

Laboratoire de Biochimie Théorique
Institut de Biologie Physico-Chimique
13, rue Pierre et Marie Curie
75005 PARIS

SEMINAIRE

« Combinaison de méthodes *in-silico* pour étudier les assemblages biologiques macromoléculaires – Application à l’assemblage de la capsid du Norovirus »

Jean-charles **CARVAILLO**¹; Thibault **TUBIANA**^{2,3}; Stéphane **BRESSANELLI**¹; Fernando Luis **BARROSO da SILVA**⁴; Yves **BOULARD**¹

1 Interactions and assembly mechanisms of proteins and peptides, I2BC, UMR 9198

2 Computational biology unit, University of Bergen. Norway

3 Chemistry department, University of Bergen, Norway

4 Departamento de Física e Química, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Av. do café, s/no, Ribeirão Preto, São Paulo BR-14040-903, Brazil

Les complexes biologiques macromoléculaires sont omniprésents dans le vivant. Parmi eux, on peut citer les filaments d’actine, les microtubules ou encore des complexes plus élaborés comme les ribosomes ou splicéosomes. Ils sont en majorité composés de protéines, lipides et d’acides nucléiques. L’assemblage de tels complexes reste un processus difficile à étudier. Des méthodes expérimentales comme la TR-SAXS, la RMN, la chromatographie d’exclusion stérique ou la diffusion dynamique de la lumière permettent d’identifier et d’étudier des intermédiaires d’assemblages. Elles ne sont cependant pas suffisantes pour suivre l’intégralité du chemin d’assemblage. Les méthodes *in-silico* sont aussi à même de contribuer à l’étude de tels assemblages. La modélisation mathématique, les méthodes de simulations de dynamiques moléculaires ou de Monte-Carlo sont utilisés dans ce cas précis.

La capsid des virus est l’un des plus impressionnants complexes qui peut s’assembler à partir d’une seule et même protéine (Hagan, 2014). En effet, la ou les protéines qui composent les capsides sont capables de s’auto-assembler en présence ou en absence de matériel génétique. Cela en fait un sujet d’étude particulièrement intéressant comme par exemple dans le cas du VIH ou du VHB (Perlmutter and Hagan, 2015; Suiter et al., 2015). D’un point de vue médical, ces études participent à l’élaboration de modulateurs allostériques d’assemblages de capsides (Schlicksup et al., 2018).

Dans le cadre de l’étude de l’assemblage de la capsid du Norovirus, virus de la gastroentérite virale, nous avons développé une stratégie *in-silico* d’étude d’assemblage macromoléculaire. Cette stratégie combine plusieurs méthodes et repose sur la connaissance de la structure assemblée de la capsid du Norovirus (Prasad et al., 1999). Elle se sert de deux échelles, l’une atomistique et l’autre gros grains. L’échelle gros grains nous permet de simplifier les modèles d’intermédiaires d’assemblage de capsid pour les simuler. Tandis que l’échelle atomistique nous permet de réaliser une étape critique d’amarrage d’une nouvelle unité d’assemblage de façon précise et tenant compte des solutions d’amarrages réelles. Le passage tout-atomes à gros grains et inversement nous permet d’étudier de façon itérative l’amarrage successif d’unités d’assemblage sur un capsomère (pentamère de dimères) de départ. Cette stratégie est complétée et renforcée via une collaboration avec Fernando Luis Barroso Da Silva, qui a simulé les variations des propriétés électrostatiques (Poveda-Cuevas et al., 2018) de molécules (ligand – récepteur) rentrant en contact et sans à priori sur la structure du complexe final. Dans notre cas, il s’agit d’étudier les variations des charges sur les différents intermédiaires obtenus en absence et à l’approche d’une unité d’assemblage.

Nous avons donc étudié avec notre méthode l'assemblage de la capside du Norovirus (Prasad et al., 1999) pour voir comment on pourrait obtenir l'intermédiaire de capside de forme allongée observé par TR-SAXS (Tresset et al., 2013).

