

Les gènes de l'horloge circadienne

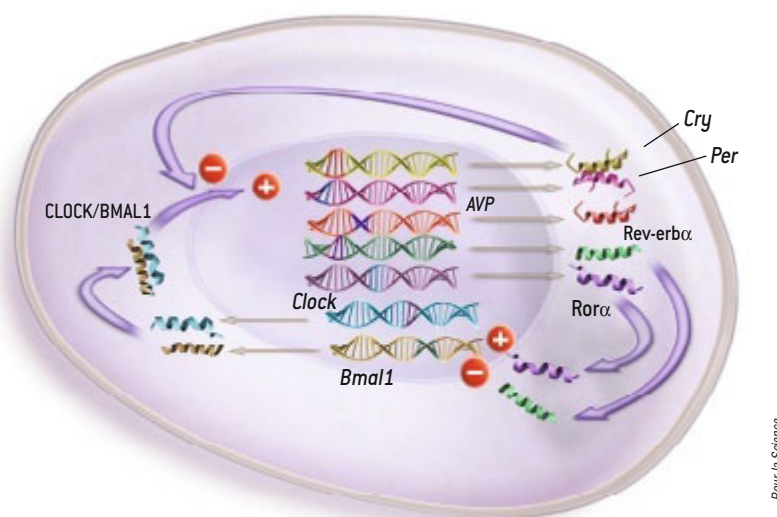
Chez les mammifères, toutes les cellules des horloges circadiennes, que ce soit l'horloge centrale ou les horloges secondaires, expriment des gènes d'horloge. Certains, tels *Clock*, *Bmal1*, *Period* (*Per1-2*) et *Cryptochrome* (*Cry1-2*), jouent un rôle prépondérant. Les gènes *Clock* et *Bmal1* produisent 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.

Sous l'effet d'une impulsion lumineuse, les cellules ganglionnaires libèrent deux types de molécules, un neurotransmetteur, le glutamate, et un neuropeptide, le PACAP. Ces signaux (*via* divers messagers intracellulaires) activent l'expression des gènes de l'horloge des neurones suprachiasmatiques, ce qui permet à l'horloge centrale de démarrer un nouveau cycle. La mélatonine joue donc un rôle essentiel : elle cale le rythme veille-sommeil sur 24 heures en fonction de l'alternance de la lumière et de l'obscurité. Chaque jour, l'horloge est resynchronisée.

La mélatonine, pour le sommeil

La mélatonine est un important signal hormonal émis par l'horloge centrale et qui définit la « nuit biologique ». Elle est synthétisée dans la glande pinéale et libérée quand survient l'obscurité, sous le contrôle des noyaux suprachiasmatiques. La libération cyclique de la mélatonine impose un rythme circadien aux structures qui expriment des récepteurs de cette hormone. Les noyaux suprachiasmatiques exprimant eux-mêmes des récepteurs de la mélatonine, cela indique que l'hormone rétroagit sur l'horloge elle-même, de sorte que la mélatonine exogène (administrée à un sujet) peut agir sur le système circadien, ce qui a été confirmé expérimentalement : elle a un effet dit chronobiotique. Ainsi, la mélatonine synchronise l'horloge et, le soir, avec le coucher du soleil et l'obscurité, c'est elle qui joue le rôle principal pour le passage de l'éveil au sommeil, en exerçant un effet hypnotique puissant chez l'homme : c'est un somnifère naturel.

Sa synthèse est bloquée par la lumière et sa concentration est minimale pendant la journée. Elle cesse aussi d'être synthétisée dès que l'on éclaire brièvement une pièce dans laquelle une personne dort. Cette méthode simple et efficace qui permet de supprimer la production de mélatonine chez un sujet endormi est utilisée par les équipes qui étudient le sommeil et la chronobiologie pour évaluer la réactivité de l'horloge circadienne en présence de lumière.

Cette hormone a fait l'objet de nombreuses recherches et elle est utilisée pour lutter contre les décalages horaires, car elle resynchronise les rythmes circadiens sur la nouvelle heure locale. Elle est aussi

utilisée pour traiter certains troubles du sommeil et des rythmes circadiens.

