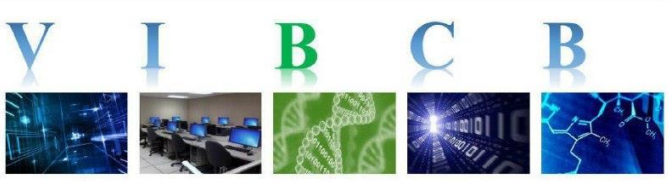
داکینگ مولکولی

امروزه روش های محاسباتی computational methods یک جز جدا نشدنی در پروسه های طراحی داروهستند.استفاده از این روش ها باعث کاهش هزینه و زمان طراحی دارو می گردد. این تکنیک ها همچنین به طور گسترده در شاخه های مختلف مرتبط با علوم پایه، زیستی و پزشکی توسط محققان مورد استفاده قرار می گیرد. از میان روش های متعدد محاسباتی، یکی از پر استفاده ترین تکنیک ها چه در علوم مختلف و چه در صنایع مرتبط با داروسازی، تکنیک داکینگ مولکولی است.

داکینگ مولکولی عبارت است از پیش بینی نحوه اتصال یک لیگاند در درون جایگاه فعالی یک گیرنده با استفاده از الگوریتم های کامپیوتری. این تکنیک، برای بررسی نحوه بر همکنش های بین مولکولهای کوچک با ماکرومولکول هایی مانند پروتئین ها و اسید های نوکلئیک به عنوان گیرنده و یا بر همکنش بین ماکرومولکول های مختلف به کار گرفته می شود که برای هر یک از آنها نرم افزارهای مختلفی وجود دارد.

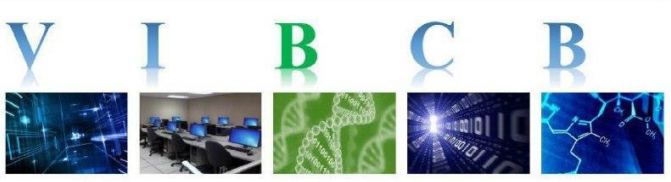


Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

برای انجام داکینگ چنانچه در ساختار گیرنده و جایگاه فعال آن شناخته شده باشد کار داکینگ آسان تر انجام می گردد. در غیر این صورت باید با روشهای مختلف مدل بندی مولکولی که در دسترس می باشند ساختار گیرنده و جایگاه فعال آن پیش بینی گشته و سپس داکینگ انجام بگیرد.

فرایند داکینگ شامل مراحل بررسی نحوه جهت گیرنده و نحوه برهمکنش لیگاند در جایگاه اتصال روی گیرنده سپس امتیاز دهی برای رتبه بندی تمامی حالت های پیش بینی نحوه قرار گیری لیگاند (کانفورماسیون ها) در جایگاه اتصال می باشند. در واقع در نرم افزارهای داکینگ از یکی از الگوریتم های کامپیوتری برای جستجوی انواع حالت های ممکن نحوه قرار گیری لیگاند در جایگاه اتصال استفاده می شود که بر حسب نوع نرم افزار می تواند متفاوت باشد. روش های جستجو برای بررسی انواع حالات ممکن قرار گیری لیگاند می توانند روش های سیستمیک و یا روشهای تصادفی (مانند الگوریتم های ژنتیک و مونت کارلو) باشند.

نحوه امتیاز بندی کانفورماسیون های ایجاد شده و رتبه بندی نیز بر حسب نوع نرم افزار متفاوت بوده و می تواند بر حسب انرژی اتصال یا مبناهای عددی دیگر بیان شود.



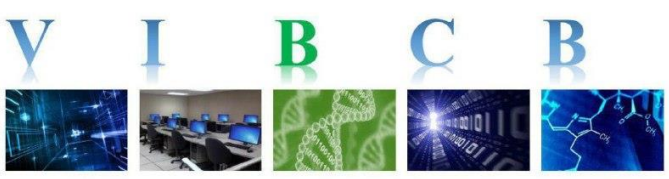
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

دربیشتر نرم افزارهای داکینگ معمولاً لیگاند درطول پروسه داکینگ به صورت انعطاف پذیر (Flexilbe) و جایگاه اتصال روی گیرنده به صورت غیر قابل انعطاف (Rigid) در نظر گرفته می شود. هرچند در برخی از نرم افزارها امکان انعطاف پذیر جایگاه اتصال روی گیرنده نیز وجود دارد که این زمان محاسبه را افزایش می دهد. در برخی نرم افزارها نیز هم لیگاند و هم جایگاه اتصال روی گیرنده هر دو به صورت غیر قابل انعطاف در نظر گرفته می شوند.

به طور کلی در نرم افزارهای داکینگ مراحل به طور کلی شامل آماده سازی ساختار لیگاند و گیرنده،حذف مولکولهای آب از ساختارگیرنده، اضافه نمودن هیدروژن به ساختار گیرنده،تصحیح نوع پیوند و اتم ها، مشخص کردن جایگاه اتصال روی گیرنده، تعیین پارمترهای داکینگ، انجام داکینگ و در نهایت آنالیز داده های حاصل با خود نرم افزار یا نرم افزارهای گرافیکی دیگر می باشد.

در نرم افزارهای مختلف لزوماً همه مراحل وجود نداشته ونیز مراحل لزوماً با همان شباهت ندارند.امروزه نرم افزارهای متعددی برای داکینگ در دسترس هستند که هر کدام کاربرد و کارایی های مختص به خود را دارند. نرم افزارها می توانند به صورت رایگان یا به صورت تجاری و پرداخت هزینه در دسترس باشند. لیست کلی از نرم افزارها در لینک زیرقابل دسترسی است.

https://en.m.wikipedia.org/wiki/List_of_protein-ligand_docking_software



Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

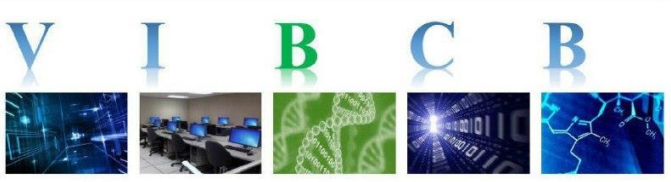
یکی از کاربردی ترین، پراستفاده ترین و پراستناد ترین نرم افزارها برای انجام داکینگ مولکولی برنامه اتوداک Autodock است. این نرم افزار به صورت رایگان برای استفاده همگانی دراختیارهمه قرار دارد.

برای انجام داکینگ با این نرم افزارلازم است نرم افزارهای Autodock tools (ADT) و Autogrid نیز به همراه برنامه اتوداک نصب شود که از آن برای آماده سازی فایل ها و پارمترهای لازم برای انجام داکینگ و نیز مشاهده نتایج می توان استفاده کرد.

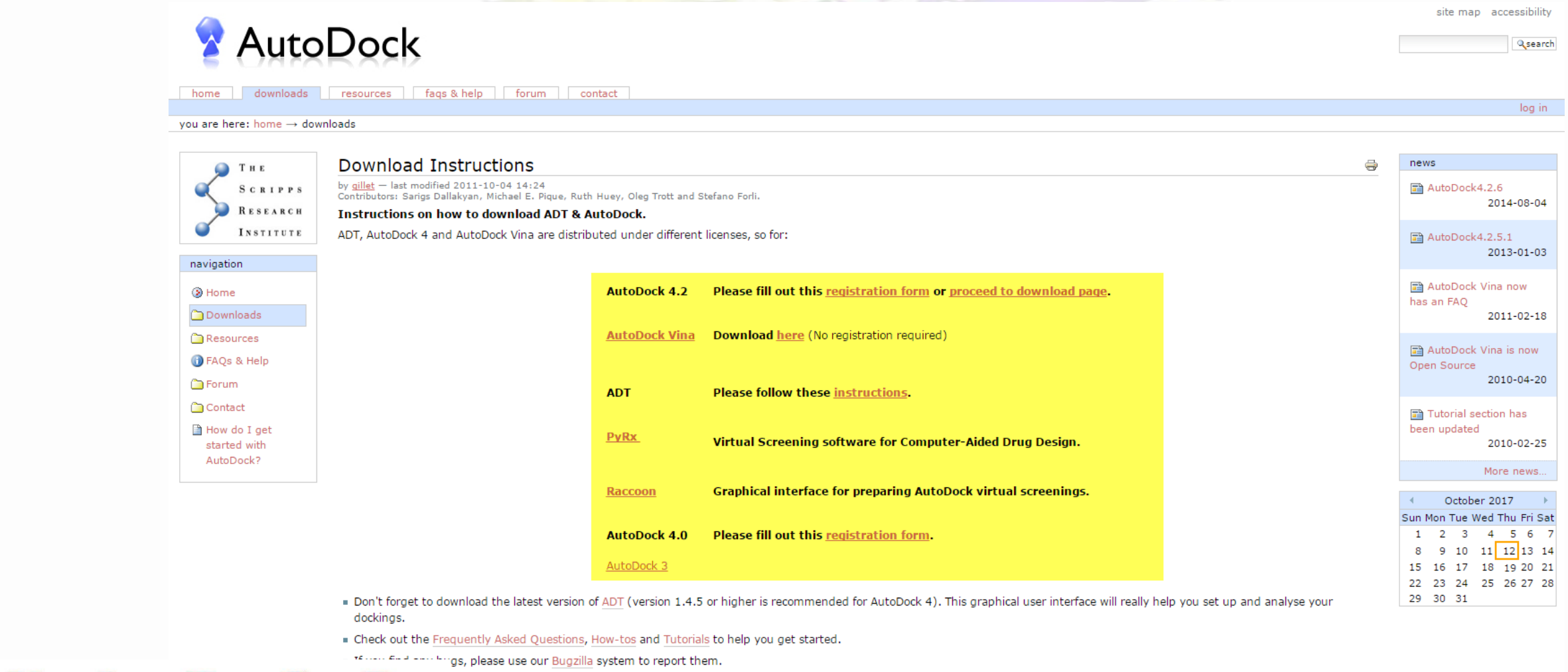
نرم افزارها از آدرس زیر قابل دانلود می باشند.

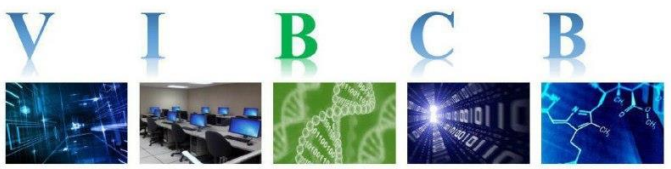
http://autodock.scripps.edu/downloads

هدف از این فایل آموزشی، انجام داکینگ مولکولی به صورت مرحله به مرحله با نرم افزار نصب شده در سیستم عامل لینوکس می باشد. برای سهولت، فایل دانلود شده این نرم افزارها برای سیستم عامل لینوکس در کانال قرار داده شده است.



Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir





Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

Secure | https://en.m.wikipedia.org/wiki/List_of_protein-ligand_docking_software

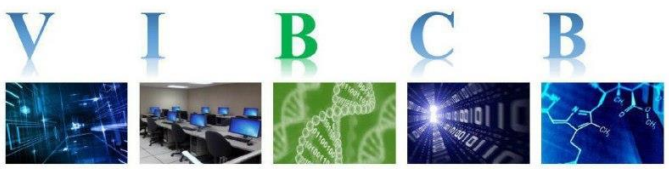
WIKIPEDIA Search Wikipedia

List of protein-ligand docking software

Page issues

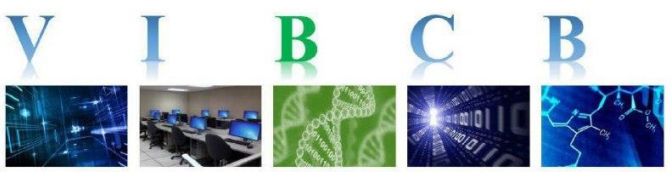
The number of protein-ligand docking programs currently available is high and has been steadily increasing over the last decades. The following list presents an overview of the most common programs, listed alphabetically, with indication of the corresponding year of publication, involved organisation or institution, short description, availability of a webservice and the license. This table is comprehensive but not complete.

Program	Year Published	Organisation	Description	Webservice	License
1-Click Docking	2011	Mcule	Docking predicts the binding orientation and affinity of a ligand to a target	Available	Basic free version
AADS	2011	Indian Institute of Technology	Automated active site detection, docking, and scoring(AADS) protocol for proteins with known structures based on Monte Carlo Method	Available	Free to use Webservice
ADAM	1994	IMMD Inc.	Prediction of stable binding mode of flexible ligand molecule to target macromolecule	No	Commercial
AutoDock	1990	The Scripps Research Institute	Automated docking of ligand to macromolecule by Lamarckian Genetic Algorithm and Empirical Free Energy Scoring Function	No	Freeware
AutoDock Vina	2010	The Scripps Research Institute	New generation of AutoDock	No	Open source
BetaDock	2011	Hanyang University	Based on Voroni Diagram	No	Freeware



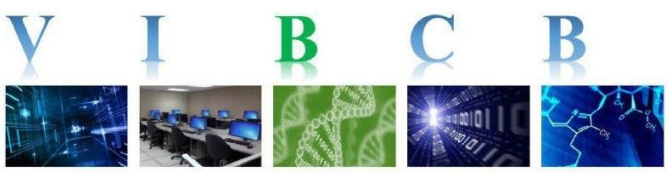
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

BetaDock	2011	Hanyang University	Based on Voroni Diagram	No	Freeware
Blaster	2009	University of California San Francisco	Combines ZINC databases with DOCK to find ligand for target protein	Available	Freeware
BSP-SLIM	2012	University of Michigan	A new method for ligand-protein blind docking using low-resolution protein structures	Available	Freeware
DARWIN	2000	The Wistar Institute	Prediction of the interaction between a protein and another biological molecule by genetic algorithm	No	Freeware
DIVALI	1995	University of California-San Francisco	Based on AMBER-type potential function and genetic algorithm	No	Freeware
DOCK	1988	University of California-San Francisco	Based on Geometric Matching Algorithm	No	Freeware for academic use
DockingServer	2009	Virtua Drug Ltd	Integrates a number of computational chemistry software	Available	Commercial
Docking Study with HyperChem	2006	Motonori Tsuji	Biomacromolecule- and ligand-flexible docking using combination between the predicted structure-based pharmacophores and ligand-based pharmacophores	No	Commercial
DockVision	1992	DockVision	Based on Monte Carlo, genetic algorithm, and database screening docking algorithms	No	Commercial
EADock	2007	Swiss Institute of Bioinformatics	Based on evolutionary algorithms	Available	Freeware
eHiTS	2006	SymBioSys Inc	Exhausted search algorithm	No	Commercial
		Mayo Clinic	Program for identification of drug interaction sites in	No	Academic



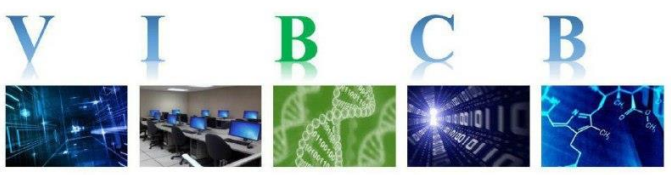
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

FDS	2003	University of Southampton	Flexible ligand and receptor docking with a continuum solvent model and soft-core energy function	No	Academic
FlexX	2001	BioSolveIT	Incremental build based docking program	No	Commercial
FlexAID	2015	University of Sherbrooke	Target side-chain flexibility and soft scoring function, based on surface complementarity	No	Open source
FlexPepDock	2010	The Hebrew University	Modeling of peptide-protein complexes, implemented within the Rosetta framework	Available	Freeware
FLIPDock	2007	Scripps Research Institute	Genetic algorithm based docking program using FlexTree data structures to represent a protein-ligand complex	No	Free for academic use
FLOG	1994	Merck Research Laboratories	Rigid body docking program using databases of pregenerated conformations	No	Academic
FRED	2003	OpenEye Scientific	Systematic, exhaustive, nonstochastic examination of all possible poses within the protein active site combined with scoring Function	No	Free for academic use
FTDOCK	1997	Biomolecular Modelling Laboratory	Based on Katchalski-Katzir algorithm. It discretises the two molecules onto orthogonal grids and performs a global scan of translational and rotational space	No	Freeware
GEMDOCK	2004	National Chiao Tung University	Generic Evolutionary Method for molecular docking	No	Freeware
Glide	2004	Schrödinger	Exhaustive search based docking program	No	Commercial
GOLD	1995	Collaboration between the University of Sheffield, GlaxoSmithKline	Genetic algorithm based, flexible ligand, partial flexibility for protein	No	Commercial



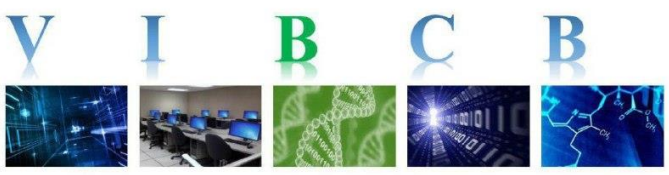
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

GPCRautomodel	2012	INRA	Automates the homology modeling of mammalian olfactory receptors (ORs) based on the six three-dimensional (3D) structures of G protein-coupled receptors (GPCRs) available so far and performs the docking of odorants on these models	Available	Free for academic use
HADDOCK	2003	Centre Bijvoet Center for Biomolecular Research	Makes use of biochemical and/or biophysical interaction data such as chemical shift perturbation data resulting from NMR titration experiments, mutagenesis data or bioinformatic predictions. Developed for protein-protein docking, but can also be applied to protein-ligand docking.	Available	Freeware
Hammerhead	1996	Arris Pharmaceutical Corporation	Fast, fully automated docking of flexible ligands to protein binding sites	No	Academic
ICM-Dock	1997	MolSoft	Docking program based on pseudo-Brownian sampling and local minimization	No	Commercial
idTarget	2012	National Taiwan University	Predicts possible binding targets of a small chemical molecule via a divide-and-conquer docking approach	Available	Freeware
iScreen	2011	China Medical University	Based on a cloud-computing system for TCM intelligent screening system	Available	Freeware
Lead finder	2008	MolTech	Program for molecular docking, virtual screening and quantitative evaluation of ligand binding and biological activity	No	Commercial
LigandFit	2003	BioVia	CHARMm based docking program	No	Commercial
DockCSA	2011	Seoul National University	Protein-ligand docking using conformational space annealing	No	Academic
IN	1996	Weizmann Institute of Science	Molecular docking using surface complementarity	No	Commercial



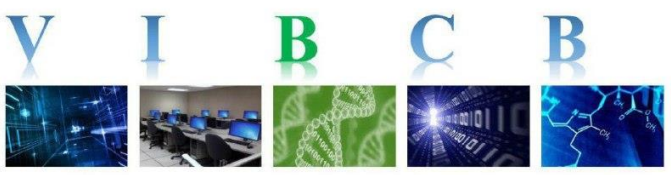
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

MCDOCK	1999	Georgetown University Medical Center	Based on a non-conventional Monte Carlo simulation technique	No	Academic
MEDock	2007	SIGMBI	Maximum-Entropy based Docking web server is aimed at providing an efficient utility for prediction of ligand binding site	Available	Freeware
Molecular Operating Environment (MOE)	2008	Chemical Computing Group	Docking application within MOE; choice of placement methods (including alpha sphere methods) and scoring functions (including London dG)	No	Commercial
MolDock	2006	Molegro ApS	Based on a new heuristic search algorithm that combines differential evolution with a cavity prediction algorithm	No	Academic
MS-DOCK	2008	INSERM	Multi-stage docking/scoring protocol	No	Academic
ParDOCK	2007	Indian Institute of Technology	All-atom energy based Monte Carlo, rigid protein ligand docking	Available	Freeware
PatchDock	2002	Tel Aviv University	The algorithm carries out rigid docking, with surface variability/flexibility implicitly addressed through liberal intermolecular penetration	Available	Freeware
PLANTS	2006	University of Konstanz	Based on a class of stochastic optimization algorithms (ant colony optimization)	No	Free for academic use
PLATINUM	2008	Moscow Institute of Physics and Technology (State University)	Analysis and visualization of hydrophobic/hydrophilic properties of biomolecules supplied as 3D-structures	Available	Freeware
)OCK	1999	Cornell University	Based on Monte Carlo method plus energy minimization	No	Academic
OCK	2006	Peking University	Pose-Sensitive Inclined (PSI)-DOCK	No	Academic



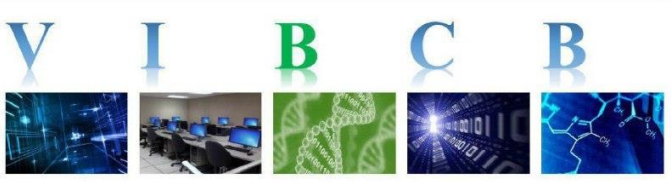
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

PSO@AUTODOCK	2007	University of Leipzig	and varCPSO-ls are suited for rapid docking of highly flexible ligands	No	Academic
PythDock	2011	Hanyang University	Heuristic docking program that uses Python programming language with a simple scoring function and a population based search engine	No	Academic
Q-Dock	2008	Georgia Institute of Technology	Low-resolution flexible ligand docking with pocket-specific threading restraints	No	Freeware
QXP	1997	Novartis Pharmaceuticals Corporation	Monte Carlo perturbation with energy minimization in Cartesian space	No	Academic
rDock	2013	University of York/ Open source project	HTVS of small molecules against proteins and nucleic acids	No	Open source
SANDOCK	1998	University of Edinburgh	Guided matching algorithm	No	Academic
Score	2004	Alessandro Pedretti & Giulio Vistoli	The Score service allows to calculate some different docking scores of ligand-receptor complex	Available	Freeware
SODOCK	2007	Feng Chia University (Taiwan)	Swarm optimization for highly flexible protein-ligand docking	No	Academic
ng	1991	University of California, Berkeley	Matching of molecular surface cubes	No	Academic
k	2003	Tripos	Based on an idealized active site ligand (a protomol)	No	Commercial



Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

SwissDock	2011	Swiss Institute of Bioinformatics	Webservice to predict interaction between a protein and a small molecule ligand	Available	Free webservice for academic use
VoteDock	2011	University of Warsaw	Consensus docking method for prediction of protein-ligand interactions	No	Academic
YUCCA	2005	Virginia Tech	Rigid protein-small-molecule docking	No	Academic
MOLS 2.0	2016	University of Madras	Rigid protein-small-molecule docking,Flexible protein-peptide docking	No	Open Source



Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

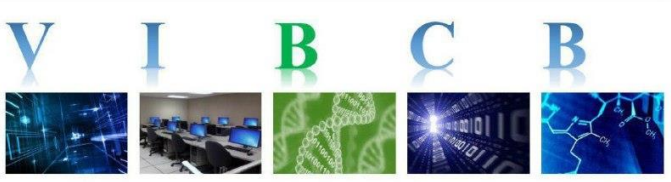
داشتن اوبونتو(لینوکس) در بیوانفورماتیک یک امر لازم و ضروری است بنابراین بهتر است کاربران تازه وارد هرچه زودتر بر روی نوت بوک خود این سیستم عامل رو نیز نصب کنند

نصب اوبونتو رو ما به دو شکل :

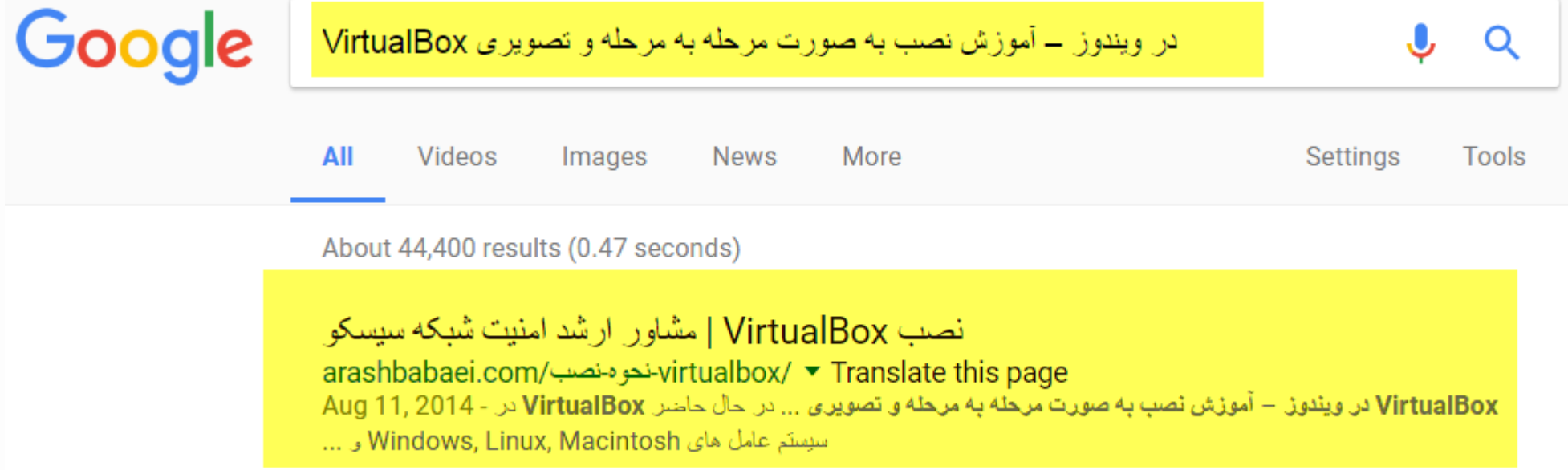
۱-در کنار ویندوز و به صورت Dual Boot

۲- به شکل مجازی Virtual box توصیه میکنیم

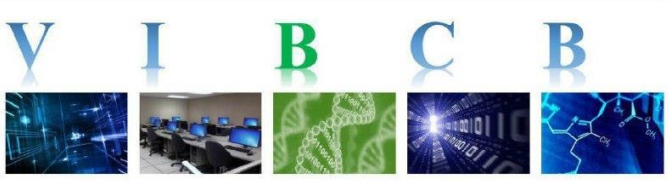
برای نصب اوبونتو کافی است در گوگل سرچ بزنید آموزش نصب اوبونتو تا هزاران نتیجه سرچ برای شما آورده شود.



Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir



توصیه میکنم از اوبونتو ورژن های قدیمی استفاده نکنید . در حال حاضر بهتر از از ورژن ۱۶ و یا ۱۷ استفاده کنید .



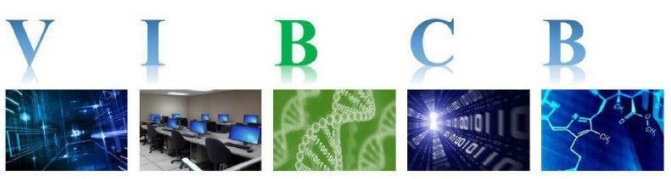
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

قسمت دوم آموزش داکینگ مولکولی

در این فایل آموزشی، گیرنده ما یک پروتئین ویروسی و لیگاند نیز یک مولکول کوچک می باشد که می توانید فایل کمپلکس آن را با فرمت PDB این آدرس دانلود کنید.

https://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=1HSG

در این مثال لازم است قبل از داکینگ، لیگاند را از کمپلکس جدا کرده و به صورت جداگانه ذخیره کنید. این کار را می توانید با روشهای مختلفی از قبیل اصلاح دستی فایل PDB یا با نرم افزارهایی مانند Deep view انجام دهید. برای سهولت کار نام گیرنده و لیگاند جدا شده را قبل از شروع کار را به ترتیب hsg1 و ind نام گذاری کنید (نام ها قراردادی می باشند و میتوان انها را تغییر داد). برای سهولت، فایل آماده گیرنده و لیگاند در کانال قرار داده شده است.



Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

RCSB PDB PROTEIN DATA BANK

134436 Biological Macromolecular Structures Enabling Breakthroughs in Research and Education

Search by PDB ID, author, macromolecule, sequence, or ligands

Go

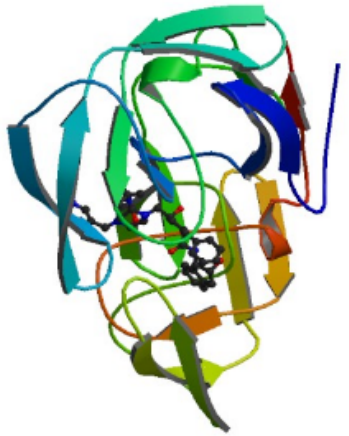
Advanced Search | Browse by Annotations

PDB-101 | wwPDB | EMDataBank | NDB NUCLEIC ACID DATABASE | Worldwide Protein Data Bank Foundation

Take the RCSB PDB User Survey

Structure Summary | 3D View | Annotations | Sequence | Sequence Similarity | Structure Similarity | Experiment | Literature

Biological Assembly 1



(in Browser)

Display Files | Download Files

1HSG

CRYSTAL STRUCTURE AT 1.9 ANGSTROMS RESOLUTION OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV) II PROTEASE COMPLEXED WITH L-735,524, AN ORALLY BIOAVAILABLE INHIBITOR OF THE HIV PROTEASES

DOI: 10.2210/pdb1hsg/pdb

Classification: HYDROLASE (ACID PROTEINASE)
Deposited: 1995-03-31 **Released**: 1996-04-03
Deposition author(s): Chen, Z.
Organism: Human immunodeficiency virus 1
Expression System: Escherichia coli

Experimental Data Snapshot

Method: X-RAY DIFFRACTION
Resolution: 2.0 Å
R-Value Observed: 0.166

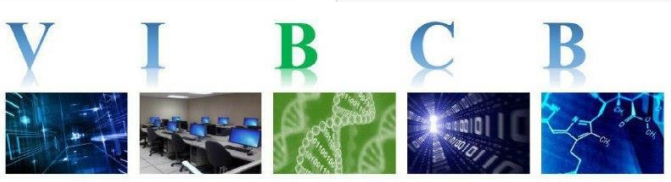
wwPDB Validation 3D Report | Full Report

Metric	Percentile Ranks	Value
Clashscore		5
Ramachandran outliers		0.5%
Sidechain outliers		6.6%

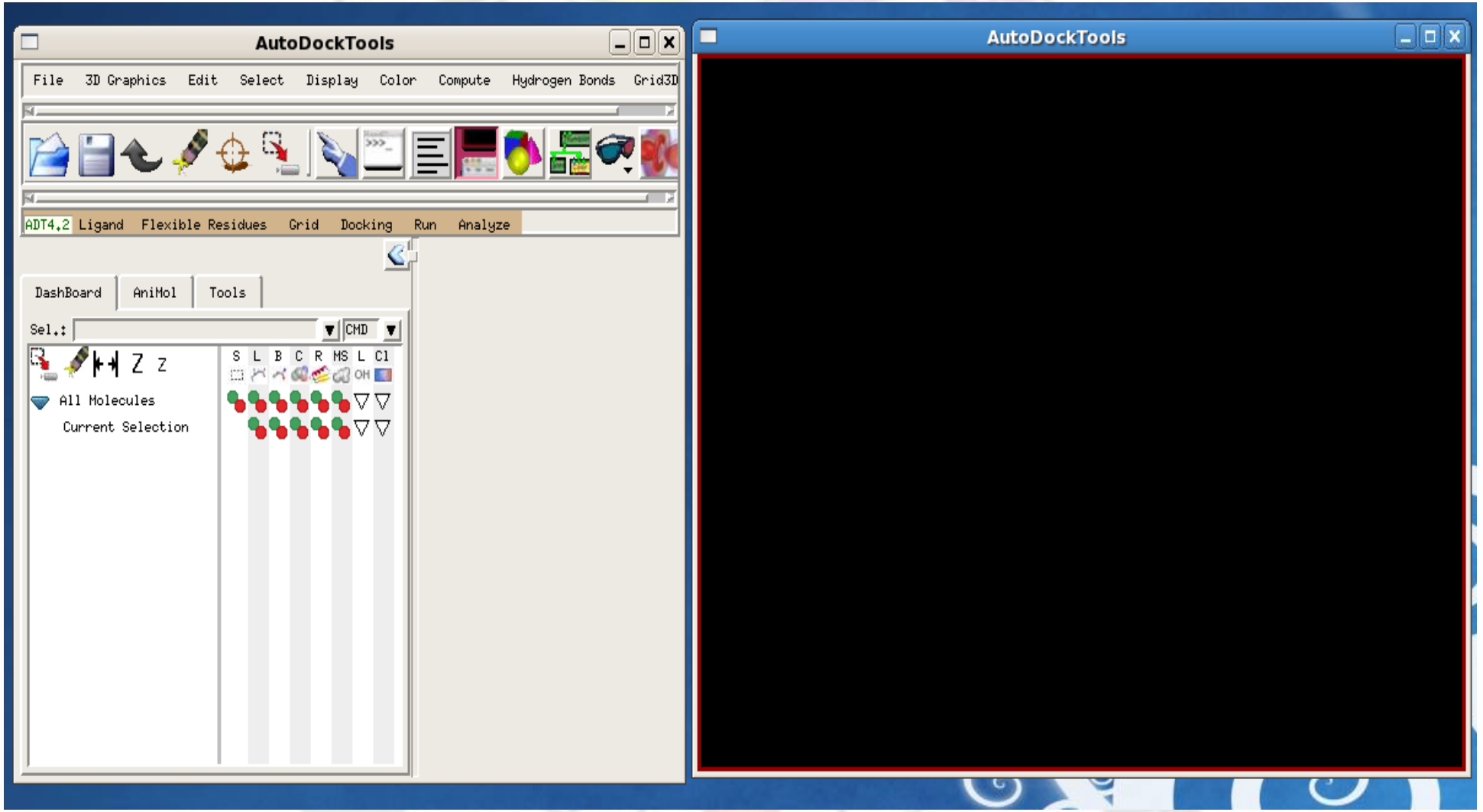
Worse — Better

Percentile relative to all X-ray structures

Percentile relative to X-ray structures of similar resolution



Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir



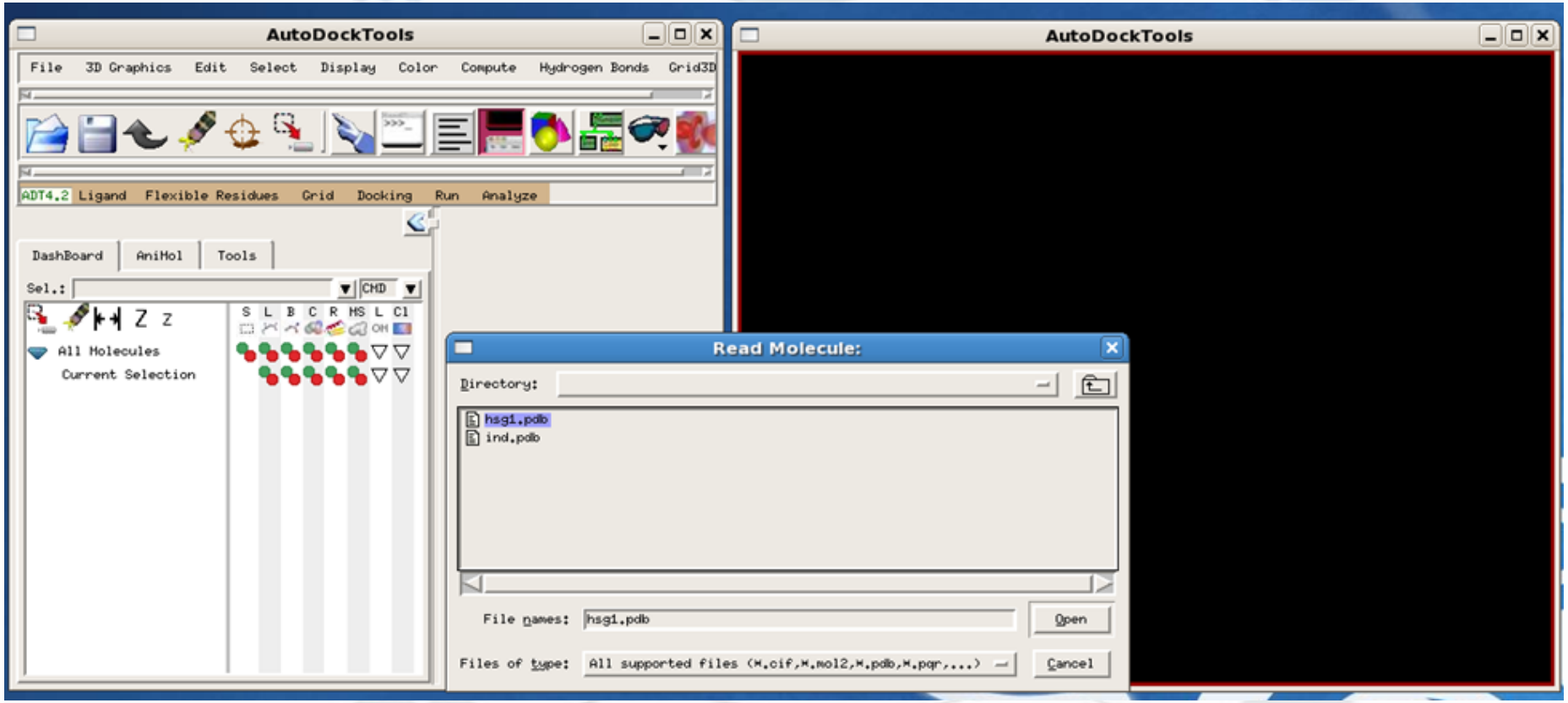
صفحه اصلی نرم افزار اوتوداک تولز به شکل بالا است که شما

