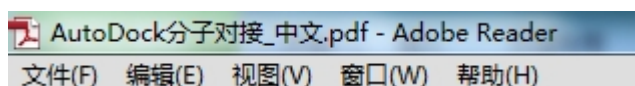


## 分子对接

- 软件介绍
- 软件安装与对接
- 结果分析

考虑到原来的中文版本的指导说明已经有关于 autodock 软件的介绍，因此就在此不对软件进行介绍。关于软件的了解，大家可参考

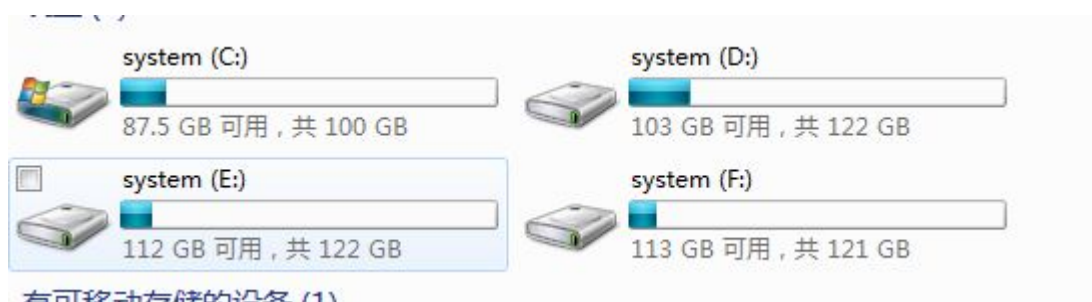


，这个版本在 Bioms 论坛有大家可自己下载(<http://bioms.org/thread-457-1-3.html>)。建议大家和(Autodock 分子对接-中文)这个版本一起看。我自己也是一个初学者，和前辈的比较着好学点。

### ● 软件的下载与安装 (win 系统)

Autodock 软件大家可以直接在其官网下载

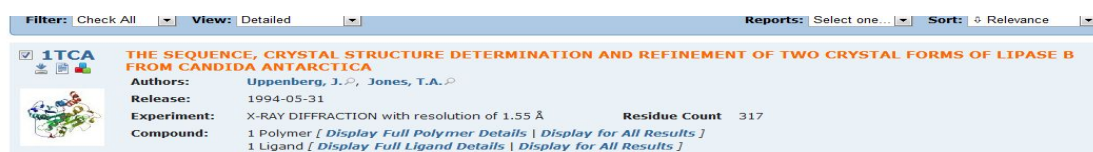
(<http://mgltools.scripps.edu/downloads>) 直接安装 Mgltools 即可。autodock 软件的运行环境是英文环境，因此不论安装在哪个盘，名字都要是英文的，即：



其中 C 盘必须改名，要是安装在 D 盘，D 盘也要修改名字，还有就是所有的安装路径文件及将来做对接的文件命名也必须是英文的。

## ● 配体与受体的准备

受体（receptor）即酶分子或者其他蛋白分子，可直接从 PDB 数据库下载其 PDB 文件（<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>）依南极假丝酵母脂肪酶 B（Candida antarctica Lipase B）为例

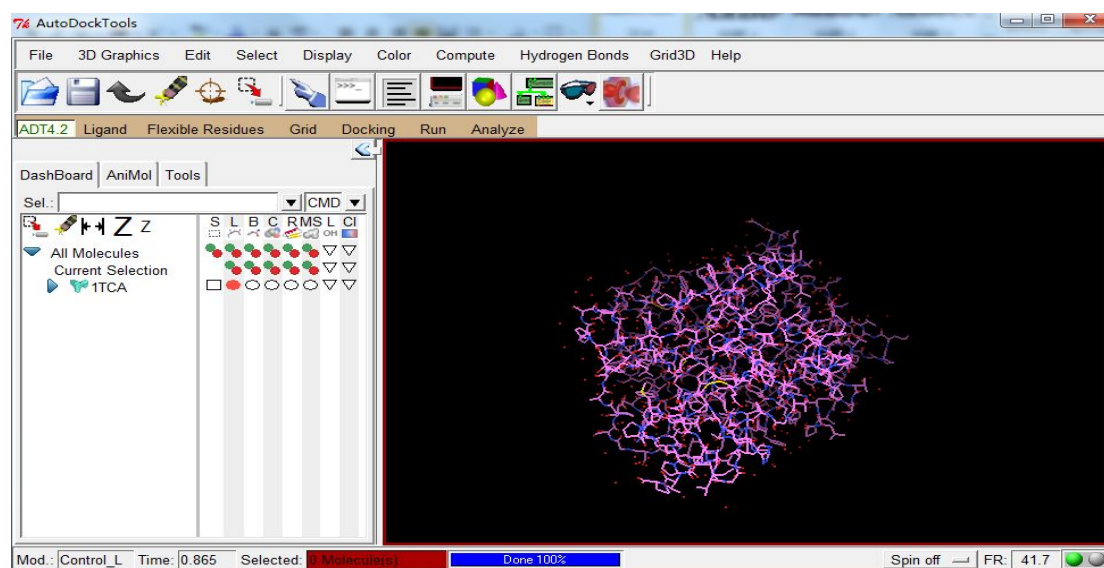


打开后可直接在此处下载

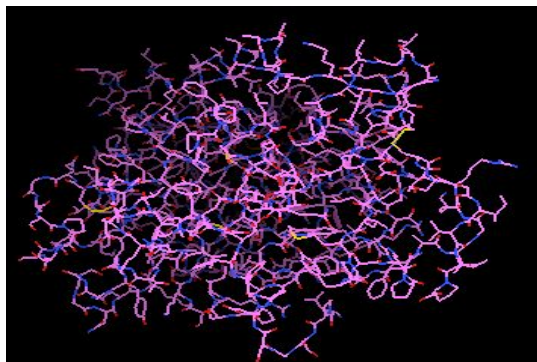
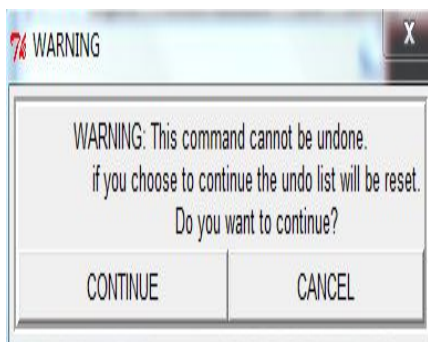


当我们下载完 pdb 文件后，就要对文件进行处理，包括去除水，加氢，计算点电荷，最后保存为 pdbqt 文件。

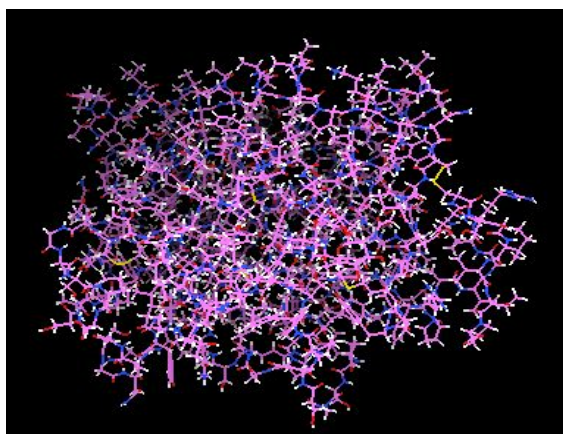
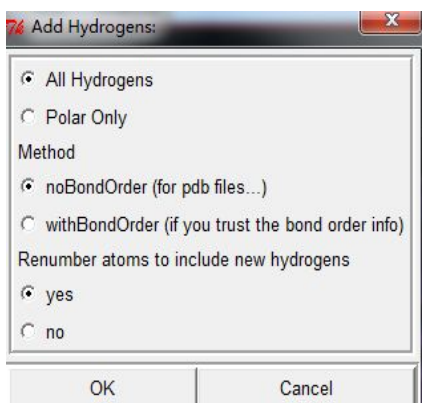
运行 autodock 软件，file-read molecule 打开下载的 pdb 文件，即 1TCA.pdb。其中红点表示水分子。



删除水分子 select - select from string 在 residue 中输入 HOH\*, 在 ATOM 中输入\*并单击 Add 如下: 其中水分子变为黄色, 然后 edit - delete - delete selected atom 点击 continue



