**Biochemie 1 - opdracht homology modeling**

Angiotensine-converterend enzym 2 (ACE2) is een exopeptidase dat betrokken is bij de bloeddrukregulatie. Het huidige coronavirus, SARS-CoV-2, gebruikt ACE2 als receptor voor het spike proteïne.

Een onderzoeksgroep is geïnteresseerd in de structuur van ACE2 van de rat. De vraag aan jullie als bioinformatica studenten of de structuur van dit eiwit achterhaald kan worden.

Op de website [**www.expasy.org**](http://www.expasy.org) vind je een heel scala aan bioinformatica tools. We gaan er een aantal gebruiken voor de *in silico* analyse van ons eiwit.

1. **Zoek op ACE2 *rattus norvegicus* op deze website. Klik *Uniprot* en nu op het juiste eiwit in de lijst.**
2. **Geef de UniProt ID.**

We kunnen nu een homology model gaan maken. Hiervoor gebruiken we *Swiss Model*.

1. **Ga op de expasy website *rechts* naar *swiss-model.***
2. **Klik op *“Start modelling”*. Geef de uniprot ID van FGFR3.**
3. **Klik op *“search for templates”.* Na een tijd krijg je een lijst met eiwitten die op Angiotensin-converting enzyme 2van de rat lijken.**
4. **GMQE is een schatting voor de verwachtte kwaliteit van het model dat gegenereerd kan worden. Zoek het template met de hoogste GMQE. Wanneer je twee keer dezelfde waarde voor GMGQ vind, kies je voor het template met de hoogste identity. Is deze identity voldoende voor homology modeling?**
5. **Klik op build model. Na een tijdje heb je een model!**

Dit model is helemaal computer gemaakt, zonder “hulp” van ons mensen. De kans is groot dat dit model “fouten” bevat. Daarom gaan we de kwaliteit van het model beoordelen.

1. **Klik op *structure assessment* (linkerkant van het scherm).**

Je krijgt een overzicht van verschillende evaluaties. Via ‘HELP’ (rechts boven) kun je informatie vinden over de inhoud van de *structure assessment* pagina.

Begin met de Ramachandran Plots. Gebruik eventueel de HELP functie om de volgende vragen te beantwoorden:

1. Er worden vier verschillende Ramachandran Plots getoond. Wat is het verschil tussen deze plots?
2. Op basis van hoeveel eiwitstructuren zijn contouren van de ‘favoured regions’ bepaald? (zie HELP)
3. Welke residuen hebben dihedrale hoeken die niet lijken te kloppen?

Scroll naar de MolProbity resultaten.

1. Wat is MolProbity en wat doet Swiss Model met MolProbity? (tip: gebruik de HELP functie)
2. Welke combinaties van aminozuren geeft clashes in dit model?
3. Welke Ramachandran outliers vindt MolProbity? Komt dit overeen met het antwoord dat je bij vraag 12 gegeven hebt?
4. Bevat de structuur cis-peptidebindingen? Bevat de structuur twisted prolines?