

# Les protéines liant les odeurs, les protéines chimiosensorielles et les protéines Niemann-Pick type C2 des insectes contre le SARS-CoV-2 et la COVID-19 : transport et dégradation des lipides de la capsid virale

*Insect OBPs, CSPs and NPC2s for control of SARS-CoV-2 and COVID-19: transport/degradation of viral capsid lipids*

PICIMBON J.-F.

Biotechnology Research Center, Shandong Academy of Agricultural Sciences, Jinan, Shandong, China

School of Bioengineering, Qilu University of Technology, Jinan, Shandong, China

Science and Technology Service Platform of Shandong Academy of Sciences, SDAS Foreign Students Pioneer Park, Jinan, China

## RÉSUMÉ

Cet article décrit en hypothèse une nouvelle voie thérapeutique qui pourrait être utilisée pour cibler le SARS-CoV-2. Nous nous basons sur les protéines liant les odeurs (OBP). Ces protéines auraient pour fonction d'augmenter la solubilité des molécules odorantes hydrophobes et de les transporter jusqu'aux récepteurs du neuro-épithélium olfactif (RO). Ces protéines sont encore assez mal connues et mal étudiées chez l'humain. Cependant, de nombreuses familles de protéines sont apparues chez les insectes et sont connues pour interagir avec de longues chaînes lipidiques (C12-C18) semblables aux constituants principaux du péplos de la particule virale : 1) les protéines liant les phéromones (PBP) ; 2) les protéines chimiosensorielles (CSP) et 3) les protéines Niemann-Pick de type C2 (NPC2). PBP, CSP, NPC2 largement décrites dans les antennes des insectes sont connues pour transporter l'acide palmitique, l'acide linoléique et l'acide oléique jusqu'aux enzymes du métabolisme des composés xénobiotiques (les cytochrome-oxydases). Pour l'instant, l'hypothèse est une action du virus sur les cellules de soutien via fixation de la protéine spike sur les récepteurs angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), mais la surface du virus est recouverte de ces lipides. L'injection de PBP, CSP ou NPC2 d'insectes pourrait donc contrecarrer l'infection par les particules du virus SARS-CoV-2. Les sites actifs « lipide » des PBP, CSP et NPC2 pourraient permettre le développement de nouvelles thérapies ciblant directement le virus responsable de la COVID-19. Des protéines qui peuvent interagir avec les lipides de la capsid et les présenter aux enzymes dans les voies métaboliques sont des molécules de choix pour tenter d'encapsuler le SARS-CoV-2 dans des niches hydrophobes et de le transporter vers les sites de dégradation.

Rev Med Brux 2023 ; 44: 111-122

Doi :10.30637/2023.21-078

Mots-clés : OBP, CSP, NPC2, Médecine, Covid

## ABSTRACT

This paper proposes a potential therapeutic approach that could be utilized to combat SARS-CoV-2 infection. Our research is based on odor binding proteins (OBPs) and lipocalins, which are small soluble proteins found in high concentration in the mucus of the nose in most mammals, including humans. These OBP proteins, which are found near the sensory dendrites, would be responsible for increasing the solubility of hydrophobic odorant molecules and transporting them throughout the mucus that bathes the olfactory receptors (ORs), seven transmembrane proteins in the sensory dendrites. In humans, these proteins are still poorly understood and investigated. In insects, however, there is a whole battery of proteins that have been extensively studied and are known to interact with long lipid chains (C12-C18), which are similar to the main constituents of viral particles: pheromone-binding proteins (PBPs), chemosensory proteins (CSPs) and Niemann-Pick Type C2 (NPC2s). At present, spike protein binds to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors and interfere with cell functions, but the virus's surface is covered in C18 lipids. OBPs, PBPs, CSPs, and NPC2s are known to transport palmitic acid (C18), linoleic acid (C18:2), and oleic acid (C18:1) to xenobiotic metabolizing enzymes in insect antennae (cytochrome oxidases). As a result, proteins like OBPs, PBPs, CSPs, NPC2s, and/or other lipid chain transporters may lead to a new molecular approach against coronavirus infection: proteins that can bind lipids like odorant molecules on aqueous nasal mucus can probably also bind lipid chains on viral surface, which could be highly promising in terms of trapping any new SARS or COVID-19 virus variation in a hydrophobic pocket and/or leading to a viral particle without an outside protecting envelope.

Rev Med Brux 2023 ; 44: 111-122

Doi : 10.30637/2023.21-078

Key words : Odorant-Binding Protein, Chemosensory Protein, Niemann-Pick Type C2, Medicine, Covid

## INTRODUCTION

L'olfaction et le goût qui marchent de pair ont reçu une attention bien particulière plutôt récemment avec le développement de la crise sanitaire et la pandémie mondiale comme on en voit rarement dans l'histoire de l'Homme, liée à un nouveau type de virus, une souche proche du « SARS » (« Syndrome Respiratoire Aigu Sévère », SARS-CoV-2), un coronavirus, i.e. un virus à ARN en forme de couronne (Coronaviridae), qui provoque et transmet une maladie respiratoire émergente hautement infectieuse, communément appelée la COVID-19<sup>1</sup>. Dans cette maladie associée au virus SARS-CoV-2, le système sensoriel est sévèrement affecté par l'infection. Les modifications de l'odorat et du goût sont même des marqueurs importants de la maladie<sup>2</sup>.

## LES PROTÉINES LIANT LES ODEURS, UN MARQUEUR IMPORTANT DE LA COVID-19 ?

Il y a plusieurs systèmes qui peuvent être altérés pour l'olfaction lors d'infections virales dont le SARS-CoV-2. La disparition (par desquamation) des cils olfactifs où sont situés les récepteurs olfactifs (RO) est une voie possible pour expliquer l'anosmie récurrente à la COVID-19<sup>3</sup>. Une autre voie possible est l'infection des cellules accessoires qui bordent les neurones sensoriels car ces cellules dites de soutien portent les sites d'ancrage du SARS-CoV-2, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) et l'enzyme protéase transmembranaire à serine 2 (TMPRSS2). Le virus SARS-CoV-2 pourrait alors envahir le SNC à l'interface neuro-muqueuse via les fibres des axones des neurones sensoriels<sup>4-6</sup>. La persistance du virus à l'interface nerf-mucus, et en particulier dans les structures dévolues au traitement de l'information olfactive, les glomérules du bulbe olfactif, précisément là où les axones des neurones récepteurs olfactifs font synapses avec les dendrites des cellules mitrales du bulbe, est un point important pour entrevoir l'existence d'un autre système pouvant être altéré pour l'olfaction (et le goût) lors d'infections virales de type SARS-CoV-2. La présence d'une forte concentration de protéines liant les odeurs (« OBP »), à la périphérie des neurones sensoriels et dans les cellules de soutien, à l'interface nerf-mucus, dans le nez et les sinus, vers la trachée et les bronches, au principal point de passage de l'air entrant et sortant des poumons, des aérosols et des gouttelettes respiratoires, pourrait suggérer leur implication dans le système nerveux périphérique et la COVID. Du bulbe aux RO, il y a plusieurs systèmes neurobiologiques qui peuvent être altérés pour l'olfaction, mais les OBP pourraient être la première étape lors d'infections virales dont le SARS-CoV-2.

La distinction entre les deux systèmes nerveux, central et périphérique, i.e. le cerveau et le nez, pourrait conduire à l'identification de transporteurs moléculaires spécifiques du SARS-CoV-2, à savoir non pas les récepteurs olfactifs (RO) mais de petites protéines solubles capables de lier les molécules odorantes à la périphérie des RO, i.e. les OBP, synthétisées dans les

cellules accessoires (cellules de soutien) des neurones olfactifs et extrêmement abondantes dans le mucus nasal où elles participeraient activement au transport et au filtrage d'une molécule semblable aux lipides, l'odeur (figure 1).

## BASES ANATOMIQUES ET MOLÉCULAIRES DES CILS OLFACTIFS

Dans cette hypothèse du rôle des OBP dans l'olfaction et la COVID, il est nécessaire de comparer le système olfactif périphérique des humains et des mammifères avec celui des insectes. Au niveau des cils chimiosensoriels, l'organisation anatomofonctionnelle de la muqueuse olfactive des mammifères dont l'homme, présente de fortes similitudes avec les structures des organes chimiosensoriels décrites chez les insectes (la structure « du » sensille, structure cuticulaire dont la fonction est l'entrée des molécules sensorielles). Des facteurs importants, tels que la position des RO et la structure chimique des molécules odorantes, sont partagés avec les insectes. Comme largement expliqué dans l'étude des lépidoptères et des papillons de nuit (Hétérocères), les cils olfactifs observés en microscopie électronique montrent une structure fonctionnelle claire. C'est un système de pores tubulaires (sites d'entrée des molécules odorantes) qui relie l'air environnant aux RO<sup>7</sup>. Les structures physico-chimiques des molécules odorantes telles que les phéromones sexuelles des noctuelles sont généralement très hydrophobes, de longues chaînes carbonées à tête hydrophile (acétate, alcool ou aldéhyde), en tant que seule unité polaire de la molécule. Comme des lipides, les molécules odorantes à l'intérieur du cil doivent traverser un milieu aqueux, une barrière hydrophile naturelle, la lymphe sensorielle des insectes ou le mucus nasal des vertébrés, pour atteindre RO et les dendrites des neurones sensoriels (figure 1)<sup>7-8</sup>. De très fortes concentrations de petites protéines solubles dans la lymphe permettraient la solubilisation de molécules odorantes, ainsi que des chaînes lipidiques, prélude à leur transport jusqu'au RO et/ou vers diverses enzymes des voies métaboliques comme les cytochrome-oxydases P450 et les estérases dégradant l'odeur (ODE)<sup>9</sup>. « RO, ODE, OBP » forme la base moléculaire de la réception des signaux olfactifs à la périphérie du SNC (figure 1)<sup>7-9</sup>.

