

Les prions sont-ils des molécules chaperonnes mal repliées ?

Des molécules chaperonnes, mal repliées, pourraient expliquer l'étiologie des maladies à prions

Jean-Pierre Liautard

RÉFÉRENCES

1. Westaway D, Carlson GA, Prusiner SB. Unraveling prion diseases through molecular genetics. *Trends Neurosci* 1989 ; 2 : 221-7.
2. Kimberlin RH. Scrapie agent : prions or virions ? *Nature* 1982 ; 297 : 107-8.
3. Sharpe A, Hunter J, Chassler P, Jaenish R. Role of abortive retroviral infection of neurons in spongiform CNS degeneration. *Nature* 1990 ; 346 : 181-3.
4. Weissman C. A unified theory of prion propagation. *Nature* 1991 ; 352 : 679-83.
5. Prusiner SB, Scott M, Foster D, et al. Transgenic studies implicate interactions between homologous PrP isoforms in scrapie prion replication. *Cell* 1990 ; 63 : 673-86.
6. Liautard JP. Are prions molecular chaperones ? *FEBS Lett* 1992 (sous presse).
7. Cheng MY, Hartl FU, Horwich AL. The mitochondrial chaperonin hsp60 is required for its own assembly. *Nature* 1990 ; 348 : 8.

TIRÉS A PART

J.P. Liautard.

m/s n° 1, vol. 8, janvier 92

De nombreux résultats expérimentaux indiquent qu'une protéine, appelée prion, pourrait être l'agent infectieux responsable de maladies comme l'encéphalite spongiforme des bovins (maladie des vaches folles) ou d'affections humaines comme les maladies de Gerstmann-Straussler ou de Creutzfeld-Jakob ([1] et *m/s* n° 6, vol. 7, p. 626). Toutefois, cette hypothèse, en désaccord avec le dogme central de la biologie moléculaire, est critiquée par de nombreux biologistes. Deux types de critiques apparaissent : il existerait un acide nucléique associé aux prions, mais il n'aurait pas été trouvé par certains auteurs [2] ; d'autres soutiennent que la protéine (prion) n'est pas la cause directe de l'infection mais sa conséquence [3]. Une revue récente, qui propose différents mécanismes pour essayer d'expliquer les maladies à prions, montre que les chercheurs ont des difficultés à éliminer les acides nucléiques comme seul vecteur d'information [4]. Pourtant de nombreuses études expérimentales [1, 4, 5] confirment l'hypothèse de l'invasion par la seule protéine nommée prion. Si les prions sont réellement la cause de ces maladies, leur mécanisme d'action doit pouvoir être expliqué. Je voudrais proposer une théorie, basée sur

l'étude du repliement des protéines, qui offre un cadre conceptuel permettant d'expliquer à la fois l'infection par une protéine, l'origine génétique de la susceptibilité et l'apparition sporadique, dans certains cas, de la maladie. Les prions pourraient être des molécules chaperonnes incorrectement repliées [6].

Les molécules chaperonnes sont des protéines qui participent au repliement d'autres protéines (*m/s* n° 5, vol. 7, p. 496). Les protéines de stress appartiennent à cette classe de protéines. Elles peuvent aussi diriger leur propre repliement [7]. Deux types de résultats suggèrent que les prions pourraient être des molécules chaperonnes. D'abord, après dénaturation, les prions perdent leur infectiosité [8], ce qui implique un rôle important de leur structure spatiale. D'autre part, il existe des similarités de séquence entre les prions et certaines molécules bien identifiées comme étant des protéines chaperonnes (manuscrit en préparation). Les séquences ont été examinées par la méthode de la transformée de Fourier. Les résultats montrent une périodicité frappante dans la répartition des glycines, présentes aussi bien dans les prions que dans les chaperonnes hsp70, hsc70 ou SSA1. Les glycines sont très mobiles et leurs différentes conformations ont environ la même énergie ; il en

résulte qu'elles n'adoptent pas spontanément une structure secondaire bien définie.