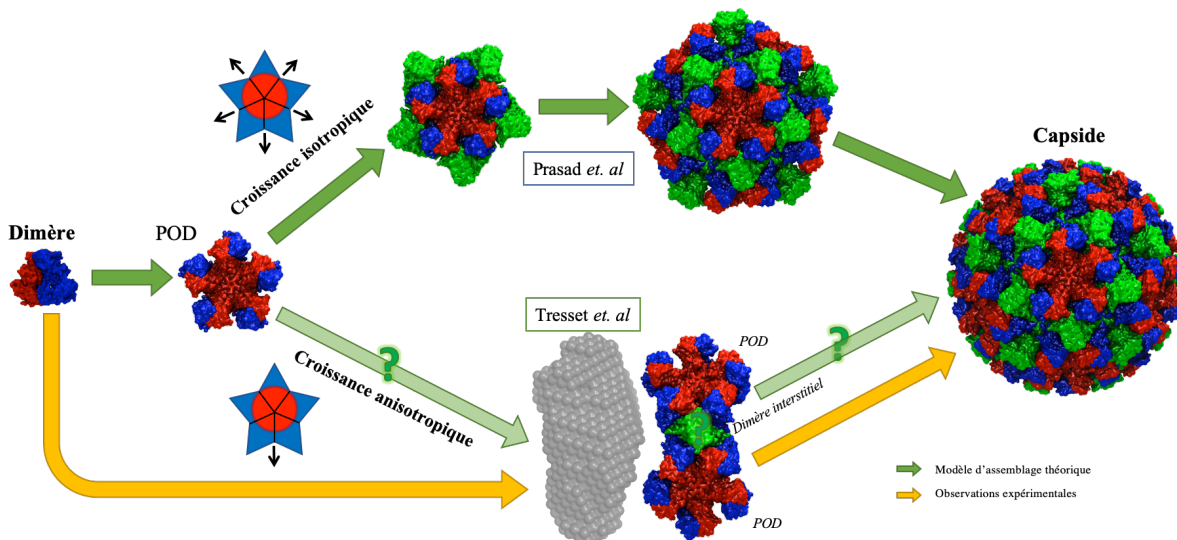


Figure 1 - Résumé des modèles d'assemblages théoriques (vert) et des observations expérimentales (jaune).

Hagan, M.F. (2014). Modeling Viral Capsid Assembly. *Adv Chem Phys* 155, 1–68.

Perlmutter, J.D., and Hagan, M.F. (2015). Mechanisms of Virus Assembly. *Annual Review of Physical Chemistry* 66, 217–239.

Poveda-Cuevas, S.A., Etchebest, C., and Barroso da Silva, F.L. (2018). Insights into the ZIKV NS1 Virology from Different Strains through a Fine Analysis of Physicochemical Properties. *ACS Omega* 3, 16212–16229.

Prasad, B.V.V., Hardy, M.E., Dokland, T., Bella, J., Rossmann, M.G., and Estes, M.K. (1999). X-ray Crystallographic Structure of the Norwalk Virus Capsid. *Science* 286, 287–290.

Schlicksup, C.J., Wang, J.C.-Y., Francis, S., Venkatakrisnan, B., Turner, W.W., VanNieuwenhze, M., and Zlotnick, A. (2018). Hepatitis B virus core protein allosteric modulators can distort and disrupt intact capsids. *ELife*.

Suiter, C.L., Quinn, C.M., Lu, M., Hou, G., Zhang, H., and Polenova, T. (2015). MAS NMR of HIV-1 protein assemblies. *J Magn Reson* 253, 10–22.

Tresset, G., Le Coeur, C., Bryche, J.-F., Tatou, M., Zeghal, M., Charpilienne, A., Poncet, D., Constantin, D., and Bressanelli, S. (2013). Norovirus Capsid Proteins Self-Assemble through Biphasic Kinetics via Long-Lived Stave-like Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* 135, 15373–15381.

**Jeudi 11 février 2021
14h30**