**Etude de la Barstar**

On cherche à étudier au cours du temps la stabilité d’une structure protéique et les changements conformationnels qu’elle subit.

Nous allons, pour cela, nous intéresser aux changements conformationnels globaux afin de savoir si il y a des mouvements de boucles de grandes amplitudes, des mouvements allostériques, du dépliement ou encore de la compaction.

Nous nous intéresserons également aux changements conformationnels locaux dans le but d’identifier des petits mouvements de boucles ou encore des mouvements de chaîne latérales.

Nous avons réaliser l’ensemble de nos analyses sur 2 fichiers de données : l’un avec des données extraites toutes les 10 ps et l’autre avec des données extraites toutes les 100 ps.

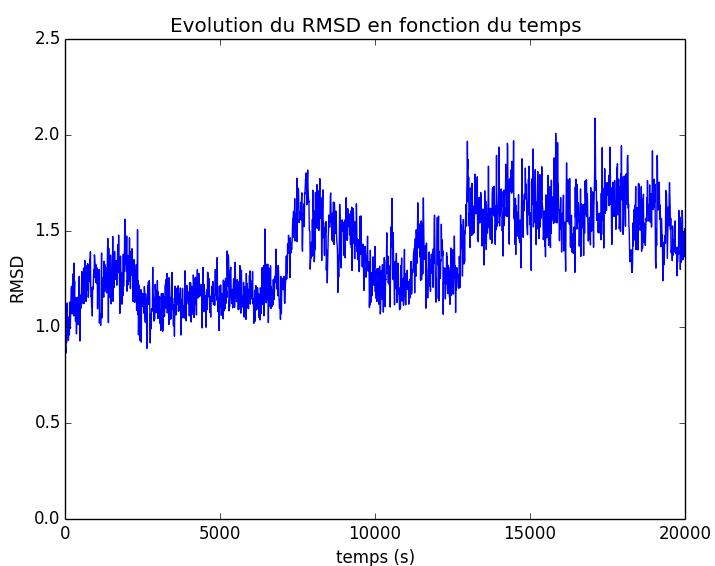
1. **Analyse des changements conformationnels globaux**

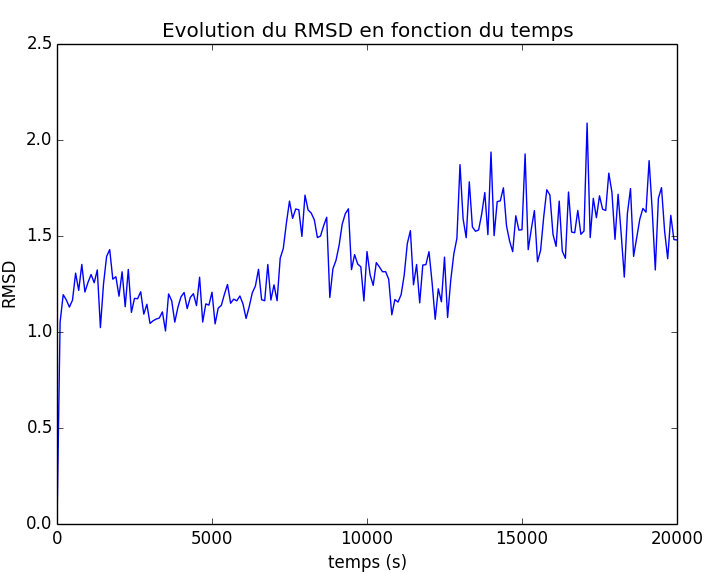
Le but ici est d’étudier si la Barstar subit des changements conformationnels majeurs en solution.

Pour cela, nous avons regardé l'évolution du RMSD et du rayon de giration en fonction du temps et en fonction de la conformation.

Le RMSD (Root Mean Square deviation) rend compte de la ressemblance entre 2 structures (et donc de la déviation). En effet, plus le RMSD est petit, plus les 2 structures comparées se ressemblent.

Pour obtenir le RMSD (RMSD global) nous avons choisis de le calculer sur les atomes CA du squelette peptidique. En effet, dans l’analyse globale, c’est la forme (repliement) que l’on veut comparer (En général, c’est la superposition du tracé CA seulement). Plus il y aura de CA séparés par une distance faible, plus le RMSD sera faible et donc plus le repliement des deux structures seront similaires. Les mesures du RMSD sont ici en Angstrom.





