

Une nouvelle porte d'entrée moléculaire pour le coronavirus

Une importante étude biochimique rapporte que la neuropiline-1, un récepteur exprimé à la surface de plusieurs types de cellules, facilite l'infection par le coronavirus et pourrait donc représenter une nouvelle cible thérapeutique intéressante pour le développement de médicaments contre la COVID-19.

Pour infecter les cellules humaines, le coronavirus SARS-CoV-2 responsable de la COVID-19 doit tout d'abord s'attacher à leur surface, ce qui lui permet par la suite de pénétrer à l'intérieur des cellules et de s'y reproduire.

La compréhension des mécanismes biochimiques qui gouvernent cette interaction du virus avec les cellules est donc au cœur des efforts pour développer des thérapies antivirales et des vaccins capables de neutraliser le virus pour mettre un terme à la pandémie actuelle de COVID-19.

COUPER POUR MIEUX INFECTER

On a rapidement découvert que l'interaction du virus avec la surface des cellules était médiée par une protéine présente au niveau de ses spicules, les structures en forme de pics qui tapissent l'extérieur du coronavirus.

Cette protéine (appelée protéine S) possède une très forte affinité pour un récepteur appelé ACE2, présent à la surface des cellules humaines

et l'interaction avec cette protéine facilite la translocation du virus à l'intérieur des cellules.

Une caractéristique unique de la protéine S du SARS-CoV-2 est la présence d'une séquence d'acides aminés basiques (RRAR, c'est-à-dire Arginine-Arginine-Alanine-Arginine) qui n'est pas retrouvée dans d'autres coronavirus, incluant son proche cousin SARS-CoV-1, responsable de l'épidémie de SRAS de 2002.

Étant donné que le coronavirus actuel est beaucoup plus contagieux que les autres coronavirus, il a été proposé que cette séquence joue un rôle clé dans son potentiel infectieux et son haut taux de transmission⁽¹⁾.

Le mécanisme impliqué est très élégant (et très compliqué!): la séquence d'acides aminés basiques présente dans la protéine S est reconnue par la protéase furine, un ciseau moléculaire qui coupe la protéine à cet endroit et génère deux segments, appelés S1 et S2.

La portion S2 est par la suite

recoupée par une autre protéase (TMPRSS2) qui facilite son interaction avec ACE2 et l'entrée du virus dans la cellule⁽²⁾.

PORTE D'ENTRÉE ADDITIONNELLE

La séquence d'acides aminés basiques RRAR, présente à l'extrémité du fragment S1 à la suite de la coupure par la furine, correspond en tout point à un motif moléculaire connu pour interagir avec la neuropiline-1, un récepteur présent à la surface de plusieurs cellules.

Selon une étude récemment parue dans le prestigieux *Science*, cette association du virus à la neuropiline pourrait fournir au virus une porte d'entrée additionnelle et donc contribuer à son potentiel infectieux⁽³⁾.

En utilisant des approches biochimiques, génétiques et de cristallographie aux rayons X, les chercheurs ont clairement montré que le fragment S1 interagissait effectivement avec la neuropiline-1 via le motif RRAR généré à la suite du clivage par la furine.

Plus important encore, ils ont observé que le blocage de cette interaction à l'aide d'anticorps spécifiquement dirigés contre la neuropiline-1 abolissait l'interaction avec le fragment S1 et réduisait considérablement l'infection des cellules par le coronavirus.

Comme le mentionnent les auteurs, l'interaction de la neuropiline-1 avec des protéines contenant un motif de type RRAR est connue pour faciliter l'entrée de ces protéines à l'intérieur des cellules par le processus d'endocytose.

Il semble donc probable qu'un phénomène similaire se produise à la

suite de la liaison au fragment S1 du coronavirus, ce qui pourrait expliquer, au moins en partie, le très fort potentiel infectieux de ce virus.

Il est d'ailleurs intéressant de noter qu'un mutant naturel du SARS-CoV-2, dépourvu du site de coupure de la furine et ne pouvant donc interagir avec la neuropiline-1, est beaucoup moins virulent⁽⁴⁾.

À l'heure actuelle, la plupart des approches thérapeutiques développées contre le coronavirus ciblent le virus en tant que tel, par exemple à l'aide d'anticorps et de vaccins bloquant sa liaison aux cellules.

Les résultats de l'étude suggèrent que la neutralisation de la porte d'entrée utilisée par le virus, dans ce cas-ci la neuropiline-1, pourrait s'avérer une stratégie complémentaire pour le développement de médicaments contre la COVID-19.

La compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans cette infection est capitale, si nous voulons gagner la guerre contre ce virus.

⁽¹⁾ Coutard B et coll. *The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. Antivir. Res.* 2020; 176 : 104742.

⁽²⁾ Hoffmann H et coll. *SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell* 2020; 181 : 271-280.

⁽³⁾ Daly JL et coll. *Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. Science*, publié le 20 octobre 2020.

⁽⁴⁾ Lau SY et coll. *Attenuated SARS-CoV-2 variants with deletions at the S1/S2 junction. Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9 : 837-842.

Richard Béliveau
Docteur en biochimie
Collaboration spéciale

