

Summary

How can information sciences allow us to follow evolution and convergence of prion concept and non mendelian heredity in the literature?

Scientific publications are a source of information on new scientific facts and emerging concepts, but can their treatment be automated in order to observe the development of a scientific activity? In order to answer this question, we carried out a study on a corpus of texts dealing with the hypothesis of non mendelian heredity and its convergence with the prion concept developed by S.B. Prusiner. The corpus covered a period of 45 years and was exploited using word extraction software in order to detect changes in scientific subject matter over time. The method used for lexicon construction and up date is presented and the conditions for using text analysis techniques as an aid for observing science in action are considered. Three conditions are of particular importance: (a) the combined use of review articles and citations data to build the publication database for lexicon construction; (b) an understanding of science as a network of interacting research specialties, each with their own conceptual, methodological and technical frameworks; (c) the need to detect the vocabulary which these different specialties share in common, and which define the areas of overlap between their respective research programs. It should be possible to generalize this method as this paper shows that scientific publications are a rich source material for building lexicons needed for precise bibliographic recall and improving « science watch » strategies.

ADRESSES

M.T. Maunoury: *chargée d'études bibliométriques au Cnrs*. Cnrs UMR 1599, Génétique oncologique, Institut Gustave-Roussy, 39, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex, France. A.M. De Recondo: *directeur de recherche émérite au Cnrs*. Cnrs UPR 9044, Génétique moléculaire et intégration des fonctions cellulaires, BP 8, 94801 Villejuif Cedex, France. W.A. Turner: *ingénieur de recherche au Cnrs, Action socioéconomique de la communication interactive*. Cnrs, UPR 3251, LIMSI, BP 133, 91403 Orsay Cedex, France.

Observer la science en action

Ou, comment les sciences de l'information permettent de suivre l'évolution et la convergence des concepts de prion et d'hérédité non mendélienne dans la littérature

Marie-Thérèse Maunoury,
Anne-Marie De Recondo, William A. Turner

Peut-on exploiter les publications pour suivre le développement d'une activité scientifique? Chaque mois, chaque semaine, de nouveaux articles présentent un nombre croissant d'observations, apportent de nouvelles synthèses, citant les publications qui jalonnent les découvertes, se référant (plus ou moins explicitement) à des écoles de pensées. Mais comment systématiser l'étude de ces publications et de leurs citations pour en faire un outil d'observation des champs scientifiques en émergence?

Le problème est double. D'une part, il s'agit de mettre en place une indexation qui permette de suivre, au fur et à mesure de leur apparition, les données expérimentales et/ou conceptuelles qu'apporte le flux constant de nouvelles publications. D'autre part, des analyses lexicales, doivent tenir

compte de la spécificité des écoles de pensées, les mots prenant leur signification dans des contextes d'usages. Comme le montre Pierre Thuriaux dans son introduction à une monographie consacrée au terme « Suppression » [1]: « *les connotations s'amplifient et/ou prennent des orientations nouvelles* » avec la progression de la science. Observer la science en action suppose une capacité à suivre ce double mouvement du langage qui signe l'approfondissement et l'élargissement des problèmes abordés dans un domaine de recherche.

Cet article présente la mise en œuvre (originale) d'outils développés en vue d'automatiser l'étude des dynamiques lexicales à partir des publications scientifiques. Le sujet traite du concept prion et de l'hypothèse d'hérédité non mendélienne, de leur développement respectif puis de leur rapprochement dans la littérature.

Le cadre historique

Dès 1936 et 1938, deux vétérinaires français, Cuille et Chelle, établissent que la tremblante du mouton ou scrapie est causée par un agent infectieux non conventionnel, transmissible expérimentalement [2, 3]. Cet agent est particulièrement résistant aux procédés courants de stérilisation et il est impossible à détecter avant les symptômes cliniques, la maladie pouvant présenter des périodes d'incubation de plusieurs années.

