

Les prions, un mécanisme génétique conservé de l'homme à la levure

Le terme prion a été créé par S. Prusiner [1] pour désigner les agents infectieux responsables de certaines maladies neurodégénératives chez l'homme et les animaux. Les encéphalopathies spongiformes transmissibles incluent le Kuru, la maladie de Creutzfeldt-Jakob, le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) et l'insomnie fatale familiale (IFF) [2]. L'étude du Kuru a permis de démontrer l'existence d'un élément infectieux [3] transmissible d'une espèce à l'autre. Les trois autres encéphalopathies touchant l'homme sont, soit strictement héréditaires (GSS et IFF), soit diverses dans leur mode d'acquisition. En effet, la maladie de Creutzfeldt-Jakob se trouve sous forme sporadique (elle touche une personne sur un million), mais peut aussi présenter une transmission héréditaire (plus d'une centaine de familles ont été recensées) ou encore infectieuse (transmission par des électrodes de coagulation, traitement par des hormones de croissance...) (*m/s 1992, n° 6, p. 582*).

Dans tous les cas de transmission héréditaire, les mutations sont localisées dans le gène *PRNP* codant pour la protéine Prp. Cette protéine est le composant principal si ce n'est unique de l'élément infectieux prion. Les premiers indices tendant à démontrer que l'agent infectieux commun à ces maladies ne contenait aucun acide nucléique ont été mis en évidence par T. Alper [4]. Au cours de ces études, il a ainsi été établi que l'agent pathogène était particulièrement résistant à l'irradiation UV, contrairement aux virus, dont le taux d'inactivation aux UV est inversement proportionnel à la taille du génome. L'hypothèse d'une protéine infectieuse a été progressivement étayée par les travaux de S. Prusiner.

Ce paradigme nouveau, toujours controversé, postule que l'agent infectieux est la protéine PrP elle-même [5]. La forme cellulaire normale, PrP^c, est une protéine membranaire dont la demi-vie est de 2 à 3 heures *in vivo* [6]. Le rôle exact de cette protéine, qui n'est pas indispensable au développement de la souris, n'est toujours pas connu. La forme prion PrP^{Sc} de la protéine est plus stable et résistante aux protéases. Elle s'accumule dans les lysosomes des neurones et finit probablement par provoquer leur destruction. La protéine infectieuse est alors libérée dans l'espace interneuronal et peut envahir les cellules avoisinantes. Les deux isoformes qui ont des structures primaires identiques se différencient par des propriétés physico-chimiques distinctes [7]. La protéine Prp^{Sc} est beaucoup moins soluble et présente, comme nous l'avons signalé, une plus grande résistance aux protéases. Ces variations sont imputées à des changements structuraux : PrP^c est composée de 42 % d'hélice α et ne possède pratiquement pas de structure en feuillet β alors que Prp^{Sc} est structurée différemment en présentant 43 % de feuillet β et 30 % d'hélice α [8].

La multiplication de la protéine Prp^{Sc} se fait aux dépens de la protéine Prp^c [9]. Deux modèles décrivent cette propriété. Le premier propose une interaction simple entre les deux isoformes PrP^c et Prp^{Sc} à l'état soluble. Cette interaction entraîne ensuite la formation d'un hétérodimère Prp^c - Prp^{Sc} qui va conduire à la transconformation de l'isoforme cellulaire et donc à l'apparition de deux isoformes Prp^{Sc}. Le second modèle propose une propagation par polymérisation. Dans cette hypothèse, le changement conformationnel serait une conséquence du recrutement de la forme

Prp^c par l'oligomère de Prp^{Sc} qui forme de cette façon une « graine cristalline » [10].

