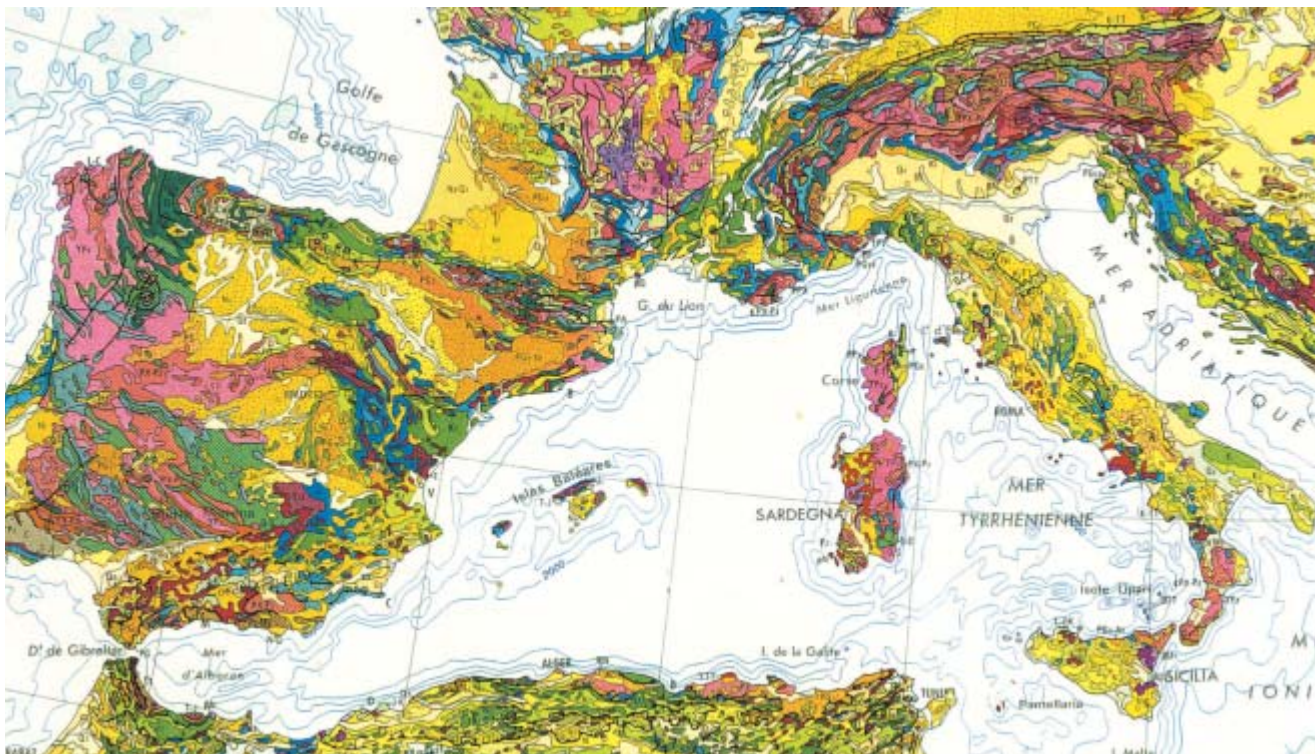




2. CETTE CARTE GÉOLOGIQUE permet de repérer les régions où apparaissent les roches de la vieille chaîne hercynienne. Le rose clair correspond à des granites et à des roches métamorphiques. C'est le cas en Corse, au Portugal et dans le Massif central. Les

sédiments tranquilles d'âge secondaire (en bleu et vert) et tertiaire (en jaune et brun) recouvrent ce vieux socle. Dans la chaîne des Alpes et des Pyrénées, la compression a souvent fait remonter ce vieux substratum.

immense dépression où il ne subsistait qu'un fond de mer très saumâtre...

Ses bordures correspondaient à des reliefs abrupts, où les rivières dévalaient les pentes en creusant des vallées encaissées. Cet événement résulte de soulèvements qui se sont produits entre le Maroc et la plaque ibérique, et qui ont coupé toute communication entre l'Atlantique et la Méditerranée. En conséquence, le niveau de la Méditerranée a baissé des valeurs indiquées précédemment, par évaporation.

Cet épisode ne dura pas plus de 300 000 ans. En effet, grâce au fonctionnement de failles dans la région de Gibraltar, la communication fut rétablie avec l'Atlantique. Les eaux de l'Atlantique réinvestirent la dépression associée à la Méditerranée, en noyant toutes les vallées profondes qui s'étaient creusées sur les bordures.

