

[COVID Information Commons \(CIC\) Research Lightning Talk](#)

Transcript of a Presentation by Gregory Bowman (Washington University in St. Louis), February 10, 2021



Title: [RAPID: Folding@home and COVID-19](#)

[Gregory R Bowman CIC Database Profile](#)

NSF Award #: [2032663](#)

[YouTube Recording with Slides](#)

[February 2021 CIC Webinar Information](#)

Transcript Editor: Julie Meunier

---

Transcript

*Slide 1:*

Merci, merci à tous d'être là. Donc, mon groupe et moi sommes vraiment obsédés par la dynamique des protéines, et pour vous donner un peu de contexte et nous assurer que nous sommes tous sur la même longueur d'onde, les protéines sont ces machines moléculaires responsables de nombreux processus actifs que nous associons à la vie, comme la contraction musculaire, la détection de la lumière dans l'œil, et pour effectuer toutes ces fonctions comme des machines, nous travaillons à des échelles microscopiques qui ont de nombreuses pièces mobiles.

*Slide 2:*

Mais expérimentalement, souvent, tout ce que nous pouvons voir, ce sont ces instantanés statiques de ce à quoi ressemble généralement une protéine. Donc, c'est une structure détaillée au niveau atomique de l'une de nos protéines préférées. Les sphères représentent tous les atomes de cette protéine et c'est une source d'informations très riche, donc nous pouvons immédiatement voir ce qu'on appelle le site actif, cette poche où cette protéine particulière catalyse une réaction chimique. Mais encore une fois, nous savons qu'il y a beaucoup plus à l'histoire, donc aussi riche que soit l'information contenue dans cette structure, c'est juste la pointe de l'iceberg. Et donc, l'une de nos spécialités est d'utiliser des simulations informatiques pour simuler comment chaque atome d'une protéine comme celle-ci se déplace dans le temps et améliorer notre compréhension de la façon dont ces machines fonctionnent et comment nous pouvons les contrôler. Par exemple, ici, nous pouvons voir l'ouverture d'une poche inattendue ou cryptique, comme nous l'appelons, que nous avons depuis montré être impliquée dans la fonction de cette protéine et offre de nouvelles opportunités pour la conception de médicaments, par exemple.

*Slide 3:*

Et donc, l'une des choses que nous et une demi-douzaine d'autres laboratoires de recherche dans le monde faisons est d'exécuter un projet informatique distribué appelé Folding at Home, où nous demandons à quiconque avec un ordinateur et une connexion Internet de se porter volontaire pour nous aider à exécuter des simulations sur leurs ordinateurs personnels et de nous renvoyer les données. Donc, c'est une carte montrant une pointe de lumière où tout le monde a participé à Folding at Home. Et au début de 2020, nous avons environ 30 000 appareils dans le monde participant activement à ce projet, nous aidant à exécuter des calculs qui auraient probablement coûté des millions de dollars sur le cloud par tout autre moyen. Et donc, c'était un outil extrêmement puissant et lorsque COVID-19 est devenu une pandémie, nous avons réalisé que nous avons l'opportunité d'utiliser cet outil incroyable pour comprendre toutes les composantes protéiques du virus, identifier de nouvelles opportunités thérapeutiques et peut-être informer le développement de vaccins. Ainsi, fin février de l'année dernière, nous avons lancé nos premières simulations de protéines SARS-CoV-2, et la réponse a globalement été tout simplement incroyable.

*Slide 4:*

Donc, je me souviens avoir dit que nous avons 30 000 appareils participant au début de 2020. Ici, en bleu, je montre les téléchargements cumulatifs de notre logiciel au cours des premiers mois de la pandémie et vous pouvez voir qu'au cours des deux premiers mois, nous sommes passés à avoir bien plus d'un million d'appareils dans le monde participant activement à Folding at Home à un moment donné. Et donc, le résultat de cela est que Folding at Home est devenu le superordinateur le plus puissant du monde, le premier à mesurer ses performances en unités appelées exaflops [?] et, à vrai dire, nous avons cinq fois, de manière très conservatrice, la puissance de calcul brute du superordinateur le plus rapide du monde à l'époque, qui est le superordinateur Summit aux États-Unis. Avec toute cette puissance de calcul, nous avons entrepris de simuler chaque protéine possible du protéome viral ainsi que d'autres coronavirus et les protéines humaines impliquées dans la réponse immunitaire ou l'activité des protéines du virus.