Quel que soit le modèle, la propagation de la forme Prp^{Sc} aux dépens de l'isoforme fonctionnelle n'entraîne pas de modification de l'expression du gène *PRNP*. Le gène impliqué continue à exprimer une protéine dont la structure primaire est normale. Seule sa conformation secondaire (et probablement tertiaire et quaternaire) est modifiée par le prion. La forme altérée finit par envahir le *pool* de protéines cellulaires. De ce fait, le prion ne peut pas se propager en absence de la protéine normale et l'absence du gène correspondant empêche donc toute infection par le prion. Cette propriété a été démontrée chez des souris partiellement délétées du gène *PRNP* (*m/s 1993, n° 8-9, p. 989*) [11]. Le lecteur désirant avoir une vue plus complète des prions de mammifère pourra se reporter à deux articles [12, 13] qui approfondissent les données citées plus haut. L'hypothèse du prion, telle qu'elle est issue de l'étude de maladies particulières chez les mammifères, implique donc l'existence d'une hérédité liée au repliement protéique et, d'autre part, postule qu'un repliement particulier conduit à un développement pathologique. Aucune de ces deux hypothèses n'a pu toutefois être démontrée sans ambiguïté dans le modèle mammifère. En revanche, le paradigme prion d'hérédité structurale explique à merveille deux exemples d'hérédité non mendélienne étudiée chez *Saccharomyces cerevisiae* (*m/s 1994, n° 6-7, p. 736*).

Analysons les propriétés inhérentes à une protéine X qui serait douée de caractéristiques de type prion. Bien évidemment nous nous affranchissons ainsi de l'aspect « encéphalopa-

thies» pour aborder un cadre plus général dans lequel l'appellation «prion» se réfère à un mécanisme d'automodification (figure 1). Les conséquences d'un tel mécanisme seront donc caractéristiques non pas du phénotype lui-même (qui ne se distinguera pas d'une perte classique ou d'un changement de fonction dû à une mutation) mais de ses propriétés de transmission. Or, la transmission de deux phénotypes mutants connus chez la levure *Saccharomyces cerevisiae* présente toutes les caractéristiques d'un mécanisme prion. Nous allons examiner ces deux modèles qui, compte tenu des facilités d'études génétiques et biochimiques offertes par cette levure, peuvent être analysés de manière très approfondie.

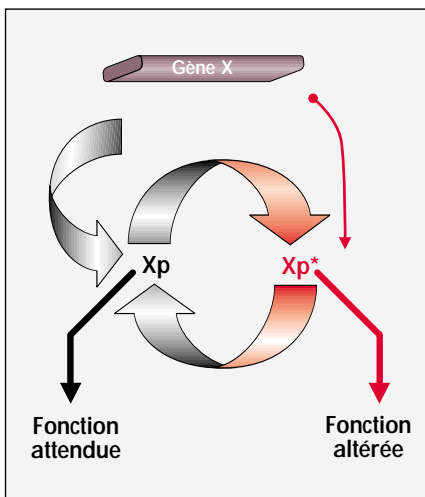


Figure 1. **Mécanisme de type prion.** Dans ce cadre conceptuel, une protéine X devra pouvoir exister sous au moins deux isoformes de même structure primaire. L'isoforme fonctionnelle (Xp) correspond à la protéine « normale ». Une autre isoforme Xp* ne pouvant assurer la fonction biologique peut apparaître, soit au cours de la traduction, soit par un événement post-traductionnel. Cette isoforme non fonctionnelle doit posséder la remarquable propriété de transformer Xp en Xp*. Si l'efficacité de cette conversion est suffisamment rapide par rapport à la néo-synthèse de Xp celle-ci sera systématiquement convertie et le phénotype correspondant à la perte de fonction de Xp sera maintenu.