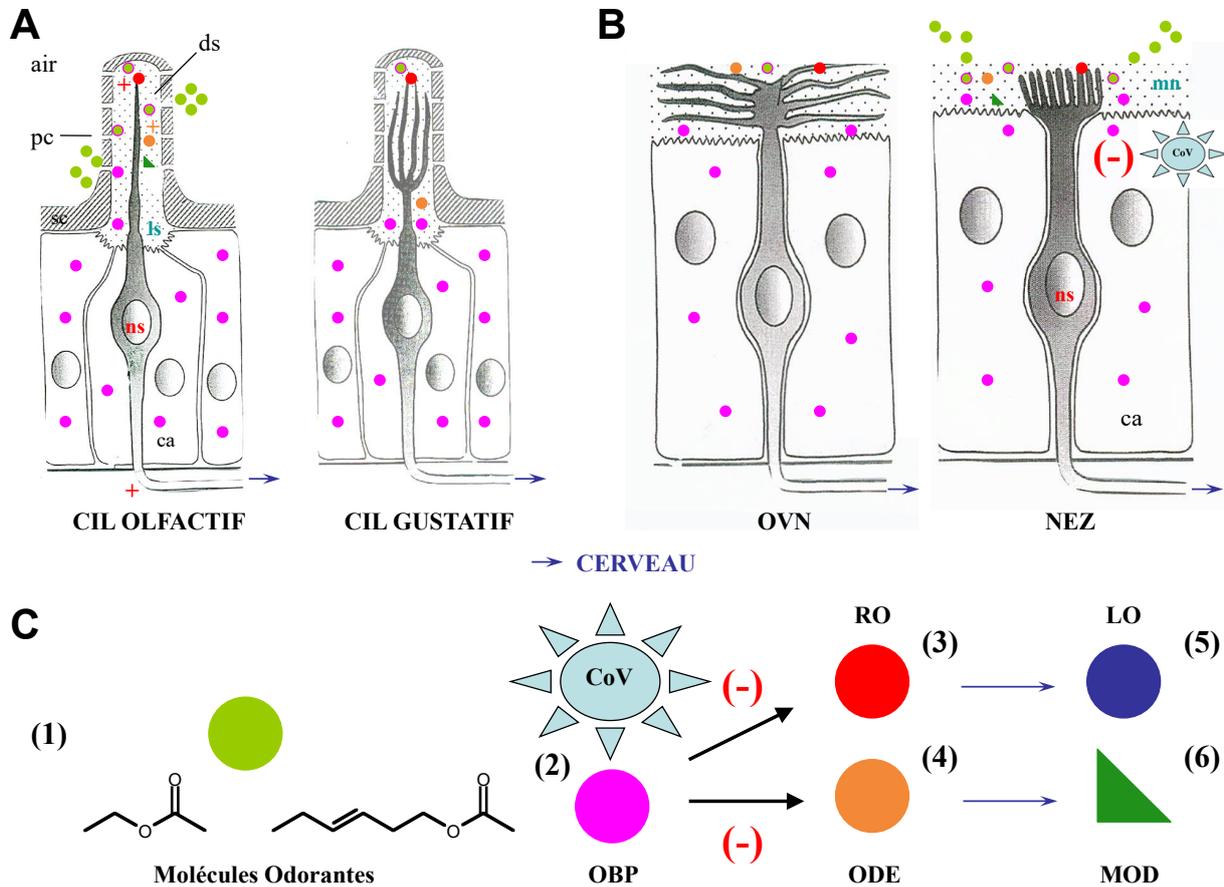
Chez les mammifères, y compris les humains, les microvillosités chimiosensorielles sont enfouies dans l'épithélium nasal (muqueuse olfactive) ou la structure appariée de l'organe voméronasal (OVN, ou organe de Jacobson, tube ou organe du conduit olfactif attaché au septum nasal, impliqué dans la détection des phéromones sexuelles). Le nez et l'OVN ont le même schéma tissulaire de base caractérisé par les terminaisons nerveuses du bouquet aboutissant à la phase aqueuse, la sécrétion de liquide extracellulaire (mucus nasal) dans laquelle toutes les molécules odorantes doivent être solubilisées afin d'interagir avec OR ou le complexe OR-ODE (figure 1)<sup>10-14</sup>. La fonctionnalité de l'OVN est très débattue chez l'Homme et serait plutôt de type vestigial puisque ce

tube est fermé. Cependant, comme chez les insectes et les mammifères, les interactions entre les domaines fonctionnels de RO, ODE et OBP constitueraient la base moléculaire de la perception olfactive humaine avec des

fonctions spécifiques, l'activation et le déclenchement des neurones sensoriels dans la muqueuse olfactive et l'induction de l'odorat (figure 1).

**Figure 1**

*Structure morphologique des cellules ciliaires chimiosensorielles des insectes et des mammifères.*



**A.** Système lymphociliaire de modalité olfactive et gustative des insectes. En vert, les molécules odorantes pénètrent dans les pores de la cuticule des cils. Les protéines de transport qui capturent les molécules odorantes lymphatiques sensorielles sont représentées en rose. Le complexe olfactif OBP-odeur est représenté en vert et rose. La protéine OBP transporte les molécules d'odeur à travers la lymphe vers les récepteurs olfactifs transmembranaires (RO, indiqués par le rouge). L'activation RO (+) est l'activation du neurone sensoriel (ns) et la propagation des signaux neuronaux (i.e., informations sur l'odorat) vers les centres intégratifs du cerveau (→). Après activation des récepteurs, les molécules odorantes sont transportées vers les enzymes de dégradation (orange) et inactivées (triangle vert).

ca : cellules auxiliaires ; ds : dendrites sensorielles ; ls : lymphe sensorielle ; ns : neurones sensoriels ; pc : pore (foramen) cuticulaire ; sc : surface cuticulaire (barrière entre l'air ambiant et le milieu interne) ;

**B.** Système mucociliaire de l'organe voméronasal des mammifères (OVN) et modalité olfactive périphérique du nez.

ca : cellules auxiliaires ; ds : dendrites sensorielles ; mn : mucus nasal ; ns : neurones sensoriels ;

**C.** Les principales étapes de l'odorat. Les molécules odorantes pénètrent dans la lymphe ou le mucus nasal (1), où elles interagissent avec les protéines de transport ou OBP (2). Le complexe olfactif OBP-odeur active des récepteurs sensoriels et olfactifs (3) et/ou des enzymes pour dégrader les substances xénobiotiques (4). Lorsque les récepteurs olfactifs sont activés, les impulsions neuronales sont reliées vers le bulbe olfactif, le premier relais de traitement de l'information chimiosensorielle dans le cerveau (5). L'activation enzymatique provoque le métabolisme des molécules odorantes, qui sont converties et inactivées (6).

LO : lobe olfactif ; MOD : molécule odorante inactivée ; OBP : protéine de liaison des odeurs/odorant binding proteins ; ODE : enzyme dégradant les odeurs/odorant degrading enzyme ; RO : récepteur olfactif.

« Les particules virales (CoV) agissent sur l'OBP produite par les cellules accessoires (ca), contournent le transport des odeurs (étape 2), inhibent l'activité fonctionnelle des récepteurs sensoriels RO et bloquent les enzymes de dégradation ODE (-) ».