میتوانید آن را به برای اوبونتو و یا ویندوز نصب کنید

Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

باز کردن فایل رسپتور و آماده سازی آن

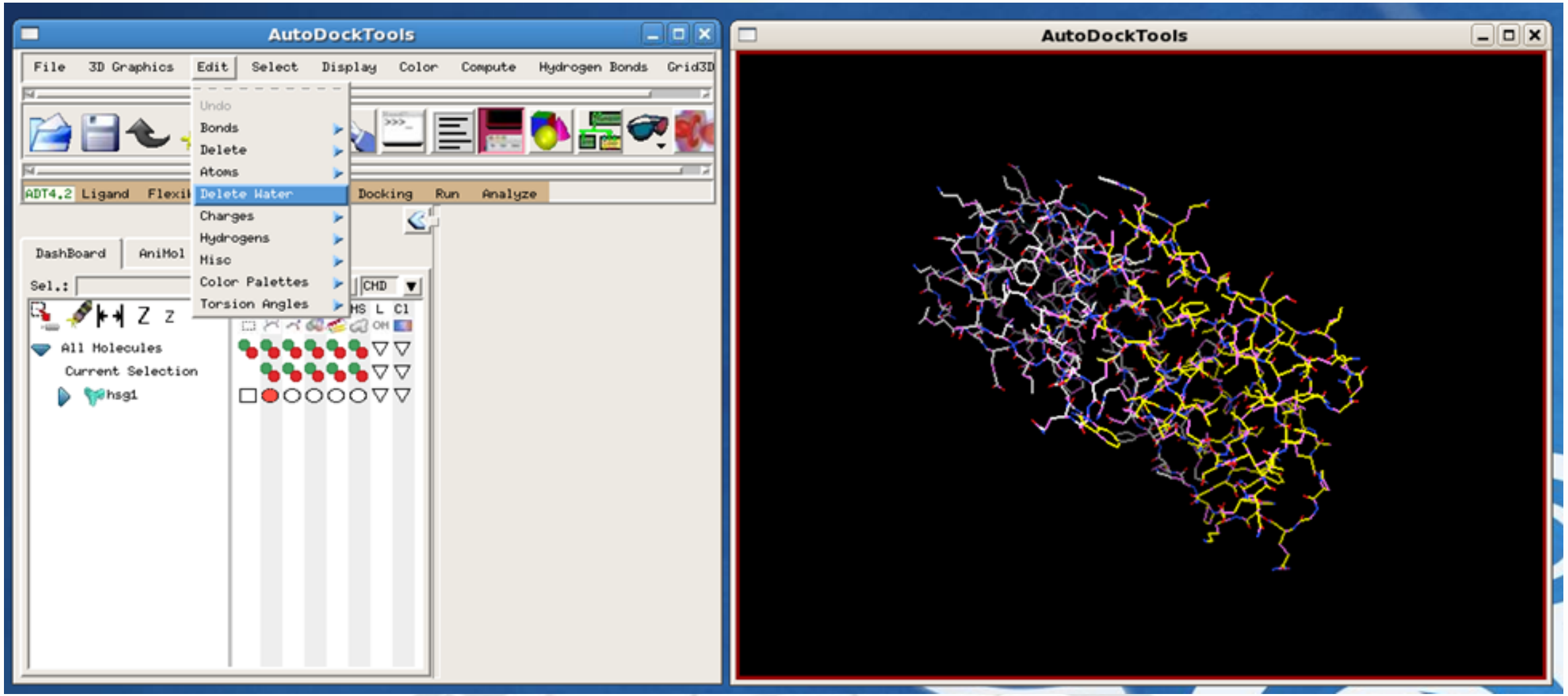
در ابتدا لازم است مولکولهای آب حاصل از کریستالوگرافی از ساختار حذف شده وهمچنین تمامی هیدروژن به ساختار کریستالوگرافی شده اضافه شود. بعد از اعمال تغییرات فایل گیرنده باید ذخیره گردد.بعد از آن فایل ها را میبندیم.



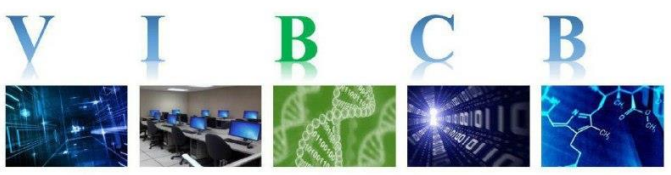
File --> Read Molecule >>hsg1.pdb

باز کردن فایل رسپتور و آماده سازی آن

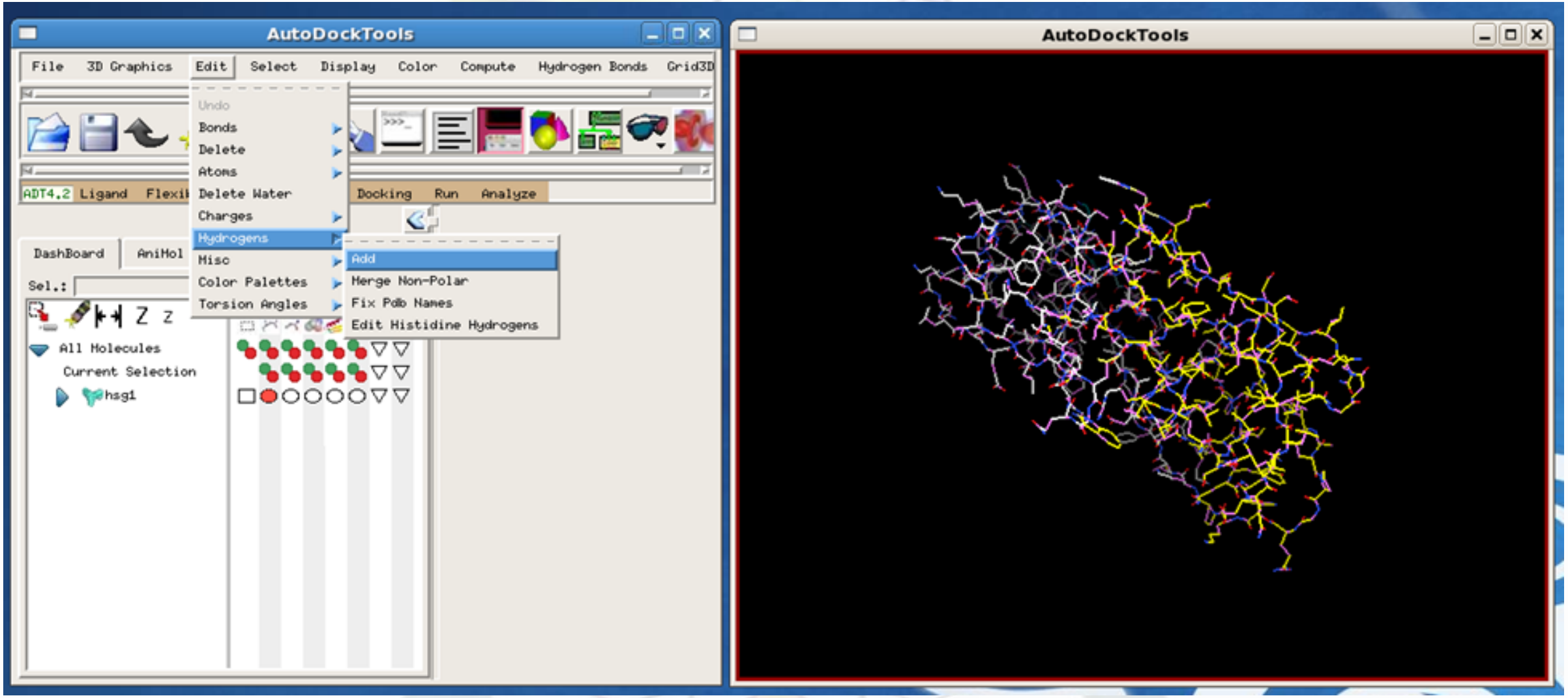
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir



Edit -->Delete Water

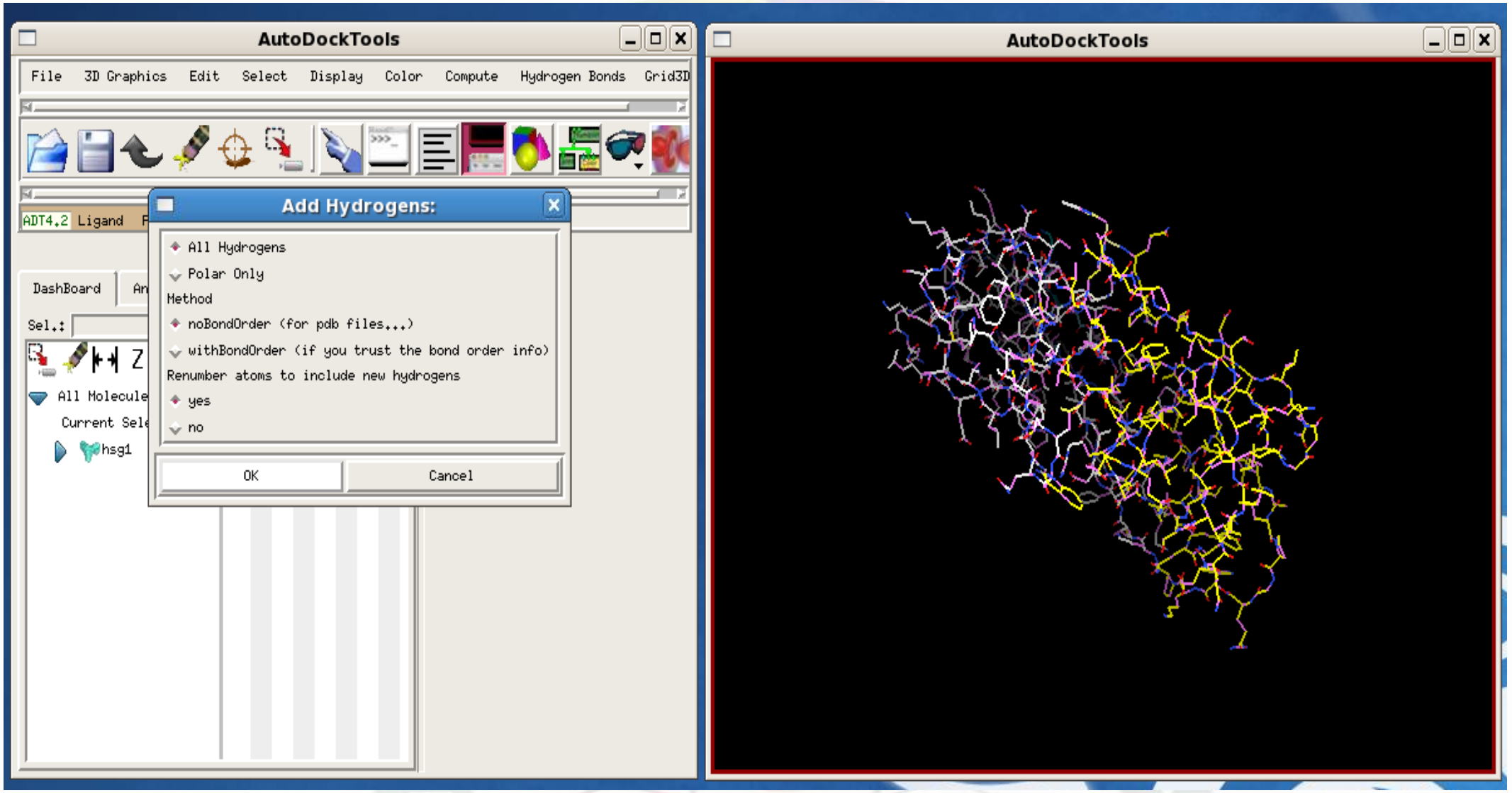


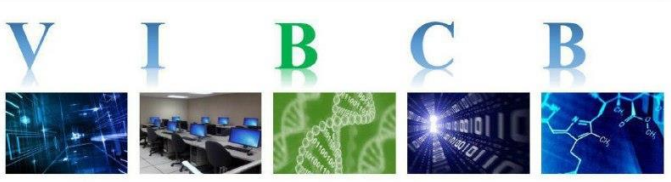
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir



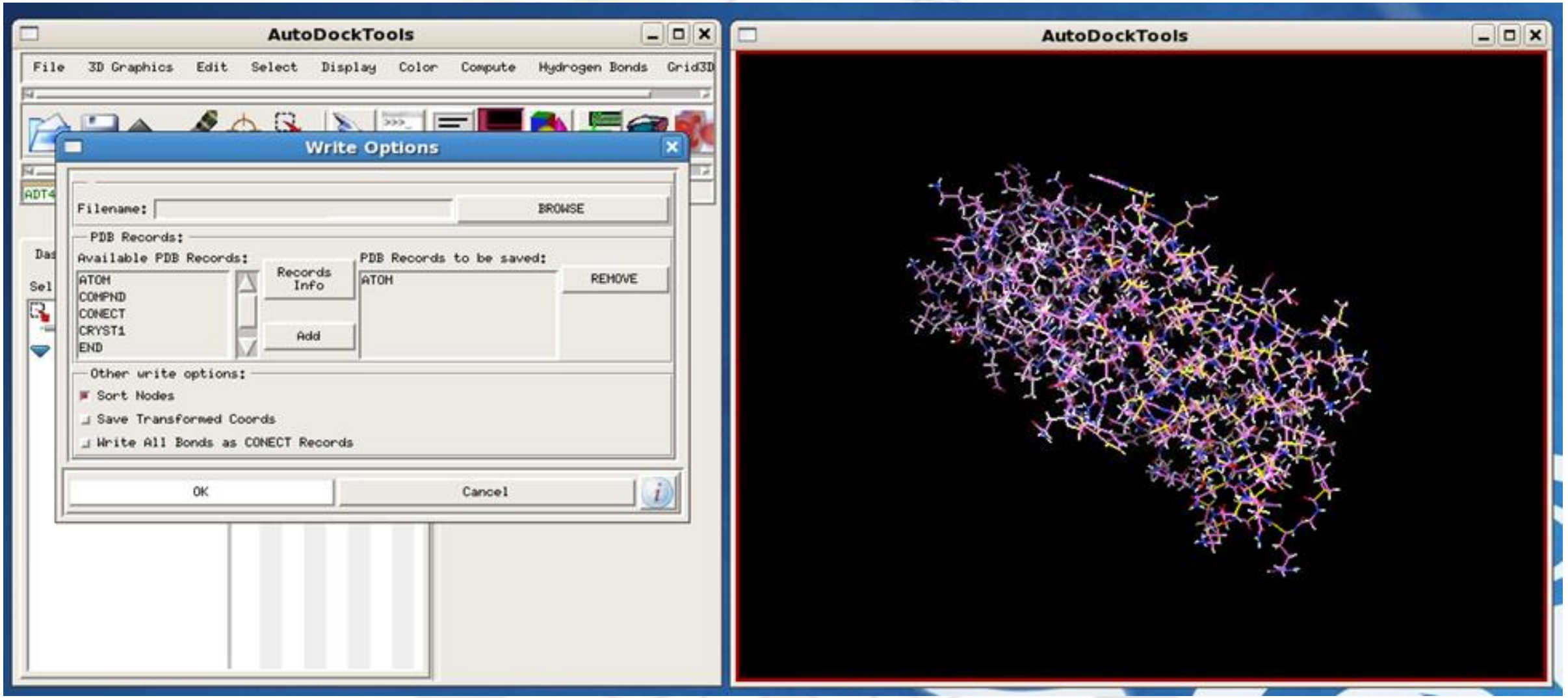
Edit>>Hydrogens>>Add

Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir



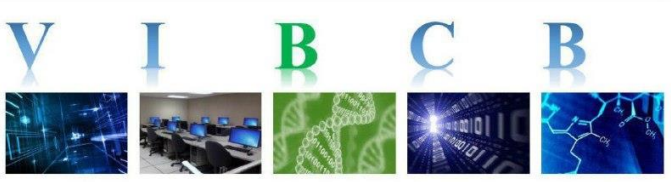


Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir



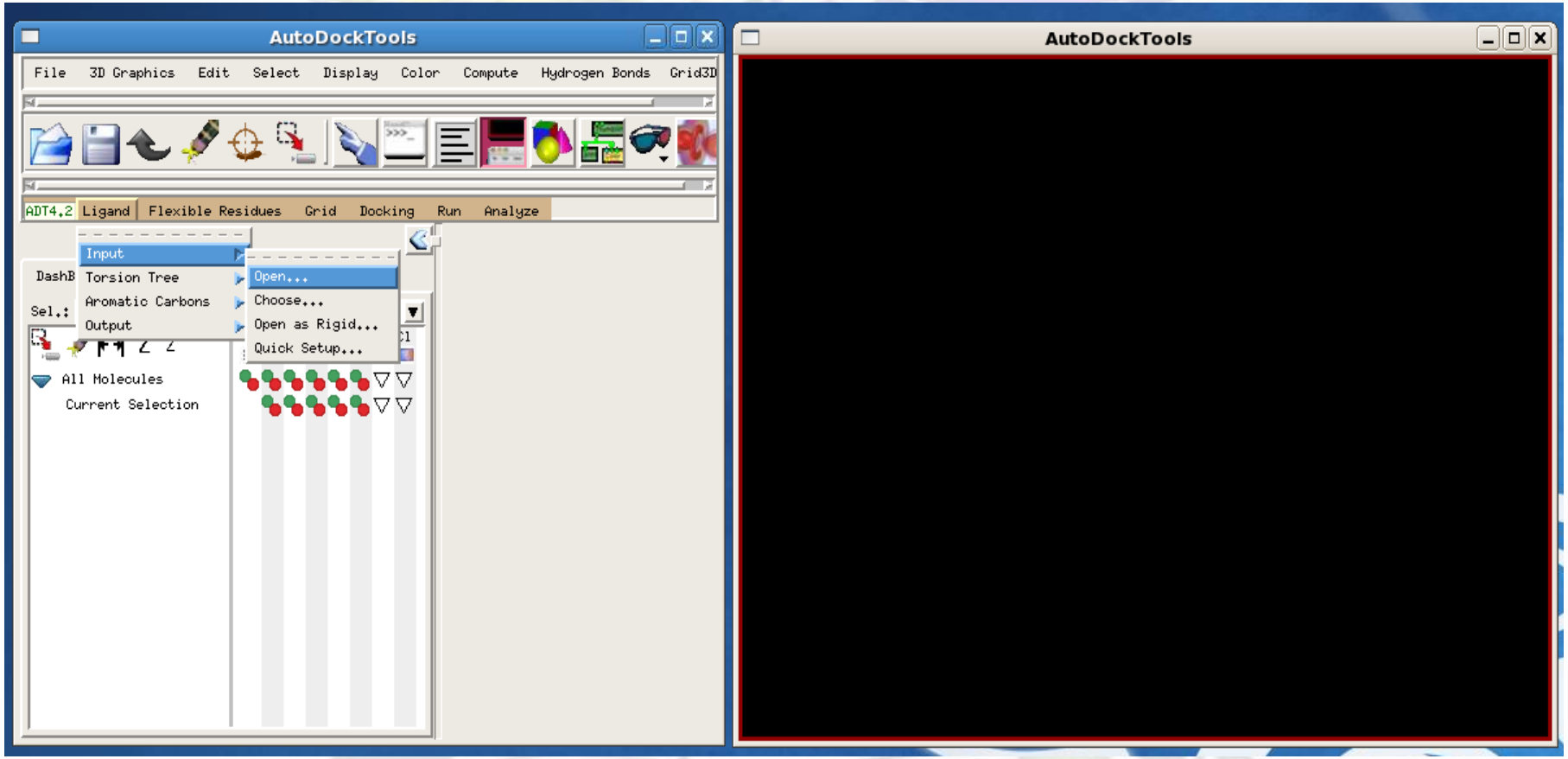
File-->Save-->Write PDB

این آموزش ادامه دارد...



Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

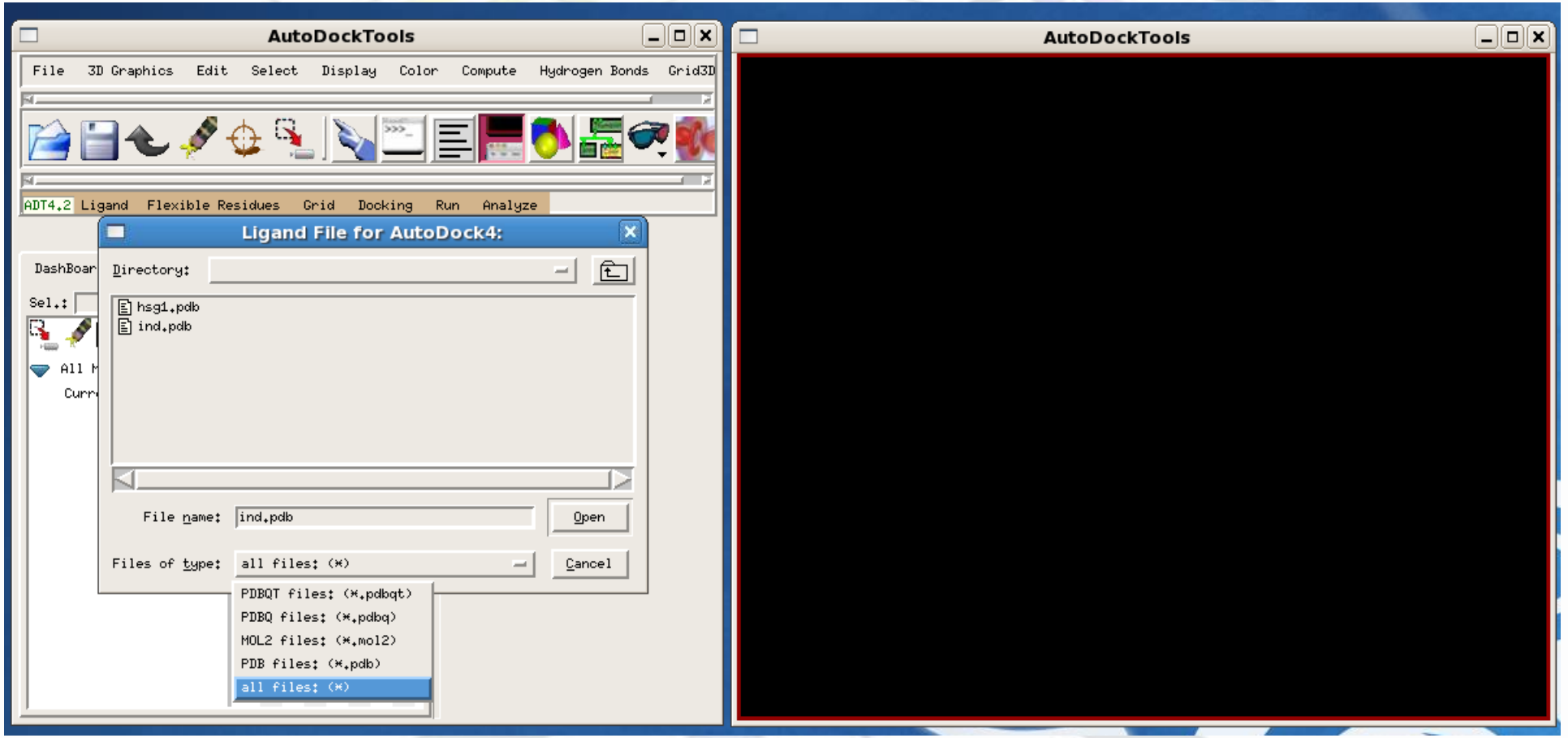
آماده سازی فایل لیگاند و تبدیل آن به فرمت PDBQT



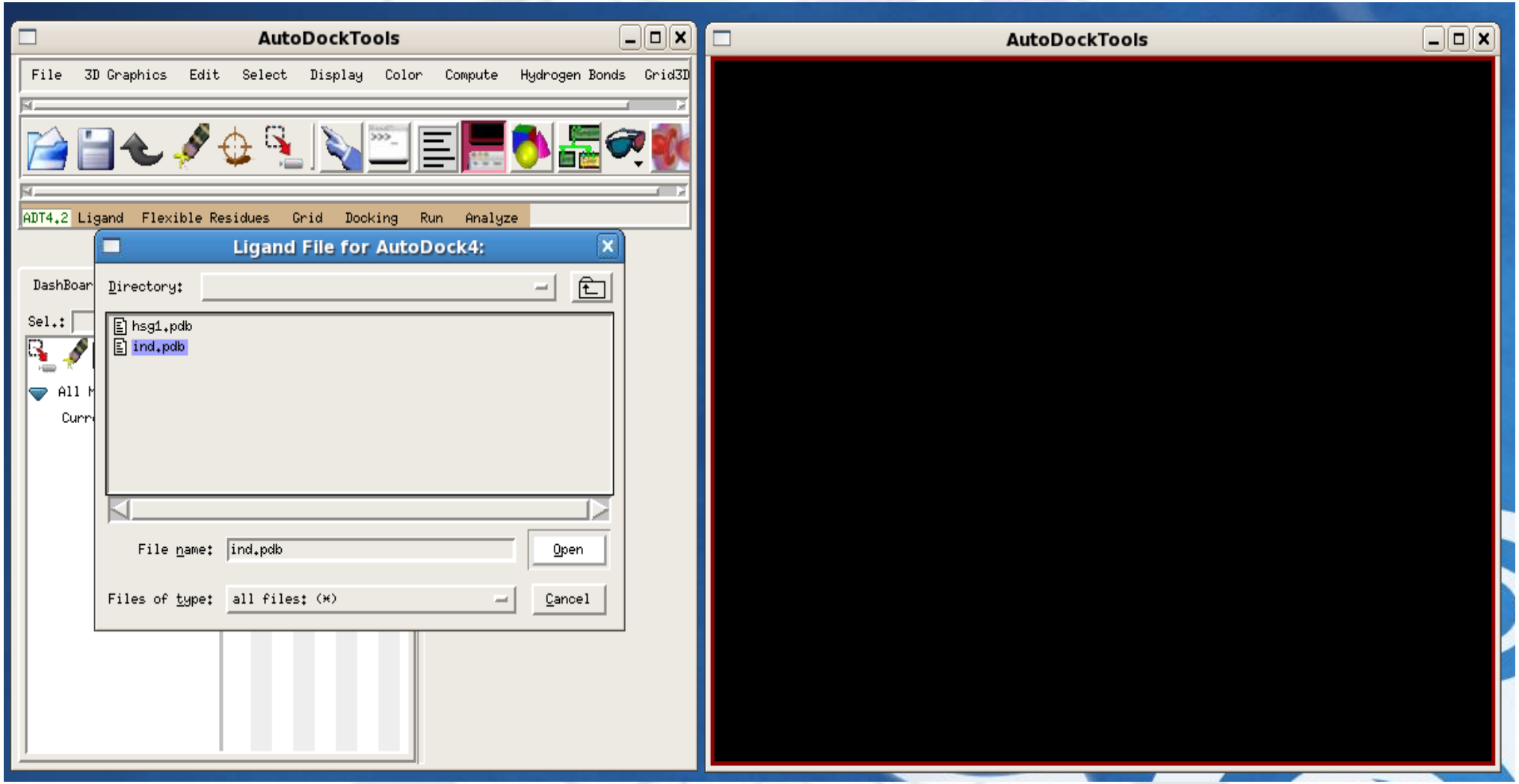
Ligand-->Input-->open

Change files of type to ….all file: (*)

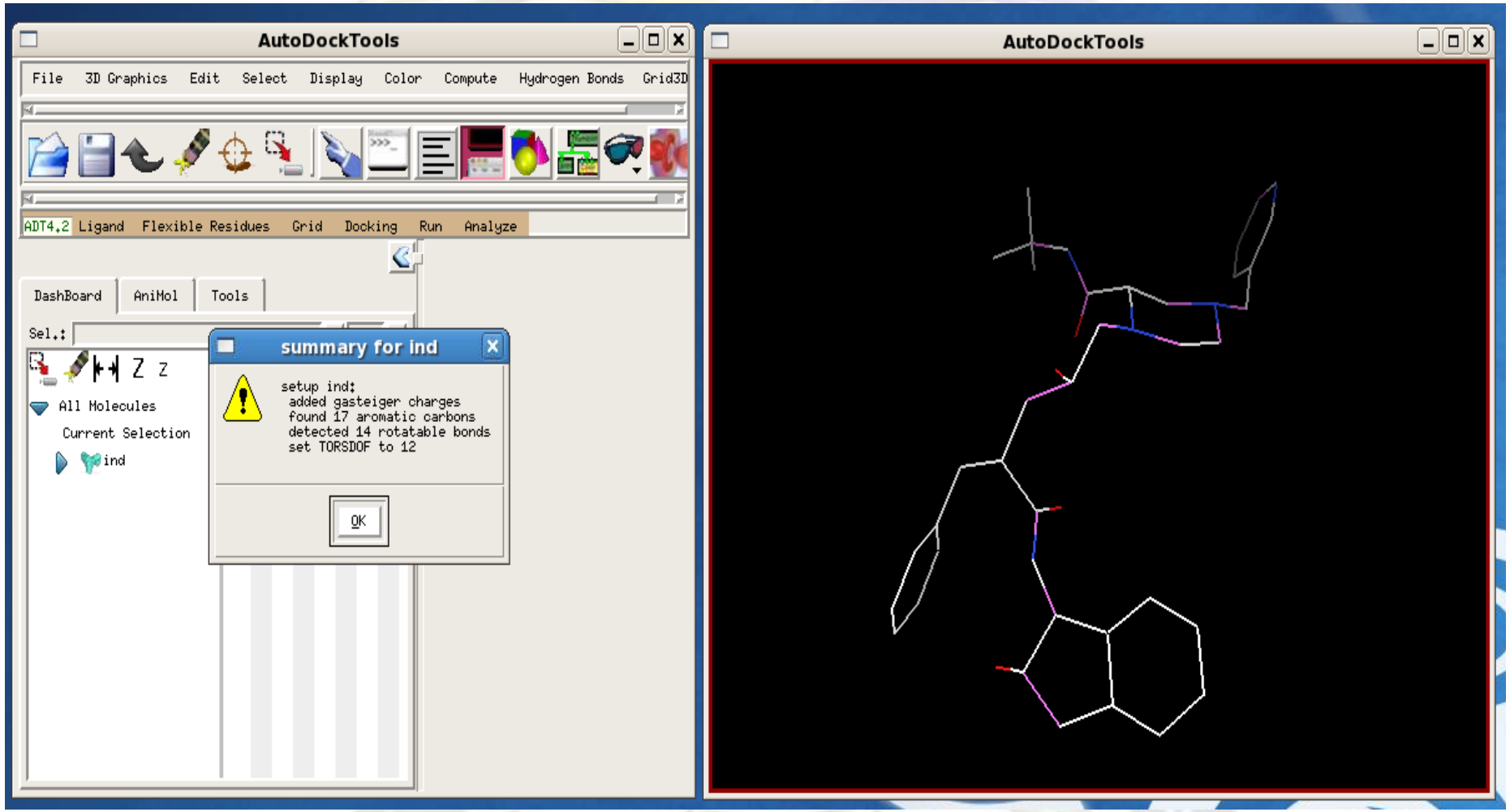
ind.pdb



ادامه تصویر صفحه قبل



ادامه تصویر صفحه قبل



بعد از باز شدن لیگاند، بارهایی ازنوع Gastiegerبه لیگاند اضافه شده و در نهایت پنجره ای باز می شود که گزارشی از شناسایی نوع اتم ها و پیوندهای لیگاند می باشد روی OK کلیک کنید.

