

Bases moléculaires de la procrastination : des mutations dans un gène d'aide à la décision

On sait que la procrastination (du latin *pro* « devant » et *crastinus* « demain ») désigne l'exacerbation pathologique d'un comportement tendant à constamment retarder la prise des décisions, l'arbitrage entre plusieurs choix possibles et le passage à l'acte [1-5]. Dans la nouvelle classification DSM, ce syndrome a été dissocié des syndromes compulsifs obsessionnels [6-8], mais une distinction est faite entre les procrastinations décisionnelles et les procrastinations d'évitement, bien que des formes mixtes aient été décrites [9, 10]. Les formes mineures sont sporadiques et très répandues dans toutes les populations humaines. Les rarissimes formes majeures, toujours décisionnelles pures, sont familiales et se transmettent de manière mendélienne sur un mode dominant autosomique à pénétrance complète (MIM#1.2.1.2.1.2.) [11]. La maladie a aussi été repérée chez les mammifères [1, 12, 13] et les oiseaux [14]. Chez la souris, grâce à un test comportemental objectif [15, 16], on a individualisé trois phénotypes pathologiques spontanés rappelant la maladie humaine, deux à hérédité récessive, et un à hérédité dominante [15]. Les deux modèles à transmission récessive, apparus spontanément dans deux élevages différents (*delayed* chez BALB/C, *irresolute* chez C57BL/6), ont un phénotype identique, se traduisant chez les homozygotes par une hypo-activité, et un retard à la décision en toutes circonstances, comme la prise d'aliment ou le choix d'un partenaire. Les deux locus paraissent distincts, car ils ne co-ségrègent pas avec les mêmes marqueurs. Dans le modèle à transmission dominante, la lignée *Undecided*, les manifestations sont plus pronon-

cées, et plus précoces (nombre d'animaux naissent post-matures ou meurent par rétention utérine). Les mâles survivants sont incapables de copuler et la lignée ne peut être maintenue que grâce aux femelles, ce qui introduit un biais puisque le chromosome transmetteur est toujours d'origine maternelle. Dans les élevages, on observe une létalité fœtale importante, vraisemblablement due à des néomutations rendant les animaux homozygotes. Pourtant, en dehors d'une hétérogénéité génétique très vraisemblable, manifeste chez la souris et probable chez l'homme, les gènes en cause demeureraient toujours inconnus [13].

Découverte du gène de la procrastinine

La lumière est finalement venue, comme c'est souvent le cas, de l'application au modèle murin* des données de déséquilibre de liaison obtenues dans une seule très grande famille humaine (originaires de Normandie), où le nombre élevé d'individus atteints sur plusieurs générations avait laissé prévoir un *lodscore* très significatif (8,0 selon le programme S-Link). La localisation primaire en 22q avait été obtenue dès 1990 à l'aide des rares marqueurs de type microsatellites dont on disposait à l'époque. Un pas décisif fut franchi en 1996 lorsque l'accumulation des EST correspondant au bras long du chromosome 22 permit d'identifier en 22q36, par la technique FISH/BrdU, une région candidate

très plausible puisqu'elle correspond à un domaine à réplication tardive. Cette région correspond à une région synténique (chromosome 15) chez la souris. Une carte transcriptionnelle de la région incluse dans un seul YAC (encadré par les gènes de souris *Yes* et *No*) a permis *in fine* de sélectionner des EST communs à l'homme et à la souris. L'un d'entre eux a permis de retrouver dans une banque d'ADNc de cerveau fœtal humain un ADNc très représenté et intéressant par la présence d'une séquence caractéristique GACGAAT-TAGCTTAC, codant pour le motif asp-glu-leu-ala-tyr (DELAY, en abrégé). La reconstitution de l'ADNc complet fut une tâche laborieuse du fait de la structure très inhabituelle de la séquence codante (*figure 1*). Celle-ci est caractérisée par une répétition pure de 40 motifs DELAY en tandem**. Le gène a été rapidement validé par la découverte de mutations chez les malades, humains et murins, et est maintenant appelé *PCRST*. La séquence est extraordinairement conservée, notamment dans sa partie 5' (*figure 2*). Le gène est morcelé en 36 exons, avec un transcrite unique*** de 1,5 kb, dont le produit primaire de traduction est une protéine de 330 résidus, appelée préprocrastinine, précurseur inactif de la procrastinine, 34 kDa, produite par clivage protéolytique des 28 premiers résidus. Le gène est exclusivement exprimé dans les neurones du noyau *superior colliculus* de la région temporale [13], où l'on a pu mettre en évidence le transcrite (*Northern blot*), et la

* Ce fait renforcera les tenants de la théorie selon laquelle les maladies génétiques humaines représentent d'irremplaçables auxiliaires pour la compréhension de la pathologie murine.