Que se passe-t-il quand une molécule chaperonne incorrekement repliée catalyse le repliement d'une nouvelle protéine en cours de synthèse ? J'ai précédemment analysé ce phénomène en utilisant la théorie thermocinétique du repliement des protéines que j'avais développée [9]. Ce modèle propose que le repliement des protéines est gouverné par la vitesse d'interaction entre les acides aminés. L'analyse utilise le formalisme de la thermodynamique des phénomènes non réversibles proches de l'équilibre. La généralisation au repliement, catalysé par une molécule chaperonne, est immédiate. Il résulte de cette analyse que si la molécule chaperonne n'est pas repliée dans la bonne conformation, la molécule nouvellement synthétisée adoptera la mauvaise conformation [6].

Ce résultat (théorique) montre qu'une information structurale pourrait être transmise par une protéine à une autre protéine. Donc les protéines de type chaperonne pourraient transmettre une information. Ces protéines peuvent être considérées comme des organismes infectieux qui se répliquent à l'intérieur d'une cellule en utilisant les composants cellulaires pour propager leur information. En effet, chaque fois qu'une nouvelle protéine sera synthétisée, elle ne pourra se replier qu'avec une chaperonne ; si celle-ci est mal repliée la nouvelle protéine sera mal repliée. En conséquence, selon cette théorie, l'apparition d'une structure incorrecte peut être assimilée à une mutation structurale qui va se propager dans l'organisme. Il s'agit là d'un nouveau concept issu de considérations théoriques et qui demande bien sûr confirmation par des études expérimentales.

Au niveau des prions, elle implique que deux formes topologiquement différentes existent. Effectivement, Lopez *et al.* [10] ont montré que les prions synthétisés *in vitro* peuvent adopter deux structures différentes. Analysée en détail, on s'aperçoit que cette théorie explique de nombreuses observations concernant les maladies à prions. Selon Westaway *et al.* [1],

les maladies à prions tombent dans trois catégories à la fois : elles peuvent être d'apparition sporadique, familiale (génétique) ou d'origine infectieuse. J'ai réalisé une simulation en développant un modèle basé sur la théorie du repliement [6]. Cette simulation rend aisément compte des spécificités de la maladie. L'apparition sporadique est une caractéristique des maladies dégénératives à prions. Cette apparition est un phénomène aléatoire. Dans le modèle proposé, cette apparition au hasard est reliée à une grandeur physique probabiliste dépendant de la loi de Boltzman qui donne, dans ce cas, la probabilité pour un acide aminé, dans un contexte énergétique donné, de se trouver dans une conformation particulière. Ce type de valeur est donc essentiellement statistique. Cette grandeur qui définit une probabilité pour une séquence d'acides aminés d'être dans une structure secondaire définie varie en fonction de la nature des acides aminés impliqués. Cela explique qu'une mutation ponctuelle va changer cette probabilité et augmenter (peut-être aussi diminuer dans certains cas) la fréquence d'apparition de la mauvaise conformation. D'ailleurs, les mutations sur les acides aminés 108 et 189 de la protéine prion des souris *NZB* sont associées à un temps court d'incubation de la maladie [1]. Parallèlement, elles augmentent la probabilité de formation d'une structure secondaire d'un facteur 2 à 3 (manuscrit en préparation). Enfin, l'infectiosité découle immédiatement de l'analyse ci-dessus. La simulation montre, pour la forme sporadique, qu'après une longue période de latence la mauvaise conformation envahit la cellule. D'autre part, le temps moyen d'apparition est diminué d'un tiers pour une mutation qui multiplie par quatre la probabilité. En outre, la simulation montre que l'invasion est très rapide après une infection correspondant à une addition de prion (mauvaise conformation) [6].