En 1959, un vétérinaire américain, Hadlow, est frappé par les similitudes cliniques et anatomopathologiques entre la scrapie et le kuru, atteinte fatale du système nerveux central touchant une tribu de Nouvelle-Guinée, les Fores. Il suggère que les deux maladies doivent avoir le même mode de transmission [4]. Quelques années plus tard, Gajduzek confirme cette hypothèse et l'élargit à une autre encéphalopathie spongiforme humaine, la maladie de Creutzfeldt-Jakob, en transmettant ces deux affections par voie intracérébrale à des singes [5, 6]. Dès lors, on regroupe sous le terme d'encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) ces maladies qui touchent les hommes et les animaux; elles sont toujours mortelles et peuvent être héréditaires, sporadiques ou transmises.

L'étude de la transmission de la scrapie montre que l'agent responsable de cette maladie ne peut être un virus ou un acide nucléique classique (résistance à la chaleur, aux UV, aux radiations [7, 8]). En revanche, il est sensible aux traitements qui dégradent les protéines.

En 1967, dans un article théorique, Griffith [9] décrit trois mécanismes possibles d'autoréplication des protéines et suggère que la scrapie pourrait correspondre à deux d'entre eux, «... it is a protein or a set of proteins which the animal is genetically equipped to make, but which it either does not normally make or does not make in that form».

Parallèlement, des phénomènes d'hérédité non mendélienne sont décrits chez les champignons filamenteux, Rizet [10], Beisson-Schecroun [11] et, chez la levure, par Cox [12], Lacroute [13], Aigle et

Lacroute [14]. Les déterminants sont extrachromosomiques et associés à un élément cytoplasmique non mitochondrial. Le poids des dogmes de la récente biologie moléculaire limite cependant l'expression précise d'un concept original. Ainsi, Rizet [10] dans une note infra-marginale (p. 84, note 1) exprime l'hypothèse sous une forme négative: «...rien n'a été observé qui rappelle une ségrégation mendélienne». Et Alper écrit en exergue [7]: «No evidence is obtained, however, to indicate whether the agent is associated with a protein.»

Dans les années 1980, Prusiner et ses collaborateurs entreprennent la purification biochimique de l'agent de la scrapie. En 1982, ils montrent que les fractions infectieuses les plus purifiées contiennent principalement une protéine qui pourrait correspondre à la molécule hypothétique de Griffith et la dénomment «Prion» (*proteinaceous infectious particle*) ou «Prion protein» [15]. En 1985, un fait surprenant est mis en évidence: la protéine prion qui s'accumule dans le tissu nerveux des animaux inoculés fait partie du patrimoine de l'hôte [16]. Des mutations de cette protéine sont détectées dans les formes héréditaires et ces mutations peuvent à elles seules entraîner une EST chez des animaux transgéniques [17]. La protéine infectieuse est une version altérée d'une protéine cellulaire normale PrP^c, présente dans toutes les cellules et particulièrement dans le cerveau mais dont le rôle biologique est encore inconnu. La PrP scrapie, ou PrP^{sc}, diffère essentiellement de la protéine normale par sa structure secondaire, sa résistance partielle aux protéases et sa tendance à former des agrégats. Elle serait capable d'induire le changement de conformation de la PrP normale, suivant des mécanismes qui restent à élucider, d'où son infectiosité.

En 1994, Wickner étudiant la transmission du phénotype [*URE3*] chez la levure, montre qu'il s'agit également d'un changement de conformation de la protéine Ure2p [18]. Il en est de même pour le phénotype [*PSI+*] où la protéine impliquée est la protéine Sup^{35p}. Les méthodes utilisées pour étudier les changements de conformation de la PrP sont appliquées aux prions de levure et le concept est étendu aux phénomènes

d'incompatibilité des champignons filamenteux [19]. Plus récemment, Wickner [20], puis Lindquist *et al.* [21] et Derkatch *et al.* [22] ont souligné les liens entre les trois groupes de recherche, et enfin, Prusiner lui-même [23] confirme ce rapprochement.

De l'approfondissement des recherches spécialisées surgissent des convergences qui permettent l'élargissement des champs conceptuels et leur généralisation. Il faut que la connaissance scientifique atteigne un degré de développement suffisant et que les différentes disciplines impliquées accumulent assez de résultats significatifs pour que soit possible une véritable transdisciplinarité.

Stratégie et mise en œuvre

L'utilisation des publications pour étudier l'approfondissement et l'élargissement des recherches scientifiques suppose une démarche fondée sur l'étude des citations pour repérer des domaines de recherche et sur les analyses lexicales pour suivre l'évolution des concepts en regard de nouvelles données expérimentales.