加氢 edit - hydrogens - add 如下: 点击 ok 就行, 有图为加氢后的结果。

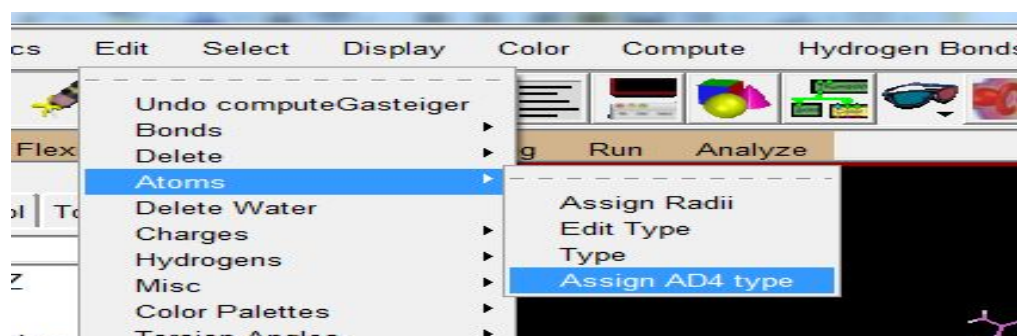


计算点电荷 edit - charges - compute gasteiger 点击确定。



若是做刚性对接, 添加原子类型, 直接 file - save 选择保存为 1TCA.pdbqt 文件, 备用。

原子类型添加如下：



若是做柔性对接，则要做如下操作：

请参考 [AutoDock分子对接\\_中文.pdf](#) 即论坛已经上传的。

## ● 配体的准备

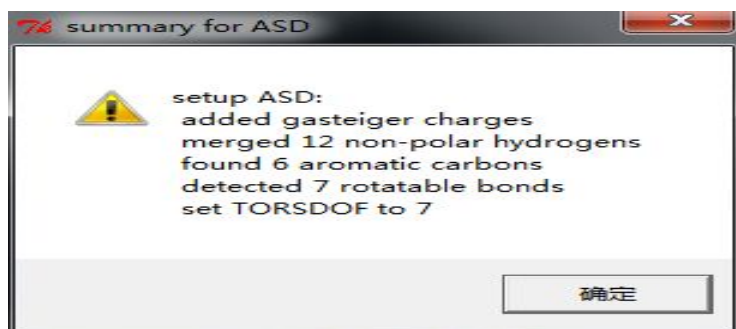
做不同的对接，配体大都要自己画，因此 Chem office 3D 来画。

并进行 MM 能量优化，保存为 ASD.pdb 文件。

运行 autodock 软件，ligand - input - open 打开配体 ASD.pdb 分子，做如下处理：加氢，添加电荷，添加原子类型，保存为 pdbqt 文件。

### 加氢

当打开配体分子后会出现如下对话框：点击确定就行。



- ADT检测Ligand分子是否已经加了电荷，如果没有，则自动加上 Gasteiger 电荷。需要注意的是：如果要使Gasteiger计算正确，

就必须将Ligand上的所有H加上，包括极性的以及非极性的。如果电荷全部为0，则ADT会试图加上电荷。同时还将检测每个残基上的总电荷是否为整数。

➤ ADT 检测并合并非极性 H。

➤ ADT 将 Ligand 中每个原子指定为 “AutoDock 原子类型”。

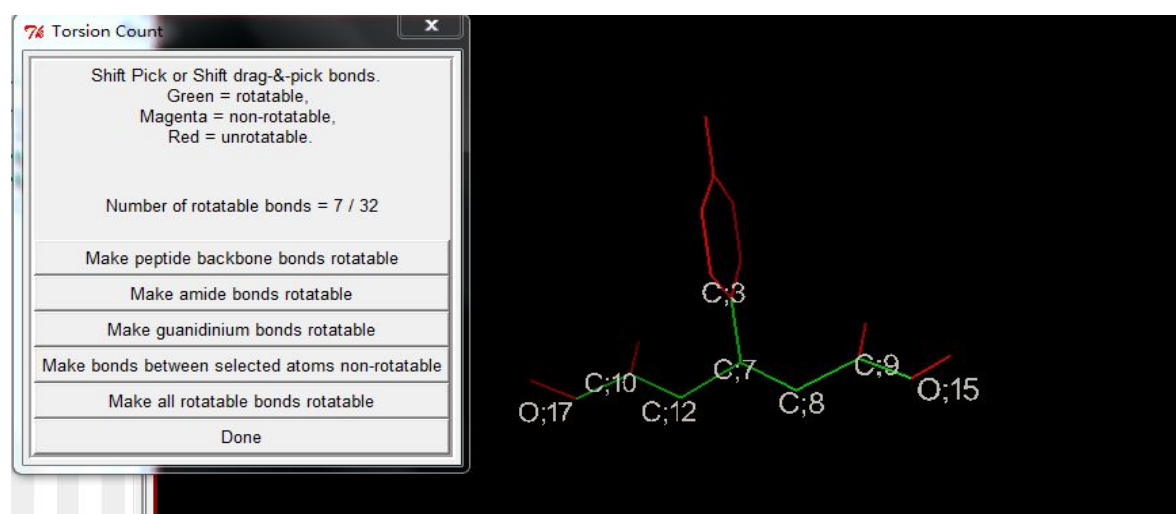
ADT 菜单: **Ligand** → **Torsion Tree** → **Detect Root...** ADT 自动判定 Ligand 的 Root;

ADT 菜单: **Ligand** → **Torsion Tree** → **Show Root Expansion** 显示Root扩展信息;

ADT 菜单: **Ligand** → **Torsion Tree** → **Show/Hide Root Marker** 显示/隐藏Root标记;

ADT 菜单: **Ligand** → **Torsion Tree** → **Choose Torsions...** 选择Ligand中可扭转的键，弹出

**Torsion Count**对话框中点击**Make all active bonds non-rotatable**, **Make all rotatable bonds** 这个没有 rotatable 以及 **Make all amide bonds rotatable**, 最后结果如下图（图13）所示：该Ligand分子32个键中共有14个被设置成可扭转的键（rotatable，绿色），点击**Done**确定并关闭此对话框。

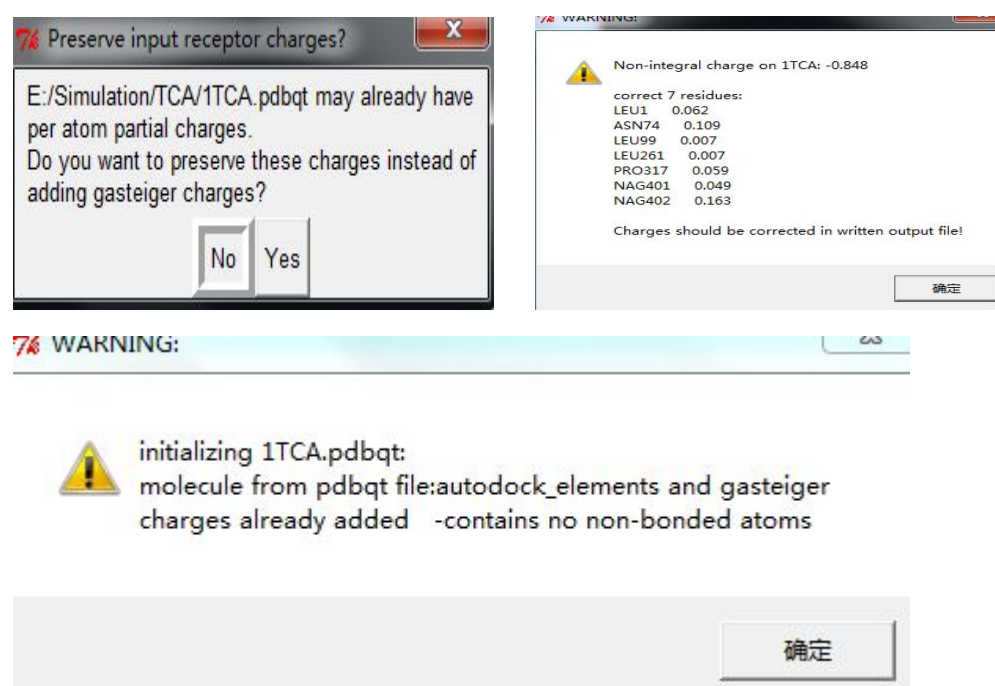


表示该分子 32 个键中有 7 个可旋转的。其中红色表示 root，绿色表示可扭转，紫色表示不可扭转。如要把 C7 与 C8 之间的键设置为不可扭转，只需要按住 shift，用鼠标点击相应的键就行，对于受体和配体都适应，设置完。然后直接保存就行 `ligand - output -save as pdbqt`.