*Slide 5:*

Je n'ai pas le temps évidemment de parler de tout cela, mais l'un de mes favoris est notre travail sur la protéine Spike. Comme vous le savez probablement, toutes ces saillies rouges et cette image canonique du virus s'appellent des spikes. Chacun est en fait un complexe de trois protéines. Et ce qui nous fascine vraiment, c'est que lorsque vous voyez cette image, la structure de la spike que vous voyez est en réalité ce que nous appelons les états fermés, ces trois protéines sont enroulées les unes sur les autres et elles cachent en réalité l'interface qui est responsable de la liaison à une protéine appelée ACE2 sur un hôte potentiel et d'initier l'infection. Et donc, comme vous pouvez l'imaginer, cela ne peut pas se produire dans cet état fermé que nous voyons et donc d'une manière ou d'une autre, ces protéines doivent s'ouvrir comme la bouche de l'un de ces monstres Demogorgon de la série télévisée Stranger Things afin d'exposer cette interface de liaison clé pour s'attacher à un hôte potentiel. Et donc, la raison pour laquelle le virus a cette ouverture et cette fermeture est parce que dans l'état fermé, le virus peut mieux se cacher de notre système immunitaire que s'il était ouvert tout le temps, exposant ce site sensible.

*Slide 6:*

Ici, je vais simplement vous montrer un peu de la simulation. Les trois couleurs ici sont les trois protéines différentes qui composent une spike. En haut à gauche, elle est attachée à la surface du virus et en bas à droite, c'est là que la spike doit s'ouvrir pour se lier à une cellule humaine, par exemple. Et si nous devions aborder cela avec une simulation classique de notre perspective, de la perspective de notre communauté, c'est un énorme système. 3 600 résidus d'acides aminés qui composent ces protéines et donc, tout ce que nous verrions, c'est un mouvement autour de cet état fermé, mais avec la puissance de Folding at Home, nous sommes en mesure de voir ce changement structurel spectaculaire se dérouler dans le temps, où l'un des trois composants protéiques s'ouvre assez largement et expose cette surface ici qui était enfouie dans l'état fermé et est à nouveau responsable de la liaison à ACE2 et d'initier l'infection. Donc, c'est vraiment cool parce que cela explique comment cette interface est exposée. Cela prédit également qu'il y a toutes sortes d'autres surfaces qui sont en fait exposées par ce mouvement d'ouverture et celles-ci sont excitantes car beaucoup pourraient être des épitopes pour les anticorps ou les cibles de médicaments à petites molécules. Et maintenant, nous avons des informations structurales sur ce à quoi cela ressemble que nous pourrions utiliser pour informer le développement de vaccins, et nous construisons également des modèles pour toutes les variantes émergentes et essayons de comprendre comment elles pourraient changer le comportement de la spike et oui, l'efficacité des vaccins, par exemple, et informer la conception de nouveaux vaccins. Comme je l'ai dit, je fais la même chose avec toutes les autres protéines du virus que nous pouvons. Toutes les données sont disponibles sur AWS et OSF si vous êtes intéressés à y jouer et vous pouvez consulter notre article sur BioRxiv pour les liens.

*Slide 7:*

Maintenant, avec cela, je suis extrêmement reconnaissant envers l'équipe de Folding at Home. À la fois les scientifiques répartis dans le monde entier et aussi nos volontaires qui sont encore plus répartis dans le monde entier, et toutes nos sources de financement, y compris, vous savez, la NSF pour leur aide à maintenir cela en marche alors que nous avions du mal au début à augmenter en réponse à l'augmentation massive de la participation à ce projet. Merci.