C'est au cours de cette période que la Corse a été la plus indépendante. C'était alors une gigantesque citadelle aux portes de l'Europe, bordée par des reliefs abrupts, avec des dénivellés atteignant 4 000 mètres au voisinage du mont Cinto.

L'insularisme de l'île corso-sarde a eu des effets sur son peuplement animal récent. Comme dans d'autres îles méditerranéennes, l'isolement a été à

l'origine de nanisme et de gigantisme (les éléphants nains de Crète et les rats géants de Gargano, en Italie du Sud). En Sardaigne, on a signalé un cerf nain et même des fragments d'homme préhistorique anormalement grand, mais qui semble culturellement peu évolué. En Corse, une espèce de lapin nain n'a pas disparu depuis longtemps.

L'insularisme de la Corse fut plusieurs fois rompu. On a retrouvé des fossiles d'origine africaine appartenant à des époques anciennes ; ils sont probablement arrivés grâce au contact qui a dû exister entre la Tunisie et le Sud de la Sardaigne. Des fossiles d'époques plus récentes correspondent à des formes européennes venues on ne sait comment.

Le futur de la Corse

L'état actuel de la Corse ne correspond qu'à un *statu quo* transitoire, comme chacun le sait. Dans quelques millions d'années, tout va encore changer, et les géologues peuvent faire quelques prévisions.

Comme la région de Nice et de Gènes est périodiquement ébranlée par des séismes correspondant à une compression Nord-Sud, il faut admettre que la Corse se déplace actuellement vers le

Nord. Grâce au récent réseau GPS de Grasse et de Corse, les géologues préciseront la vitesse de déplacement : il faudra attendre plusieurs années car le déplacement est probablement faible, peut être deux à trois millimètres par an.

Si cette vitesse se maintient, le Cap corse aura avancé de 60 kilomètres en 20 millions d'années. Il y a tout lieu de penser que la mer Ligure et le golfe de Gènes se seront alors peu à peu transformés en une petite chaîne de montagnes.

Ainsi, la Corse qui a quitté assez rapidement le continent il y a 20 millions d'années en ouvrant un océan devrait revenir doucement pour se reincorporer à la vieille Europe, si la convergence actuelle Afrique-Europe se maintient à la vitesse actuelle, ce qui n'est qu'une supposition. L'avenir est plus difficile à prédire que le passé.

Toutefois, dans cette hypothèse, pendant cette période, tout aura beaucoup changé aux alentours. La Méditerranée se sera une nouvelle fois asséchée et tous les sédiments déposés en Méditerranée finiront par être comprimés, plissés, et livrés à l'érosion dans l'amorce d'une nouvelle chaîne de montagnes.

Maurice MATTAUER est professeur *emeritus* de géologie à l'Université de Montpellier.



D'un prion à l'autre

RALPH ZAHN

Plus les prions de deux espèces se ressemblent plus leur transmission d'une espèce à l'autre est facile. Or les prions humains et bovins ont des structures quasi identiques. Heureusement, les charges électriques qu'ils portent en surface diffèrent, ce qui limite le passage de la vache à l'homme.

La «vache 133» fut le premier cas répertorié d'encéphalopathie spongiforme bovine, ou ESB. En 1984, elle avait été examinée par un vétérinaire, en raison d'un amaigrissement inexplicable et d'une déformation de la colonne vertébrale. Puis, apparurent des troubles de la coordination et des convulsions, avant que la vache ne meure en février 1985. L'année suivante, le Laboratoire central de médecine vétérinaire de Weybridge, en Angleterre, l'identifia comme ayant été victime d'une maladie bovine jusqu'alors inconnue, bientôt connue sous le nom de maladie de la vache folle.

Depuis lors, en Grande-Bretagne, plus de 180 000 vaches ont été contaminées par l'encéphalopathie spongiforme bovine, et abattues. Bien que l'épidémie ait commencé à décroître, on y dénombre encore plusieurs milliers de cas chaque année. En France, on dénombre, à ce jour, 340 cas.

La «crise de la vache folle» a, pour notre société, d'importantes conséquences économiques, mais également éthiques. Ainsi, elle a déjà coûté plusieurs milliards d'euros, notamment pour l'élimination des cadavres, la destruction des farines animales et la mise en œuvre des tests rapides de dépistage de la maladie. Elle a pourtant eu un effet positif : elle a déclenché une série de réflexions quant à nos pratiques d'élevage et d'alimentation du bétail, visant à éviter à l'avenir des crises de ce type.

