

La structure de la protéine prion et la relation avec son infectiosité

Madly Brigitte, Fabrice Chrétien

► Les dépôts de protéines amyloïdes sont le substratum anatomique de nombreuses affections notamment du système nerveux central (maladie d'Alzheimer, angiopathies amyloïdes cérébrales, maladies à prions). Ces dépôts résultent de l'accumulation dans le milieu extracellulaire de protéines normalement solubles sous la forme de précipités insolubles, résistants aux enzymes protéolytiques. En histologie, ces dépôts ont un aspect éosinophile homogène après coloration par l'hématéine-éosine et des propriétés tinctoriales particulières permettant de les reconnaître aisément (affinité pour le rouge Congo, biréfringence en lumière polarisée, métachromasie après coloration au violet de Paris ou à la thioflavine T) [1]. En microscopie électronique, ces dépôts présentent un aspect microfibrillaire.

Dans les encéphalopathies spongiformes humaines (maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique, familiale ou iatrogène, syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker, Kuru et insomnies fatales familiales et sporadiques) et animales, la protéine prion s'accumule pour former des dépôts amyloïdes et est responsable de la transmissibilité potentielle de ces affections (Figure 1). Il existe deux isoformes distinctes de cette protéine prion (PrP), l'une normale (PrP^C), retrouvée dans la membrane neuronale, et l'autre anormale (PrP^{Sc}), s'agrégeant en structures amyloïdes [2]. Ces deux isoformes ont la même séquence en acides aminés, seule leur conformation dans l'espace varie. Très rarement, la protéine prion cellu-

laire normale change de conformation, aboutissant à la genèse d'un variant conformationnel pouvant se lier et convertir en cascade la protéine prion normale en variant anormal [3]. Ces protéines prions anormales s'agrègent entre elles dans le milieu extracellulaire [3], ce qui aboutit à la mort neuronale par un mécanisme apoptotique [4].

Structure moléculaire des agrégats amyloïdes

Les amas amyloïdes sont composés de fibrilles ou microcristaux visibles en microscopie électronique. Ces fibrilles sont composées de feuillettes β constituées de brins polypeptidiques perpendiculaires à l'axe de la fibrille. Récemment, Nelson *et al.* [5] ont montré que ces brins sont organisés en doublets formés de segments parallèles disposés en regard. Les faces internes de ces doublets sont en étroit contact, à tel point que les molécules d'eau en sont exclues. À la face externe, les doublets de brins sont plus distants les uns des autres. Ces régions entre les feuillettes, étant hydratées, fonctionnent comme des zones de contact, permettant la formation d'agrégats (Figure 2). Cet arrangement est non seulement observé pour la protéine prion mais aussi pour de nombreux autres types protéiques.

Genèse des agrégats amyloïdes

Krishnan et Lindquist [6] ont montré, dans un modèle de levure, qu'il existait deux séquences, longues de 15 acides

M. Brigitte : Inserm E0011, Faculté de Médecine de Créteil, Université Paris 12, 8, avenue du Général Sarrail, 94010 Créteil Cedex, France. F. Chrétien : Inserm E0011, Faculté de Médecine de Créteil, Université Paris 12, 8, avenue du Général Sarrail, 94010 Créteil Cedex, France. Département de Pathologie, Hôpital Henri Mondor, 51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil Cedex, France.
fabrice.chretien@hmn.aphp.fr

aminés, situées aux extrémités de la protéine prion, formant des interactions moléculaires clés dans la formation d'amyloïde. La première étape de l'agrégation protéique est une désorganisation de ces séquences avec formation d'une structure protéique intermédiaire effondrée (*collapsed*). L'appariement de

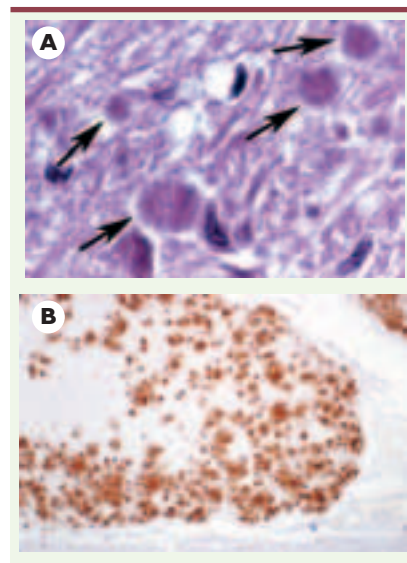


Figure 1. Aspect histologique des dépôts de protéine prion. **A.** Quatre plaques amyloïdes (flèches) observées dans le cerveau d'un patient décédé d'un syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker (coloration hématéine-éosine, x400). **B.** Immunomarquages anti-PrP d'innombrables agrégats de protéine prion observés dans le cadre d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob familiale (x100) (clichés dus à l'amabilité du Pr Françoise Gray, Hôpital Lariboisière, Paris, France).



ces séquences terminales (N ou C) entre elles aboutit à la formation d'un noyau de nucléation précédant la formation des fibrilles.

