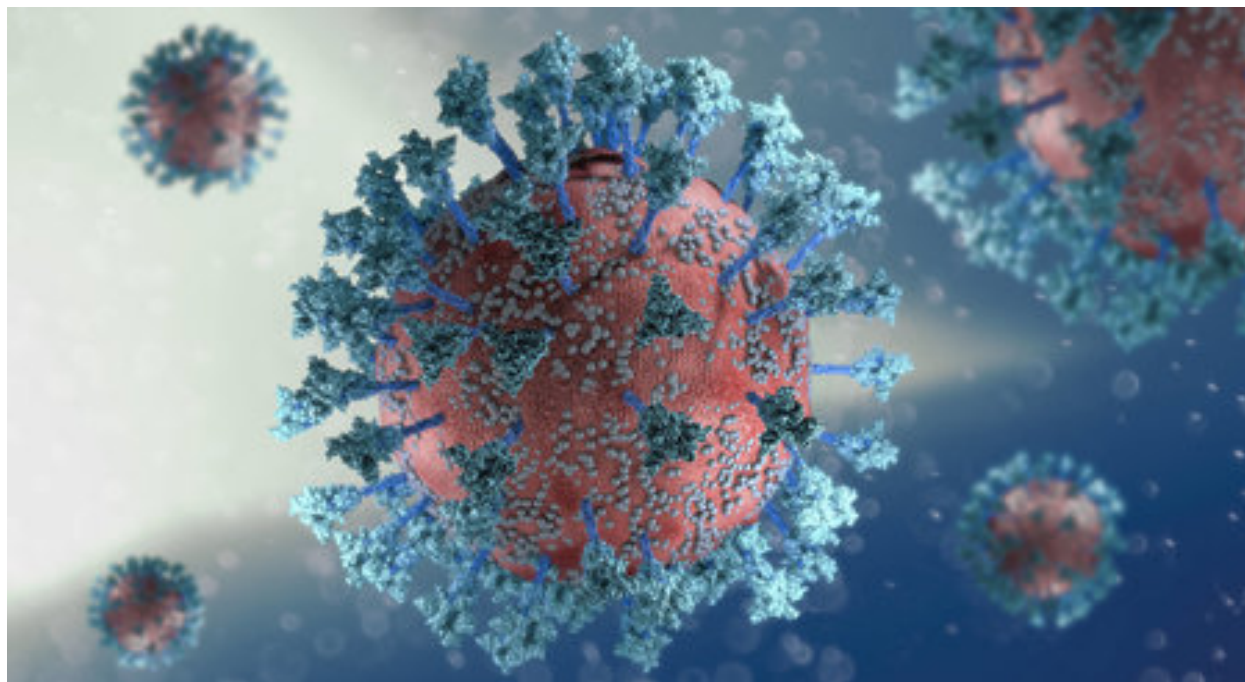


LE TEMPS

CORONAVIRUS

Omicron: comment la structure 3D de sa protéine «spike» éclaire ses propriétés biologiques

Des résultats obtenus ces dernières semaines par des équipes américaine, chinoise, hongkongaise, japonaise et britannique permettent de comprendre en quoi la biologie d'Omicron diffère de celle des autres variants



A la surface du SARS-CoV-2, la protéine spike s'assemble par groupe de trois pour former ce que l'on appelle un trimère. — © Naeblys - stock.adobe.com



Marc Gozlan

Publié mardi 15 février 2022 à 14:33

Initialement détecté en novembre 2021 en Afrique du Sud, le variant Omicron – qui s'est montré capable d'infecter des individus doublement vaccinés et de résister à la plupart des anticorps monoclonaux thérapeutiques – commence à livrer ses secrets. Ceux-ci résident en grande partie dans la structure tridimensionnelle de la protéine *spike*, qui renferme 37 mutations. A la surface du virus, celle-ci s'assemble par trois pour former des trimères, qui apparaissent au microscope électronique comme des protubérances.

