

Thématique : Apport de la biophysique structurale dans la lutte contre la COVID

Actualité : Structure de la partie soluble de la protéine S, antigène pertinent pour la recherche de vaccins contre la COVID.

Rédacteur : Cécile Bon, Service de Biophysique, mathématiques, statistique et informatique- Equipe de Biophysique structurale, Institut de Pharmacologie et de Biologie structurale.

La biophysique dans le domaine de la santé comporte plusieurs catégories : biophysique médicale, biophysique physiologique, biophysique moléculaire et cellulaire, biophysique environnementale.

Cet article entre dans la catégorie de la **biophysique moléculaire, plus précisément la biophysique structurale**, et aborde un premier aspect de son apport dans la lutte contre la COVID.

La cryo-microscopie électronique en bref

Les **microscopes optiques**, ceux que l'on trouve classiquement sur des paillasses, **fonctionnent avec de la lumière, et leur pouvoir de grossissement est limité**. On peut observer des bactéries par exemple. Le **microscope électronique à transmission, notamment parce qu'il utilise des électrons de longueur d'onde bien inférieure à celle de la lumière (de l'ordre de l'angström) permet de visualiser des macromolécules biologiques** (une protéine de 30 kDa globulaire a un rayon d'environ 20 angström).

Les électrons et le vide utilisés dans le microscope sont cependant destructeurs pour les macromolécules biologiques. Pour préserver celles-ci, une méthode consiste à **congeler très rapidement et à très basse température (-196 °C) les échantillons pour qu'ils résistent aux conditions** régnant dans le microscope électronique. Les macromolécules biologiques sont alors figées dans une fine épaisseur de glace amorphe, dans des conditions quasi-natives.

La cryo-microscopie électronique a longtemps été une technique permettant de résoudre une structure de macromolécule à basse résolution, ce qui signifie qu'elle permettait d'avoir la forme de la macromolécule étudiée, mais pas de localiser chaque atome au sein de celle-ci. **Des développements récents ont permis de faire des progrès spectaculaires, et la résolution de structures au niveau de détail atomique, points de départ pour le drug design, est désormais envisageable**. Une limitation est que les macromolécules étudiées doivent classiquement avoir une masse de l'ordre de la 100aine de kDa, même si de façon exceptionnelle des macromolécules d'une 60aine de kDa sont étudiées.

En savoir plus :

https://www.medicinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2016/08/medsci2016328-9p758/medsci2016328-9p758.html

<https://theconversation.com/comment-observe-t-on-les-proteines-a-latome-pres-149337>

Les **protéines virales constituent des cibles thérapeutiques à bloquer pour empêcher le pathogène de pénétrer dans les cellules ou de s'y répliquer**. Parmi celles-ci, une retient particulièrement l'attention des chercheurs : la glycoprotéine **S (pour Spike)**.

Le SARS-CoV-2 infecte les cellules hôtes dotées de protéines membranaires ACE2 localisées à leur surface, en s'y associant via la protéine S. **La protéine S est l'antigène que cible l'essentiel des candidats vaccins à l'étude, ainsi que ceux de BioNTech et Pfizer/Moderna/AstraZeneca.**

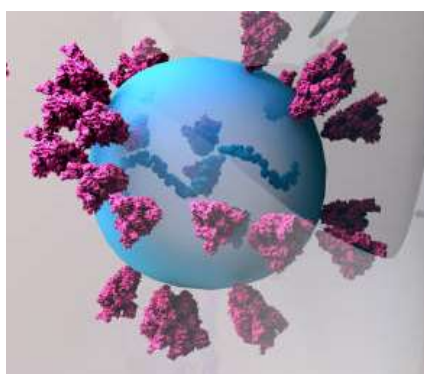


Figure 1 Représentation du virus Sars-cov-2 avec les trimères de protéines Spike dépassant de la membrane (photo libre de droit)

La **protéine S s'assemble en trimères** et forme des protubérances qui dépassent de la membrane et **donnent au virus une allure de couronne, d'où le nom de coronavirus** (figure 1). **La structure de l'ectodomaine (partie extracellulaire) de la protéine S a été résolue à 2,8 Å de résolution par cryo-microscopie électronique dès mars 2020 [1].** Cette partie de la protéine S est elle-même **constituée de plusieurs domaines, dont le RBD (receptor binding domain, encore nommé ici S^B) responsable de la liaison du virus au récepteur hACE2 (human angiotensin-converting enzyme 2) de la cellule de l'hôte.** Les 3 RBDs d'un trimère de protéine S **adoptent dans la structure des conformations multiples**, menant à des conformations ouvertes ou fermées, et il a été émis l'hypothèse **que cette variabilité de conformations pourrait jouer un rôle dans la liaison au récepteur** (figure 2). Pour aller plus loin, une structure de la protéine S, ou du moins de ses RBDs en complexe avec le récepteur ACE2 est nécessaire. Elle sera présentée dans le prochain article.

Figure 2 structures de l'ectodomaine de la protéine Spike du Sars-cov-2 obtenue par cryo-microscopie électronique et montrant deux conformations du domaine de fixation au récepteur. Figure issue de [1]. AUTORISATION DE PUBLICATION EN ATTENTE.

[1] Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. Cell. 2020 Mar 6. pii: S0092-8674(20)30262-2.