Pour pouvoir se comporter comme dans la description faite ci-dessus la protéine (prion) doit présenter un certain nombre de propriétés singulières. En effet, si la protéine qui possède la mauvaise conformation est éliminée

par les protéases cellulaires, elle ne sera pas dangereuse ; mais on sait que les prions présentent une singulière résistance aux protéases [1]. Dans ces conditions, la protéine ne sera pas détruite et continuera à promouvoir le mauvais repliement. Pour être infectieuse pour un animal, il faut qu'elle entre dans les cellules de l'organisme. Ceci est un peu plus difficile à comprendre à l'heure actuelle. Il faut toutefois savoir que les prions sont des protéines vraisemblablement membranaires et qui pourraient se transloquer au travers de la membrane. La résistance aux protéases, donc aux protéases digestives, ferait le reste.

Un autre aspect des maladies à prions est bien décrit par ce modèle, c'est le fait que ce sont des maladies dégénératives du cerveau. En effet, selon notre modèle, l'invasion est essentiellement cellulaire et elle est particulièrement lente à ses débuts. Si une molécule chaperonne apparaissait dans une cellule qui se divise, elle serait rapidement diluée et éliminée. En conséquence, les tissus dont les cellules ne se divisent pas sont les cibles essentielles de ce type d'invasion.

Une conséquence inattendue de ce modèle est qu'il offre une possibilité de traitement de ce type de maladie. En effet, il suffit d'injecter la molécule correctement repliée pour ralentir sinon inverser le phénomène d'invasion.

Je me permets d'ajouter que la maladie d'Alzheimer présente de nombreuses caractéristiques des maladies à prions. Toutefois, ce n'est pas la protéine prion qui est en cause mais une autre protéine qui pourrait jouer un rôle homologue : le précurseur de la protéine β -amyloïde (manuscrit en préparation).

Conclusion. Les protéines de type chaperonne pourraient transmettre une information structurale et par là même se comporter comme des agents infectieux. Ce modèle offre un cadre conceptuel à l'invasion par des protéines et peut expliquer l'étiologie de certaines maladies dégénératives du cerveau. En outre, il suggère une voie de traitement pour ces maladies. Il s'agit toutefois d'une théorie qui devra être confrontée à l'expérience.

Elle suggère des expériences qui peuvent être rapidement réalisées. En termes biophysiques, le repliement de la protéine prion dénaturée doit dépendre de la présence de protéines déjà repliées et l'infectiosité dépendra de la protéine utilisée comme chaperonne. En termes plus biologiques, l'addition dans un système de traduction *in vitro* de la molécule prion infectieuse ou de la molécule cellulaire native doit conduire à des conformations et des propriétés biologiques différentes ■

Jean-Pierre Liautard

Inserm U. 65, laboratoire de biologie cellulaire, université de Montpellier II, CP 100, 34095 Montpellier Cedex, France.

RÉFÉRENCES

8. Prusiner SB, Groth DF, Bolton DC, Kent SB, Hood LE. Purification and structural studies of a major scrapie prion protein. *Cell* 1984 ; 38 : 127-34.

9. Liautard JP. (1990) Approche thermodynamique du repliement des protéines. *CR Acad Sci* 1990 ; 311 : 385-9.

10. Lopez C, Yost C, Prusiner S, Myers R, Lingappa V. Unusual topogenic sequence directs prion protein biogenesis. *Science* 1990 ; 248 : 226-9.

**AVIS AUX AUTEURS
DE TRAVAUX IMPORTANTS**

m/s propose aux auteurs de travaux importants, publiés dans des revues d'audience internationale et de premier niveau, de présenter leurs résultats sous forme de *brève*, de *nouvelle*, voire de *mini-synthèse*, au mieux publiés dans *médecine/sciences* parallèlement à l'article princeps.

LA RÉDACTION

Les manuscrits doivent être adressés à :
médecine/sciences, 6, rue Blanche,
92120 Montrouge, France.
Tél. : (1) 47.35.85.52
Fax : 46.57.10.09