Chez l'homme, une encéphalopathie spongiforme, une dégénérescence donnant au cerveau l'aspect d'une éponge, fut décrite pour la première fois en 1921. Le neurologue Alfons Maria Jakob, à Hambourg, décrit «des maladies étranges du système nerveux central avec des diagnostics inhabituels». Il pensa – à tort – qu'un cas décrit l'année précédente par le neurologue Hans Gerhard Creutzfeldt, à Breslau, appartenait à la même catégorie. C'est pourquoi cette pathologie incurable fut nommée dès 1922 maladie de Creutzfeldt-Jakob. Elle atteint essentiellement des personnes âgées de plus de 60 ans, qui décèdent en général au cours des six mois suivant l'apparition des symptômes.

1. LE «CORPS» DE LA PROTÉINE PrP BOVINE semble être entouré de coton ; on a superposé une vingtaine de photographies (des modélisations) instantanées de sa partie mobile constituée de 107 acides aminés (en couleur argentée). Le corps, constitué d'une chaîne repliée de 110 acides aminés, comprend des domaines en hélices (en vert), des domaines antiparallèles (en bleu) et des domaines qui semblent enroulés au hasard (en jaune).

R. Zahn, P. Güntert, K. Wüthrich



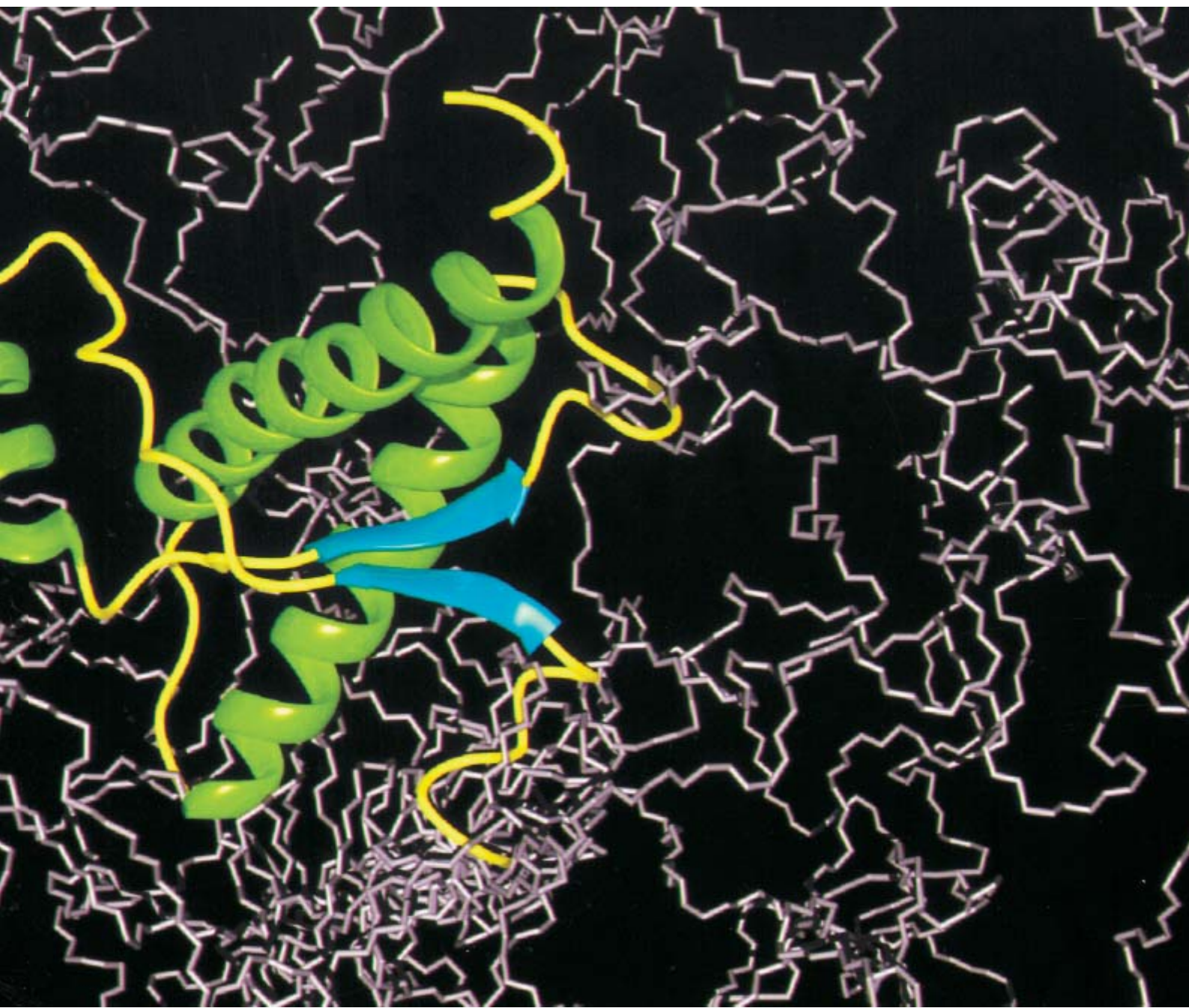
Il existe une forme familiale de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et une forme sporadique, qui se déclare sans antécédents et dont l'incidence dans le monde entier est d'environ un cas par million d'habitants et par an. Pour la France, cela représente moins d'une centaine de cas par an.

