Andrew Torda Timur Olzhabaev Zentrum für Bioinformatik Übung zur Vorlesung Angewandte Bioinformatik: Strukturen Wintersemester 2017/2018





19. Dezember 2017

## Übung 7: Homology Modelling 2

## **MODELLER Python Skript Interface**

Im Folgenden wird die Nutzung von *MODELLER* durch ein *Python* Skript über ein Minimalbeispiel eingeführt. Mehr Details zur Nutzung und weitere *MODELLER* Features finden Sie in der offiziellen Dokumentation:

https://salilab.org/modeller/9.14/manual/

Starten Sie die Konsole und kopieren Sie den Ordner mit den Dateien zur Übung in Ihr Homeverzeichnis mit:

cp -R /home/olzhabaev/Public/modelling .

Öffnen Sie im Unterordner modelling/simple\_model die Dateien simple\_model.py und ldur\_modelling\_alignment.pir. Hierbei handelt es sich um das Modelling Skript und das Zugehörige Sequenzalignment. Die benötigten Atomkoordinaten liegen im Ordner coordinates.

Navigieren Sie in der Konsole in den Unterordner simple\_model mit dem Befehl:

cd modelling/simple\_model Um mit *MODELLER* das Skript auszuführen, muss zunächst der Pfad zum Programm als Umgebungsvariable hinzugefügt werden:

export PATH=/home/torda/bin/modeller9.14/bin:\$PATH
Führen Sie nun das Skript aus:

mod9.14 simple\_model.py

Neben den Log- und Hilfsdateien wird die Ergebnisdatei im .*pdb* Format erstellt. Diese können Sie in *Chimera* öffnen um das Ergebnis zu betrachten.

Wenn Sie möchten, können Sie nun für ein anderes, bereits aus der Veranstaltung bekanntes Protein eine Modellierung durchführen. Dazu müssen Sie

- 1. in der Alignment-Datei die Sequenzen und Strukturnamen anpassen,
- 2. im Skript ebenfalls die Namen anpassen,
- 3. in den Ordner coordinates die PDB Dateien für die Templates hinterlegen.

## **Dimer Modellierung**

Wechseln Sie nun in der Konsole in den Ordner dimer\_model:

cd ../dimer\_model

Im Folgenden betrachten wir den hypothetischen Fall einer Dimer Modellierung. Stellen Sie sich vor, dass Sie die Sequenz der *human pancreatic ribonuclease* kennen und gern die Struktur des *domain-swapped* Homodimers des Proteins vorhersagen möchten. Sie haben die Struktur *der bovine pancreatic ribonuclease* (1a2w) als Template und bereits ein Sequenzalignment durchgeführt, welches Sie in der Datei alignment.txt finden. Die PDB Datei des Templates befindet sich bereits im coordinates Ordner. Passen Sie die Alignmentdatei dimer\_alignment.pir und das Modelling Skript dimer\_model.py entsprechend an. Um mehrere Ketten zu modellieren, müssen die Sequenzen der einzelnen Ketten in der Alignmentdatei hintereinander getrennt mit dem "/" Zeichen hinterlegt werden. Achten Sie darauf die Kettennamen in der *data definition* Zeile anzupassen (da nun das Alignment vom ersten Residue der Kette A bis zum letzten Residue der Kette B geht). Führen Sie die Modellierung durch und betrachten Sie das Ergebnis in *Chimera*. Vergleichen Sie es mit dem Template. Woran könnte die Umorientierung der Monomere zu einander liegen?

Sie möchten nun das Ergebnis verbessern, indem Sie ein weiteres Template hinzunehmen. Hierbei handelt es sich um die Struktur **1f0v**, ebenfalls einer *domain-swapped bovine pancreatic ribonuclease*, deren Sequenz zu **1a2w** 100% identisch ist. Fügen Sie die Struktur und Sequenz den Dateien entsprechend hinzu und führen Sie wieder eine Modellierung durch. Betrachten Sie das Ergebnis. Die Struktur ist an einigen Stellen "kaputt". Woran könnte dies liegen? Vergleichen Sie die Strukturen der beiden Templates mit einander. Mit Hilfe eines Sequenzalignments in Chimera können Sie sich vergewissern, dass die entsprechenden Sequenzen gleich sind. Können die Strukturen als Templates zur Modellierung eines *swapped-domain* Dimers verwendet werden? Sie entscheiden sich die Zielstruktur experimentell aufzuklären. Es handelt sich um Struktur **4kxh**. Vergleichen Sie diese mit den Templates. Sehen Sie die Problematik bei den *swapped-domain* Dimeren dieses Proteins?