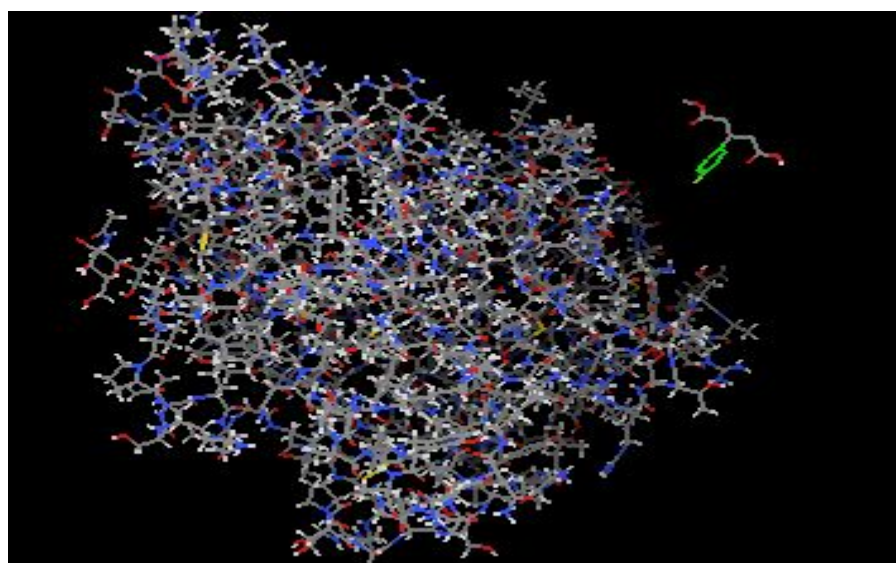


## Grid

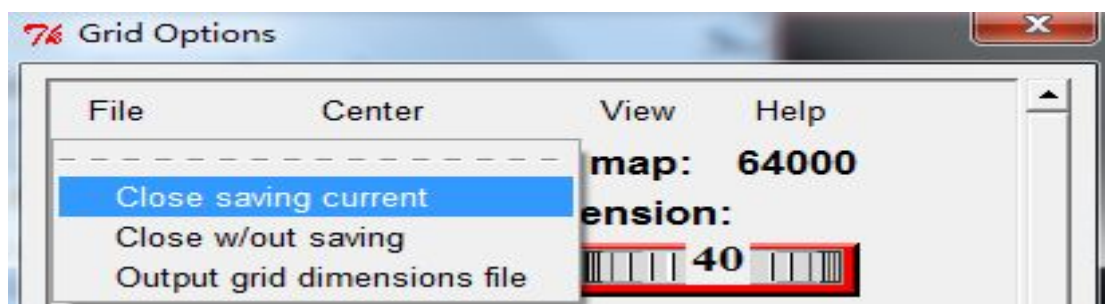
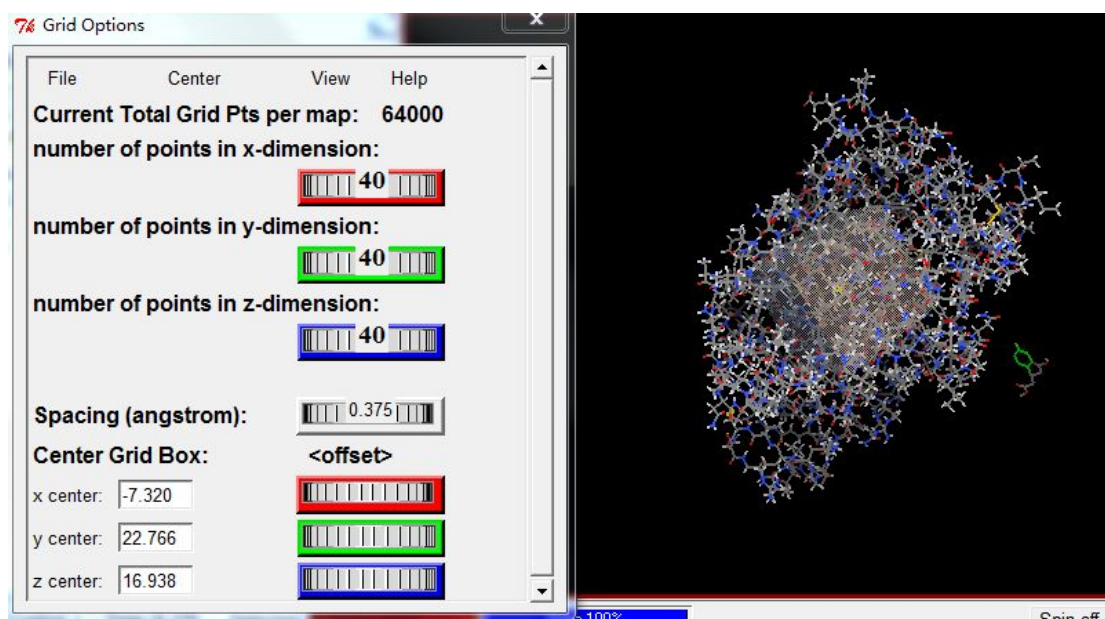
打开酶分子 (grid - macromolecule - open) 弹出对话框询问是否保留之前已经加上的电荷以代替 ADT 自动加上 Gasteiger 电荷点击 yes 和确定就行：



打开配体文件: grid - set map types - open ligand 如图:



ADT 菜单: Grid → Grid Box... 打开 Grid Options 对话框, 将格子的大小设置为 X, Y, Z: 40, 40, 40, 格点间隔为默认值 0.375 Å, 然后将格子中心设为 -7.320, 22.766, 16.938 (x, y, z)。设置完成后点击 Grid Options 菜单中: File → Close saving current 保存并关闭对话框。



保存为 gpf 文件 Grid-output -save gpf。

然后对 GPF 文件处理如下, 即为其添加路径: 并保存

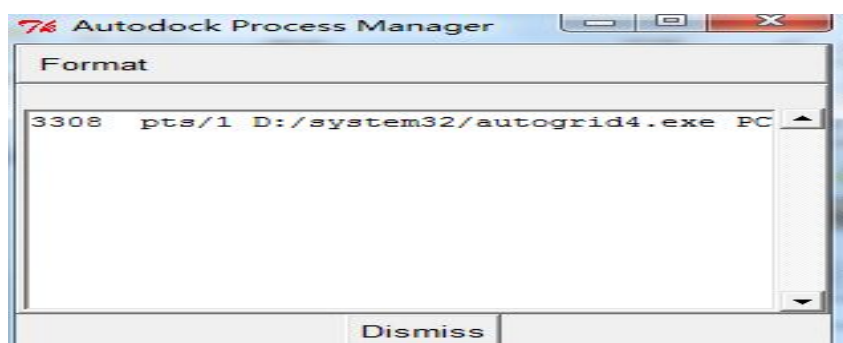
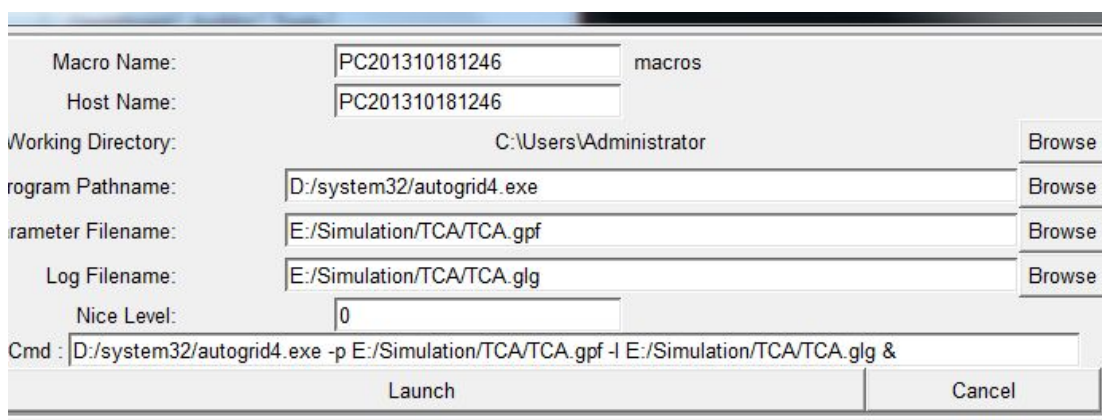
```

npts 40 40 40 # num.grid points in xyz
gridfld E:\simulation\TCA\1TCA.maps.fld # grid_data_file
spacing 0.375 # spacing(A)
receptor_types A C H HD N OA SA # receptor atom types
ligand_types A C HD OA F # ligand atom types
receptor E:\simulation\TCA\1TCA.pdbqt # macromolecule
gridcenter -7.32 22.766 16.938 # xyz-coordinates or auto
smooth 0.5 # store minimum energy w/in rad(A)
map E:\simulation\TCA\1TCA.A.map # atom-specific affinity map
map E:\simulation\TCA\1TCA.C.map # atom-specific affinity map
map E:\simulation\TCA\1TCA.HD.map # atom-specific affinity map
map E:\simulation\TCA\1TCA.OA.map # atom-specific affinity map
map E:\simulation\TCA\1TCA.F.map # atom-specific affinity map
elecmap 1TCA.e.map # electrostatic potential map
dsolvmap 1TCA.d.map # desolvation potential map
dielectric -0.1465 # <0, AD4 distance-dep.diel:>0, constant