Le modèle [URE3]

Le premier phénotype auquel nous allons nous intéresser correspond à [URE3], un mutant isolé et caractérisé génétiquement par Lacroute et Aigle dans les années 1960 (*m/s 1994*, n°6-7, p. 736) [14]. [URE3] présente une dérégulation du métabolisme azoté aboutissant en particulier à l'import constitutif de l'uréidosuccinate (d'où l'appellation URE [15, 16]). Le phénotype est dû à la perte de fonction d'un régulateur du métabolisme azoté: Ure2p. Cette protéine bloque la production de la perméase nécessaire à l'entrée de l'uréidosuccinate. Les cribles génétiques utilisés pour obtenir des mutants touchés dans l'import de ce métabolite ont également permis d'obtenir des souches [ure-] présentant le même phénotype. Ces autres mutants obéissent aux lois de la génétique mendélienne permettant de conclure à l'existence d'une mutation génétique. Le gène *URE2* ainsi caractérisé code donc pour la protéine Ure2p. L'originalité d'[URE3] résulte plus de ses propriétés génétiques que nous allons détailler plus loin que du phénotype lui-même. En 1994, R. Wickner [17] a suggéré que le phénotype [URE3] serait dû à une forme modifiée inactive de la protéine Ure2p codée par le gène *URE2*. Cette forme modifiée, que nous écrirons par la suite Ure2p^[URE3], ne pourrait réprimer la production de la perméase responsable de l'entrée de l'uréidosuccinate (d'où le phénotype identique au mutant *ure2*). Qui plus est, Ure2p^[URE3] aurait la propriété d'interagir avec Ure2p^c pour provoquer sa transition vers Ure2p^[URE3] dans un mécanisme du même ordre que celui évoqué dans la propagation du prion de mammifère (figure 2). Cette thèse fait donc coïncider le paradigme « prion » avec la génétique étrange d'[URE3] [14]. Reprenons rapidement les arguments principaux en les explicitant à la lumière de l'hypothèse « hérédité structurale ».

[URE3] est dominant

A partir du moment où Ure2p^[URE3] apparaît, sa propagation autocatalytique lui assure un mode dominant

puisque les protéines Ure2p^c néo-formées vont à leur tour subir cette transformation.

[URE3] se transmet par cytotduction

La protéine Ure2p^c ayant basculé dans une conformation nouvelle Ure2p^[URE3], seule sa présence est requise pour servir de véritable moule à Ure2p^c. Un transfert de cytoplasme est donc suffisant pourvu qu'Ure2p^[URE3] y soit présent.

[URE3] est invasif

Après sporulation d'une souche de levure diploïde [URE3], les quatre spores contenues dans l'asque se répartissent les éléments cytoplasmiques initialement contenus dans le diploïde. Ure2p^[URE3] sera donc présent et pourra à la reprise de la synthèse d'Ure2p continuer la boucle autocatalytique.

La propagation d'[URE3]

exige l'expression du gène URE2

Si la protéine Ure2p n'est plus produite, elle ne peut subir le changement caractéristique des prions et ne peut donc se maintenir. La cellule *ure2* est par conséquent résistante à Ure2p^[URE3] comme une souris délé-tée pour le gène de structure de Prp est résistante à l'élément infectieux responsable des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (*m/s 1993*, n°8-9, p. 989) [11].

Fréquence d'apparition d'[URE3]

[URE3] apparaît plus fréquemment dans la population lorsque plusieurs copies du gène *URE2* sont présentes dans la cellule de départ. Ce résultat indique que la concentration d'Ure2p^c est un point fondamental dans le processus de transformation Ure2p^c-Ure2p^[URE3]. Cette constatation s'accorde bien avec un mécanisme de type polymérisation où l'étape de nucléation serait limitante.