Lorsqu'en 1993 deux jeunes éleveurs britanniques furent atteints de maladie de Creutzfeldt-Jakob, on suspecta pour la première fois un lien avec l'encéphalopathie spongiforme bovine. À ce moment-là, plusieurs dizaines de milliers de bovins contaminés étaient déjà entrés dans la chaîne alimentaire humaine. L'agent de l'encépha-

lopathie spongiforme bovine était-il transmissible à l'homme? Était-il capable de passer la barrière d'espèce? D'autres personnes relativement jeunes contractèrent la maladie de Creutzfeldt-Jakob et, en 1996, on décrivit une nouvelle forme de cette maladie. Contrairement à la forme classique, le nouveau «variant» de la maladie de Creutzfeldt-Jakob commençait par des symptômes psychiques et non par des troubles moteurs. Par ailleurs, l'âge moyen des malades était de 27 ans, ce qui est notablement inférieur à l'âge moyen d'apparition des formes classiques. La première victime du nouveau variant

fut le Britannique Stephen Churchill, qui mourut à l'âge de 18 ans. Jusqu'en avril 2001, plus de 100 personnes développèrent la maladie ou décédèrent. Selon une communication de la Commission européenne, il y eut 97 cas en Grande-Bretagne, 3 en France et 1 en Irlande.

Dès le XVIII^e siècle, une dégénérescence spongiforme du cerveau sévissait chez les animaux domestiques : la scrapie ou tremblante du mouton, car les animaux atteints marchaient comme s'ils tremblaient. On émit alors l'hypothèse que les cadavres de moutons atteints de tremblante et qui avaient été transformés en farines



animales avaient transmis l'encéphalopathie aux bovins (toutefois, cette hypothèse n'a pas été formellement démontrée).

Dès 1967, Tikvah Alper, de l'Hôpital Hammersmith de Londres, avait découvert que des extraits cérébraux de moutons malades restent infectieux même après avoir été traités par des rayons ionisants de faible longueur d'onde. La dose utilisée aurait normalement dû détruire tout matériel génétique constitué d'acides nucléiques, ou du moins l'endommager. Cet échec était très étonnant, car, d'après les connaissances de l'époque, tous les agents infectieux étaient censés contenir du matériel génétique composé d'acides nucléiques. John Griffith, à Londres, proposa alors une hypothèse quasi hérétique : l'agent responsable de la tremblante serait constitué en partie, voire en totalité, de protéines. Par la suite, des expériences similaires, réalisées avec des extraits cérébraux de personnes décédées de la forme classique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, semblèrent confirmer l'hypothèse. Toutefois, la plupart des spécialistes pensaient qu'il s'agissait plutôt d'une espèce particulière de virus.

Ce fut Stanley Prusiner et ses collègues de l'Université de Californie, à

San Francisco, qui précisèrent la nature biochimique de l'agent de la tremblante du mouton. Au début des années 1980, ils montrèrent que «l'agent infectieux» est constitué de protéines et de quelques sucres. S. Prusiner donna à l'agent infectieux le nom de protéine prion.

Pour devenir infectieuse, la concentration en protéines prions doit atteindre environ 100 000 molécules. Avec des méthodes extrêmement sensibles, Detlev Riesner et ses collègues de l'Université de Düsseldorf n'ont mis en évidence aucun matériel génétique. D'après leurs essais, on peut exclure qu'il n'y a, parmi les 100 000 molécules d'une protéine prion, pas plus d'une molécule d'acide nucléique de plus de 80 nucléotides. Un fragment aussi court ne pourrait pas coder une protéine. À titre de comparaison, les plus petits virus contiennent plusieurs milliers de nucléotides.