```

## 运算 autogrid

Run - run autogrid 如下图：点击 launch 出现第二个图



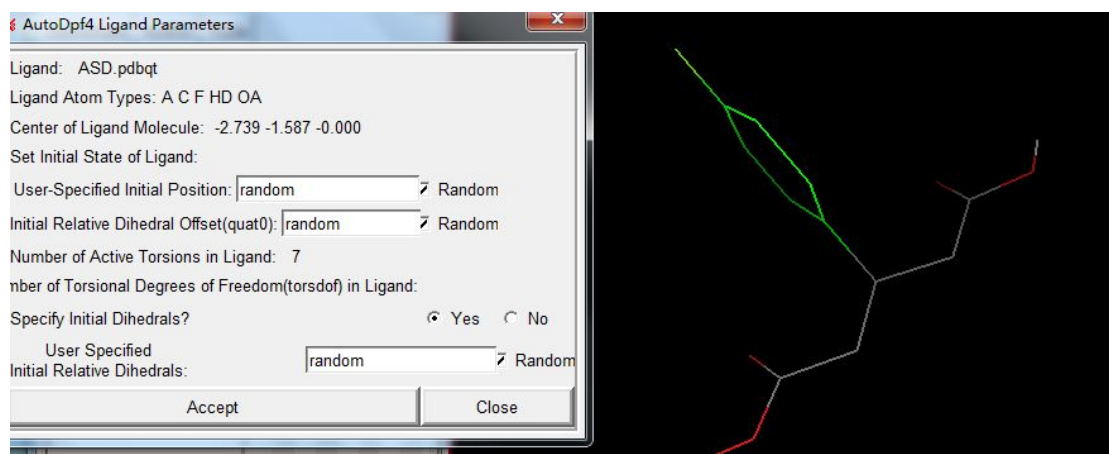
运算结束，第二个图框会自己关掉，运算完后会出现如下结果：

1TCA.A.map	2014/1/2 21:41	MAP 文件	569 KB
1TCA.C.map	2014/1/2 21:41	MAP 文件	569 KB
1TCA.F.map	2014/1/2 21:41	MAP 文件	527 KB
1TCA.HD.map	2014/1/2 21:41	MAP 文件	485 KB
1TCA.maps.fld	2014/1/2 21:41	FLD 文件	2 KB
1TCA.maps.xyz	2014/1/2 21:41	XYZ 文件	1 KB
1TCA.OA.map	2014/1/2 21:41	MAP 文件	542 KB

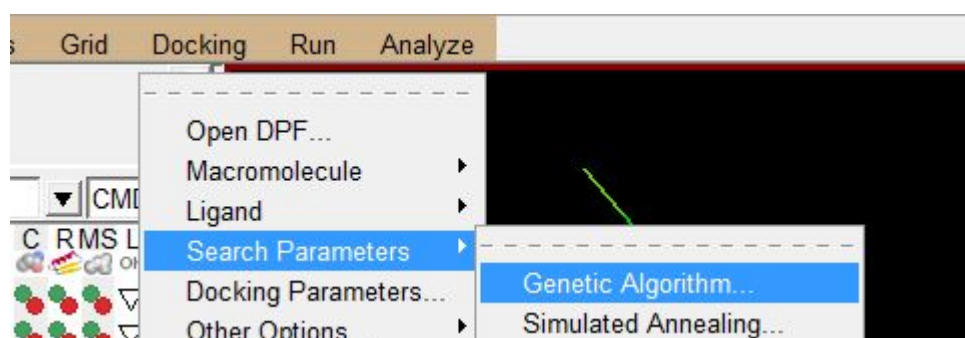


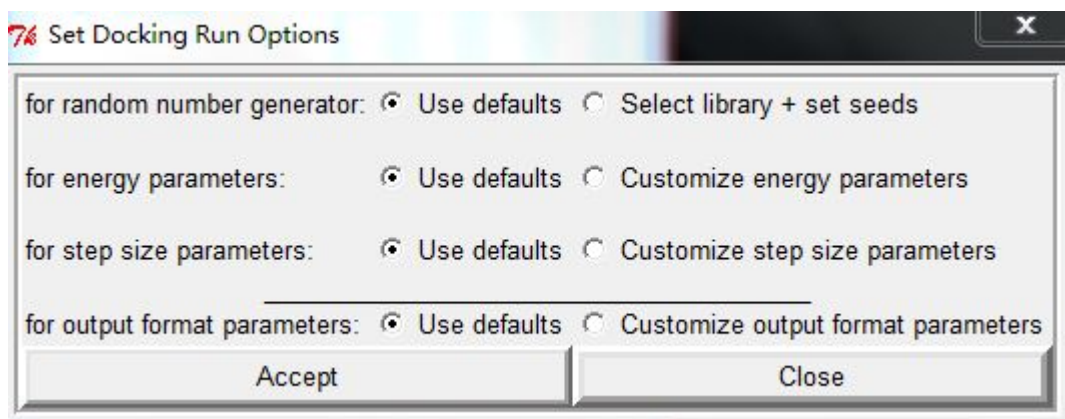
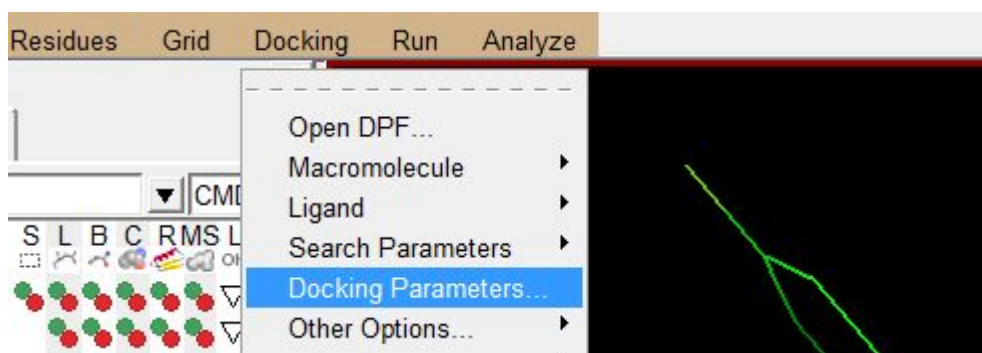
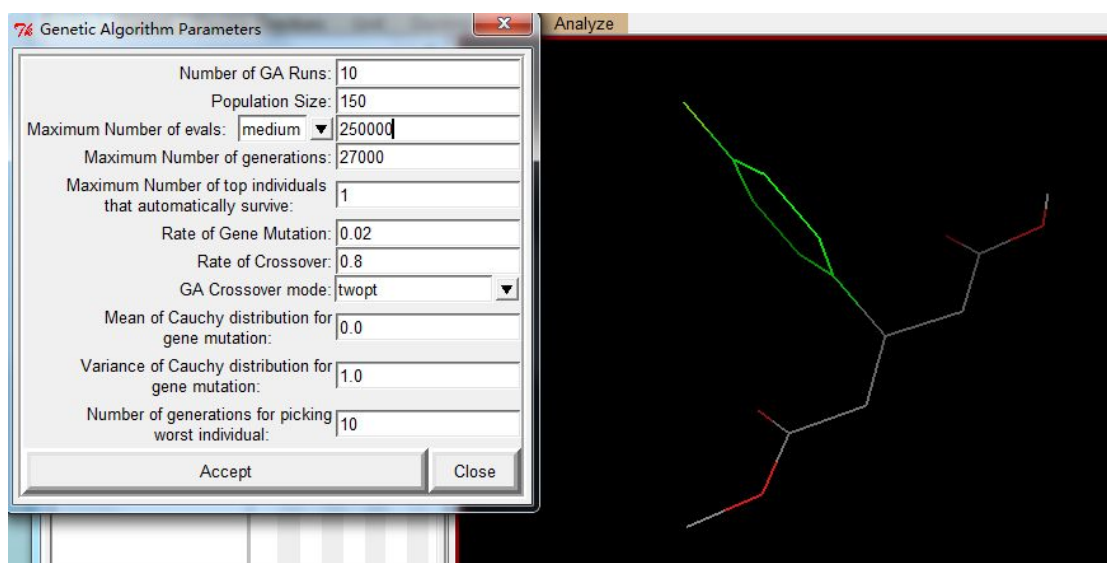
## 准备 DPF 文件

打开酶分子 pdbqt 文件 `docking - macromolecule -set rigid filename` 和配体 pdbqt 分子 `docking - ligand - open` 如图：  
选择 **accept** 就行