Les citations: outil d'identification des corpus documentaires

Partant de trois articles récents [20-22] notant les convergences entre les maladies à prion et les phénomènes d'hérédité non mendélienne, nous avons relevé les articles les plus anciens cités par ces revues [9-14] puis, nous avons recherché dans la base de données du *Science Citation Index*, l'ensemble des articles citant ces articles anciens; la démarche, illustrée (*figure 1*), devant nous permettre de retrouver des réseaux de recherche caractérisant des sous-domaines définis comme des écoles de pensée.

De fait, nous voyons clairement se profiler trois ensembles de citants correspondant plus particulièrement: (1) aux recherches sur l'incompatibilité cytoplasmique des champignons filamenteux à partir des travaux de Rizet et de Beisson: école A; (2) aux développements du concept «Prion», à la suite de l'hypothèse de Griffith élaborée sur le modèle de la scrapie: école B;

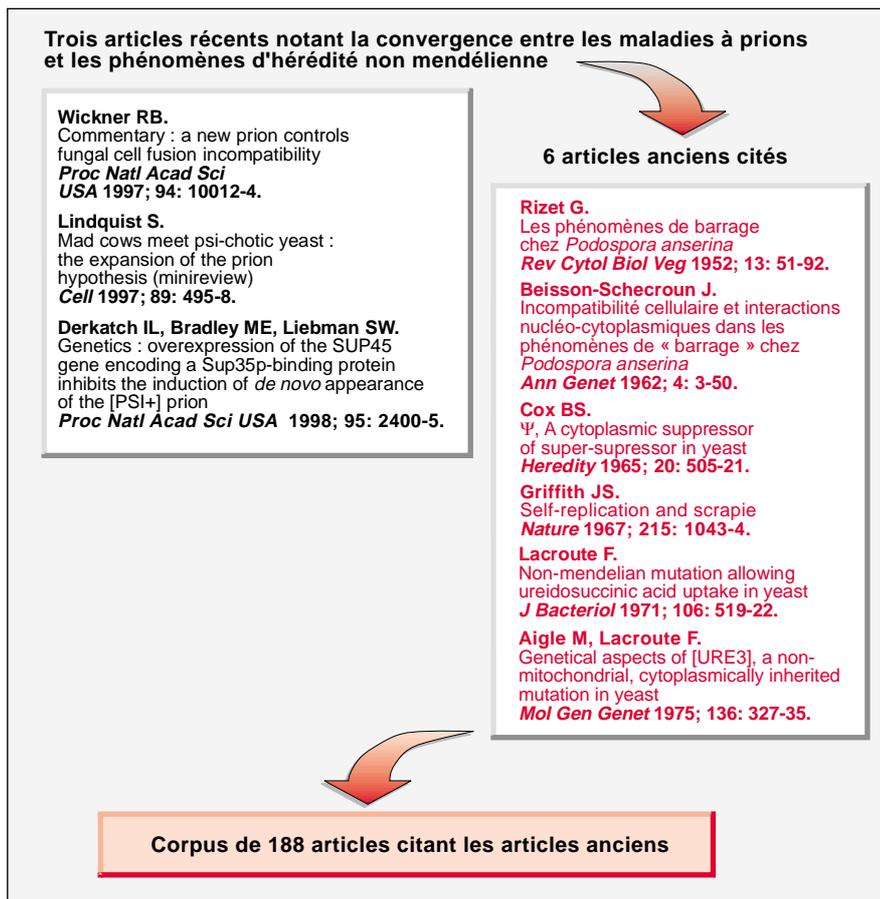


Figure 1. **Stratégie.** Dans trois articles récents [20-22], revues de synthèse dans ces domaines, nous avons relevé les articles les plus anciens cités par ces revues [9-14], puis l'ensemble des 188 articles citant ces articles anciens, soit un total de 239 citations (données du Science Citation Index).