تعیین Root

در این مرحله برای لیگاند یکی از اتمهای مولکول به عنوان Root تعیین می شود که با یک دایره سبز رنگ مشخص می شود.

Ligand-->Torsion Tree-->Detect Root

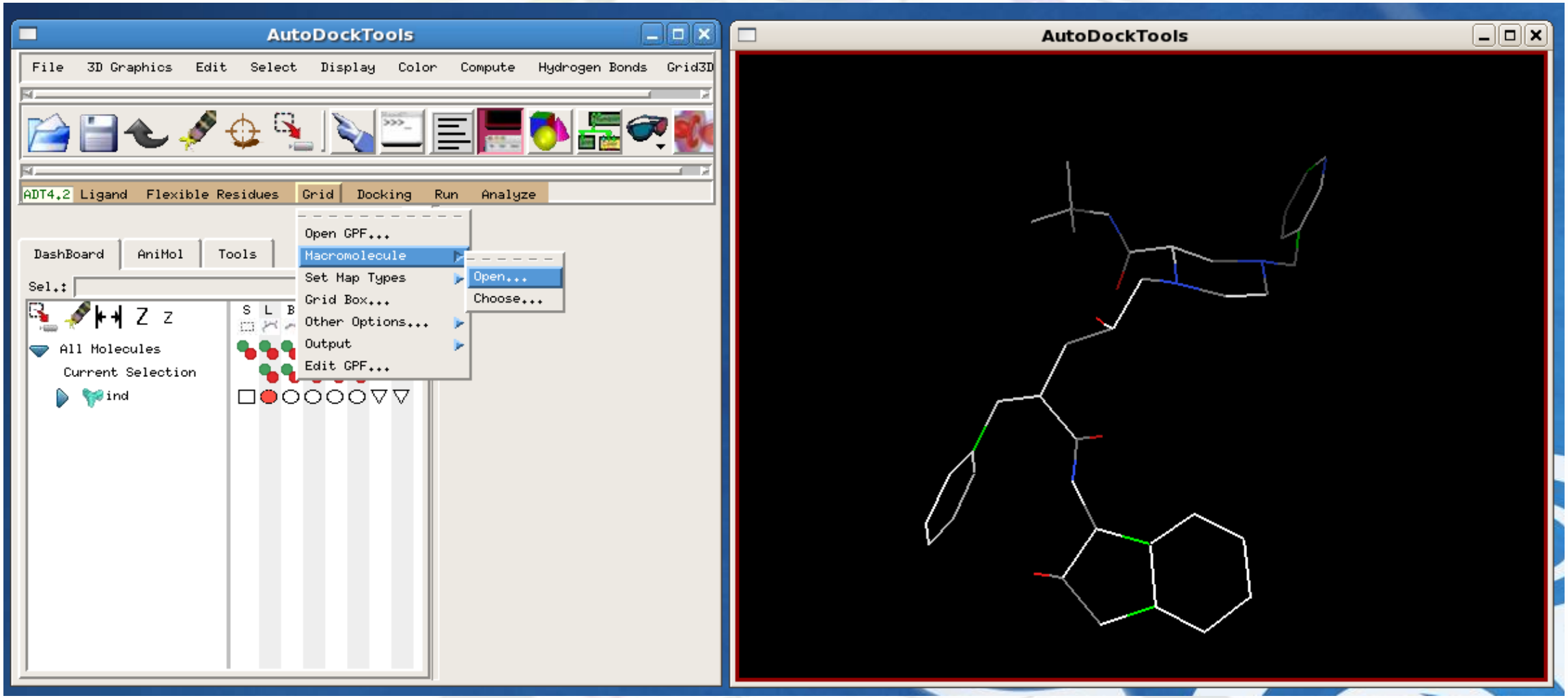
مشخص کردن پیوندهای قابل چرخش در ساختار لیگاند.

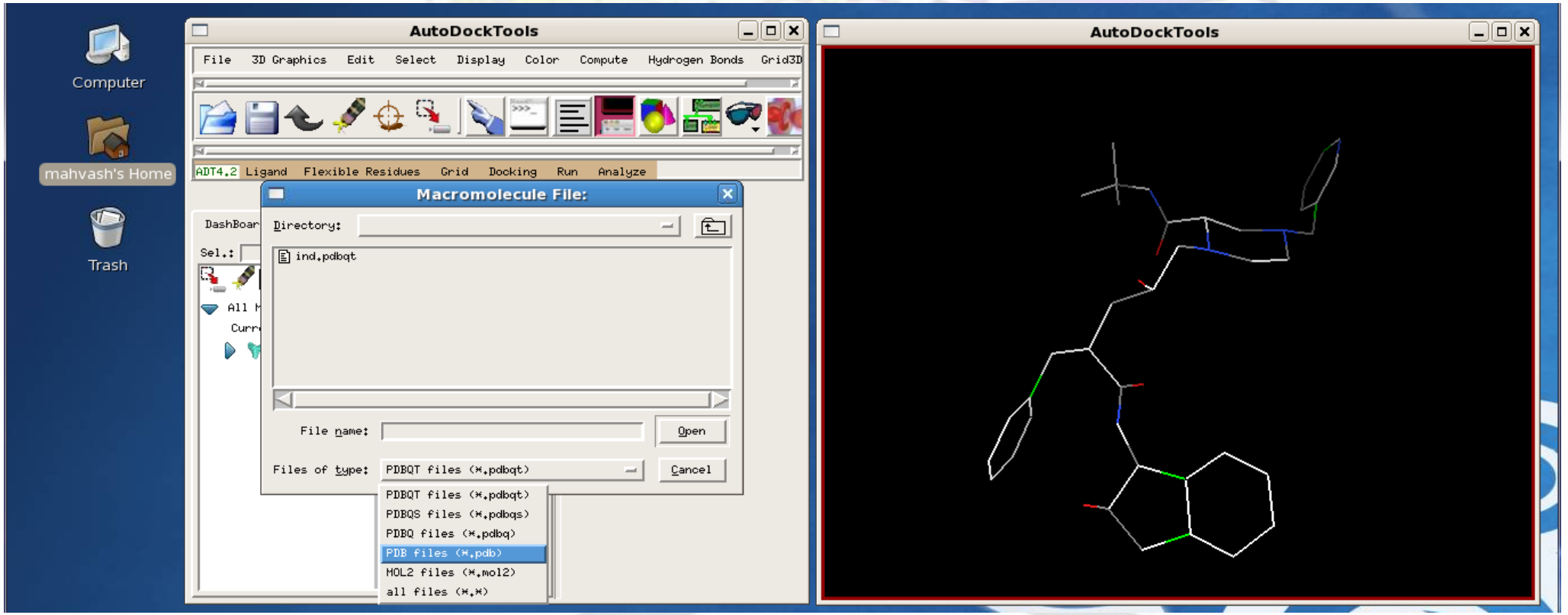
Ligand-->Torsion Tree-->Choose Torsions

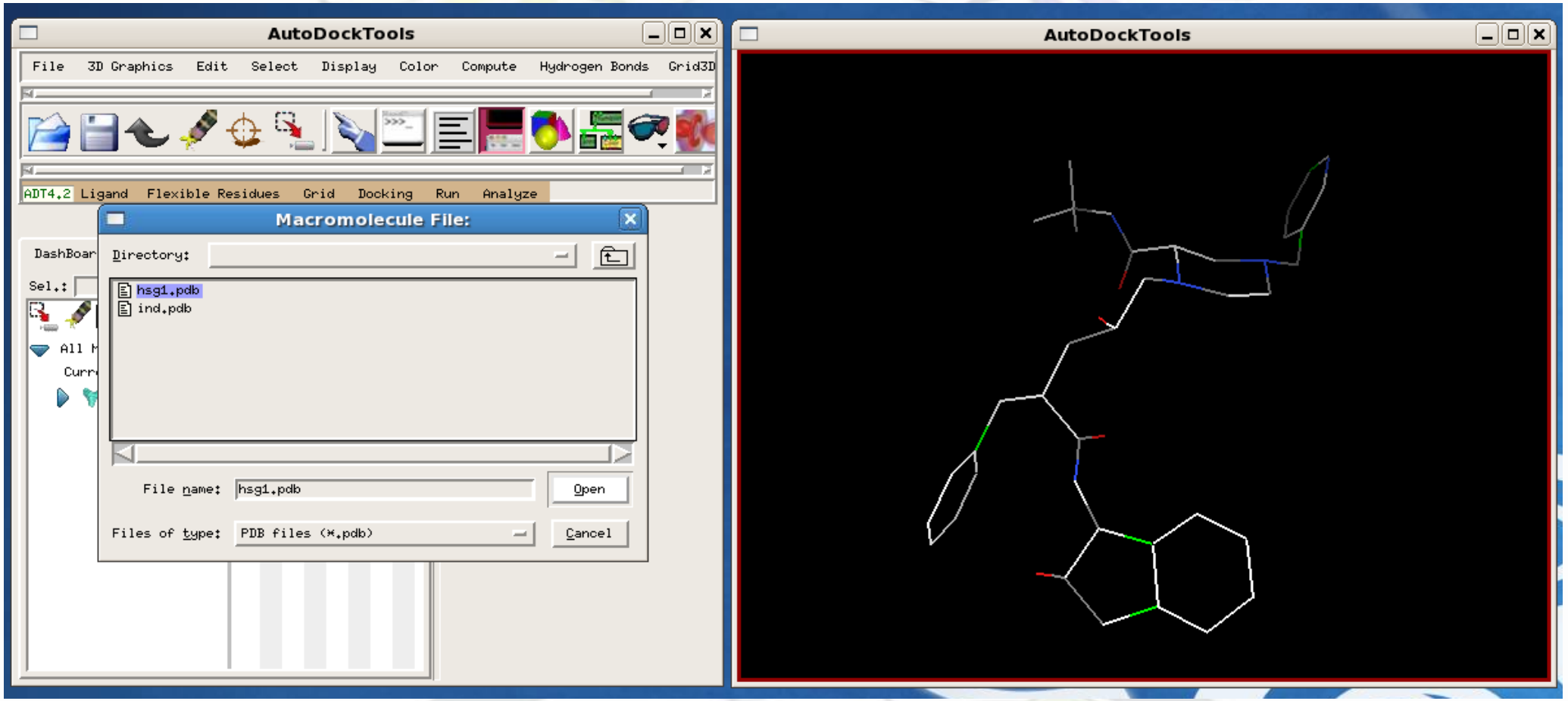
پیوندهای قابل چرخش به رنگ سبز به تعداد ۱۲ عدد مشخص می‌شود.حداکثر ۳۲ تا پیوند قابل چرخش برای داگینگ در این نرم افزار قابل قبول است. چنانچه قصد تغییر در نوع وتعداد پیوندهای قابل چرخش دارید می توان آن را با کلیک روی پنجره های باز شده انجام داد در غیر این صورت روی dismiss در پنجره باز شده کلیک کنید.

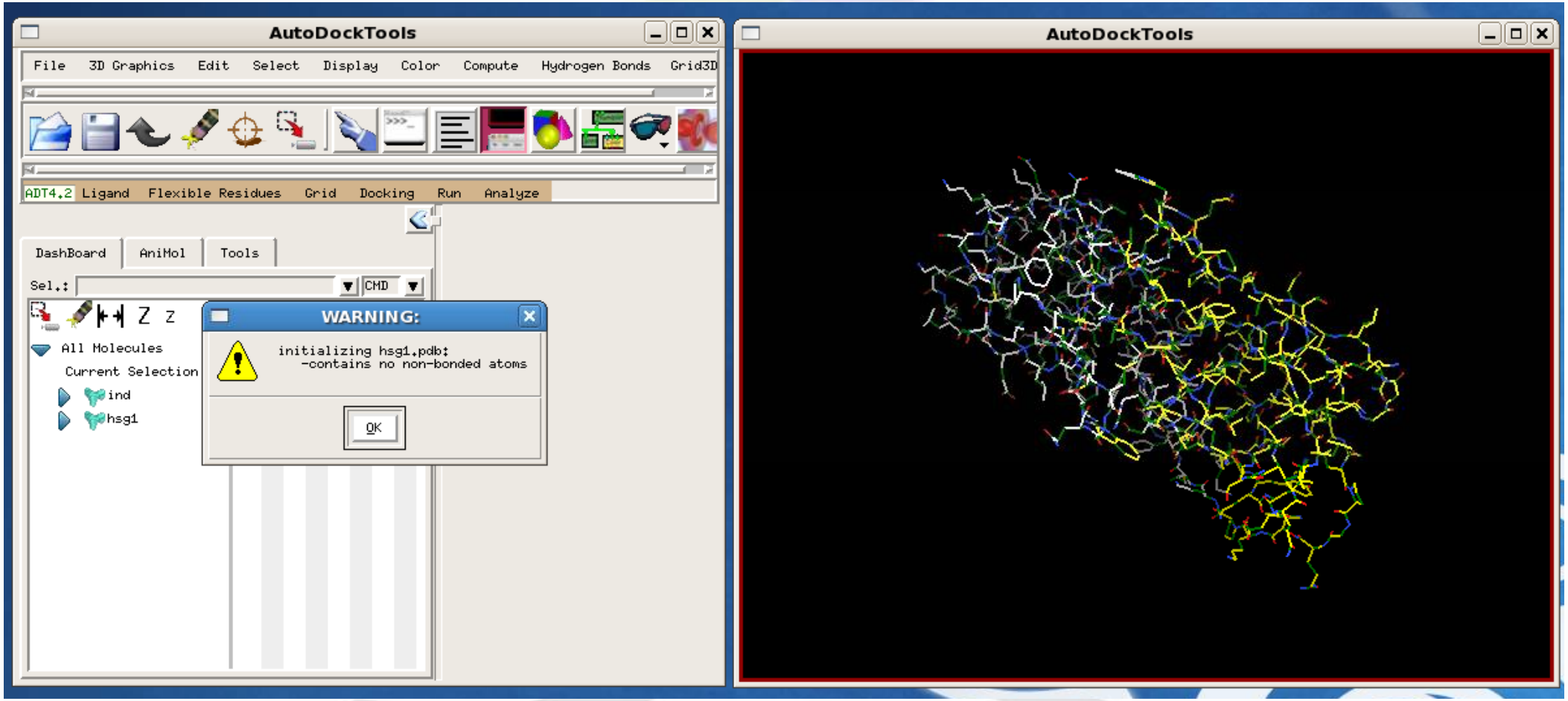
Ligand-->Torsion Tree-->set the number of Torsion

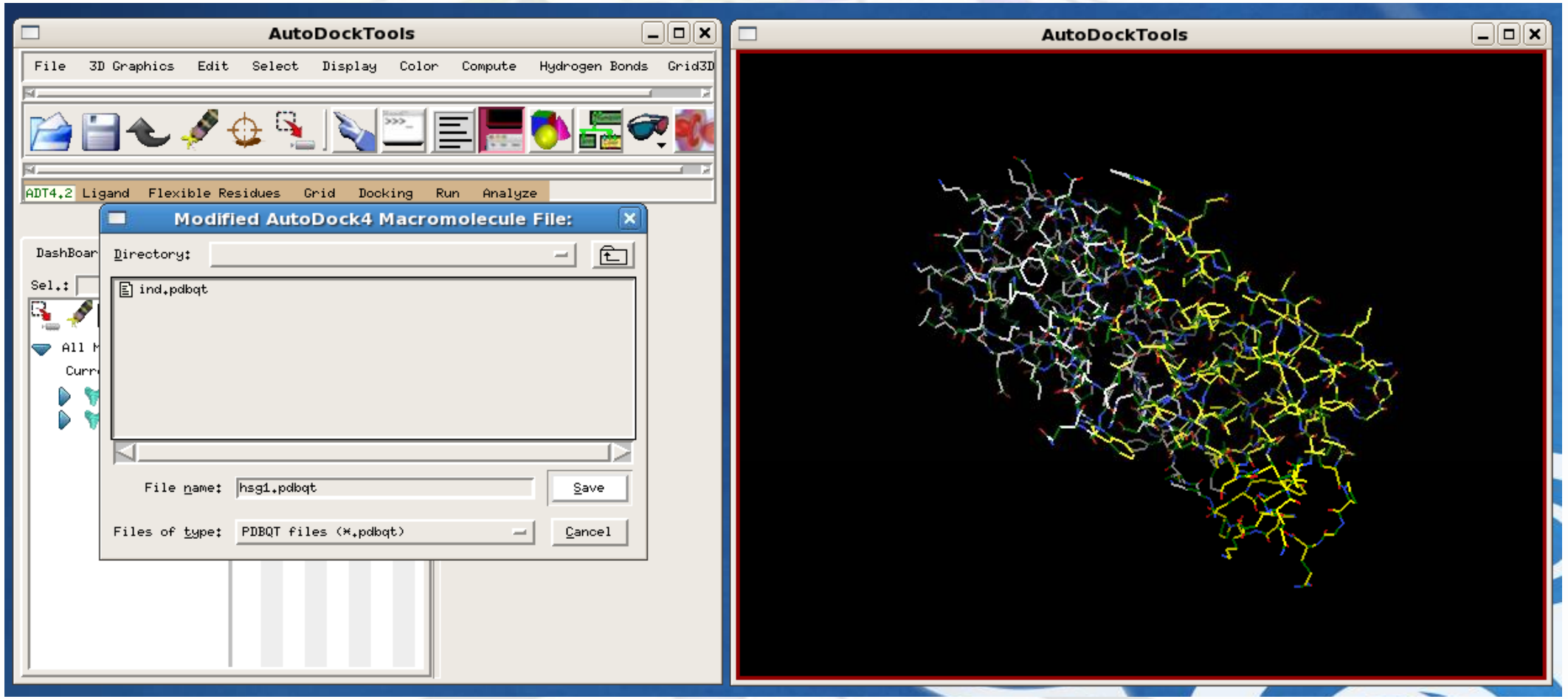
Dismiss


AutoDockTools
File 3D Graphics Edit Select Display Color Compute Hydrogen Bonds Grid3D
ADT4.2 Ligand Flexible Residues Grid Docking Run Analyze
Open GPF...
Macromolecule
Set Map Types
Grid Box...
Other Options...
Output
Edit GPF...
Open...
Choose...
DashBoard AniMol Tools
Sel.:
All Molecules
Current Selection
ind
AutoDockTools


Computer
mahvash's Home
Trash
AutoDockTools
File 3D Graphics Edit Select Display Color Compute Hydrogen Bonds Grid3D
ADT4.2 Ligand Flexible Residues Grid Docking Run Analyze
Macromolecule File:
Directory:
ind.pdbqt
File name:
Open
Files of type:
PDBQT files (*.pdbqt)
Cancel
PDBQT files (*.pdbqt)
PDBQS files (*.pdbqs)
PDBQ files (*.pdbq)
PDB files (*.pdb)
MOL2 files (*.mol2)
all files (*.*)
AutoDockTools


AutoDockTools
File 3D Graphics Edit Select Display Color Compute Hydrogen Bonds Grid3D
ADT4.2 Ligand Flexible Residues Grid Docking Run Analyze
Macromolecule File:
Directory:
hsg1.pdb
ind.pdb
File name: hsg1.pdb
Open
Files of type: PDB files (*.pdb)
Cancel
AutoDockTools


AutoDockTools
File 3D Graphics Edit Select Display Color Compute Hydrogen Bonds Grid3D
ADT4.2 Ligand Flexible Residues Grid Docking Run Analyze
DashBoard AniMol Tools
Sel.: CMD
All Molecules
Current Selection
ind
hsg1
WARNING:
initializing hsg1.pdb:
-contains no non-bonded atoms
OK
AutoDockTools


AutoDockTools
File 3D Graphics Edit Select Display Color Compute Hydrogen Bonds Grid3D
ADT4.2 Ligand Flexible Residues Grid Docking Run Analyze
Modified AutoDock4 Macromolecule File:
Directory:
ind.pdbqt
File name: hsg1.pdbqt
Save
Files of type: PDBQT files (*.pdbqt)
Cancel
AutoDockTools

تعیین grid box برای مشخص کردن ناحیه مورد نظر برای انجام داکینگ لیگاند روی گیرنده

برای تعیین **grid box** باید از قبل اطلاعاتی راجب به محل احتمالی اتصال لیگاند روی گیرنده داشته باشیم و بر طبق آن اندازه و مرکز box را برای انجام داکینگ مشخص کنیم .

برای تعیین **grid box** ابتدا باید فایل گیرنده به فرمت PDBQT تبدیل گردد برای این کار کافی است فایل PDB گیرنده را باز کرده سپس روی OK در پنجره گزارش باز شده کلیک کنید تا فایل گیرنده با فرمت PDBQT ذخیره شود.

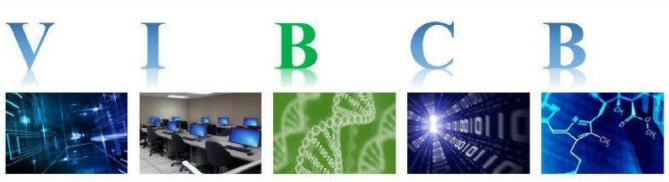
Grid-->macromolecule-->Open

Change files of type to ….all file: (*)

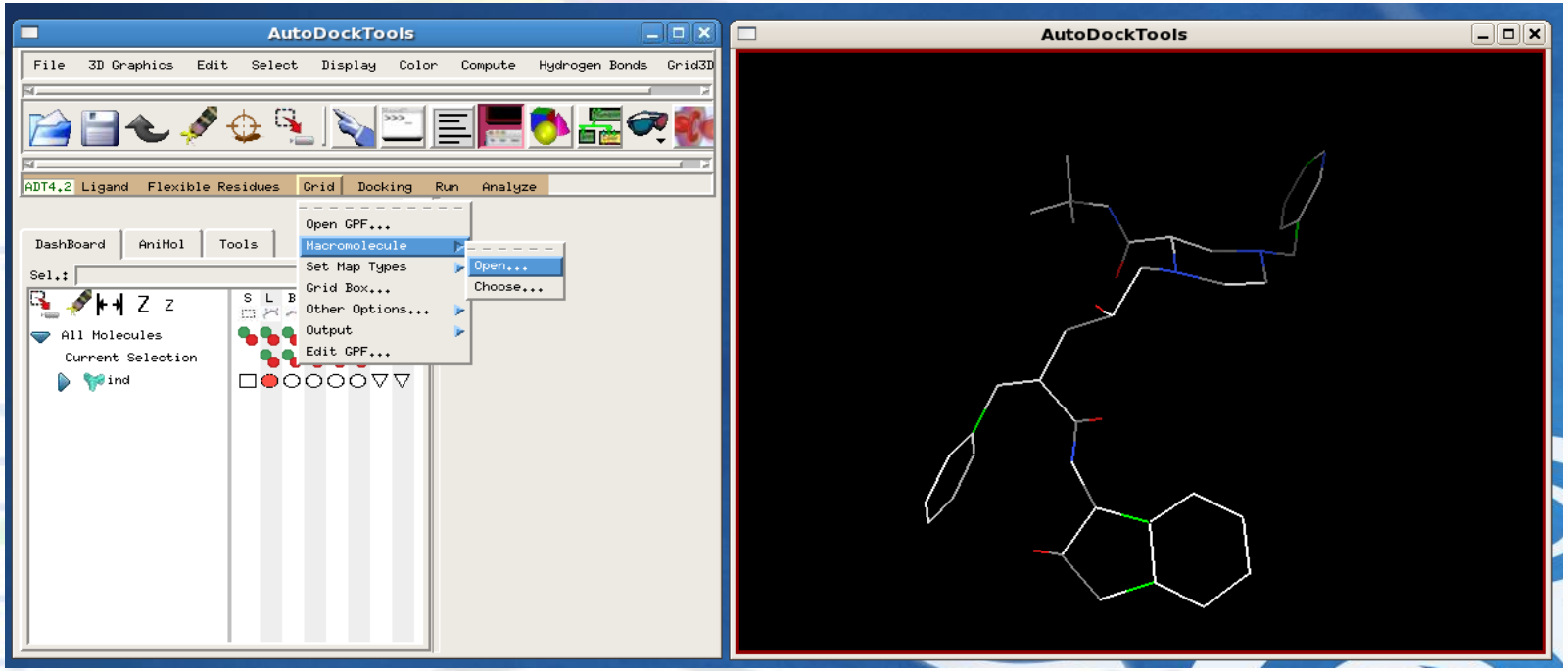
hsg1.pdb

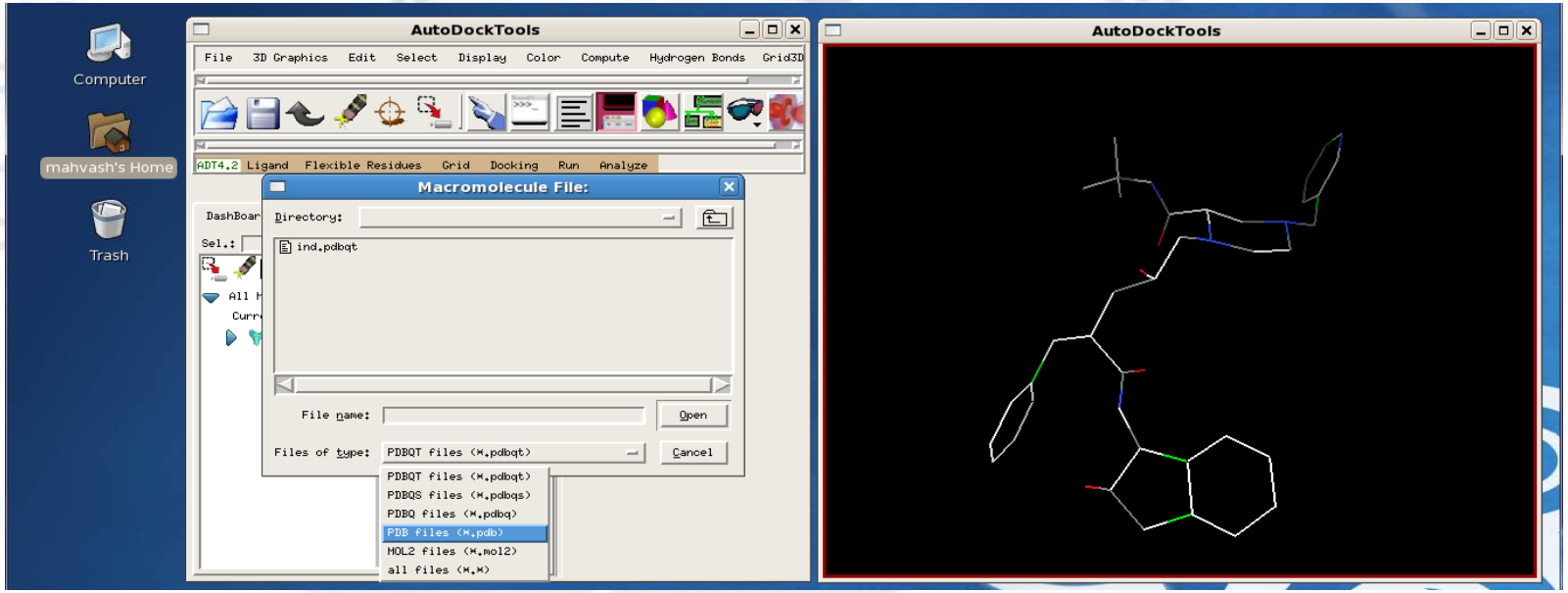
Type file name as: hsg1.pdbqt

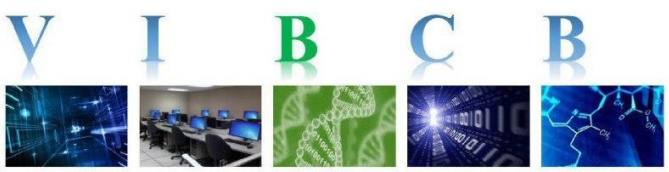
Save



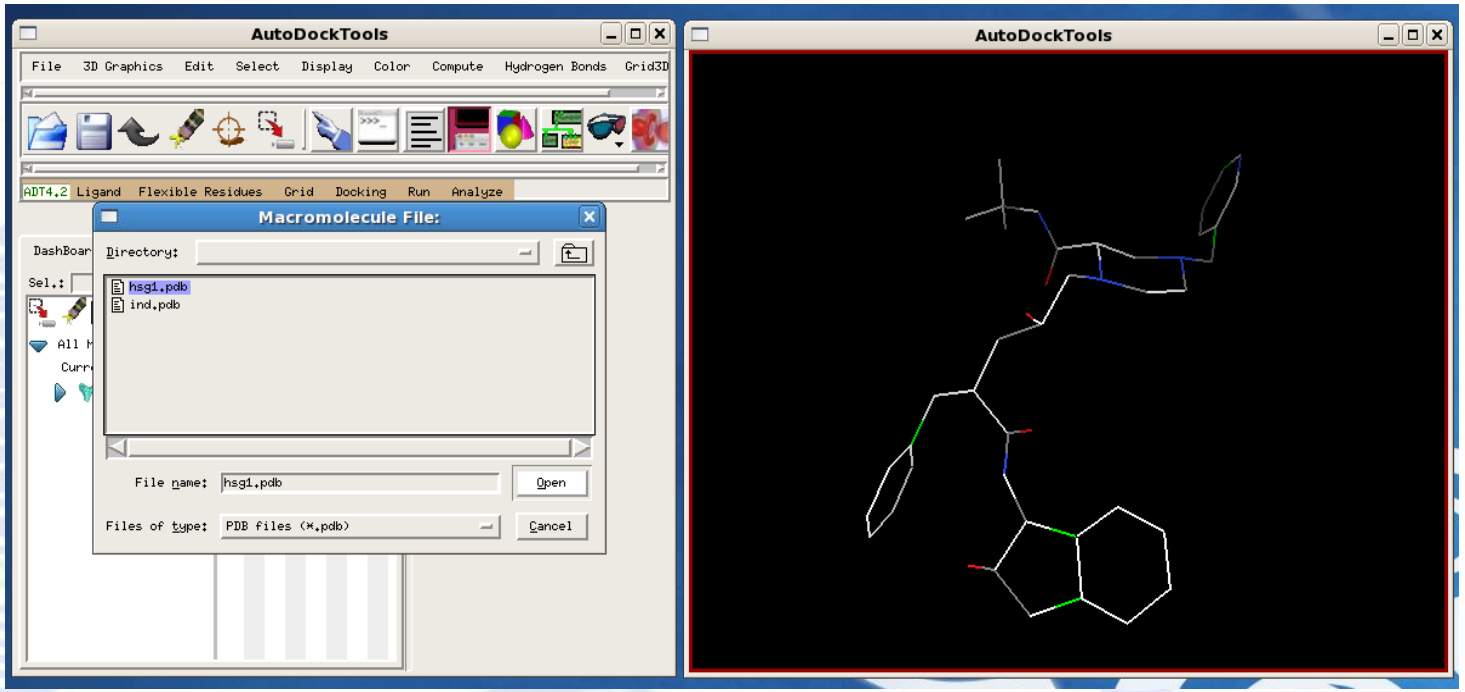
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

