La p7 est une protéine essentielle à la libération du virus de l'hépatite C. Cependant, peu de données sont actuellement disponibles sur la manière dont elle interagit avec son environnement, ce qui complique la mise au point d'un vaccin

Les chercheurs ont observé pour la première fois la structure d'une protéine p7 fonctionnelle dans son environnement naturel à l'aide de neutrons réfléchis

Le mécanisme d'insertion spécifique de cette protéine qui a été observé permettra de définir de potentiels mécanismes à cibler lors du développement d'un futur médicament

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus transmissible par le sang qui entraîne des maladies hépatiques et des cancers. Plus de 300 000 personnes en meurent chaque année et 71 millions d'individus sont porteurs chroniques de la maladie à travers le monde [1] . Les médecins ont actuellement recours aux antiviraux pour traiter cette maladie, mais aucun vaccin n'est pour l'heure disponible.

Pour trouver de nouveaux traitements contre le VHC, les chercheurs ont étudié la protéine membranaire p7, qui joue un rôle clé dans la libération du virus. Cependant, peu de données sont disponibles, et la structure cristallographique de la protéine n'a pas encore été établie.

Des recherches récentes utilisant les neutrons ont permis de mettre au point une nouvelle méthode d'étude de l'intégration et de la structure de la protéine au sein d'un environnement

biologique membranaire natif. Une collaboration entre l'entreprise Synthelis SAS, l'Université Grenoble-Alpes et l'Institut Laue-Langevin (ILL) a permis aux chercheurs d'observer pour la première fois à l'échelle du nanomètre la structure d'un complexe protéique p7 fonctionnel du VHC au sein d'une bicouche lipidique pertinente sur le plan physiologique.

Pour ce faire, les scientifiques ont réalisé une réflectométrie neutronique (RN) sur FIGARO, un réflectomètre à temps de vol installé au sein du fleuron international de la science neutronique, l'ILL de Grenoble. Des étendues de transfert de quantité de mouvement de 0,008> q_z> 0,2ÂÂ Å $^{-1}$ et des réflectivités minimums de $R \sim 5x10^{-7}$ ont été mesurées en utilisant des longueurs d'onde λ = 2-20ÂÂ Å, deux angles d'incidence et une résolution dq_z/q_z de 10 %.

L'étude menée par *Nature Scientific Reports* a dévoilé que la protéine p7 du VHC s'assemble dans la membrane lipidique pour créer des oligomères en forme d'entonnoir. La forme conique indique une orientation préférentielle de la protéine, ce qui révèle un mécanisme d'insertion spécifique et permettra de définir de potentiels mécanismes à cibler lors du développement d'un futur médicament.

Le dysfonctionnement des protéines membranaires étant également lié à de nombreuses

maladies, cette avancée dans les méthodes d'analyse des protéines membranaires dans leur milieu naturel, à l'échelle atomique, pourrait également être utilisée pour concevoir de nouvelles approches thérapeutiques dans d'autres domaines, comme le développement d'anticorps contre le VIH.

ErikÂÂ Watkins, ancien scientifique utilisateur du FIGARO à l'ILL, explique : «Cette nouvelle approche est une méthode simple et efficace qui est complémentaire avec d'autres techniques structurelles plus

complexes comme la RMN et la cristallographie. Elle s'est révélée être un outil puissant pour caractériser la structure de la protéine dans son environnement naturel et nous pourrons l'utiliser pour réaliser des découvertes concernant les protéines membranaires non seulement dans le domaine du VHC, mais aussi dans d'autres domaines.»

Bruno Tillier, directeur général de Synthelis, poursuit : «Les neutrons se sont révélés être une ressource clé de ce projet, puisque nous avions besoin d'analyser la structure de la protéine p7 dans un environnement spécifique. À présent, nous pouvons envisager de transposer cette meilleure compréhension du virus non seulement aux appareils, comme les biosenseurs, mais aussi à l'étude du comportement des protéines membranaires dans des bicouches lipidiques dans d'autres domaines.»

Donald Martin, directeur de l'équipe de recherche SyNaBi et professeur à l'Université Grenoble-Alpes, indique : «Ces nouveaux résultats sont encourageants pour notre développement permanent de nouveaux systèmes et appareils basés sur les nanostructures. Cette collaboration continue et fructueuse entre des physiciens, des biologistes et des ingénieurs issus de ces institutions à Grenoble permet une compréhension fondamentale

importante des processus physiques et biologiques qui sous-tendent le développement de tels systèmes et appareils basés sur les nanostructures.»

