

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



Transcript of a Presentation by Sarah Bowman
(Hauptman-Woodward Medical Research Institute,
University at Buffalo), January 2022

Title: [Enhanced SARS-CoV-2 High-Throughput Crystallization](#)
[for Structural Studies](#)

[Sarah Bowman CIC Database Profile](#)

NSF Award #: [2029943](#)

[Youtube Recording with Slides](#)

[January 2022 CIC Webinar Information](#)

Transcript Editor: Saanya Subasinghe

Transcript

Sarah Bowman:

Slide 1

Est-ce que vous pouvez voir mon écran ?

Florence Hudson:

Oui, nous vous entendons, nous vous voyons, c'est parfait.

Sarah:

C'est parfait. D'accord. Je tiens tout d'abord à vous remercier de m'avoir donné l'occasion de participer au webinaire du CIC. Je suis ravie d'avoir la possibilité de vous informer des progrès que nous avons accomplis depuis octobre 2020, je crois, date à laquelle nous avons fait notre premier exposé. Mon prix RAPID concerne la cristallisation à haut débit améliorée du SARS-CoV-2 pour les études structurales. Je suis le directeur du National High-Throughput Crystallization Center, situé à Buffalo, dans l'État de New York.

Slide 2

La première question que l'on peut se poser est la suivante : qu'est-ce que la biologie structurale ? La biologie structurale est en fait l'étude de la structure des différentes protéines ou des éléments du virus

SARS-CoV-2 et d'autres éléments. Tout ce dont je vais vous parler aujourd'hui concerne donc le virus SARS-CoV-2. Et ce que vous pouvez voir, vous voyez mon pointeur ? C'est très bien. Vous savez, tout le monde connaît très bien la boule avec les pointes rouges qui en sortent, et c'est le virus SARS-CoV-2. Évidemment, il est beaucoup plus petit que celui-ci. Et les pointes rouges qui sortent sont en fait ce qu'on appelle la protéine de la pointe. C'est avec cette protéine que les vaccins sont conçus pour interagir. Il existe un grand nombre d'autres protéines codées par le génome viral. Notre objectif en biologie structurale est de comprendre à quoi ressemblent ces structures, afin de pouvoir ensuite concevoir des thérapies et des médicaments pour lutter contre ces protéines. L'un des principaux moyens d'y parvenir est une technique appelée cristallographie macromoléculaire aux rayons X. Dans la cristallographie, ce que l'on voit dans le génome viral, c'est la structure de la molécule. En cristallographie, nous prenons nos échantillons de protéines, nous les soumettons à de nombreuses conditions différentes pour trouver celles qui produiront un cristal. Une fois que nous avons un cristal, nous pouvons lui envoyer des rayons X, faire tout un tas d'autres choses et résoudre les structures. Et c'est ce que vous voyez ici dans ces gros dessins à l'écran. Mon laboratoire se concentre en fait sur ce point, qui est le goulot d'étranglement de tout ce processus, à savoir trouver les conditions nécessaires à la formation d'un cristal.

Slide 3

Nous sommes la seule installation au monde à pouvoir réaliser 1 536 conditions différentes dans le cadre d'un seul essai expérimental. Nous fournissons des instruments d'imagerie robotique et de l'expertise. Nous fonctionnons depuis 21 ans. Nous surveillons la croissance des cristaux au fil du temps. La première chose que nous faisons, ce que je vous montre ici, c'est de prendre des photos d'un puits sur les 1 536 contrôlés pendant une semaine. C'est un peu comme si vous regardiez des photos avec votre téléphone portable, sauf qu'il faut zoomer un peu plus pour voir ce qui se passe ici. Nous disposons également d'autres modalités d'imagerie qui nous aident à identifier rapidement ces cristaux. Nous n'allons donc pas entrer dans les détails. Ces images proviennent du premier échantillon envoyé à notre laboratoire en mars 2020. Il a été financé par le programme RAPID de la NSF que nous avons reçu et par la première structure issue de nos groupes d'utilisateurs. Je vous montrerai la structure dans un instant.

Slide 4

Depuis deux ans, nous avons cristallisé un grand nombre de protéines de Coronavirus pour des études structurales. Je vous montre un instantané de six protéines différentes provenant de six groupes différents à travers le pays. Pour chacune d'entre elles, vous pouvez voir qu'il existe trois modalités d'imagerie différentes. Certaines d'entre elles ressemblent à ce que vous considèreriez comme cristallines, comme ces jolis petits cristaux, et d'autres sont plus difficiles à voir. Mais avec nos méthodes d'imagerie, nous pouvons les voir très rapidement. C'est en partie pour cette raison qu'il s'agit d'une méthode très efficace et rapide.