(3) aux recherches sur les déterminants phénotypiques non mendéliens de la levure en relation avec les travaux de Cox, d'une part, et de Lacroute et Aigle, d'autre part: école C. Ces trois ensembles confluent au cours du temps (figure 2), l'hypothèse de Griffith étant l'élément essentiel de convergence. Ce fait est confirmé par l'étude des variations du nombre de citations des articles fondateurs au cours des dix dernières années (figure 3). Le graphique obtenu souligne l'importance de l'article théorique de Griffith et l'évolution parallèle des citations des trois domaines de recherche, à partir de 1994.

Les analyses lexicales

Le corpus documentaire correspondant à ces recherches spécialisées identifié, nous avons pu entamer l'analyse lexicale. L'extracteur terminologique Genet, utilisé pour la

construction de ces lexiques*, permet de restituer la spécificité des mots dans leurs contextes d'usage alors que la majorité des analyseurs exploite des règles d'extraction qui se veulent universelles. Cette hypothèse d'universalité est en contradiction avec celle que nous privilégions, à savoir que le langage scientifique est spécifique d'un domaine. D'une part, il faut s'attendre à ce que chaque domaine de recherche se distingue par un vocabulaire qui lui est propre n'ayant, à l'origine, ni les mêmes objets d'étude, ni les mêmes techniques d'observation. D'autre part, ces vocabulaires sont susceptibles de

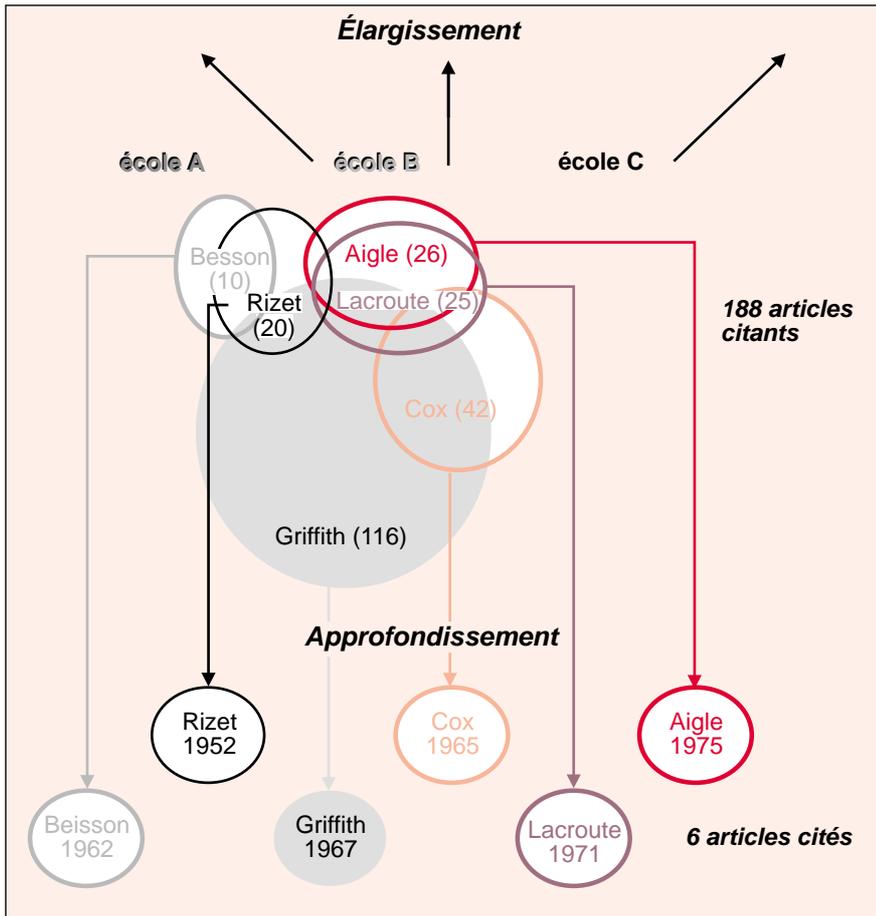
* Genet est commercialisé par la Société Systal, fondée par P. Constant, concepteur et développeur principal du logiciel d'analyse linguistique Sylex qui est maintenant la propriété exclusive de la société Ingenia. Sylex s'est distingué récemment en prenant la première place des analyseurs morpho-syntaxiques tous systèmes confondus (projet GRACE du Cnrs).

converger dans le temps en vertu de l'approfondissement et de l'élargissement des thèmes. Genet devait nous aider à tester l'intérêt des analyses lexicales pour décrire la fertilisation croisée des domaines de recherche. Trois lexiques différents ont alors été respectivement développés pour décrire la spécificité des concepts et des observations de chaque domaine, soit un total de neuf lexiques (Tableau I).