## STRUCTURE ET FONCTION DES OBP CHEZ LES VERTÉBRÉS

Chez les animaux supérieurs, les lipocalines et les OBP sont caractérisées par une structure en feuillet  $\beta$  (huit brins avec une topologie répétée) et sont connues non seulement pour l'olfaction et le goût mais aussi pour leurs aspects multifonctionnels dans de très nombreux processus biologiques, de la maturation des spermatozoïdes aux réponses immunitaires ou aux interactions entre les cellules cancéreuses<sup>15-19</sup>. Ces petites protéines solubles sont très abondantes dans les sécrétions telles que: mucus sensoriel, larme, poison vénimeux et urine<sup>19-23</sup>. Par exemple, chez les rongeurs, l' $\alpha$ 2u-globuline (A2U) est importante pour le transport des « phéromones cardiovasculaires » (acides gras) vers l'urine, où elle fournit un marqueur sensoriel. Chez le hamster, l'aphrodisine libérée par la femelle est un écoulement vaginal qui, combiné à une odeur, stimule le comportement sexuel du mâle<sup>24</sup>. L'implication de la lipocaline homologue à

l' $\alpha$ 2u-globuline et l'aphrodisine dans la toxicité des morsures et des venins sont de nouveaux domaines de recherche sur les araignées, les batraciens, les chauves-souris, les guêpes de mer (cuboméduses), la pieuvre à anneaux bleus, le poisson-pierre, les reptiles et les scorpions. La lipocaline a été largement étudiée pour son rôle important dans le transport des odeurs, la communication chimique intraspécifique et la reproduction des mammifères. En particulier, les petites protéines (~19 kDa) solubles dans le mucus tout en formant des cavités hydrophobes telles que la lipocaline salivaire (SAL) produite par la glande sous-maxillaire de la bouche interviennent dans le transport et la perception de l'androsténone, la phéromone sexuelle du ver rat<sup>25</sup>. De la souris au porc, les structures des molécules odorantes, des phéromones sexuelles, des hormones stéroïdes, des lipides, des acides gras, des rétinoïdes et des dérivés naturels de la vitamine A sont tout aussi diverses que le groupe de protéines de transport décrites dans la super-famille OBP et lipocaline (tableau 1).

Tableau 1

*Différentes familles de petites protéines solubles pour le transport de molécules hydrophobes: composés lipidiques chez les mammifères et les insectes, chaînes lipidiques à 18 C, acides gras, aldéhydes et phéromones.*

Protéine	Organisme	PM (kDa)	Structure	Molécule ligand	Références
<i>Mammifères</i>					[15-16, 24-25, 29-33]
OBP	Homme	10-30 19	$\beta$ - $\beta$	Odorant hydrophobe Aldéhyde, acide gras	
MUP	Souris	18-19 19	$\beta$ - $\alpha$	Odorant hydrophobe Phéromone (SBT)	
SAL	Porc	20-40 20	$\beta$ - $\alpha$	Stéroïde Phéromone sexuelle	
VNSP	Rat	10-50 45	$\beta$ - $\beta$	Acide gras (cytosol) Lipocine	
<i>Insectes</i>					[38-42, 46-51, 56-57]
PBP	Papillon de nuit	16	$\alpha$ - $\alpha$	Acide palmitique (C18:0) Phéromone sexuelle Vitamine K1	
GOBP	Papillon de nuit	16-17	$\alpha$ - $\alpha$	Vitamine K2 Phéromone sexuelle Odeur de plante	
CSP	Aleurode	10-12	$\alpha$ - $\alpha$	Acide linoléique (C18:2) AL, cinnamaldéhyde	
NPC2	Fourmi	17	$\beta$ - $\beta$	Acide oléique (C18:1) Cholestérol	

OBP : protéine de liaison à l'odeur/odorant binding protein, MUP : protéine urinaire de souris/mouse urinary protein, SAL : lipocaline salivaire/salivary lipocalin, VNSP : protéine de sécrétion voméronasale/vomer nasal secretory protein (calycine, lipocaline), PBP : protéine de liaison aux phéromones/phéromone binding protein, GOBP : protéine de liaison aux odeurs généralistes/general odorant binding protein, CSP : protéine chimiosensorielle/chemosensory protein (g<sub>10</sub>, phérokine); NPC2 : Niemann pick type C2.  $\alpha$  : hélice  $\alpha$  ;  $\beta$  : feuillet  $\beta$  ; AL : acide linoléique (C18:2); SBT: 2-sec-butyl-4,5-dihydrothiazole (phéromone produite par les mâles chez les rongeurs); C18: acide carboxylique à chaîne lipidique et chaîne aliphatique (acide gras) de 18 atomes de carbones.

Récemment, l'OBP du Panda Géant (*Ailuropoda melanoleuca*) a été cristallisée, montrant une affinité relative pour une odeur particulière des pousses de bambou<sup>26,27</sup>. Cependant, comme la plupart des « grands » vertébrés, les données sur les pandas manquent d'analyse des réponses comportementales et/ou physiologiques. L'OBP du chien (*Canis lupus familiaris*) est sécrétée dans les glandes anales (ou sacs anaux) qui, comme chez tous les carnivores, produisent une marque olfactive individuelle utile à la communication entre congénères, i.e. de petites molécules phéromonales volatiles produites par la microflore glandulaire (Firmicutes, Bactéroïdètes, Protéobactéria, Actinobactéria et Fusobactéria)<sup>28</sup>. L'affinité relative des OBPs pour les composés aldéhydiques aliphatiques a également été décrite pour l'OBP humaine, hOBPIIa, qui reste à notre connaissance le seul modèle OBP réellement étudiée chez l'Homme<sup>29</sup>. La protéine hOBPIIa se lie préférentiellement au citral, sans nous apporter davantage d'information sur l'attractivité du citron pour l'Homme<sup>30-32</sup>. La structure fonctionnelle de hOBPIIa est similaire à celle de la protéine Niemann Pick de type C2 (NPC2), qui contribue au transport intracellulaire du cholestérol<sup>33</sup> (figure 2A). Les variants du gène OBPIIa sont associés à des variations de la perception du goût amer<sup>34</sup>. La protéine hOBPIIb (LCN14; Gene Id. 29989) est une protéine orpheline dont on prédit qu'elle est impliquée dans le comportement chimiosensoriel et qui s'exprime uniquement dans l'espace extracellulaire. Son expression est régulée par le promoteur du gène ABO (premier système de groupes sanguins, typage immunologique, chromosome 9, un locus, trois allèles, A, B et O) dans les cellules mucipares de l'épithélium gastrique et les globules rouges<sup>35</sup>. Plus d'informations sur les réponses physiologiques sont nécessaires pour corrélérer les données structurales et biochimiques OBPII avec les données cognitives, génétiques et/ou génétiques évolutives.

## STRUCTURE ET FONCTION DES OBPs CHEZ LES INSECTES

Contrairement aux animaux supérieurs et à l'homme, les données sur les OBPs d'insectes incluent l'analyse de leurs caractéristiques structurales et de leurs affinités de liaison, ainsi que leur profil physiologique, l'expression développementale de l'oeuf à l'adulte, dans les deux sexes, ou l'étude des conditions externes (climat, photopériode, température, stress chimique, etc.) notamment, et les différences entre les espèces, le développement, la distribution tissulaire et les relations phylogénétiques. L'accumulation de données sur les OBPs d'insectes est si importante que l'utilisation des OBPs pour lutter contre les insectes nuisibles comme alternative aux insecticides (concept d'agent suppresseur de récepteurs olfactifs, ORSA) est sérieusement envisagée dans le domaine de l'agriculture et de la préservation de la santé humaine<sup>36-37</sup>.

Chez les insectes, l'OBP, et en particulier les protéines liant les phéromones sexuelles (PBP) et les protéines

liant les odeurs généralistes telles que les composés organiques volatils et les huiles essentielles des plantes (GOBP), est une molécule fonctionnelle d'environ 16-17 kDa caractérisée par une structure secondaire organisée uniquement en hélice  $\alpha$ , qui est une structure périodique très courante dans le repliement des protéines solubles<sup>38</sup>. Ainsi, pour les PBP identifiées chez les papillons nocturnes, un noyau hydrophobe est formé à partir de quatre hélices  $\alpha$  centrales, laissant les hélices N-terminale et C-terminale libres exposées à l'entrée et/ou à la libération de ligands régulateurs<sup>39-40</sup>.

Ces ligands régulateurs peuvent être non seulement des odeurs mais aussi l'acide palmitique (C18) et des composés dérivés de la vitamine K, des vitamines qui fonctionnent comme cofacteurs de différentes enzymes dans le métabolisme des hydrates de carbone, des acides gras et des protéines<sup>41-42</sup> (figure 2B). Il est à transcrire que les transitions structurales et les changements conformationnels des PBP qui contrôlent l'interaction et/ou la libération de la molécule odorante sont de près dépendants du pH. La PBP présente une affinité beaucoup plus faible entre les ligands hydrophobes à un pH acide (~4,5-5,5), ce qui permettrait l'expulsion du ligand au voisinage des récepteurs sensoriels et/ou des enzymes dans les voies métaboliques. À pH neutre ou alcalin (~6-8), la PBP est dite « active » car sa structure tertiaire reste stable pour la réception du ligand stimulus. Ce mécanisme fonctionnel dépendant du pH est connu non seulement de la conformation des PBP d'insectes, mais aussi des lipocalines lacrymales de mammifères<sup>43-45</sup>. Ce mécanisme de libération de ligand dépendant du pH peut représenter un mécanisme commun à toutes les protéines de transport des lipides. Comme la lymphe sensorielle des insectes, le mucus nasal humain a un pH d'environ 5-8 avec une ligne de base moyenne de 6,3. Il s'agit probablement d'informations qui devraient être prises en compte pour les tests expérimentaux et les études cliniques visant à démontrer l'activité physiologique des PBP contre les lipides d'agents infectieux tels que le SARS.