Cure d'[URE3]

[URE3] peut être éliminé de façon réversible sur un milieu riche contenant 5 mM de chlorure de guanidium. A partir des cellules ainsi « curées », on peut ré-obtenir des clones [URE3]. Cette réversibilité n'est compatible ni avec un phéno-

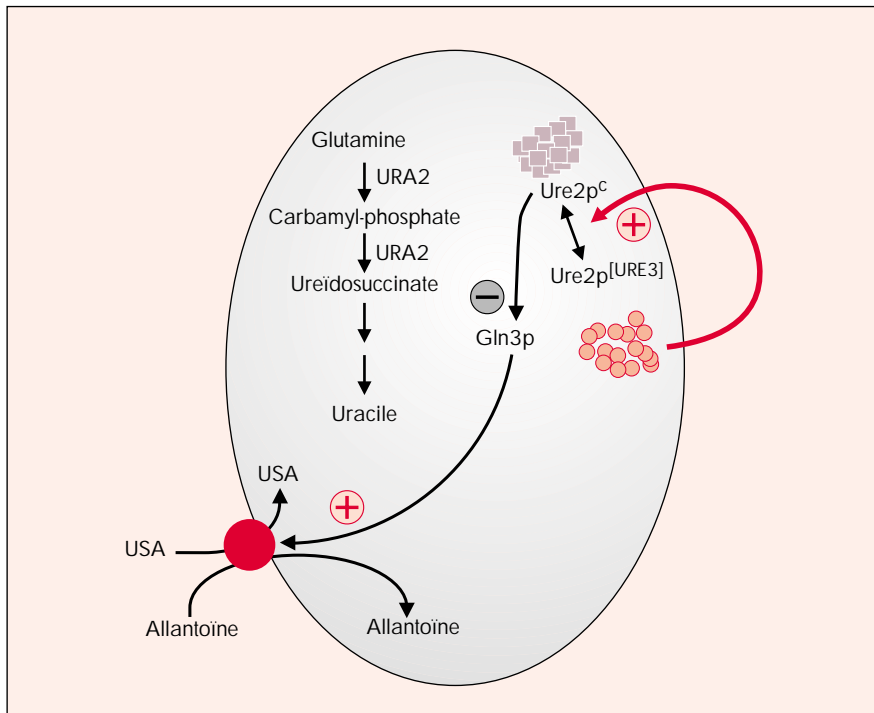


Figure 2. **Principe de la sélection du prion [URE3].** Les mutants *ura2⁻* ne peuvent synthétiser l'uracile qu'en présence d'uréidosuccinate (USA) comme précurseur. L'USA, qui emprunte la perméase à l'allantoïne, ne peut normalement pénétrer dans la cellule, en présence d'une souche riche d'azote, à cause du répresseur *Ure2p^c*. Mais si *Ure2p^c* est convertie sous la forme prion *Ure2p^[URE3]*, elle perd sa capacité de réprimer le facteur de transcription *Gln3p*, la perméase à l'USA est exprimée et la cellule devient capable de croître sur ce milieu sélectif.

type dû à une mutation génique ni avec la présence d'un acide nucléique de type plasmidique conférant le phénotype. En revanche, l'action du chlorure de guanidium peut s'expliquer en considérant qu'il va perturber directement ou non le repliement de protéines et singulièrement d'*Ure2p^[URE3]*. Cette dénaturation permettrait ainsi une renaturation conduisant à la formation d'*Ure2p^c* et donc un retour au phénotype sauvage.

R. Wickner a étudié le rôle des différentes régions de la protéine *Ure2p*. Celle-ci contient 355 résidus et n'a aucune analogie structurale avec la protéine Prp de mammifères. En sur-exprimant des formes tronquées de la protéine *Ure2p*, il a démontré qu'elle possédait deux régions aux effets différents: la région amino-terminale comprise entre le premier et le 65^e acide aminé est suffisante pour augmenter d'un facteur 3 000 la fré-

quence d'apparition d'[URE3] [18] quand elle est produite en quantité anormalement élevée. La région correspondante a été nommée PFD (*prion forming domain*). Cette séquence est caractérisée par une grande abondance de résidus asparagine (26 sur 65). La région carboxy-terminale complémentaire peut à elle seule assurer le rôle physiologique d'*Ure2p*: l'allèle délété correspondant peut compléter une délétion totale d'*URE2*. En revanche, même petite, une délétion de ce domaine carboxy-terminal abolit la fonction [17]. Ce domaine carboxy-terminal ne peut assurer seul le maintien du phénotype [URE3] et lorsqu'il est co-exprimé avec la protéine *Ure2p* entière, il exerce un effet inhibiteur sur l'apparition d'[URE3].

