

SUJET DYNAMIQUE MOLECULAIRE

ETUDE DE LA BARSTAR

CONTEXTE

La plupart des algorithmes de docking, considèrent que les structures des deux protéines testées sont rigides. Autrement dit, les algorithmes considèrent que les formes liées et non liées des protéines sont les mêmes. Ceci pose problème lorsqu'un des deux partenaires (ou les deux) subissent des changements conformationnels lors de l'assemblage. Une des approches pour répondre à ce problème, consiste à réaliser une dynamique moléculaire de chaque partenaire isolé afin d'étudier les éventuels changements conformationnels que peut subir chaque protéine lorsqu'elle est seule en solution. Cela permet (i) de donner une idée de la flexibilité de chaque partenaire en solution et (ii) d'échantillonner les différentes conformations qu'il peut prendre. On peut ainsi espérer échantillonner la conformation de chaque partenaire telle qu'elle est dans le complexe. Ensuite, on réalise les calculs de docking à partir des différentes conformations identifiées pour chaque partenaire lors de la dynamique moléculaire. Cela permet généralement d'améliorer la prédiction de la structure du complexe. Dans le cas du complexe barstar-barnase, une étude de dynamique moléculaire a justement montré l'importance de deux résidus clés appartenant à l'interface de la barstar dans l'interaction avec la barnase (Kimura *et al*, *Biophysical Journal*, 2001). Ces deux résidus subissent un changement conformationnel lors de l'interaction de la barstar avec la barnase et jouent un rôle clé dans cette interaction. Dans ce projet, nous avons réalisé une dynamique moléculaire de la barstar de 20ns afin d'étudier au cours du temps la stabilité de la structure et les changements conformationnels qu'elle subit. En particulier, on s'intéresse aux changements conformationnels globaux (compaction, dépliement, mouvements de boucles de grande amplitude, mouvements allostériques...) et locaux (petits mouvements de boucles, mouvements de chaîne latérales...).

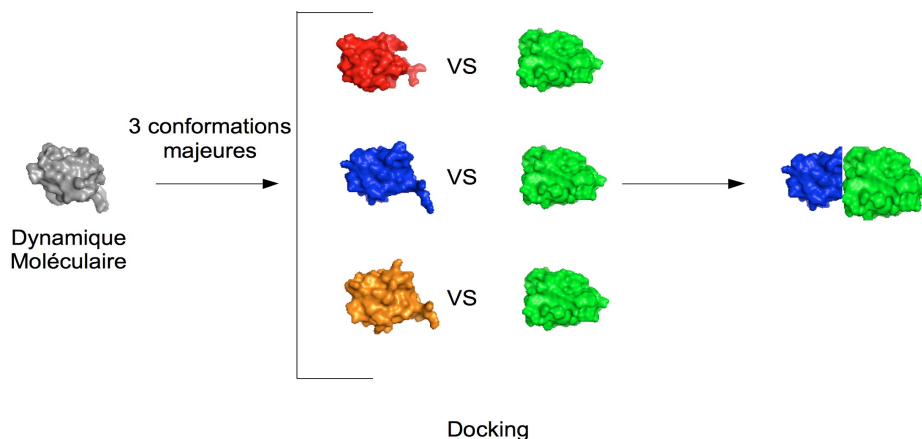


Figure 1 : principe de la méthode. La dynamique moléculaire a identifié 3 changements conformationnels pour la protéine A et une conformation unique pour la protéine B. Le principe consiste à réaliser 3 calculs de docking impliquant chacun la protéine B et chacune des 3 conformations identifiées pour la protéine A. La conformation 2 correspondant à la conformation de la protéine A lorsqu'elle est complexée permettra de prédire correctement la structure du complexe A-B contrairement aux deux autres conformations.

PROJET

Analyse des changements conformationnels globaux : la première étape du projet consistera à écrire un programme permettant d'étudier si la barstar subit des changements conformationnels majeurs en solution. Vous analyserez en particulier, l'évolution au cours du temps du rayon de giration et du RMSD de la barstar. En particulier, votre programme calculera le rayon de giration de toutes les conformations de la barstar que nous avons sélectionnées au cours de la dynamique ainsi que le RMSD entre chacune de ces conformations et la structure de référence (i.e. la structure provenant du pdb d'origine start_prot_only.pdb). Cela nous permettra d'estimer comment ces deux métriques varient par rapport à la structure d'origine tout au long de la dynamique (càd comment ces métriques varient pour chacune des conformations sélectionnées). Votre programme créera en sortie un fichier contenant pour la structure d'origine et pour

chaque conformation (i.e. chaque fichier pdb extrait de la dynamique), les rayons de giration et le RMSD correspondants.

Analyse des changements conformationnels locaux : lors de cette étape, on s'intéresse aux mouvements locaux, en particulier, on cherche à identifier les régions les plus flexibles de la protéine qui pourraient jouer un rôle dans l'interaction. Pour ce faire, votre programme calculera pour chacune des conformations de la dynamique moléculaire, le RMSD de chacun des résidus de la protéine par rapport à sa position dans la structure d'origine. Cela permettra d'identifier les résidus situés dans des régions flexibles (résidus présentant une grande valeur de RMSD). Ensuite, votre programme calculera la distance entre le centre de masse de chaque résidu et celui du centre de masse de la protéine. Cela permettra d'avoir une idée de l'enfouissement de chaque résidu ; les résidus les plus enfouis présenteront une distance beaucoup plus petite que les résidus de surface. Il sera intéressant de comparer l'enfouissement des résidus de la protéine avec leurs RMSD respectifs afin de voir si les régions les plus flexibles se trouvent enfouies ou en surface. Votre programme créera un fichier contenant pour chaque résidu le RMSD moyen calculé par rapport à la structure d'origine au cours du temps (i.e. calculé sur les 200 ou 2000 conformations – voir données) ainsi que la distance moyenne de chacun des résidus par rapport au centre de masse. Ces résultats pourront être représentés sous forme de graphique (n'hésitez pas à vous inspirer des représentations utilisées dans *Kimura et al*, et à comparer vos résultats avec les leurs. Proposez une explication si ils sont différents.).

Données : le répertoire MD_Barstar contient les structures au format PDB des 2000 conformations extraites de la dynamique moléculaire (fichier pdb global md_prot_only_skip10.pdb). Ces 2000 conformations ont été extraites toutes les 10ps. Il contient aussi les structures au format PDB des 200 conformations extraites toutes les 100ps (fichier pdb global md_prot_only_skip100.pdb). Vous effectuerez l'analyse sur les deux jeux de données afin de voir la robustesse des observations lorsque l'on travaille sur un ensemble de conformations plus important (i.e. 2000 au lieu de 200). Est-ce que l'information extraite des 200 conformations est suffisante pour effectuer l'analyse ou est-il nécessaire de prendre en considération un nombre plus important de conformations ? Le fichier start_prot_only.pdb constitue la conformation de référence ou d'origine. Il est à noter que les deux fichiers md_prot_only_skip10.pdb et md_prot_only_skip100.pdb peuvent être visualisés sous pymol et que le bouton « play » permet de visualiser les dynamique correspondantes.