

# Mutations des gènes : anomalies d'épissage et décalages de phase de lecture

Dans le lexique du précédent numéro de *médecine/sciences*, nous avons passé en revue les conséquences des différents types de mutation d'un gène. Nous détaillerons ici les divers mécanismes des anomalies d'épissage et des décalages de phase de lecture.

La *figure 1* rappelle que des séquences très conservées (dites séquences consensus) sont retrouvées aux deux extrémités des introns, qui commencent toujours par GT (sur l'ADN) et finissent par AG.

1) Une mutation de ces deux dinucléotides ou, à un moindre titre, d'un autre résidu des séquences consensus peut abolir l'excision des introns. Les transcrits restent alors dans le noyau où ils sont dégradés, et le résultat net de cette mutation est un déficit quantitatif en ARN messenger cytoplasmique.

2) Une mutation peut faire apparaître un site alternatif d'épissage « 1' » dans l'intron. L'excision entre les sites normaux 1 et 2 donnera l'ARN messenger normal alors que l'excision entre les sites 1' et 2 donnera un ARN aberrant contenant une insertion anormale sous la forme d'un fragment d'intron persistant. Si cet ARN peut néanmoins atteindre le cytoplasme, il pourra soit entraîner la synthèse d'une protéine allongée contenant une insertion peptidique si l'insertion contient un multiple de 3 bases et pas de codon stop, soit une protéine raccourcie si l'insertion contient un codon stop prématuré; à la limite, si le codon stop anormal est très proche du site AUG d'initiation de la traduction, il n'y aura pas de synthèse protéique. Si l'insertion ne contient pas un multiple de trois bases, cela provoquera un décalage de phase de lecture dont les conséquences sont expliquées dans la *figure 2*.

3) Une mutation exonique peut

également faire apparaître un site supplémentaire, alternatif, d'épissage « 1'' ». L'excision anormale entre les sites 1'' et 2 produit un ARN délété qui peut soit être traduit en une protéine raccourcie, soit donner un décalage de phase si la délétion ôte un non-multiple de trois bases.

La *figure 2* montre le principe de ce que sont les mutations avec décalage de phase de lecture (*frameshift*, en anglais). Sur la première ligne est représenté un ARN avec le sens normal de certains de ses codons (Valine, Asparagine, Alanine), un codon stop UAA et une extension 3' d'acide polyadénylique.

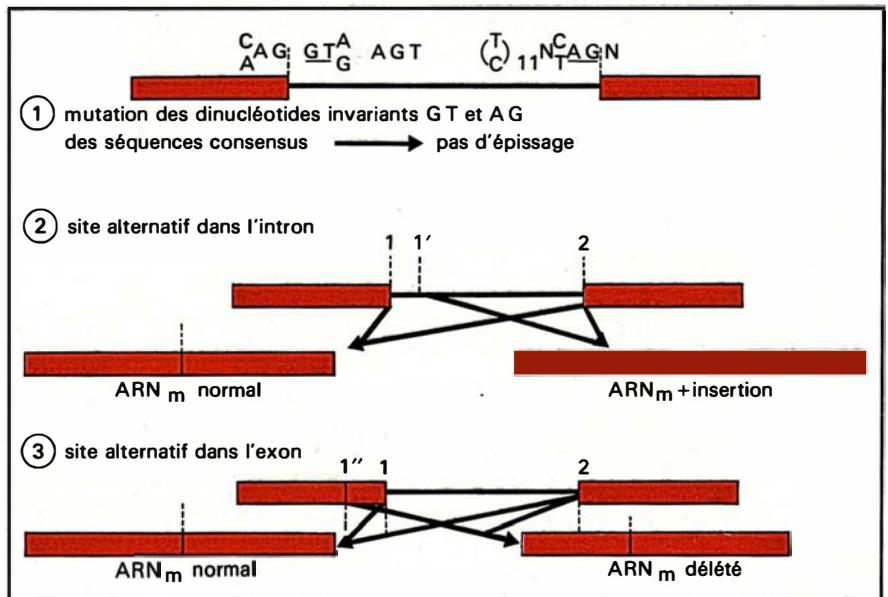


Figure 1. Différents types d'anomalies de l'épissage, et leurs conséquences.