• Les lexiques de référence

Les lexiques de référence ont été extraits des six articles anciens à l'origine de chacun des groupes: A, B, C. Ces articles, titres et résumés, ont été numérisés** et traités par Genet selon une procédure destinée à identifier la spécificité du vocabulaire initial. Ce vocabulaire devait d'abord comporter des ensembles de mots composés de cinq termes ou moins, respectant les règles de formation morpho-syntaxique employées par le programme. C'est ainsi que nous apprenons directement par l'extraction automatique du vocabulaire, et sans autre intervention de notre part, que des « fondateurs » de l'école des levuristes (Lacroute et Aigle) ont noté: « *transmissibility of the ure-3 mutation* », « *ureidosuccinic acid uptake* », « *non mendelian mutation* ». Ensuite, ce vocabulaire est classé par pertinence décroissante selon un calcul de déviance par rapport à l'usage des mots simples en langage courant. Par exemple, la fréquence d'apparition de chaque terme « *transmissibility* », « *of* », « *the* »... rencontré dans l'expression « *transmissibility of the URE-3 mutation* » est comparée à la fréquence des mots dans un dictionnaire de termes usuels. L'expression « *URE-3 mutation* » a une déviance importante, ce qui signe son appartenance à un vocabulaire spécialisé, et conduit au classement, de cette expression, en tête d'une liste ordonnée par pertinence décroissante. Les mots les plus significatifs sont donnés en exemple dans le Tableau I.

** Une remarque: les articles citants étant majoritairement en anglais, afin de ne travailler que sur un vocabulaire en langue anglaise, nous avons analysé, pour les articles en français, soit le résumé en anglais, si celui-ci était suffisamment détaillé, (J. Beisson), soit le résumé en anglais complété d'extraits en français traduits en langue anglaise (introduction, discussion et note) (G. Rizet).



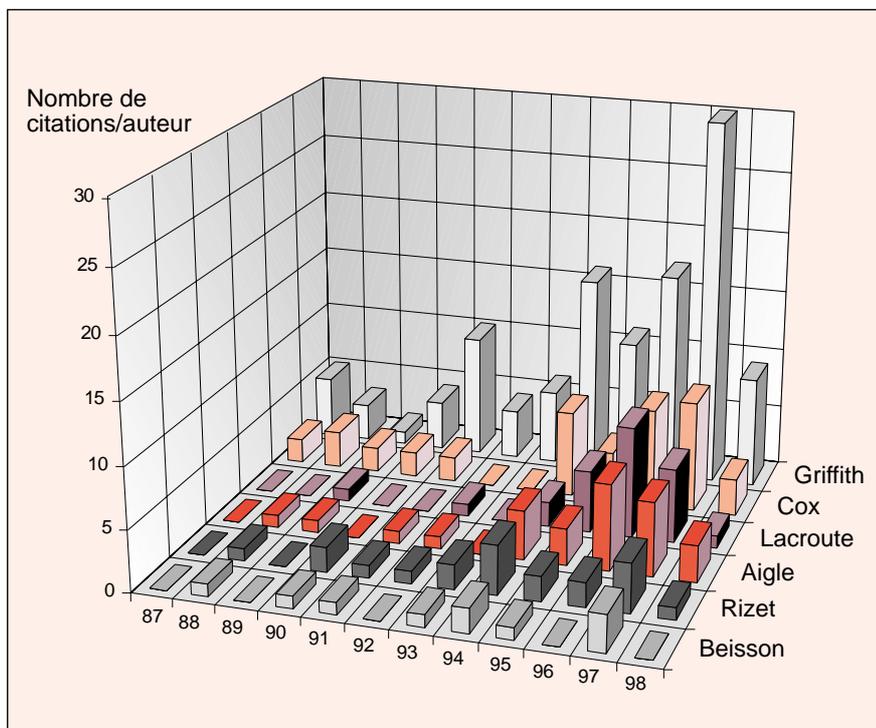
◀ **Figure 2. Les ensembles de citants.** Trois écoles de pensée se profilent autour des recherches sur *Podospora anserina* (école A), la théorie de Griffith (école B), *Saccharomyces cerevisiae* (école C). C'est le concept émis par Griffith: possibilité d'autoréplication d'une protéine qui, repris par les trois écoles, assure leur convergence et permet ensuite l'élargissement à des domaines nouveaux.

