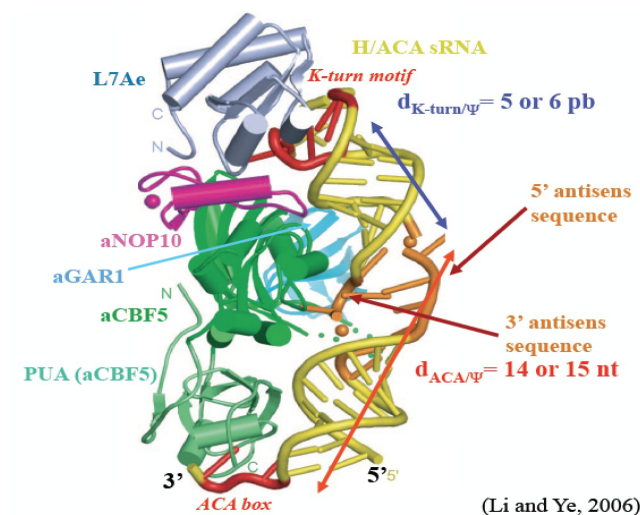


# SUJET DYNAMIQUE MOLECULAIRE

## ETUDE DU COMPLEXE sRNP H /ACA

### CONTEXTE

**Contexte biologique :** le projet vise à essayer de comprendre l'impact de certaines mutations dans certains composants du complexe sRNP H/ACA, sachant que l'organisme (l'archaea: *Pyrococcus abyssi*) vit à température élevée (~90C). Il n'existe pas de structure 3D d'un complexe RNP H/ACA de ce type chez les Eucaryotes et comme pour beaucoup d'études structurales, le système équivalent chez les archaea est utilisé comme modèle. Les complexes sRNP H/ACA catalysent l'isomérisation de l'uridine (U) en pseudo-uridine ( $\psi$ ); c'est la protéine Cbf5 (celle de plus grande masse moléculaire) qui porte l'activité enzymatique. C'est la modification chimique des ARN la plus abondante dans une cellule (tRNA, rRNA, sRNA, mRNA, etc). Plusieurs rôles structuraux et fonctionnels ont été attribués aux pseudo-uridines notamment dans la stabilisation des double-hélices d'ARN pouvant jouer un rôle dans la stabilisation de certaines structures secondaires de l'ARN, dans la résistance à la dégradation, etc. Les pseudo-uridines sont abondantes dans le ribosome et sont indispensables au fonctionnement du ribosome et donc à la traduction. En dessous d'un certain niveau de modification (induite par un KO des gènes codant pour les ARN guides H/ACA: composant ARN du complexe RNP), le ribosome n'est plus fonctionnel; il existe plusieurs sites de pseudo-uridylation dans le site catalytique du ribosome (site PTC ou peptidyl-transférase center). La protéine est constituée de 5 domaines distincts (**Figure 1**) et nous cherchons à comprendre le rôle de chacun de ces domaines dans l'interaction avec l'ARN.



**Figure 1 :** structure du complexe. Chaque domaine est représenté d'une couleur différente.

**Contexte de l'étude :** ainsi, deux dynamiques moléculaires de 10ns ont été réalisées afin d'analyser la flexibilité globale et locale des différents composants du complexe RNP H/ACA pour le sauvage et pour des mutants connus pour altérer l'activité. Ici nous analyserons uniquement la dynamique réalisée pour le sauvage. Les temps de contact entre plusieurs résidus de la protéine et certains résidus de la protéine avec l'ARN ont été mesurés au cours de la dynamique moléculaire avec le mutant et ont permis d'identifier des résidus jouant un rôle clé dans l'interaction avec l'ARN (**Figure 2**). On se propose de mesurer les temps de contact entre ces résidus dans la structure sauvage ainsi que la flexibilité des différents domaines de la protéine lors de l'interaction avec l'ARN.

# Contacts at Nop10/L7Ae interface: from MD simulations on sRNP H/ACA

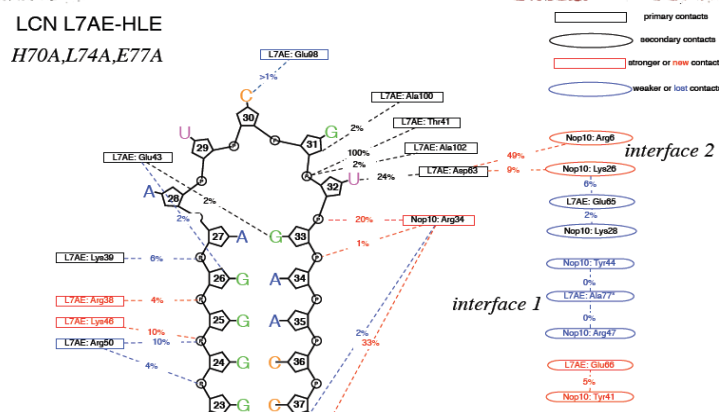


Figure 2 : contacts chez le mutant entre résidus clés pour l'interaction.

## PROJET

**Analyse des changements conformationnels globaux :** la première étape du projet consistera à écrire un programme permettant d'étudier si la protéine subit des changements conformationnels majeurs en solution. Vous analyserez en particulier, l'évolution au cours du temps de son RMSD. En particulier, votre programme calculera le RMSD entre chacune des conformations que nous avons sélectionnées au cours de la dynamique et la structure de référence (i.e. la structure provenant du pdb d'origine). Cela nous permettra d'estimer comment le RMSD varie par rapport à la structure d'origine tout au long de la dynamique. Ensuite, vous calculerez le RMSD pour chacun des 5 domaines tout au long de la dynamique afin de voir si des domaines sont plus flexibles que d'autres (i.e. subissent plus de changements conformationnels que d'autres). 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) le RMSD global et celui de chacun des 5 domaines.

**Analyse des changements conformationnels locaux :** votre programme calculera aussi la fréquence d'appartenance à l'interface de chacun des résidus de la protéine tout au long de la dynamique. Pour cela, il suffit d'identifier pour chaque conformation, les résidus appartenant à l'interface et calculer la fréquence pour l'ensemble des conformations. Enfin, votre programme calculera aussi le temps de contacts entre différentes paires de résidus clés choisis à partir de la figure 2.

**Données :** le fichier pab21\_prob\_500frames.pdb les structures au format PDB des 500 conformations extraites de la dynamique moléculaire que nous avons sélectionnées. Il est à noter que ce fichier peut être visualisé sous pymol et que le bouton « play » permet de visualiser la dynamique correspondante.