

La découverte des prions va-t-elle révolutionner la biologie moléculaire ?

S'il s'avère exact que les prions sont des unités infectieuses purement protéiques (hypothèse de Prusiner *protein only* [1, 2]), c'est-à-dire des systèmes auto-reproducteurs, il faudra en conclure que le paradigme essentiel de la biologie moléculaire — le flot d'informations des acides nucléiques vers les protéines se fait de façon irréversible — souffre des exceptions.

Que l'immense majorité des transferts d'informations se fasse, dans la cellule vivante, de l'ADN vers l'ARN puis vers les protéines n'est pas douteux, et que la mémoire centrale du vivant soit stockée dans une banque de séquences nucléotidiques me semble établi.

Il n'empêche que l'existence, ne serait-ce que d'une seule exception à ce principe, devrait constituer l'amorce d'une formidable révolution dans la pensée biologique d'aujourd'hui. Ce serait la reconnaissance d'une « anomalie ». Une « anomalie » en science est « un fait observé qui est difficile à expliquer dans les termes d'un cadre conceptuel existant » (Lightman et Gingerich [3]). Cette « anomalie » est alors acceptée comme un fait expérimental qui est exclu (« enkysté » en quelque sorte) de l'ensemble de faits intégrés dans le paradigme du moment. Ce n'est que lorsqu'une autre théorie générale (suscitée par la reconnaissance de « l'anomalie » ou non, cela est secondaire) intègre cette « anomalie » dans son cadre que celle-ci devient « respectable » et fréquemment citée.

Si l'élément infectieux qu'est le prion est bien une protéine, il reste alors à expliquer comment cette unité peut être auto-reproductive,

ou plutôt auto-multiplicatrice. La procédure par laquelle une molécule d'ARN produit un grand nombre de copies de protéines est maintenant largement élucidée. Il n'existait jusqu'à présent aucun exemple expérimental bien établi d'une protéine procédant de la même manière.

Ce besoin d'un tel mécanisme pour rendre compte de la production en série de protéines n'avait pas échappé, il y a cinquante ans, aux biochimistes et, en particulier, aux immunochimistes qui cherchaient à expliquer la production des anticorps dans le cadre de la théorie « instructionniste » d'alors. Ils avaient imaginé [4] que la molécule d'anticorps (dont on ignorait tout de la structure) se « moulait » sur la molécule d'antigène pour en adopter, « en creux », la structure tridimensionnelle.

Une telle hypothèse est devenue complètement intenable lorsque le balancier de l'Histoire est revenu vers une interprétation cellulaire de la synthèse des protéines [5] et que la découverte de la double hélice et du code génétique a clairement établi que la mémoire des séquences primaires des protéines était déposée dans une librairie de séquences nucléotidiques. La structure quadridimensionnelle des protéines étant liée, de façon univoque, à la structure primaire, la « forme » de la molécule d'anticorps était elle-même dirigée par des gènes résidant dans le noyau des cellules. La synthèse des anticorps était l'expression d'un mécanisme génétique et l'immunologie réintégrait donc, avec la biologie moléculaire, le giron du néodarwinisme. La production des anti-

corps était le résultat d'un processus sélectif.

Il semble, cependant, que beaucoup d'historiens des sciences ne considèrent pas que l'abandon des théories instructionnistes en immunologie résulterait de leur inintelligibilité dans le cadre de la biologie moléculaire, mais serait lié à l'expérience de Haber [6] qui montrait qu'une molécule d'anticorps, dénaturée réversiblement, se renaturait en l'absence d'antigène, en adoptant à nouveau sa forme initiale et sa capacité d'association avec l'antigène. Cette expérience démontre simplement qu'*in vitro*, dans des conditions données, une molécule d'anticorps dénaturée ne peut pas prendre une nouvelle conformation guidée par l'antigène lors de sa renaturation. Elle n'interdit pas toute hypothèse instructionniste.

En revanche, la contradiction fondamentale existant entre l'interprétation instructionniste des mécanismes de la synthèse des anticorps et le corpus doctrinal de la biologie moléculaire est presque insurmontable.