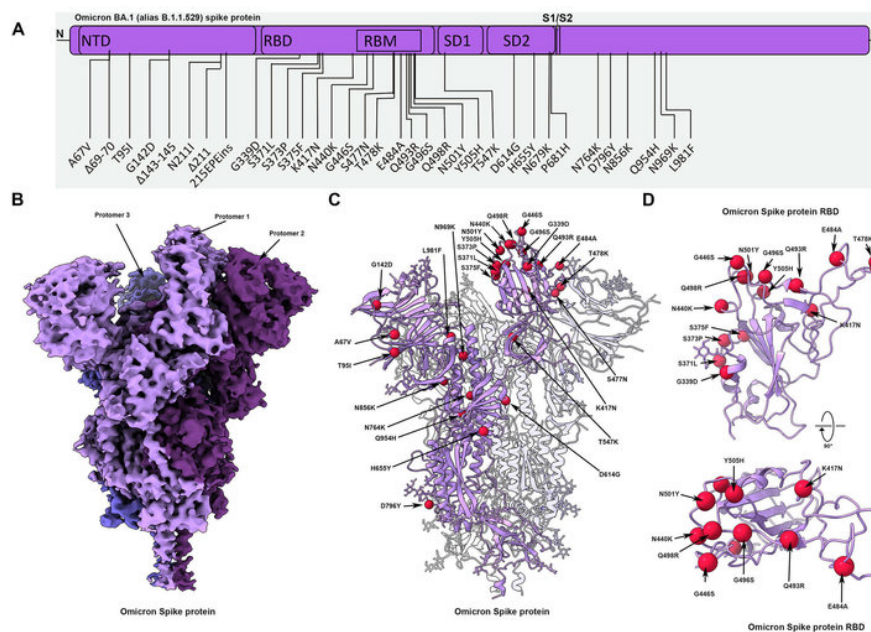
Ces trimères de protéine *spike* ont été visualisés en cryomicroscopie électronique, encore appelée cryo-EM. En 2017, le Prix Nobel de chimie a été décerné à Jacques Dubochet (Université de Lausanne), Joachim Frank (Université Columbia, New York) et Richard Henderson (Cambridge, Royaume-Uni) pour le développement de cette technique qui permet de déterminer la structure tridimensionnelle de protéines à une résolution proche de l'échelle atomique.

Lire aussi: [Variant Omicron: ce que montrent les données sur l'efficacité vaccinale](#)

La cryo-EM consiste à congeler très rapidement un échantillon biologique purifié, de telle sorte que l'eau qui s'y trouve gèle sans former de cristaux de glace. La protéine se trouve alors piégée. L'échantillon est ensuite placé dans le vide d'un microscope électronique et est observé à -180°C .

Forme plus ramassée

Des chercheurs canadiens (Université de Colombie-Britannique, Vancouver) et **américains** (Université de Washington, Seattle) ont obtenu des résultats permettant de comprendre comment Omicron, porteur de 15 mutations au niveau du RBD (*receptor binding domain*), domaine de liaison de la protéine *spike* avec le récepteur cellulaire ACE2, a conservé sa capacité de s'y fixer pour pénétrer les cellules qu'il infecte. Il ressort que certaines mutations acquises par Omicron interfèrent négativement avec la capacité du RBD de se fixer sur le récepteur ACE2, alors que d'autres, au contraire, renforcent cette liaison entre le virus et sa cellule cible. Ce qu'une mutation affaiblit est donc compensé par d'autres mutations ayant un effet opposé.



Structure de la protéine spike d'Omicron visualisée à l'aide de la cryomicroscopie électronique.
— © Sriram Subramaniam et al. in Science

Publiée dans la revue *Cell*, [une étude conduite par des chercheurs chinois](#) (Université de l'Académie des sciences, Pékin) rapporte des résultats similaires et précise que l'interaction entre le RBD d'Omicron et le récepteur ACE2 est 2,8 fois plus forte que celle qu'on observe avec la souche ancestrale de Wuhan.

La cryo-EM a également permis de déterminer comment certaines mutations acquises par Omicron altèrent la capacité des anticorps à le neutraliser. [Dans un preprint publié sur le site BioRxiv](#), des chercheurs américains (Université Duke, Durham, Caroline du Nord) ont montré que des mutations ont pour effet de stabiliser des régions très mobiles de la protéine *spike* d'Omicron, faisant en sorte que sa conformation spatiale devienne plus compacte. Autrement dit, sa forme tridimensionnelle est plus ramassée. Une étude chinoise rapporte en outre la présence d'interactions entre des domaines appartenant à deux protéines *spike* adjacentes, ce qui favorise le compactage de la protéine *spike*.

