

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

Transcript of a Presentation by Xiaohong Tan (Bowling Green State University), June 11, 2024



Title: SARS-CoV-3

[Award CIC Database Profile](#)

NSF Award #: [2028531](#)

[Youtube Recording with Slides](#)

[Spring 2024 CIC Webinar Information](#)

Transcript Editor: Lauren Close

Transcript

Slide 1

Aujourd'hui, je vais donc faire un exposé sur le SARS-CoV-3. Je m'appelle Xiaohong Tan, vous pouvez m'appeler XT, et je travaille à l'université de Bowling Green, dans l'Ohio.

Slide 2

Avant de parler du SRAS-CoV-3, présentons ou évoquons brièvement les guerres mondiales. Tout le monde connaît la Première et la Seconde Guerre mondiale. Quand aurons-nous la Troisième Guerre mondiale ? Personne ne la souhaite et, en tant que biochimiste, mon laboratoire ne peut rien faire pour la troisième guerre mondiale, mais il peut faire quelque chose pour le SRAS-CoV-3.

Slide 3

Au cours des 20 dernières années, nous avons déjà connu trois épidémies de ce coronavirus bêta - SARS-CoV-1, MERS-CoV, et le SARS-CoV-2 est toujours présent. Au cours des 20 dernières années, nous en avons déjà eu trois, et il est donc fort possible que le prochain coronavirus bêta, par exemple le SARS-CoV-3, apparaisse au cours de la prochaine décennie. Nous nous souvenons encore de la gravité de l'arrivée du SRAS-CoV-2 : de nombreuses personnes sont décédées et l'isolement était très important. Il est extrêmement important que nous disposions d'outils pour lutter à l'avance contre le SRAS-CoV-3. Cela permettra de sauver de nombreuses vies. L'objet de mon intervention d'aujourd'hui est de montrer comment nous pouvons concevoir un outil pour lutter à l'avance contre le SRAS-CoV-3.

Slide 4

Que pourrait être le SARS-CoV-3 ? Si l'on examine l'arbre généalogique des coronavirus, je place l'éventuel futur SARS-CoV-3 juste après le SARS-CoV-1 et le SARS-CoV-2. Je dois souligner que le SARS-CoV-1, le SARS-CoV-2 et le MERS-CoV appartiennent pour la plupart à la lignée des bêta virus.

Slide 5

Il s'agit d'une protéine de pointe pour un bêta coronavirus. Voici un Delta et un Omicron pour le SARS-CoV-2. Elle contient deux domaines, le domaine S1 et le domaine S2. Comme vous pouvez le voir, le domaine S1 contient de nombreuses mutations, comme l'indiquent ces points de couleur. En revanche, le domaine S2 est très bien conservé. Ainsi, si l'on compare le domaine S2 des trois derniers coronavirus bêta, on constate que la séquence d'acides aminés est très conservée et que la structure ne change pas. Par conséquent, j'émet l'hypothèse que si nous avons le SARS-CoV-3, il est très possible que nous ayons le SARS-CoV-3 dont le domaine S2 n'a pas changé. Cela signifie que nous pouvons cibler uniquement les domaines S2 hautement conservés pour trouver le [?] qui permettra de lutter contre le futur SRAS-CoV-3.

Slide 6

De nombreux laboratoires, industriels ou universitaires, conçoivent des outils pour lutter contre la protéine spike. Par exemple, des anticorps peuvent attaquer la protéine spike et l'empêcher de plier le récepteur humain. Dans mon laboratoire, nous avons conçu des aptamères à base d'ADN dans la protéine spike.

Slide 7

Qu'est-ce qu'un aptamère ? Un aptamère est un oligonucléotide simple brin. Il s'agit d'un simple brin d'ADN. Ils peuvent former des structures 3D complexes et nous permettent de reconnaître différentes cibles. Par rapport aux anticorps, les aptamères présentent de nombreux avantages. L'un d'entre eux est que les aptamères d'ADN sont très peu coûteux, si bien qu'ils pourraient être 2 000 fois moins chers que les anticorps. Si nous pouvons disposer d'outils aussi peu coûteux pour lutter contre la protéine spike, nous pourrions disposer d'outils très utiles.

Slide 8

Comme je l'ai dit précédemment, nous voulons cibler les domaines S2 hautement conservés et les trouver à l'aide d'aptamères d'ADN. Permettez-moi d'évoquer brièvement le domaine S1. Une protéine d'épi possède un domaine S1 et un domaine S2 - deux domaines. Nous voulons cibler le domaine S2 hautement conservateur. Le domaine S1 contient un domaine de re-liaison très célèbre appelé RBD. C'est cette partie de la protéine spike qui permet au virus de reconnaître les récepteurs humains. Il s'agit bien sûr de la cible la plus populaire pour la recherche, mais on ne peut pas l'aborder comme une cible universelle, car même les domaines S1 Delta ou Omicron du SARS-CoV-2 sont fortement mutés. Nous ciblerons donc plutôt les domaines S2 très conservateurs. Nous utilisons donc une approche de sélection d'aptamères.

