

AFC 2008 Rennes

(www.afc2008.univ-rennes1.fr)

Colloque VB : Infections

Christophe CAILLAT¹, Dimitri TOPALIS², Luigi A. AGROFOGLIO³, Sylvie POCHET⁴,
Jan BALZARINI⁵, Dominique DEVILLE-BONNE² and Philippe MEYER¹

¹Laboratoire d'Enzymologie et Biochimie Structurale, Centre National de la recherche
Scientifique UPR 3082, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex, France

²Laboratoire d'Enzymologie Moléculaire et Fonctionnelle, Université Paris6, Centre National de
la recherche Scientifique FRE 2852, Paris, 75345, France

³Institut de Chimie Organique et Analytique Centre National de la recherche Scientifique UMR
6005, Université d'Orléans, BP 6759 Orléans, 45067 France

⁴Unité de Chimie Organique, Centre National de la recherche Scientifique URA2128, Institut
Pasteur, Paris, 75015, France

⁵Rega Institute for Medical Research, Minderbroedersstraat 10, B 3000 Leuven, Belgium

La structure cristalline de la thymidylate kinase de poxvirus montre une dimérisation inattendue avec une implication thérapeutique

La variole est une maladie infectieuse due à un virus du groupe des poxvirus. Elle a été éradiquée en 1980 grâce à une campagne de vaccination mondiale utilisant un autre poxvirus, le virus de la vaccine. L'intérêt pour les poxvirus n'a pour autant pas diminué, notamment à cause de l'émergence du risque bioterroriste et de cas de variole du singe chez l'homme en Afrique et aux Etats-Unis. Le virus de la vaccine est également un des meilleurs candidats au développement de virus oncolytiques utilisés en cancérologie.

A la différence de la plupart des virus à ADN, les poxvirus se répliquent dans le cytoplasme de la cellule hôte. Ces virus encodent des enzymes nécessaires à la réplication et à la transcription de leur génome, qui constituent des cibles potentielles pour des antiviraux. Le virus de la variole exprime ses propres thymidine et thymidylate kinases alors que le virus de l'herpès code pour une seule enzyme qui catalyse les deux réactions. La spécificité de substrat élargie de ces kinases virales est d'intérêt pharmaceutique. En effet, l'activation sélective d'un analogue de nucléosides peut être utilisée dans les thérapies antivirales et dans les thérapies virales oncolytiques.

Nous présentons ici la structure de la thymidylate kinase du virus de la vaccine lié au TDP à 2.4 Å de résolution. Bien que les enzymes virales et humaines aient une haute identité de séquence (42%), elles diffèrent dans leur mode d'association homodimérique. Alors que le dimère humain est antiparallèle, celui du virus de la vaccine est orthogonal. Cette différence semble être liée à la présence d'un canal qui connecte le bord de l'interface dimérique à la poche de fixation du TMP. Ce canal permet aussi d'expliquer la plasticité du site actif de l'enzyme de vaccine, capable d'accommoder des substrats très volumineux tels que le BVdU monophosphate (brivudin) et le dGMP, ce qui ouvre la voie à de nouvelles thérapies antivarioliques.