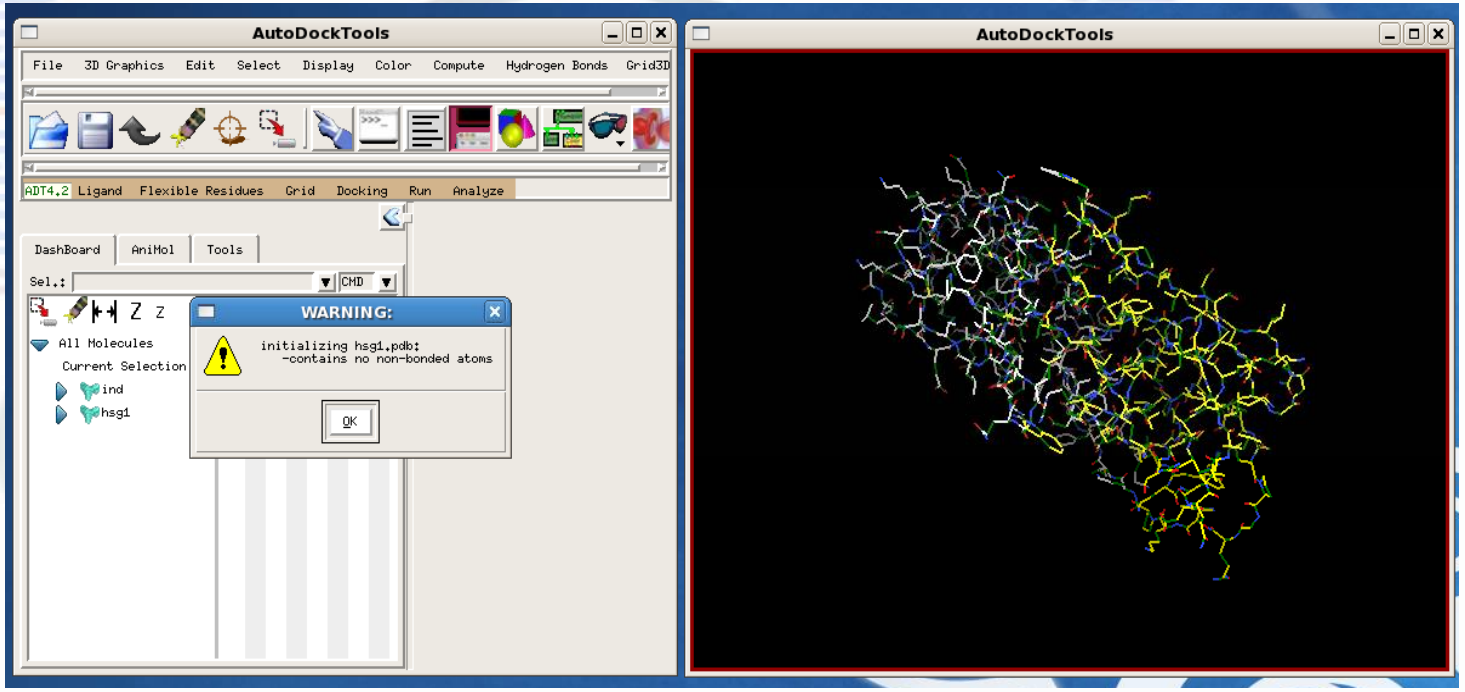


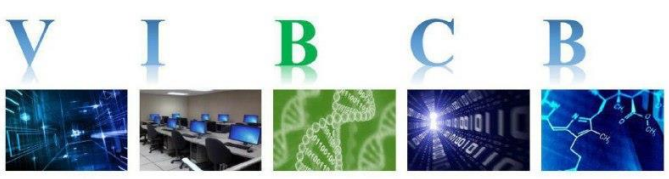




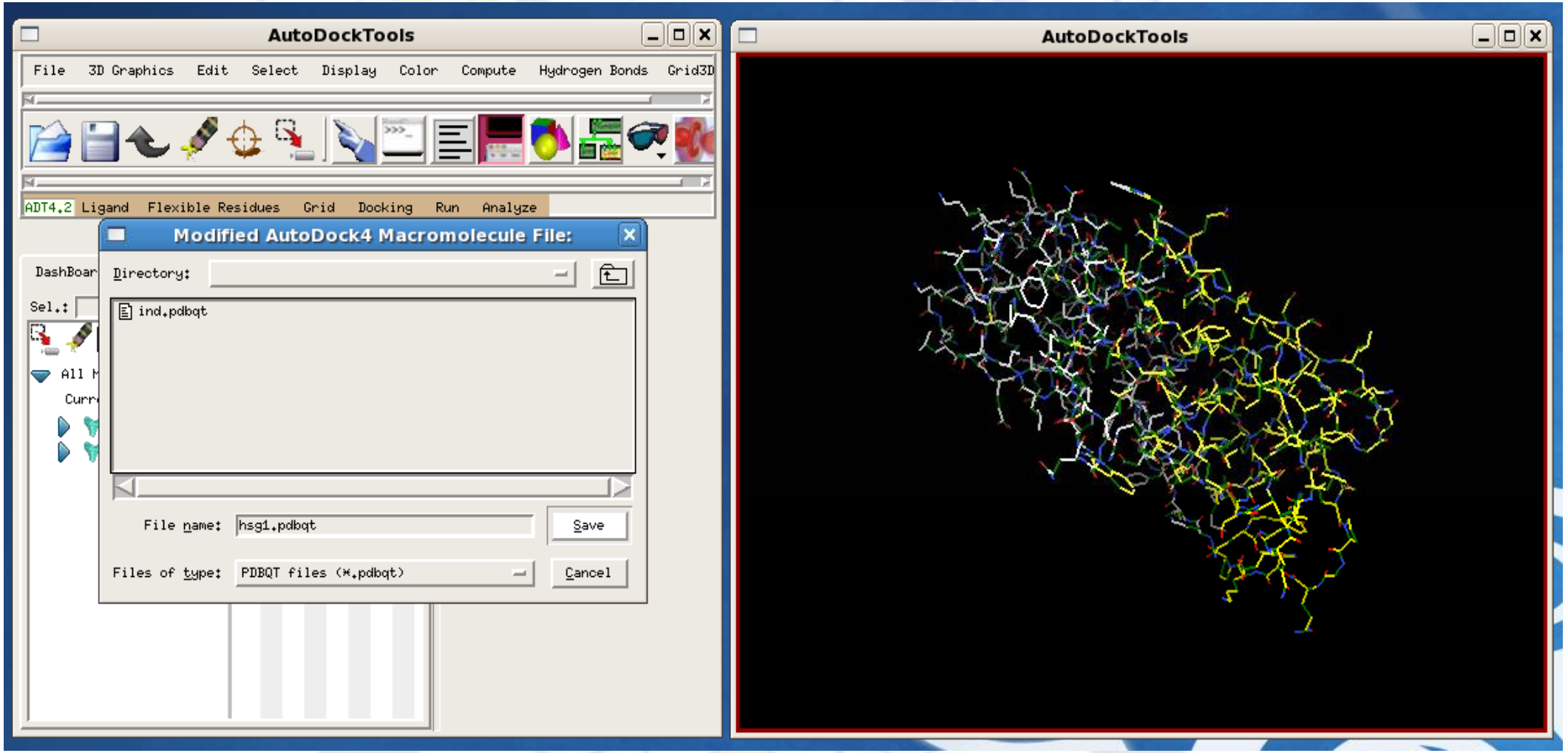
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

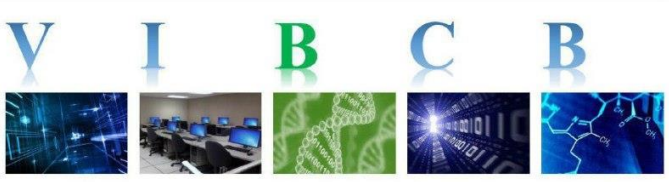






Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir



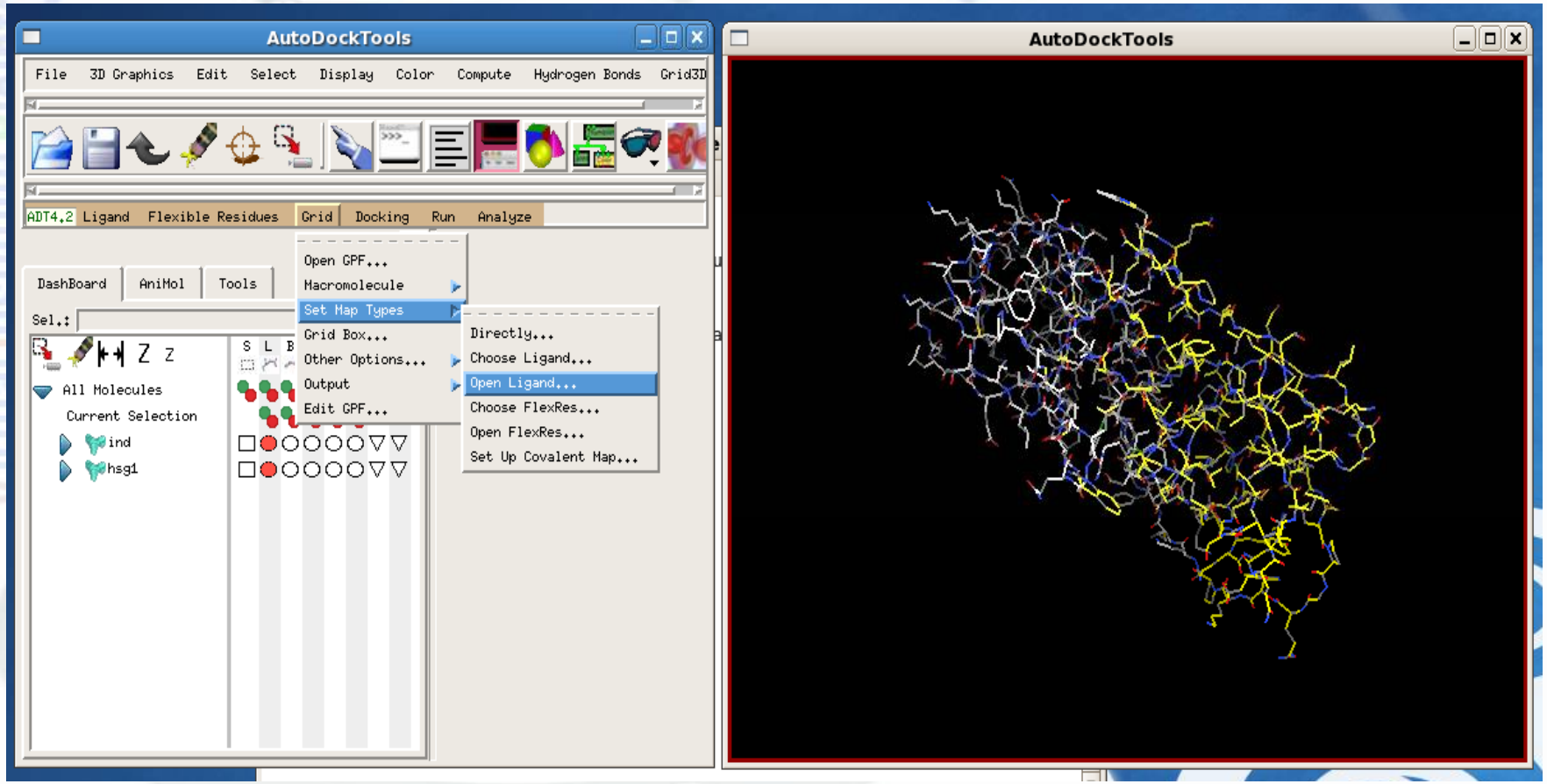


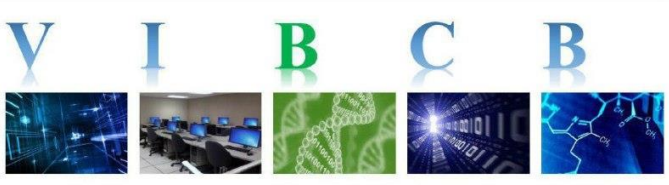
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

در مرحله بعدی فایل لیگاند با فرمت PDBQT را که از قبل ساخته ایم باز می کنیم

Grid-->Set Map Types-->Open Ligand

ind.pdbqt





Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

حالا مختصات box که قرار است داکینگ لیگاند با گیرنده درآن انجام بگیرد را مشخص می کنیم.

اندازه جعبه در سه جهت X,Y,Z تعیین می گردد و برای جعبه نیز یک مرکز مشخص می شود.

چنانچه از مختصات جایگاه فعال گیرنده اطلاعاتی در دست نباشد می توان box را تا حد ممکن بزرگ در نظر گرفت.

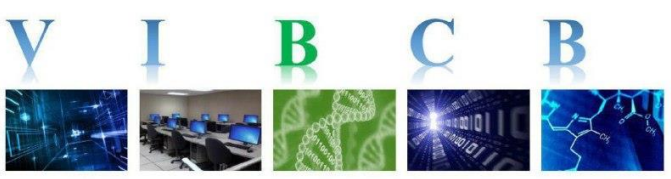
برای این فایل آموزشی اعداد را طبق مشخصات زیروارد کنید:

Grid-->Grid Box

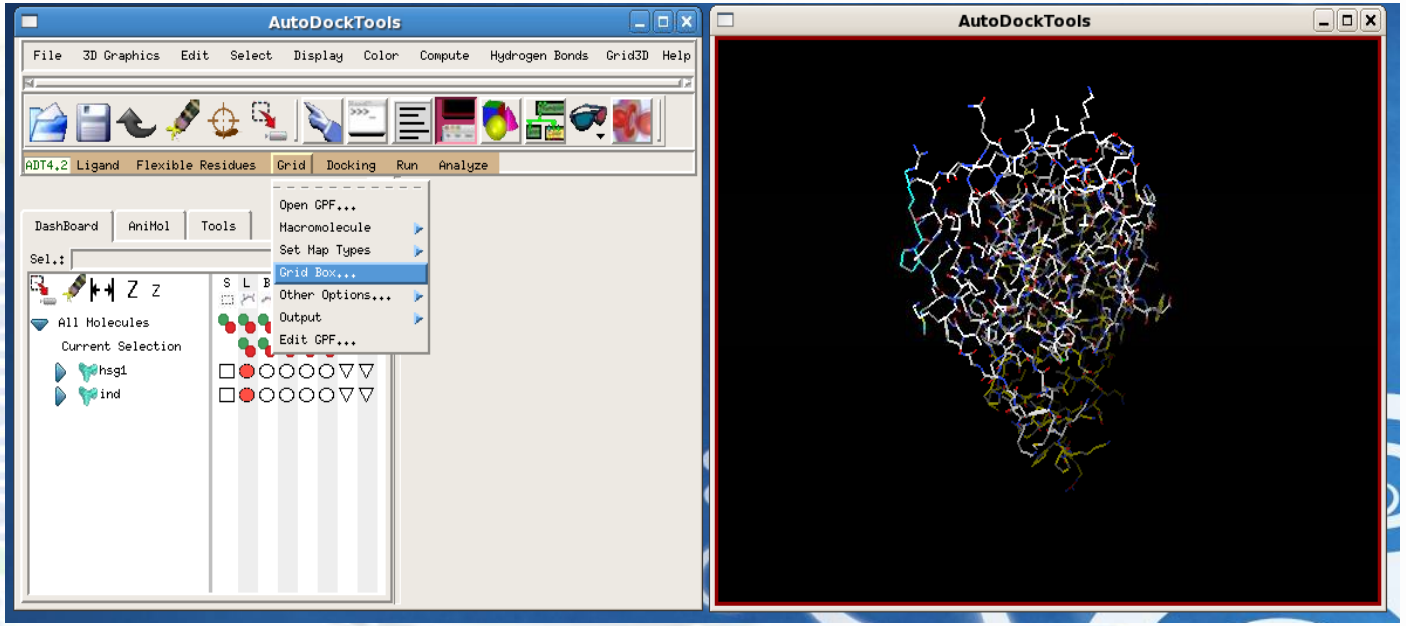
Number of point in X dimension	**60**
Number of point in Y dimension	**60**
Number of point in Z dimension	**60**
X center	**14.203**
Y center	**24.064**
Z center	**5.078**

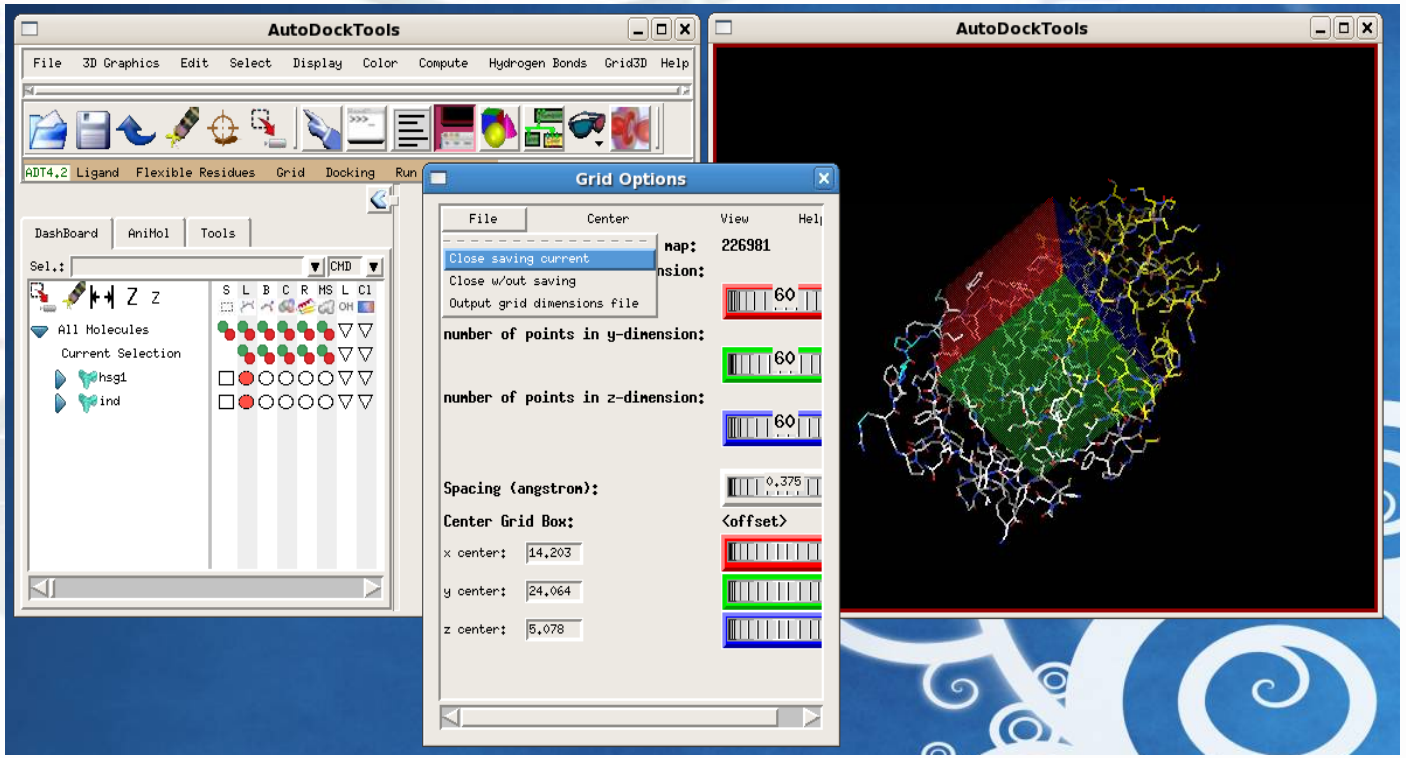
Save it by

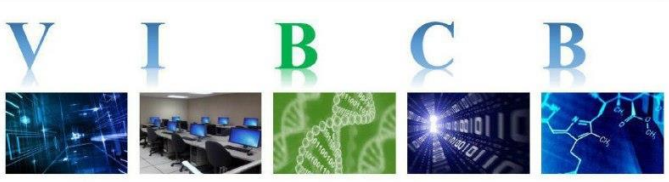
File-->Close and saving current



Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir







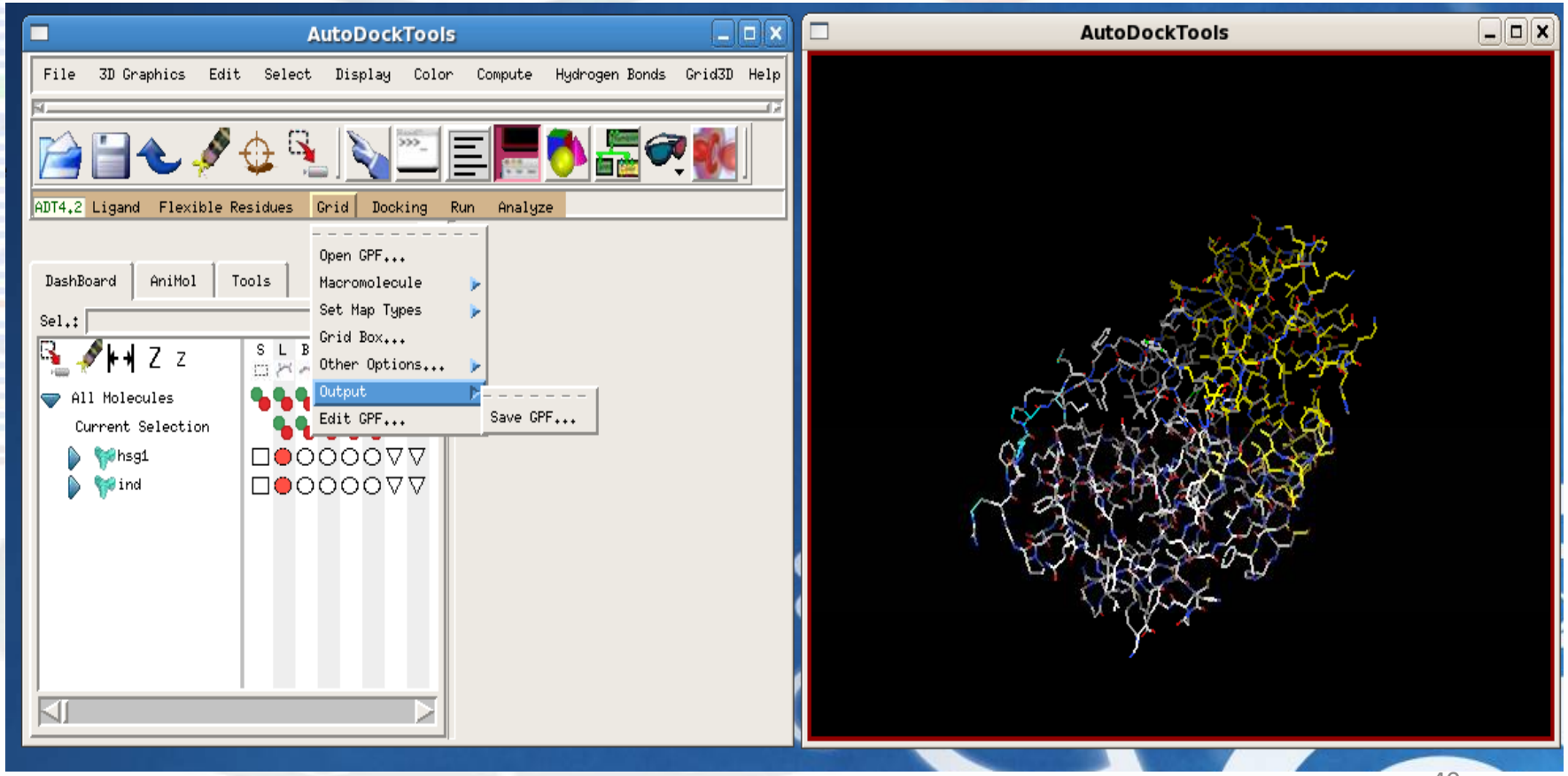
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

حالا مشخصات تعیین شده برای box را در فایلی با فرمت GPF ذخیره می کنیم

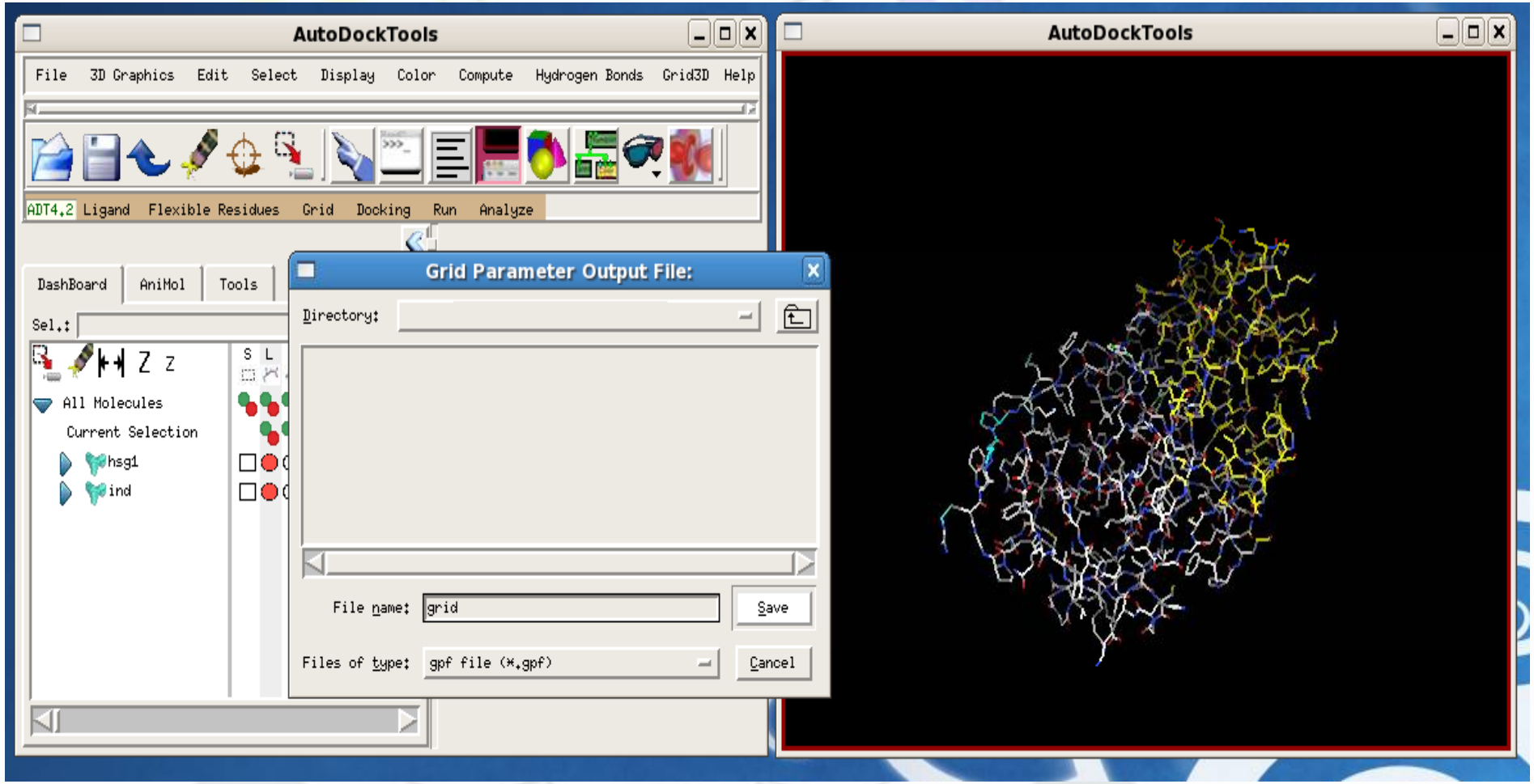
Grid-->Output-->Save GPF

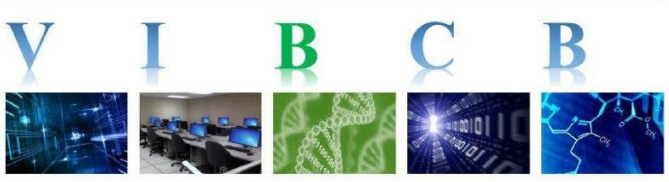
Type file name as: **grid**

Save



Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir





Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

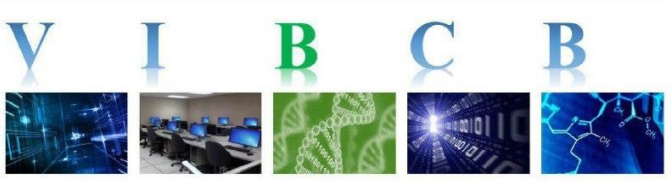
اجرای برنامه اتو گرید

در این مرحله برای ایجاد ساخت شبکه نیاز به برنامه Autogrid داریم .می توان از دو طریق برنامه اتوگرید را اجرا کرد.از طریق graphical و از طریق command. **توصیه می شود از روش دوم استفاده شود**.

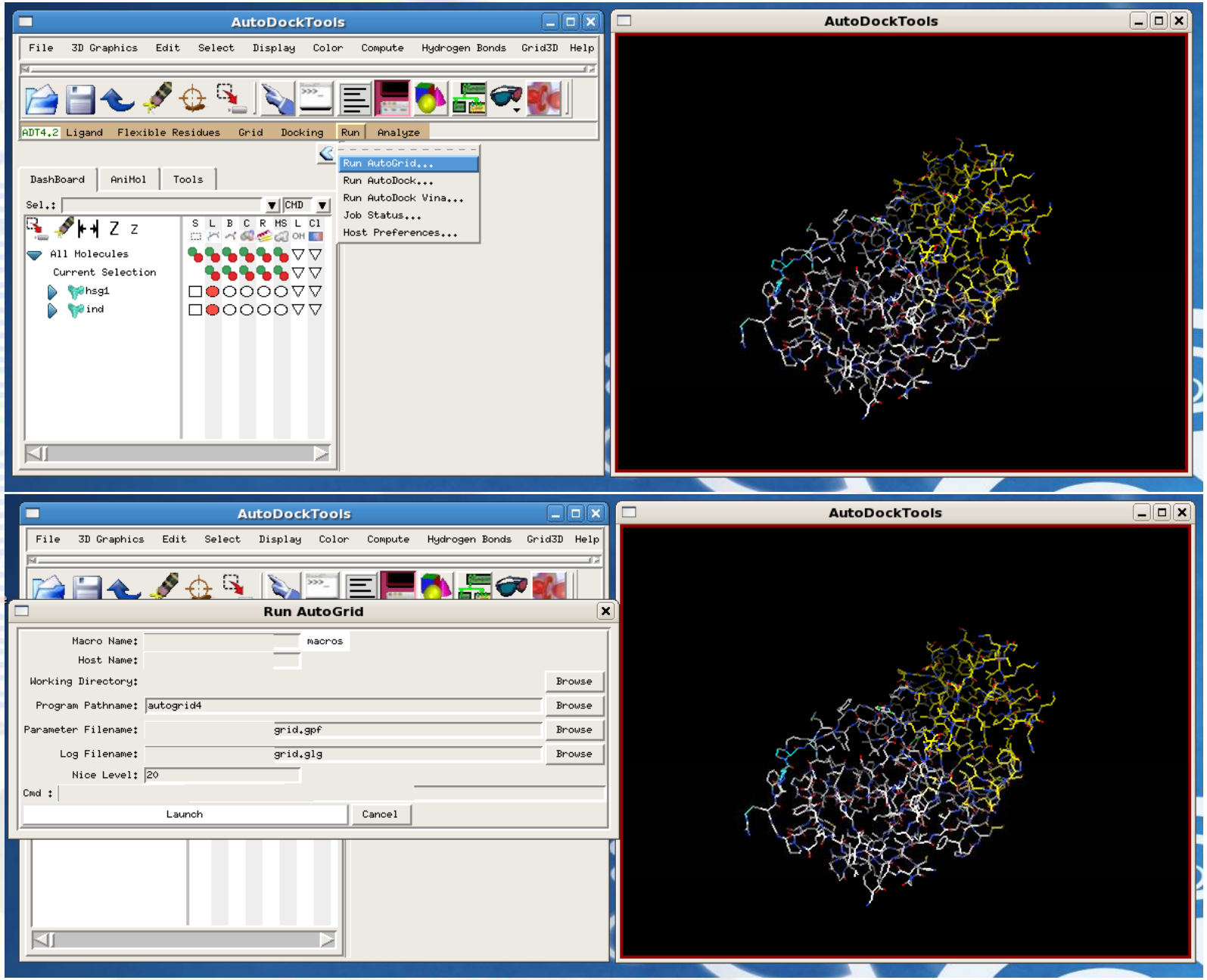
راه اول: از منوی RUN در adt که از قبل باز شده

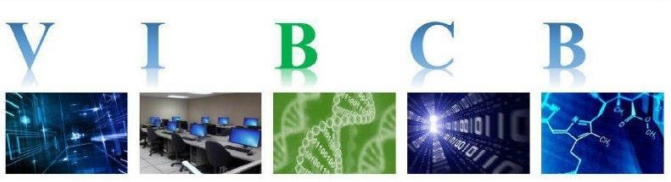
Run -->Run Autogrid

Program path name :
./……/ autogrid 4
Parameter fie name: Browse
grid.gpf
log fie name: Browse
grid.glg
Lunch



Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

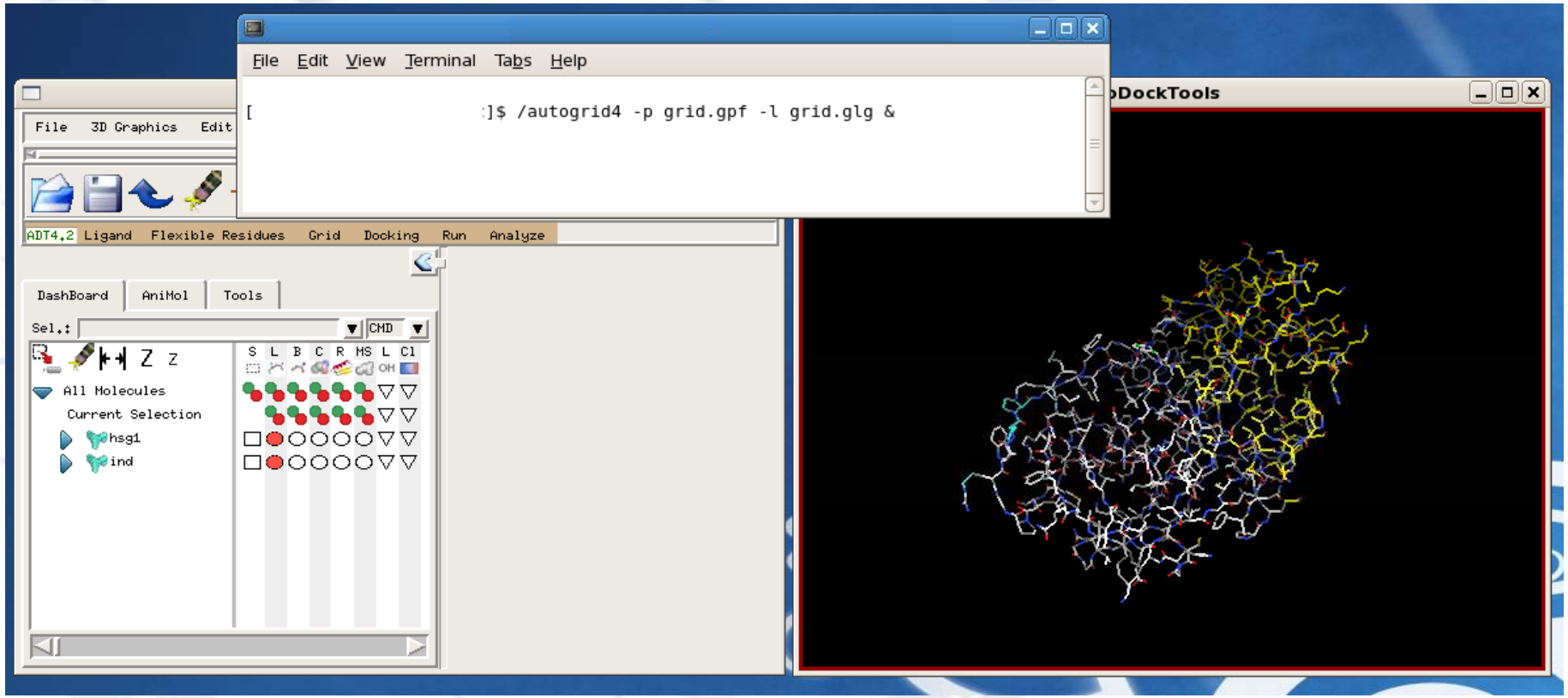


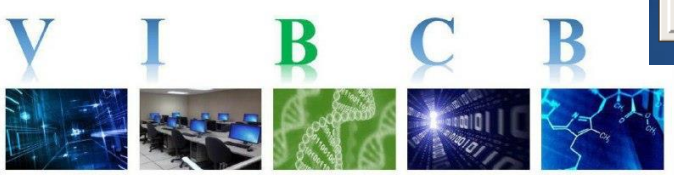


Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

راه دوم: در لینوکس یک Terminalباز کرده و با دستور cd به مسیری که فایل ها در آن قرار دارد بروید و دستور زیر را تایپ کنید