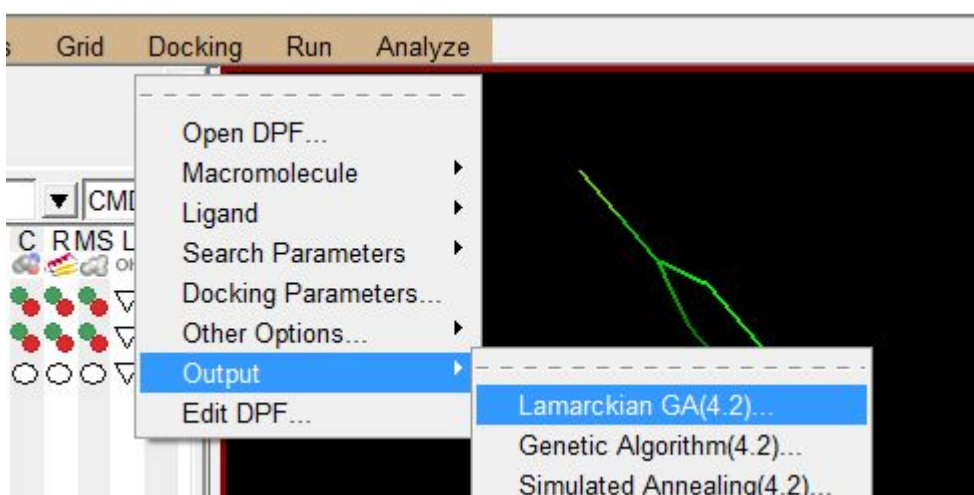


**Parameters** 对话框，设置对接遗传算法搜索参数。作为练习，为了缩短计算时间，将 **Maximum Number of evals** 改为 `short:250000`，其他参数均使用系统默认参数，点击 **Accept** 确认





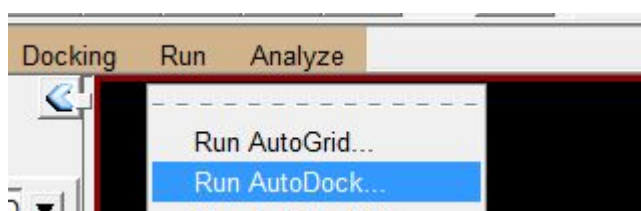
点击 accept 即可并输出 dpf 文件

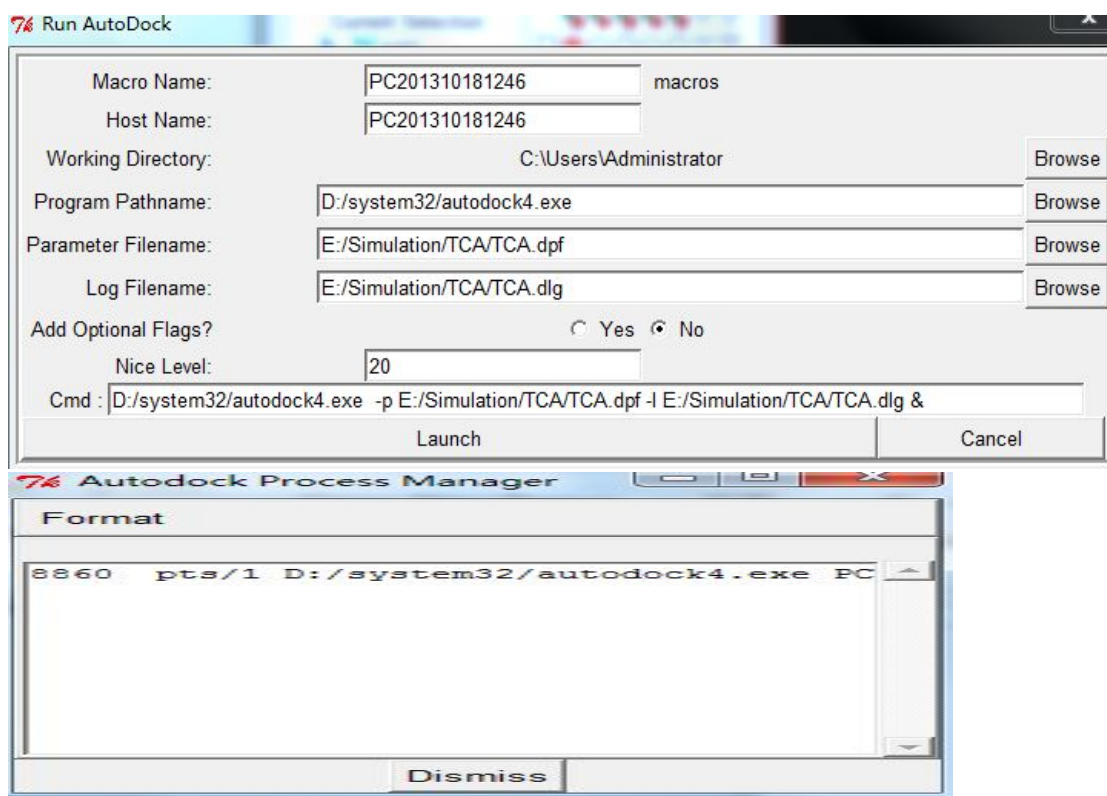


对 dpf 文件处理如下：并保存

```
autodock_parameter_version 4.2          # used by autodock
outlev 1                                # diagnostic output
intelec                                  # calculate internal energy
seed pid time                            # seeds for random search
ligand_types A C HD OA F                 # atoms types in ligand
fld E:\simulation\TCA\1TCA.maps.fld
map E:\simulation\TCA\1TCA.A.map
map E:\simulation\TCA\1TCA.C.map
map E:\simulation\TCA\1TCA.HD.map
map E:\simulation\TCA\1TCA.OA.map
map E:\simulation\TCA\1TCA.F.map
elecmap 1TCA.e.map                       # electrostatics map
desolvmap 1TCA.d.map                     # desolvation map
move E:\simulation\TCA\ASD.pdbqt
about -2.7391 -1.5868 -0.0003            # small molecule coordinates
```