Dès lors, comment les prions se multiplient-ils, sans informations génétiques classiques ? Il ne faisait aucun doute qu'ils se reproduisent, puisqu'après une injection intracérébrale de prions de la tremblante à des hamsters de laboratoire, la quantité détectée dans le cerveau des animaux qui deviennent malades est notablement supérieure à la quantité injectée. En

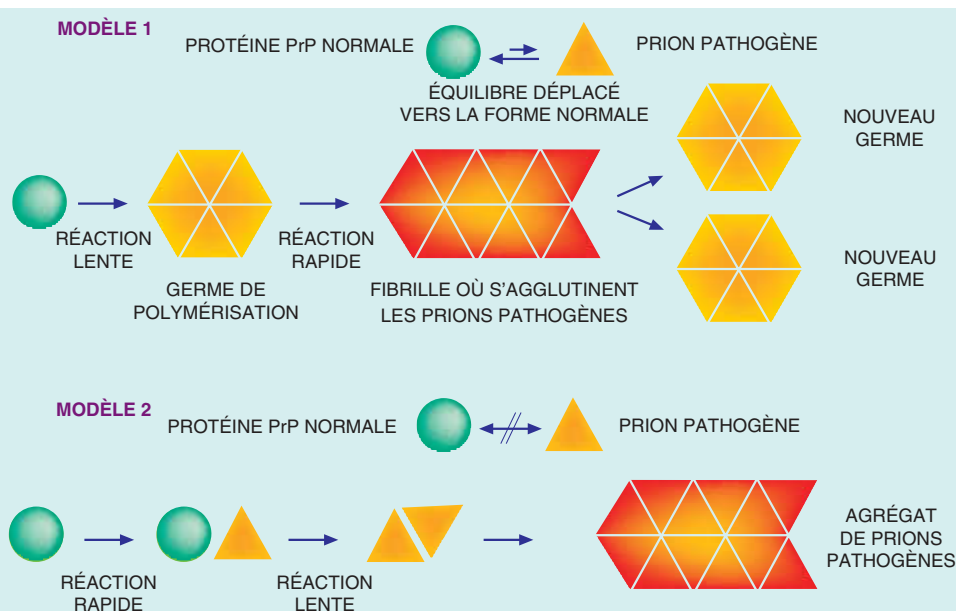
1985, Charles Weissmann, à Londres, découvrit que les hamsters contaminés, mais également leurs congénères sains, produisent leur propre protéine normale. Alors, on distingua deux formes : la forme cellulaire normale, PrP^C, et la forme pathogène, infectieuse, PrP^{Sc}, C pour cellule et Sc initialement pour scrapie, mais ensuite pour toutes les maladies à prions. Quelles sont les différences entre les deux formes ? En ce qui concerne la composition, aucune. En revanche, l'arrangement géométrique est spécifique de l'une ou de l'autre des deux formes.

Alors que la protéine PrP «saine», inoffensive, se dissout dans l'eau, les prions «pathogènes» s'agglomèrent en filaments. Dans le cerveau des patients atteints de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou d'animaux contaminés par des maladies à prions, ces filaments forment de véritables grumeaux. De surcroît, contrairement aux protéines PrP normales, les prions pathogènes sont extrêmement résistants aux enzymes qui découpent les protéines, les protéases. Cela signifie qu'une fois formées, les plaques amyloïdes ne peuvent pratiquement plus être éliminées du cerveau, et que les prions infectieux ingérés avec les aliments ne sont pas découpés dans le tube digestif en petits fragments inoffensifs.

Une troisième propriété est encore plus grave : pour réduire de 30 pour cent le pouvoir infectieux d'extraits de bovins, on doit les chauffer pendant 20 minutes à 133 °C, sous une pression égale à trois fois la pression atmosphérique. Le premier cas d'encéphalopathie spongiforme bovine est vraisemblablement apparu parce que ces conditions n'ont pas été respectées.

De la protéine inoffensive au prion pathogène

Un prion pathogène apparaît lorsqu'une protéine PrP normale prend une conformation anormale. Cela se produit parfois de façon spontanée en raison d'une anomalie de repliement de la protéine naturelle, mais la probabilité augmente quand le gène codant la protéine PrP normale porte une mutation telle que la protéine adopte préférentiellement la conformation anormale. Comme le proposait S. Prusiner en 1987, un prion devenu pathogène pourrait obliger des protéines PrP normales à changer de



2. DEUX MODÈLES de transformation de la protéine PrP normale en prion pathogène ont été proposés. Dans le modèle de la formation de germes (*modèle 1*), il règne un équilibre thermodynamique entre la protéine PrP normale et le prion pathogène, dont la structure spatiale a été modifiée : l'équilibre est normalement déplacé du côté de la forme inoffensive. Lorsque des molécules pathogènes s'agglutinent pour constituer un germe de polymérisation, il se forme des amas, ou «fibrilles». Parfois, ces amas se rompent et forment de nouveaux germes, de sorte que la quantité de prions pathogènes augmente. Dans le second modèle, une molécule pathogène aurait un effet «contaminateur», imposant sa conformation anormale à toute la protéine PrP normale avec laquelle elle serait en contact. Des fibrilles commenceraient à se former quand les molécules pathogènes seraient assez nombreuses.

forme et à adopter la conformation pathogène : ce serait un moyen d'assurer sa multiplication. Cela expliquerait pourquoi les maladies à prions sont transmissibles, pour autant que les prions ingérés avec les aliments parviennent au cerveau.