Chaque école est caractérisée par son matériel biologique (*Podospora anserina*, *sheep*, *S. cerevisiae*), les processus qu'elle étudie (*cellular incompatibility*, *infectivity of scrapie*, *yeast nitrogen metabolism*, *non sense suppressor phenotype*), les approches expérimentales qu'elle privilégie (analyse génétique pour les écoles A et C, biochimique et biophysique pour B) et certains concepts (*cytoplasmic inheritance*, *non-Mendelian mutation*, *self replication*, *protein without nucleic acid*).

Dans la procédure d'auto-étalonnage employée ici, cette même liste sert d'étalon pour un nouveau passage des programmes Genet, dans le but de détecter des expressions voisines de ce vocabulaire spécialisé, telles que des synonymes apparents ou des termes préférentiels. C'est ainsi que la formulation négative de Rizet citée plus haut a été sélectionnée. La vitesse d'analyse du logiciel est remarquable, ne prenant que quelques secondes de traitement. A l'issue du traitement, on obtient six lexiques de référence correspondant aux articles les plus anciens, lexiques que nous avons regroupés par famille : A, B et C.

• *Les lexiques d'approfondissement*

Les lexiques d'approfondissement ont été construits en utilisant les lexiques de référence comme étalon pour le traitement des articles citant les documents à l'origine de chaque école de pensée (A2, B2, C2). Comme nous venons de l'expliquer, cette stratégie permet d'isoler les expressions dans les articles citants qui reprennent les concepts et les observations des articles fondateurs, mais ajoutent des considérations nouvelles marquant une évolution de



◀ **Figure 3. Évolution des citations des articles anciens de janvier 1987 à mars 1998 (Science Citation Index).**

Tableau I

LE VOCABULAIRE CARACTÉRISTIQUE DE CHAQUE ÉCOLE

Écoles	A: incompatibilité végétative des champignons filamenteux	B: scrapie et autoréplication des protéines	C: phénomène d'hérédité non mendélienne chez <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
1	<p><i>Podospora anserina</i> genetical analysis cell level of barrage phenomenon aspects of cellular incompatibility reversible cytoplasmic modification sS hereditary cell conditions cytoplasmic inheritance non-mendelian segregation</p>	<p><i>sheep</i> infectivity of scrapie explanation of scrapie protein agent protein without nucleic acid self replication of proteins free energy change thermodynamically favourable mixed polymers condensation nuclei</p>	<p><i>Saccharomyces cerevisiae</i> yeast heterokaryons yeast nitrogen metabolism glutamic acid level transmissibility of the ure-3 mutation Non-mendelian mutation allowing ureidosuccinic acid uptake nonsense suppressor phenotype super-suppressor activity Psi suppressor mutation SUQ cytoplasmic inheritance</p>
2	<p>non allelic vegetative incompatibility new prion controls fungal cell fusion incompatibility</p>	<p>infective agent of scrapie replicate aggregation of scrapie associated prion protein cellular isoform of the scrapie agent protein cell-free formation of protease-resistant prion protein physical-properties of the prion protein chaperone-supervised conversion of prion protein novel <i>hamster</i> prion protein mRNA recombinant full-length <i>murine</i> prion protein Sup35p-binding protein (<i>yeast</i>) ure2 protein (<i>yeast</i>)</p>	<p>N terminal regions of yeast Sup35 protein Amino acid residues devoid of nucleic acid yeast non-Mendelian elements prion-like properties of yeast Sup35 prion like elements of yeast prions of yeast</p>
3	<p>vegetative incompatibility factors self-propagating conformational modification of the protein amino acid differences <i>Podospora anserina</i> premature death syndrome</p>	<p>self-folding domain of the prion protein PrP secondary structure-analysis of the scrapie-associated protein prp cooperative mechanisms of prion diseases theory of prion propagation transmissible <i>mink</i> encephalopathy agent molecular biology of transmissible pongiform encephalopathies <i>human</i> prion protein transgenetic investigations of prion diseases of humans ure2 protein (<i>yeast</i>)</p>	<p>proteinase K-resistance of Ure2p conversion of normal Ure2p prion-like isoform of the Ure2p protein prion-inducing domain of Ure2p Sup35p isoform Sup35p overproduction protein conformation infectious protein mammalian prion hypothesis prion diseases Hsp104p chaperone protein</p>
<p>Typographie utilisée: non-mendelian: termes communs aux écoles A et C ure2 protein: termes cités par l'école B et se référant à l'école C new prion: termes utilisés d'abord par l'école B, repris ensuite par les écoles A et C</p>			