运算 autodock 选择 launch 后出现第三图，等待运算结束即可做结果分析工作。

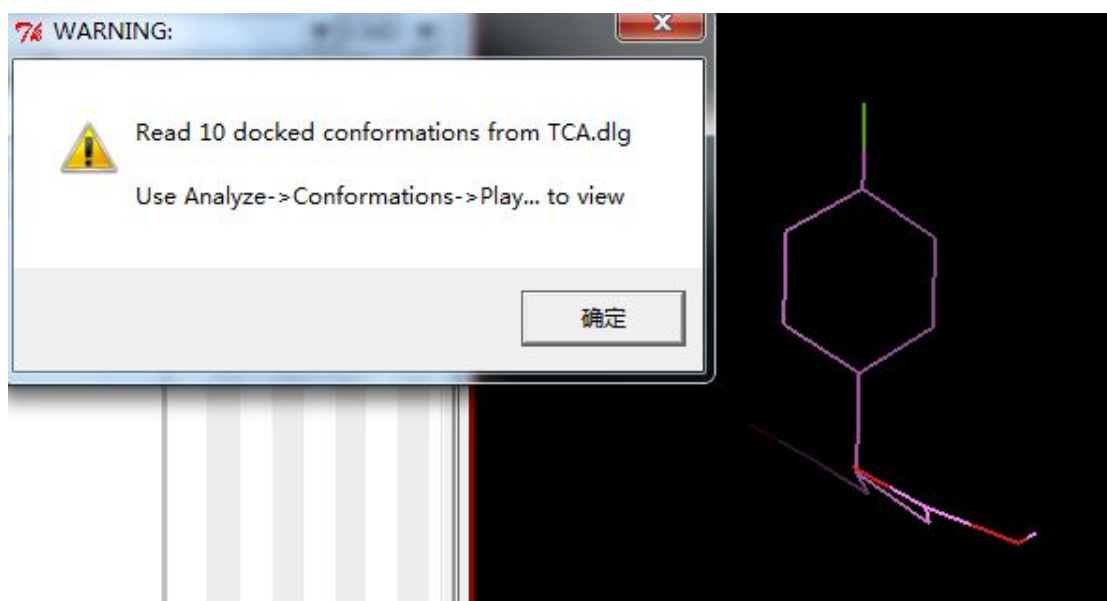




## 结果分析

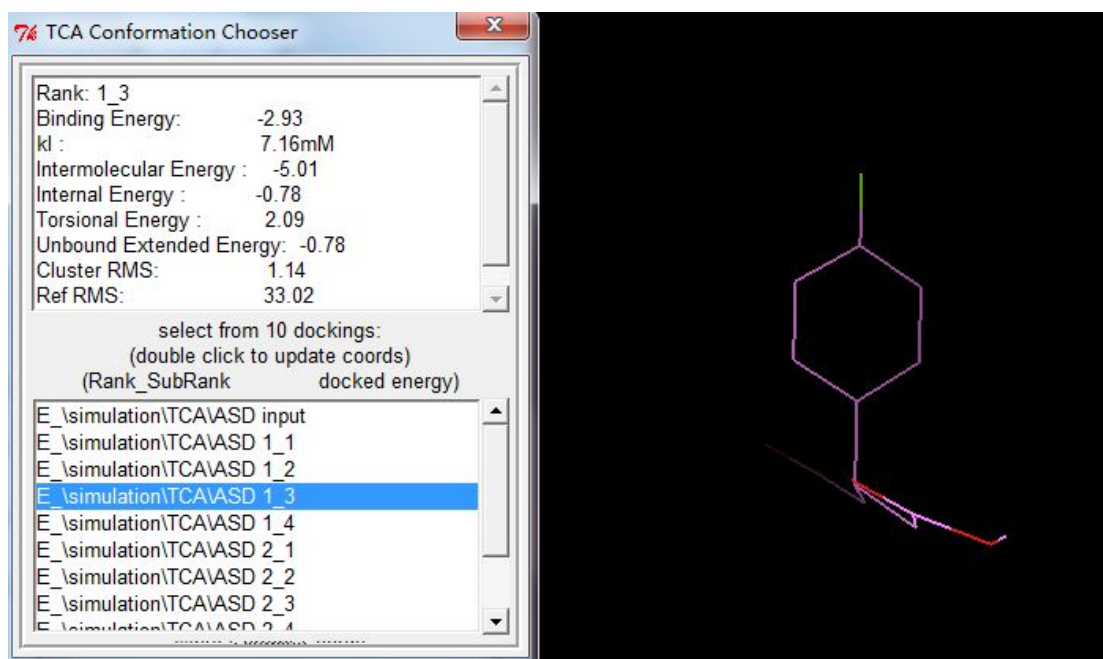
主要是进行簇分析，操作如下：

Analyze-docking-open 打开对接完的 dlg 文件，如图所示：点击确定即可。





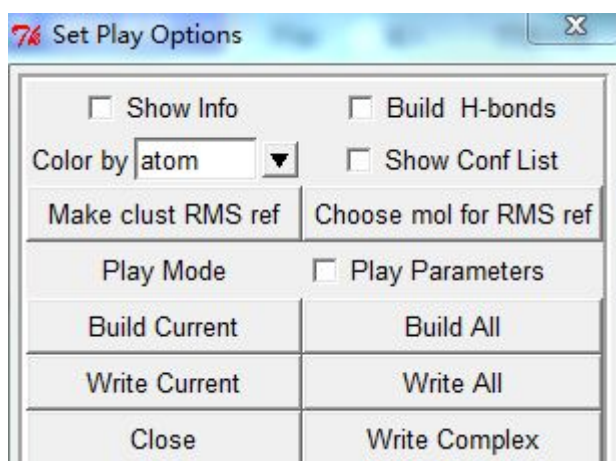
菜单: Analyze→Conformations→Load…将对接结果及分子构象载入到图形窗口中, 并且在弹出 TCA Conformation Chooser 对话框中单击列表中的相应分子构象编号后, 上部显示窗口即可显示此分子构象的对接数据。而如果双击, 则可以将该分子构象载入到分子显示窗口中, 以便观察分析