Une autre famille de petites protéines chimiosensorielles solubles, les CSP, est connue pour être distribuée dans tout le corps des insectes, muter, s'appuyer sur l'édition d'ARN et du peptide, répondre aux pesticides et avoir une conformation hélicoïdale très caractéristique<sup>46</sup>. La CSP forme un prisme composé de six hélices  $\alpha$ . Le prisme est adapté à l'extraction et au transport des chaînes lipidiques telles que l'acide linoléique avec une paroi interne hautement hydrophobe. La CSP peut augmenter la taille de la poche hydrophobe pour lier et avaler plusieurs molécules lipidiques en même temps. La structure de la CSP peut gonfler moléculairement, ce qui est une caractéristique importante de la CSP dans le transport des lipides<sup>47-51</sup> (figure 2C). L'OBP est associée à l'enzyme ODE, tandis que la CSP est associée à l'enzyme cytochrome oxydase P450 (CYP), une voie métabolique générale, commune à de nombreux systèmes endocriniens et physiologiques<sup>52</sup>. L'association CSP-CYP joue un rôle important dans le système immunitaire des insectes, la synthèse hormonale et son catabolisme, l'oxydation

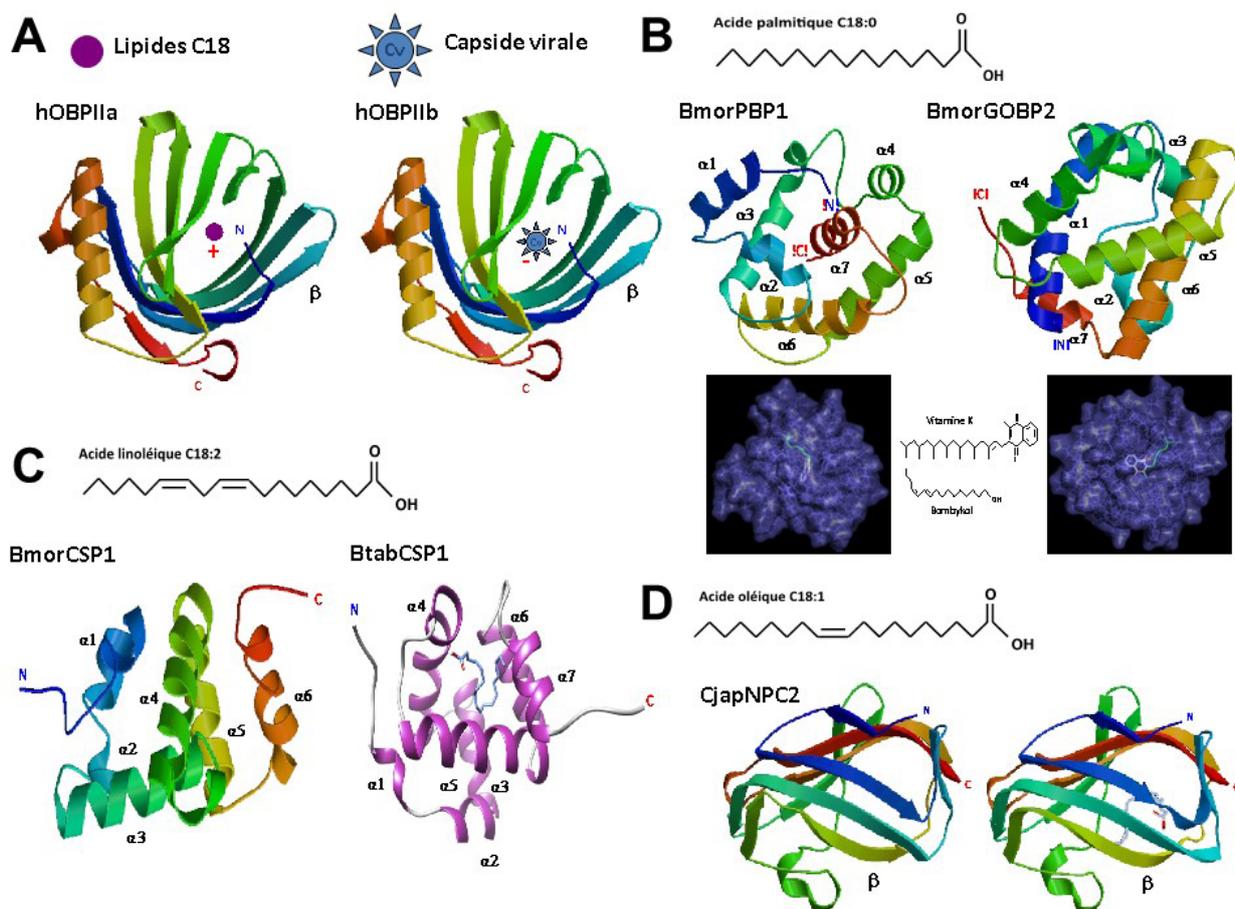
intracellulaire des stéroïdes, le métabolisme des lipides et le métabolisme des composés xénobiotiques toxiques (insecticides, huiles essentielles de plantes, tiges, feuilles, monoterpènes, aldéhydes)<sup>51-53</sup>. Chez l'aleurode blanc *Bemisia tabaci*, le laboratoire en Chine a montré que les CSP jouent un rôle important dans la réponse immunitaire à deux niveaux: 1) en interagissant directement avec les substances toxiques (cinnamaldéhydes) ; et 2) en stimulant le transport des lipides tels que l'acide linoléique, C18-2<sup>51-54</sup> (figure 2C). Selon Liu *et al.*<sup>46,51,54,55</sup>, les CSP ont une large gamme de lipides, d'acides gras et de composés xénobiotiques qui peuvent fournir un large éventail de champs d'action en médecine clinique pour lutter contre

l'obésité et une variété de maladies cardiovasculaires qui y sont associées, ainsi que pour lutter contre les maladies infectieuses telles que la COVID-19.

Les longues chaînes lipidiques telles que l'acide oléique interagissent avec le troisième type de petite protéine soluble (~19 kDa), Niemann-Pick de type C2 (NPC2), récemment décrite pour l'olfaction, la communication chimique et la reconnaissance des castes chez la fourmi<sup>56-57</sup> (figure 2D). Par conséquent, comme chez les mammifères, la structure moléculaire des petites protéines solubles d'insectes est toute aussi diversifiée en ce qui concerne le transport des phéromones à longue chaîne et des acides gras (tableau 1 & figure 2).

Figure 2

Structure moléculaire d'une protéine qui se lie à une chaîne lipidique C18.



- A. Deux exemples de la structure fonctionnelle de l'OBP humaine (hOBPIIa, hOBPIIb, feuillet  $\beta$ , 4run.1.A, 4run.2.A)<sup>29,33</sup> ;  
 B. Acide palmitique, organisation fonctionnelle des OBP du ver à soie (BmorPBP1, BmorGOBP2, six-sept hélices  $\alpha$ , 1dqe.1.B, 2wc6.1.A), site de liaison actif (poche hydrophobe) et différents exemples de ligands fonctionnels (bombykol et vitamine K)<sup>38-42</sup> ;  
 C. Acide linoléique et structure fonctionnelle des CSP d'insectes (ver à soie : BmorCSP1, mouche blanche : BtabCSP1, six-sept hélices  $\alpha$ , 1kx9.1.A, 2jnt.1.A, AutodockVina 4.2)<sup>47-51</sup> ;  
 D. Acide oléique et structure fonctionnelle des NPC2 de la fourmi charpentière japonaise (CjapNPC2, feuillet  $\beta$ , 3wea.1.A, 3web.1.A)<sup>56-57</sup>.  
 (+) : activation du transport des molécules odorantes ; (-) : capture des lipides de la capsid virale et inhibition du SARS-CoV-2.

## HYPOTHÈSES DANS LE RÔLE DES OBP, CSP ET NPC2 DES INSECTES CONTRE LE SARS-COV-2

Le métabolisme des vitamines est comparable à celui des lipides et des acides gras, y compris les lipides de l'enveloppe externe du coronavirus. L'interaction des vitamines liposolubles et de l'acide palmitique avec les OBP, de l'acide linoléique avec les CSP et de l'acide oléique avec NPC2 soutient notre hypothèse de considérer l'effet des OBP, CSP et NPC2 d'insectes pour cibler et éliminer le SARS-CoV-2 chez l'Homme.

Parmi les différentes protéines du péplos (bouclier ou enveloppe virale), la protéine importante est la protéine de surface S (« Spike »). Il s'agit d'une forme d'épave qui donne au virus cette allure de roi couronné (figure 3). Le SARS-CoV-2 pénètre dans les cellules humaines via cette glycoprotéine en forme de pointe à la surface de la membrane virale (figure 3). La protéine S est impliquée dans la reconnaissance des récepteurs ACE2 sur les membranes cellulaires humaines et y délivre de l'ARN infectieux par fusion de l'enveloppe COVID avec la membrane de la cellule hôte (figure 3). Par conséquent, la recherche sur la COVID-19 s'accélère notamment vers l'étude et l'identification des bases de l'interaction ACE2-S et de la fusion membranaire<sup>58-61</sup>.

