

Discovery Studio 3.1 Visualizer Tutorial

INHALT

1	Einleitung	5
2	Systemvoraussetzungen und Installation	6
2.1	Systemvoraussetzungen	6
3	Arbeiten mit Discovery Studio	7
3.3	Speichern von Dateien	8
3.4	Bearbeitung von pdb Dateien	8
3.4.1	Markieren	8
3.4.2	Rotieren	8
3.4.3	Verschieben	9
3.4.4	Löschen	9
3.4.5	Vergrößern und Verkleinern	9
3.4.6	Farbe und Darstellungsart von Molekülen bearbeiten	9
3.4.7	Oberfläche hinzufügen/ausblenden	10
3.4.8	2D Darstellung	11
3.4.9	Einstellungen rückgängig machen	11
3.4.10	Herausarbeiten von wichtigen Strukturen bei großen unübersichtlichen Rezeptor Liganden-Komplexen	11
3.4.10.1	Entfernung des Kristallwassers	11
3.4.10.2	Entfernung von Lösungsmittelrückständen	11
3.4.10.3	Entfernung von identen Strukturen	11
3.5	Rezeptor-Ligand-Interaktion	11
3.5.1	Oberfläche zur Bindungstasche hinzufügen	12
3.5.2	H-Brücken, pi-pi-Wechselwirkungen und Van der Waals Interaktionen anzeigen	12
3.5.3	2D Interaktions-Diagramm	13
3.5.4	Übereinanderlegen von 2 unterschiedlichen Liganden des selben Rezeptors	14
3.6	Zeichenfunktionen	14
3.6.1	Kleine Moleküle	14
3.6.1.1	C-Atome bzw C-Ketten zeichnen	14
3.6.1.2	H-Atome aus-und einblenden	15
3.6.1.3	Heteroatome einfügen	15

3.6.1.4	Einfügen von Funktionellen Gruppen und vorgefertigten Fragmenten	15
3.6.1.5	Bindungstyp	16
3.6.1.6	Chiralität.....	16
3.6.1.7	Geometrie optimieren	16
3.6.1.8	Darstellungsart ändern	17
3.6.1.9	2D Struktur darstellen	17
3.6.2	DNA/RNA	17
3.6.2.1	Zeichnen von DNA/RNA.....	17
3.6.2.2	Zucker modifizieren	18
3.6.2.3	H-Brücken einblenden	18
3.6.2.4	Sequenz anzeigen.....	18
3.6.2.5	Darstellungsart ändern	18
3.6.2.6	Markieren und Finden von einzelnen Nukleotiden.....	18
3.6.2.7	Austausch/Löschen von einzelnen Nukleotiden	19
3.6.3	Proteine	19
3.6.3.1	Zeichnen.....	19
3.6.3.2	Sequenz anzeigen.....	19
3.6.3.3	Austausch/Löschen von einzelnen AS	20
3.6.4	Kohlenhydrate	20
3.6.4.1	Zeichnen.....	20
3.7	Modifizieren von Liganden	20
3.7.1	Substituieren/Heteroatome.....	21
3.8	Chemische Eigenschaften berechnen	21
3.8.1	Molekulargewicht/ Anzahl der Atome, Summenformel, Ladung.....	21
3.9	Bilder exportieren.....	21
4	Fehlerbehebung	21
4.1	Download	21
4.2	Zeichenfunktion	22
4.3	Tools lassen sich nicht anklicken	22
4.4	Strukturen sind verschwunden.....	22
4.5	H-Brücken werden nicht angezeigt	23
5	Videos	23
6	Anwendungsbeispiele.....	23

6.1	ACE-Hemmer	23
6.2	Cox-Hemmer	24
6.3	HMG-Co-Enzym A-Hemmer	24

1 Einleitung

Discovery Studio (DS) ist eine kostenlose Visualisierungssoftware, die dich beim Lernen in deinem Pharmaziestudium unterstützen kann.

Was kann Discovery Studio?

- **3D Darstellung** von Proteinen, DNA/RNA, kleinen Molekülen, sowie von Protein-Liganden-Komplexen
- **Analyse von Rezeptor-Liganden Interaktionen:** 2D und 3D Darstellung von Wasserstoffbrücken, pi-pi-Wechselwirkungen, Van der Waals Wechselwirkungen
- **Zeichnen** von Proteinen, DNA/RNA und kleinen Molekülen deren 2D und 3D Darstellung
- **Modifizieren** von Liganden in der Bindungstasche von Rezeptoren
- **Berechnung** von Grundlegenden **Molekül-Eigenschaften** wie Molekulargewicht, Ladung etc., Anzahl der Atome, Summenformel

Wie kann ich Discovery Studio in meinem Studium anwenden?

Vorbereitung auf diverse Prüfungen

- **Allgemeine und Anorganische Chemie:** Darstellung verschiedener Stereoisomere
- **Biologie:** Veranschaulichen von Proteinen (Sekundär-, Tertiär- und Quartärstruktur), DNA/RNA und Membranen
- **Allgemeine Pharmakologie:** Visualisierung der diversen Rezeptoren und deren Bindungstaschen
- **Arzneistoffsynthese und Nomenklatur:** Hilfe beim Zeichnen von diversen Verbindungen und Veranschaulichen von R und S Konfiguration
- **Fachprüfung aus Pharmazeutischer Chemie I-III:** Hilfe bei der Visualisierung von diversen Arzneistoffklassen, Veranschaulichen der Struktur-Wirkungsbeziehung und somit leichteres Verstehen und Lernen der Wirkstoffe
- **Biophysikalische Pharmazeutische Chemie:** Praktisches Anwenden von Molecular Modeling, Veranschaulichen von Struktur Wirkungsbeziehungen
- Allgemein **alle Prüfungen**, bei denen das Lernen durch einfache und schnelle Visualisierung der Wirkstoffe und ihren Angriffsorten erleichtert werden kann

2 Systemvoraussetzungen und Installation

2.1 Systemvoraussetzungen

Betriebssysteme: Windows 2003/XP/Vista/7

Red Hat Enterprise Linux 4.0/5/

SUSE Linux Enterprise 10

2.2 Installation

Gehe zu: <http://accelrys.com/products/discovery-studio/visualization-download.php>

Fülle die Maske aus. Wichtig ist eine **korrekte Mail-Adresse** anzugeben, da der **Download-Link**, nach fertigem Ausfüllen der Maske, auf diese Adresse **zugeschickt** wird! Achte darauf, das korrekte Betriebssystem anzugeben (32 bzw 64bit Windows, kann man bei **Startmenü | Systemsteuerung | Systemsicherheit | System** nachschauen). Wenn du alles korrekt eingegeben hast, dann solltest du nun ein Mail mit den Download-Links bekommen. Es ist egal, ob du den ftp-Link oder den http-Link öffnest. Sobald du auf den Link geklickt hast, öffnet sich ein Dialogfenster. Hier klickst du auf Datei speichern. Im Download Manager deines Webbrowser siehst du die Datei

Maske

Contact Information

First Name* Muster

Last Name* Frau

Job Title* Student

Organization* University of Vienna

Organization Type* Academic - Pharma/Biotech

Street Address* Musterstrasse 11

City* Vienna

State/Province (US/Canada only)* Non-US/Canada

State/Province (other)

Zip/Postal Code* 1010

Country* AUSTRIA

Phone* 0777776666

Email* muster.frau@muster.at

Mail

website <webmaster@accelrys.com>

Betreff: DS Visualizer 3.1 and DS Visualizer ActiveX Control 3.1 Download Information

Andere Aktionen

DS Visualizer and DS Visualizer ActiveX Control Download Information

Thank you for your interest in Discovery Studio Visualizer and DS Visualizer ActiveX Control. You can download the versions that you are interested in by navigating to the links below. For detailed download and installation instructions, visit <http://accelrys.com/products/discovery-studio/visualization/discovery-studio-visualizer-download-instructions-31.html>

Please note that DS Visualizer is a free resource that is not supported by the Accelrys Support Team. Instead, DS Visualizer is supported solely by the community through the Discovery Studio Visualizer Forum, which can be found here: https://community.accelrys.com/community/discovery_studio

Should you have any questions about purchasing Discovery Studio, please contact an Accelrys representative at info@accelrys.com.