Dans le même article, les auteurs rapportent un argument biochimique en faveur de l'hypothèse prion. En

effet, la protéine *Ure2p^[URE3]* présente, dans un extrait brut préparé à partir d'une levure [URE3], une résistance à la protéinase K plus grande que dans un extrait brut préparé dans une levure sauvage. Le changement, en accord avec ce qui est observé pour la protéine PrP, conforte donc le modèle d'hérédité liée à une modification de structure secondaire, tertiaire ou quaternaire de la protéine. Les différences de sensibilité à la protéinase K ont été retrouvées lorsque la protéine était produite dans des systèmes acellulaires [19]. Le choix du système (lysat de réticulocytes ou extrait de germe de blé) influence cette résistance en exerçant probablement son effet sur le repliement de la protéine, ce qui indique l'existence d'au moins deux chemins possibles (une conformation étant plus sensible aux protéases que l'autre).

Le modèle [PSI+]

Il existe un autre prion de levure, appelé [PSI+]. Son histoire est similaire à celle de [URE3]: il a été décrit en 1965 par B. Cox comme étant un élément génétique non-mendélien [20, 21]. Le phénotype est cependant différent car [PSI+] amplifie l'action des suppresseurs d'ocre (UAA) comme *SUQ5*. Cette caractéristique nécessite donc, pour être observée, l'existence d'un gène rapporteur inactivé par la présence du codon stop ocre. Classiquement, ce gène est *ADE2*. Une mutation dans ce gène conduit à une auxotrophie pour l'adénine. En présence d'adénine, la souche mutée pourra croître, mais elle accumulera un pigment coloré. Une levure *SUQ5 ade2-1* en contexte [psi-] est donc rouge (en raison de l'accumulation du pigment), alors qu'elle est blanche en contexte [PSI+] où le blocage enzymatique est mieux supprimé. Comme [URE3], [PSI+] est dominant, transmissible par cytotduction et disparaît de façon réversible sous l'action du chlorure de guanidium. Il nécessite le gène *SUP35* pour se propager, gène de levure nécessaire pour terminer la traduction et homologue du facteur d'élongation EF-1a. La protéine *Sup35p* qui est un facteur de termi-

raison de traduction ne présente aucune analogie tant structurale que fonctionnelle avec Ure2p. De même qu'une augmentation de la concentration d'Ure2p dans la cellule favorise l'apparition d'[URE3], la surproduction de Sup35p augmente également la fréquence d'apparition de [PSI+] d'un facteur 100. Ainsi, selon ces critères, [PSI+] est un prion de levure et repose donc sur l'existence de deux isoformes de la protéine codée par *SUP35*: Sup 35^c (isoforme fonctionnelle et Sup 35^[PSI+] la forme responsable du mécanisme « prion »). Comme Ure2p, Sup35p peut être décomposée en deux domaines: un domaine amino-terminal court responsable des propriétés spécifiques de [PSI+], et un domaine carboxy-terminal qui est suffisant pour assurer le rôle physiologique de Sup35p dans le mécanisme de terminaison de la traduction [22]. De façon intéressante, le domaine amino-terminal est très riche en résidus asparagine et glutamine (plus de 50 % du total).