Selon le modèle de S. Prusiner, une protéine PrP normale et un prion pathogène s'assembleraient pour former un hybride et se sépareraient lorsque la conformation anormale serait transmise. À chaque nouveau cycle, les molécules infectieuses devraient doubler, mais ce n'est que lorsque leur concentration est suffisante qu'elles s'assembleraient en longues chaînes, c'est-à-dire en fibrilles amyloïdes (voir la figure 2).

Peter Lansbury et ses collègues de la faculté de médecine, de l'Université Harvard, à Cambridge, ont proposé un autre modèle, dit de la formation de germes. Les deux formes de protéines seraient en équilibre thermodynamique, passant d'une forme à l'autre ; dans le cas normal, l'équilibre serait déplacé vers la forme «saine» qui prédominerait. C'est seulement lorsque plusieurs molécules anormales parviendraient à constituer un germe de polymérisation, qu'elles formeraient alors un piège à prions pathogènes, déplaçant l'équilibre. Parfois, les amas en croissance se rompent et forment de nouveaux germes de polymérisation, assurant une multiplication rapide des germes.

L'équipe de Manfred Eigen, à l'Institut Max Planck de chimie-physique et biologie, à Göttingen a analysé en détail la cinétique de ces modèles (voir *L'énigme des prions*, page 86 à 91). Toutefois, personne n'a encore réussi à reproduire le modèle sur de véritables molécules : on ignore encore comment produire, par génie génétique, un prion qui adopterait d'emblée la conformation anormale.

D'après des expériences réalisées par l'équipe de S. Prusiner sur des souris transgéniques, un facteur complémentaire – un cofacteur – semble nécessaire au changement de conformation. Ces facteurs pourraient être des protéines chaperonnes, qui, naturellement, aident les protéines à se replier correctement. Elles participeraient au dépliement des protéines mal conformées, mais les protéines dépliées, échappant à la vigilance de leurs protéines chaperonnes, adopteraient la conformation pathogène au lieu de la conformation normale.

Ensuite, la conformation anormale étant très stable, les prions pathogènes échapperaient à tout traitement correcteur. Ainsi, contrairement à leur mission, les protéines chaperonnes favoriseraient la conformation pathogène en abaissant la barrière énergétique qui doit être franchie lors de la transformation d'une forme repliée en une autre.