Thank you.
Accelrys

The following files are available to be downloaded:

DS Visualizer ActiveX Control (optional) (29 Mib)
<http://download.accelrys.com/downloads/a06a7468a0407a8bd3c1cf97c6fdb214/DS31ActiveX.exe>
<http://download.accelrys.com/downloads/a06a7468a0407a8bd3c1cf97c6fdb214/DS31ActiveX.exe>

DS Visualizer for Windows (230 Mib)
<http://download.accelrys.com/downloads/a06a7468a0407a8bd3c1cf97c6fdb214/DS31Client.exe>
<http://download.accelrys.com/downloads/a06a7468a0407a8bd3c1cf97c6fdb214/DS31Client.exe>

DS Visualizer for Linux (297 Mib)
<http://download.accelrys.com/downloads/a06a7468a0407a8bd3c1cf97c6fdb214/DS31Client.tgz>
<http://download.accelrys.com/downloads/a06a7468a0407a8bd3c1cf97c6fdb214/DS31Client.tgz>

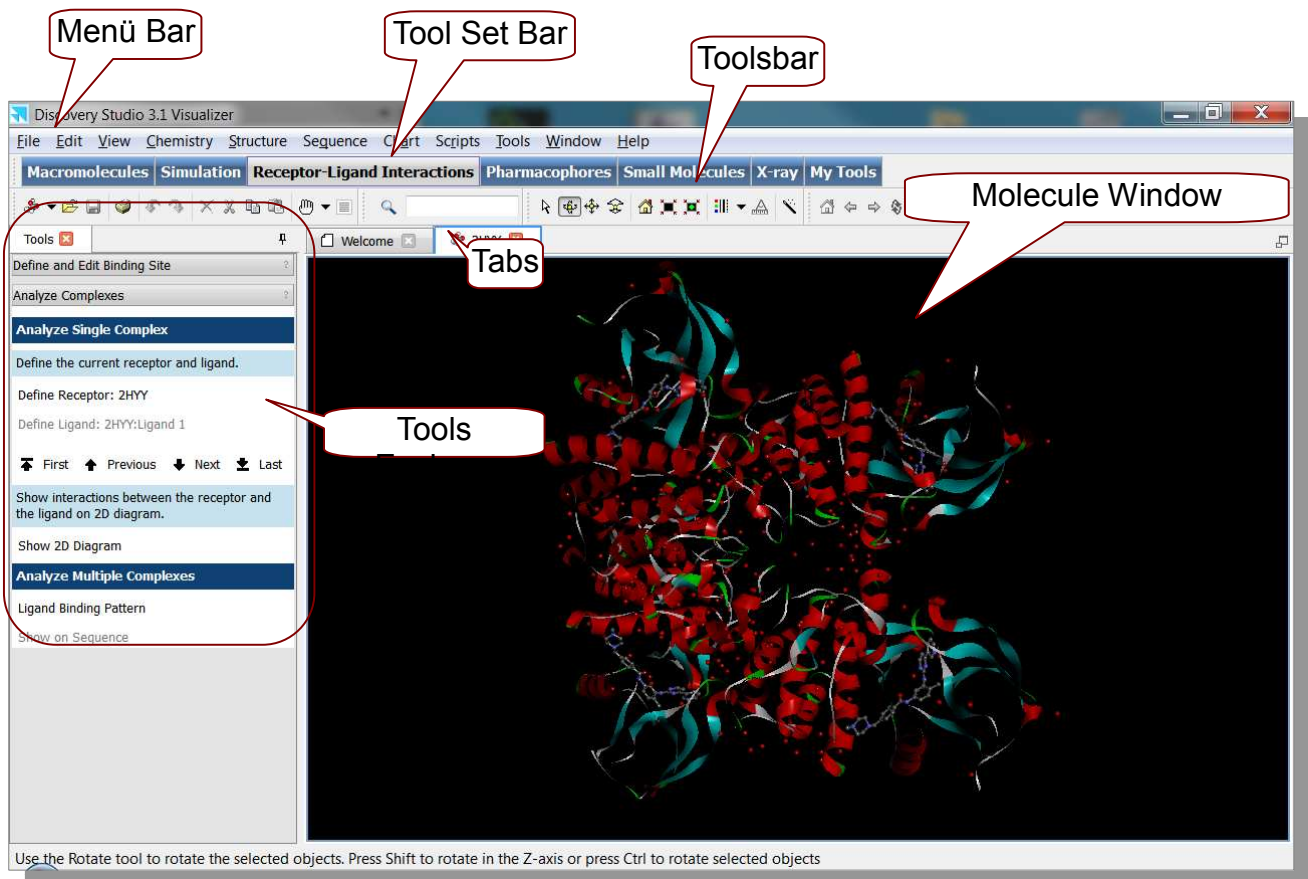
These files will remain available for one week. If you have not downloaded them within that time, you will need to fill in the form again.

Download-Links

DS31Client.exe. Öffne diese Datei und lasse sie ausführen. Folge nun den Installationsanweisungen von Discovery Studio.

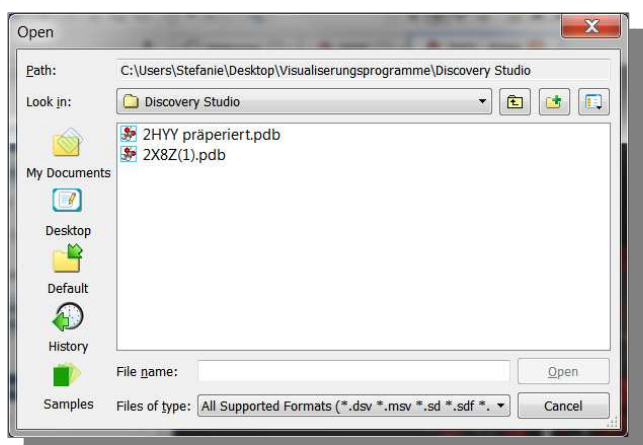
3 Arbeiten mit Discovery Studio

3.1 Bezeichnungen



3.2 Öffnen von Dateien

Öffne Discovery Studio. Klicke **Menübar | File | Open** | Datei auswählen. Die Datei wird nun in einem neuen Tab geöffnet. Die 3D Strukturen von Rezeptor-Liganden-Komplexen kannst du von der **Protein Daten Bank** (PDB) www.pdb.org herunterladen. Nähere Infos zur PDB, Download und diverse integrierten PDB-Tools findest du im **PDB-Tutorial**.



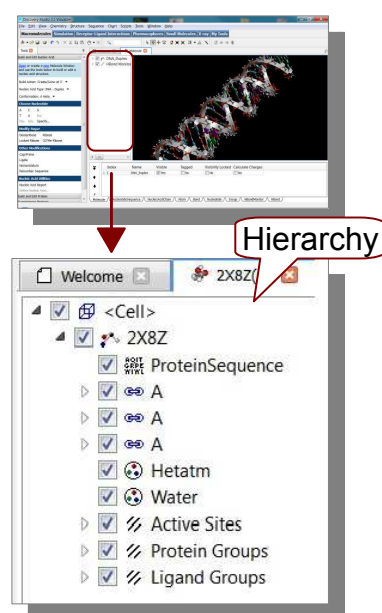
3.3 Speichern von Dateien

Öffne das Dialogfenster **Save As** unter **Menübar | File | Save As**. Hier kannst du deine Datei z.B. als pdb-File bzw. als dsv-File abspeichern.

3.4 Bearbeitung von pdb Dateien

3.4.1 Markieren

- **Einzelne Atome:** Die Markierung erfolgt durch Mausklick auf das gewünschte Atom. Das Atom wird gelb gefärbt. Wenn gleichzeitig die Shift-Taste gedrückt wird, können mehrere Atome markiert werden.
- **Alles markieren:** Mit der Tastenkombination *Strg A* werden alle Elemente markiert.
- **Gezieltes Markieren einzelner Strukturen:** Um z.B. den Liganden bzw. das Protein alleine zu markieren, doppelt auf die gewünschte Struktur klicken. Eine weitere Möglichkeit Strukturen zu markieren ist diese mit der gedrückten Maus zu umrunden.
- **Hierarchy Fenster:** Eine sehr gezielte Art der Markierung bietet das **Hierarchy** Fenster. Dieses Fenster wird über **Menübar | View | Hierarchy** aufgerufen. Durch Anklicken der einzelnen Namen kann nun gezielt der Ligand, das Protein, die Bindungstasche (Active Sites) oder das Kristallwasser (Water) markiert werden bzw. durch Anklicken der Kästchen davor, können gezielt Strukturen aus und eingeblendet werden.
- **Finden von Strukturen:** Um einzelne Atome/Aminosäuren/Nukleotide in der 3D Darstellung wiederzufinden, können die entsprechenden Strukturen in der 2D Darstellung (siehe dazu Kapitel 3.4.8.2) bzw. im **Hierarchy** Fenster (siehe oben) markiert werden und sind dadurch auch automatisch in der 3D Darstellung markiert.



3.4.2 Rotieren

In der **Tool Set Bar** befinden sich diese 4 Symbole:  Wird der 2. Button ausgewählt, kann das Objekt durch ziehen der gedrückten Maus in Richtung der x bzw. y Achse gedreht werden. Um in Richtung der z-Achse zu drehen, muss während der Aktion die *Shift*-Taste gedrückt werden.

3.4.3 Verschieben

Durch die Auswahl des 3. Buttons  der **Tool Set Bar**, kann das ganze Objekt mit Hilfe der gedrückten Maus verschoben werden. Es kann nur das ganze Objekt verschoben werden. Das Verschieben von einzelnen Strukturen ist nicht möglich.