Ainsi, l'horloge centrale, mais aussi toutes les horloges secondaires sont synchronisées par la lumière du jour. En dehors de la lumière, la prise alimentaire joue un rôle sur l'horloge biologique. Dans certaines expériences visant à étudier cet effet, on modifie l'horaire des repas, en les imposant, par exemple, durant la période habituelle de repos. Chez l'animal, ce type de protocole a permis de mettre en évidence que l'heure des repas est un puissant synchroniseur des horloges périphériques dans le foie, le cœur, le pancréas ou le tissu adipeux.

En revanche, l'horloge suprachiasmatique est relativement insensible à l'effet synchroniseur des repas. Cela signifie que l'horloge centrale est surtout synchronisée par la lumière, mais peu par l'alimentation, l'exercice physique ou encore les interactions sociales qui sont, avec la lumière, les principaux éléments agissant sur la synchronisation des horloges circadiennes. Au contraire, les horloges secondaires sont directement influencées par ces signaux extérieurs. En revanche, l'efficacité de ces signaux varie : la lumière synchronise fortement l'horloge centrale et les rétroactions avec les horloges secondaires sont importantes. Par ailleurs, l'alimentation, l'exercice physique ou les interactions sociales synchronisent les horloges secondaires, mais la modulation et les rétroactions sont faibles. Ainsi, la lumière et l'obscurité agissent directement

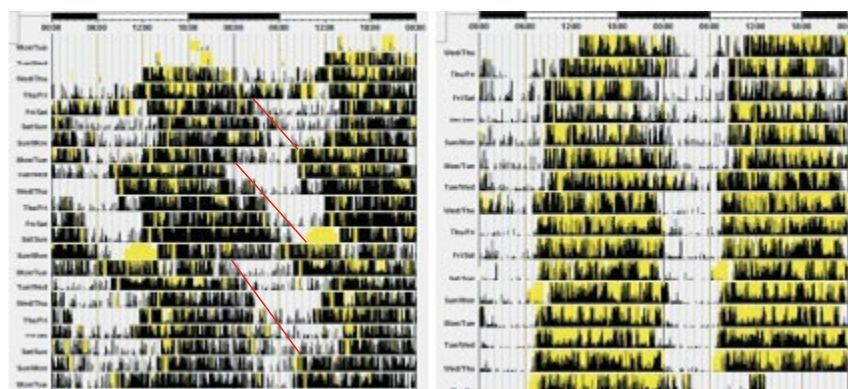
sur les systèmes de régulation de l'horloge circadienne. Ce sont essentiellement elles qui déterminent la durée et la qualité de l'éveil et du sommeil, calant l'éveil sur le jour et le sommeil sur la nuit.

Ces rythmes, nous l'avons souligné, se calent sur 24 heures. Mais les organismes, notamment l'être humain, sont soumis à d'autres cycles, plus longs, calés sur les saisons. Voyons comment les horloges agissent sur ces cycles à plus long terme.

Le rythme des saisons

Durant l'année, les conditions de vie sont plus ou moins favorables en termes de température, de lumière, de nourriture disponible. La physiologie de la plupart des espèces est adaptée à ces contraintes environnementales. Certains animaux migrent, d'autres hibernent, pour d'autres encore l'activité métabolique change. L'activité de reproduction est généralement limitée au printemps, la période de l'année la plus favorable à la survie des petits. Ces phénomènes adaptatifs nécessitent que les organismes soient capables de détecter et de traduire les variations environnementales en informations nerveuses et moléculaires.

La durée d'éclairement quotidienne (la photopériode) change de façon régulière et reproductible au cours d'une année, et c'est le principal facteur environnemental utilisé pour synchroniser les fonctions biologiques avec les saisons. Ainsi une photopériode courte signale l'hiver et une photopériode longue correspond à l'été.



4. DES ACTOGRAMMES, enregistrements de l'activité locomotrice, sont réalisés à l'aide d'un actimètre, un petit boîtier porté au poignet, qui enregistre les mouvements ainsi que l'exposition à la lumière, durant plusieurs jours. Les données [activité locomotrice en noir, exposition à la lumière en jaune] sont représentées sur chaque ligne pour deux jours consécutifs, le deuxième jour est représenté à droite sur une ligne et à gauche sur la ligne suivante. On constate ici que le rythme circadien de la personne étudiée n'était pas entraîné par la lumière : on observe un décalage progressif (*traits rouges à gauche*) de l'heure d'endormissement (les zones grises correspondent aux périodes de sommeil). L'administration de mélatonine a permis de recaler le rythme circadien de cette personne qui dort désormais de 23 heures à 7 ou 8 heures environ (*à droite*).