Slide 5

Comme je l'ai dit, nous avons cristallisé un grand nombre de protéines de coronavirus, et nos utilisateurs, qui nous envoient des échantillons de tout le pays et du monde entier, ont généré un grand nombre de

structures. En haut de l'écran, je montre quatre structures représentatives différentes provenant d'utilisateurs qui nous ont envoyé des échantillons. Beaucoup d'entre elles contiennent des inhibiteurs. Il s'agit donc d'un inhibiteur potentiel de la protéase principale du SARS-CoV-2, qui constitue une cible thérapeutique majeure. Il s'agit d'une partie de la protéine spike avec un nanocorps potentiel qui pourrait aider à interagir avec elle. À ce stade, 33 structures d'utilisateurs ont été déposées dans la banque de données sur les protéines et, sur ces 33 structures, nous avons 24 inhibiteurs potentiels et un nanocorps. Huit de nos utilisateurs ont publié des articles jusqu'à présent. Et nous travaillons activement sur d'autres échantillons. En fait, pendant que je me connectais aujourd'hui, j'ai appris que quatre autres échantillons arriveraient la semaine prochaine. Il s'agit donc d'une opération continue dans le cadre de laquelle nous fournissons ces services.

Slide 6

L'autre chose pour laquelle nous avons utilisé notre financement RAPID est en fait de nous aider à mieux exploiter nos données. Lorsque nous réalisons des expériences à haut débit, quelles qu'elles soient, nous produisons une énorme quantité de données. Pour nous, cela signifie environ 14 000 images par échantillon que nous recevons. Nous avons donc mis au point une interface utilisateur graphique logicielle particulière, que nous appelons MARCO Polo. Elle intègre une reconnaissance automatique des résultats de la cristallisation. Il a été conçu par un étudiant post-baccalauréat très talentueux, Ethan Holleman, qui est aujourd'hui diplômé de l'UC Davis. Vous pouvez voir que nous disposons d'une plate-forme de 1 536 images, que nous pouvons zoomer sur certaines zones, que nous pouvons observer la croissance des cristaux au fil du temps et que nous disposons d'une grande quantité de métadonnées. Et donc, cela permet - cela permet aussi vraiment de favoriser la collaboration parce que nous pouvons, nous pouvons partager ces informations avec, avec nos utilisateurs. Nous sommes donc très enthousiastes à propos de ce logiciel.

Slide 7

Une autre chose que j'aimerais faire comprendre, c'est que le travail structural a été absolument essentiel au cours des deux dernières années pour le développement de vaccins et de thérapies ou de traitements médicamenteux contre le SRAS-CoV-2. J'ai donc montré au début une illustration de certaines des structures qui ont été résolues. À ce stade, un grand nombre des protéines codées par le génome du SRAS-CoV-2 - nous avons des structures, nous avons beaucoup de ces structures dans différents types d'états avec différentes choses trouvées. En fait, mes collaborateurs de l'Institut des sciences de la vie, les docteurs Lynch et Snell, et moi-même avons rédigé il y a quelques mois un article détaillant la contribution de la biologie structurale à la pandémie de SRAS-CoV-2.

Slide 8

Pour illustrer mon propos, j'aimerais souligner certains des travaux réalisés par mes collègues du HWI [Hauptman-Woodward Medical Research Institute] sur la ligne de faisceaux IMCA-CAT à l'APS (Advanced Photon Source), à l'extérieur de Chicago. Il s'agit d'une ligne de faisceaux qui travaille avec certaines des plus grandes sociétés pharmaceutiques du monde, dont Pfizer. Comme beaucoup d'entre vous le savent certainement, la FDA a récemment approuvé le Paxlovid. Voici la structure de Paxlovid. Il s'agit d'un

inhibiteur de la protéase principale du SRAS-CoV-2. Les données de diffraction qui ont été recueillies pour résoudre la structure de ce médicament ont été recueillies à la ligne de faisceau IMCA-CAT que nous dirigeons à l'Institut de recherche sur les maladies infectieuses.

Slide 9

Enfin, vous savez, l'une des particularités de COVID-19 est qu'il s'agit, bien sûr, d'une période terrible, mais aussi d'une période extraordinaire pour être scientifique, pour faire de la sensibilisation et pour parler de science. Ainsi, l'une des premières choses que j'ai pu faire avec le travail que nous faisons a été le lightning talk du CIC en octobre 2020. Depuis, j'ai fait des podcasts, des interviews, et j'ai même fait la une du Buffalo News le lendemain du Super Bowl. C'est un étudiant qui a photoshopé l'image pour mettre un cristal sur le trophée Lombardi. Nous avons été actifs dans les médias sociaux, j'ai été heureux de pouvoir participer au CIC et à d'autres conférences, y compris au NIH, nous avons eu beaucoup d'engagement de la part des étudiants.

Slide 10

Très récemment, nous avons reçu la visite de Raven the Science Maven, une communicatrice scientifique que ceux d'entre vous qui connaissent son travail connaissent bien. Nous avons réalisé des expériences de cristallisation au laboratoire, qui ont ensuite fait l'objet d'un article dans le Washington Post. Nous sommes donc très enthousiastes quant aux travaux que nous avons menés contre le SARS-CoV-2. Nous sommes ravis des efforts de biologie structurale déployés dans le monde entier, qui ont permis de déterminer à quoi ressemblent réellement les protéines du virus du SRAS-CoV-2.

Slide 11

Sur ce, je vous remercie de votre attention. Je remercie les utilisateurs de notre centre de cristallisation, qui viennent du monde entier. De nombreuses personnes de tout le pays ont fait appel à nos services pour le dépistage. Nous sommes très reconnaissants au NIH, au GMS et à la NSF pour leur financement. Je vous remercie donc de votre attention. J'attends avec impatience les questions qui seront posées après que tout le monde aura parlé. Je vous remercie de votre attention.