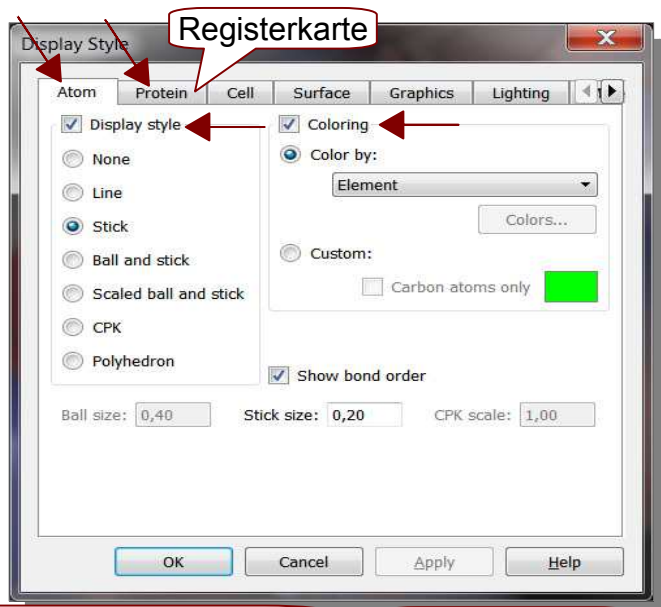
3.4.4 Löschen

Um Objekte zu löschen, kannst du sie einfach markieren und die *Entf*-Taste drücken. Manchmal ist es auch von Vorteil, die Objekte nicht zu löschen, sondern sie nur ausblenden zu lassen. Im *Hierarchy* Fenster kannst du durch Anklicken der kleinen Kästchen vor den Namen die einzelnen Strukturen gezielt aus- und einblenden.

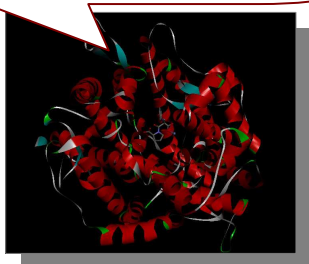
3.4.5 Vergrößern und Verkleinern

Vergrößern und Verkleinern kann man Objekte entweder mit der Scroll-Taste deiner Maus oder mit dem 4. Button in der **Tool Set Bar**.  Dazu einfach den Button auswählen, die Maus drücken und auf und ab bewegen.

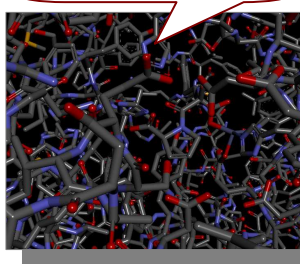
3.4.6 Farbe und Darstellungsart von Molekülen bearbeiten



Schematische Darstellung



Atom-Darstellung

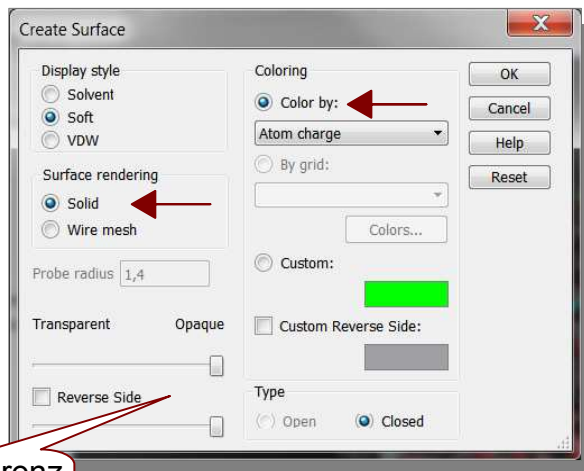


Zuerst muss die zu verändernde Struktur markiert werden. Dann erfolgt das Öffnen des *Display Style* Dialogfensters unter **Menübar | View | Display Style**. Alternativ kann dieses Dialogfenster auch über die **Tool Set Bar** aufgerufen werden.

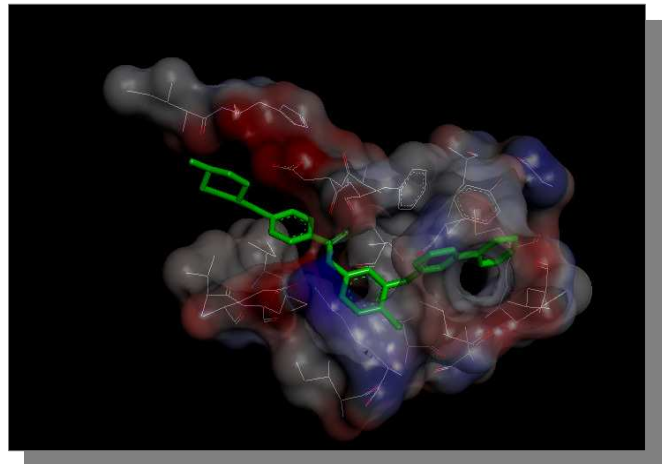
In der Registerkarte *Atom* können nun diverse Darstellungstypen ausgewählt werden. Unter der Option *Coloring* kann auch eine benutzerdefinierte Färbung ausgewählt werden. In der Registerkarte *Protein* bzw. *DNA/RNA* können verschiedene schematische Darstellungen gewählt

werden. Für Schematische Darstellungen bietet es sich an, die Atom-Darstellung auszuschalten, um eine bessere Übersicht über das Objekt zu erhalten. Dazu einfach im Dialog Fenster *Atom* unter *Display style* auf *None* klicken. Möchtest du andererseits zum Beispiel Strukturen im Detail ansehen, bietet es sich an die schematische Protein bzw. DNA/RNA Darstellung auszuschalten. Dazu einfach in der Registerkarte *Protein* bzw. *DNA/RNA* unter *Display style* auf *None* klicken.

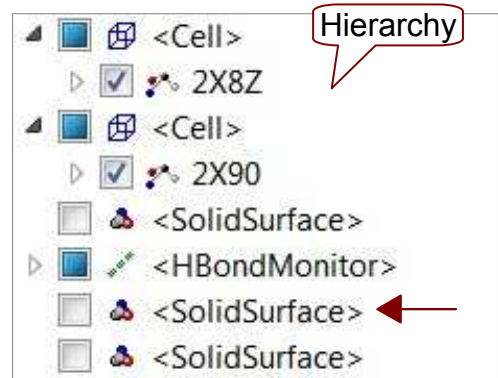
3.4.7 Oberfläche hinzufügen/ausblenden



Transparenz
einstellen



Markiere jene Strukturen, denen eine Oberfläche hinzugefügt werden sollen. Dann öffne das *Create Surface* Dialogfenster unter **Menübar | Structure | Surface | Add**. Hier kannst du unter *Surface rendering* die Darstellung als solide Oberfläche oder als Netz auswählen. Wenn du eine solide Oberfläche wählst, kannst du mit dem entsprechenden Schiebepalken im Dialogfenster die Transparenz der Oberfläche einstellen. Klickst du auf das Kästchen mit *Reverse Side*, kannst du auch die „innere Oberfläche“ darstellen lassen und ihre Transparenz einstellen. Diese Funktion ermöglicht, „in die Oberfläche hineinzusehen“. Unter *Coloring* kannst du deine *Oberfläche* nach verschiedenen Eigenschaften einfärben. Wählst du *interpolated Charge*, wird die Oberfläche nach Polarität eingefärbt. Oberflächen können nachträglich nicht verändert werden, sondern nur neu erstellt werden. Im *Hierarchy* Fenster (siehe Kapitel 3.4.1) werden deine Oberflächen angezeigt und du kannst sie ein- und ausblenden bzw. löschen.



Achtung: Oberflächen über sehr große Objekte können das Programm erheblich verlangsamen. Daher Oberflächen am besten nur über kleine Bereiche deiner Objekte legen z.B. nur über deinen Liganden.

3.4.8 2D Darstellung

Markiere die gewünschte Struktur und klicke auf **Menübar | Struktur | Show 2D Structure**. Beachte, dass 2D Strukturen nur für einzelne, zusammenhängende Objekte mit maximal 1000 Atomen erstellt werden können.

3.4.9 Einstellungen Rückgängig machen

In der **Tool Bar** findest du einen Rückgängig-Button. Alternativ kannst du auch *Strg Z* drücken.



3.4.10 Herausarbeiten von wichtigen Strukturen bei großen unübersichtlichen Rezeptor Liganden-Komplexen

3.4.10.1 Entfernung des Kristallwassers

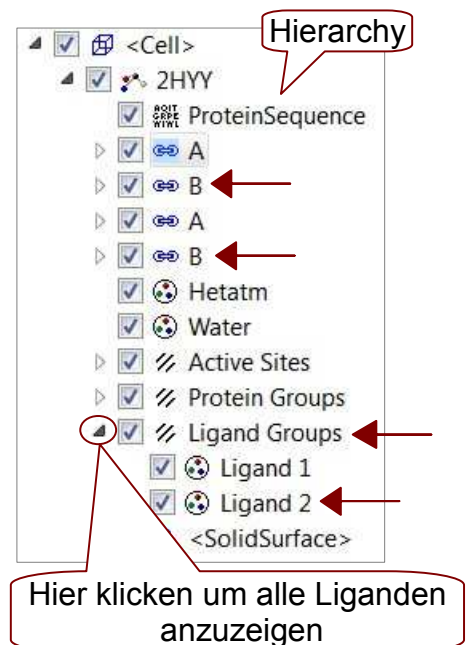
Öffne das **Hierarchy** Fenster (siehe Kapitel 3.4.1). Markiere das Kristallwasser (**Water**) und drücke die *Entf*-Taste.