la compréhension des phénomènes. Ainsi, l'étude biochimique et structurale de la protéine associée aux fractions infectieuses de scrapie conforte l'hypothèse de Griffith. Le terme

prion est utilisé. Les techniques de biologie moléculaire apparaissent. Les levuristes commencent à utiliser ces méthodes pour étudier les protéines de levure responsables des

phénomènes d'hérédité non mendélienne et n'hésitent pas à employer les termes *prion of yeast*, tenant compte du nouveau contexte de recherche développé par Prusiner.

• Les lexiques d'élargissement

Les lexiques d'élargissement ont été élaborés sans se référer aux concepts et aux observations d'origine. En effet, les scientifiques ne sont pas prisonniers du travail de leurs prédécesseurs. Les réseaux de chercheurs évoluent selon leurs propres logiques internes, logiques que nous avons essayées de décrire en répétant la procédure décrite ci-dessus, mais cette fois sur les corpus d'articles citants (A3, B3, C3). Différentes observations peuvent être faites. Tout d'abord, l'extension du concept prion à d'autres maladies que la scrapie, à d'autres espèces que le mouton chez les mammifères (hamster, souris, visons, bovins et... homme) et à d'autres eucaryotes (levures, champignons). Ensuite, l'utilisation croisée des termes spécifiques de chaque école: ainsi, les termes d'abord utilisés par l'école de Griffith sont repris dans les écoles A et C et les systèmes étudiés chez *S. cerevisiae* sont cités dans les articles sur les prions de mammifères. Enfin, une évolution parallèle se fait dans la compréhension des mécanismes (*self folding domain of PrP*, *prion inducing domain of Ure2p*, influence des protéines chaperones), ce qui montre l'intégration des concepts et des observations dans le cadre d'une recherche de plus en plus transdisciplinaire.

La structure du *Tableau I* résume les informations sur l'évolution lexicale, la lecture verticale rendant compte de l'évolution dans le temps (approfondissement méthodologique et enrichissement conceptuel), et la lecture horizontale montrant l'intrication croissante des différentes écoles de pensées et la généralisation du concept prion. Publiée après la fin de notre analyse, une revue récente de B. Lewin introduisant dans *Cell* [24] une série d'articles sur les effets épigénétiques et l'hérédité de structure valide notre démarche. Pour B. Lewin, les prions sont les cas les plus extrêmes de transmission épigénétique liée à la conformation d'une protéine. Les prions de levure représentent, de plus, un nouveau mécanisme d'adaptation métabolique plutôt qu'un processus pathologique et ouvrent ainsi largement les domaines dans lesquels un tel phénomène peut être impliqué. La notion d'autoreproductibilité peut-elle être appliquée à d'autres molécules biolo-

giques, à des structures cellulaires telles que centromères et centrioles?