** Cette structure rendait naturellement impossible l'utilisation du programme FAST pour l'analyse des données de séquence protéique.

*** Paradoxalement, le transcrite primaire de ce gène n'est soumis à aucun épissage alternatif.

Séquence humaine

```

1
GCG ACC GAG AGA GGA ATT GTA GAA AGA AGT GCG ACT AAT CAA AAC G*CT ACT GAG AGG ATG CAA ATC CAA ATG GAA AAT ACT GAC GAA TTA
ala thr glu arg gly ile val glu arg ser ala thr ile gln asn ala thr glu arg met gln ile gln met glu asn thr asp glu leu
31
GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC AGA GAT AGA GAA ACT GCT AGA GAT AGA GAA ACT GCT AGA GAT AGA ACT ACT ACT ACT ACT ACT ACT
ala tyr asp glu leu ala tyr arg asp arg glu thr ala arg asp arg glu thr ala arg asp arg thr thr thr thr thr thr thr thr
61
ACT ACT ACT ACT ACT ACT ACT ACT ACT ACT ACT ACT ACT ACT ACT ACT ACT ACT ACT ACT ACT ACT ACT ACT ACT ACT ACT ACT
thr thr thr thr thr thr thr thr thr thr thr thr thr thr thr thr thr thr thr thr thr thr thr thr thr thr thr thr thr
91
GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC
asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr
121
GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC
asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr
151
GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC
asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr
181
GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC
asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr
211
GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC
asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr
241
GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC
asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr
271
GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC
asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr
301
GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC GAC GAA TTA GCT TAC
asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr asp glu leu ala tyr

```

Figure 1. **Séquence de l'ADNc de la préprocrastinine humaine.** Noter la répétition parfaite en tandem du pentadécamère GACGAATTAGCTTAC (en rouge), engendrant une succession de 40 motifs pentapeptidiques identiques Asp-Glu-Leu-Ala-Tyr (ou DELAY selon le code à une lettre). Chez la souris la séquence est quasi identique, mais ne comporte que 20 répétitions, ce qui suggère un processus de duplication chez l'homme. Noter aussi les 38 répétitions du triplet ACT (thr) du codon 53 au codon 90. La flèche 1 indique le site de clivage normal par la PROPRO (Procrastinin processing enzyme). La flèche 2 indique l'arrêt de la séquence codante dans la souche exécutive. * = codon muté dans la souche de souris delayed empêchant la maturation par la PROPRO.

protéine (Western blot et immunofluorescence). Des gels non dénaturants montrent que la protéine native forme un homodimère (68 kDa).

Pathologie moléculaire de la procrastinine

Comme il est de règle dans toute approche de « génétique inverse » le pathologique et le normal ont bénéficié d'un va-et-vient continu : la pathologie a permis de valider le gène, et la découverte du gène a permis d'analyser la pathologie au niveau moléculaire, ouvrant des pistes physiopathologiques, voire thérapeutiques. Les premiers résultats obtenus font

apparaître une hétérogénéité allélique et génétique chez l'homme, comme chez la souris, et ils fournissent une explication moléculaire au caractère tantôt dominant, tantôt récessif des syndromes procrastinateurs (Tableau I).

La première mutation a été mise en évidence dans la lignée de souris *delayed* (récessive). Il s'agit d'une mutation faux-sens dans le codon n° 15 (Ala → Thr, par mutation G → A, correspondant à une mutation C → T sur le CG méthylable du brin opposé), empêchant la maturation protéolytique de la préprocrastinine, ce que confirme la présence dans les extraits de la région *superior*

colliculus d'une seule bande de 36 kDa, compatible avec la taille attendue de la préprocrastinine. Il s'agit d'une perte de fonction récessive, et seuls les homozygotes sont atteints. C'est cette mutation qui a validé le gène *Pcrst* [17].