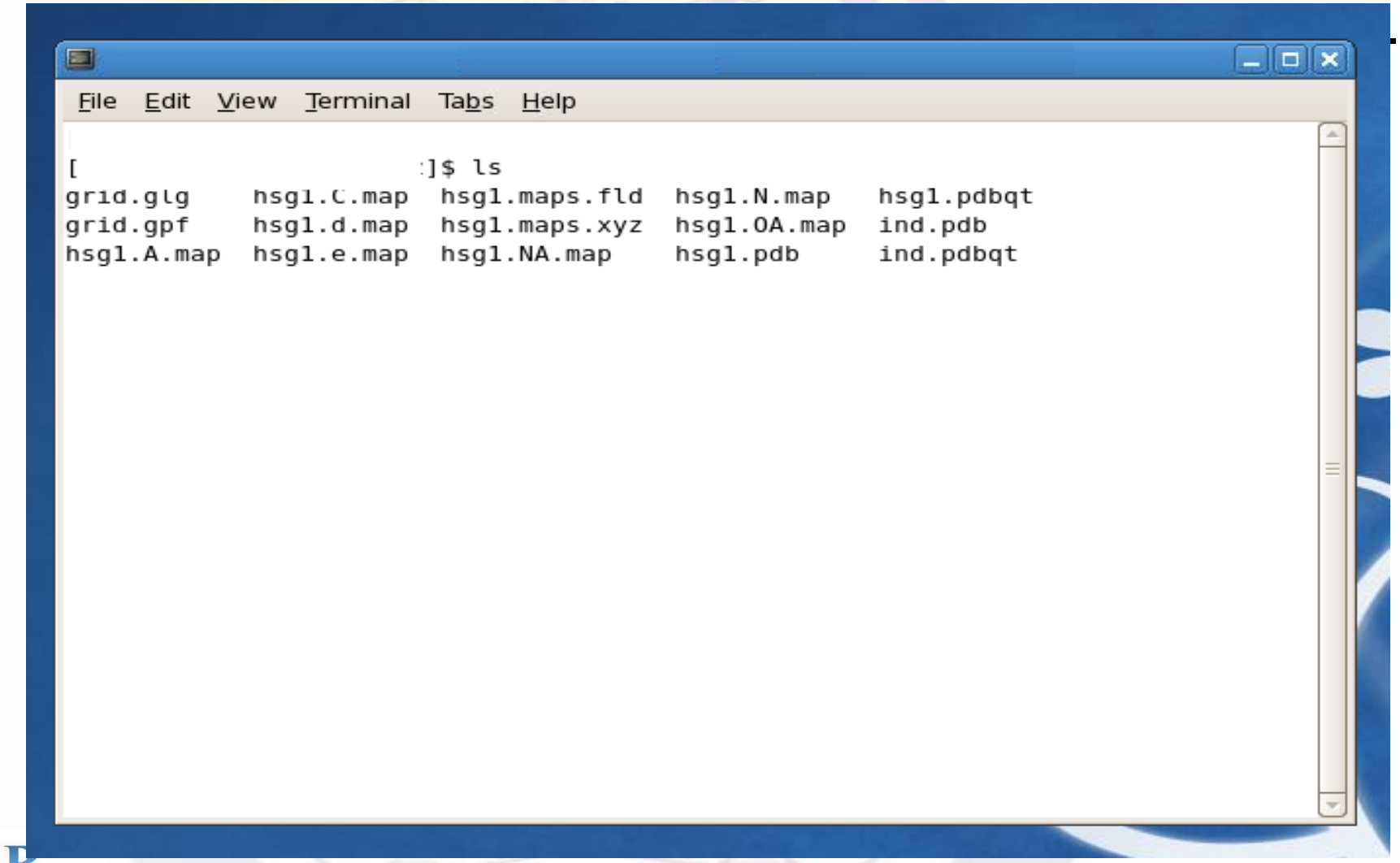
autogrid4 –p grid.gpf –l grid.glg &





Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

پس از اتمام کامل اجرای اتوگرید و چک کردن ساخته شدن فایلهایی با فرمت map، وارد مرحله اصلی داکینگ می شویم .



Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

در ابتدا فایل های گیرنده و لیگاند(هر دو با فرمت PDBQT) را باز می کنیم.در اتوداک فایل گیرنده به عنوان ساختارغیر قابل انعطاف در نظر گرفته می شود اما لیگاند در فرایند داکینگ قابل انعطاف می باشد.

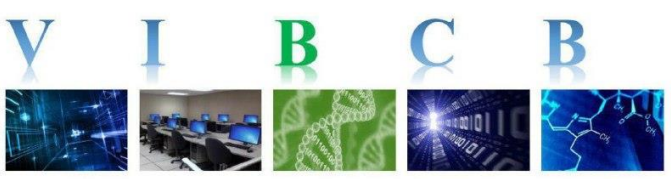
Docking--> macromolecule-->Set Rigid Filename

hsg1.pdbqt

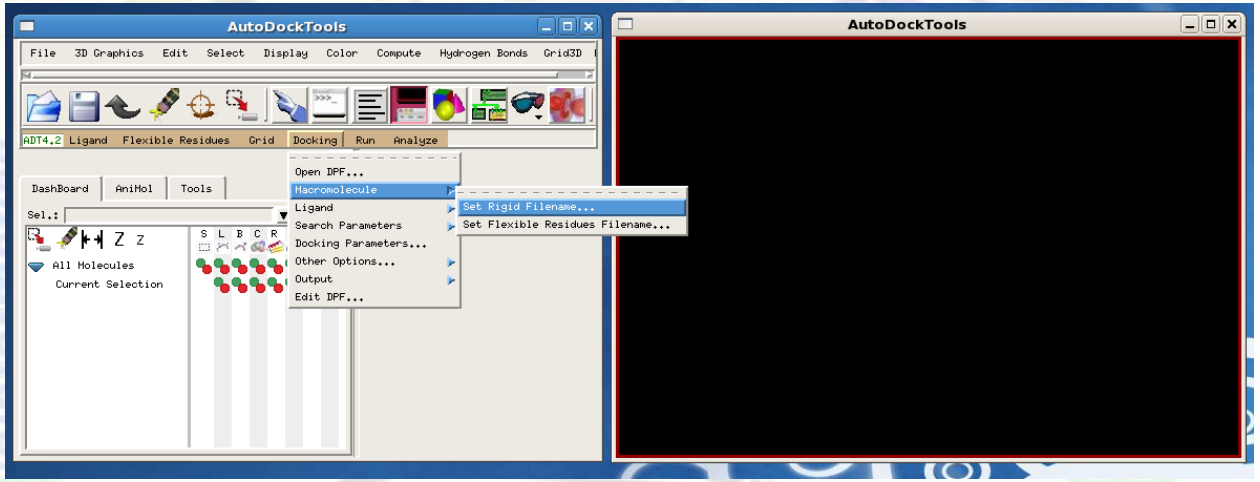
Docking--> Ligand-->Open

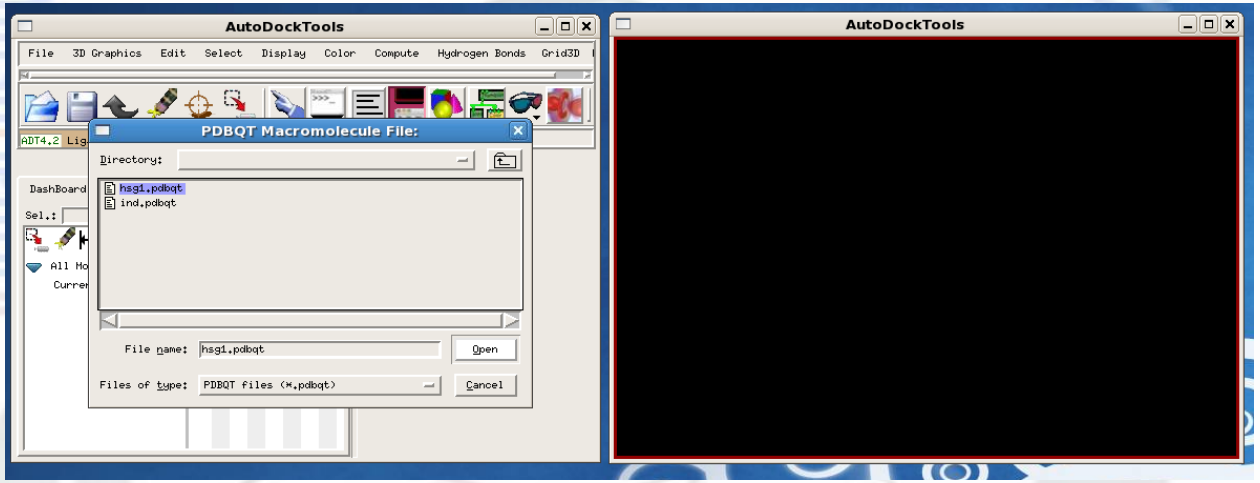
ind.pdbqt

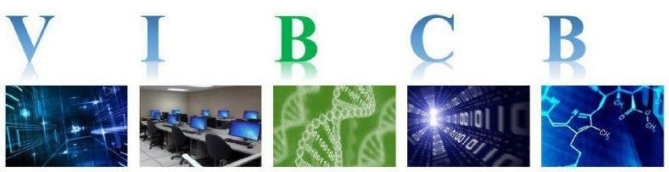
بعد از باز شدن لیگاند روی Accept در پنجره باز شده کلیک کنید



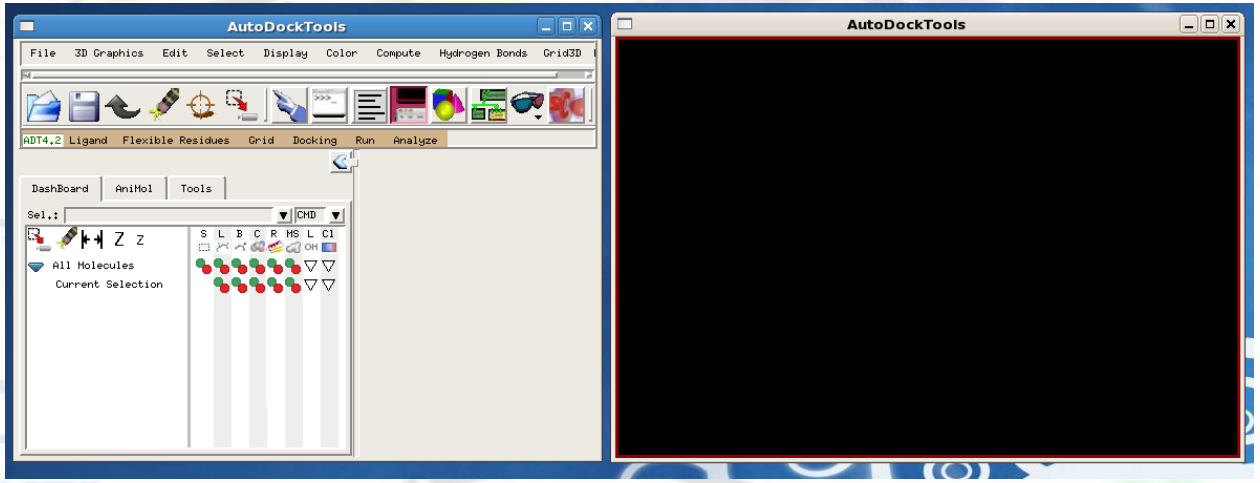
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

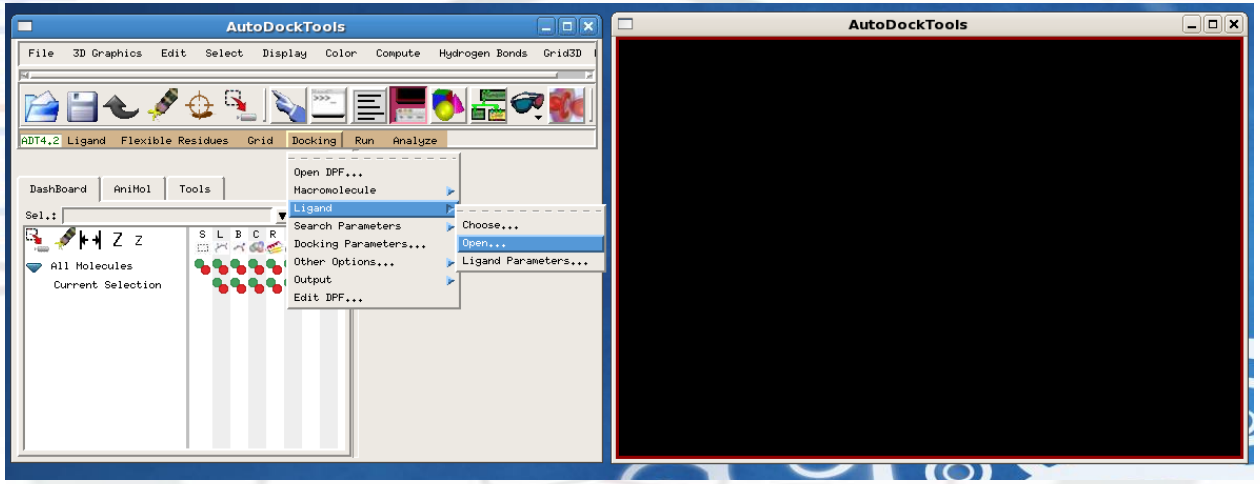


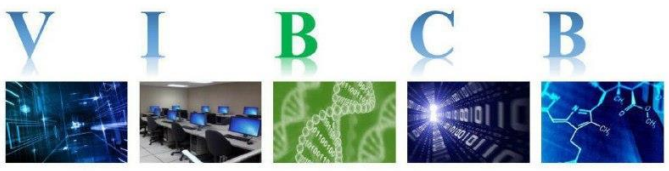




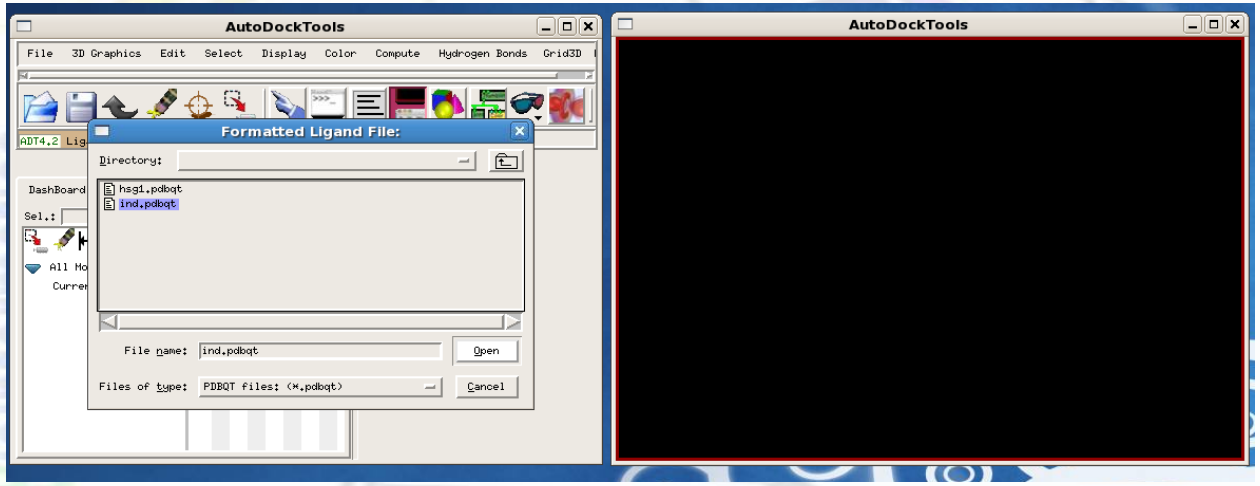
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

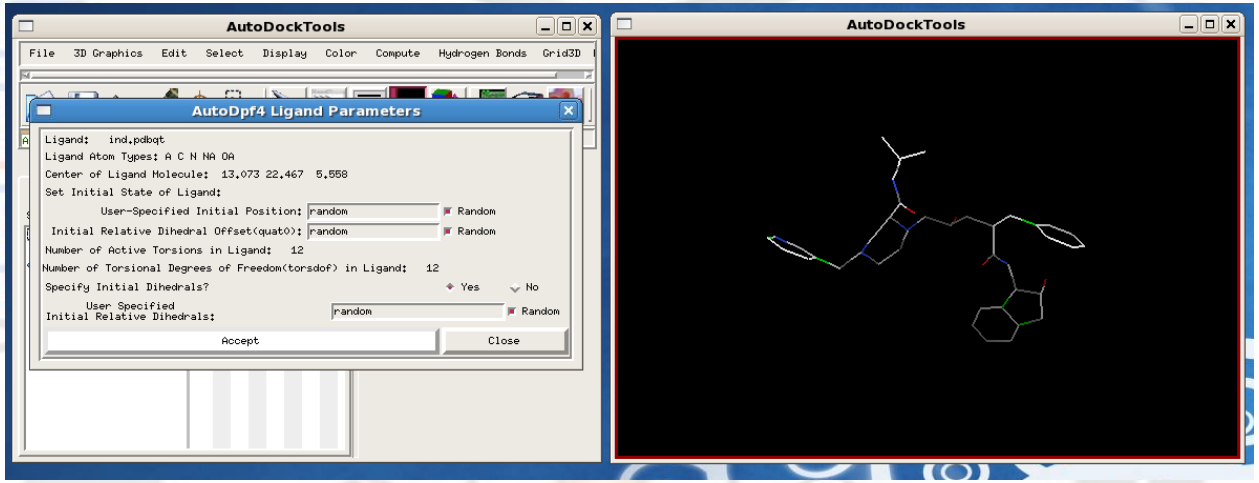


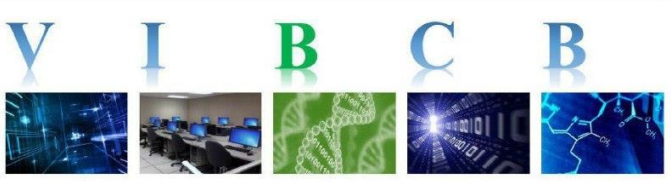




Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir







Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

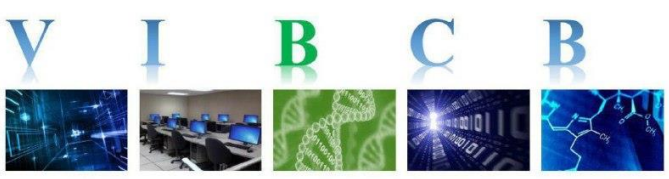
در اینجا می توان از میان الگوریتم های موجود در این نرم افزار (برای جستجوی کانفورماسیون های احتمالی در فرایند داکینگ) یک الگوریتم را انتخاب کرد که ما در این مثال Genetic Algorithms را انتخاب می کنیم. تعداد RUN را در پنجره باز شده را از 10 به 100 تغییر دهید. در واقع این عدد تعداد کانفورماسیون ها که به عنوان نتایج نهایی حاصل می شوند را تعیین میکند و بهتر است کمتر از 100 نباشد.

Docking--> Search Parameters-->Genetic Algorithms

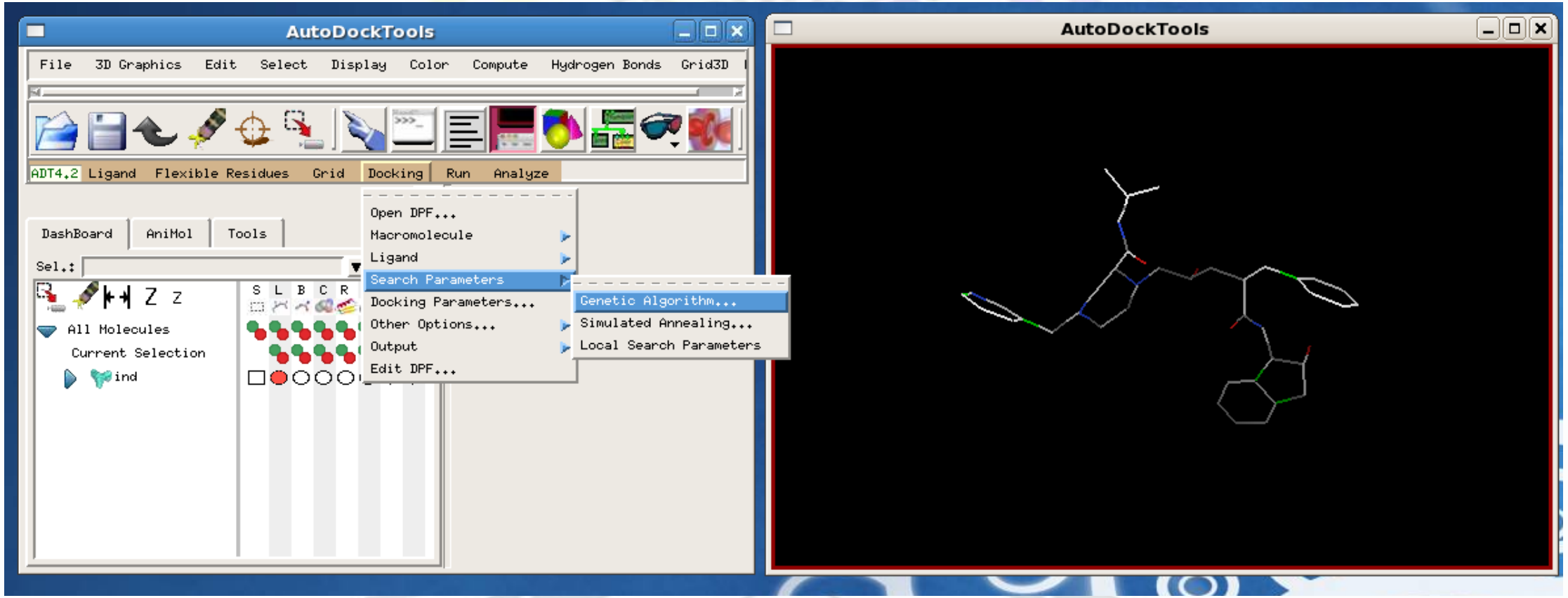
Change number of GA runs from 10 to 100

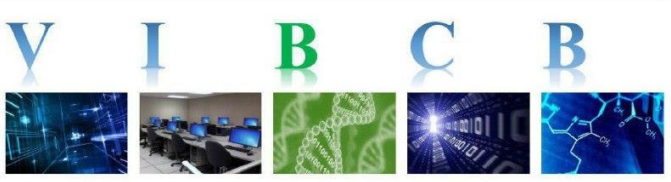
روی Accept در پنجره باز شده کلیک کنید

Accept

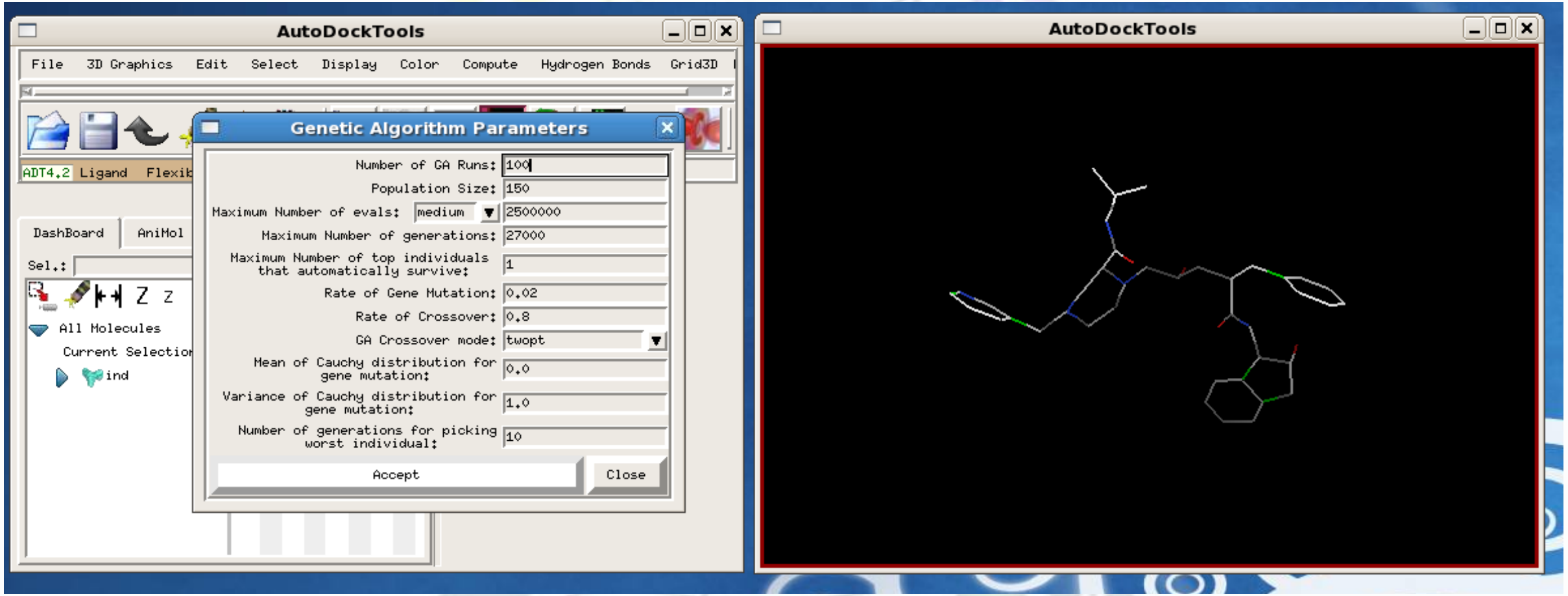


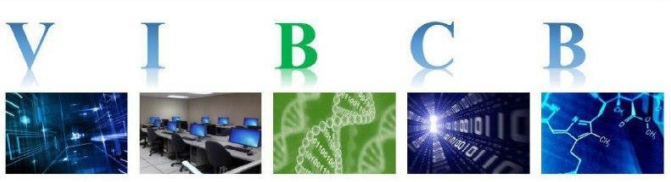
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir





Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

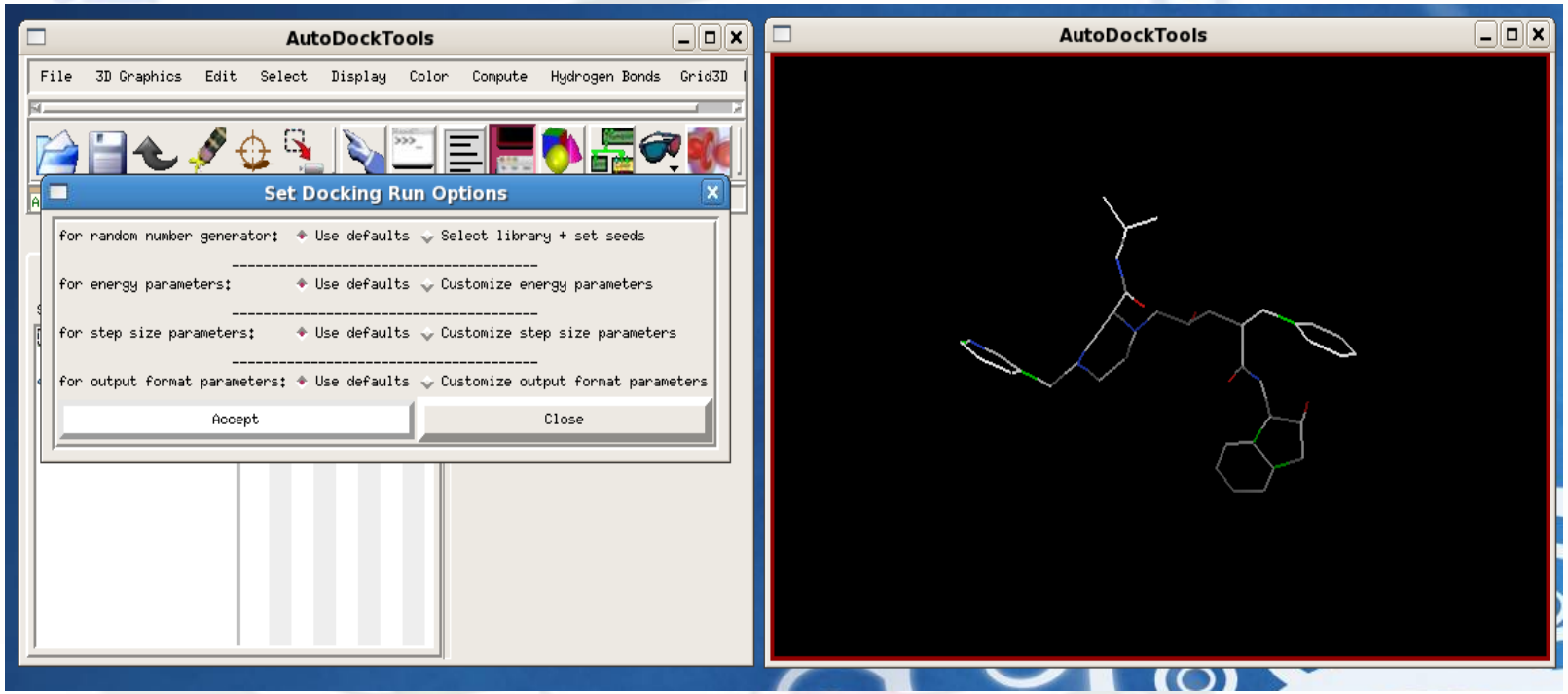




Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

در این مرحله پارامترهای داکینگ را می توان مشخص کرد. چنانچه قصد تغییر پارامترها را ندارید روی Accept کلیک کرده و پیش فرض های پارامترهای داکینگ را بپذیرید.

Docking--> Docking Parameters-->



Accept

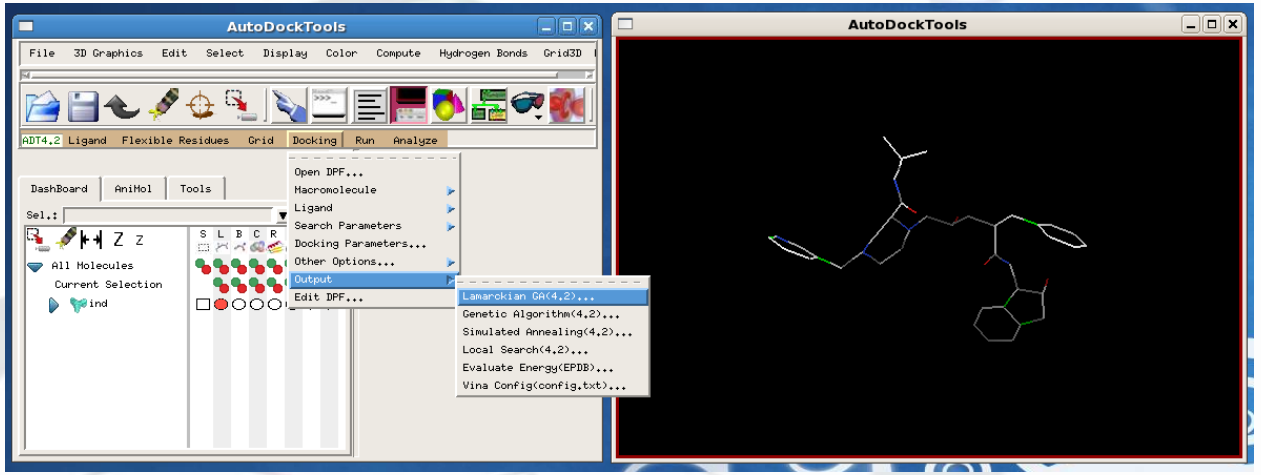
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

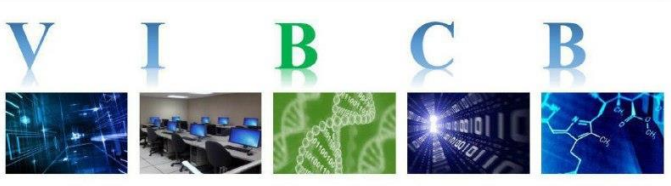
اکنون تمامی مشخصات اماده شده را برای داکینگ در فایلی با فرمت dpf ذخیره می کنیم.

