

## Remarques sur les projets de Bioinformatique Structurale

Globalement, la démarche suivie était assez correcte et il est clair que vous avez partagé les informations ! Néanmoins, les rapports écrits ne sont pas tous de qualité égale. Pour certains d'entre vous, malgré mes recommandations, la partie bibliographique sur la protéine étudiée était extrêmement réduite. Dommage ! En remarque générale : Mieux vaut peu des choses bien faites que beaucoup bâclées. Voici la démarche qu'il aurait été judicieux de suivre :

- 1) Lire avec attention la fiche uniprot. Lire la bibliographie relative à la protéine concernée. Il me semble l'avoir d'ailleurs écrit dans la fiche du projet. Il faut bien admettre que la lecture de la bibliographie n'est pas votre point fort à de rares exceptions près. Il va vous falloir revoir sérieusement ce point.
- 2) Examiner la conservation des résidus en faisant un « Blast » sur une base de données de séquences. Caractériser ainsi les acides aminés importants pour la fonction. Très peu l'ont fait. En gros, avant de se lancer, caractériser le plus possible votre séquence par comparaison avec d'autres membres de la famille.
- 3) Dans la mesure où il s'agissait d'une protéine membranaire, il fallait en outre détecter les segments transmembranaires à l'aide d'une approche dédiée. Certains d'entre vous l'ont fait mais peu dans l'ensemble.
- 4) Faire une recherche de similitude de séquence sur la Pdb avec des outils adaptés (Blast, PsiBlast, HHsearch et autres outils performants). En l'absence de réponse, recourir à des outils de « threading ». Je n'ai quasiment pas vu de recherche avec des HMM.
- 5) Utiliser la modélisation par homologie sur des supports choisis en vérifiant bien les conformations des supports. Certains d'entre vous ont combiné des supports correspondant à des conformations différentes, ce qui est inapproprié. La bonne démarche consiste donc à regarder chacune des structures identifiées en tout premier lieu, à la caractériser avant de se précipiter pour prédire un modèle qui sera incorrect du point de vue conformationnel puisque correspondant à une structure consensus qui n'existe pas.
- 6) Dans tous les cas (threading ou homology modeling), examiner avec soin les alignements proposés, comparer avec les conservations identifiées précédemment. Une fois le travail d'alignement (étape clé) entre la séquence support et la séquence cible effectué et vérifié, prédire la structure 3D.
- 7) Tester la qualité du modèle avec des outils adaptés. Vous avez pour la plupart utilisé QMean et pour la plupart précisé qu'il n'était pas judicieux pour des protéines membranaires donc .... Pourquoi n'avoir pas utilisé un outil plus pertinent dont M. Gelly vous avait parlé. De même ANOLEA pour les protéines membranaires n'est pas adapté. Donc vérifiez bien avant d'utiliser un outil s'il est pertinent ou non par rapport à l'étude que vous menez.
- 8) Affinement des boucles : Pour certains Galaxy n'a pas fonctionné. Dans ce cas, il y a d'autres méthodes comme celle implémentée dans Modeller même si elle n'est parfaite. Très peu d'entre vous l'ont utilisé.
- 9) Chaînes latérales : idem. A part SidePro, il y avait d'autres méthodes.
- 10) La MD : Avant de faire la MD, il fallait préciser la position de la protéine par rapport à la membrane. Vous pouviez vous appuyer sur la prédiction par

PPM. La aussi, cette étape est importante et peu d'entre vous l'ont indiquée dans le rapport. Même si la MD n'a pu être menée jusqu'au bout, il aurait fallu bien préciser le protocole choisi. La rédaction sur cette partie a été souvent très approximative voire incorrecte.

- 11) Les modes normaux : Dans l'ensemble, vous avez effectué cette partie mais la description des mouvements était très souvent assez lapidaire voire absente. Le recouvrement est une bonne mesure pour identifier les modes (et pas seulement 1 mode) qui participent aux mouvements. Mais ce qui est le plus intéressant c'est la façon dont s'effectuent les mouvements, quelles régions sont impliquées (e.g, rotation d'hélices, inclinaison, mouvements de domaines etc. ). Il y a des outils pour représenter ces mouvements qui sont disponibles dans VMD ou autres. Peu d'entre vous les ont utilisés. Là encore dommage.
- 12) Docking : peu d'entre vous ont été jusqu'à cette étape mais ce n'est pas grave. Il fallait là aussi bien choisir la conformation à examiner. En effet, avant de faire un docking, il faut réfléchir à la question à laquelle nous souhaitons répondre. Donc ne pas docker un ligand sur n'importe quelle conformation.

Voilà pour le fond.

Pour la forme :

- 1) L'orthographe doit être vérifiée !!!! Il y a des rapports qui deviennent incompréhensibles tellement il y a de fautes. Donc relisez vous !
- 2) Pour les rapports en anglais, c'est un bel effort mais là aussi, il y a des rapports qui devraient être relus, relus et relus ... par l'auteur et par d'autres afin de les corriger et de les rendre lisibles. Néanmoins, nous avons systématiquement eu un regard bienveillant sur ces rapports.
- 3) Les figures : le choix du fond noir pour les figures moléculaires est une erreur pour un rapport écrit. Très souvent, cela les rend non visibles et difficilement interprétables. Les légendes sont souvent peu explicites.
- 4) La bibliographie : la numérotation est parfois fantaisiste. Il y a des outils gratuits de formatage de la bibliographie. N'hésitez pas à les utiliser (Zotero par exemple).

En résumé, dans l'ensemble vous avez tenté de relever tous les défis ... alors que j'avais insisté sur le fait que je préférais que chaque étape soit menée avec le plus grand soin et un véritable esprit critique, même si vous n'aviez pas le temps de tout faire. La rédaction pour certains d'entre vous doit être prise avec beaucoup plus de sérieux.

Pour les points positifs, car il y en a bien sûr, vous avez compris pour l'essentiel les notions de bioinformatique structurale et essayé de les appliquer. Il manque juste un effort d'approfondissement. L'autre point que je considère positif, est le fait d'avoir essayé de partager les informations et les démarches. Cela rend les rapports assez similaires mais cela vous a probablement aidés à mieux appréhender les outils.