Le péplos du SARS-CoV-2 est essentiellement composé de protéines ainsi que de lipides (acides gras). C'est une bicouche lipidique composée de phospholipides (sphingomyéline, phosphatidyléthanolamine, phosphatidylcholine), de glycolipides, de cholestérol et généralement de glycérol et d'acides gras tels que l'acide palmitique (C18), l'acide oléique (C18:1) et l'acide linoléique (C18:2). Ces lipides jouent un rôle important dans le développement du SARS, l'interaction avec les membranes cellulaires, la réplication virale, le cycle infectieux et la maladie COVID-19<sup>62-66</sup>. La composition lipidique membranaire est une véritable caractéristique chimique du virus<sup>67</sup> et la régulation supersingulière du COVID-19 basée sur des protéines de transport des lipides telles que les PBP, CSP et NPC2 des insectes pourrait être étudiée.

Ce sont des hypothèses de travail ou des projets de recherche dérivés d'observations chez les papillons de nuit, les mouches blanches, les fourmis, etc. L'hypothèse est limitée à ce qui est apparent et connu dans la physiologie des insectes, et les lipides C18 sont pris en charge par diverses familles de protéines telles que PBP, CSP et NPC2. Aucune interaction directe de PBP, CSP et NPC2 avec le SARS-CoV-2 n'a été démontrée, mais il s'agit d'une nouvelle voie de recherche chez l'homme sans inférer que cette méthode soit applicable à ce stade, il y a une possibilité. Cependant, à ce stade, l'approche expérimentale est tout à fait faisable. OBP, CSP et NPC2 sont facilement exprimées en grandes quantités dans les systèmes bactériens (*Escherichia coli*) pour l'analyse des propriétés fonctionnelles et la résolution des structures 3D. Les méthodes biochimiques (chromatographie d'affinité sélective, chromatographie à phase liquide haute performance et/ou filtration sur gel) pour extraire et purifier ces petites protéines solubles d'environ 10 à 19 kDa à partir de tissus d'insectes broyés sont utilisées en

routine dans de nombreux laboratoires internationaux. Par conséquent, une grande quantité de PBP, CSP et NPC2 pour une utilisation directe par les virologues serait facilement disponible, tout au moins pour des expériences et des essais thérapeutiques. En médecine interne et en immunologie clinique, ces protéines PBP, CSP et NPC2 peuvent devenir rapidement essentielles s'il existe des preuves d'une interaction directe entre ces protéines d'insectes et le virus SARS-CoV-2. Si leurs propriétés fonctionnelles sont intéressantes en termes de mécanismes d'absorption sensorielle, concevoir et développer une approche hautement innovante ciblant le virus de la COVID-19 serait via des processus prenant en compte le transport des lipides viraux par PBP, CSP et NPC2 et leur dégradation par les enzymes des voies métaboliques.

Aucune relation entre la COVID-19, mais surtout le virus, le SARS-CoV-2, et le complexe PBP/CSP/NPC2-ODE, n'a été démontrée par des expériences *in vitro*, mais il existe certaines indications d'interactions possibles OBP-SARS-CoV-2 : i) certains variants viraux stimulent la production de « mouse urinary proteins » (MUP) ; ii) chez les moustiques *Aedes*, le virus de la dengue induit la synthèse d'OBP spécifiques dans la salive et le système olfactif périphérique ; iii) le SARS-CoV-2 modifie fortement l'activité de l'enzyme cytochrome P450 impliquée dans le métabolisme des lipides<sup>68-70</sup>. De plus, d'autres méthodes expérimentales ont démontré leur efficacité dans le contrôle des péplos viraux pour contrôler les infections virales. Dans le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), certains anticorps qui se lient à l'enveloppe virale neutralisent les infections de cellule à cellule sans affecter l'organisme<sup>71</sup>. Dans l'herpès, une molécule de sucre modifiée (cyclodextrine) qui détruit l'enveloppe externe du virus détruit les agents pathogènes infectieux au contact sans être toxiques pour le patient<sup>72</sup>. Il convient de noter que dans *Klebsellia*, la lipocaline-2 (LCN2) est déjà utilisée en pratique clinique pour stimuler la réponse immunitaire lors d'infection pulmonaire d'origine bactérienne<sup>73</sup>. Dans le SARS-CoV-2, notre hypothèse est l'implication de PBP, CSP et NPC2 d'insecte en combinaison avec les enzymes-cytochromes P450 et ODE pour extraire et détruire les lipides de l'enveloppe virale afin de se protéger contre la COVID-19 sans aucun effet secondaire sur les cellules hôtes environnantes.

Il a été décrit que le SARS-CoV-2 est d'abord activé en se liant à TMPRSS2 lors de l'infection de la cellule hôte<sup>74</sup>. Grâce à la protéine spike S, le virus activé se connecte au récepteur cellulaire ACE2 (figure 3A). Il fusionne ensuite avec la membrane cellulaire, libérant de l'ARN infectieux dans le cytoplasme, où le virus se réplique et infecte d'autres cellules hôtes (figure 3A). Les protéines ACE2 et TMPRSS2 (cibles du SARS) sont exprimées dans différents tissus, mais comme les OBP près de la plupart des mécanismes de transport des lipides et des enzymes métaboliques, elles sont exprimées principalement dans la bouche, le neuroépithélium olfactif, la cavité nasale et les sinus paranasaux<sup>75,76</sup>. De simples gouttes nasales, des gouttes nasales et des médicaments oraux, et/ou des

comprimés OBP/ODE pourraient suffire. L'OBP/ODE agirait non seulement dans le nez, mais aussi de la poitrine aux poumons et dans les voies respiratoires inférieures telles que les bronches, les bronchioles et les alvéoles. Dans le modèle théorique d'OBP pour lutter contre le SARS-CoV-2, l'application de protéines d'insectes, PBP, CSP et/ou NPC2 (ciblant les lipides de type C18) peut avoir plusieurs effets bénéfiques différents : 1° PBP/CSP/NPC2 vise le SARS-CoV-2 et protège les sites de reconnaissance des protéines (ACE2 et TMPRSS2) nécessaires à l'invasion cellulaire ; 2° elle apporte un flux lipidique aux cellules attaquées par le virus et reconstruit la couche lipidique ; 3° en s'attaquant aux lipides constitutifs de la capsidie du virus, elle affecte directement le virus (figure 3B). Dans cette étude, le rôle principal de l'OBP et de l'ODE est de détruire la couche lipidique de l'enveloppe virale. La surface de l'enveloppe virale présente des pores qui ne contiennent que la partie lipidique de la membrane externe<sup>77</sup>. Sans cette armure lipidique, le coronavirus serait une cible beaucoup plus facile à tuer. La destruction finale du SARS-CoV-2 nu reste, par exemple, en stimulant le système immunitaire avec l'interféron de type 1 (IFN $\alpha$  ou  $\beta$ ). Il existe de nombreux « médicaments » très efficaces pour se débarrasser du virus nu. La liaison à l'ARN, les lectines liées au mannose, la ficoline et les récepteurs CD209 des macrophages sont des systèmes effecteurs bien connus pour l'immunité antivirale. Les protéines PBP, CSP et NPC2 des insectes pourraient représenter de futures molécules ou médicaments pour éliminer les capsides virales, un aspect assez innovant de l'immunité antivirale.

## PERSPECTIVES : RECHERCHE DES OBP HUMAINES POUR LA LUTTE ANTI-SARS-COV-2

Pour détruire le virus alors qu'il est encore sur la peau, il est facile de choisir entre le savon et les solutions hydroalcooliques. Cependant, une fois que le SARS-CoV-2 pénètre dans l'organisme, les stratégies cliniques et/ou les choix de thérapie antivirale peuvent devenir plus complexes. Les stratégies basées sur le transport et la dégradation des lipides (C18) de la capsidie peuvent potentiellement être beaucoup plus simples et beaucoup plus diversifiées compte-tenu de la grande variété des protéines de liaison pour le transport des lipides (C18) et des composés hydrophobes tels que ceux largement décrits chez les insectes (figures 1-3 & tableau 1).

Un choix raisonnable de tests expérimentaux à COVID peut se concentrer sur PBP, CSP et NPC2. Avec les CYP 450 et les ODE, elles jouent un rôle important dans le système métabolique des lipides des insectes. L'avantage de tester PBP, CSP et NPC2 dans la lutte contre le SARS-CoV-2 est que ces protéines sont très gourmandes en longues chaînes lipidiques (C18). C18, C18:1 et C18:2 forment une partie importante de l'enveloppe du SARS-CoV-2. L'optimisation de la pH-sensibilité de ces protéines peut être envisagée en vue d'améliorer leurs capacités d'encapsulation de principes actifs destinés à la voie orale ou divers

systèmes physiologiques. Un autre avantage est que la CSP peut augmenter la taille des poches hydrophobes, les niches lipidiques, par un gonflement moléculaire. Il s'agit d'une caractéristique conformationnelle inhabituelle qui peut absorber de grandes quantités de graisse ou le virus entier. Les propriétés fonctionnelles de l'OBP, de la PBP, de la CSP et de la NPC2 associées au transport des lipides à longue chaîne (acide palmitique, acide oléique, acide linoléique) en relation avec les enzymes métaboliques sont sélectionnées pour être associées aux propriétés antivirales de l'interféron de type alpha (INF $\alpha$ -2b). OBP-PBP-CSP-NPC2 attaque les lipides de la capsidie et les transporte vers le système de dégradation. INF $\alpha$ -2b traite les glycoprotéines et active les défenses naturelles des cellules. OBP-PBP-CSP-NPC2/CYP-ODE + INF $\alpha$ -2b propose une voie très prometteuse contre les coronavirus, dont le SARS-CoV-2 (figure 3).