Conclusions

Observer la science en marche est souvent rendu difficile par la spécialisation croissante des recherches, par la pluridisciplinarité requise pour traiter des problèmes et par le nombre croissant d'articles publiés. Une approche mixte – sciences de la vie – sciences de l'information – a été expérimentée pour essayer d'améliorer ces moyens d'observation. Trois conclusions peuvent en être tirées. En premier lieu, la méthode élaborée permet d'automatiser le traitement des publications pour étudier le développement scientifique. Ensuite, cette démarche appliquée aux prions et à l'hérédité non mendélienne produit un suivi lexical conforme à nos attentes. Enfin, il semble désormais possible de généraliser cette démarche pour développer des lexiques permettant de retrouver, dans une masse croissante de publications, les documents traitant d'un sujet de recherche à partir du vocabulaire scientifique en cours (tel qu'il est effectivement *parlé* par les chercheurs eux-mêmes, au fur et à mesure de l'avancée de leurs travaux) à des fins de recherche bibliographique transdisciplinaire ou de veille ■

Remerciements

Les auteurs remercient M. Jean-François Housais pour ses encouragements à développer ces approches transdisciplinaires.

RÉFÉRENCES

1. Thuriaux P. Suppression. *Med Sci* 1998; 14: 780-6.
2. Cuille J, Chelle PL. Pathologie animale. La maladie dite tremblante du mouton est-elle inoculable? *CR Acad Sci Paris* 1936; 203: 1552-4.
3. Cuille J, Chelle PL. La tremblante du mouton est bien inoculable. *CR Acad Sci Paris* 1938; 206: 1687-8.
4. Hadlow WJ. Scrapie and Kuru. *Lancet* 1959; 2: 289-90.
5. Gajdusek DC, Gibbs CJ, Alpers M. Experimental transmission of Kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 1966; 209: 794-6.
6. Gajdusek DC, Gibbs CJ. Transmission of two subacute spongiform encephalopathies

of man (Kuru and CJD) to New World monkeys. *Nature* 1971; 230: 588.

7. Alper T, Cramp WA, Haig DA, Clarke MC. Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid? *Nature* 1967; 214: 764-6.

8. Latarjet R, Muel B, Haig DA, Clarke MC, Alper T. Inactivation of the scrapie agent by near monochromatic ultraviolet light. *Nature* 1970; 227: 1341-3.

9. Griffith JS. Self-replication and scrapie. *Nature* 1967; 215: 1043-4.

10. Rizet G. Les phénomènes de barrage chez *Podospora anserina*. *Rev Cytol Biol Veg* 1952; 13: 51-92.

11. Beisson-Schecroun J. Incompatibilité cellulaire et interactions nucléo-cytoplasmiques dans les phénomènes de « barrage » chez *Podospora anserina*. *Ann Genet* 1962; 4: 3-50.

12. Cox BS. Psi, a cytoplasmic suppressor of super-suppressor in yeast. *Heredity* 1965; 20: 505-21.

13. Lacroute F. Non-Mendelian mutation allowing ureidosuccinic acid uptake in yeast. *J Bacteriol* 1971; 106: 519-22.

14. Aigle M, Lacroute F. Genetical aspects of [*URE3*], a non-mitochondrial, cytoplasmically inherited mutation in yeast. *Mol Gen Genet* 1975; 136: 327-35.

15. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216: 136-44.

16. Oesch B, Westaway D, Walchli M, et al. A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30. *Cell* 1985; 40: 735-46.

17. Hsiao KK, Scott M, Foster D, Groth DF, DeArmond SJ, Prusiner SB. Spontaneous neurodegeneration in transgenic mice with mutant prion protein. *Science* 1990; 250: 1587-90.

18. Wickner RB. [*URE3*] as an altered URE2 protein: evidence for a prion analog in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science* 1994; 264: 566-9.

19. Coustou V, Deleu C, Saupé S, Begueret J. The protein product of the *het-s* heterokaryon incompatibility gene of the fungus *Podospora anserina* behaves as a prion analog. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 9773-8.

20. Wickner RB. A new prion controls fungal cell fusion incompatibility. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 10012-4.

21. Lindquist S. Mad cows meet psi-chotic yeast: the expansion of the prion hypothesis. *Cell* 1997; 89: 495-8.

22. Derkatch IL, Bradley ME, Liebman SW. Overexpression of the *Sup45* gene encoding a Sup35p-binding protein inhibits the induction of the de novo appearance of the [*PSI+*] prion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 2400-5.

23. Prusiner SB, Scott MR, DeArmond SJ, Cohen FE. Prion protein biology. *Cell* 1998; 93: 337-48.

24. Lewin B. The mystique of epigenetics. *Cell* 1998; 93: 301-3.

TIRÉS À PART

M.T. Maunoury.