Lire aussi: [Le variant Omicron va-t-il nous conférer une super-immunité?](#)

Cette conformation compacte contribue à masquer des sites de la protéine *spike* habituellement reconnus par des anticorps et facilite donc l'échappement immunitaire d'Omicron. Par ailleurs, certaines mutations, en introduisant de nouvelles liaisons entre acides aminés, altèrent, à leur niveau, la structure 3D de la protéine *spike* de telle façon que des sites connus pour induire une réponse immunitaire disparaissent ou deviennent inaccessibles aux anticorps.

Autre voie d'entrée dans la cellule

Omicron semble donc avoir évolué pour trouver un équilibre entre son aptitude à échapper aux anticorps et celle lui permettant de conserver sa capacité à se lier au récepteur cellulaire ACE2. Il s'agit là de «facteurs ayant probablement contribué à l'augmentation de la transmissibilité du variant Omicron», résumant les chercheurs de l'Université de Colombie-Britannique à Vancouver.

Quatre équipes, [britannique](#), [anglo-japonaise](#), [hongkongaise](#) et chinoise, dont les résultats ont été publiés fin janvier dans des articles publiés dans *Nature* et un papier en pré-publication sur le site BioRxiv, montrent qu'Omicron privilégie une autre voie d'entrée dans la cellule que celle consistant en la fusion des membranes virale et cellulaire.

En effet, Omicron peut pénétrer dans la cellule par endocytose, autrement dit après avoir été internalisé dans une vésicule, une sorte de petite bulle. Les biologistes parlent de la «voie endosomale» pour désigner cette route qui permet au virus de pénétrer dans la cellule en cheminant dans un premier temps dans une vésicule (endosome) avant de fusionner avec la membrane de celle-ci pour finalement libérer son matériel génétique.

Utile pour de nouvelles approches vaccinales

Ces quatre équipes rapportent par ailleurs qu'Omicron se réplique plus rapidement que le variant Delta dans les cellules humaines tapissant les fosses nasales (épithélium nasal) de même que dans celles de l'épithélium bronchique. En revanche, il se réplique moins efficacement au niveau des alvéoles pulmonaires. Cette réplification plus rapide d'Omicron dans le nez et les bronches, autrement dit dans le haut appareil respiratoire, pourrait contribuer à sa plus grande transmissibilité.

A l'inverse, la moindre capacité d'Omicron à se répliquer dans le tissu pulmonaire profond pourrait expliquer que ce variant entraîne une maladie moins sévère que celle provoquée par le variant Delta. A cela s'ajoute une autre caractéristique biologique, là encore dépendante de la structure tridimensionnelle de la protéine *spike*, à savoir qu'Omicron a une moindre capacité que Delta à induire, par fusion de cellules infectées, la formation de cellules géantes appelées «syncytia». Localisées dans les poumons de patients présentant des formes critiques de Covid-19, les syncytia faciliteraient la propagation du virus ou lui permettraient d'échapper à l'action des anticorps. Cette faible propension d'Omicron à former des syncytia pourrait également expliquer une moindre sévérité de la maladie.

Lire aussi: [Covid-19: BA.2, le sous-variant d'Omicron dont les traits se dessinent peu à peu](#)

L'ensemble de ces données structurales, obtenues en un temps record, montrent que la cryo-EM se révèle être un outil sans pareil pour déterminer la structure 3D de la protéine *spike* des variants actuels du SARS-CoV-2 et de ceux qui émergeront à l'avenir. Cette technique s'avère également indispensable pour identifier, dans les moindres détails, le site d'action d'antiviraux en développement ou de rares anticorps dotés d'une activité neutralisante et, à ce titre, pouvant potentiellement être utilisés en immunothérapie à titre préventif ou thérapeutique. Enfin, la cryo-EM devrait permettre de localiser des sites reconnus par des anticorps puissamment neutralisants et donc susceptibles d'être exploités pour la conception de nouvelles approches vaccinales efficaces.