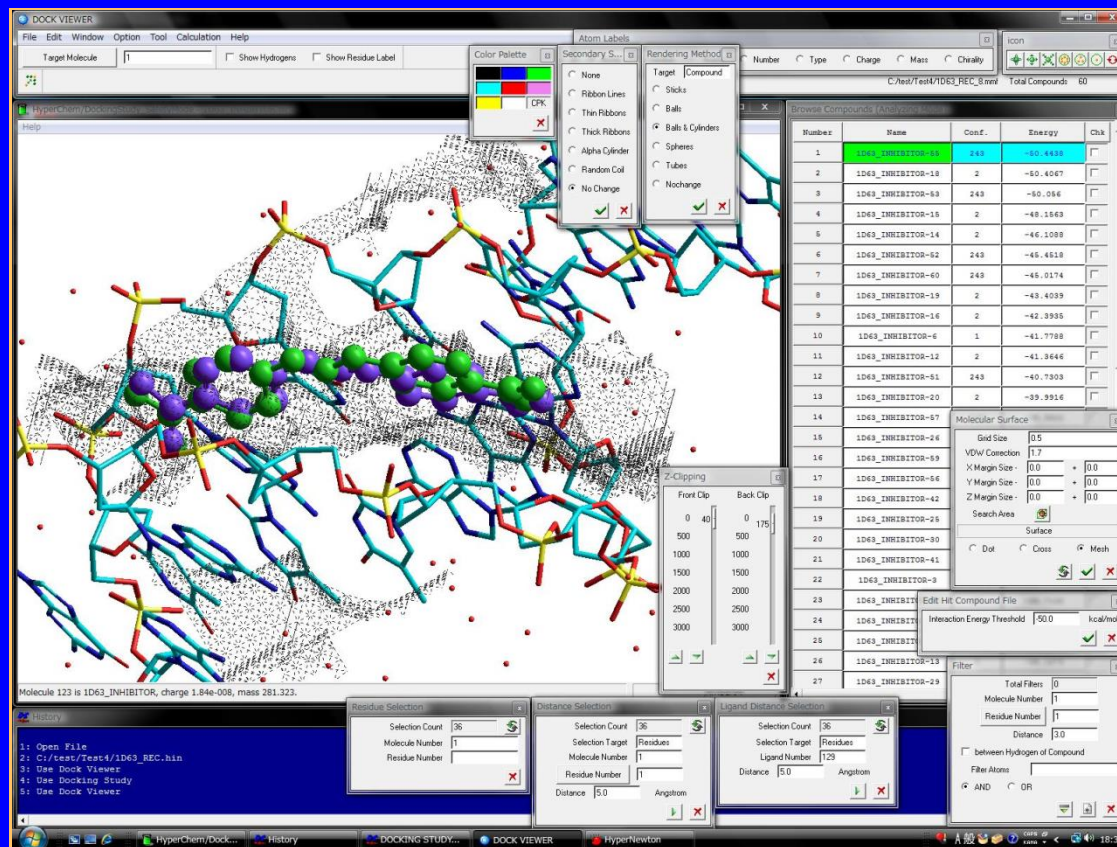
ヒット絞り込み、ドッキングモード閲覧、解析、化合物購入手続き

## 生体高分子システム側の誘導適合効果を考慮した フレキシブルドッキングアルゴリズム搭載



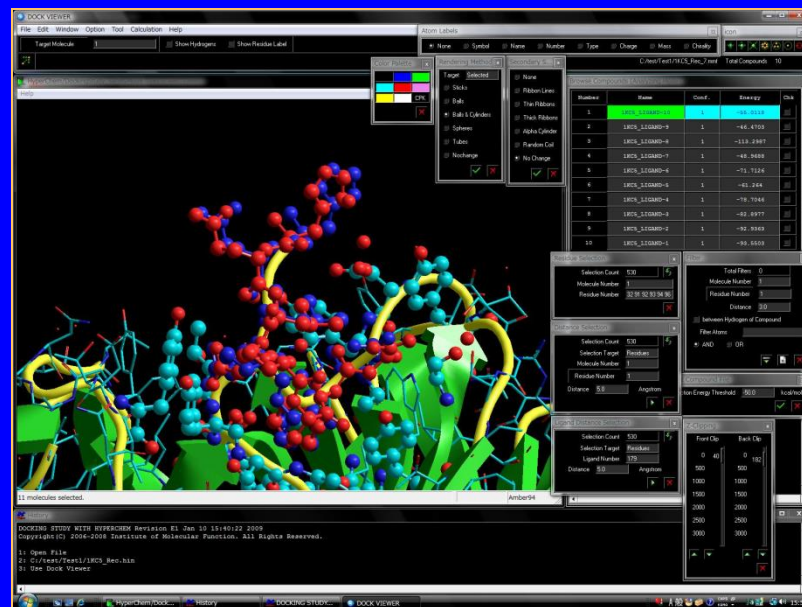
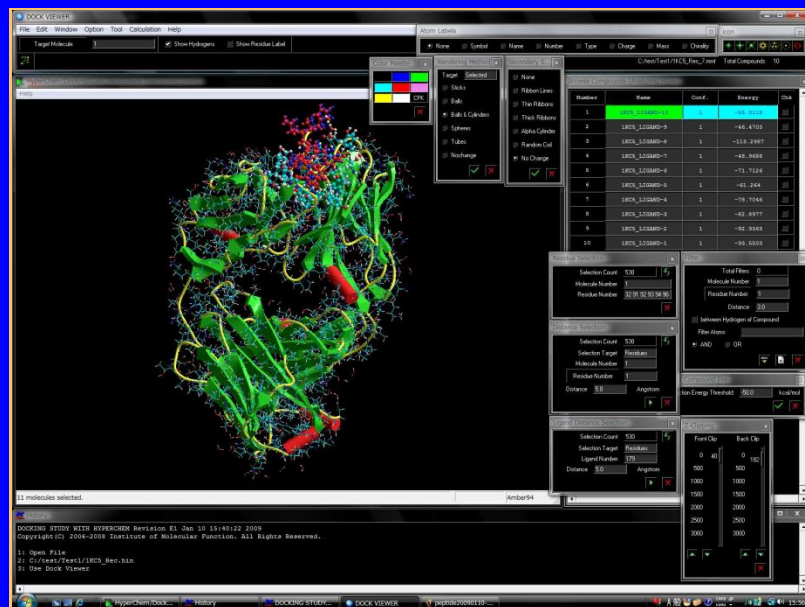
# NUCLEIC ACID- & LIGAND- FLEXIBLE DOCKING

