

● PROTÉINE PrP NORMALE
 □ PRION PATHOGÈNE
 ■ EXTRÉMITÉ INFECTIEUSE

NOMBRE
D'EXTRÉMITÉS
INFECTIEUSES

2

4

8

16

M. Egan

2. LES PRIONS pathogènes se multiplient en deux grandes étapes : une phase de croissance et une phase de division. Quand des protéines PrP normales se fixent aux extrémités d'un prion pathogène, elles adoptent la conformation anormale des prions infectieux. Progressivement, par addition de molécules saines à la chaîne infectieuse, cette dernière s'allonge. Au cours de la seconde phase, les chaînes en croissance se scindent en deux (de sorte que leur longueur moyenne reste constante au cours du temps). Alors que l'allongement des chaînes n'augmente pas le nombre de prions infectieux, leur rupture aboutit à une multiplication exponentielle. En réalité, le mécanisme de multiplication est moins régulier que sur le schéma.

pathogène se fixe sur une protéine PrP normale, elle contraint cette dernière à changer de forme et à adopter la forme pathogène. L'agent infectieux catalyserait la conversion de la forme inoffensive en forme nocive et, de proche en proche, assurerait sa propre multiplication.

Selon Peter Lansbury, à Boston, le prion pathogène se multiplierait par un mécanisme proche d'une polymérisation. Dans ce type de réaction, on synthétise un polymère, tel le polyéthylène, par « collage » linéaire d'un grand nombre de sous-unités identiques : ici, une chaîne linéaire de prion pathogène serait obtenue en raboutant des protéines PrP normales qui, une fois assemblées, deviendraient pathogènes. De surcroît, une chaîne ne deviendrait dangereuse, qu'après avoir atteint une taille critique (la chaîne forme alors ce que l'on nomme un germe), au-delà de laquelle, l'addition de nouvelles unités est plus rapide que l'élimination, par des enzymes, de sous-unités déjà fixées. Ces hypothèses semblaient cohérentes avec les observations que l'on fait sur les personnes décédées de la maladie de Creutzfeldt-Jakob : en général, le prion pathogène est présent dans le cerveau des victimes, sous forme de bâtonnets, et « l'unité infectieuse » comporte un

grand nombre de sous-unités de la protéine PrP normale.

En 1996, j'ai étudié la cinétique des réactions chimiques en cause dans cette maladie. J'ai montré que pour que les résultats soient cohérents avec les faits, plusieurs sous-unités doivent interagir. Plusieurs enzymes « allostériques » contrôlent leur activité en adoptant leur forme active seulement après intervention d'une molécule dite effectrice. Grâce à cet effet coopératif, qui impose le changement de structure, on détermine un nombre minimal de prions nécessaires à l'apparition de la maladie.

En fait, le mécanisme de formation de germes de P. Lansbury comprend, lui aussi, une sorte d'interaction coopérative entre les éléments constitutifs de la chaîne du prion pathogène. Un seul composant de cette chaîne est incapable de déclencher les modifications de structure qui rendent le prion pathogène ; pour que la transformation ait lieu, un nombre de sous-unités au moins égal à celui que comporte le germe critique doit coopérer. C'est seulement alors que la vitesse de synthèse de la chaîne devient supérieure à celle de sa dégradation.

Toutefois, bien que la chaîne puisse croître par autocatalyse après avoir atteint la taille du germe critique, on ne constate pas l'accélération expo-

nentielle caractéristique des réactions autocatalytiques. Cela suppose qu'après la transformation, le catalyseur initial, tout comme le produit de la réaction, restent disponibles pour de nouveaux cycles d'autocatalyse, de sorte que le nombre d'éléments autocatalytiques double à chaque cycle de réaction. Pourtant, ce n'est pas ce qui se produit au cours d'une polymérisation, où seule l'extrémité des chaînes présente une activité catalytique constante.

À nouveau, cette difficulté a trouvé une solution : le mécanisme de polymérisation produit lui aussi une croissance exponentielle lorsque les chaînes en cours de construction sont dégradées en continu, libérant en permanence de nouveaux catalyseurs. Martin Nowak, à l'Université de Princeton, a élaboré un modèle, que Joanna Masel, de l'Université d'Oxford, a appliqué à l'évolution des maladies à prions.

Un modèle de la multiplication des prions

Dans ce modèle, M. Nowak a tout d'abord posé les équations du bilan de la croissance, de la rupture des protéines et de leur dégradation. La croissance correspond à une expression de l'allongement de la chaîne. L'action conjointe de l'allongement et de la rupture des chaînes aboutit à l'augmentation exponentielle du nombre d'extrémités de chaînes douées de pouvoir catalytique. La dégradation à laquelle sont soumis les polymères limite la durée de vie des germes infectieux.

La vitesse d'allongement dépend de trois mécanismes : la fixation d'une protéine normale à l'une des extrémités du prion pathogène (limitée par la fréquence de rencontre des partenaires de la réaction) ; le détachement d'une unité saine dont la structure n'a pas encore été transformée ; la conversion de la protéine saine en une protéine pathogène par transformation de sa structure (elle est alors intégrée dans la protéine et assure l'elongation de la chaîne).

Les vitesses de ces trois mécanismes peuvent être regroupées en une seule équation mathématique. Au lieu de poser une équation pour le bilan de chacun des prions pathogènes pris séparément, M. Nowak a utilisé deux termes dont l'un com-