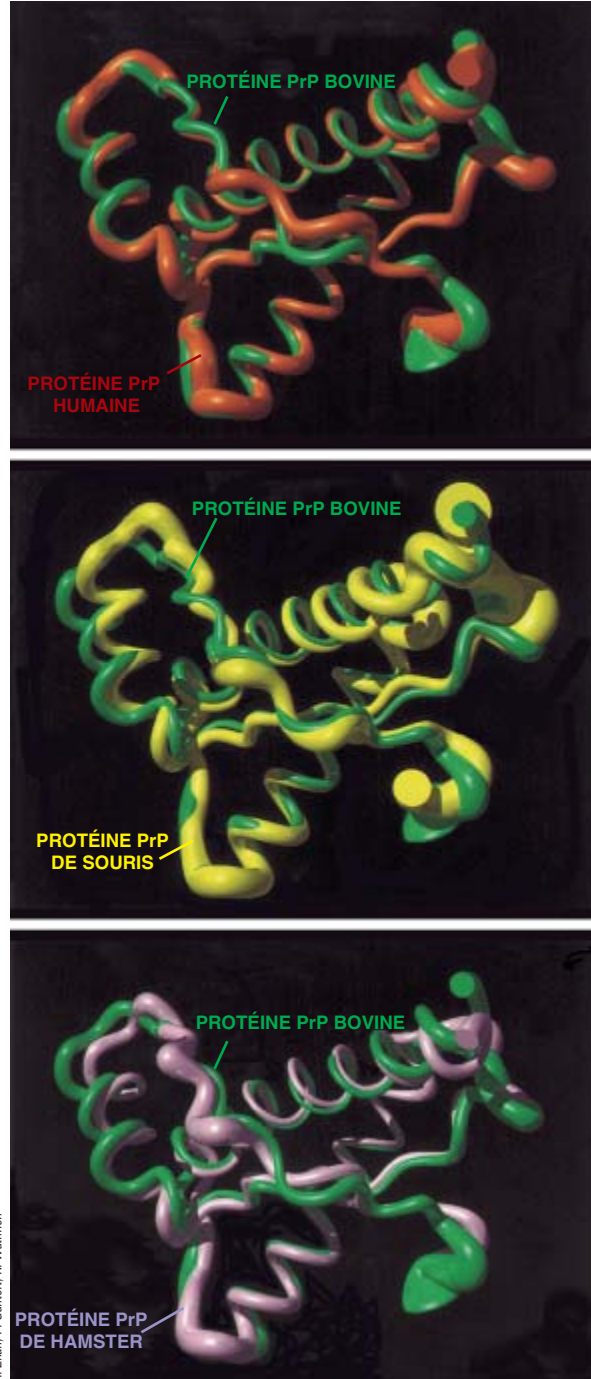
Une protéine à queue mobile

Les détails de la transformation d'une protéine PrP cellulaire inoffensive en un prion infectieux restent encore mystérieux. Pour les préciser, on doit d'abord déterminer la conformation spatiale des deux formes de protéines. On pourrait alors étudier pourquoi et comment la protéine PrP normale se convertit en prion pathogène.

Depuis 1996, nous étudions la structure de ces protéines. Nous travaillons sur une protéine produite par des bactéries modifiées qui absorbent du carbone 13 et de l'azote 15. Ces isotopes nous permettent de déterminer la structure spatiale de cette protéine par spectroscopie par résonance magnétique nucléaire, ou RMN. Connaissant la structure d'une protéine, on en déduit son mécanisme de repliement et ses interactions avec d'autres protéines.

En collaboration avec Francisco Lopez Garcia et Kurt Wüthrich, nous avons récemment élucidé la structure tridimensionnelle des protéines PrP «saines» d'origines bovine et humaine (voir la figure 3). Les deux protéines ont une longue terminaison mobile – une queue –, attachée à un «corps», plutôt sphérique, comprenant trois segments enroulés en hélices alpha et un élément en forme de tôle ondulée (les feuillettes bêta).

Nous avons également découvert les mouvements de la queue, très mobile, de la protéine (voir la figure 1). Les protéines ont rarement de telles terminaisons dépourvues de structure fixe, et cette particularité pourrait jouer un rôle – que nous ignorons encore – dans la fonction normale de la protéine PrP. Nous n'avons pas encore identifié le rôle de la protéine normale, car, chez la souris, l'élimination totale du gène qui la code n'a aucune conséquence : les souris se développent normalement. Quoi qu'il en soit, nous savons que cette protéine est surtout



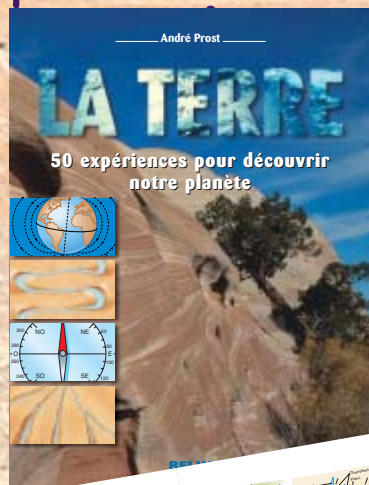
3. LA COMPARAISON DES PROTÉINES PrP de différentes espèces animales révèle les différences et les ressemblances. La protéine PrP bovine (en vert) a une silhouette plus proche de celle de la protéine PrP humaine (en rouge) que de celle de la protéine PrP de la souris (en jaune) ou du hamster (en violet). Les molécules ont été représentées sans leur région mobile. La grande similarité des protéines humaine et bovine aurait favorisé la transmission de l'encéphalopathie spongiforme bovine à l'homme.

présente dans le système nerveux, et qu'elle se fixe sur la surface externe des neurones au moyen d'un sucre, lié à l'acide aminé placé en fin de chaîne, à la position 230.

La protéine participe peut-être à la transmission des signaux entre neurones voisins, car elle est présente sur les synapses, les zones de contact entre neurones. Peut-être intervient-elle

LA TERRE

50 expériences pour découvrir



Comment naissent les dunes ?
Comment une rivière creuse-t-elle une vallée ?
Comment se forment les grottes ?
Pourquoi les pierres éclatent-elles sous le froid ?
Ce livre propose une série d'expériences pour comprendre comment le vent, la pluie, la glace, les cours d'eau modèlent le visage de la Terre.