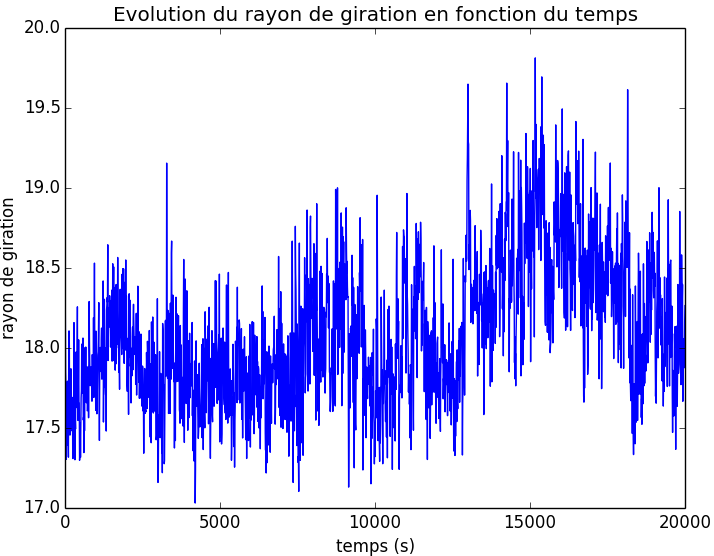
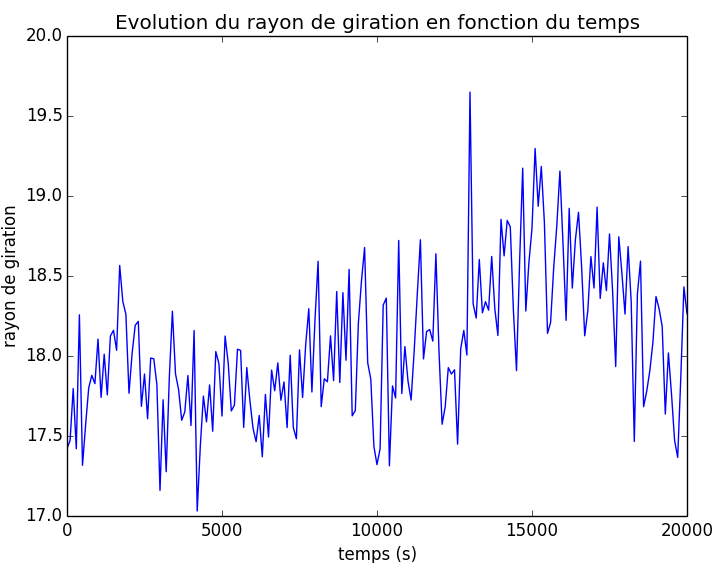
Données extraites toutes les 100 ps

Données extraites toutes les 10 ps

Quand on représente l’évolution du RMSD au cours temps, on se rend compte que celui-ci varie entre 0 et 2. Au cours du temps la valeur du RMSD reste donc petite, ce qui nous amène dans un premier temps à penser qu’il n’y a pas de grande différence entre les structures comparées aux différents temps (pas de changements conformationnels globaux majeurs)

Le rayon de giration rend compte du rayon de la protéine. On peut le définir comme étant la distance entre le centre de masse de la protéine et le résidu le plus éloigné du centre de masse de la protéine.

Pour le calculer, nous avons calculé pour chaque résidu la distance entre le centre de masse et le résidu. Le rayon de giration correspond au rayon le plus grand. Les rayons de giration sont ici en Angstrom.