Docking--> Output->LamarckianGA(4.2)

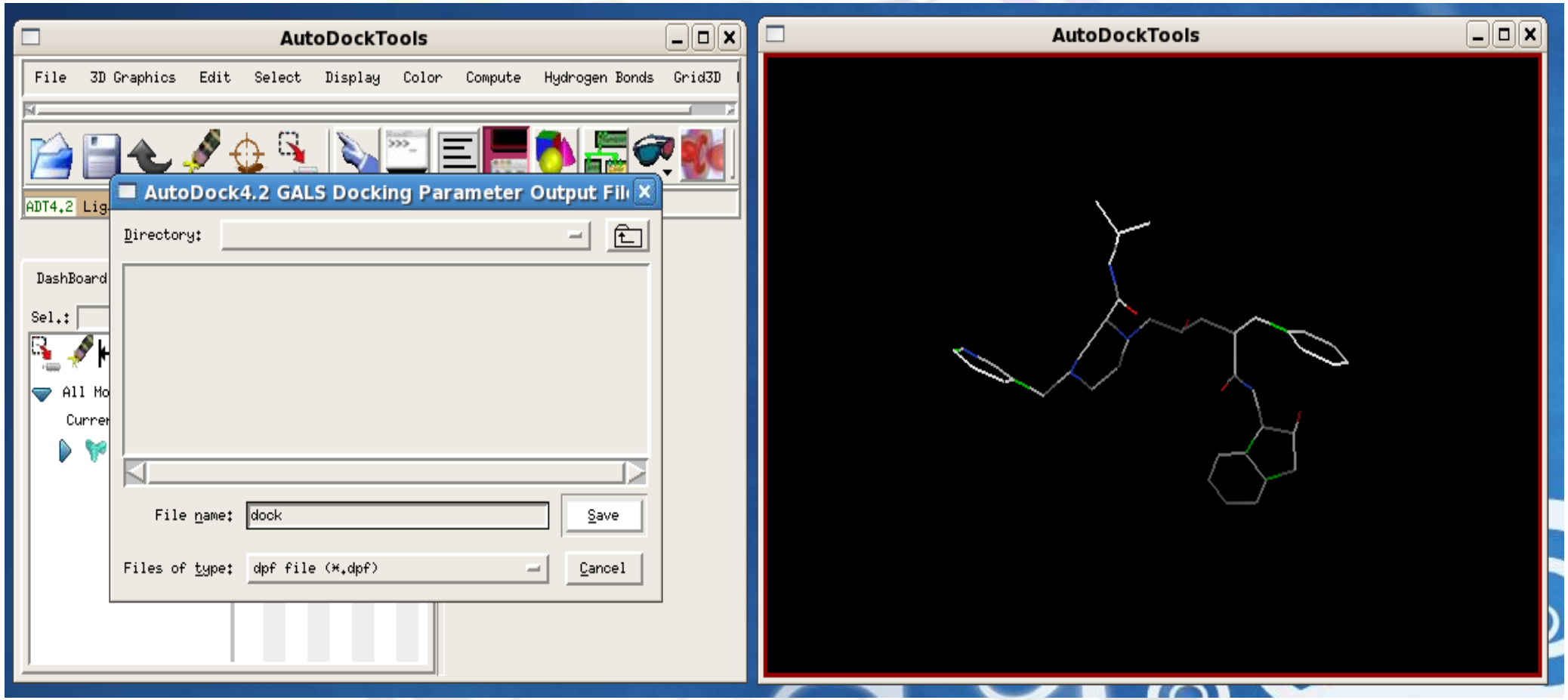
Changed the file name to:

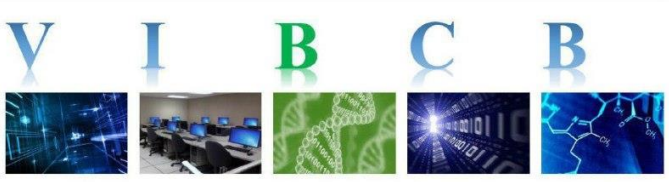
dock.dpf





Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir





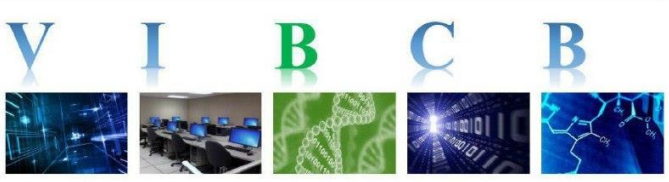
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

در این مرحله نیز می توان از دو طریق برنامه اتوداک را اجرا کرد اول به صورت graphical از منوی RUN و دوم از طریق command که توصیه ما استفاده از راه دوم است.

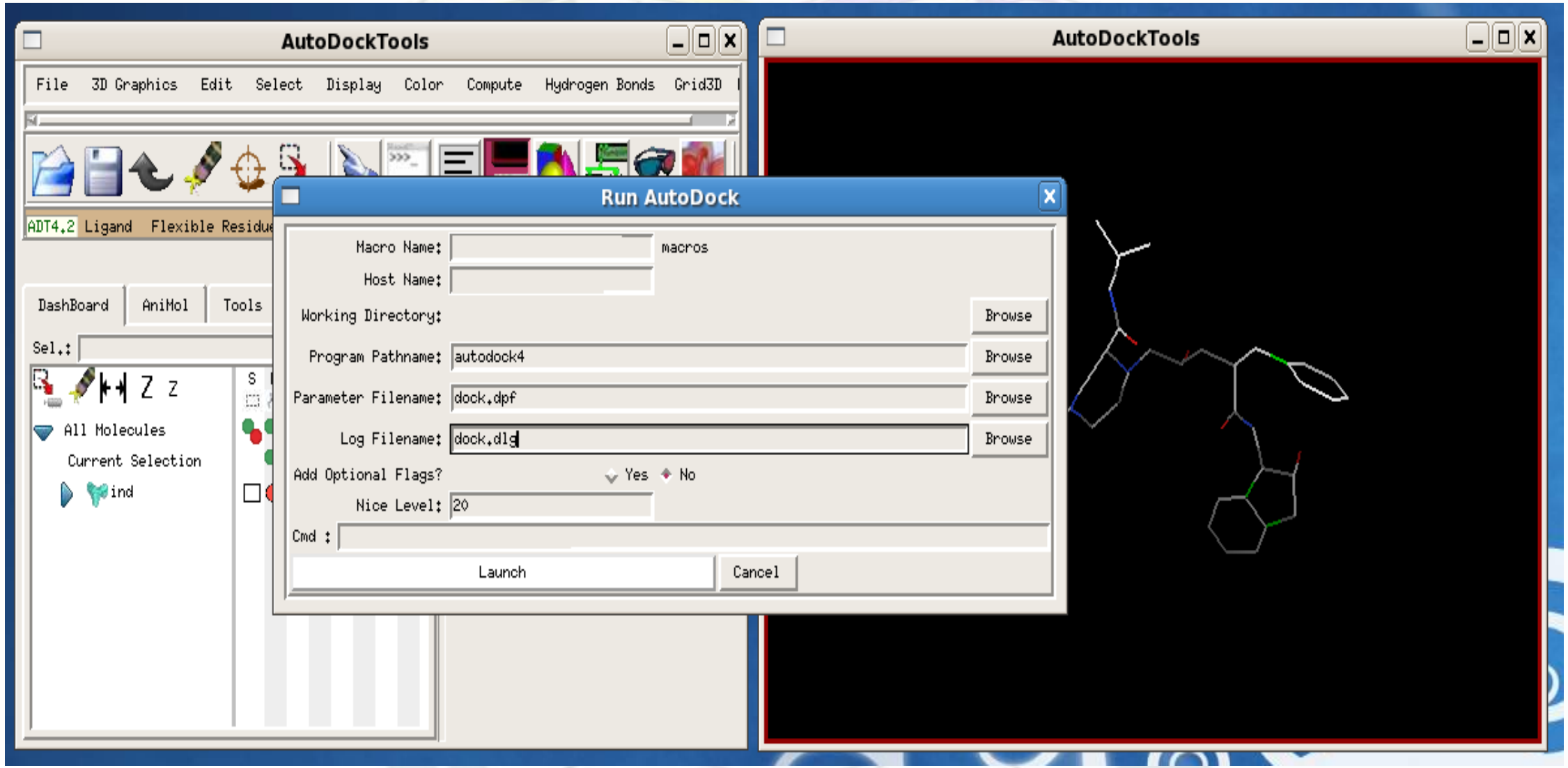
راه اول: از منوی RUN در adt که از قبل باز شده

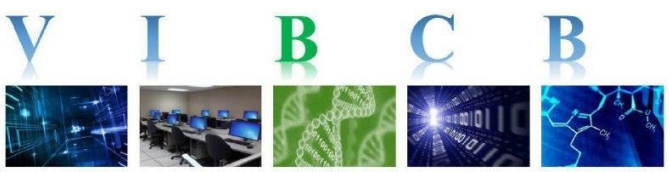
RUN-->Autodock-->
Program path name : …./ autoduck4

Parameter fie name: Browse
dock.dpf
Log fie name: Browse
dock.dlg
Lunch



Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

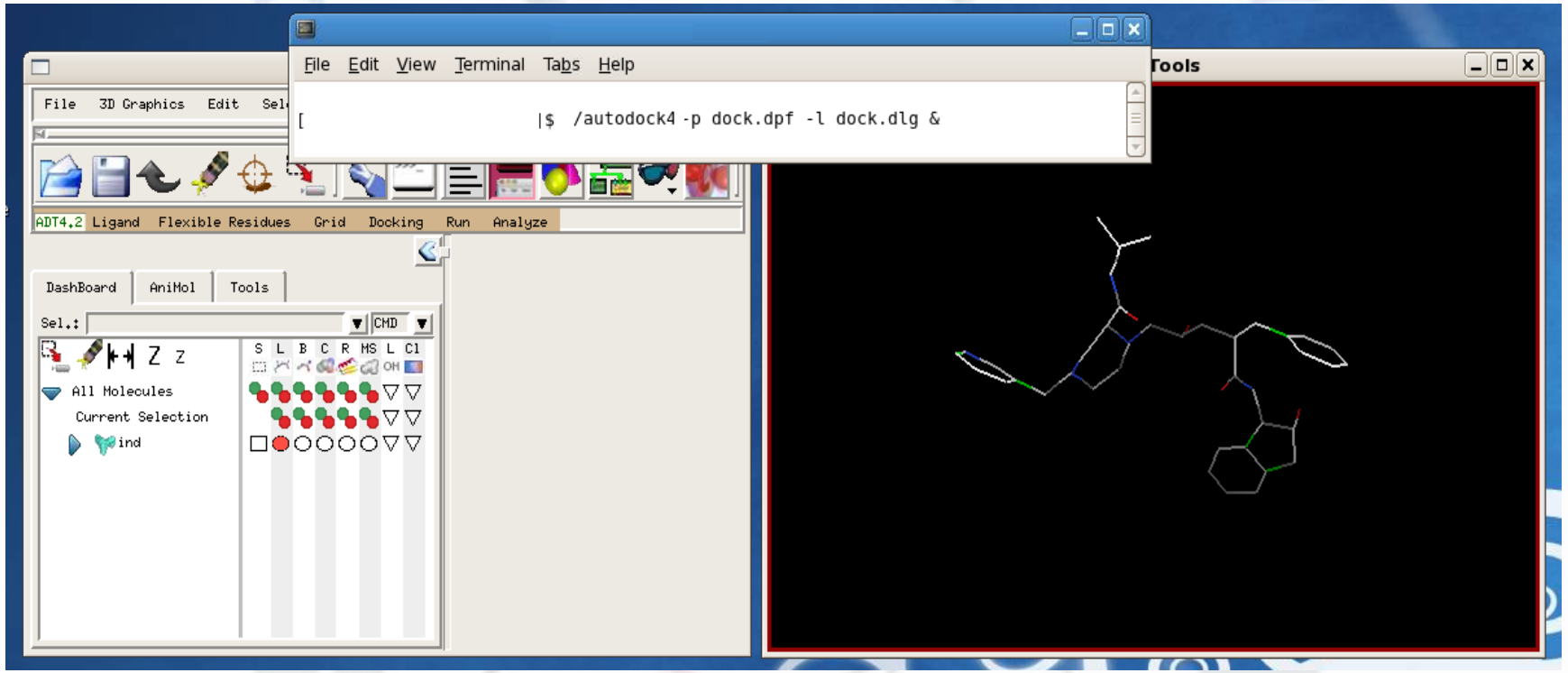


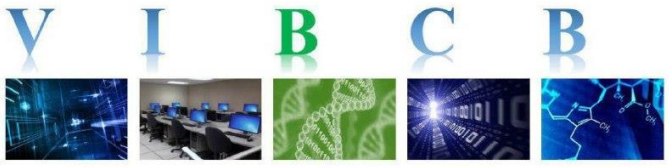


Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

راه دوم: یک Terminal باز کرده و با دستور cd به مسیری که فایل ها در آن قرار دارد بروید و دستور زیر را تایپ کنید.

autoduck4 –p dock.dpf –l dock.dlg &



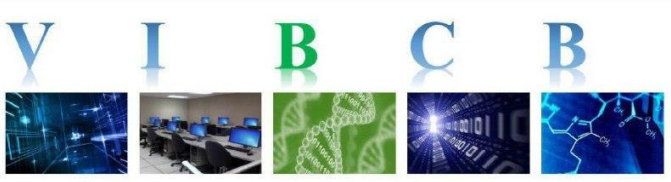


حال فرایند داکینگ شروع شده و سرعت اتمام آن بستگی به سرعت سیستم شما دارد....

این آموزش ادامه دارد...

Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

آنالیز نتایج داکینگ



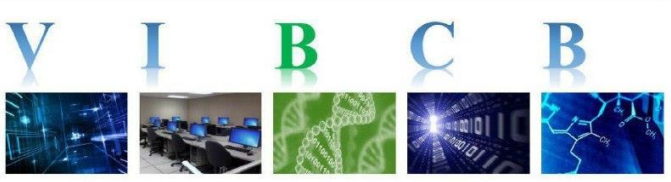
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

آنالیز نتایج داکینگ با استفاده از Autodock tools

پس از اتمام داکینگ، با طرق مختلفی می توان نتایج را تفسیر کرد.

یکی از این راهها استفاده از Autodock tools (ADT) است.

با استفاده ازبرنامه ADT می توان نتایج را به صورت دسته بندی شده (Clustered) مشاهده نموده وخصوصیاتی مانند انرژی اتصال و سایر خصوصیات مانند تعداد پیوندهای هیدروژنی ایجاد شده بین لیگاند و گیرنده و طول این پیوند ها را برای هر یک از ۱۰۰ کانفورماسیون بدست آمده مورد بررسی قرار داد.



Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

به منظور انجام آنالیز مراحل زیر را انجام دهید.

چنانچه برنامه اتوداک از قبل باز بوده طبق دستور زیر تمام مولکولهایی که ممکن است باز باشند را ببندید.

Edit-> Delete-->Delete all Molecules

حال میتوانید با مراحل زیر نتایج داکینگ را مشاهده نمایید.

Analyze-> Docking-->Open

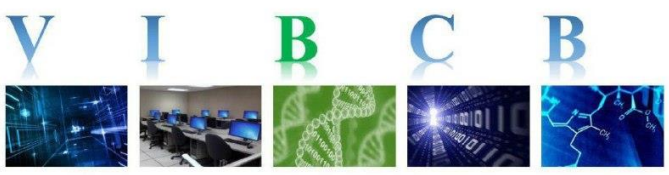
dock.dlg

Analyze-> Macromolecule-->Open

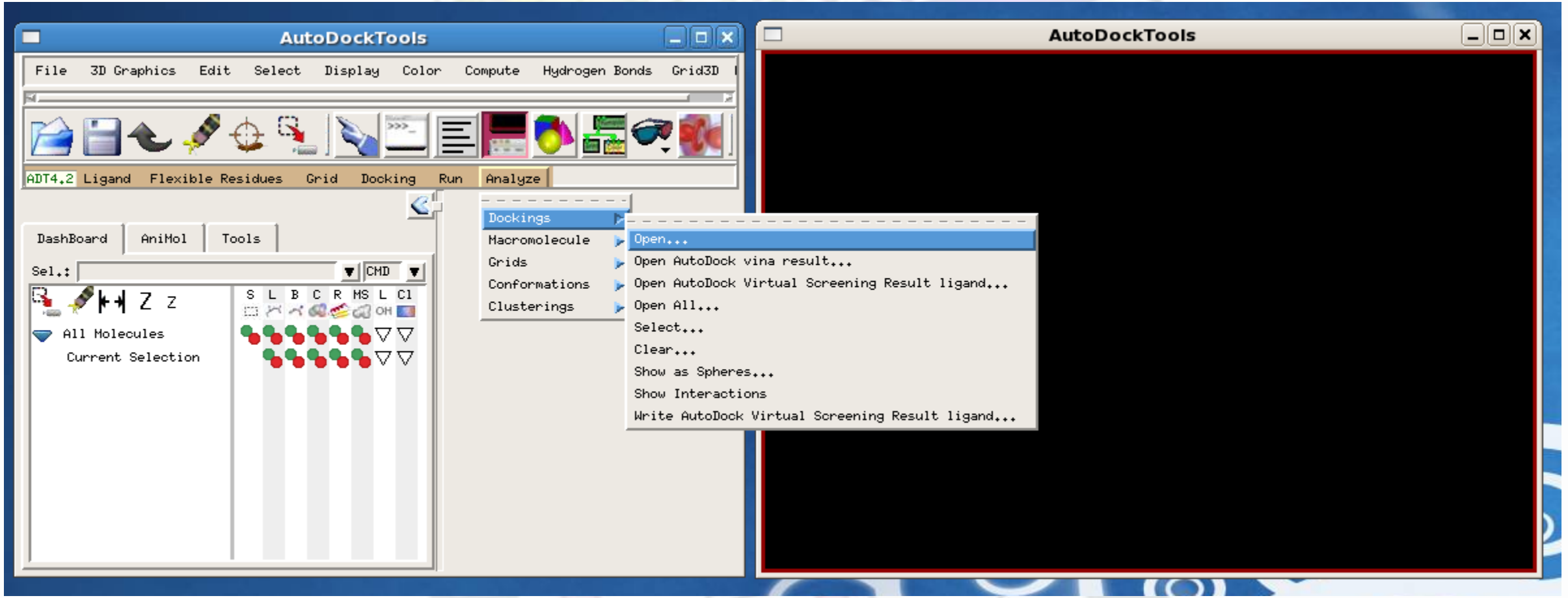
hsg1.pdbqt

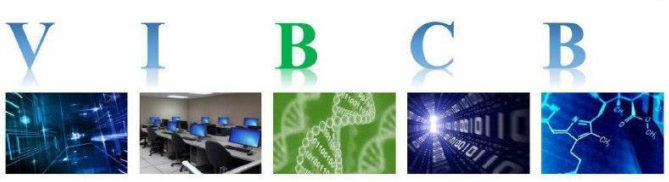
Analyze-> Clustering-->Show

Click on OK

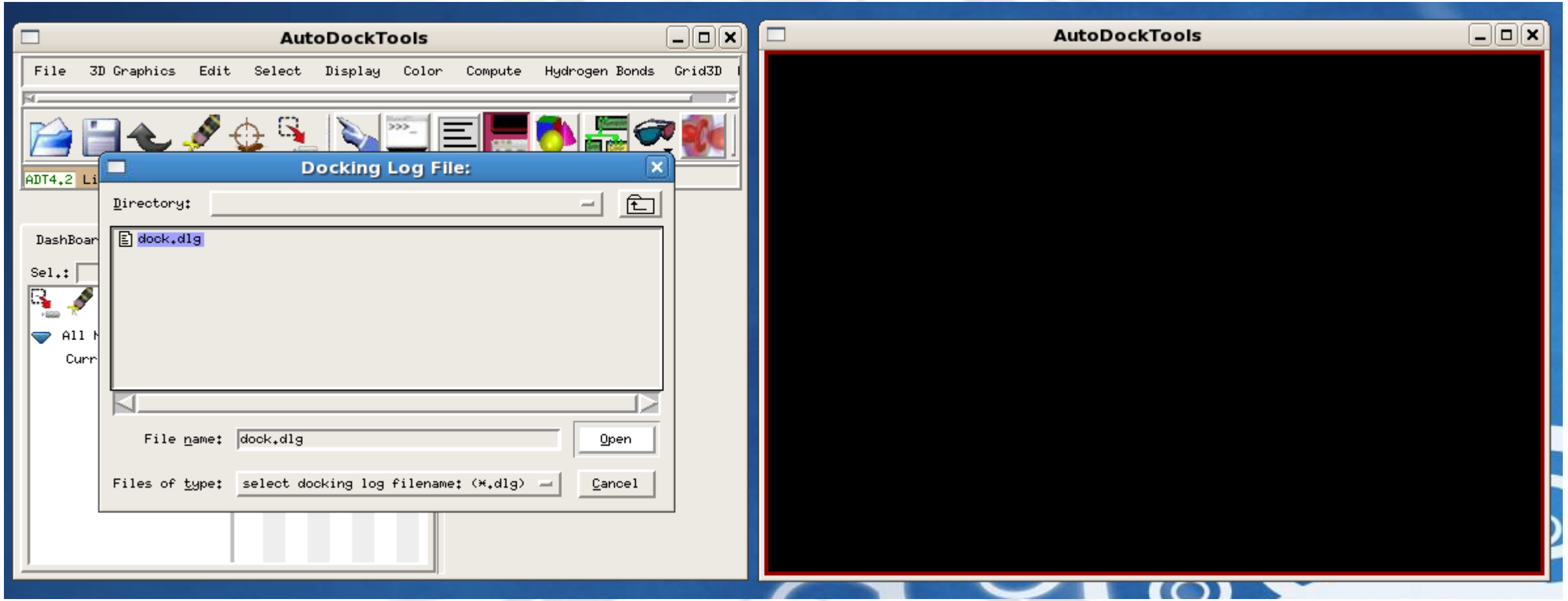


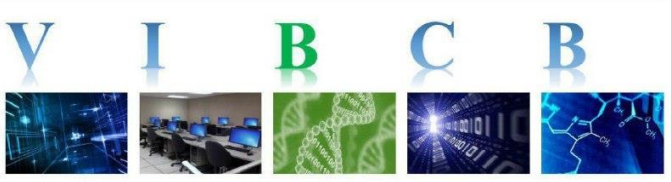
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir



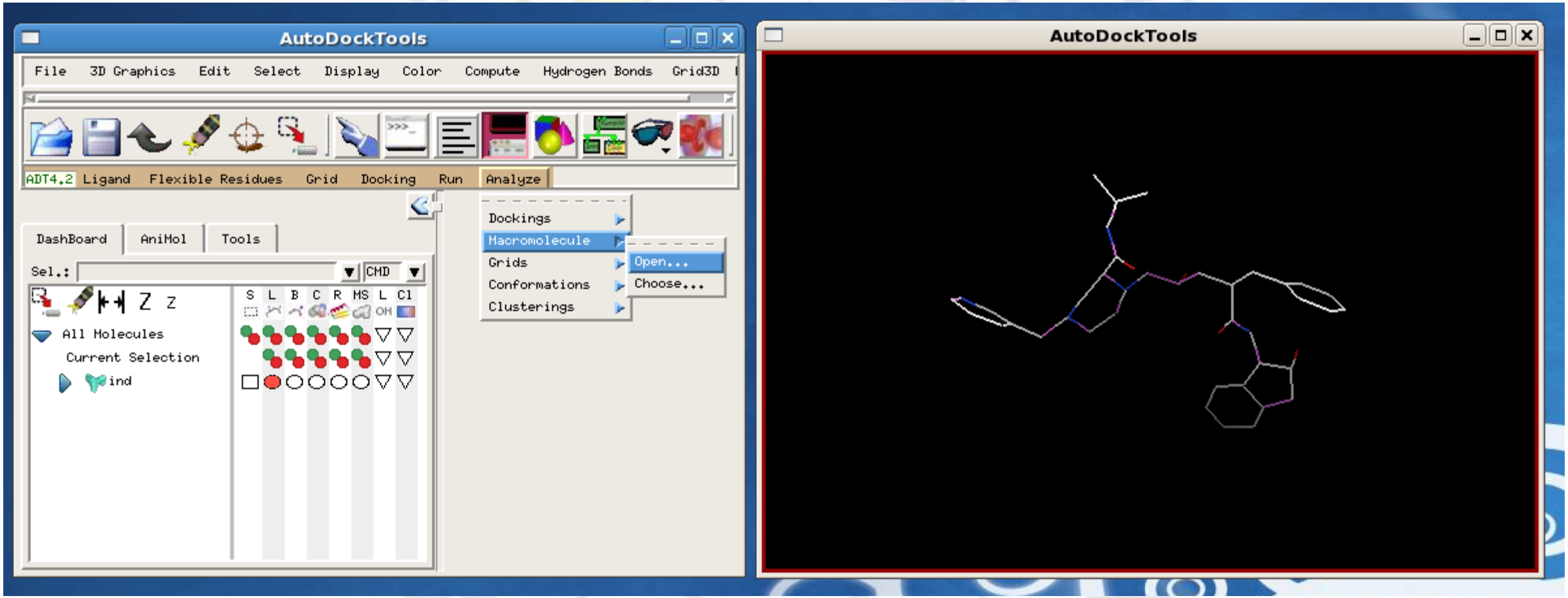


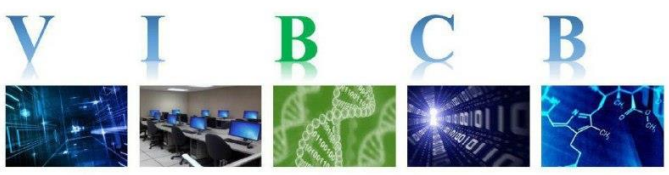
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir



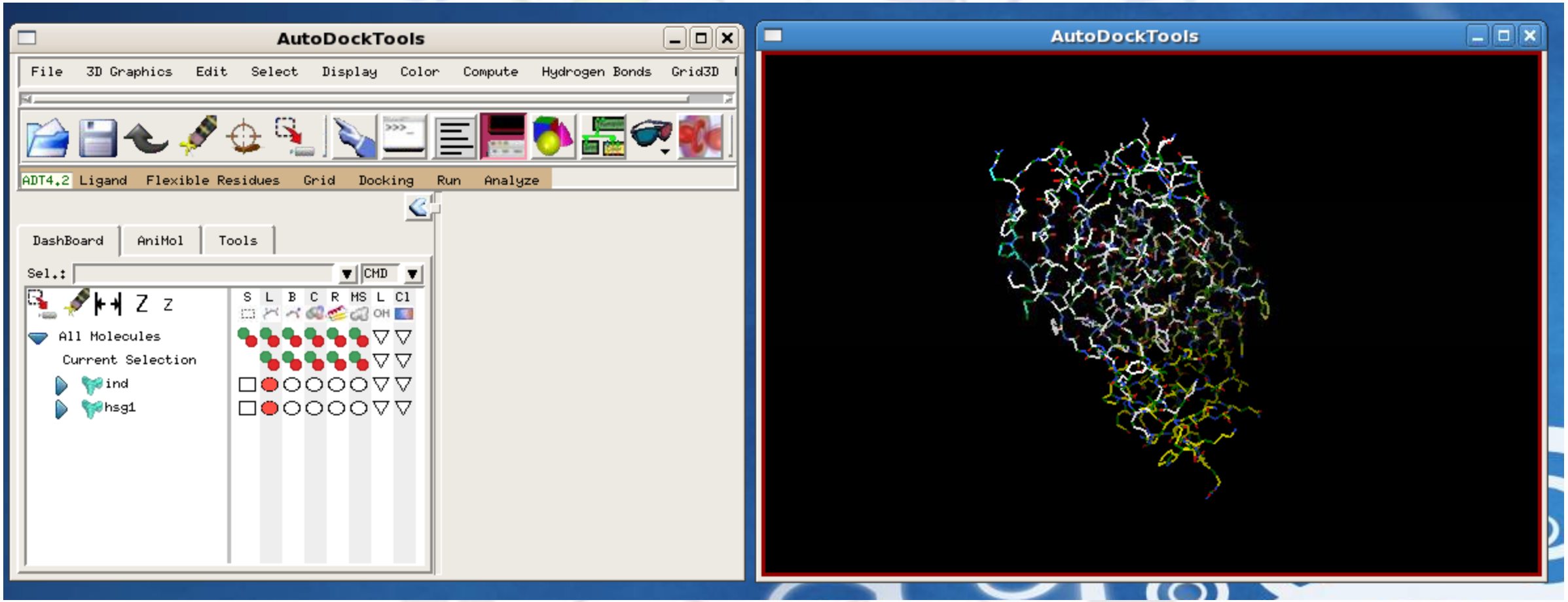


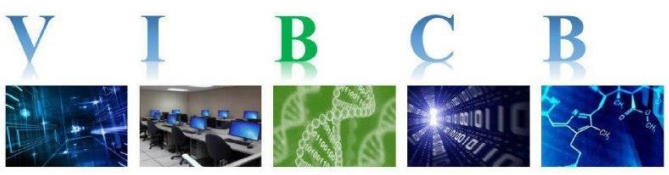
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir



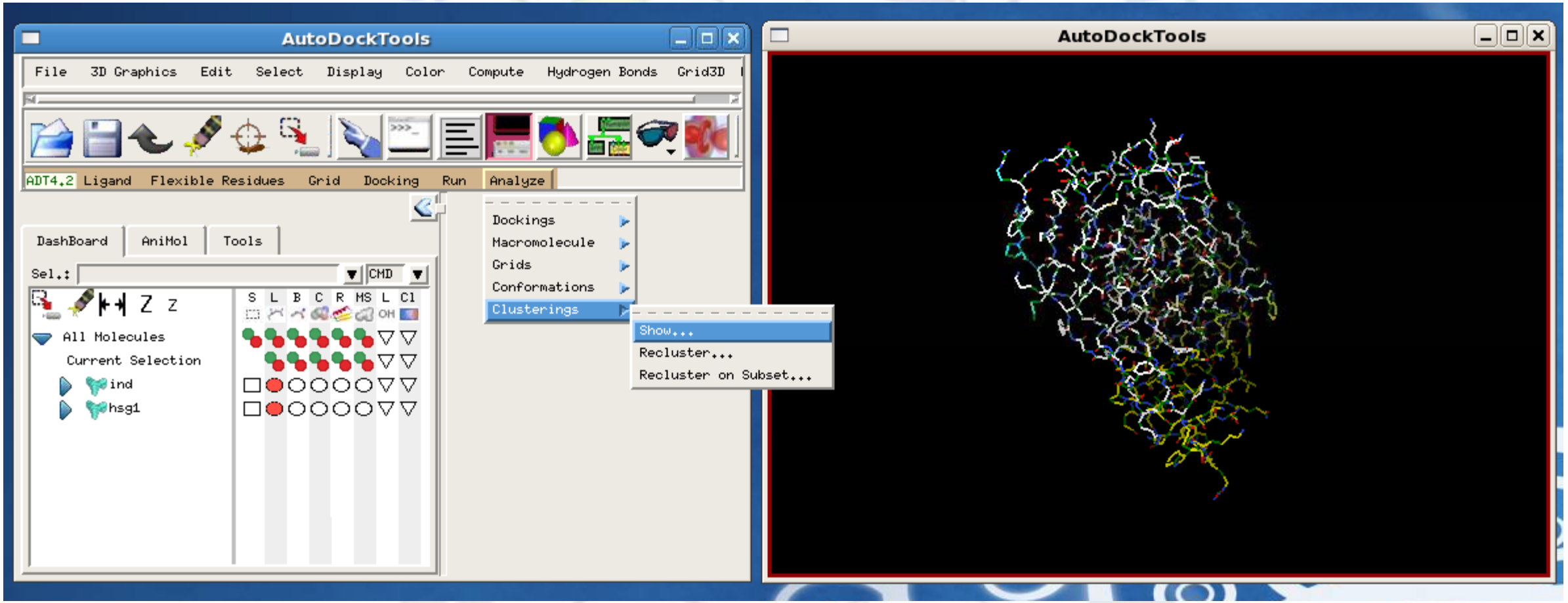


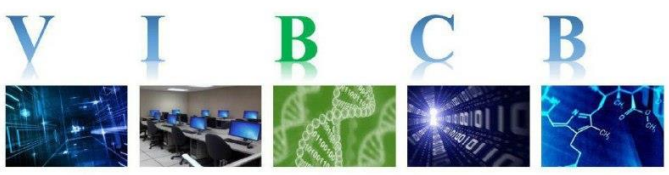
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir



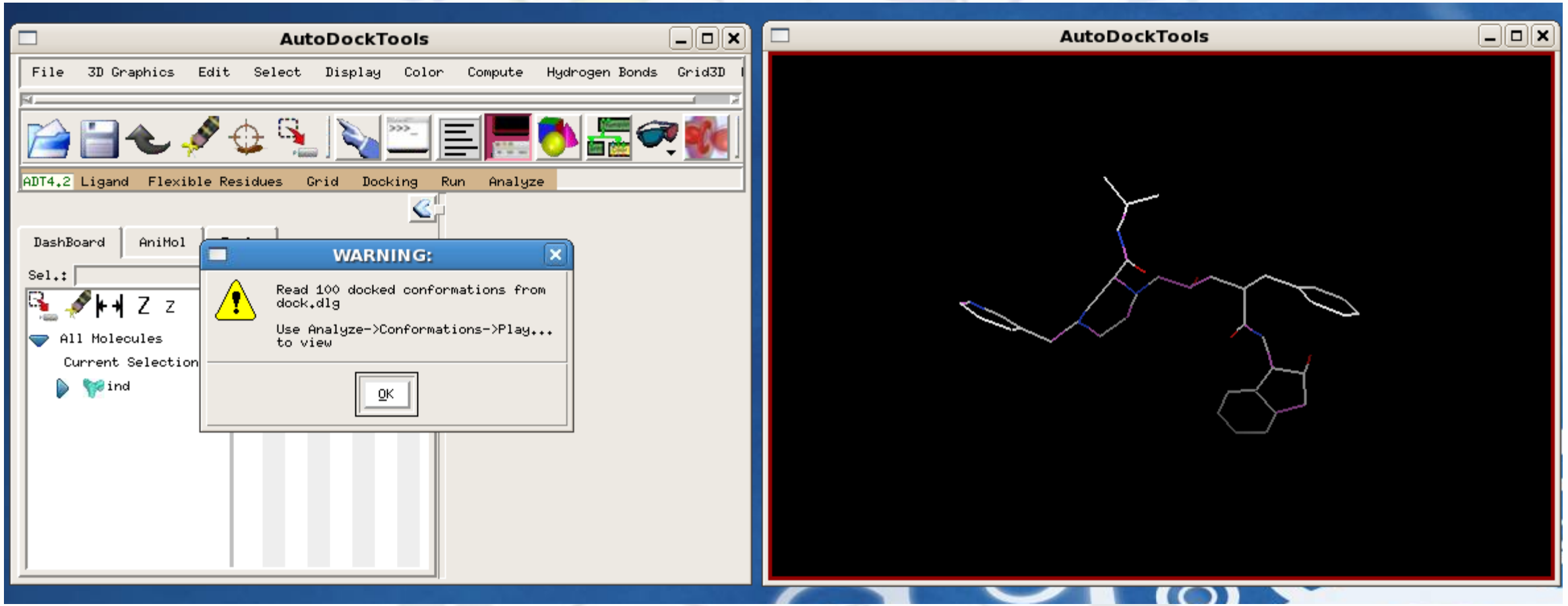


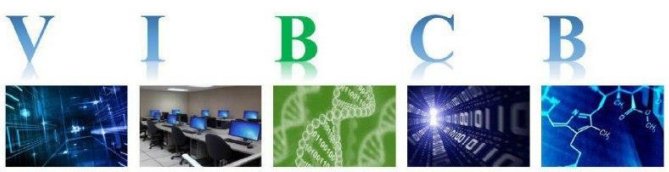
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir





Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir





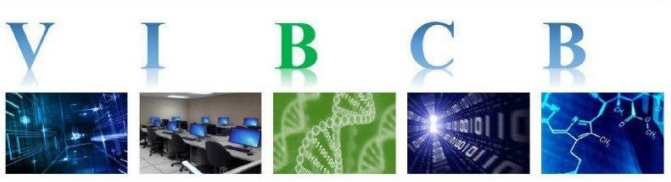
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

حال دراینجا نتیجه 100 کانفورماسیون ایجاد شده به صورت cluster یا خوشه بندی، در قالب ستون یا ستون هایی نمایش داده می شود.