Comment expliquer la maladie humaine laquelle est dominante [11, 18, 19]? L'analyse des sujets atteints de PPDA (procrastination périodique dominante autosomique) fut dans un premier temps décevante : pas d'anomalie de séquence détectable dans les 36 exons amplifiés séparément par PCR avec des amorces flanquantes, pas d'anomalie dans la région du promoteur. Pourtant, une analyse avec

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
<i>Homo sapiens</i>	A	T	E	R	G	I	V	E	R	S	A	T	I	Q	N	A	T	E	R	M	Q	I	E	M	E	N	T	D	E	L
<i>Mus musculus</i>	L	T	E	R	G	I	V	E	R	S	A	T	I	Q	N	A	T	E	R	M	Q	I	E	M	E	N	T	D	E	L
<i>Columba livia</i>	L	T	E	R	G	I	V	E	R	S	A	T	I	Q	N	H	E	S	I	T	A	T	I	Q	N	N	T	D	E	L
<i>Brachydanio rerio</i>	A	T	E	R	G	I	V	E	R	S	A	T	I	H	N	F	I	S	H	A	N	D	C	H	I	P	S	D	E	L
<i>D. melanogaster</i>	P	T	E	R	G	I	V	E	R	S	A	T	I	H	N	G	I	V	A	T	I	G	I	V	A	T	I	P	A	L
<i>Caenorhabditis elegans</i>	A	T	E	R	G	I	V	E	R	S	A	T	I	-	N	-	A	S	C	A	R	I	S	A	S	T	I	C	Q	T
<i>S. cerevisiae</i>	L	T	E	R	G	I	V	E	R	S	A	T	I	-	N	-	L	E	V	A	I	N	-	Y	E	A	S	T	-	T

Figure 2. **Comparaison des séquences peptidiques dans le domaine TER de la préprocrastinine dans diverses espèces.** Noter la quasi complète conservation entre l'homme et la souris, ainsi que l'extraordinaire conservation de 12 amino-acides consécutifs, dont la séquence forme le domaine TER (nommé d'après les 3 premiers acides aminés), entre l'homme et la levure. Code des acides aminés à une lettre : A : Ala ; C : Cys ; D : Asp ; E : Glu ; F : Phe ; G : Gly ; H : His ; I : Ile ; K : Lys ; L : Leu ; M : Met ; N : Asn ; P : Pro ; Q : Gln ; R : Arg ; S : Ser ; T : Thr ; V : Val ; W : Trp ; Y : Tyr.

un microsatellite présent dans un intron du gène de la PCRST* montrait une parfaite co-ségrégation chez les 15 malades de la grande famille normande. Il ne pouvait donc pas s'agir d'un autre gène. La lumière vint du *Southern blot*, pratiqué en dernier ressort. Celui-ci montrait un remaniement majeur de l'un des allèles, avec une amplification du pentadécamère correspondant au domaine DELAY, présent en 120 exemplaires au lieu de 40. Cette amplification est à rapprocher d'une certaine anticipation clinique, jusqu'alors négligée, mais bel et bien retrouvée rétrospectivement. Il est légitime de penser que la protéine trop longue de 400 résidus exerce un effet dominant négatif en formant avec le polypeptide normal un dimère inactif.

Quant à la souche *irrésolue*, liée à un locus distinct de *Perst*, la découverte par *Western blot* de préprocrastinine dans les extraits de cerveau pouvait faire penser à un défaut récessif de l'enzyme de maturation. Cette hypothèse s'est vérifiée par la découverte chez les souris *irrésolue* d'une délétion homozygote du gène responsable du clivage de la préprocrastinine : le gène *Propro* (*procrastinin-processing*).