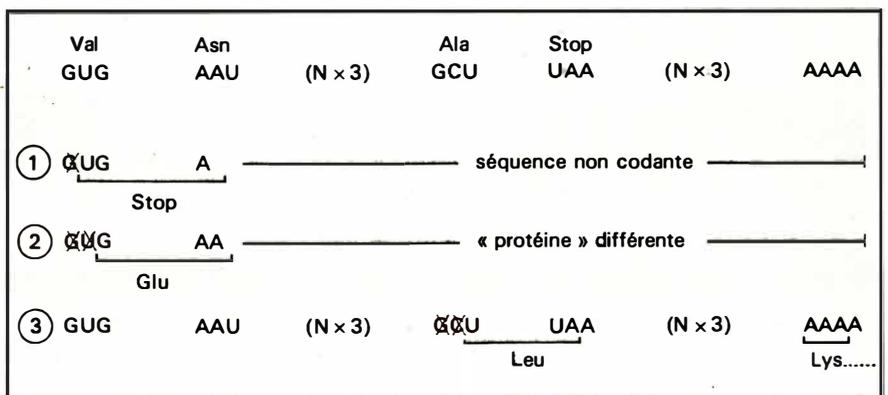


Figure 2. Différents types de « décalage » de phase de lecture, et leurs conséquences. (N × 3) indique un multiple de trois nucléotides.

## Maladie d'Alzheimer et neuropeptides (suite)

1) La délétion d'une base peut entraîner la lecture UGA, qui signifie stop, au lieu de la lecture normale des codons Val et Asn. Selon que ce signal stop est proche du début ou de la fin de la séquence codante, le résultat en sera l'absence de synthèse protéique ou la synthèse d'une protéine aberrante, raccourcie.

2) La délétion des deux bases G et U du codon GUG amène à une lecture GAA (codon de l'acide glutamique)... puis à la lecture d'autres codons qui seront tous différents de ceux du messenger normal. En aval de la mutation, la séquence de la protéine mutée sera entièrement différente de celle de la protéine normale.

3) Une délétion des bases G et C du codon Ala amène à lire un codon UUA (qui signifie leucine)... et non le codon stop normal UAA du messenger. La traduction continue donc dans la région 3' non codante du messenger normal jusqu'à ce que, par hasard, un nouveau codon stop soit rencontré. Au maximum, si aucun codon stop nouveau n'apparaît, l'extension poly-A peut être traduite sous la forme de plusieurs codons AAA... qui signifient « lysine ».

De semblables « décalages de phase de lecture » sont produits par toutes insertions ou délétions de non-multiples de 3 bases. On connaît, en pathologie humaine ou animale, des exemples de tous ces types de mutation, les plus étudiées étant celles des gènes de l'hémoglobine.

A. K.

Au cours de la maladie d'Alzheimer et de la détérioration intellectuelle qui la caractérise, certains neurotransmetteurs paraissent touchés, alors que d'autres ne subissent aucune altération. A côté du déficit en synthèse de l'acétylcholine décrit dès 1976, une chute de la somatostatine a été démontrée (voir *médecine-sciences*, vol. 1, p. 217). Ce sont, aujourd'hui, des anomalies du facteur de libération de l'hormone corticotrope (*corticotropin releasing factor*, CRF) qui sont mises en vedette par les travaux de deux laboratoires américains, et qui font l'objet d'éditoriaux dans le *JAMA* [1] et *Nature* [2].