هر ستون نمایانگر یک کلاستر بوده و میتواند حاوی چندین کانفورماسیون از 100 کانفورماسیون ایجاد شده پس از داکینگ باشد.

با دبل کلیک روی هر ستون می توانید خصوصیات آن کلاستر را مشاهده کنید.

ستون سمت چپ کمترین میزان انرژی را داشته و ستون بلند تر معرف در بردارندگی بیشترین تعداد کانفورماسیون ها می باشد.



Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

روی هر ستون که میخواهید نتایج آن را ببینید دبل کلیک کنید (بعد از دبل کلیک، ستون به رنگ قرمز در می آید)

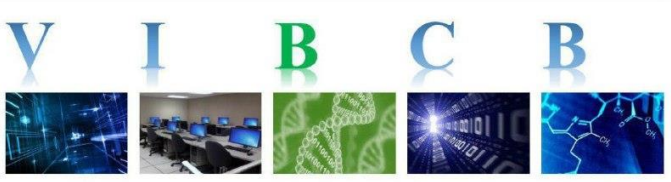
سپس در پنجره باز شده روی علامت شبیه & کلیک کنید

Analyze-> Conformations-->Play

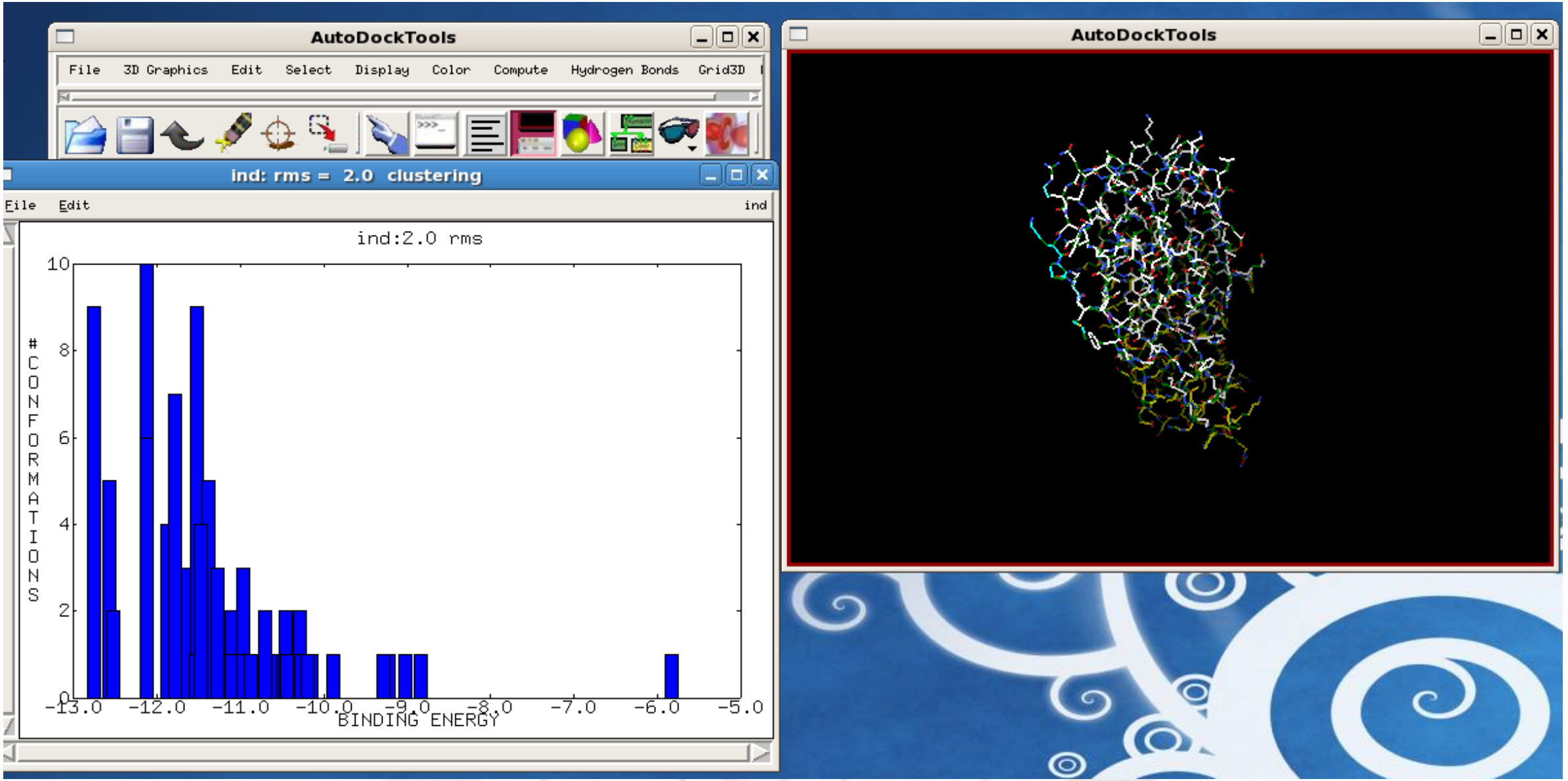
بعد در پنجره باز شده روی موارد زیر کلیک کنید تا اطلاعات مربوط به انرژی، باندهای هیدروژنی بین لیگاند و گیرنده (در صورت وجود) نمایش داده شود.

Show info

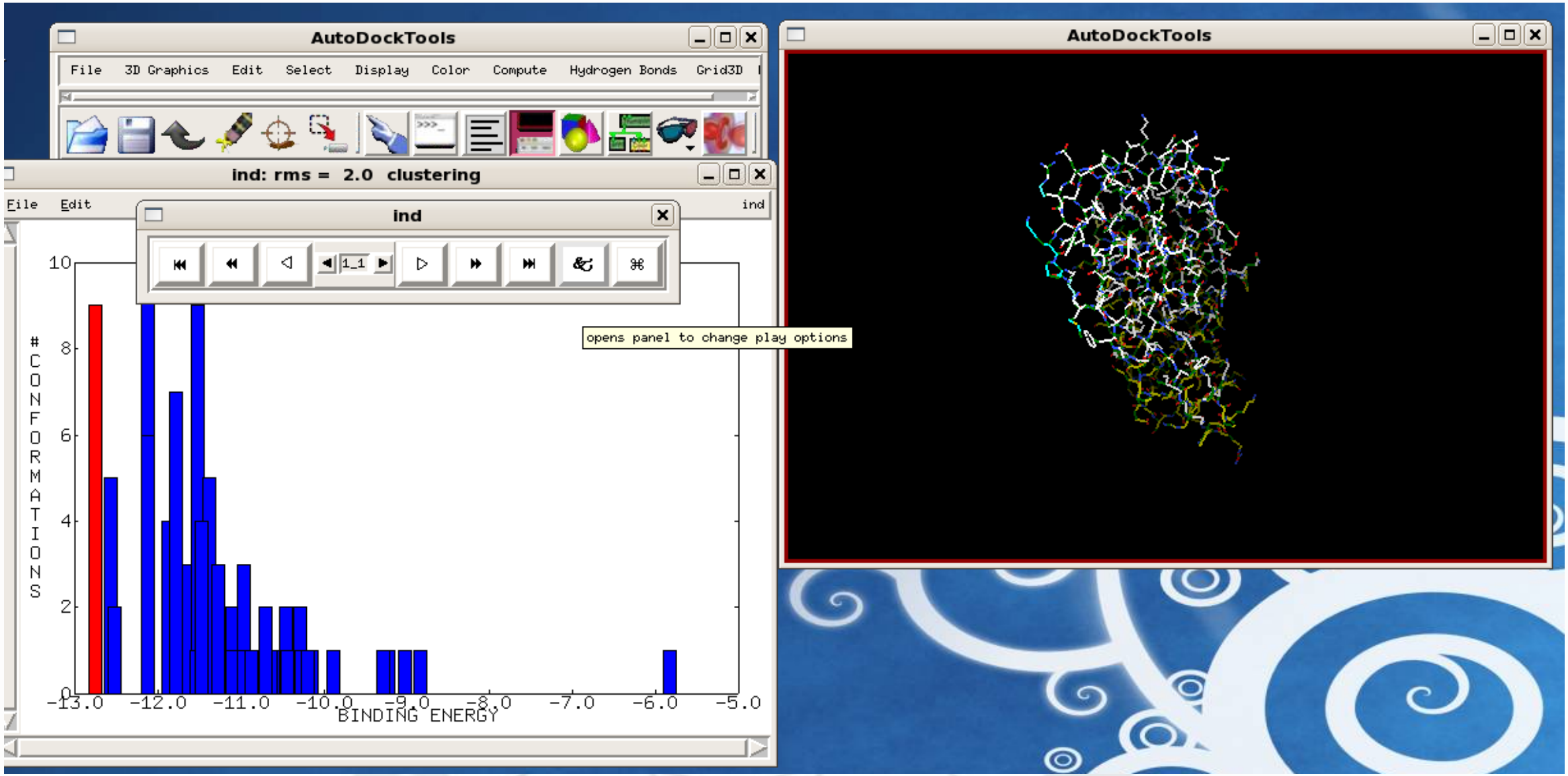
Build H-bounds

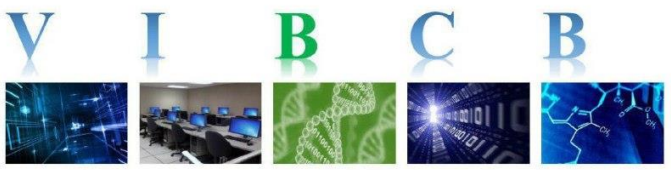


Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

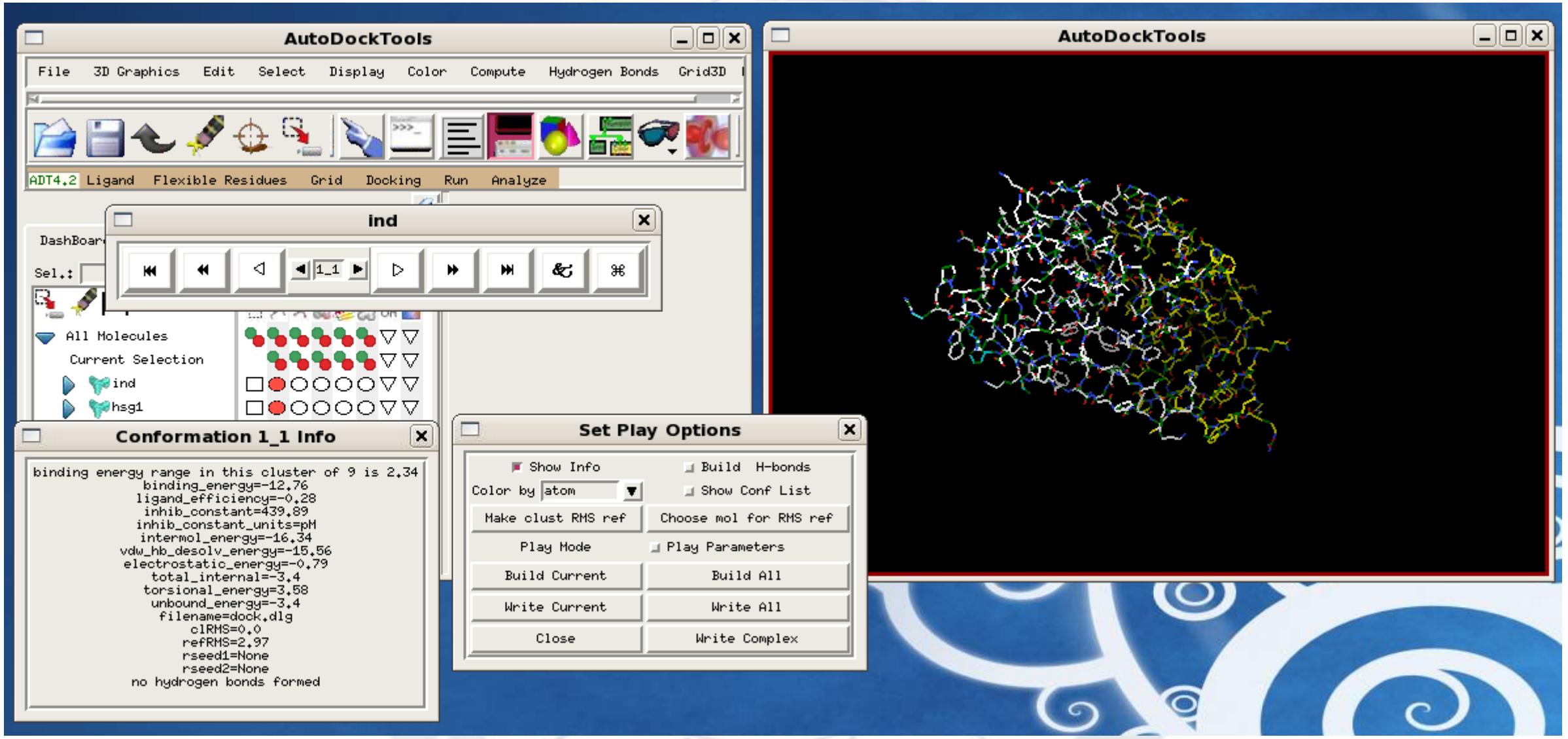


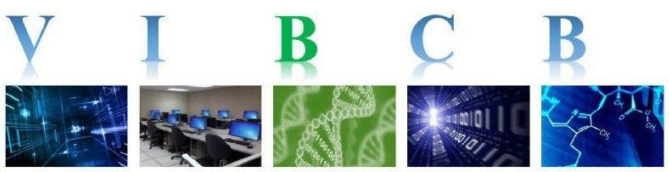
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir





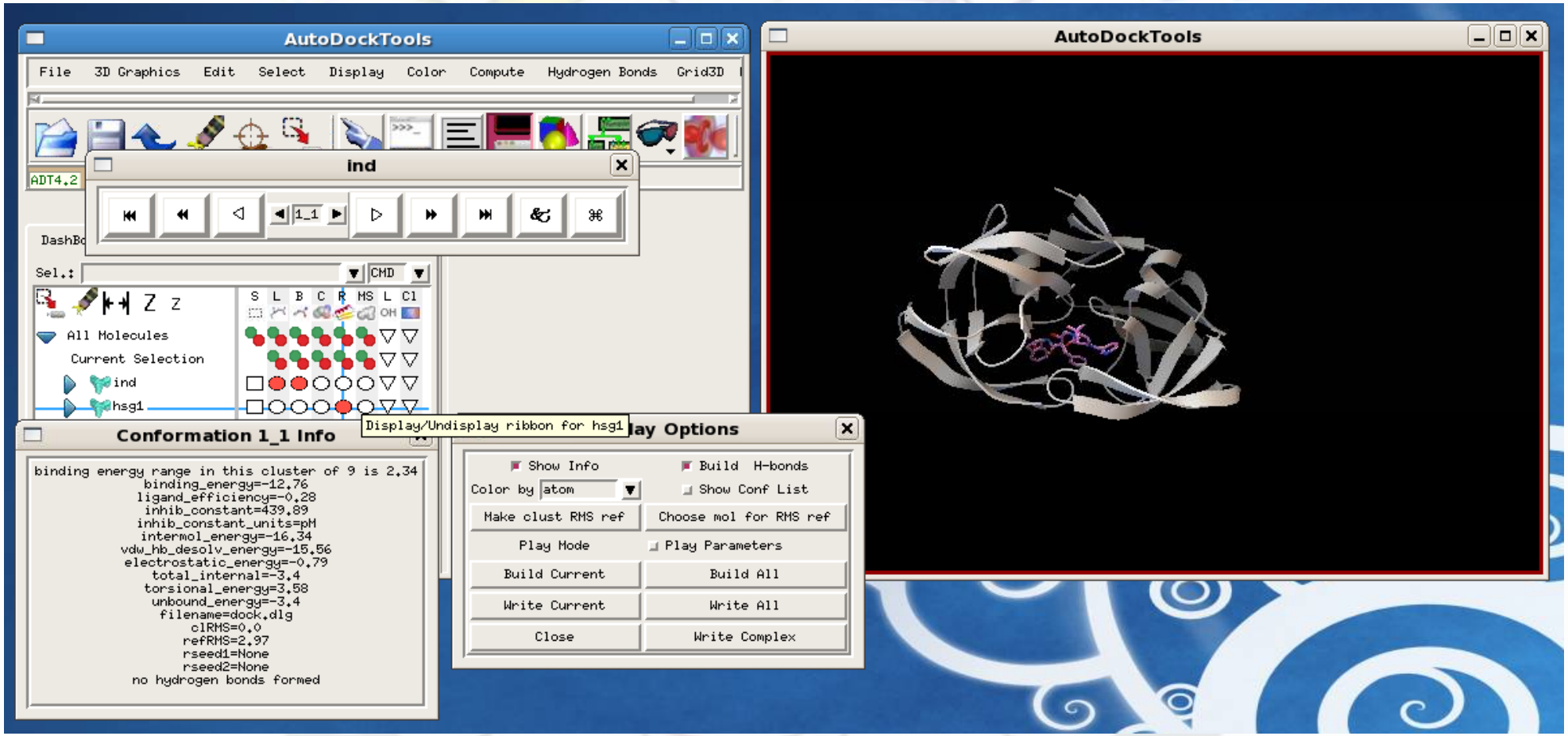
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir





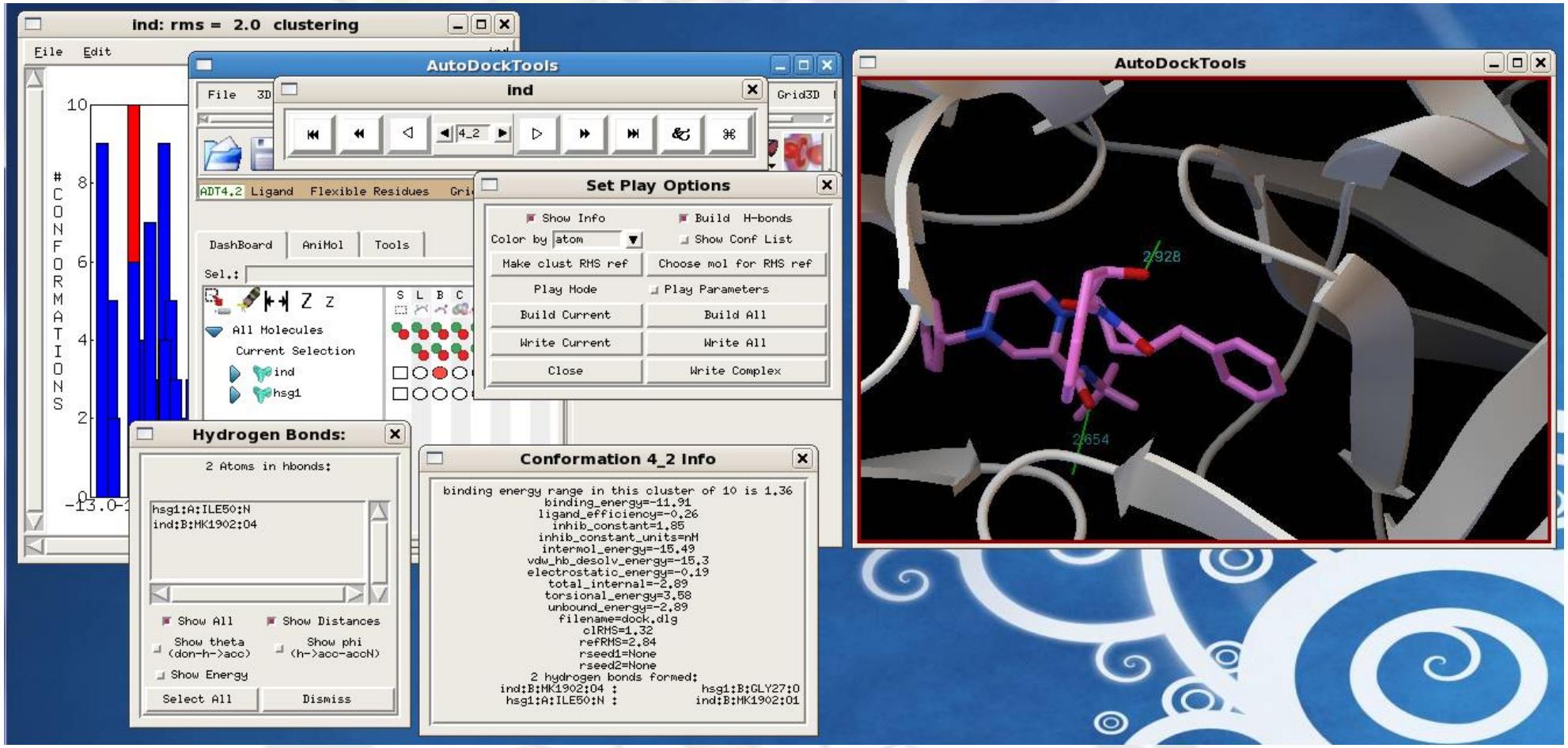
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

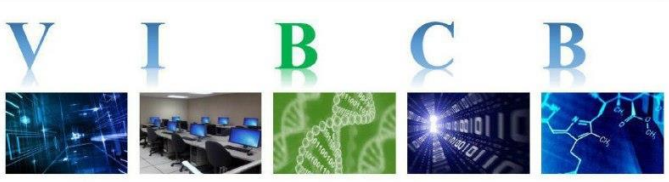
در سمت چپ پنجره روبروی اسم لیگاند و گیرنده اشکال دایره و مربعی وجود دارد که با کلیک روی آنها می توان اشکال مختلف نمایش گیرنده و لیگاند مانند شکل های روبان، بالن و ... را مشاهده کرد. به طور مثال روبروی ind که لیگاند است روی دایره B و برای گیرنده روی دایره R کلیک کنید تا متفاوت شدن نحوه نمایش گیرنده و لیگاند را ببینید.



Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

با حرکت دادن دکمه وسط موس میتوانید ساختارها را از نمای نزدیک تر مشاهده کنید. پیوندهای هیدروژنی به صورت خطوط سبزقابل مشاهده است و فاصله آنها نیز به صورت عددی در کنار این خطوط نشان داده شده است.





این آموزش ادامه دارد . . .

Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

ذخیره نتایج حاصل از داکینگ

می توان هر کدام از کانفورماسیون های ایجاد شده را از طریق زیر ذخیره کرد (با فرمت PQBQT).

اولین کانفورماسیون از اولین cluster تولید شده کمترین میزان انرژی را دارد و اغلب این کنفورماسیون را به عنوان نتیجه داکینگ در نظرمی گیرند اما گاهی cluster با بیشترین تعداد کانفورماسیون به عنوان نتیجه در نظر گرفته می شود.

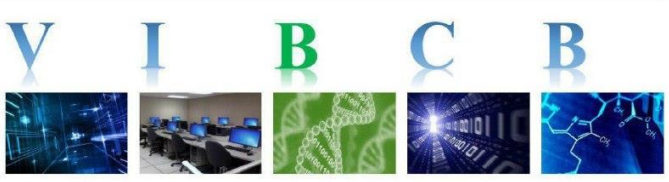
به هر حال هر کدام از این موارد که مد نظر باشد از طریق زیر قابل ذخیره سازی است

(هم به صورت کمپلکس هم به صورت لیگاند داک شده به صورت جداگانه)

روی **Write complex** یا **Write current** کلیک کنید

نام فایل را به دلخواه تایپ کنید

Save



Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

تبدیل فایل PQBQT به PDB

برای تبدیل فایل PQBQT به PDB مراحل زیر را انجام دهید.

File --> Read Molecule

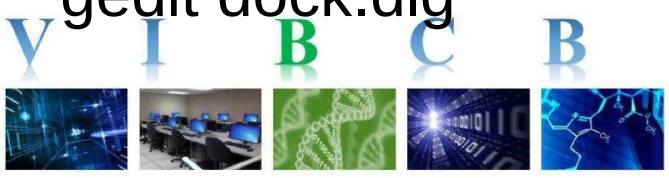
YOUR FILE NAME.pdbqt

File --> Save --> Write PDB

New name.pdb

Save

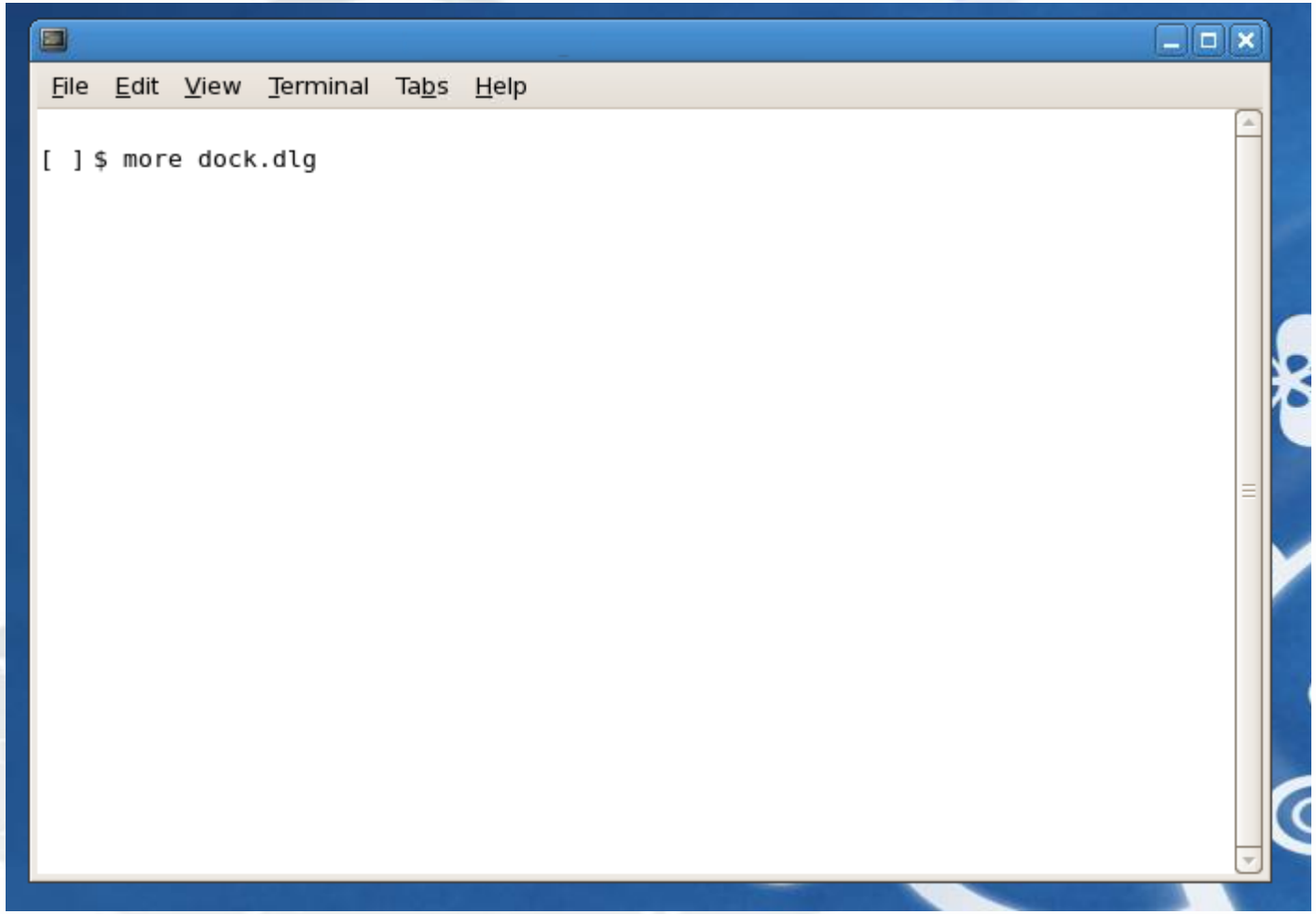
gedit dock.dlg



Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

برای دیدن نتایج هر کانفورماسیون به صورت جدولی، کافی است فایل dlg ایجاد شده را از طریق فرمان هایی نظیر gedit یا more در لینوکس باز کنید.

برای این کار یک Terminal باز کرده با دستور cd به پوشه مربوط بروید و فرمان زیر را بنویسید

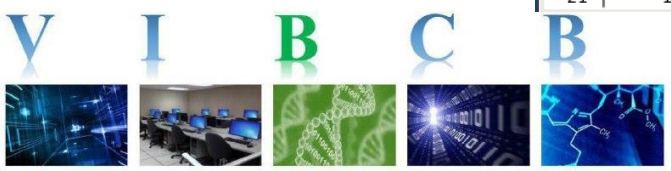


Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

با فشار کلید Enter یا Space میتوان کل فایل dlg را مورد بررسی قرار داده و در نزدیک انتهای فایل، نتایج انرژی های میانگین هر کلاستر، کمترین انرژی مربوط به هر کلاستر، تعداد کانفورماسیون های هر کلاستر، شماره کانفورماسیون دارای کمترین میزان انرژی در هر کلاسترو ... را مشاهده نمایید.

File Edit View Terminal Tabs Help

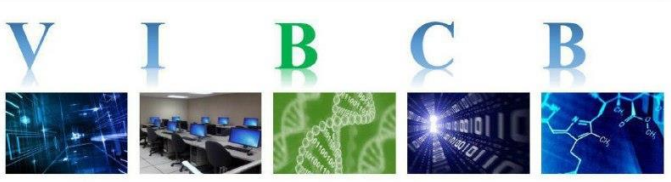
```
Number of distinct conformational clusters found = 38,  out of 100 runs,
Using an rmsd-tolerance of 2.0 A


        CLUSTERING HISTOGRAM
        ____________________


_____|____________|_____|____________|_____|
     |            |     |            |     |
Clus | Lowest     | Run | Mean       | Num | Histogram
-ter | Binding    |     | Binding    | in  |
Rank | Energy     |     | Energy     | Clus|    5    10   15   20   25   30   35
_____|____________|_____|____________|_____|____:____|____:____|____:____|____:___
   1 |     -12.76 |  57 |     -11.55 |   9 |#########
   2 |     -12.57 |  33 |     -12.00 |   5 |#####
   3 |     -12.52 |  24 |     -11.62 |   2 |##
   4 |     -12.13 |  61 |     -11.51 |  10 |##########
   5 |     -12.13 |  15 |     -11.18 |   6 |######
   6 |     -11.88 |  36 |     -10.86 |   4 |####
   7 |     -11.79 |  22 |     -11.41 |   7 |#######
   8 |     -11.65 |  77 |     -11.16 |   3 |###
   9 |     -11.53 |   3 |     -11.53 |   1 |#
  10 |     -11.52 |  37 |     -10.84 |   9 |#########
  11 |     -11.48 |  76 |     -11.16 |   4 |####
  12 |     -11.38 |  31 |     -10.73 |   5 |#####
  13 |     -11.28 |  47 |     -10.91 |   3 |###
  14 |     -11.11 |  44 |     -10.65 |   2 |##
  15 |     -11.10 |  80 |     -11.10 |   1 |#
  16 |     -10.99 |  56 |     -10.99 |   1 |#
  17 |     -10.97 |  50 |     -10.97 |   1 |#
  18 |     -10.96 |   6 |     -10.57 |   3 |###
  19 |     -10.87 |  90 |     -10.87 |   1 |#
  20 |     -10.71 |  68 |     -10.58 |   2 |##
  21 |     -10.61 |   5 |     -10.61 |   1 |#
```



Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

آنالیز نتایج داکینگ با استفاده ازنرم افزار Ligplot

برای آنالیز های بیشتر می توان فایل PDBذخیره شده از کانفورماسیون مورد نظر (اولین کانفورماسیون از اولین cluster تولید شده که کمترین میزان انرژی را دارد یا اولین کانفورماسیون از cluster با بیشترین تعداد کانفورماسیون یا هر کدام از کانفورماسیون های دیگر) را با نرم افزارهای دیگری مثل ligPlot از نظر خصوصیات اینتراکشن لیگاند و گیرنده مورد بررسی قرارداد که در ادامه، نحوه کار با این نرم افزار را خواهید دید.



Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

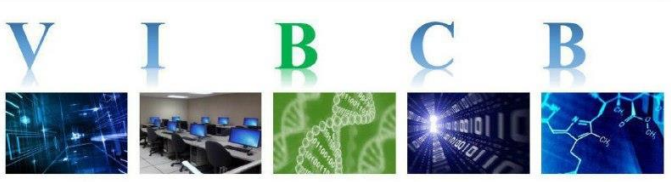
آنالیز داده ها با استفاده از Ligplot

لیگ پلات یک برنامه برای دیدن اینتراکشن های بین لیگاند و گیرنده می باشد که نمایش آن به صورت دو بعدی می باشد. با استفاده از این برنامه پیوندهایی مانند پیوندهای هیدروژنی و هیدروفوب که بین اسیدهای آمینه گیرنده با لیگاند تشکیل می شود قابل مشاهده است.

آخرین نسخه لیگ پلات از سایت زیر قابل دسترسی است

(برنامه به صورت portable بوده و نیازی به نصب ندارد)

https://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/software/LigPlus/download.html

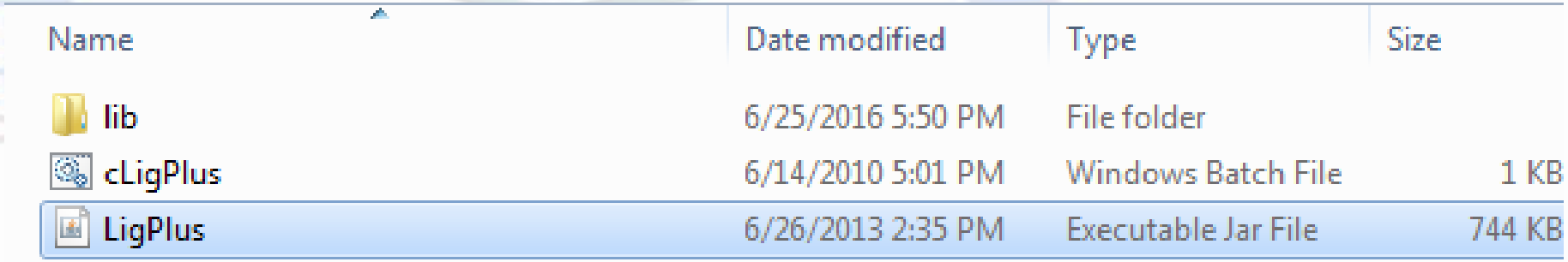


Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

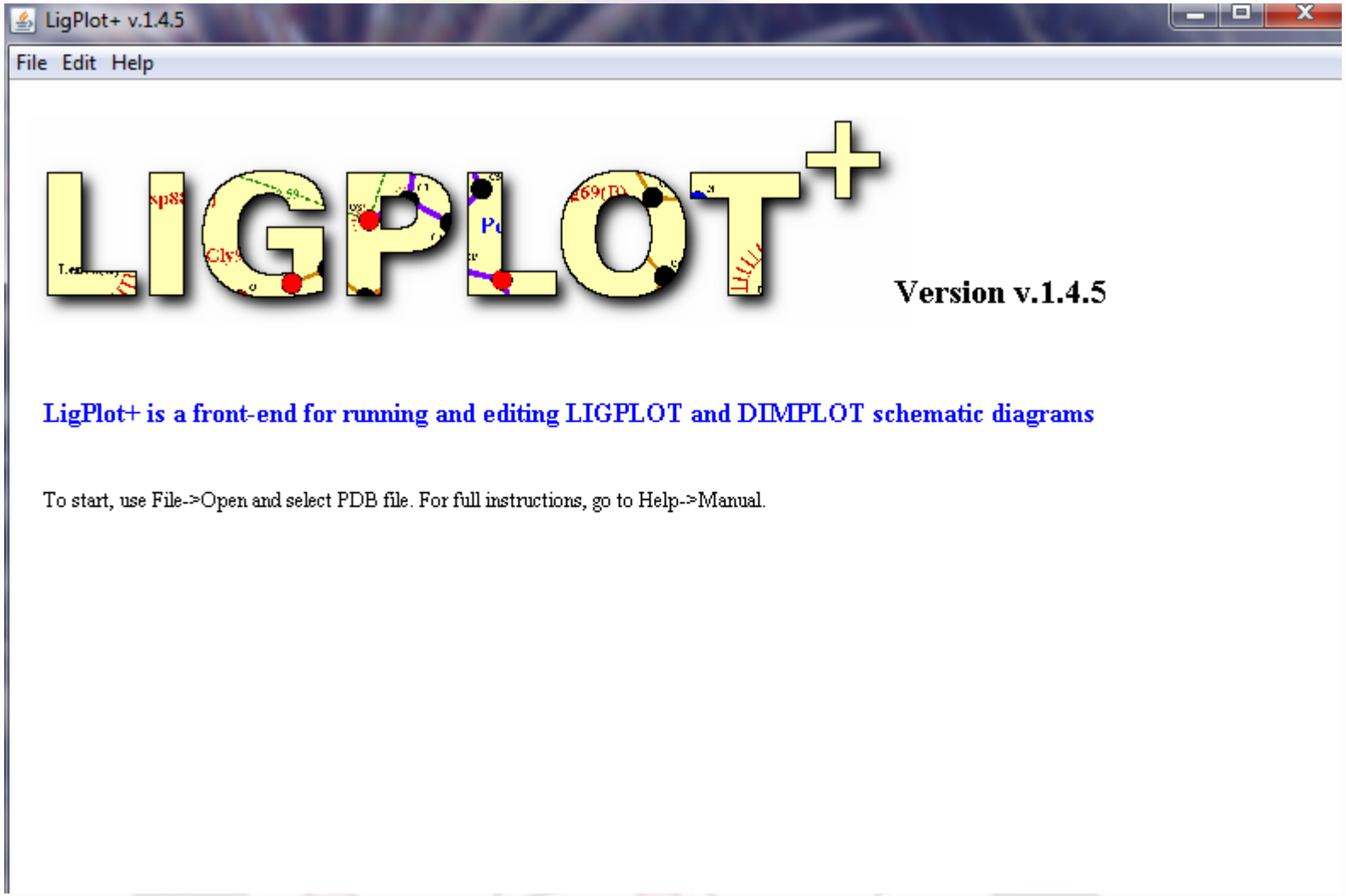
برای دانلود و فعال سازی لیگ پلات، نیاز به ثبت نام در سایت با استفاده از ایمیل آکادمیک می باشد.

برای اجرای برنامه لیگ پلات باید برنامه Executable jar file از قبل در سیستم شما نصب شده باشد که با جستجو در اینترنت می توانید آن را دانلود و نصب کنید.

پس از دانلود لیگ پلات روی پوشه دانلود شده کلیک کرده و با برنامه هایی مانند winrar آن را از حالت فشرده خارج سازید سپس روی پوشه ایجاد شده کلیک کرده و مطابق شکل با کلیک روی گزینه آخر در داخل پوشه، برنامه را باز نمایید.

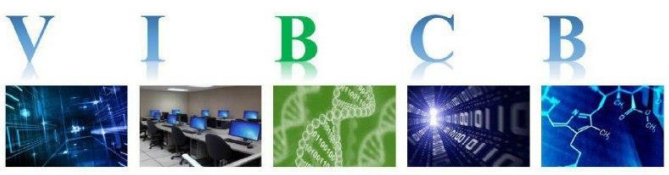


Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

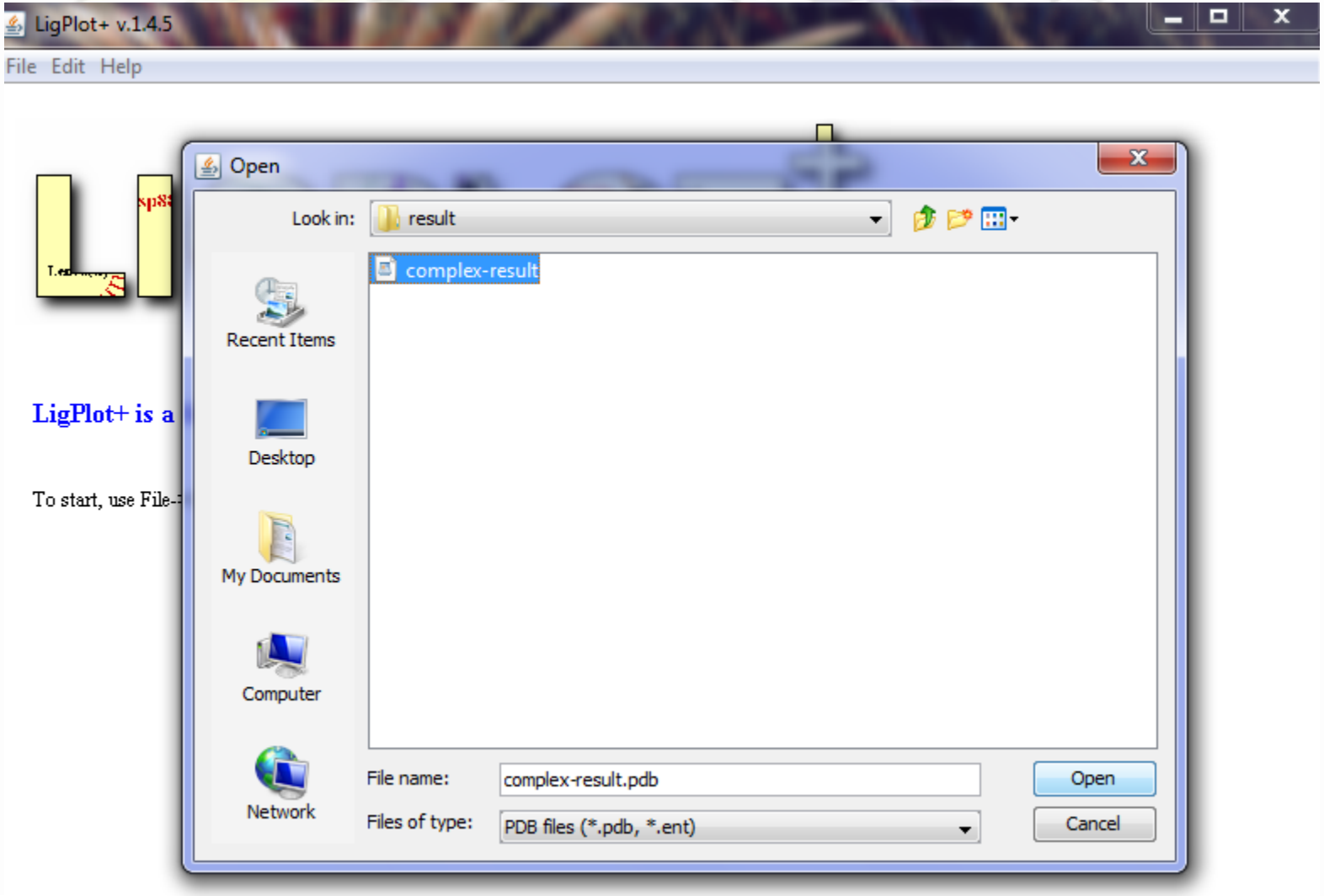


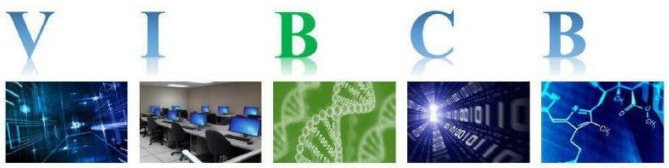
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

بعد از قسمت File، کمپلکس لیگاند داک شده روی گیرنده با فرمت pdb را باز کنید.



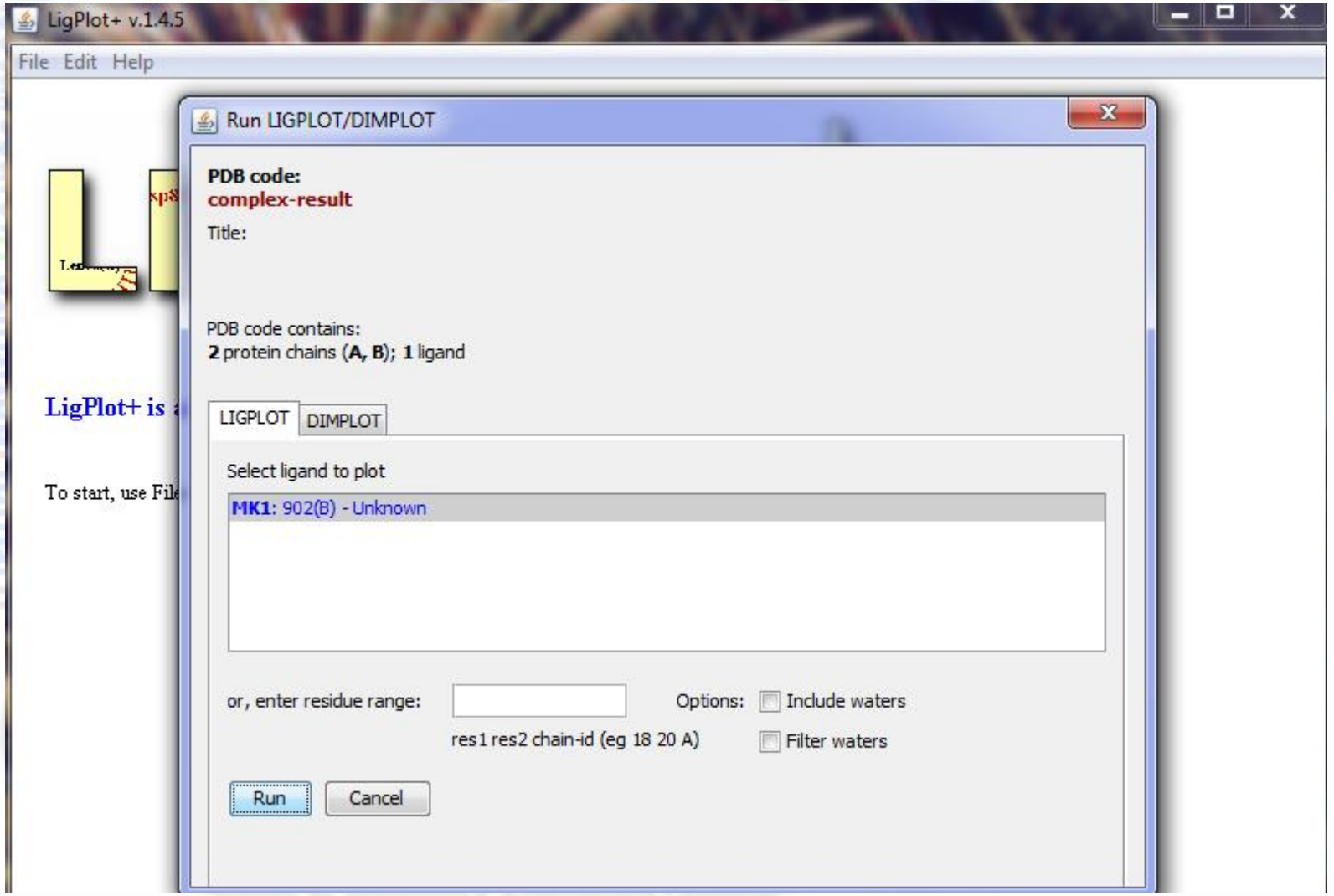
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir



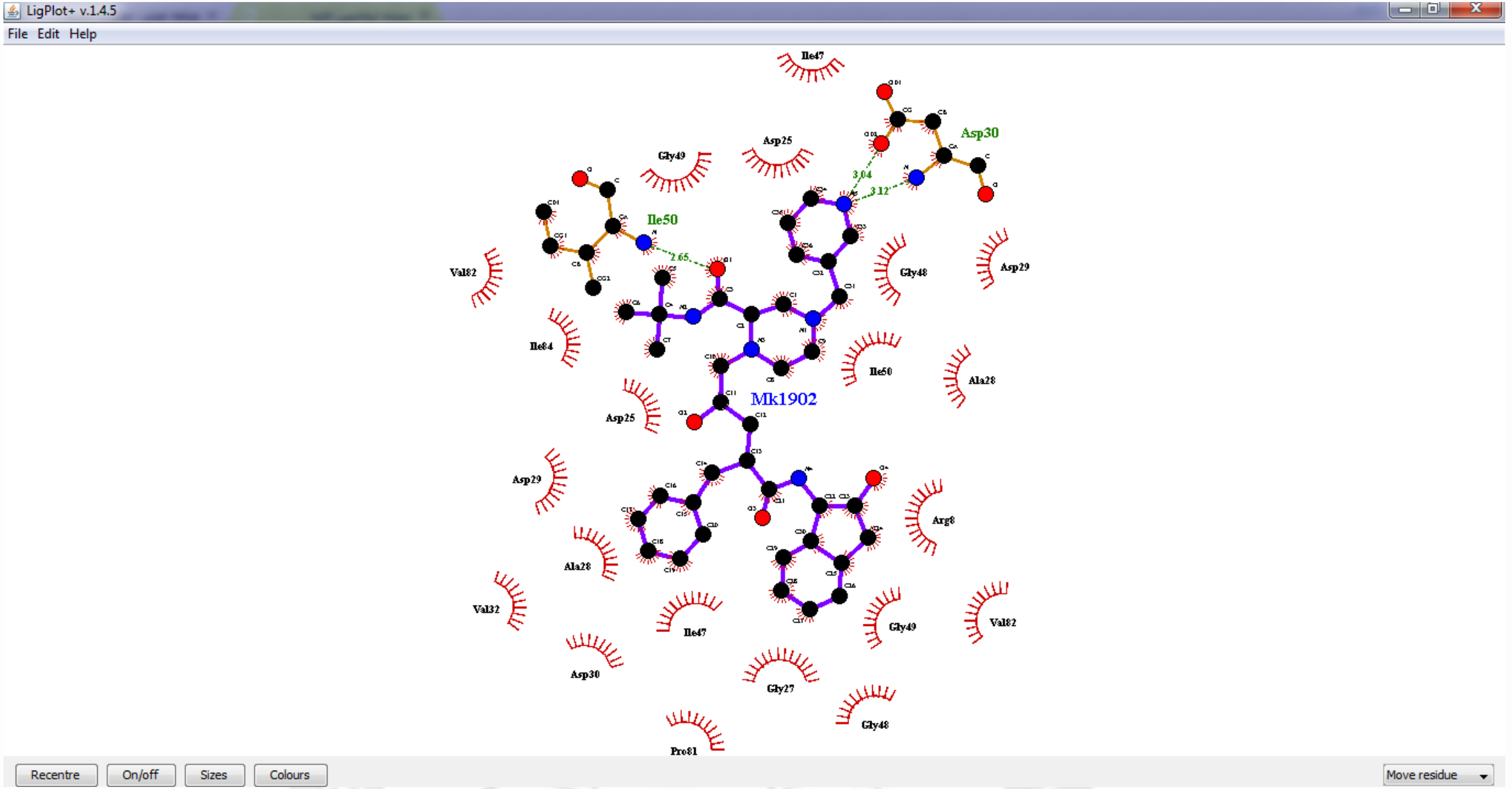


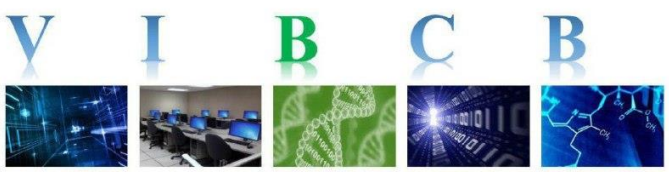
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

برنامه لیگ پلات قادر به شناسایی لیگاند بوده و در نهایت نتیجه اینتراکشن بین لیگاند و گیرنده را به صورت دو بعدی نمایش می دهد.



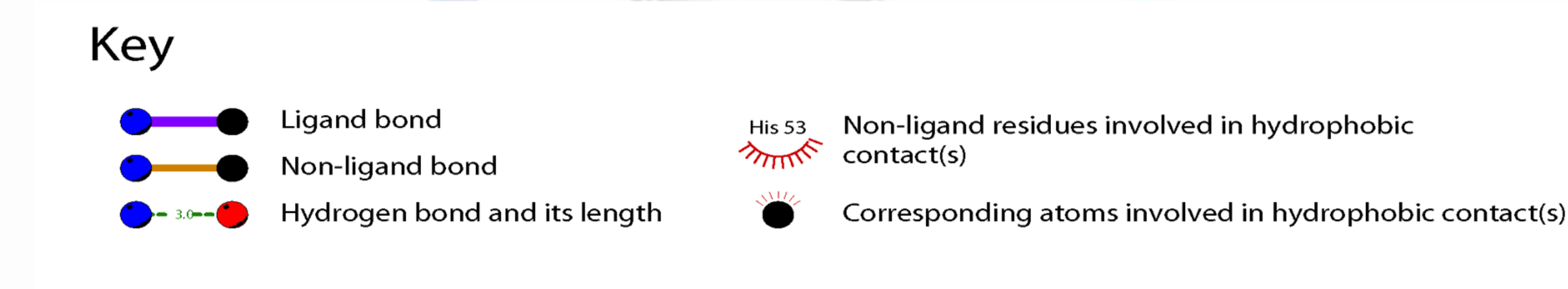
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir





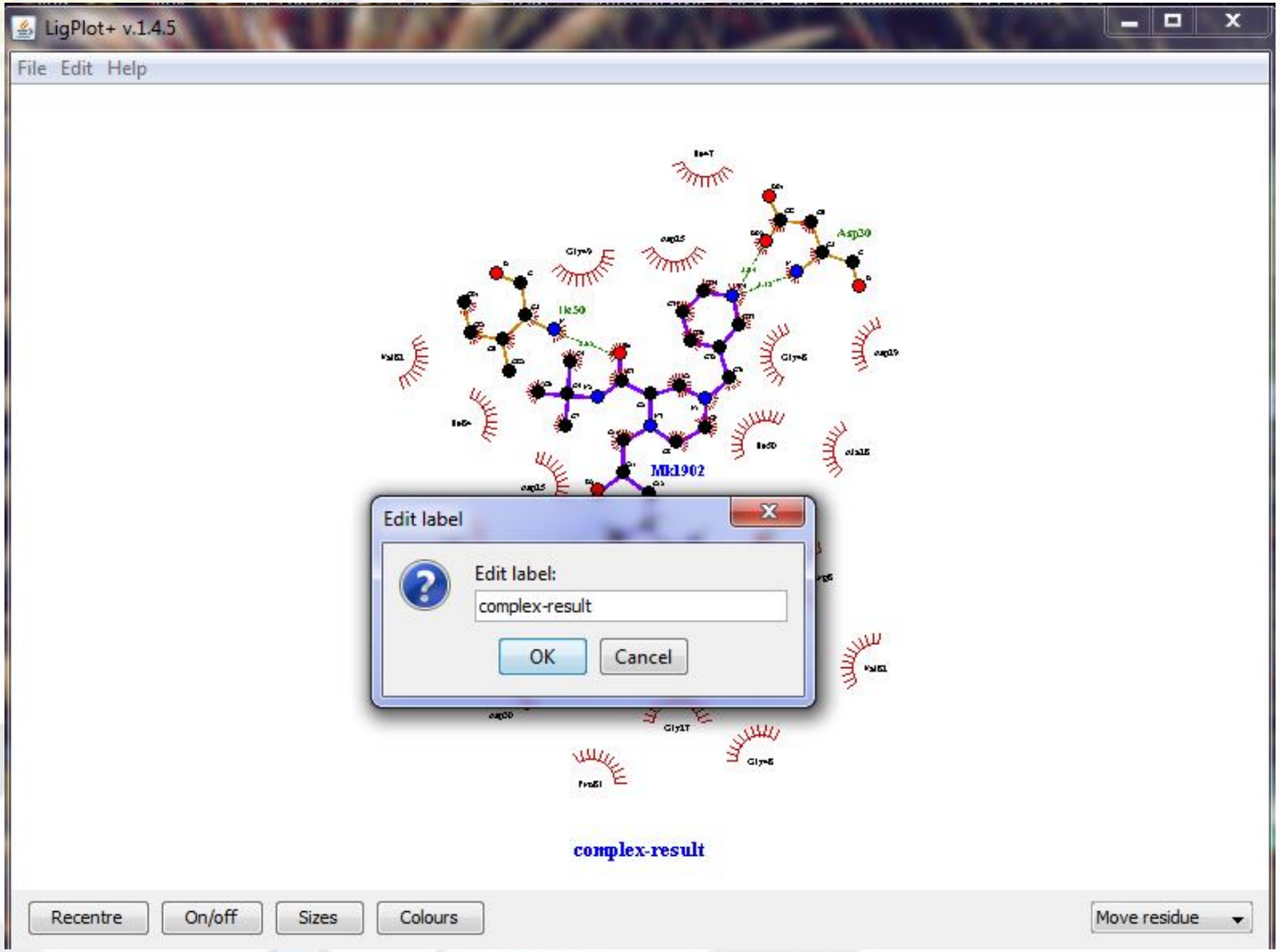
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

در شکل زیر می توان راهنمای نوع پیوندهای ایجاد شده را مشاهده کرد

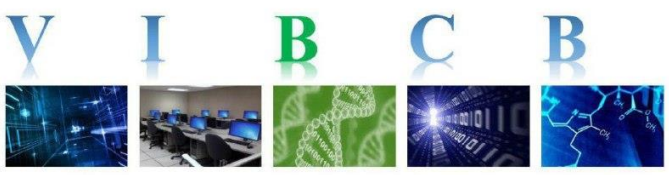


Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

برای تغییر نام نوشته شده در پایین شکل می توان با دبل کلیک روی آن، نوشته را به دلخواه تغییر داد

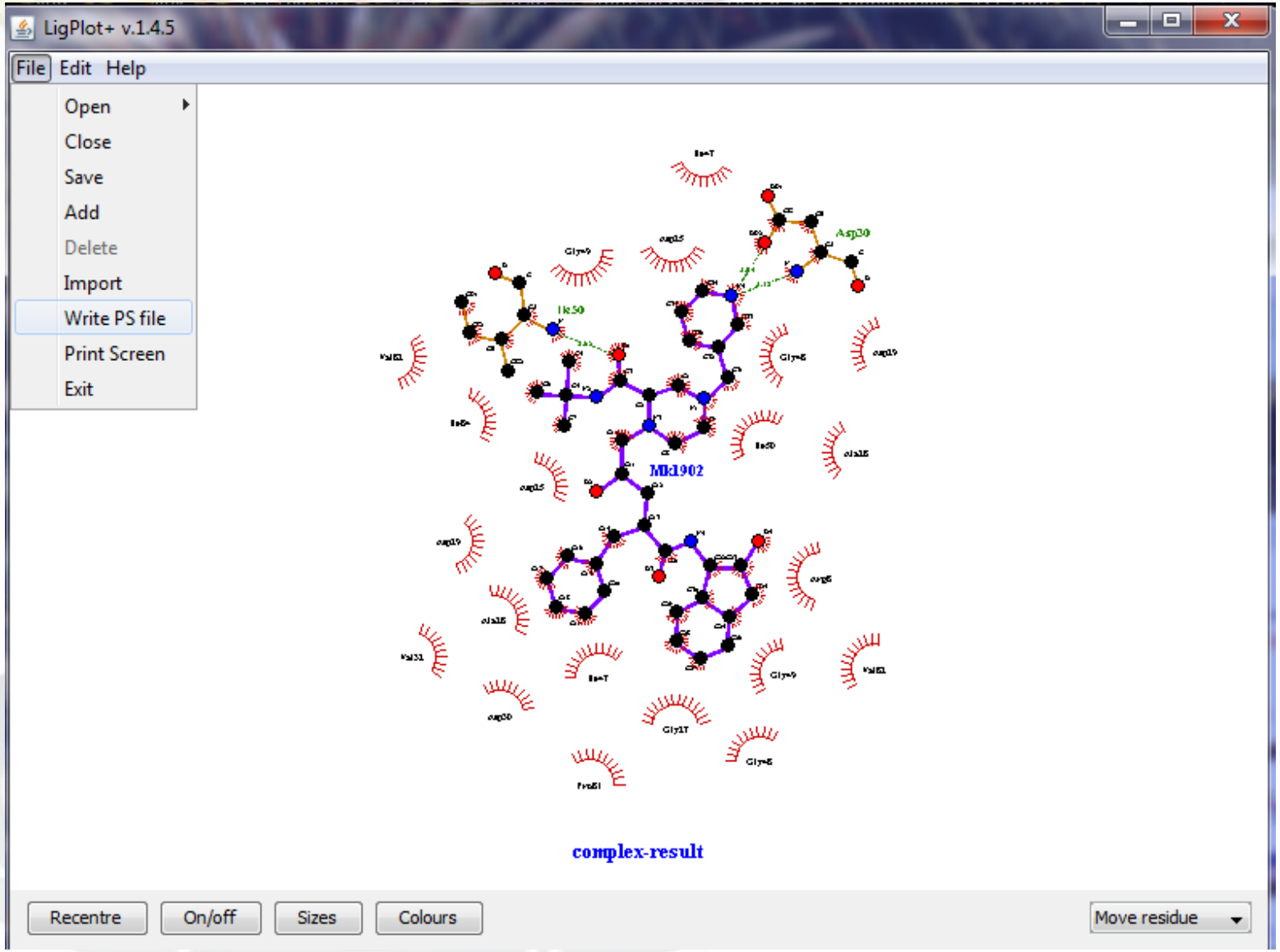


Virtual Institute Bioinformatics



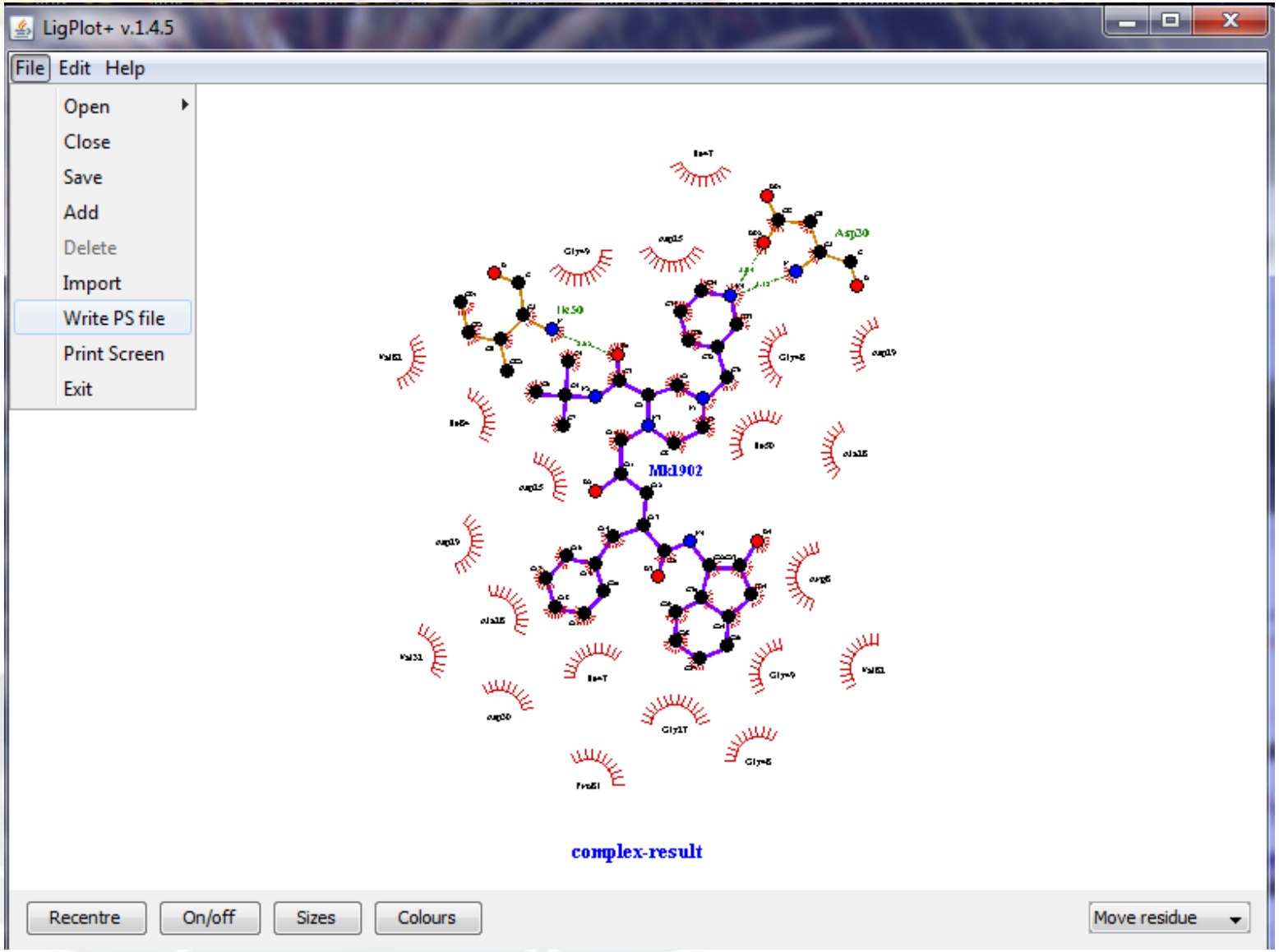
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

در نهایت می توان شکل را به فرمت ps(مناسب برای نرم افزار فتوشاپ) با کلیک روی Write PS file ذخیره کرد.



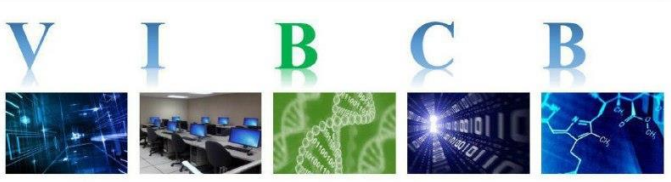
Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

امکان ذخیره فایل با فرمت مناسب برای خود نرم افزار لیگ پلات با کلیک روی save و یا گرفتن print Screenبا کلیک روی این گزینه در منوی File وجود دارد.



Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir

با آرزوی موفقیت برای شما



Link: https://telegram.me/VIBCBC_ir