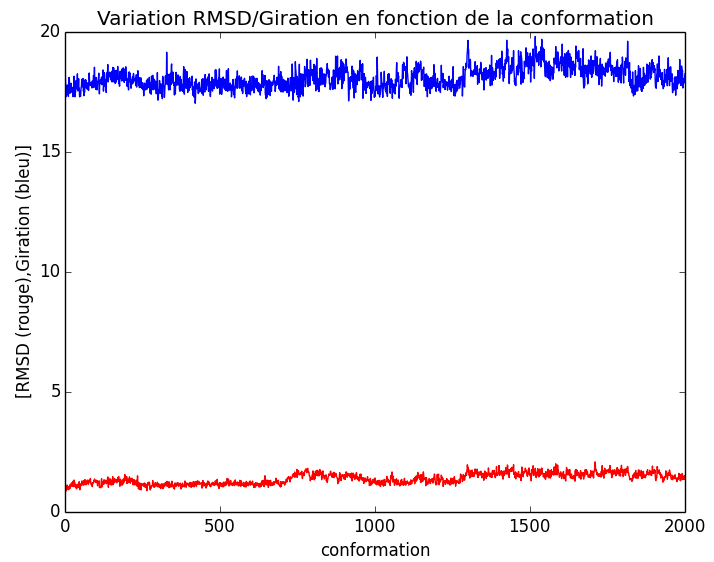
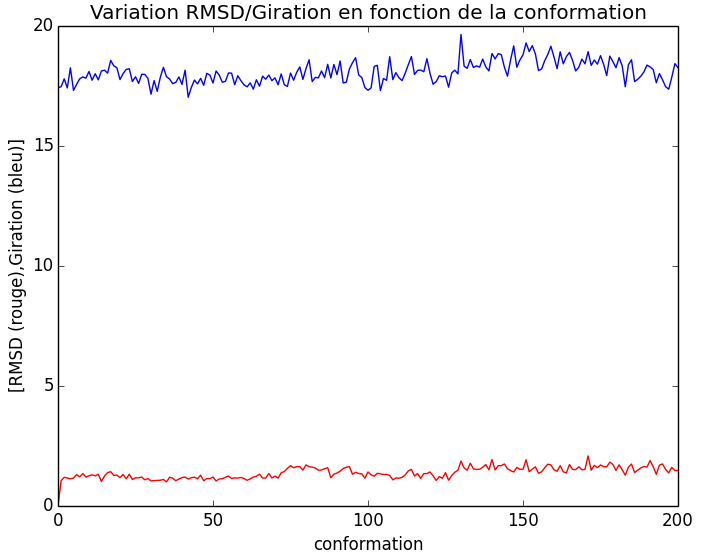
Données extraites toutes les 10 ps

Données extraites toutes les 100 ps

Le rayon de giration est en moyenne élevée (varie entre 17 et 20 A).

Une fois ces deux mesures calculées, on peut facilement estimer comment ces 2 métriques varient par rapport à la structure d'origine.

Comme il est difficile d'interpréter la sortie (format texte), nous avons décidé de représenter les résultats sous forme d'un graphique :



Données extraites toutes les 10 ps

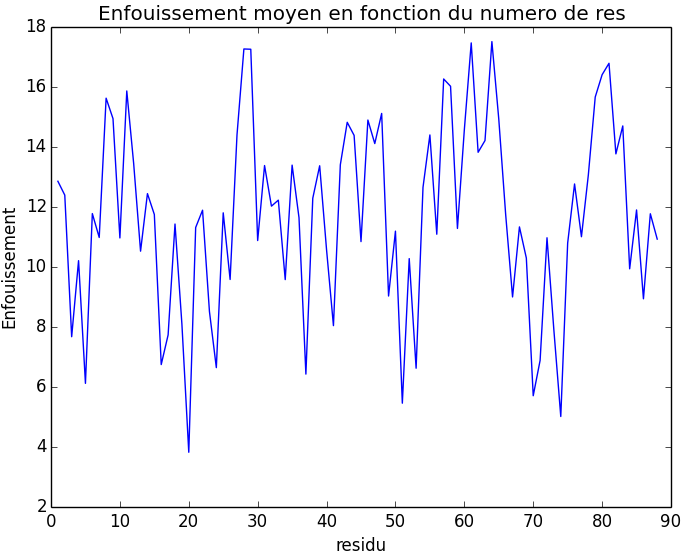
Données extraites toutes les 100 ps

Analyse et interprétation : On peut remarquer que pour ces 3 mesures, les variations ne sont pas très grandes. De plus, pour chacune des conformations, le RMSD est petit et le rayon de giration est grand.

1. **Analyse des changements conformationnels locaux**

Le but ici est d’identifier les régions les plus flexibles de la protéine qui pourraient jouer un rôle dans l’interaction.

