

A3.23

STRUCTURE ET FONCTION DE LA PARTIE UNIQUE DE LA PROTÉINE VP1 DU PARVOVIRUS PORCIN

¹V. Bouchard-Lévesque, ²K. Gehring & ¹P. Tijssen

¹INRS-Institut Armand Frappier, Laval, Qc

²Université McGill, Montréal, Québec, H3G 0B1, Canada

Le parvovirus porcin (PPV) est un petit virus non enveloppé à ADN simple brin linéaire appartenant à la famille des Parvoviridae. Sa capside est composée des protéines VP1 et VP2. Ces protéines possèdent une séquence commune, leur gène étant superposés, c'est l'épissage alternatif qui détermine laquelle d'entre elles sera synthétisée. La plupart du temps, le codon d'initiation de VP1, situé dans un petit intron, est enlevé et par le fait même, c'est VP2 qui est produite. Bien que la capside du PPV puisse entièrement être formée de VP2, une particule virale possédant une telle capside est incapable de compléter son cycle de réplication. La partie unique de VP1 (VP1up), située en N-terminale de la protéine et encodée par la région du génome n'étant pas partagée avec VP2, est donc cruciale pour l'infectivité. L'importance de VP1up dans l'infectivité pourrait potentiellement être expliquée par le fait qu'elle possède une activité phospholipase A2 sécrétée (sPLA2) au niveau d'un domaine extrêmement conservé parmi presque tous les *Parvoviridae*. En effet, la PLA2 virale (pvPLA2) assure une fonction capitale dans les étapes précoces du cycle viral, ce qui lui confère une importance primordiale dans l'infection. Plus précisément, notre laboratoire a démontré que son rôle se situe ultérieurement à l'attachement à la cellule, à l'entrée dans la cellule et à l'entrée dans la voie endocytique mais préalablement aux processus nucléaires. Étant donné l'importance de la pvPLA2 dans l'infectivité et les nombreuses différences la distinguant des sPLA2, nous procédons à sa caractérisation. Ainsi, nous avons optimisé l'expression et la purification de fragments de VP1. Présentement, des essais de résonance magnétique nucléaire (RMN) sont en route afin de résoudre la structure tridimensionnelle de la région N-terminale de VP1. Aussi, des mutations ont été introduites dans le site présumé d'attachement aux membranes de la pvPLA2 et de tels mutants seront également générés pour le site actif. Ces mutants seront soumis à des essais enzymatiques, permettant alors l'identification d'acides aminés critiques de la pvPLA2. De plus, nous allons étudier le rôle de la pvPLA2 dans le contexte de l'infection afin de déterminer si cette enzyme est impliquée dans la sortie de la voie endosomale et/ou dans l'entrée au noyau. Finalement, nous utiliserons les informations obtenues lors de la caractérisation dans le but d'obtenir des inhibiteurs de l'enzyme virale par criblage à haut débit (HTS), ouvrant ainsi la voie au développement d'un inhibiteur spécifique en tant que nouvelle classe de drogue antivirale, ce qui constituerait un avancement majeur dans la lutte contre cette infection.