ANDRÉ PROST est géologue, ancien enseignant à l'université d'Orléans et à Paris VI, et ingénieur au Bureau des Recherches Géologiques et Minières à Orléans.

Code 002401-100 F-128 pages

Voir bon de commande page 98

BELIN • POUR LA SCIENCE

dans le transport des ions cuivre à travers la membrane, car la partie mobile de la protéine présente une forte affinité pour ces ions, importants pour le fonctionnement de certaines enzymes qui protègent les cellules contre le stress oxydatif.

Séquences superflues, séquences clés

Malheureusement, on ne peut pas encore analyser le prion pathogène, car les fibrilles ont tendance à s'agréger, ce qui interdit leur analyse aux rayons X ou par spectroscopie par résonance magnétique nucléaire, laquelle n'est pas utilisable pour les grosses protéines en solution, qui, de surcroît, sont insolubles. L'équipe de C. Weissmann a réussi à repérer les zones de la protéine PrP normale qui ne sont pas indispensables à la conversion en prion pathogène. Ils ont produit des souris chez qui certaines séquences du gène codant la protéine PrP avaient été éliminées. La délétion d'un long fragment constitué des acides aminés 23 à 88 de la queue flexible n'avait aucune conséquence : les animaux pouvaient toujours être infectés par le prion.

En revanche, quand la protéine était raccourcie encore davantage, les souris devenaient résistantes, comme si elles ne synthétisaient plus du tout de protéine PrP normale. Dès 1993, l'équipe de S. Prusiner avait montré que de longues séquences de la protéine PrP normale adoptent une structure en feuillets bêta, lors de la conversion en prion pathogène. Il s'agit notamment de la séquence des acides aminés 90 à 120 de la terminaison libre, qui, une fois repliée en feuillets bêta, résiste aux enzymes protéolytiques. Outre les questions que posent encore la structure de la protéine PrP normale et celle du prion pathogène, reste une autre question ouverte : comment un prion d'une espèce peut-il se transmettre à une autre espèce et devenir pathogène ?

Pour comprendre comment les barrières d'espèces peuvent être franchies, les biologistes ont d'abord injecté des prions directement dans le cerveau de différents animaux de laboratoire. Ainsi, des hamsters ont reçu des prions extraits de cervelles de souris contaminées ; ils sont devenus malades après une durée d'incubation d'environ 380 jours. La durée d'incubation pour des souris à qui l'on aurait injecté les mêmes prions aurait été trois fois

plus courte. La durée d'incubation pour une transmission de prions de hamster à d'autres hamsters n'est que de 60 jours, et les souris résistent aux prions de hamster. Ainsi, l'efficacité de la barrière d'espèce dépend à la fois de l'espèce réceptrice et de l'origine des prions. Elle pourrait être franchie quand les prions transmis et ceux de l'espèce réceptrice interagissent.

Nous nous sommes demandé dans quelle mesure la structure des protéines PrP normales participe à l'efficacité de la barrière d'espèce. Nous avons comparé des structures modélisées des protéines PrP de la souris, du hamster, de la vache et de l'homme. Nous avons ensuite montré que les protéines PrP normales de la souris, du hamster et de la vache présentent, localement, des différences. Cela expliquerait pourquoi on peut transmettre expérimentalement l'encéphalopathie spongiforme bovine à la souris et au hamster, et confirmerait qu'il existe tout de même une barrière d'espèce plus ou moins élevée. Les protéines de la vache et de l'homme ont une ossature presque identique. Pour autant, cela signifie-t-il qu'il n'y a pas de barrière d'espèce pour la transmission du prion bovin à l'homme ?

L'évaluation des risques

Une protéine n'a pas seulement un «squelette», elle a aussi une «musculature» : les résidus d'acides aminés. C'est pourquoi nous avons simulé sur ordinateur les surfaces – les rondeurs – des protéines PrP normales humaine et bovine. Nous avons fait apparaître les charges électrostatiques de surface (voir la figure 4). Les deux protéines ont des ossatures semblables (seuls huit acides aminés diffèrent), mais les répartitions des charges présentent 21 différences. Ainsi, la protéine PrP bovine normale porte en un site une charge négative, absente dans la version humaine. Inversement, la molécule humaine porte plusieurs charges négatives absentes de la protéine bovine. Ces différences de charges électriques de surface expliquent vraisemblablement – du moins en partie – la barrière d'espèce qui protège l'homme de l'encéphalopathie spongiforme bovine.

Malheureusement, on ne sait pas préciser davantage les risques encourus, et les estimations de l'ampleur de l'épidémie due au nouveau variant