

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

Transcript of a Presentation by Sarah Bowman (University at Buffalo), October 16, 2020



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

[Sarah E Bowman CIC Profile](#)

NSF Award #: [2029943](#)

[YouTube Recording with Slides](#)

[October 2020 CIC Webinar Information](#)

Transcript Editor: Macy Moujabber

Transcript

Slide 1

Je vais vous parler un peu du travail que nous effectuons au Crystallization Center du HWI avec notre RAPID pour améliorer la cristallisation à haut débit dans le cadre d'études structurales.

Slide 2

Nous allons commencer par une figure que beaucoup d'entre vous connaissent et qui provient des CDC [Centers for Disease Control and Prevention]. On peut y voir les structures de différentes protéines, comme la grosse protéine rouge menaçante et, bien sûr, le virus du SRAS-CoV-2. Ce que nous faisons en biologie structurale, c'est que nous essayons de savoir à quoi ressemblent réellement ces structures au niveau moléculaire. En effet, si nous parvenons à obtenir ces informations, nous pourrions mieux concevoir des vaccins et des thérapies et trouver des moyens de traiter ce qui se passe au niveau moléculaire.

Slide 3

L'une des choses les plus délicates, c'est que les virus sont très petits. J'aimerais donc vous donner un cadre de réflexion sur la façon d'examiner des éléments comme les protéines qui font partie du virus. Il s'agit de la largeur d'un cheveu humain, et nous pouvons ensuite descendre à l'échelle d'un grain de pollen, d'un seul globule rouge, d'une gouttelette d'aérosol, jusqu'à un virus SARS-CoV-2. C'est en partie pour cette raison qu'il peut être difficile de sonder les pièces et les parties du virus, les protéines, pour savoir à quoi elles ressemblent.

Slide 4

Pour ce faire, nous utilisons la biologie structurale. Voici donc un génome du SRAS-CoV-2. Nous n'allons pas entrer dans les détails, mais ce qui est vraiment génial, c'est que nous avons déjà beaucoup travaillé en tant que biologistes structuraux pour déterminer les structures d'un certain nombre de protéines codées par le génome viral. En gros, 29 protéines différentes sont codées. Un certain nombre de structures ont déjà été résolues. Encore une fois, la raison pour laquelle nous voulons travailler sur ce sujet est qu'il s'agit - les flèches rouges indiquent des cibles particulières pour un traitement éventuel et le développement d'un vaccin. Au Centre de cristallisation, nous procédons à la cristallographie aux rayons X. La cristallographie aux rayons X est donc une technique qui permet d'obtenir des résultats. Dans la cristallographie aux rayons X, nous faisons un cristal - nous avons un cristal de notre échantillon. Nous lui envoyons des rayons X. Nous obtenons la densité électronique. Nous obtenons la densité électronique. Et nous finissons par obtenir un modèle de coordonnées 3D. L'un des principaux goulets d'étranglement consiste à déterminer les conditions qui génèrent les cristaux.

Slide 5

C'est donc dans ce domaine que nous nous spécialisons au Centre de cristallisation. Nous réalisons des essais de criblage de cristallisation à haut débit. Nous avons donc 1 536 conditions dans une plaque de micro-essai. C'est donc très efficace. Nous avons besoin de moins d'échantillons et nous disposons de beaucoup d'imagerie, de robotique et d'expertise pour pouvoir faire cela. Nous fonctionnons depuis 20 ans. Le programme RAPID de la NSF a permis de financer l'envoi d'échantillons à distance, en provenance de tous les États-Unis, pour des expériences de criblage par cristallisation des protéines du SRAS-CoV-2.

Slide 6

Nous sommes donc très enthousiastes à l'idée de pouvoir faire cela, et nous travaillons vraiment en tant que ressource pour la biologie structurale. Ce qui se passe, c'est que nous surveillons ces puits, chacun de ces puits, au fil du temps, en utilisant un grand nombre de modalités d'imagerie différentes.

Slide 7

L'une des choses que notre bourse RAPID a financées a été le développement d'une interface utilisateur graphique pour toutes ces images de cristallisation. Un étudiant absolument formidable a donc travaillé avec moi au cours des 12 dernières semaines pour développer cette interface utilisateur graphique qui intègre un algorithme de notation automatique que nous avons développé en collaboration avec Google Brain, des sociétés pharmaceutiques et HWI. Nous sommes sur le point de soumettre un manuscrit décrivant le logiciel, et nous sommes très enthousiastes à ce sujet.

Slide 8

Nous avons également procédé au dépistage d'un grand nombre d'échantillons de SRAS-CoV-2. Des personnes de tous les États-Unis nous ont envoyé des échantillons de leurs protéines, parfois des protéines en complexe avec un médicament - un médicament potentiel - et nous les avons criblés, obtenant d'excellents résultats avec les cristaux, et certains d'entre eux ont déjà généré des structures

telles que celle-ci. Il s'agit d'un exemple de la protéase Mpro du SRAS-CoV-2, qui est une cible principale pour les médicaments. Nous avons en fait un certain nombre de structures qui sont déjà en cours de publication ou sur bioRxiv. Nous sommes donc très enthousiastes quant au travail que nous avons accompli.

Slide 9

Si vous avez des échantillons qui vous intéressent pour le criblage d'échantillons de protéines pour la cristallographie, n'hésitez pas à nous contacter. Vous pouvez consulter notre site Web ou notre adresse Twitter, et nous avons un canal de biologie structurale sur Slack COVID Information Commons, alors n'hésitez pas à y jeter un coup d'œil. N'hésitez donc pas à y jeter un coup d'œil.