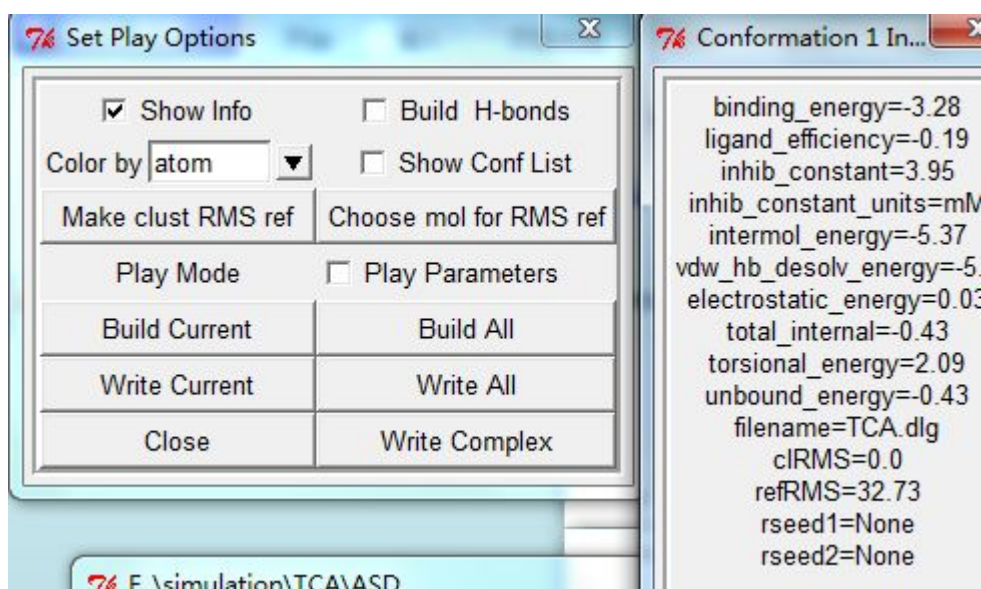
Analyze→Conformations→Play…弹出播放控制对话框。



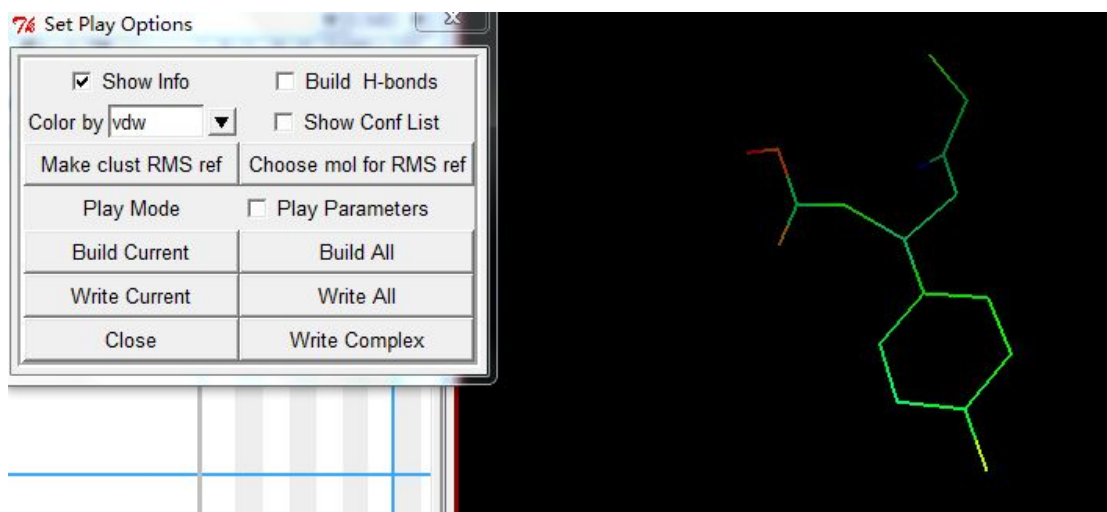
单击倒数第二个按钮, 出现如下对话框



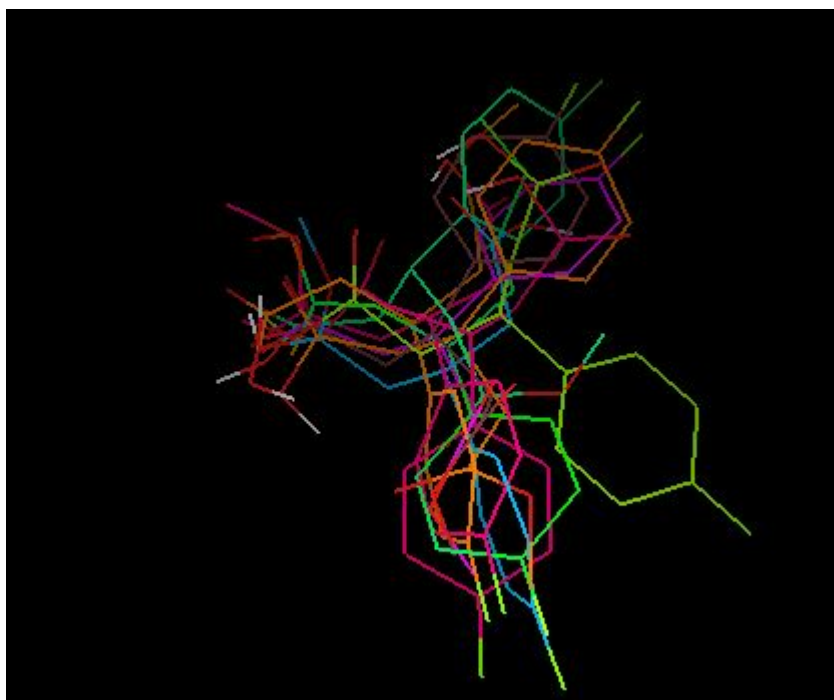
对话框，勾选 ShowInfo 可显示当前构象的相关信息



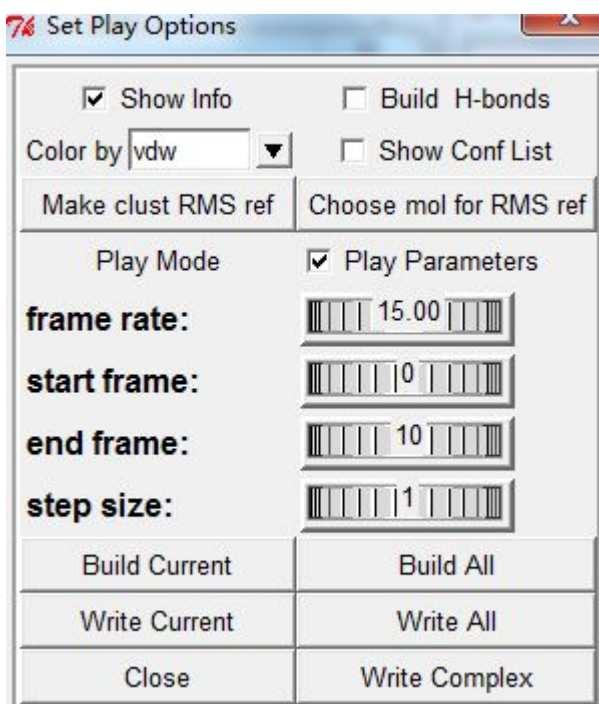
将 Color by 下拉菜单选为 vdw，当前构象则按照范德华作用力的大小来进行着色



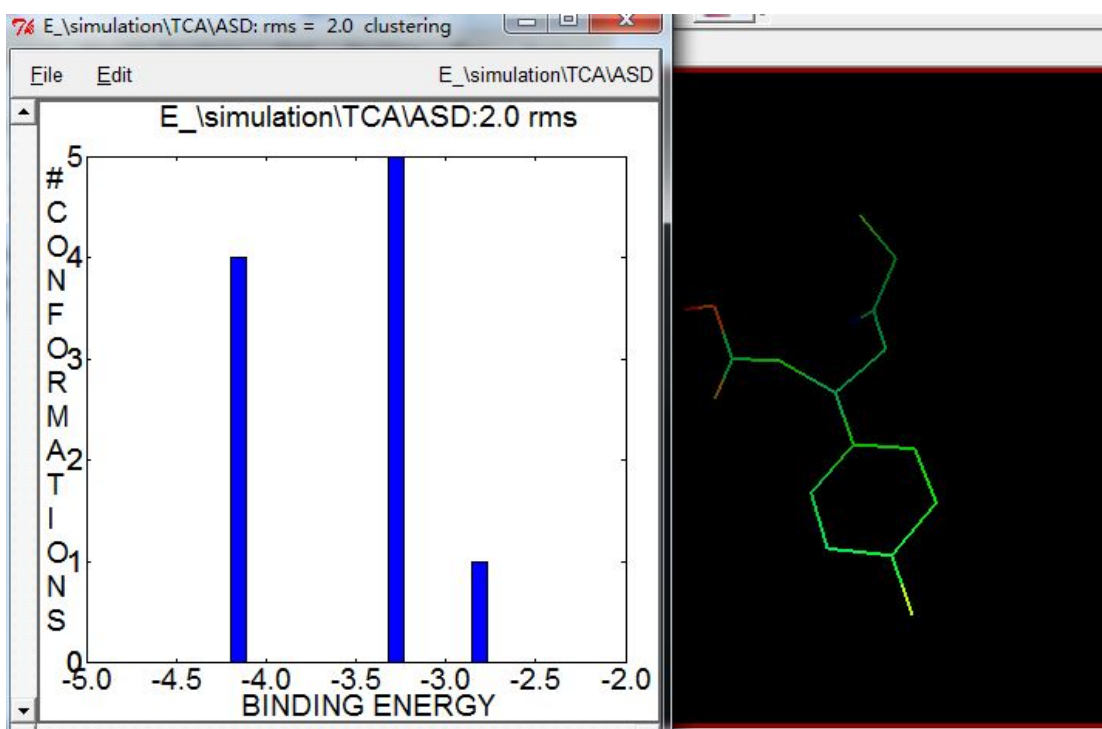
点击 BuildAll 按钮可将所有构象重叠在一起显示显示，如果点击 BuildCurrent 按钮则将当前显示的构象添加到显示窗口中，方便比较不同的对接构象。



点击 PlayParameters, 则可设置动画播放选项, 包括: 帧速率、开始帧、结束帧以及步长



: Analyze→Clusterings→Show…显示 2.0 clustering 交互式柱状图，单击柱状图上相应的条带，分子显示窗口中将显示相应的分子构象，ADT 默认只对 tolerance (RMS 值公差) 2.0 进行一次聚类。图中横坐标为结合能 (Energy)，纵坐标为分子构象数量 (各条带构象数量总合为 10)。