3.4.10.2 Entfernung von Lösungsmittelrückständen

Lösungsmittelrückstände finden sich als zusätzliche Liganden im **Hierarchy** Fenster (siehe Kapitel 3.4.1) unter **Ligand Groups**. Hier kannst du sie auswählen und durch Drücken der *Entf*-Taste löschen.

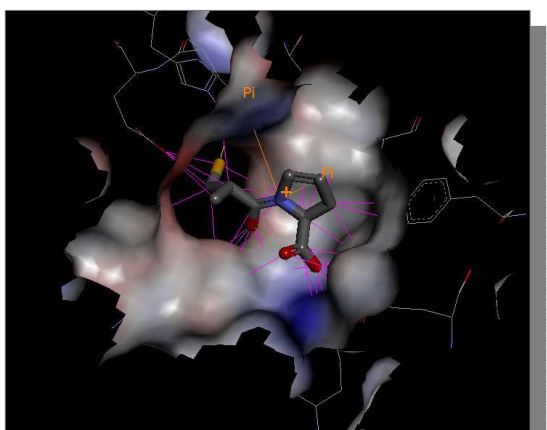
3.4.10.3 Entfernung von identen Strukturen

Liegt der Rezeptor z.B. als Dimer vor, können die doppelten Strukturen entfernt werden, um eine bessere Übersicht zu gewährleisten. Dazu im **Hierarchy** Fenster (siehe Kapitel 3.4.1) idente Ketten bzw Liganden auswählen und löschen.



3.5 Rezeptor-Ligand-Interaktion

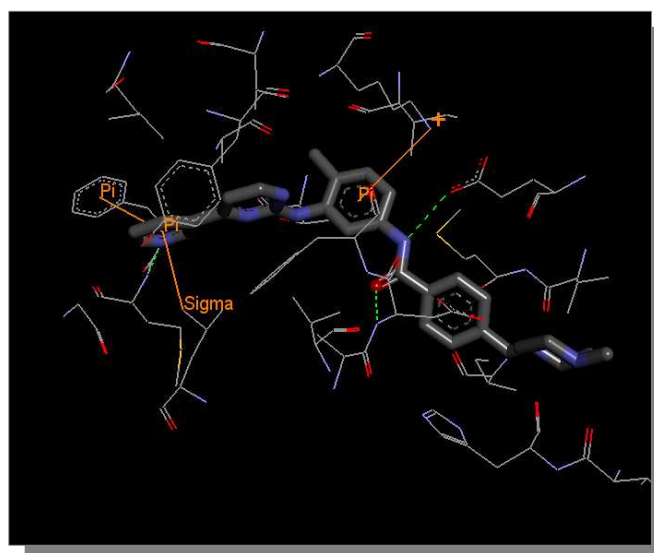
3.5.1 Oberfläche zur Bindungstasche hinzufügen



Mit dieser Funktion wird die polare Oberfläche deiner Bindungstasche angezeigt. Hier siehst du deutlich, wie gut dein Ligand in die Bindungstasche passt. Diese Funktion findest du unter **Menübar |Scripts | Ligand Interactions | Show Surface Around Ligand**. Nach Anwendung dieser Funktion wird dein Ligand automatisch grün gefärbt. Um die Färbung zu ändern siehe Kapitel 3.4.5.

Achtung: Führe diese Funktion aus *bevor* du die Rezeptor-Ligand-Wechselwirkungen anzeigen lässt (siehe nächsten Punkt 3.5.2). Lässt du die Oberfläche erst nach der Anzeige der Rezeptor-Ligand-Wechselwirkungen hinzufügen, wird diese deutlich größer und unübersichtlicher. Du hast auch die Möglichkeit, die Oberfläche zweimal **hinzuzufügen**; einmal vor dem Hinzufügen der spezifischen Wechselwirkungen und einmal danach. Im *Hierarchy* Fenster (siehe Kapitel 3.4.1) kannst du beide Oberflächen abwechselnd ein-und ausblenden und siehst den Unterschied.

3.5.2 H-Brücken, pi-pi-Wechselwirkungen und Van der Waals Interaktionen anzeigen



Um Wechselwirkungen anzuzeigen, *müssen* die Atome der einzelnen Strukturen sichtbar sein. Hierzu ist es gegebenenfalls nötig, von einer schematischen Darstellung zu Atom-Darstellung zu wechseln (siehe dazu Punkt 3.4.5). Eine schnelle und einfache Methode Wechselwirkungen zwischen Rezeptor und Ligand anzuzeigen, ohne den Anzeigemodus deiner Objekte zu ändern, findest du unter **Menübar**

|Scripts |Ligand Interactions | Show Ligand Binding Site Atoms. Hier werden nun ausschließlich die Strukturen der Bindungstasche und die entsprechenden H-Brücken angezeigt. Um weitere Wechselwirkungen (pi-pi Wechselwirkungen und

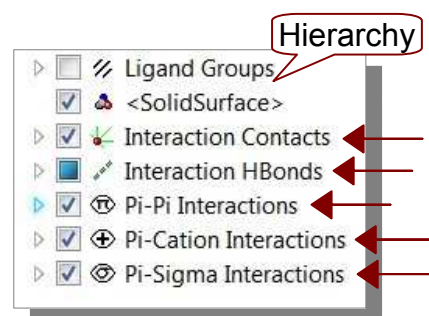
Tools Explorer



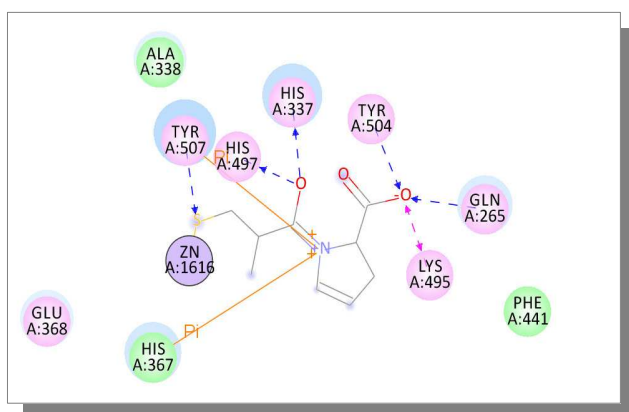
Van der Waals Wechselwirkungen) anzuzeigen, gehe zu **Tool Set Bar | Receptor-Ligand Interactions | Tools Explorer | Analyze Complexes | Analyze Multiple Complexes | Ligand Binding Pattern**.

Die einzelnen Interaktionen können auch über **Menübar | Structure | Monitor Hbond/ Intermolecular Hbonds/ Pi Interactions** angezeigt werden. Beachte hier, dass du vorher die gewünschten Objekte markierst und sie im richtigen Darstellungstyp, nämlich Atom-Darstellung, angezeigt werden. Die verschiedenen Wechselwirkungen findest du aufgelistet im *Hierarchy* Fenster (siehe Kapitel 3.4.1). Hier kannst du sie, durch An- und Wegklicken der kleinen

Kästchen, ein- und ausblenden lassen. Es ist empfehlenswert, die *Interaction Contacts* (Van der Waals Interaktionen, lila Striche) auszublenden, da sie das Bild sehr unübersichtlich machen und kaum zusätzliche Information bereitstellen.



3.5.3 2D Interaktions-Diagramm



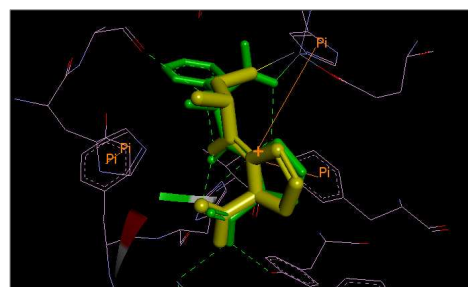
Mit dieser Funktion werden Wechselwirkungen zwischen Rezeptor und Ligand in einem 2D Diagramm dargestellt. Du findest diese Funktion unter **Tool Set Bar | Receptor-Ligand Interactions | Tools Explorer | Analyze Complexes | Show 2D Diagram** (siehe Tools Explorer Grafik oben). Es öffnet sich nun ein neuer Tab mit der 2D Darstellung.

Tipp: Alle Positionen die du im 2D Diagramm markierst, werden auch in der 3 D Darstellung markiert. Diese Funktion erleichtert das Wiederfinden von Strukturen und hilft beim Modifizieren von Liganden (siehe dazu Kapitel 3.4.8).

