

Les gènes de l'horloge circadienne

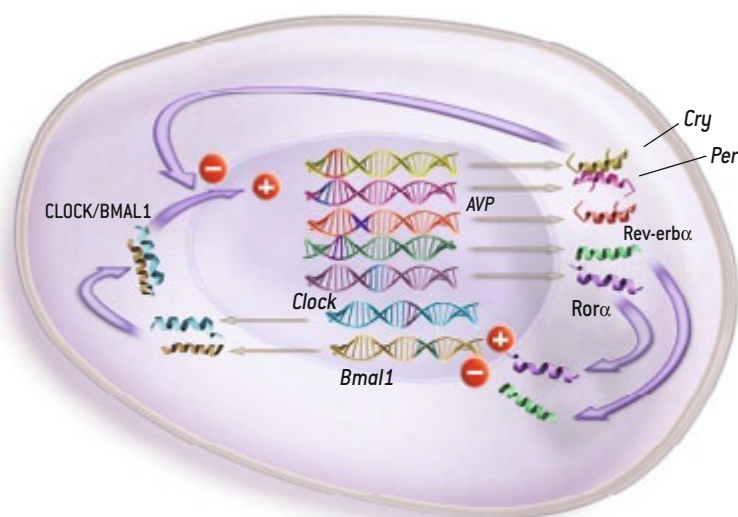
Chez les mammifères, toutes les cellules des horloges circadiennes, que ce soit l'horloge centrale ou les horloges secondaires, expriment des gènes d'horloge. Certains, tels *Clock*, *Bmal1*, *Period* (*Per1-2*) et *Cryptochrome* (*Cry1-2*), jouent un rôle prépondérant. Les gènes *Clock* et *Bmal1* produisent des protéines qui sont des facteurs de transcription. Lorsque les deux facteurs CLOCK et BMAL1 s'associent en un complexe, ils activent l'expression des gènes *Per* et *Cry* en se liant à une séquence spécifique de leur promoteur.

Les protéines PER et CRY s'accumulent à leur tour et interagissent pour réprimer le complexe CLOCK/BMAL1. De ce fait, la production de ces protéines ralentit à mesure qu'elles s'accumulent, et ce n'est qu'après un certain temps, quand l'ensemble des protéines PER et CRY ont été dégradées, que l'activation par CLOCK/BMAL1 peut recommencer. Ce cycle dure environ 24 heures, mais sa précision, son amplitude et sa robustesse sont contrôlées par de nombreux mécanismes moléculaires dits post-traductionnels, c'est-à-dire qui modifient les protéines. En raison de ces modifications, la capacité des facteurs d'horloge à être dégradés, à pénétrer dans le noyau ou encore à interagir avec leurs partenaires change.

Parmi les mécanismes modulateurs, il existe une autre boucle de rétrocontrôle, imbriquée avec la précédente et qui produit des oscillations de l'expression de *Bmal1*. Dans cette boucle, l'expression des facteurs de transcription ROR alpha (activateur) et REV-ERB alpha (répresseur) est aussi activée par le complexe CLOCK/BMAL1. En retour, ROR alpha et REV-ERB alpha activent et répriment alter-

nativement l'expression de *Bmal1* en se liant à une séquence présente dans le promoteur du gène BMAL1.

Toutes ces interactions respectent une chronologie précise durant un cycle de 24 heures : les concentrations maximales des protéines PER et CRY, par exemple, sont décalées de 12 heures environ par rapport à celle de la protéine BMAL1.



Pour la Science

✓ BIBLIOGRAPHIE

Y. Dauvilliers et V. Cochen-De Cock, **Veille et sommeil, un équilibre dynamique**, *L'Essentiel Cerveau&Psycho*, n° 2, pp. 16-23, mai-juillet 2010.

J. Tsai *et al.*, **Melanopsin as a sleep modulator: circadian gating of the direct effects of light on sleep and altered sleep homeostasis in *Opn4*^{-/-} mice**, *PLoS Biology*, 7(6), doi:10.1371/journal.pbio.1000125, 2009.

A. Klarsfeld, **Les horloges du vivant**, Éditions Odile Jacob, 2009.

E. Challet, **Entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals**, *Endocrinology*, vol. 148, pp. 5648-5655, 2007.

F. Revel *et al.*, **Kisspeptin mediates the photoperiodic control of reproduction in hamsters**, *Curr. Biol.*, vol. 16(17), pp. 1730-1735, 2006.

à ces messages hormonaux. La synchronisation ne se fait plus directement par le biais d'un circuit, mais indirectement au moyen d'hormones qui diffusent dans tout l'organisme et agissent sur les organes dont les cellules portent des récepteurs de ces hormones. Les signaux circadiens émis par l'horloge suprachiasmatique sont d'abord véhiculés par le système nerveux autonome jusqu'aux glandes concernées, notamment la glande pinéale et les glandes surrénales, puis sont convertis en rythmes hormonaux qui permettent la synchronisation de toutes les horloges. Examinons comment.

Mélanopsine et information lumineuse

Commençons avec la lumière du Soleil, lorsque des rayons sont perçus par la rétine, ou plutôt, d'une part, par les deux grands types de photorécepteurs, les cônes et bâtonnets, les photorécepteurs « classiques » responsables du traitement de l'information visuelle, et, d'autre part, par

une petite population de cellules ganglionnaires localisées dans la couche la plus interne de la rétine.

Ces cellules expriment un photopigment identifié il y a une dizaine d'années : la mélanopsine. Ce photopigment, particulièrement sensible à la lumière bleue, n'intervient pas dans le traitement de l'information visuelle (reconnaissance des objets, traitement des couleurs, etc.), rôle assuré par les cônes et les bâtonnets. En revanche, quand la mélanopsine est activée par la lumière, nous avons montré que les cellules ganglionnaires transmettent l'information lumineuse à certaines structures cérébrales avec lesquelles elles sont en connexion directe, dont les noyaux suprachiasmatiques. Ainsi, l'information lumineuse est transmise à l'horloge centrale par l'intermédiaire des cellules ganglionnaires à mélanopsine. Les cônes et bâtonnets peuvent également jouer un rôle, bien qu'à un moindre degré, en transférant l'information lumineuse aux cellules ganglionnaires à mélanopsine qui prennent ensuite le relais.