L'analyse de la souche de souris *Undecided*, chez laquelle la mutation est dominante, a donné lieu à des résultats tout à fait inédits. Chez ces animaux le gène *Perst* est en tout point normal : ni mutation ponctuelle, ni

délétion, ni amplification. En fait, les résultats de l'analyse de *linkage* devaient exclure le locus *Perst* en montrant une liaison avec des marqueurs du chromosome 7 de souris proches du gène de la créatine-kinase musculaire (*Ckmm*). Mais une étude soignée par *Northern blot* du transcrite *Perst* de la région *superior colliculus* des cerveaux de souris malades révéla, au lieu d'une bande unique de 1,2 kb, un *smear* diffus entre 1,2 et 0,5 kb. L'explication vint, d'une part, de la découverte dans les bases de données d'EST de la région humaine synténique à la région du gène *Ckmm* de souris, c'est-à-dire 19q13.2, d'un gène homologue des facteurs transcriptionnels à domaine POU, d'autre part, de l'analyse approfondie de la structure du gène *PCRST* normal. Le facteur transcriptionnel, cloné et co-transfecté avec différentes constructions renfermant des éléments du promoteur de *PCRST*, devait se révéler être un puissant activateur du gène *PCRST*. Finalement chez les souris *undecided* c'est ce gène, appelé *Persta* (pour *Perst activator*), qui est muté, le domaine POU étant délété en OU (*Tableau 1*). L'impact final de ce facteur anormal est pour le moins inattendu. Ayant perdu partiellement de sa spécificité, il est devenu capable d'activer des séquences promotrices possédant une certaine similitude avec le promoteur normal. Or, une analyse poussée des séquences introniques du gène *PCRST* montre qu'une telle séquence est présente à la fois en amont et en aval de chacun des 36 exons. La stimulation de tous ces promoteurs cryptiques induit une multitude de transcrits de toutes

tailles, non seulement sur le brin sens mais aussi sur le brin antisens. Ce mécanisme est tout à fait nouveau. Il explique bien la dominance par formation de transcrits qui sont à la fois inactifs par nature et inactivés par les antisens produits simultanément. De plus il est tout à fait en accord avec une pathologie de paralysie décisionnelle.

En attendant les résultats des expériences de *knock-out*, de *knock-in* et de transgénèse qui devraient apporter des lumières sur la fonction encore mystérieuse de la procrastinine, signalons une autre conséquence inattendue de sa découverte. Il s'agit du modèle murin *Executive*, caractérisé par la rapidité décisionnelle foudroyante des animaux atteints, et ségrégeant comme un caractère monofactoriel dominant. L'auteur de l'article [17], intrigué par la longue séquence ininterrompue de triplets ACT (codons 23 à 60) (*figure 1*) codant pour 38 résidus thréonine consécutifs dans le gène *PCRST* normal, a fait un rapprochement avec les souris hyperactives *Executive* (mutation doublement dominante à la fois par l'hérédité et par le phénotype). Il a effectivement trouvé une parfaite co-ségrégation avec le marqueur du gène *Perst*, et a mis en évidence, sur l'un des allèles, une mutation d'épissage responsable d'un transcrite tronqué dont la séquence codante se termine en 3' par 38 triplets ACT, et aboutissant à une protéine amputée de ses 40 motifs DELAY. Ainsi se trouve expliqué le phénotype *Executive*, véritable contretype du phénotype procrastinateur.

Il convient à présent de savoir si les procrastinations d'évitement sont dues à une anomalie du même gène *PCRST* – d'autres mutations pouvant expliquer les variations phénotypiques –, ou si un second gène *PCRST2* est en cause. Voilà un dilemme qu'il faudrait trancher rapidement.

Pour finir il faut souligner les immanquables retombées éthiques de ces découvertes. En effet, connaissant la fréquence dans la population générale des personnalités à tendance procrastinatrice, on peut redouter qu'une analyse systématique du gène *PCRST* soit exigée avant toute embauche, en particulier dans la fonction publique [20]. Le problème mérite la saisine du Comité Consultatif National d'Éthique ■

* Ce microsatellite a été d'un emploi délicat en raison de l'importance inhabituelle des bandes parasites produites par le bégaiement de la Taq-polymérase, rendant particulièrement difficile le choix de la bande principale.

Tableau I
PATHOLOGIE MOLÉCULAIRE DE LA PROCRASTININE

Phénotype	Espèce	Transmission	Localisation chromosomique	Gène défectueux et locus	Mutation	Effet sur la PCRST
PPDA	Homme	D	22q36	<i>PCRST</i>	amplification du domaine DELAY n = 120	hétérodimère inactif
delayed	Souris	R	15	<i>Pcrst</i>	mutation faux-sens dans le codon 16 (Ala → Thr)	défaut de maturation Prépro → Pro
Undecided	Souris	D	7	<i>Pcrsta</i>	POU → OU	activation de promoteurs antisens : inactivation des transcrits
irresolute	Souris	R	6	<i>Propro</i>	délétion	défaut de maturation Prépro → Pro
Executive	Souris	D	15	<i>Pcrst</i>	mutation d'épissage interrompant le transcrit à la fin des répétitions ACT	Protéine tronquée amputée des domaines DELAY

PPDA: procrastination périodique dominante autosomique (forme normande).