Le CRF est un peptide de 41 acides aminés [3], caractérisé d'abord dans l'hypothalamus et dont le rôle principal est de stimuler la sécrétion d'ACTH et de  $\beta$ -endorphine. Mais, comme cette autre hormone qu'est la somatostatine, le CRF est présent en quantités variables dans de nombreuses régions du cortex cérébral et des noyaux centraux. Bissette *et coll* [4] et De Souza *et coll* [5] ont dosé le CRF post mortem dans différentes zones du cerveau chez des sujets atteints de la maladie d'Alzheimer (présentant les plaques caractéristiques de l'affection) et chez des témoins d'âge comparable (81 ans en moyenne dans la série de Bissette, 71 ans dans celle de De Souza). Le dosage est radioimmunologique et reflète donc la concentration du peptide et non nécessairement son activité. Les deux articles concluent à une baisse d'au moins 50% de la teneur en CRF dans le cortex frontal et temporal. Dans les zones explorées par un seul groupe, la diminution la plus marquée se situe dans le cortex occipital [5] et le noyau caudé [4]. On trouve de plus une corrélation entre la baisse du CRF et celle de la choline acétyl transférase; cependant la chute du CRF et celle de la synthèse en acétylcholine ne se superposent pas totalement. La réserve la plus sérieuse qu'on puisse soulever [1] tient au fait que l'hippocampe, particulièrement atteint dans la maladie d'Alzheimer, a une teneur faible en CRF, et non abaissée chez les sujets atteints.

L'équipe de De Souza [5] a en outre fait une observation dont l'importance clinique reste à établir, mais qui est unique à ce jour dans le domaine des neuropeptides : alors que les récepteurs cholinergiques ne sont pas significativement modifiés, et que ceux de la somatostatine suivent la baisse du neuropeptide lui-même, la concentration en récepteurs du CRF augmente, et cela à peu près en proportion de la baisse du CRF. On assiste ainsi, selon la formulation des auteurs, à des changements réciproques de la concentration en CRF et en ses récepteurs dans la maladie d'Alzheimer.

On possède des indications selon lesquelles le CRF pourrait moduler les effets cholinergiques sur le comportement, ainsi que la sécrétion de somatostatine par le cortex cérébral chez le rat. Il est donc très probable que des intrications d'action de neuropeptides se fassent jour au cours de la maladie d'Alzheimer. Cela explique sans doute pourquoi les tentatives pour trouver un traitement simple et efficace, analogue à la lévodopa dans la maladie de Parkinson, ont échoué. Une thérapeutique efficace réclamera probablement une combinaison d'agents actifs et de cibles réceptrices multiples. J.-C. D.

Note au sujet de la nouvelle du n° 4, vol 2, page 220, « Maladie de Creutzfeldt-Jacob et hormone de croissance » : Un article très récent de *Lancet* (29 mars 86) fait état du traitement du nanisme hypophysaire par de l'hormone de croissance obtenue par génie génétique. Cette méthionyl growth hormone étudiée par douze groupes américains chez trente-six enfants a donné des résultats équivalents à ceux de l'hormone naturelle. Kaplan SL, August GP, Blethen SL, *et al. Lancet* 1986; i: 697-700.

m/s n° 5, vol. 2, mai 86

1. Swanson LW. Alzheimer's disease and corticotropin releasing factor. *J Am Med Assoc* 1985; 254: 3085-6.

2. Fine A. Peptides and Alzheimer's disease. *Nature* 1986; 319: 537-8.

3. Vale WW, Speiss J, Rivier C, *et al.* Characterization of a 41 residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and  $\beta$ -endorphin. *Science* 1981; 213: 1394-7.

4. Bissette G, Reynolds GP, Kilts CD, Widerlöv E, Nemeroff CB. Corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in senile dementia of the Alzheimer type. *J Am Med Assoc* 1985; 254: 3067-9.

5. De Souza EB, Whitehouse PJ, Kuhar MJ, Price DL, Vale WW. Reciprocal changes in corticotropin-releasing factor (CRF)-like immunoreactivity and CRF receptors in cerebral cortex of Alzheimers's disease. *Nature* 1986; 319: 593-5.