Enfouissement de chaque résidu. Les résidus les plus enfouis présente un enfouissement plus petit que les résidus de surface



Les résidus les plus enfouis sont ceux qui possède une faible valeur d’enfouissement alors que les résidus de surface présentent un enfouissement élevé.

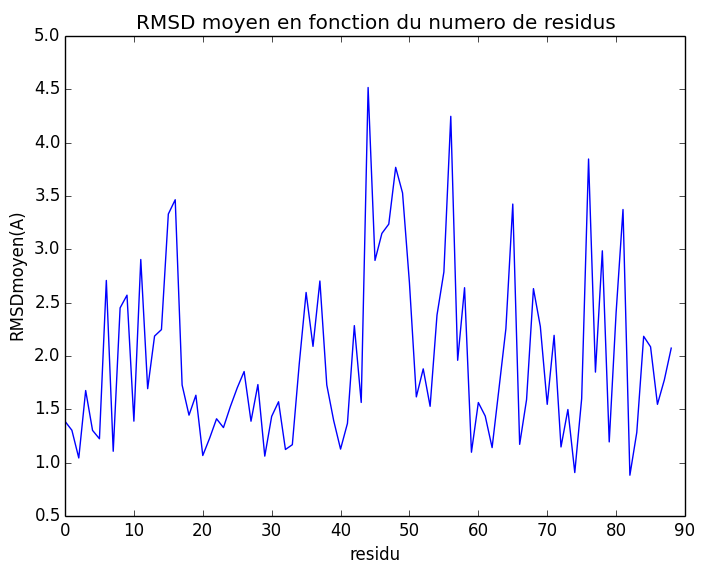
On peut ainsi facilement identifier la position de quelques résidus en les classant dans trois groupes différents :

* Résidus les plus enfouis :
* Le résidu 17 possède un enfouissement de 5 environ
* Le résidu 3 avec un enfouissement proche de 4 A
* Le résidu 82
* Le résidu 39 avec un enfouissement proche de 7 A
* Résidus de surface :
* Le résidu 46 avec un enfouissement de 14 A
* Le résidu 76 avec un enfouissement de 12.7 A
* Enfouissement moyen :
* Le résidu 15  avec un enfouissement proche de 11A.
* Le résidu 45
* Le résidu 68

A partir de cette classification, on peut donc facilement dire que la GLU46 et la GLU76 sont présents à la surface de la protéine et que ARG17, ARG82 et ARG39 sont plus enfouis. Pour ceux qui possèdent un enfouissement moyen, on décide qu’ils sont présents à la surface(choix arbitraire mais fortement influencé par la publi).

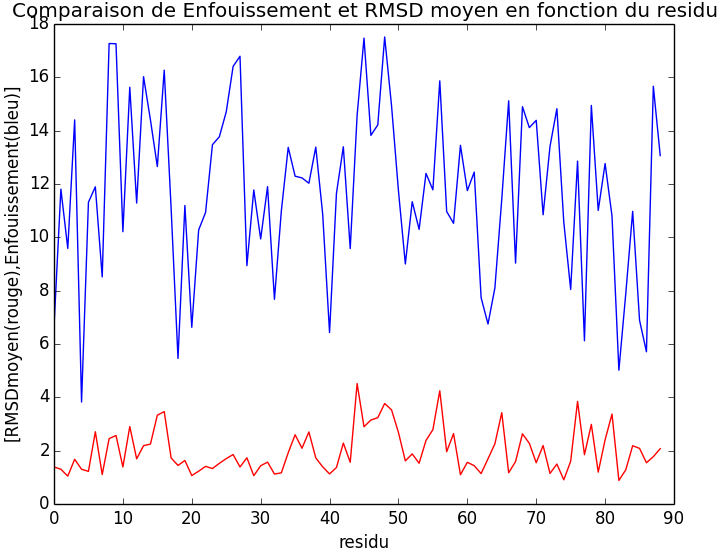
On cherche maintenant à identifier les résidus situés dans les régions les plus flexibles : le RMSD de chaque résidu par rapport à la structure de référence à été calculé.