核酸分子システムーリガンドフレキシブルドッキングにも対応

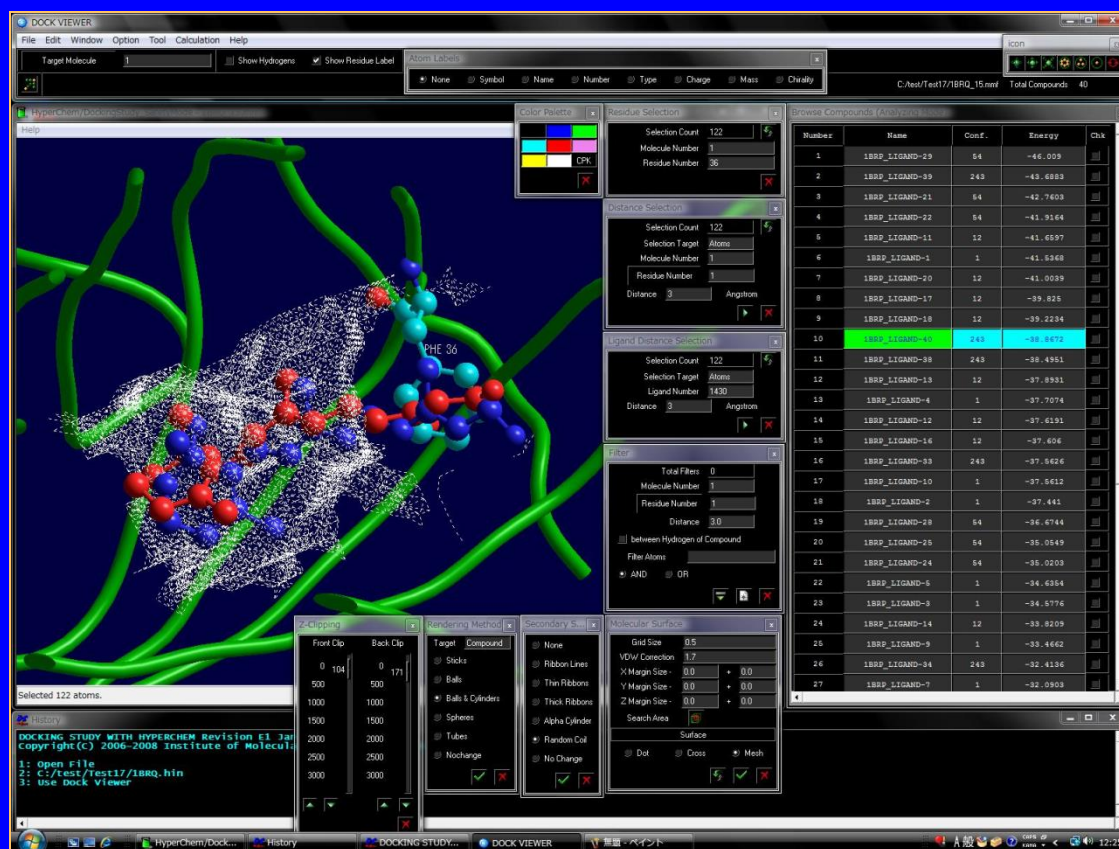


# PROTEIN (OR NUCLEIC ACID)- & PEPTIDE-DOCKING

生体高分子システムーペプチドドッキング



**誘導適合効果を超えた大きな構造変化を取り扱える  
独自の新規フレキシブルドッキングアルゴリズム搭載**



# VIRTUAL SCREENING

## *Virtual Screening System*

*Based on Docking Study with HyperChem*

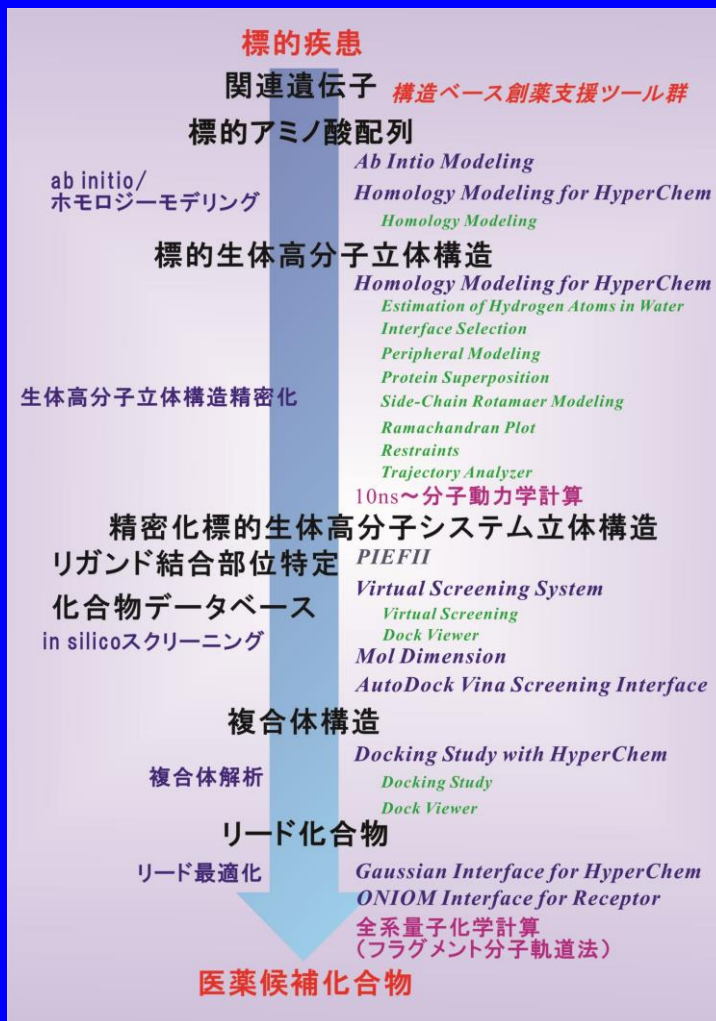
# SYSTEM CONCEPT

リモートデスクトップ機能でクラスタリングに対応  
マルチコアでも複数スレッド同時起動でクラスタリング可能



# STRUCTURE-BASED DRUG DESIGN

## 分子機能研究所の構造ベース創薬技術



# REFERENCES

辻一徳\*. 生体高分子における相互作用部位の予測方法, JP2007-299125, 2006.

辻一徳\*. 有機合成化学者のための論理的ドラッグデザイン, 分子機能研究所, 2006.

辻一徳\*. 構造ベース創薬支援システム、HMHCおよびDSHCの開発. *Mol. Sci.*, 1, NP004, 2007.

Motonori Tsuji\*. Local Motifs Involved in the Canonical Structure of the Ligand-Binding Domain in the Nuclear Receptor Superfamily. *J. Struct. Biol.*, 185, 355-365, 2014.

Motonori Tsuji,\* Koichi Shudo, Hiroyuki Kagechika. Docking Simulations Suggest that All-*Trans* Retinoic Acid Could Bind to Retinoid X Receptors. *J. Comput. Aided Mol. Des.*, 29, 975-988, 2015.

Motonori Tsuji\*. A Ligand-Entry Surface of the Nuclear Receptor Superfamily Consists of the Helix H3 of the Ligand-Binding Domain. *J. Mol. Graph. Model.*, 62, 262-275, 2015.

Motonori Tsuji\*, Koichi Shudo, Hiroyuki Kagechika. Identifying the Receptor Subtype Selectivity of Retinoid X and Retinoic Acid Receptors via Quantum Mechanics. *FEBS Open Bio.*, 7, 391-396, 2017.

Motonori Tsuji\*. Antagonist-Perturbation Mechanism for Activation Function-2 Fixed Motifs: Active Conformation and Docking Mode of Retinoid X Receptor Antagonists. *J. Comput. Aided Mol. Des.*, 31, 577-585, 2017.