Existe-t-il différentes souches de prions ?

Krishnan et Lindquist [6], dans le même article, ont montré que des variations de la longueur du noyau de nucléation et de

la nature des interfaces intermoléculaires à ce niveau sont le substratum des différentes « souches » de prions responsables de différents phénotypes *in vivo*.

Quelles sont les relations entre la structure de la protéine prion et son infectiosité ?

Dans le même numéro de *Nature*, Ritter *et al.* [7] ont étudié l'infectiosité de la

protéine prion issue du champignon filamentueux *Podospora anserina*. Ces auteurs ont identifié quatre régions polypeptidiques capables de former des feuillettes β dans cette protéine. Des expériences de mutagenèse de ces séquences ont prouvé que seules les régions susceptibles de former des feuillettes β , lors de changements conformationnels, étaient responsables de l'apparition d'agrégats protéiques et étaient donc le support de l'infectiosité de la protéine. ♦

Correlation between structural element and infectivity of prion protein

RÉFÉRENCES

1. Ironside JW, Frosch MP, Ghetti B. Human prion diseases. In : Gray F, ed. *Basic neuropathology*, 4th ed. Philadelphia : Butterworth-Heinemann, 2003.
2. Prusiner SB. Prion diseases and the BSE crisis. *Science* 1997 ; 278 : 245-51.
3. Bousset L, Melki R, Protéines prion : propriétés de repliement et d'agrégation. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 634-40.
4. Gray F, Chretien F, Adle-Biassette H, *et al.* Neuronal apoptosis in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999 ; 58 : 321-8.
5. Nelson R, Sawaya MR, Balbirnie M, *et al.* Structure of the cross-beta spine of amyloid-like fibrils. *Nature* 2005 ; 435 : 773-8.
6. Krishnan R, Lindquist SL. Structural insights into a yeast prion illuminate nucleation and strain diversity. *Nature* 2005 ; 435 : 765-72.
7. Ritter C, Maddelein ML, Siemer AB, *et al.* Correlation of structural element and infectivity of the HET-s prion. *Nature* 2005 ; 435 : 844-8.

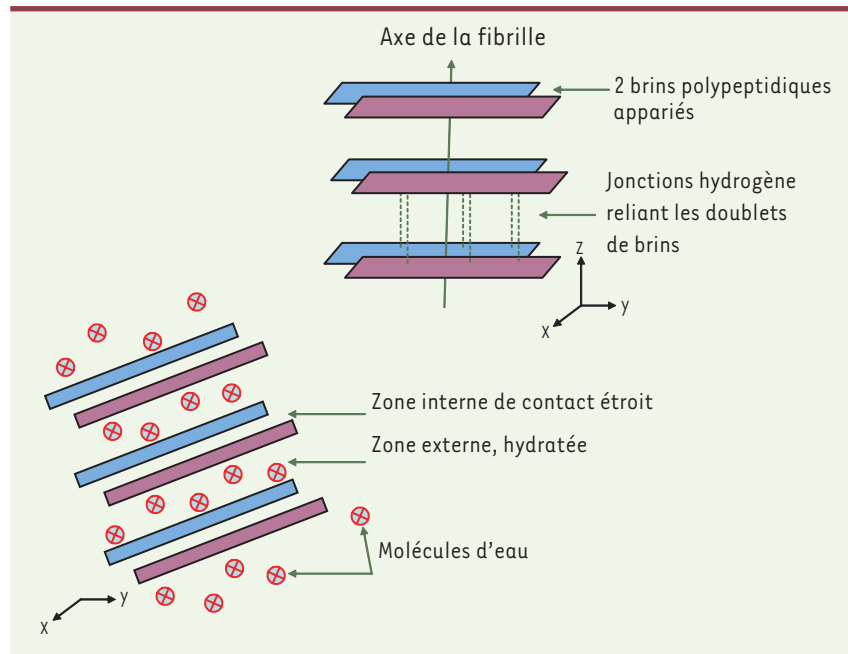



Figure 2. Organisation tridimensionnelle des fibrilles amyloïdes (d'après [7]).



tarifs d'abonnement M/S - 2005

Abonnez-vous à Médecine/Sciences

> 1985-2005, depuis 20 ans, grâce à m/s, vous vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 814 dans ce numéro de m/s

