BIOLOGIE 2 (durée conseillée 1h30)

Remarque importante : Le candidat veillera à répartir le temps de l'épreuve sur l'ensemble des parties 4 (9 points), 5 (8 points) et 6 (3 points) qui sont indépendantes. Le jury attend des réponses précises, courtes et synthétiques.

QUELQUES ASPECTS DE LA BIOLOGIE DES PRIONS

Le terme de prion fut introduit pour la première fois en 1982 par Stanley Prusiner et correspond à l'acronyme de *PRoteinaceous Infectious ONly particle* (particule protéique infectieuse), abrégés PrP. Les prions se distinguent très nettement des agents infectieux conventionnels comme les bactéries, les virus. Pour l'ensemble de ses travaux, Prusiner a obtenu le prix Nobel de physiologie et de médecine en 1997.

Les prions de mammifères sont les agents responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) ou maladies à prion. Parmi les EST les plus connues, on peut citer chez l'homme les différentes formes de la maladie de Creutzfeld-Jakob, l'insomnie fatale familiale (IFF), le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS), le Kuru et chez l'animal, la tremblante du mouton et de la chèvre (*scrapie* en anglais), l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB).

L'ensemble de ces maladies se caractérise par une dégénérescence du système nerveux central liée à la propagation et la multiplication des prions chez l'hôte infecté. D'un point de vue anatomo-pathologique, on observe ainsi au niveau de l'encéphale la formation de vacuoles (donnant un aspect spongieux au cerveau, d'où le nom de spongiforme dans EST), une mort des neurones, une gliose (multiplication des astrocytes et de la microglie) et l'accumulation d'une protéine de l'hôte, une forme anormale de la protéine prion.

On se propose ici de définir la nature et les propriétés des prions (partie 4), de leur organisation moléculaire (partie 5) pour enfin étudier quelques uns de leurs effets sur le système nerveux (partie 6).

4. Nature et propriétés des prions (9 points)

Les premiers travaux de Stanley B. Prusiner ont consisté à déterminer la nature de l'agent infectieux de la tremblante. Sur le modèle du hamster, les travaux ont consisté à mesurer le pouvoir infectieux de l'agent en déclenchant la maladie par inoculation de l'agent purifié et traité. Le tableau du document 18 ci-dessous récapitule certains de ces traitements et leurs résultats.

Traitement	Résistance	Sensibilité
Digestion par des protéinases		Protéinase K, trypsine
Détergents		SDS (Sodium dodécyl sulfate)
Ions	Forte concentration de Na^+, K^+	
Dénaturants		Urée
Solvants organiques	Méthanol, éthanol	Phénol

Document 18 : Propriétés moléculaires de l'agent de la tremblante
(D'après Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie, SB Prusiner, Science, 1982)

S.B. Prusiner a par la suite recherché si un acide nucléique était impliqué dans le mécanisme infectieux de la tremblante. Pour cela et selon le même protocole que précédemment, l'agent infectieux a été traité par différentes procédures récapitulées dans le document 19.