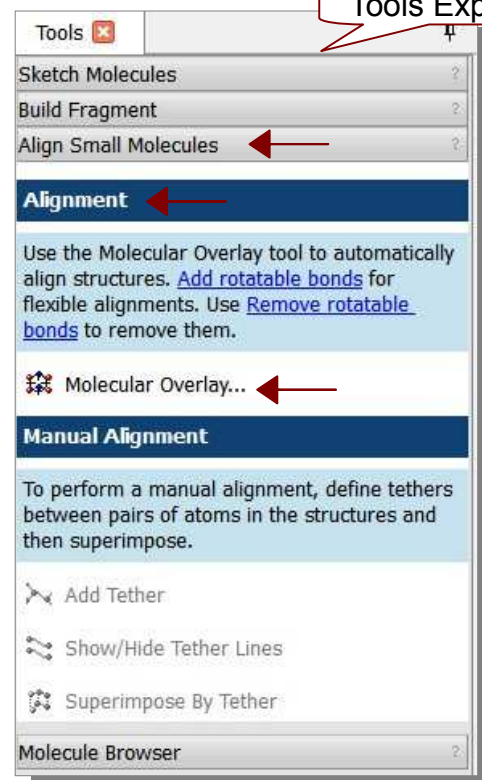
Achtung: Nach dem du das 2D Interaktions-Diagramm aufgerufen hast, kannst du die vorangegangenen Aktionen nicht mehr rückgängig machen.

3.5.4 Übereinanderlegen von 2 unterschiedlichen Liganden des selben Rezeptors

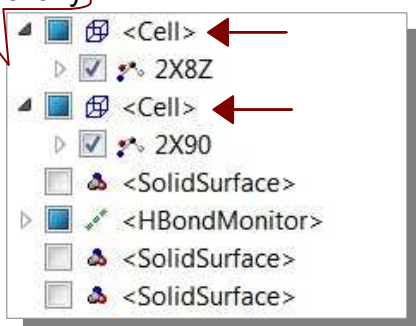
Um sich 2 oder mehrere Liganden in der selben Rezeptortasche anzusehen, benötigt man zuerst die 2 pdb-Files der jeweiligen Liganden im gleichen Rezeptor (mehr zu pdb-Files im **PDB-Tutorial**). Zuerst wird ganz normal das erste der beiden Files geöffnet (mehr zum Öffnen siehe Kapitel 3.2). Danach wird das 2. File sozusagen im selben Fenster geöffnet unter **Menübar | File | Insert From | File**. Du siehst nun die beiden Komplexe nebeneinander eingeblendet. Als nächste werden die Komplexe übereinander gelegt. Markiere vollständig *einen* der beiden Komplexe und gehe zu **Tool Set Bar | Small Molecules | Align Small Molecules | Alignment | Molecular Overlay**. Dieser Schritt kann einige Zeit dauern, also gedulde dich.



Tools Explorer



Hierarchy



Nach dem die beiden Komplexe übereinander gelegt wurden, kannst du sie wie gewohnt unabhängig von einander bearbeiten. Du siehst, dass im **Hierarchy** Fenster nun eine 2. **Cell** mit der Organisation des 2. Komplexes angezeigt wird.

3.6 Zeichenfunktionen

Zunächst öffne ein **Molecule Window** unter **Menübar | File | New | Molecule Window**.

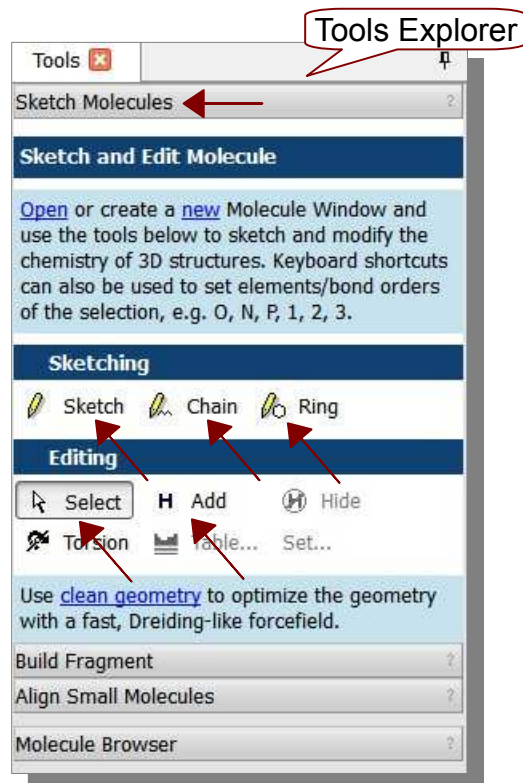
3.6.1 Kleine Moleküle

3.6.1.1 C-Atome bzw C-Ketten zeichnen

Gehe zu **Tool Set Bar | Small Molecules | Tools Explorer | Sketch Molecules | Sketching | Sketch/ Chain/ Ring**. Klickst du nun in das **Molecule Window**

zeichnest du ein C-Atom. Bewegst du deine Maus ein Stück und klickst noch mal, wird an das C-Atom ein weiteres angehängt. Drückst du den Button **Chain**, kannst du durch gedrückt halten der Maus ganze Ketten zeichnen. Mit dem Button **Ring** kannst du Ringe zeichnen und anhängen. Zum Anhängen von Strukturen einfach auf die gewünschte Position klicken. Um Tools wieder abzustellen, kannst du im Tools Explorer auf den **Select** Button drücken und es wird wieder dein normaler Cursor angezeigt.

Achtung: Beachte, dass auch „unmögliche“ Verbindungen wie 5-bindiger Kohlenstoff gezeichnet werden können.



3.6.1.2 H-Atome aus-und einblenden

Die H Atom lassen sich mit **Tool Set Bar | Small Molecules | Tools Explorer | Sketch Molecules | Editing | Add** einblenden (siehe Grafik oben).

Tipp: Um sterisch korrekter zu zeichnen, können die H-Atome der zu substituierenden Position eingeblendet und die neuen Reste dann anstelle der H-Atome gesetzt werden.

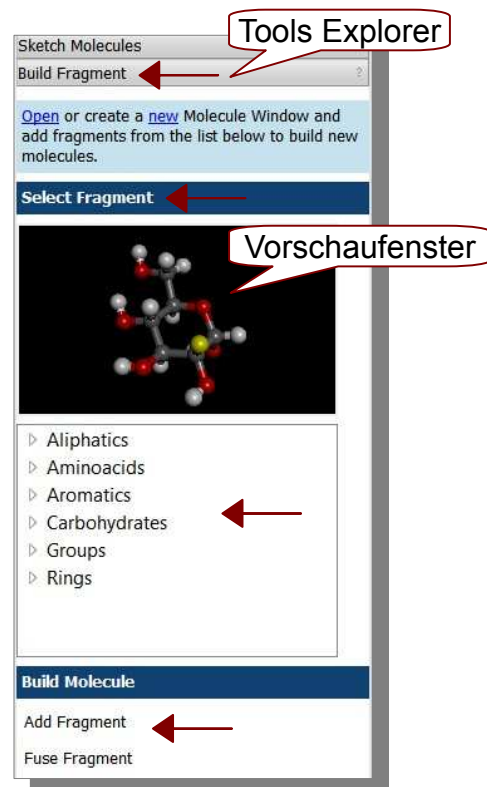
3.6.1.3 Heteroatome einfügen

Die gewünschte Position im Molekül anklicken, dann mit rechtem Mausklick Kontextmenü öffnen und **Kontextmenü | Element | C,H,O** etc. auswählen. Eine weitere Möglichkeit ist die entsprechende Position zu markieren und dann einfach die Tasten C,H, O etc. zu drücken.

3.6.1.4 Einfügen von Funktionellen Gruppen und vorgefertigten Fragmenten

Zuerst Position markieren an die das Fragment angehängt werden soll, dann gehe zu **Tool Set Bar | Small Molecules | Tools Explorer | Build Fragment | Select Fragment**, wähle gewünschtes Fragment aus der Liste aus und gehe dann zu **Build Molecule | Add Fragment**. Im kleinen Vorschauenfenster kann man zusätzlich auswählen, an welcher Position das Fragment substituiert werden soll, indem man die Position mit der Maus markiert.

Tipp: Die einzelnen Fragmente können als selbstständige Struktur dem *Molecule Window* hinzugefügt werden. Dazu klickst du auf das Vorschauenfenster, hältst die Maus gedrückt und ziehst das Fragment in das *Molecule Window*. So kannst du Zucker, Aminosäuren und diverse Aromaten in ihrer 3D Struktur betrachten und modifizieren.



3.6.1.5 Bindungstyp

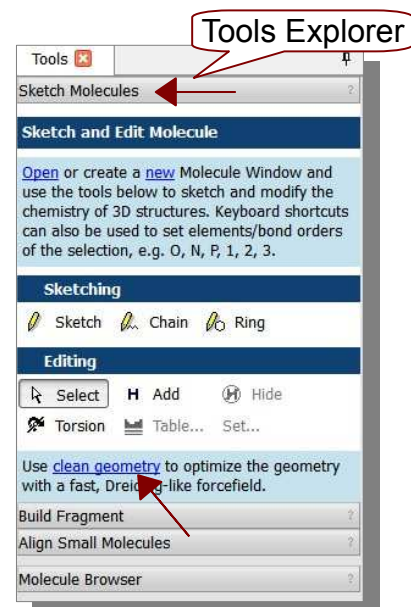
Um den Bindungstyp zu ändern, Bindung markieren, rechter Mausklick **Kontextmenü | Bond | Single, Double, Triple** auswählen. Eine Alternative ist die Bindung zu markieren und die Tasten 1, 2 oder 3 zu drücken.