Nous proposons d'injecter des OBP de vertébrés pour avoir un effet au niveau nasal mais aussi pulmonaire pour emprisonner le virus en stimulant le système par de l'interféron.

L'emplacement important des insectes est que leurs OBP ont été beaucoup plus largement étudiées pour leurs propriétés structurelles fonctionnelles. Les interactions lipidiques (C18) n'ont pas encore été étudiées dans la lipocaline humaine et l'hOBPII. Comme pour la plupart des grands vertébrés, il existe peu de données précises sur leurs profils d'expression, leurs données histologiques, leurs données ontogénétiques ou tout ce qui concerne les systèmes comportementaux ou physiologiques. Les études sur l'OBP des vertébrés, l'hOBPII et d'autres OBP d'origine humaine doivent être accélérées, y compris leurs propriétés fonctionnelles liées aux lipides et leur association *in vitro* avec des enzymes dans les voies métaboliques telles que les ODE, CYP450 et APOBEC3G (enzyme d'édition de l'ARNm de l'apolipoprotéine B). Il s'agirait de les tester *in vitro* avec des antiviraux de type généraliste comme les polyoxométalates, le favipiravir ou des analogues de nucléosides mutagènes (ribavirines) qui eux dégradent directement l'ARN du virus.

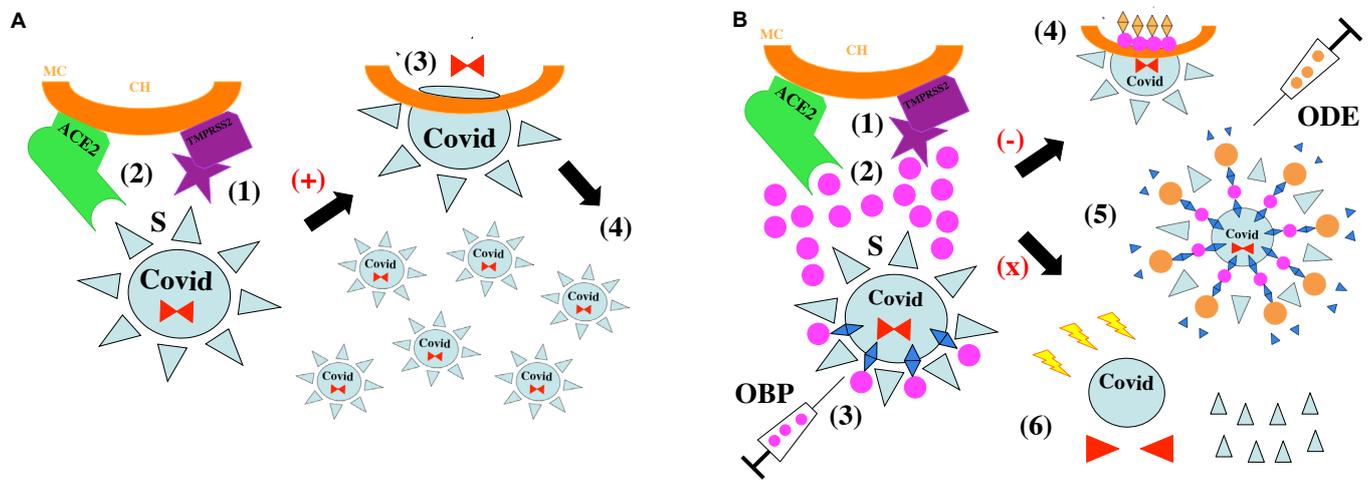
Quel que soit l'OBP, qu'il s'agisse d'une PBP d'insecte, d'une OBP de vertébré ou hOBPII, les points centraux de notre hypothèse sont: l'OBP a le potentiel de remplacer le vaccin. L'OBP, la CSP et la NPC2 dirigées contre différentes formes de lipides C18 ont le potentiel pour remplacer les vaccinations, diverses formes de vaccins, ainsi que les vaccins de différentes souches : Omicron (BA.1, BA.2, BA.2.3.20, BA.2.75, BA.3, BA.4, BA.5, B.1.1.529, BF.7, BN.1, BQ.1, CH1.1, XAK, XAY, XBB, XBB1.16, XBB1.5-like, XBC), recombinants omicron-omicron, Kraken, la lignée Pango (B.1.1.529, BA.1.1, BA.2) et ses sous-variants (BA.2.12.1, BA.3, BA.4, BA.5), Delta (B.1.617.2), Delta AY.4.2, AY145H, A222V, Alpha (B.1.1.7) et toutes les lignées Q, Beta (B.1.351 et lignées descendantes), Gamma (P.1, etc), Epsilon (B.1.427, B.1.429), Eta (B.1.525), Iota (B.1.526), Kappa (B.1.617.1), Lambda (C.37), Mu (B.1.621, B.1.621.1), Theta (P.3), Zeta (P.2) et le variant 1.617.3 (Organisation mondiale de la Santé, ECDC, Centre européen pour le Contrôle et la Prévention des Maladies, Médecine de Yale, Mars 2023).

Variant préoccupant (*variant of concern*, VOC), variant d'intérêt (*variant of interest*, VOI), variant sous surveillance (*variant being monitored*, VBM), variant à haut risque (*variant of high consequence*, VOHC), avec toutes les variantes, toutes les différentes souches de SARS d'origines différentes (anglaise, californienne, indienne, ougandaise, botswanaïenne, sud-africaine, péruvienne, brésilienne, japonaise, danoise ou moldave), l'évolution des différentes souches et la résistance aux vaccins développée par la lignée descendante, il est nécessaire de découvrir un remède ou une thérapie qui peut être appliquée à chaque COVID. Indépendamment de la mutation, de la lignée, de la souche, de la variance, de l'origine ou de la dispersion, le coronavirus ne fonctionnera pas sans sa couronne d'acides gras. C'est un avantage

important à considérer car tout virus peut évoluer vers une forme de virus pathogène plus virulente et contagieuse qui est beaucoup plus dangereuse pour la santé humaine et l'équilibre mondial. Comme des particules virales comme le SARS-CoV-2 constituent une menace mondiale, l'hypothèse de travail de la méthode anti-COVID-19 unique est que la combinaison de l'OBP et de l'ODE déstabilisera l'enveloppe du virus et empêchera le virus de fusionner avec la membrane cellulaire; il ne sera plus infectieux. Dans la lutte contre l'émergence de divers variants, le grand avantage de cibler les lipides plutôt que les protéines E ou S est que les mutations du virus ne changent pas la cible<sup>77</sup>. Les mutations du SARS-CoV-2 affectent principalement la protéine S<sup>77-80</sup>.

Figure 3

Hypothèse sur le mécanisme d'action de l'OBP dans le traitement thérapeutique de la COVID-19.



A. L'infection cellulaire par les particules du virus SARS-CoV-2 (+) est initiée par la liaison de la protéine *spike S* au récepteur TMPRSS2 (1). Le virus activé se lie alors au récepteur ACE2 sur la cellule hôte (2). La liaison de la protéine S aux récepteurs ACE2 et TMPRSS2 permet la fixation du virus à la membrane de la cellule hôte et la fusion de la membrane virus-cellule. Après la fusion membranaire, le contenu génétique du virion SARS-CoV-2 (ARN, rouge) est injecté dans le cytoplasme (environnement intracellulaire) et l'infection commence (3). Lorsqu'elle est infectée par le SARS-CoV-2, la cellule hôte commence à produire les protéines nécessaires à la réplication virale. Le virus se propage en plusieurs copies identiques et propage l'infection (ARN viral) à d'autres cellules du corps (4).

B. L'injection d'OBP (rose) crée un stock tampon hydrophobe autour des cellules humaines, qui a six effets notables sur le mécanisme de l'infection: (1) inhibition du site de liaison TMPRSS2, (2) inhibition du site de liaison ACE2, (3) déstabilisation de l'enveloppe du SARS-CoV-2 due à l'attachement de l'OBP aux lipides à la surface des particules virales (voir triangle bleu foncé), (4) réparation des membranes cellulaires par apport d'acides gras C18 et de chaînes lipidiques spécifiques (représentées par des triangles oranges), (5) les enzymes métaboliques de type ODE-CYP (indiquées par des cercles oranges), dégradent les lipides qui composent l'enveloppe du SARS-CoV-2, et (6) lorsque la couche lipidique de la capsid virale est détruite, l'ARN viral est détruit. Les molécules thérapeutiques ajoutées à l'OBP, comme l'interféron INF $\alpha$ , qui cible le virus nu, sont représentées en jaune. Voies 1-4 : Suppression de l'infection virale (-) ; Voies 5-6 : Destruction du SARS-CoV-2 (x).

ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine-2 ; CH : cellule humaine ou cellule hôte ; Covid : particule virale du COVID-19 (SARS-CoV-2) ; MC : membrane cellulaire ; OBP : protéine de liaison des odeurs, molécule odorante et/ou acide carboxylique à longue chaîne aliphatique hydrocarbonée (C18) ; ODE : enzyme de dégradation des molécules odorantes et de divers composés lipidiques ; S : protéine épine (« Spike ») ; TMPRSS2 : protéase transmembranaire à sérine 2.

## CONCLUSION

Les variants et les mutations du SARS-CoV-2 qui affectent l'efficacité des vaccins doivent nous conduire à de nouveaux défis et à de nouvelles opportunités pour de nouvelles voix de recherche. Dans le SARS-CoV-2, les mutations n'affectent pas la composition de la bicouche lipidique. Par conséquent, les feuillettes  $\beta$  de lipocaline de mammifère ou les prismes gonflants des CSP d'insectes peuvent inclure toutes les différentes souches de coronavirus. Les lipides (C18) de l'enveloppe virale sont importants pour l'assemblage, la maturation, la transmission et le mode d'infection du virion. De ce fait, ils sont peut-être le talon d'Achille du SARS-CoV-2 quel que soit le variant. Le rôle de l'OBP, de la PBP, de la CSP, de la NPC2 et d'autres lipocalines dans le transport actif et le métabolisme des composés lipidiques et « cétyacides » est indépendant de la forme de l'infection COVID, de la nationalité, de l'origine, de la lignée, de la branche, de la souche, de la descendance, de la variation, de la version, de la mutation, de la substitution, de la variance ou de la sous-variance du péplos viral.

**Conflits d'intérêt : néant.**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS *et al.* Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microb Rev.* 2020;33:e00028-20.
2. Xydakis MS, Dehgani-Mobaraki P, Holbrook EH, Geisthoff UW, Bauer C, Hautefort C *et al.* Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:1015-6.
3. Li W, Li M, Ou G. COVID-19, cilia, and smell. *FEBS J.* 2020;287:3672-6.
4. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Herichsen S *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinical proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:P271-80.
5. Bryche B, St Albin A, Murri S, Lacôte S, Pulido C, Ar Gouilh M *et al.* Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. *Brain Behav Immun.* 2020;89:579-86.
6. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R *et al.* Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021;24:168-75.
7. Picimbon JF. Les périorécepteurs chimiosensoriels des insectes. *Med Sci.* 2002;11:1089-94.
8. Vogt RG. Molecular basis of pheromone detection in insects. In: Gilbert LI, Iatrou K, Gill S, eds. *Comprehensive Insect Physiology, Biochemistry, Pharmacology and Molecular Biology* Vol. 3, London, UK, Endocrinology, Elsevier, 2005:753-804.
9. Steiner C, Chertemps T, Maibèche M. Diversity of biotransformation enzymes in insect antennae: possible roles in odorant activation and xenobiotic processing. In: Picimbon JF, ed. *Olfactory Concepts of Insect Control-Alternative to Insecticides*. Vol. 2, Springer Nature Switzerland AG;2019:115-45.
10. Morrison EE, Costanzo RM. Morphology of the human olfactory epithelium. *J Comp Neurol.* 1990;297:1-13.
11. Tomiyasu J, Kondoh D, Sakamoto H, Matsumoto N, Sasaki M, Kitamura N *et al.* Morphological and histological features of the vomeronasal organ in the brown bear. *J Anat.* 2017;231:749-57.
12. Lazar J, Greenwood DR, Rasmussen LEL, Prestwich GD. Molecular and functional characterization of an odorant binding protein of the Asian elephant, *Elephas maximus*: implications for the role of lipocalins in mammalian olfaction. *Biochemistry.* 2002;41:11786-94.
13. Nagashima A, Touhara K. Enzymatic conversion of odorants in nasal mucus affects olfactory glomerular activation patterns and odor perception. *J Neurosci.* 2010;30:16391-8.
14. Heydel JM, Coelho A, Thiebaud N, Legendre A, Bon AL, Fauré P *et al.* Odorant-binding proteins and xenobiotic metabolizing enzymes: implications in olfactory perireceptor events. *Anat Rec.* 2013;296:1333-45.
15. Gachon AMF. Lipocalines et transport de ligands hydrophobes. *Med Sci.* 1994;10:22-9.
16. Tegoni M, Pelosi P, Vincent F, Spinelli S, Campanacci V, Grolli S *et al.* Mammalian odorant binding proteins. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1482:229-40.
17. Bianchi F, Flisi S, Careri M, Riboni N, Resimini S, Sala A *et al.* Vertebrate odorant binding proteins as antimicrobial humoral components of innate immunity for pathogenic microorganisms. *PLoS One.* 2019;14:e0213545.
18. Ozaki M. Odorant-binding proteins in taste system: putative roles in taste sensation and behavior. In: Picimbon JF, ed. *Olfactory Concepts of Insect Control-Alternative to Insecticides*. Vol. 2, Springer Nature Switzerland AG;2019:187-204.
19. Scalfari F, Castagna M, Fattori B, Andreini I, Marenmani C, Pelosi P. Expression of a lipocalin in human nasal mucosa. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 1997;118: 819-24.
20. Gachon, AM. Lipocalins: do we taste with our tears? *Trends Biochem Sci.* 1993;18:206-7.
21. Gasymov OK, Abduragimov AR, Prasher P, Yusifov TN, Glasgow BJ. Tear lipocalin: evidence for a scavenging function to remove lipids from the human corneal surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:3589-3596.
22. Glasgow BJ. Tear lipocalin and lipocalin-interacting membrane receptor. *Front Physiol.* 2021; <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.684211>.
23. Wei CB, Chen J. A novel lipocalin homologue from the venom gland of *Deinagkistrodon acutus* similar to mammalian lipocalins. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis.* 2012;18:16-23.
24. Cavagionni A, Mucignat-Caretta C. Major urinary proteins, alpha(2U)-globulins and aphrodisin. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1482:218-28.
25. Spinelli S, Vincent F, Pelosi P, Tegoni M, Cambillau C. Boar salivary lipocalin: Three dimensional X-ray structure and androstenol/androstenone docking simulations. *Eur J Biochem.* 2002;269:2449-56.
26. Zhu J, Arena S, Spinelli S, Liu D, Zhang Q, Wei R *et al.* Reverse chemical ecology: olfactory proteins from the giant panda and their interactions with putative pheromones and bamboo volatiles. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114: E9802-E9810.