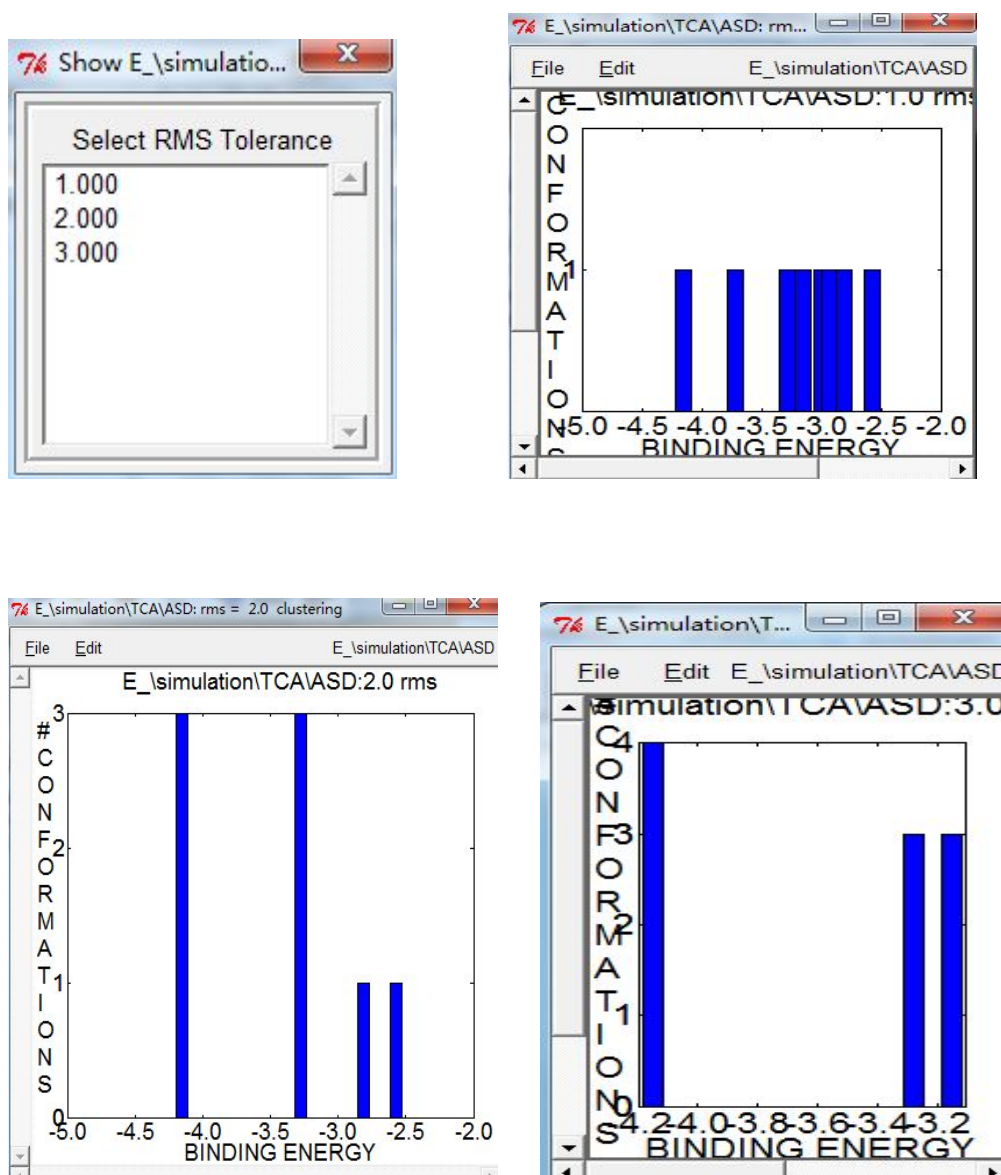




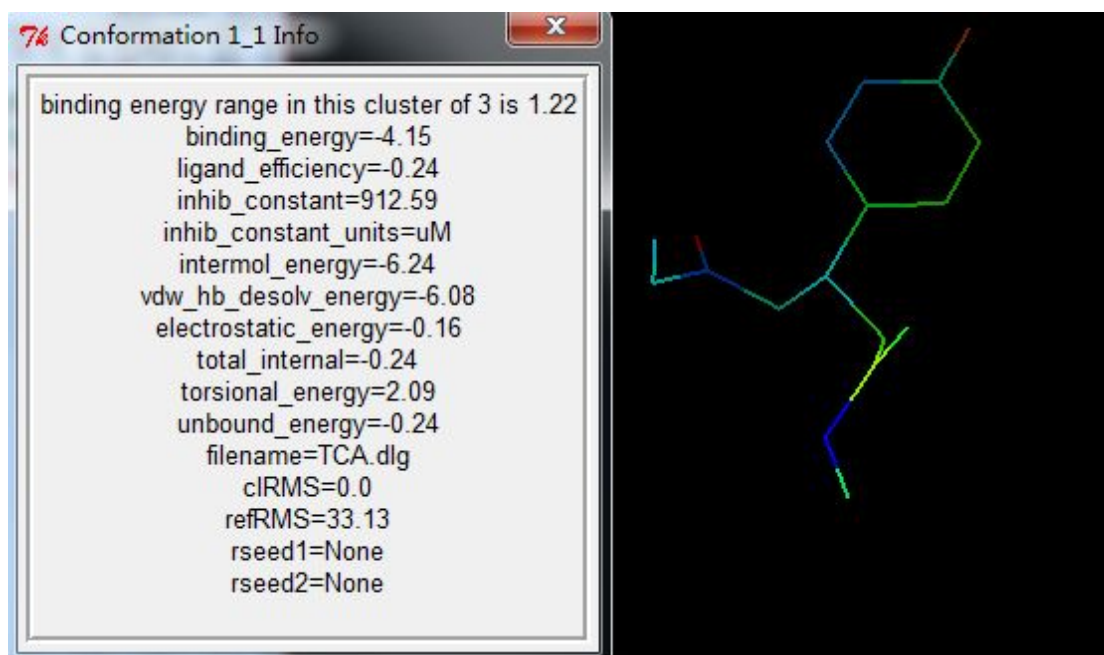
以上仅按照 2.0 rms 进行聚类显然还是不容易比较分析对接所产生的 10 个构象，所以我们分别按 rms: 1.0, 2.0 和 3.0 对对接结果进行重新聚类。

Analyze→Clusterings→Recluster...重新聚类，将 tolerance (RMS 值公差) 设为 1.0, 2.0 和 3.0, 输入输出文件名称, 点击 OK 重新聚类

然后 Analyze→Clusterings→Show...选择 RMS 值公差后显示聚类图表

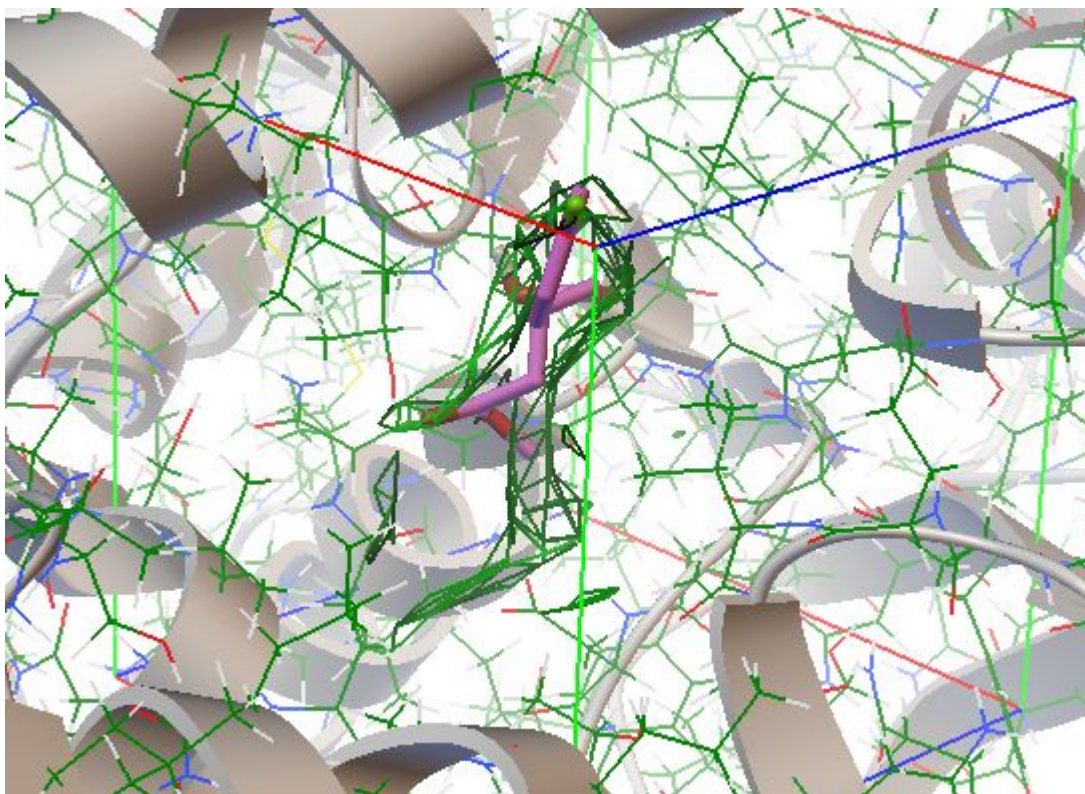


以 2.0 rms 为例，点击柱状图最左边条带（纵坐标为 2 包含两个分子构象），分子构象载入分子显示窗口，同时出现对话框，通过点击左/右键可以很方便的切换这两个分子



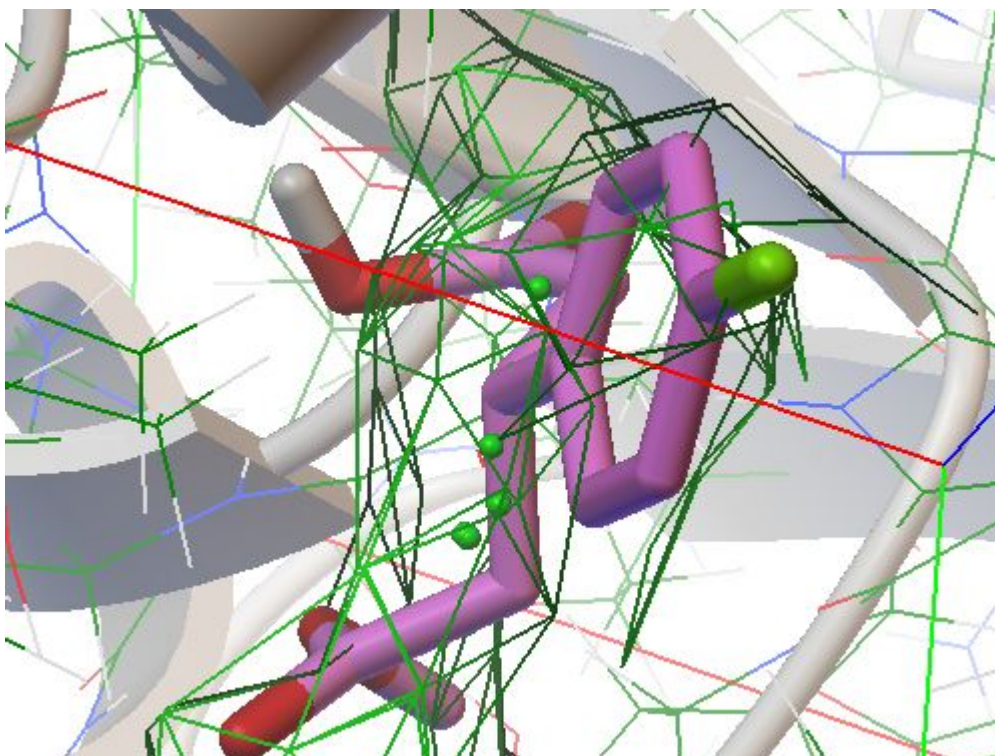
### 在 Receptor 环境中观察对接构象

菜单：Analyze→Macromolecule→Open…载入 Receptor 刚性分子，这样就能看到 Ligand 分子在 Receptor 分子中的情况，：载入 Receptor 分子刚性部分后的效果（为了方便观察，以 Ribbon 模型显示）菜单：Analyze→Grids→Open…打开 O 原子的 AutoGrid Map 文件 “1TCA. 0A. map”



菜单: Analyze→Dockings→ShowasSpheres…将对接得到的所有分子构象结果都以小球的形式显示。下图中每一个小球表示该构象的几何中心, 以方便不同构象之间的观察比较。





Analyze→Dockings→ShowInteractionsADT 将自动计算并显示  
Ligand 分子在当前构象下与周围 Receptor 残基之间的相互作用