Thomas Soranzo, de l'Université Grenoble-Alpes et ancien scientifique chez Synthelis, déclare : «L'insertion suffisante de polypeptides constitue un problème majeur dans l'analyse de la réflectométrie neutronique de protéines membranaires dans des bicouches planaires. En plus de permettre une incorporation significative de matériel, cette nouvelle méthode combinatoire autorise également un étiquetage spécifique qui pourrait améliorer l'étude de la structure et du fonctionnement des protéines membranaires.»

Coupling neutron reflectivity with cell-free protein synthesis to probe membrane protein structure in supported bilayers, Thomas Soranzo, Donald K. Martin, Jean-Luc Lenormand, & Erik B. Watkins [doi: 10.1038/s41598-017-03472-8]

FigureÂÂ 1. *La préparation acellulaire des bicouches supportées contenant la p7 et les mesures RN et SIE (échelle non respectée). Pour la réflectivité neutronique, des membranes ont été formées sur du quartz et un faisceau neutronique incident a été envoyé à travers le substrat et réfléchi par l'interface solide-liquide. Le vecteur de dispersion, q_z, est représenté par la flèche rouge.*

(CréditsÂÂ : Thomas Soranzo[1,2], Donald K. Martin[2], Jean-Luc Lenormand[2], and Erik B. Watkins [3]

[1]Synthelis SAS, [2]Université Grenoble-Alpes, [3]Los Alamos National Laboratory)

À propos de l'ILL – L'Institut Laue-Langevin (ILL) est un centre de recherche international basé à Grenoble en France. Il est le chef de file mondial de la science et de la technologie de diffusion des neutrons depuis près de 40 ans, suite au début des expériences en 1972. L'ILL possède une des sources de neutrons les plus puissantes au monde, capable d'émettre des faisceaux de neutrons dans une suite de 40 instruments à haute performance, qui sont constamment améliorés. Chaque année, 1 200 chercheurs originaires de plus de 40 pays se rendent à l'ILL pour effectuer des recherches sur la physique de la matière condensée, la chimie (verte), la biologie, la physique nucléaire et la science des matériaux. Le Royaume-Uni, suivi par la France et l'Allemagne, est un associé et un donateur principal de l'ILL.

À propos de Synthelis - Synthelis est une société française de biotechnologie basée à Grenoble. A partir de sa technologie acellulaire (“cell-free”) innovante et brevetée, Synthelis propose des services d’expression à façon et de caractérisation de protéines sous forme de protéoliposomes, de nanodisques ou solubilisées par des détergents. Cette technologie est particulièrement adaptée à l’expression de protéines membranaires, reconnues comme difficiles à exprimer sous forme fonctionnelle.

La société offre donc des solutions pour les protéines telles que les canaux ioniques, transporteurs membranaires, GPCR, enzymes membranaires, antigènes et protéines solubles et cytotoxiques. En complément des services clients, un catalogue de protéines est aussi disponible permettant l’accès direct aux protéines produites à partir de la technologie acellulaire (http://www.synthelis.com/protein-catalogue/).

Avec des services à la demande et un catalogue en constante évolution, Synthelis peut aider les sociétés pharmaceutiques, les sociétés de biotechnologie et les équipes académiques dans leurs applications telles que le criblage de banques de candidats médicaments, le développement de vaccin et d’anticorps, la vectorisation de protéines, le diagnostic in vitro et la biologie structurale.

À propos de l'Université Grenoble-Alpes - Fruit de la fusion en 2016 des universités Joseph Fourier, Pierre-Mendès-France et Stendhal, l’Université Grenoble Alpes représente un acteur majeur de l’enseignement supérieur et de la recherche en France. Dans un monde de plus en plus compétitif, l’UGA a pour ambition de mieux répondre à l’ensemble des défis posés aux universités par le monde d’aujourd’hui et de demain, et d’être encore plus visible et attractif à l’international. Grâce à ses 80 laboratoires, en partenariat avec les organismes de recherche et les grandes écoles du site, la recherche à l’UGA gagne en interdisciplinarité pour être à la

pointe de l'innovation. Son offre de formation couvre également l'ensemble des champs disciplinaires. L'UGA est aujourd'hui en mesure de proposer à ses 45 000 étudiants des formations transversales et de faciliter les passerelles entre les diplômes.

https://www.univ-grenoble-alpes.fr/