Au cours des trois dernières années, ce modèle a été largement exploré au niveau biochimique. Deux articles [23, 24] ont ainsi établi que la protéine Sup35p subissait un changement structural important dans des cellules [PSI+]. Outre une plus grande résistance à la protéinase K, Sup35p est détectée sous une forme agrégée dans une fraction correspondant à des PM > 1000 kDa dans des extraits réalisés dans des levures [PSI+], alors que la protéine se trouve dans la fraction 140 kDa dans une levure [psi-] sauvage. De plus, les fusions *SUP35/GFP* qui permettent de suivre *in vivo* la protéine par sa fluorescence ont montré une agrégation importante de Sup35p dans une levure [PSI+]. Cette agrégation est abolie par une sur-expression du chaperon HSP104p qui provoque dans le même temps une perte du phénotype [PSI+] et donc un retour à l'état sauvage [psi-] [25]. Ces données suggèrent fortement l'existence de deux isoformes Sup35p^c et Sup35p^[PSI+] qui sont toutes deux les produits de traduction du gène *SUP35* mais qui possèdent des structures différentes.

Depuis quelques mois, les événements moléculaires conduisant à

l'apparition de [PSI+] peuvent être étudiés *in vitro*. En effet, la protéine Sup35 normale purifiée par surproduction dans *Escherichia coli* peut polymériser *in vitro* et former de véritables fibres amyloïdes [26, 27]. La polymérisation implique spécifiquement le domaine prion de la protéine, et les fibres néo-formées présentent un spectre de dichroïsme circulaire caractéristique des structures en feuillet β. Enfin, cette polymérisation obtenue *in vitro* peut également être initié par l'ajout d'un extrait de levure [PSI+] [28]. Le fractionnement de l'extrait à même de déclencher le mécanisme démontre que cette activité est associée uniquement aux agrégats formés *in vivo* par la protéine Sup35p^[PSI+].

Conclusions

La notion de prion a émergé d'études sur les encéphalopathies spongiformes transmissibles. Notre but n'est pas de prendre parti sur la nature de l'agent infectieux, sujet aujourd'hui encore très controversé. Si l'on isole le paradigme prion de son contexte initial, force est de constater que dans plusieurs modèles l'existence de ce nouveau mécanisme repose sur des bases irréfutables. Il est amusant de constater que le schéma initial (transformation auto-catalytique) ne peut être appliqué pour le moment à la protéine Prp elle-même. En effet, s'il est possible *in vitro* de convertir l'isoforme cellulaire en forme résistante à la protéinase K par ajout de cette dernière, cette conversion demeure très peu efficace et elle n'est déclenchée que par un énorme excès de l'isoforme Prp^{res}. En revanche, ce mécanisme auto-catalytique est parfaitement démontré dans le cas de [PSI+]: la protéine Sup35p purifiée et soluble peut devenir insoluble en présence d'un extrait brut de levure issu d'une souche [PSI+]. La protéine agrégée peut, à son tour, transmettre ses caractéristiques à l'isoforme soluble. Dans cet exemple, le mécanisme de formation de [PSI+] semble lié à une polymérisation qui peut être étudiée *in vitro*. Le cas d'[URE3] apparaît pour l'heure très différent. Ainsi, la protéine chaperon HSP104p qui joue

un rôle fondamental dans le maintien de [PSI+] n'influence en rien l'apparition et la stabilité d'[URE3]. Finalement si les propriétés génétiques sont similaires pour [URE3] et [PSI+], il y a fort à parier que les mécanismes d'apparition et de maintien de ces phénotypes sont fort différents. Cette variété de mécanisme au sein du même organisme rejoint la diversité des organismes où ces mécanismes ont été trouvés. En effet, un autre prion ([Het-s] et [Het-s*]) a été caractérisé chez *Podospora anserina* [29]. Dans ce cas, contrairement aux deux exemples précédents, [Het-s] n'est pas une forme inactive du gène *het-s* mais correspond au contraire à une isoforme fonctionnelle (de phénotype différent de celui conféré par l'allèle nul *het-s*[?]) Cet exemple élargit encore le schéma proposé au début de l'exposé (figure 1) puisque la forme « prion » présente la forme biologiquement attendue.