3.6.1.6 Chiralität

Um festzustellen, um welche Konfiguration es sich bei einem chiralem Zentrum handelt, C-Atom markieren, rechter Mausklick **Kontextmenü | Attributes of C**. Es öffnet sich nun eine Tabelle mit allen Eigenschaften des C-Atoms. Um die Konfiguration des chiralen Zentrums zu ändern, gehe zu **Chemistry | Stereochemistry | R,S**.

3.6.1.7 Geometrie optimieren

Um die Geometrie deiner gezeichneten markierten Strukturen zu optimieren, klicke auf **Tool Set Bar |**



Small Molecules | Tools Explorer | Sketch Molecules | clean geometry.

Achtung: Beachte, dass die so entstandene Geometrie nicht unbedingt der Wirklichkeit entsprechen muss, da hier nur die einzelnen Bindungen jeweils in das nächste lokale Energieminimum gedreht werden.

3.6.1.8 Darstellungsart ändern

Siehe dazu Kapitel 3.4.5.

3.6.1.9 2D Struktur darstellen

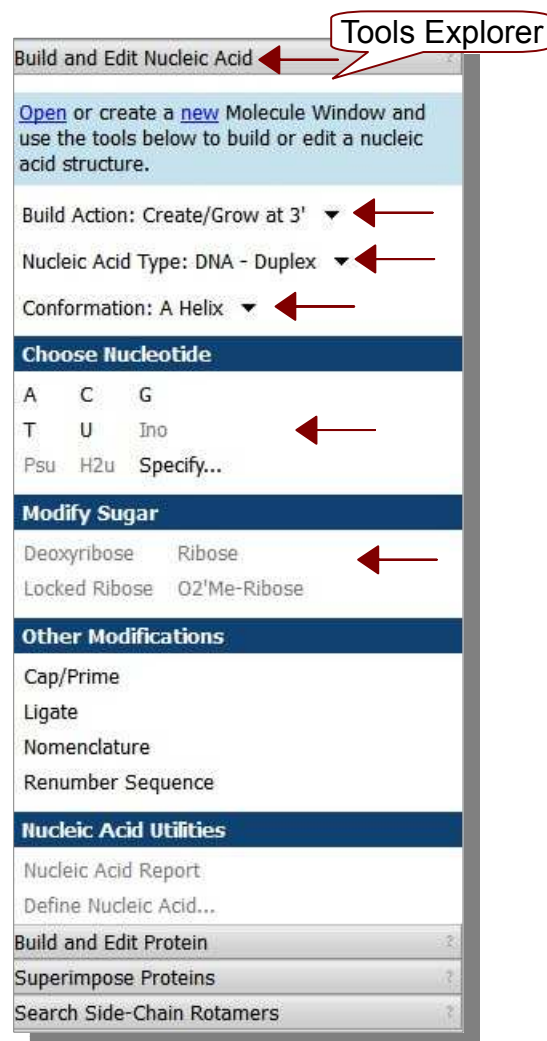
Markiere die gewünschte Struktur und gehe zu **Menübar | Structure | Show 2D Structure**. Es öffnet sich ein neuer Tab mit der 2D Darstellung. Auch hier ist es wieder möglich, einzelne Strukturen in der 2D Darstellung zu markieren, welche dann automatisch auch in der 3D Struktur markiert sind.

3.6.2 DNA/RNA

3.6.2.1 Zeichnen von DNA/RNA

Gehe zu **Tool Set Bar | Macromolecules | Tools Explorer | Build and Edit Nucleic Acid**.

Wähle unter *Build Action* an welchem Ende dein DNA/RNA Strang wachsen soll, unter *Nucleic Acid Type* ob du DNA oder RNA bzw. Doppelt oder Single-Strang zeichnen möchtest und unter *Conformation* welche Konformation deine Struktur haben soll. Danach wähle unter *Choose Nucleotide* die Nukleotide. Sobald du auf das gewünschte Nukleotid klickst, wird dein DNA/RNA Strang aufgebaut. Klickst du auf ein weiteres Nukleotid, wird dieses entsprechend deiner Auswahl ab dem 5' bzw. 3' Ende verlängert. Um nachträglich Nukleotide an deine DNA/RNA Strang hinzuzufügen, kannst du einfach eines der beiden Enden (egal welches Atom am Ende) markieren und auf das



gewünschte Nukleotid klicken.

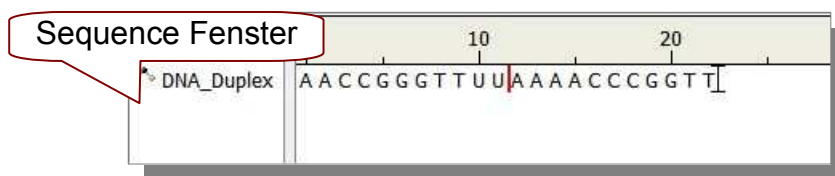
3.6.2.2 Zucker modifizieren

Um alle Zucker deines DNA/RNA Backbones zu modifizieren, gehe zu **Tool Set Bar | Macromolecules | Tools Explorer | Build and Edit Nucleic Acid | Modify Sugar** und wähle einen Zucker (siehe Grafik oben). Möchtest du nur einen einzelnen Zucker ändern, markiere diesen in der 3D Struktur mit einem Doppelklick und wähle danach wie oben einen anderen Zucker aus. Um gezielt Zucker einzelner Nukleotide zu finden, benütze das *Hierarchy* Fenster (siehe Kapitel 3.4.1) bzw. das *Sequenz* Fenster (siehe dazu Kapitel 3.6.2.4).

3.6.2.3 H-Brücken einblenden

H-Brücken sind nur sichtbar, wenn im Darstellungstyp die einzelnen Atome sichtbar sind (siehe dazu Kapitel 3.4.5). Um H-Brücken anzuzeigen gehe zu **Menübar | Structure | Monitor| Intermolecular Hbonds**. Die H-Brücken sind nun als grüne Striche sichtbar. Um H-Brücken aus- und einzublenden, öffne das *Hierarchy* Fenster (sie dazu Kapitel 3.4.1). Werden die H-Brücken nicht angezeigt, siehe Kapitel 4.5)

3.6.2.4 Sequenz anzeigen



Um die Sequenz des DNA/RNA Strangs in einem neuen Tab anzuzeigen, gehe zu **Menübar | Sequence | Show Sequence**. Hier

können einzelne Nukleotide mit der Maus markiert und gelöscht werden.

3.6.2.5 Darstellungsart ändern

Siehe dazu Kapitel 3.4.5.

3.6.2.6 Markieren und Finden von einzelnen Nukleotiden

Markierst du ein Nukleotid im *Sequence* Fenster (siehe Kapitel 3.6.2.4) bzw. im *Hierarchy* Fenster (siehe Kapitel 3.4.1), wird es automatisch auch in der 3D Darstellung markiert.

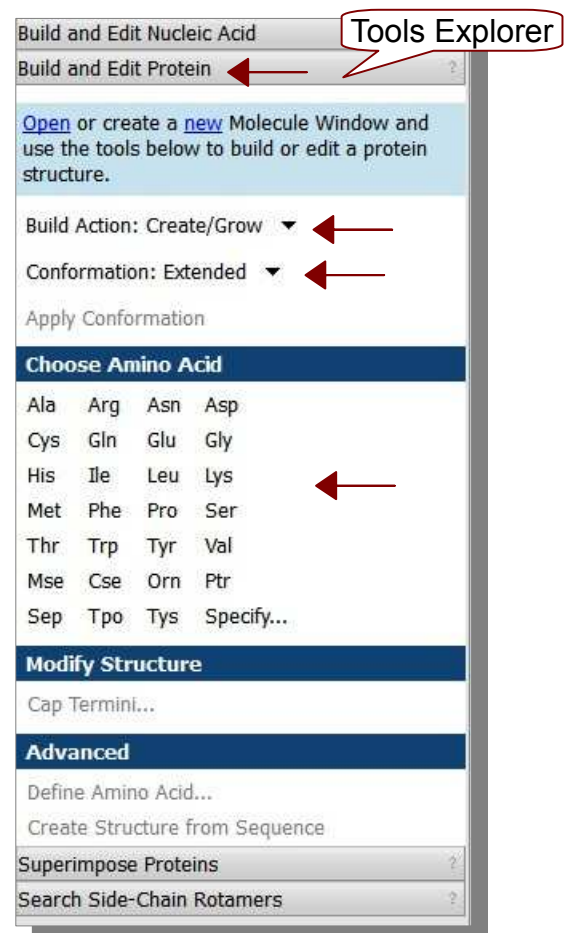
3.6.2.7 Austausch/Löschen von einzelnen Nukleotiden

Um einzelne Nukleotide auszutauschen, markiere das Nukleotid in der 3D Darstellung mit einem Doppelklick oder wähle es im *Hierarchy* Fenster (siehe Kapitel 3.3.1) bzw. im *Sequence* Fenster aus. Gehe dann zu **Tool Set Bar | Macromolecules | Tools Explorer | Build and Edit Nucleic Acid | Build Action | Mutate**. Als nächstes wählst du das neue Nukleotide unter *Choose Nukleotide* (Grafik siehe 3.6.2.1). Um Nukleotide zu löschen, markiere das Nukleotid wie oben und drücke die *Entf*-Taste.