De toutes façons, les anticorps ne se fabriquent pas *in vitro* mais dans une cellule (comme les protéines, d'ailleurs) et toute hypothèse visant à expliquer la multiplication d'une protéine sans intervention d'un acide nucléique devra placer ce phénomène dans une cellule.

Dans le cas des prions, l'hypothèse de Prusiner implique la conversion d'une forme inactive de la protéine existant chez les sujets sains — PrP — en une protéine infectieuse — PrP^{Sc}. Cette conversion serait influencée par les molécules de PrP^{Sc} elles-mêmes, imposant aux

molécules de PrP un changement conformationnel qui les rendrait infectieuses. Il s'agirait donc bien d'un transfert d'informations de protéine à protéine, mais au niveau de la conformation et non de la structure primaire (séquences d'acides aminés), avec multiplication continue des particules infectieuses chez le sujet atteint (c'est-à-dire une augmentation continue du rapport PrP^{sc}/PrP).

Cette hypothèse est donc en contradiction absolue avec les deux principes fondamentaux de la biologie moléculaire classique :

- l'information coule irréversiblement de l'ARN vers les protéines ;
- à une structure primaire de protéine correspond une et une seule conformation stéréospécifique.

Ce second principe découle d'une nécessité logique si l'on veut soutenir que le fonctionnement du vivant est uniquement sélectif. Sinon, on pourrait imaginer que l'information portée par la protéine soit, en partie, « instruite » par un déterminant présent dans l'environnement (un antigène, par exemple). Ce dogme est donc sous-jacent à la biologie moléculaire, surtout dans sa période glorieuse (années 1960-1970) et J. Monod en était si persuadé qu'il écrit, dans la forme péremptoire qu'il affectionnait : « Ainsi, parmi les milliers de conformations repliées, en principe accessibles à la fibre polypeptidique, une seule est en fait choisie et réalisée » [7].

Evidemment il existe une certaine contradiction à l'intérieur de l'œuvre de J. Monod, si l'on songe à ses travaux sur l'allostérie de l'hémoglobine. Cette contradiction n'est qu'apparente, car Monod, Wyman et Changeux ont comme modèle une protéine oligomérique et ont pour but d'expliquer les modifications de structure quaternaire induites par les ligands [8].

Cependant, des données cristallographiques modernes montrent bien que la conformation de protéines, même monomériques, est notablement influencée par la liaison à un ligand. Dans ces cas, néanmoins, les changements conformationnels sont

réversibles et ne se propagent pas aux protéines homologues non complexées au ligand.

L'existence d'un « virus protéine » constituerait donc bien une « anomalie » pour le paradigme actuel de la biologie moléculaire. A la différence des « anomalies » astronomiques, géophysiques et biologiques évoquées par Lightman et Gingerich pour lesquelles « l'anomalie » existait avant le paradigme, celle-ci a été découverte après l'établissement de celui-là.

Il est cependant probable qu'une « anomalie », même bien démontrée par plusieurs expérimentateurs tout à fait sérieux et crédibles, ne conduit pas nécessairement à remettre en cause un dogme aussi solidement et universellement établi que celui de la biologie moléculaire actuelle. Quelques autres anomalies biologiques sont apparues ces dernières années : mutations dirigées ([9, 10] et *m/s* n° 6-7, vol. 9, p. 768), adaptation conformationnelle des molécules du CMH-1 aux peptides des antigènes [11], chalcones messagers protéiques chez les plantes [12-14], mais aucune n'a une portée assez directe pour mettre en cause le paradigme de la biologie moléculaire. En revanche, la démonstration que les mutations ne sont pas nécessairement aléatoires mettrait en cause, évidemment, les fondements du néo-darwinisme (*m/s* n° 6-7, vol. 9, p. 768).

Il n'en demeure pas moins que le paradigme de la biologie moléculaire ne sera pas abandonné à cause des « anomalies » inexplicables, mais ne le sera qu'au bénéfice d'une autre théorie générale. Celle-ci pourrait naître d'une explication de l'existence et du pouvoir infectieux des prions.

Je crains que la seule analyse thermodynamique de la transformation conformationnelle de la molécule de PrP en PrP^{sc} par Prusiner ne soit insuffisante pour établir cette nouvelle théorie. De même, d'ailleurs, que la tentative de réaliser, *in vitro*, cette transformation.