Il apparaît ainsi que les prions sont probablement assez répandus dans la nature. Les rôles différents joués par ces protéines (tant sous leur forme cellulaire sauvage, que sous l'isoforme « prion ») ainsi que leurs séquences primaires montrent qu'elles ne peuvent avoir de lien phylogénétique. Aucune étude publiée ne permet de savoir si les orthologues d'*URE2* ou de *SUP35* peuvent engendrer ou non des phénotypes « prion » dans d'autres espèces. Il nous reste maintenant à comprendre les mécanismes d'apparition et de maintien des différents prions. Il est

* NOMENCLATURE *

Les phénotypes sont notés entre crochets []. Une notation en majuscule implique un phénotype dominant. Le génotype est noté en italique majuscule pour les allèles dominants et italique minuscule pour les allèles récessifs. Les protéines assurant leur(s) fonction(s) cellulaire(s) attendue(s) sont écrites Ure2p^r, Prp^r ou Sup 35^c. Les isoformes correspondantes de même structure primaire mais responsables du mécanisme de type prion sont notées respectivement Ure2p^[URE3], Prp^{sc} ou Sup 35^[PSI+].

également fondamental de comprendre si les prions correspondent seulement à des dérèglements de la physiologie cellulaire ou s'ils sont parfois utilisés au cours de l'évolution comme des mécanismes de régulation de cette physiologie ■

Christophe Cullin

Maître de conférences à l'Université Pierre-et-Marie-Curie, Équipe « hérédité structurale », Centre de génétique moléculaire, 91190 Gif-sur-Yvette, France.

TIRÉS À PART

C. Cullin.

RÉFÉRENCES

1. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216: 136-44.
2. Dormont D, Bursaux E. Dernière heure: l'encéphalopathie spongiforme bovine: commentaires sur un cyclone. *Med Sci* 1996; 12: 673.
3. Gajdusek DC, Gibbs C, Alpers M. Transmission and passage of experimental « kuru » to chimpanzees. *Science* 1967; 155: 212-4.
4. Alper T, Cramp WA, Haig DA, Clarke MC. Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid? *Nature* 1967; 214: 764-6.
5. Bussard A. La découverte des prions va-t-elle révolutionner la biologie moléculaire? *Med Sci* 1993; 9: 1409-11.
6. Baldwin M, Cohen F, Prusiner S. Prions proteins isoform, a convergence of biological and structural investigations. *J Biol Chem* 1995; 270: 19197-200.
7. Dormont D. Un agent infectieux protéique? *Med Sci* 1997; 13: 1375-7.
8. Pan KM, Baldwin M, Nguyen J, Gasset M, Serban A, Groth D, Mehlhorn I, Huang Z, Fletterick RJ, Cohen FE, Prusiner SB. Conversion of α -helices into β -sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 10962-6.
9. Lehmann S. Le rôle de la protéine du prion dans les encéphalopathies spongiformes transmissibles humaines. *Med Sci* 1996; 12: 949-58.
10. Laurent M. Les maladies à prions: l'hypothèse de la « protéine seule » et ses conséquences dynamiques. *Med Sci* 1996; 12: 774-85.
11. Bueler H, Aguzzi A, Sailer A, Greiner RA, Autenried P, Aguët M, Weissmann C. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. *Cell* 1993; 73: 1339-47.
12. Mestel R. Putting prions to the test. *Science* 1996; 273: 184-9.
13. Prusiner SB. Molecular biology of prion diseases. *Science* 1991; 252: 1515-22.
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. Lacroute F. Regulation of pyrimidine biosynthesis in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Bacteriol* 1968; 95: 824-32.
16. Schoun J, Lacroute F. Étude physiologique d'une mutation permettant l'incorporation d'acide ureïdosuccinique chez la levure. *CR Acad Sci Paris* 1969; 269: 1412-4.
17. Wickner RB. [URE3] as an altered URE2 protein: evidence for a prion analog in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science* 1994; 264: 566-9.
18. Masison D, Wickner RB. Prion-inducing domain of yeast ure2p and protease resistance of ure2p in prion-containing cells. *Science* 1995; 270: 93-5.
19. Komar AA, Lesnik T, Cullin C, Guillemet E, Ehrlich R, Reiss C. Differential resistance to proteinase K digestion of the yeast prion-like (Ure2p) protein synthesized *in vitro* in wheat germ extract and rabbit reticulocyte lysate cell-free translation systems. *FEBS Lett* 1997; 415: 6-10.
20. Tuite MF. Psi no more for yeast prions. *Nature* 1994; 370: 327-8.
21. Cox B. Prion-like factors in yeast. *Curr Biol* 1994; 4: 744-8.
22. Ter AM, Kushnirov VV, Dagkesamanskaya AR, Didichenko SA, Chernoff YO, Inge VS, Smirnov VN. Deletion analysis of the SUP35 gene of the yeast *Saccharomyces cerevisiae* reveals two non-overlapping functional regions in the encoded protein. *Mol Microbiol* 1993; 7: 683-92.
23. Paushkin SV, Kushnirov VV, Smirnov VN, Ter AM. Propagation of the yeast prion-like [psi+] determinant is mediated by oligomerization of the SUP35-encoded polypeptide chain release factor. *EMBO J* 1996; 15: 3127-34.
24. Patino MM, Liu JJ, Glover JR, Lindquist S. Support for the prion hypothesis for inheritance of a phenotypic trait in yeast. *Science* 1996; 273: 622-6.
25. Chernoff YO, Lindquist SL, Ono B, Inge VS, Liebman SW. Role of the chaperone protein Hsp104 in propagation of the yeast prion-like factor [psi+]. *Science* 1995; 268: 880-4.
26. Glover JR, Kowal AS, Schirmer EC, Patino MM, Liu JJ, Lindquist S. Self-seeded fibers formed by Sup35, the protein determinant of [PSI+], a heritable prion-like factor of *S. cerevisiae*. *Cell* 1997; 89: 811-9.
27. King CY, Tittmann P, Gross H, Gebert R, Aebi M, Wuthrich K. Prion-inducing domain 2-114 of yeast Sup35 protein transforms *in vitro* into amyloid-like filaments. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 6618-22.
28. Paushkin SV, Kushnirov VV, Smirnov VN, Ter AM. In Vitro Propagation of the Prion-Like State of Yeast Sup35 Protein. *Science* 1997; 277: 381-3.
29. Coustou V, Deleu C, Saupe 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.