27. Chung M, Cheng S, Lin C, Chang S. Profiling of volatile compounds with characteristic odors in *Bambusa oldhamii* shoots from Taiwan. *BioResources*. 2021;16:5901-14.
28. Janssenswillen S, Roelants K, Carpentier S, de Rooster H, Metzemaekers M, Vanschoenwinkel B *et al*. Odorant-binding proteins in canine anal sac glands indicate an evolutionary conserved role in mammalian chemical communication. *BMC Ecol Evol*. 2021;21:182.
29. Briand L, Eloit C, Nespoulous C, Bézirard V, Huet JC, Henry C *et al*. Evidence of an odorant-binding protein in the human olfactory mucus: location, structural characterization, and odorant binding properties. *Biochemistry*. 2002;41:7241-52.
30. Charlier L, Cabrol-Bass D, Golebiowski J. How does human odorant binding protein bind odorants? The case of aldehydes studied by molecular dynamics. *Comptes Rendus Chimie*. 2009;12:905-10.
31. Lu Y, Zhang D, Zhang Q, Huang Y, Luo S, Yao Y *et al*. Impedance spectroscopy analysis of human odorant binding proteins immobilized on nanopore arrays for biochemical detection. *Biosens Bioelectron*. 2016;79:251-7.
32. Castro TG, Silva C, Matamá T, Cavaco-Paulo A. The structural properties of odorants modulate their association to human odorant binding proteins. *Biomolecules*. 2021;11:145.
33. Schiefner A, Freier R, Eichinger A, Skerra A. Crystal structure of the human odorant binding protein, OBPIIa. *Proteins* 2015;1180-4.
34. Tomassini Barbarossa I, Ozdener MH, Melis M, Love-Gregory L, Mitreva M, Abumrad NA *et al*. Variant in a common odorant-binding protein gene is associated with bitter sensitivity in people. *Behav Brain Res*. 2017;329:200-4.
35. Sano R, Takahashi Y, Fukuda H, Harada M, Hayakawa A, Okawa T *et al*. A cell-specific regulatory region of the human ABO blood group gene regulates the neighborhood gene encoding odorant binding protein 2B. *Sci Rep*. 2021;11:7325.
36. Picimbon JF. *Olfactory Concepts of Insect Control-Alternative to Insecticides*. Vol. 1 & Vol. 2, Springer Nature Switzerland AG;2019.
37. Liu GX, Arnaud P, Offmann B, Picimbon JF. Pheromone, natural odor and odorant reception suppressing agent (ORSA) for insect control. In: Picimbon JF, ed. *Olfactory Concepts of Insect Control-Alternative to Insecticides*. Vol. 2, Springer Nature Switzerland AG;2019:311-45.
38. Picimbon JF. Evolution of protein physical structures in insect chemosensory systems. In: Picimbon JF, ed. *Olfactory Concepts of Insect Control-Alternative to Insecticides*. Vol. 2, Springer Nature Switzerland AG;2019:231-63.
39. Sandler BH, Nikonova L, Leal WS, Clardy J. Sexual attraction in the silkworm moth: structure of the pheromone-binding protein-bombykol complex. *Chem Biol*. 2000;7:143-51.
40. Horst R, Damberger F, Luginbühl P, Güntert P, Peng G, Nikonova L *et al*. NMR structure reveals intramolecular regulation mechanism for pheromone binding and release. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:14374-9.
41. Campanacci V, Krieger J, Bette S, Sturgis JN, Lartigue A, Cambillau C *et al*. Revisiting the specificity of *Mamestra brassicae* and *Antheraea polyphemus* pheromone-binding proteins with a fluorescence binding assay. *J Biol Chem*. 2001;276:20078-84.
42. Guo X, Xuan N, Liu GX, Xie HY, Lou QN, Arnaud P *et al*. An expanded survey of the moth PBP/GOBP clade in *Bombyx mori*: new insight into expression and functional roles. *Front Physiol*. 2021; <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.712593>
43. Wojtasek H, Leal WS. Conformational change in the pheromone-binding protein from *Bombyx mori* induced by pH and by interaction with membranes. *J. Biol Chem*. 1999;274:30950-6.
44. Terrado M, Okon M, McIntosh LP, Plettner E. Ligand- and pH-induced structural transition of gypsy moth *Lymantria dispar* pheromone-binding protein 1 (LdisPBP1). *Biochemistry*. 2020;59:3411-26.
45. Gasymov OK, Abduragimov AR, Glasgow BJ. pH-Dependent conformational changes in tear lipocalin by site-directed tryptophan fluorescence. *Biochemistry*. 2010;49:582-90.
46. Liu GX, Xuan N, Rajashekar B, Arnaud P, Offmann B, Picimbon JF. Comprehensive history of CSP genes: evolution, phylogenetic distribution, and functions. *Genes*. 2020;11:413.
47. Lartigue A, Campanacci V, Roussel A, Larsson AM, Jones TA, Tegoni M *et al*. X-ray structure and ligand binding study of a moth chemosensory protein. *J Biol Chem*. 2002;277:32094-8.
48. Jansen S, Chmelík J, Zídek L, Padrta P, Novák P, Zdráhal Z *et al*. Structure of *Bombyx mori* Chemosensory Protein 1 in solution. *Arch Insect Biochem Physiol*. 2007;66:135-45.
49. Campanacci V, Lartigue A, Hällberg M, Jones TA, Giudici-Orticoni MT, Tegoni M *et al*. Moth chemosensory protein exhibits drastic conformational changes and cooperativity on ligand binding. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100: 5069-74.
50. Ozaki M, Wada-Katsumata A, Fujikawa K, Iwasaki M, Yokohari F, Satoji Y *et al*. Ant nestmate and non-nestmate discrimination by a chemosensory sensillum. *Science*. 2005;309:311-4.
51. Liu GX, Ma HM, Xie HY, Xuan N, Guo X, Fan Z *et al*. Biotype characterization, developmental profiling, insecticide response and binding property of *Bemisia tabaci* chemosensory proteins: role of CSP in insect defense. *PLoS ONE*. 2016;11:e0154706.
52. Xuan N, Guo X, Xie HY, Lou QN, Lu XB, Liu GX *et al*. Increased expression of CSP and CYP genes in adult silkworm females exposed to avermectins. *Insect Sci*. 2015;22:203-19. (Insect Science Award 2017).
53. Einhorn E, Imler JL. Insect immunity: from systemic to chemosensory organs protection. In: Picimbon JF, ed. *Olfactory Concepts of Insect Control-Alternative to Insecticides*. Vol. 2, Springer Nature Switzerland AG;2019:205-29.
54. Liu GX, Arnaud P, Offmann B, Picimbon JF. Genotyping and Bio-Sensing Chemosensory Proteins in Insects. *Sensors (Basel)*. 2017;17(8):1801.
55. Liu GX, Yue S, Rajashekar B, Picimbon JF. Expression of chemosensory protein (CSP) structures in *Pediculus humanis corporis* and *Acinetobacter baumannii*. *SOJ Microbiol Infect Dis*. 2019;7:1-17.
56. Ishida Y, Tsuchiya W, Fujii T, Fujimoto Z, Miyazawa M, Ishibashi J *et al*. Niemann-Pick type C2 protein mediating chemical communication in the worker ant. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:3847-52.
57. Ishida Y. Ant antennae-specific Niemann-Pick type C2 protein. In: Picimbon JF, ed. *Olfactory Concepts of Insect Control-Alternative to Insecticides*. Vol. 2, Springer Nature Switzerland AG;2019:171-204.
58. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11:1620.
59. Shang S, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;581:221-4.
60. Plante JA, Liu Y, Liu J, Xia H, Johnson BA, Lokugamage KG, *et al*. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature*. 2020;592:116-21.
61. Tang T, Bidon M, Jaimes JA, Whittaker GR, Daniel S. Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development. *Antiviral Res*. 2020;178:104792.

62. Lorizate M, Kräusslich HG. Role of lipids in virus replication. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;1:a004820.
63. Heaton NS, Randall GR. Multifaceted roles for lipids in viral infection. *Trends Microbiol.* 2011;19:P368-375.
64. Tanner JE, Alfieri C. The fatty acid lipid metabolism nexus in COVID-19. *Viruses* 2021;13:90.
65. Chukkapalli V, Heaton NS, Randall G. Lipids at the interface of virus-host interactions. *Curr Opin Microbiol.* 2021;15:512-518.
66. Mandala VS, McKay MJ, Shcherbakov AA, Dregni AJ, Kolocouris A, Hong M. Structure and drug binding of the SARS-CoV-2 envelope protein transmembrane domain in lipid bilayers. *Nat Struct Mol Biol.* 2020;27:1202-8.
67. Ivanova PT, Myers DS, Milne SB, McClaren JL, Thomas PG, Brown HA. Lipid composition of viral envelope of three strains of influenza virus - not all viruses are created equal. *ACS Infect Dis.* 2015;1:399-452.
68. Ware C, Sullivan BM, LaVergne S, Marro BS, Egashira T, Campbell K *et al.* A unique variant of lymphocytic choriomeningitis virus that induces pheromone binding protein MUP: Critical role for CTL. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019;116:18001-8.
69. Sim S, Ramirez JL, Dimopoulos G. Dengue virus infection of the *Aedes aegypti* salivary gland and chemosensory apparatus induced genes that modulate infection and blood feeding behavior. *PLoS Pathog.* 2012;8:e10002631.
70. Ohashi H, Nishioka K, Nakajima S, Kim S, Suzuki R, Aizaki H *et al.* The aryl hydrocarbon receptor cytochrome P450 1A1 pathway controls lipid accumulation and enhances the permissiveness for hepatitis C virus assembly. *J Biol Chem.* 2018;293:19559-71.
71. Malbec M, Mouquet H, Schwartz O. Les anticorps anti-VIH-1 et la transmission virale de cellule à cellule. *Med Sci.* 2014;30:508-10.
72. Jones ST, Cagno V, Janecek M, Ortiz D, Gasilova N, Piret J *et al.* Modified cyclodextrins as broad-spectrum antivirals. *Sci Adv.* 2020;6:eaax9318.
73. Chan YR, Liu JS, Pociask DA, Zheng M, Mietzner TA, Berger T, *et al.* Lipocalin 2 is required for pulmonary host defense against *Klebsiella* infection. *J Immunol.* 2009;182:4947-56.
74. Groß S, Jahn C, Cushman S, Bär C, Thum T. SARS-CoV-2 receptor ACE2-dependent implications on the cardiovascular system: From basic science to clinical implications. *J Mol Cell Cardiol.* 2020;144:47-53.
75. Huang N, Perez P, Kato T, Mikami Y, Okuda K, Gilmore RC *et al.* Integrated single-cell atlases reveal an oral SARS-CoV-2 infection and transmission axis. *Nat Med.* 2021;27:892-903.
76. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M *et al.* SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med.* 2020;26:681-7.
77. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology.* 2019;16:69.
78. Li Q, Wu J, Nie J, Zhang L, Hao H, Liu S *et al.* The impact of mutations in SARS-CoV-2 spike on viral infectivity and antigenicity. *Cell* 2020;182:1284-94.
79. Harvey W, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC, Harrison EM *et al.* SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19:409-24.
80. Ou J, Lan W, Wu X, Zhao T, Duan B, Yang P *et al.* Tracking SARS-CoV-2 Omicron diverse spike gene mutations identifies multiple inter-variant recombination events. *Sig Transduct Target Ther.* 2022;7:138.

Travail reçu le 2 décembre 2021 ; accepté dans sa version définitive le 26 juin 2022.

AUTEUR CORRESPONDANT :

J.-F. PICIMBON  
 High Level Foreign Talent – National Expert of China (A)  
 QJUT-Shandong Academy of Sciences  
 SDAS Foreign Students Pioneer Park, Jinan, China  
 E-mail : jfpicimbon@sdas.org