3.6.3 Proteine

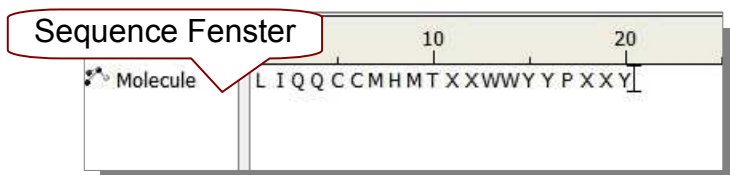
3.6.3.1 Zeichnen

Gehe zu **Tool Set Bar | Macromolecules | Tools Explorer | Build and Edit Protein | Build Action**. Unter *Build Action* wähle *Creat/Grow* und unter *Conformation* die gewünschte Sekundärstruktur. Als nächstes wähle unter *Choose Amino Acid* die gewünschte Aminosäure. Sobald du auf die gewünschte Aminosäure klickst, wird dein Peptid aufgebaut und am C-Terminus verlängert. Wenn du dein Peptid nachträglich verlängert möchtest, markiere das ganze Molekül und klicke auf eine Aminosäure unter *Choose Amino Acid*. Das Peptid wird dann am C-Terminus verlängert. Wenn am N-Terminus verlängert werden soll, muss dieser markiert werden, bevor du auf eine der Aminosäuren klickst.



3.6.3.2 Sequenz anzeigen

Gehe zu **Menübar | Sequence | Show Sequence**. Es öffnet sich ein neuer Tab mit der Aminosäure-Sequenz deines Peptids. Im *Sequence* Fenster kannst du



einzelne Aminosäuren einfügen und löschen (mehr dazu im Kapitel 3.6.3.3). Markierst du Aminosäuren im *Sequence* Fenster, werden diese auch automatisch in der 3D Darstellung markiert.

3.6.3.3 Austausch/Löschen von einzelnen AS

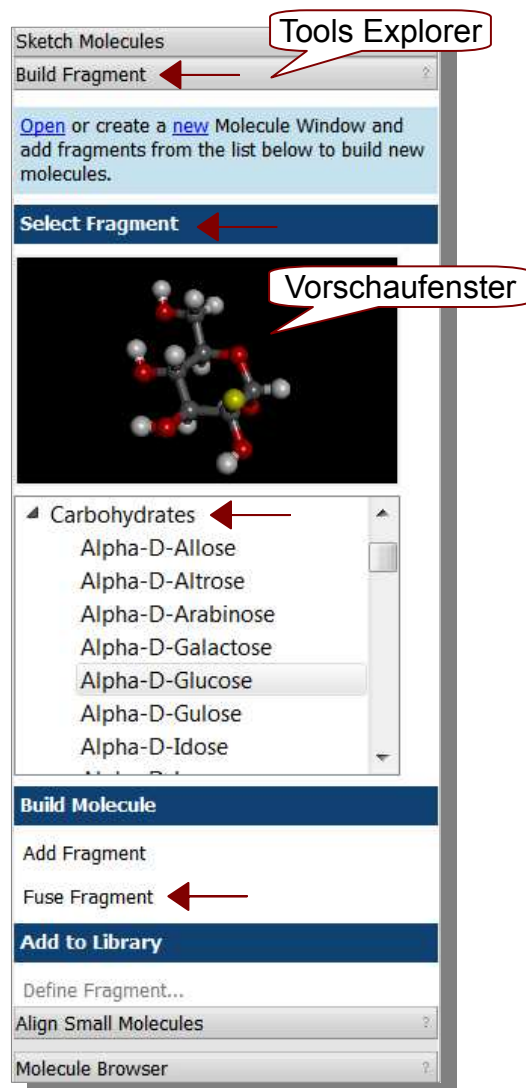
Um einzelne Aminosäuren auszutauschen, müssen diese zuerst in der 3D Darstellung, im *Hierarchy* Fenster (siehe Kapitel 3.4.1) oder im *Sequence* Fenster (siehe Kapitel 3.6.3.2) markiert werden. Dann gehe zu **Tool Set Bar | Macromolecules | Tools Explorer | Build and Edit Protein**. Bei *Build Action* wähle *Mutate* und dann klicke auf die gewünschte Aminosäure unter *Choose Amino Acid*. Um Aminosäuren zu löschen, wie oben markieren und die *Enft*-Taste drücken.

3.6.4 Kohlenhydrate

Discovery Studio stellt kein eigenes Tool zum Zeichnen von Polysacchariden zur Verfügung. Kleine Zuckerketten lassen sich jedoch trotzdem zeichnen.

3.6.4.1 Zeichnen

Wähle zuerst das gewünschte Zuckermolekül aus der Liste unter **Tool Set Bar | Small Molecules | Tools Explorer | Build Fragment**. Dann klicke auf das Vorschaufenster und ziehe das Zuckermolekül mit gedrückter Maus in das *Molecule Window*. Dann markiere jenes Zucker-Atom, an das der nächste Zucker angehängt werden soll. Wähle wie oben den 2. Zucker. Diesmal wähle zusätzlich im Vorschaufenster, durch Anklicken der gewünschten Position, wo der 2. Zucker substituiert werden soll. Danach klicke auf **Tool Set Bar | Small Molecules | Tools Explorer | Build Fragment | Build Molecule | Fuse Fragment**.



3.7 Modifizieren von Liganden

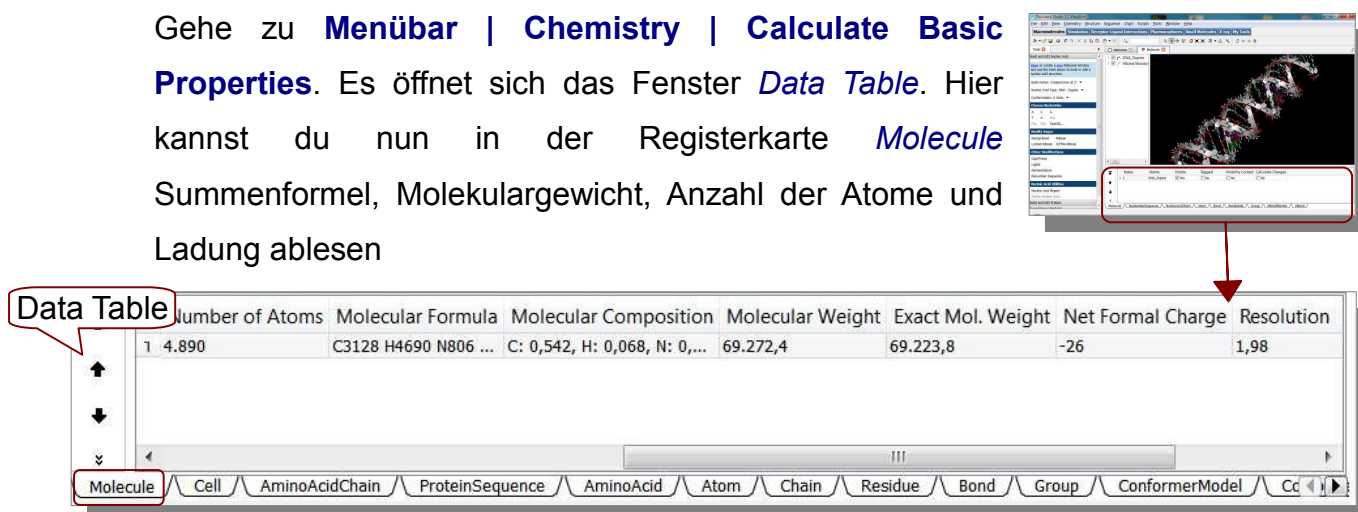
3.7.1 Substituieren/Heteroatome

Um sterisch korrekter zu zeichnen, ist es empfehlenswert, die H Atome der zu substituierenden Position unter **Tool Set Bar | Small Molecules | Tools Explorer | Sketch Molecules | Editing | Add** einzublenden. Danach das zu substituierende H-Atom markieren und mit rechtem Mausklick Kontextmenü öffnen und **Kontextmenü | Element | C,H,O** etc. auswählen. Um Veränderungen im 2D Interaktions Diagramm zu sehen, muss nochmals auf diese Funktion geklickt werden (siehe dazu Kapitel 3.5.3).