BioDOCS

L'Association des Étudiants-Chercheurs en Biologie

**Vous voulez faire un DEA, une thèse ?
Vous cherchez un laboratoire de recherche ?**

BioDocs

- propose un annuaire des formations doctorales et des laboratoires avec des contacts étudiants ;
- offre des informations administratives et techniques sur la formation doctorale :
 - déroulement (inscriptions, sécurité sociale, service militaire...),
 - financements (montant et droits des bourses...),
 - débouchés publics et privés dans l'enseignement et la recherche ;
- développe un réseau d'échanges scientifiques

**Vous êtes inquiet pour votre statut
et votre avenir dans la recherche ?**

BioDocs

- en tant que Membre de la CEC (Confédération des Étudiants-Chercheurs) agit auprès des institutions universitaires et politiques (Conseils Scientifiques d'Université...)
- défend les intérêts et le statut social des étudiants-chercheurs ;
 - œuvre dans le sens d'une augmentation du recrutement dans la recherche publique et l'enseignement supérieur

Vous êtes inquiet sur les débouchés dans la recherche ?

BioDocs

- cherche à valoriser la formation doctorale auprès des entreprises privées ;
- propose un annuaire de vos compétences aux entreprises privées ;
- organise des forums de rencontre entre les étudiants, les grands organismes de recherche et les sociétés privées de biologie et biotechnologies

BioDocs vous invite

à consulter le serveur web (Internet) <http://157.136.20.60>
Contactez-nous également par e-mail (analenn@pasteur.fr)