Slide 9

Et nous optons finalement pour un simple brin d'ADN. Voici donc la structure et la séquence. Nous mesurons l'affinité de liaison à un faible niveau nanométrique. Il s'agit donc d'une très bonne affinité de liaison.

Slide 10

En présence de la protéine cible, la couleur passe au violet. Sans la protéine cible, par exemple les protéines non spécifiques, la couleur reste rouge. Donc, si nous ajoutons la protéine S2, c'est notre modèle de sélection de changement de couleur, si vous ajoutez la protéine de pointe entière qui contient le domaine S1, le domaine S2 du SARS-CoV-2, elle changera de couleur. Si vous ajoutez la protéine de pointe du SARS-CoV-1, elle change également de couleur. Ce n'est pas une surprise pour nous car, comme je l'ai déjà dit, le domaine S2 est conservé. Ainsi, le domaine S2 du SARS-CoV-1 et du SARS-CoV-2 est très similaire et l'aptamère peut donc les reconnaître tous les deux. Si vous testez d'autres protéines de fond non spécifiques, vous pouvez voir que la couleur rouge demeure, en particulier pour le domaine S1. Ces données montrent clairement que nous disposons de liants de plus grande affinité capables de reconnaître spécifiquement le domaine S2 de différents bêtacoronavirus.

Slide 11

Donc ensuite, nous vérifions l'efficacité d'inhibition. En résumé, si vous recouvrez le récepteur humain ici et ajoutez la protéine spike - dans le substrat, vous verrez la couleur. Si vous ajoutez des inhibiteurs et empêchez la protéine spike de se lier au récepteur, vous verrez une faible intensité de couleur, voire pas du tout. Si nous supposons qu'aucun aptamère n'est à 100 %, nous testons la séquence d'aptamère négatif, aléatoire, et nous voyons qu'il n'y a aucune inhibition. Nous testons ensuite le contrôle positif, et c'est l'aptamère d'ADN rapporteur. Nous savons que celui-ci peut se lier au domaine S1. Nous ciblons ici le SARS-CoV-2 de type Y. Et il peut bloquer près de 70 %. Alors, qu'en est-il de nos aptamères ? Cela ressemble beaucoup au contrôle positif. Il peut aussi bloquer la protéine spike pour qu'elle ne reconnaisse pas le récepteur humain.

Slide 12

Cela a en fait été une donnée surprenante pour nous, car comme je l'ai dit précédemment, l'aptamère ciblait le domaine S2, qui est la zone où la protéine spike utilise le domaine S1 pour se lier aux cellules humaines. Alors pourquoi est-ce que la liaison au domaine S2 peut affecter la liaison du domaine S1 aux cellules humaines ? Voici une hypothèse. Selon les données structurales, nous savons que si la protéine spike doit se lier au récepteur ACE2, la structure de la protéine spike doit s'ouvrir. Ainsi, notre hypothèse est que lorsque S2 se lie ici, cela pourrait avoir un effet indirect qui empêcherait l'ouverture du domaine S1. C'est l'hypothèse. Mais malheureusement, nous avons travaillé très dur là-dessus avec nos collaborateurs et avons essayé d'utiliser la structure du COVID, mais la structure complexe de la protéine spike est très difficile à résoudre. Une des raisons partielles est que l'aptamère est un nucléotide simple brin. Ils sont très flexibles. Nous n'avons donc pas de données structurales à ce jour, mais voici notre hypothèse.

Slide 13

La conclusion est que nous avons rapporté le premier anti-S2 aptamère. Il suit une approche indépendante du domaine RBD pour inhiber le virus en bloquant les protéines spike qui reconnaissent les cellules humaines. Et parce que le domaine S2 est fortement conservé, nous croyons maintenant que nous avons un outil avancé pour lutter contre le SARS-CoV-3. Peut-être que dans les prochaines décennies, lorsque le SARS-CoV-3 apparaîtra, nous aurons cet aptamère qui pourra être conçu comme un outil bioanalytique ou utilisé comme outil thérapeutique pour lutter contre les futurs variants du SARS-CoV-3.

Au fait, je dois mentionner que nous avons rapporté le premier anti-S2 aptamère, et par la suite, d'autres ont rapporté des anticorps anti-S2. Ils ont observé que l'utilisation de l'anticorps anti-S2 pouvait également bloquer le virus qui infecte les cellules humaines. Mais je dois dire que notre aptamère est 2 000 fois moins cher que les anticorps.

Slide 14

J'aimerais profiter de cette occasion pour remercier la NSF et la BGSU pour leur soutien. Merci au groupe Tan de la BGSU, en particulier au Dr Achut Silwal, qui a terminé la plupart de ce travail et qui est maintenant à l'Université de Columbia pour réaliser son deuxième post-doctorat. Et merci à mon collaborateur, le Prof. Saurabh Chattopadhyay, pour les structures et les analyses. Merci beaucoup.