Remerciements

Au moment de mettre sous presse nous avons eu communication privilégiée de la maquette du premier numéro d'un nouveau journal, le *Journal of Molecular Behaviour (JMB)*. Celui-ci contient un article inaugural rapportant le clonage tant attendu du gène de la procrastination [17]. Les éditeurs de *JMB* nous ont autorisé à faire état de cette découverte. Nous les remercions et saluons la naissance de leur nouveau journal.

L'auteur de cette découverte, Wan Ming-Tian est décédé depuis deux ans, et il s'agit d'une publication posthume, effectuée *in memoriam* par les soins de ses héritiers, qui avaient retrouvé dans ses papiers la totalité de ses résultats sous forme non publiée. On demeure confondu devant la masse des résultats accumulés par l'auteur, et on peut s'étonner que ceux-ci n'aient pas été publiés de son vivant. A moins que celui-ci n'ait été lui-même affecté d'une anomalie du gène *PCRST*...

RÉFÉRENCES

1. Thomison JB. On procrastination (editorial). *South Med J* 1990; 83: 1373-4.
2. Birner L. Procrastination: its role in transference and countertransference. *Psychoanal Rev* 1993; 80: 541-58.

3. Saddler CD, Sacks LA. Multidimensional perfectionism and academic procrastination: relationships with depression in university students. *Psychol Rep* 1993; 73: 863-71.
4. Berzonsky MD. Identity style and coping strategies. *J Pers* 1992; 60: 771-88.
5. Carlson K. Procrastination: a pause to reflect. *J Post Anesth Nurs* 1992; 7: 150-2.
6. Ferrari JR, Olivette MJ. Perceptions of parental control and the development of indecision among late adolescent females. *Adolescence* 1993; 28: 963-70.
7. Ferrari JR. Compulsive procrastination: some self-reported characteristics. *Psychol Rep* 1991; 68: 455-8.
8. Primac DW. Measuring change in a brief therapy of a compulsive personality. *Psychol Rep* 1993; 72: 309-10.
9. Rachman S. Obsessions, responsibility and guilt. *Behav Res Ther* 1993; 31: 149-54.
10. Sommer WG. Procrastination and cramming: how adept students ace the system. *J Am Coll Health* 1990; 39: 5-10.
11. Ferrari JR, McCown W. Procrastination tendencies among obsessive-compulsives and their relatives. *J Clin Psychol* 1994; 50: 162-7.
12. Frost RO, Shows DL. The nature and measurement of compulsive indecisiveness. *Behav Res Ther* 1993; 31: 683-92.
13. Schall JD. Experimental psychology. Race to explain procrastination. *Nature* 1995; 377: 14-5.
14. Mazur JE. Procrastination by pigeons: preference for larger, more delayed work

- requirements. *J Exp Anal Behav* 1996; 65: 159-71.
15. Stilton AN, Edam T. The «cheddar-orchester» test for objective assessment of procrastination in mice. *J Mur Psychol* 1993; 205: 18320-5.
16. Chissom B, Iran-Nejad A. Development of an instrument to assess learning strategies. *Psychol Rep* 1992; 71: 1001-2.
17. Wan MT. Cloning and characterization of a gene involved in procrastinating behaviour. *J Mol Behav* 1998; 1 (sous presse).
18. Vodanovich SJ, Seib HM. Relationship between time structure and procrastination. *Psychol Rep* 1997; 80: 211-5.
19. Milgram N, Marshevsky S, Sadeh C. Correlates of academic procrastination: discomfort, task aversiveness, and task capability. *J Psychol* 1995; 129: 145-55.
20. Wachs JE. Managing time. *Am Ass Occup Health Nurs (AAOHN J)* 1993; 41: 300-2.

Jean-Claude Kaplan

Hôpital Cochin-Maternités, Service de biochimie et génétique moléculaire, 123, boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, France.

TIRÉS À PART

J.C. Kaplan.