La démarche intellectuelle des « hérétiques » (Prusiner pour les

prions, Cairns pour les mutations dirigées, par exemple) me paraît prudente et probablement fructueuse. Au lieu de proclamer de façon fracassante que les « anomalies » qu'ils ont découvertes ruinent irrémédiablement le paradigme actuel, ce qui provoquerait immédiatement une violente réaction de l'*establishment* scientifique, ils se contentent d'accumuler, pas à pas, les preuves expérimentales de l'existence de ces « anomalies ».

Comme celles-ci ne requièrent absolument pas l'abandon du rationalisme pour faire appel à une explication para-scientifique, on ne peut accuser leurs découvreurs d'adopter une démarche non scientifique.

Il me semble que la démonstration convaincante de l'existence des prions et de leur importance viendra de l'établissement, en culture de tissus *in vitro*, de la production indéfinie de ces unités. Après tout, c'est par cette démarche que toute découverte d'un nouveau virus passe du stade de l'hypothèse ou de la constatation fortuite à celle de la reconnaissance universelle. Un virus ne prend sa place complète dans l'histoire des Sciences que lorsqu'on a trouvé la souche cellulaire qui permet de le cultiver.

La position des sceptiques rationalistes est très inconfortable en science : ils doivent rester sur le fil du rasoir et ne tomber, ni dans le dogmatisme, ni dans la superstition ! Ce qui exige une vigilance continue qui est le prix à payer pour garder l'intégrité de son jugement.

L'évolution de la science s'accélérate très vite, nous pouvons espérer qu'entre l'apparition de l'anomalie des prions et le remplacement du paradigme de la biologie moléculaire, il s'écoulera moins de temps qu'entre la description par Von Humboldt (1800) de l'anomalie des découpes continentales complémentaires et l'acceptation de la théorie de dérive des continents de Wegener (1950) ■

Alain Bussard

1578 route des Serres,
06570 St-Paul, France.

RÉFÉRENCES

1. Prusiner SB. Scrapie prions. *Annu Rev Microbiol* 1989 ; 43 : 345-74.
2. Weissmann C. Spongiform encephalopathies. The prion's progress. *Nature* 1991 ; 349 : 569-71.
3. Lightman A, Gingerich O. When do anomalies begin? *Science* 1992 ; 255 : 690-5.
4. Pauling L, Campbell D. The production of antibodies *in vitro*. *Science* 1942 ; 95 : 440-4.
5. Burnet FM. A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. *Austr J Sci* 1957 ; 20 : 67-9.
6. Haber E. Recovery of antigen specificity after denaturation and complete reduction of disulfides in a papain fragment of antibody. *Proc Natl Acad Sci USA* 1964 ; 52 : 1099-106.
7. Monod J. *Le hasard et la nécessité*. Paris : Seuil, 107.
8. Monod J, Wyman J, Changeux JP. On the nature of allosteric transitions: a plausible model. *J Mol Biol* 1965 ; 12 : 88-118.
9. Cairns J, Overbaugh J, Miller S. The origin of mutants. *Nature* 1988 ; 335 : 142-5.
10. Hall BG. Spontaneous point mutations that occur more often when advantageous than when neutral. *Genetics* 1990 ; 126 : 5-16.
11. Townsend A, Ohlen C, Bastin J, Ijungen HG, Foster L, Karre K. Association of class I major histocompatibility heavy and light chains induced by viral peptides. *Nature* 1989 ; 340 : 443-8.
12. Hemmingsen SM, Woolford C, van der Vies SM, Tilly K, Dennis DT, Georgopoulos CP, Hendrix RW, Ellis RJ. Homologous plant and bacterial proteins chaperone oligomeric protein assembly. *Nature* 1988 ; 333 : 330-4.
13. Ellis RJ, Hemmingsen SM. Molecular chaperones: proteins essential for the biogenesis of some macromolecular structures. *Trends Biochem Sci* 1989 ; 14 : 339-42.
14. Hardy SJ, Randall LL. A kinetic partitioning model of selective binding of non-native proteins by the bacterial chaperone SecB. *Science* 1991 ; 251 : 439-43.

TIRÉS A PART

A. Bussard.

m/s n° 12 vol. 9, décembre 93