3.8 Chemische Eigenschaften berechnen

3.8.1 Molekulargewicht/ Anzahl der Atome, Summenformel, Ladung

Gehe zu **Menübar | Chemistry | Calculate Basic Properties**. Es öffnet sich das Fenster *Data Table*. Hier kannst du nun in der Registerkarte *Molecule* Summenformel, Molekulargewicht, Anzahl der Atome und Ladung ablesen



Data Table

	Number of Atoms	Molecular Formula	Molecular Composition	Molecular Weight	Exact Mol. Weight	Net Formal Charge	Resolution
1	4.890	C3128 H4690 N806 ...	C: 0,542, H: 0,068, N: 0,...	69.272,4	69.223,8	-26	1,98

Registers: **Molecule** | Cell | AminoAcidChain | ProteinSequence | AminoAcid | Atom | Chain | Residue | Bond | Group | ConformerModel | Cc

3.9 Bilder exportieren

Um schnell und einfach Bilder aus dem *Molecule Window* zu exportieren, öffne mit rechtem Mausklick das Kontextmenü und klicke auf **Kontextmenü | Copy** oder drücke die Tastenkombination **Strg C**. Das Bild kann nun z.B. in ein Word-Dokument eingefügt werden.

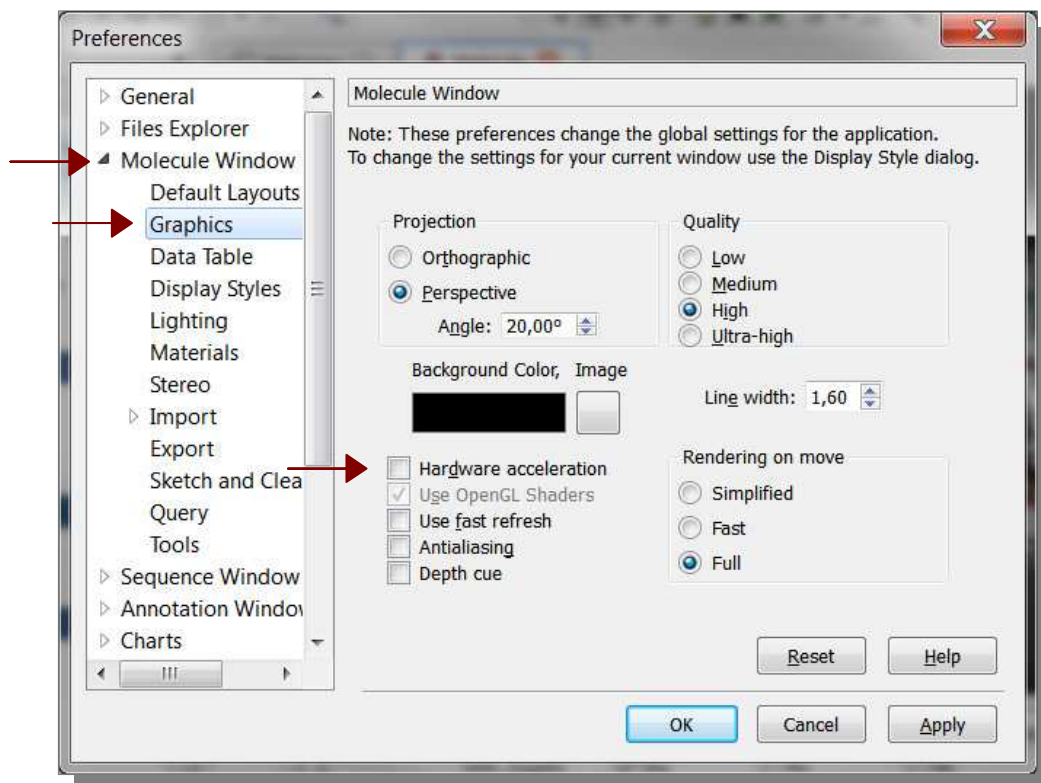
4 Fehlerbehebung

4.1 Download

Achten darauf, dass du eine korrekte Mail-Adresse und das richtige Windows angegeben hast (64 bzw 32 bit, kann bei **Startmenü | Systemsteuerung | Systemsicherheit | System** nachgeschaut werden), damit dir der richtige Link zugeschickt wird.

4.2 Zeichenfunktion

Wenn die C-Atome deiner gezeichneten Moleküle nicht angezeigt werden, gehe zu **Menübar | Edit | Preferences | Molecule Window | Graphics**. Deaktiviere die *Hardware acceleration* und alle darunter angeführten Funktionen, indem du die *Hardware acceleration* und alles andere „wegklickst“.



4.3 Tools lassen sich nicht anklicken

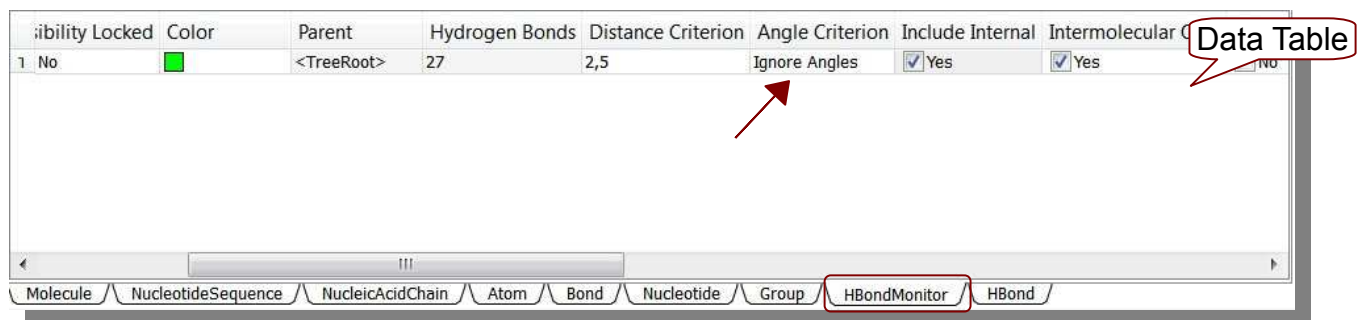
Lassen sich einzelne Tools nicht anklicken, da sie grau unterlegt sind, hast du eventuell vergessen, dass *Molecule Window* (einfach hineinklicken) bzw. das Molekül zu markieren.

4.4 Strukturen sind verschwunden

Strukturen wie zB. dein Ligand können „verschwinden“, indem du deinen Protein-Liganden-Komplex komplett markierst, unter Display Style die Protein Darstellung änderst und die Atom-Darstellung ausschaltest (siehe Kapitel 3.4.6). Beachte, dass es sich bei den Liganden meist um kleine Moleküle handelt, dementsprechend gibt es für sie keine schematische Darstellung. Markiere daher den „nicht sichtbaren“ Liganden im *Hierarchy* (siehe Kapitel 3.4.1) und gehe zu **Menübar | View | Display Style** und wähle eine Atom-Darstellung. Der Ligand sollte nun wieder sichtbar sein.

4.5 H-Brücken werden nicht angezeigt

Wenn H-Brücken nicht angezeigt werden, z.B. bei einer DNA Doppelhelix, obwohl du bereits die Funktion **Menübar | Structure | Monitor| Intermolecular Hbonds** bzw. **Menübar | Structure | Monitor| Hbonds** angewendet hast, öffne den *Data Table* unter **Menübar | View | Data Table**. Gehe weiter zur Registerkarte *HbondMonitor* und kontrolliere, ob das Kästchen *Include Internal* angeklickt ist. Wenn nicht, klicke auf dieses.



5 Videos

Diese kurzen Tutorial Videos, sollen dir helfen einfach und schnell den Umgang mit **Discovery Studio** zu erlernen.

- Öffnen, Drehen, Markieren, Darstellung ändern, Oberfläche hinzufügen, Speichern
- Protein-Ligand-Komplex bearbeiten, Oberfläche zur Bindungstasche hinzufügen, Wechselwirkungen anzeigen, Ligand modifizieren
- Kleine Moleküle zeichnen
- DNA/RNA zeichnen
- Proteine zeichnen

6 Anwendungsbeispiele

Diese bearbeiteten pdb-Files von interessanten Verbindungen sollen dein Interesse für das Arbeiten mit **Discovery Studio** und der **Protein Data Bank** wecken. Du kannst mit Hilfe des **PDB-Tutorials** selbst Strukturen finden und mit Hilfe des **Discovery Studio Tutorials** entsprechend bearbeiten.

6.1 ACE-Hemmer

- Angiotensin-1-Converting Enzym

- Captopril
- Enalapril
- Lisinopril

6.2 Cox-Hemmer

- Cyclooxygenase-1
- Arachidonsäure
- Aspirin
- Diclofenac
- Naproxen
- Indomethacin (R)
- Flurbiprofen
- Celecoxib

6.3 HMG-Co-Enzym A-Hemmer

- Fluvastatin
- Atorvastatin
- Rosuvastatin
- Cerivastatin
- Simvastatin
- Compactin (Mevastatin)

Impressum

MedieninhaberInnen: Stefanie Kickingner, Uni.-Prof. Mag. Dr. Gerhard Ecker

Alle Rechte vorbehalten.

September 2011