Comme nous ne voulons plus étudier les mouvements globaux de la protéine, nous avons utilisé une nouvelle méthode de calcul du RMSD : pas considérer les CA mais …



Certains résidus appraissent comme étant relativement flexibles :

ici, on a un petit soucis de concordance des résultats entre le graph et le fichier de sortie.

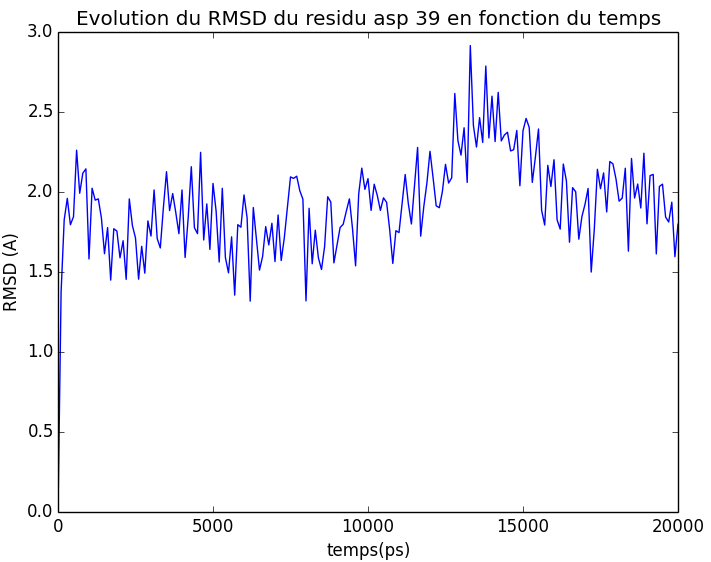


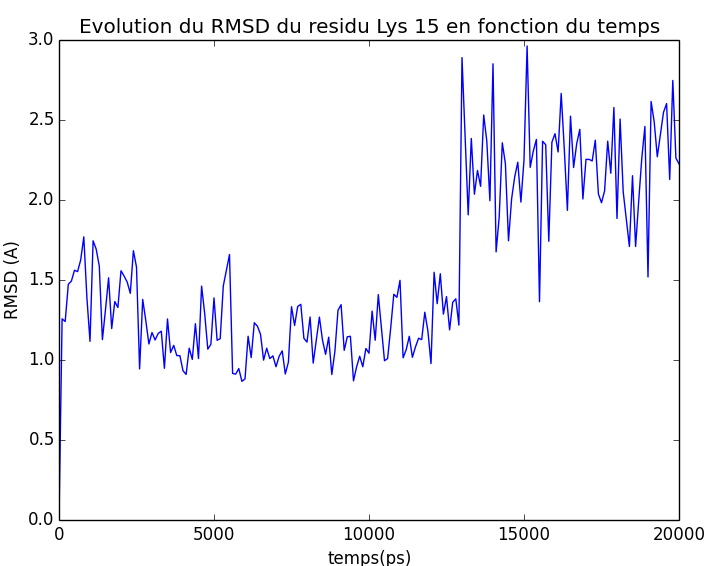
Ce qui nous amène à une question : Est-ce que les régions les plus flexibles sont le plus souvent à la surface ou enfouies ?

Ce sont les régions les plus enfouies qui présentent un RMSD plus élevé, c’est-à-dire qui sont les régions les plus flexibles.

Pour la suite de l’étude, nous avons sélectionné les résidus : LYS15, GLU76, ARG17, ARG45, ASP39, ARG68.

Nous savons d’après les conclusions précédentes que les résidus GLU76, ARG17 et ARG45 sont exposés à la surface du complexe.

Asp 39 : on a quelques fluctuations mais pas



Lys 15 : on remarque plus de fluctuations pour ce résidus que pour Asp 39 :

* Les fluctuations sont surtout entre 1 et 1.5 A RMSD les 14000 première ps.
* A partir de 1500 ps, les fluctuations ont une plus grande amplitude (1.5 à 3 A).

Arg 68 : Les fluctuations se font entre 0 et 3 A

Pour chacun de ces résidus, le RMSD est la plupart du temps faible (valeur inférieure à 2 A).

Glu 76 : valeurs plus grandes du RMSD puisque la plupart du temps, le RMSD est supérieur à 2.

Arg 45 : la plupart du temps, valeurs supérieures à 2 A.