



LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Toni N, Laplagne DA, Zhao C, et al. Neurons born in the adult dentate gyrus form functional synapses with target cells. *Nat Neurosci* 2008 ; 11 : 901-7.
2. Clelland CD, Choi M, Romberg C, et al. A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation. *Science* 2009 ; 325 : 210-3.
3. Lazarini F, Mouthon M, Gheusi G, et al. Cellular and behavioral effects of cranial irradiation of the subventricular zone in adult mice. *PLoS One* 2009 ; 4 : e7017.
4. Sultan S, Mandairon N, Kermen F, et al. Learning-dependent neurogenesis in the olfactory bulb determines long-term olfactory memory. *FASEB J* 2010 ; 24 : 2355-63.
5. Doetsch F, Caillé I, Lim D, et al. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell* 1999 ; 97 : 703-16.
6. Carleton A, Petreanu L, Lansford R, et al. Becoming a new neuron in the adult olfactory bulb. *Nat Neurosci* 2003 ; 6 : 507-518.
7. Hack M, Saghatelian A, de Chevigny A, et al. Neuronal fate determinants of adult olfactory bulb neurogenesis. *Nat Neurosci* 2005 ; 8 : 865-72.
8. Marshall C, Novitch B, Goldman J. Olig2 directs astrocyte and oligodendrocyte formation in postnatal subventricular zone cells. *J Neurosci* 2005 ; 25 : 7289-98.
9. Kazanis I. The subependymal zone neurogenic niche: a beating heart in the centre of the brain: how plastic is adult neurogenesis? Opportunities for therapy and questions to be addressed. *Brain* 2009 ; 132 : 2909-21.
10. Nait-Oumesmar B, Decker L, Lachapelle F, et al. Progenitor cells of the adult mouse subventricular zone proliferate, migrate and differentiate into oligodendrocytes after demyelination. *Eur J Neurosci* 1999 ; 11 : 4357-66.
11. Picard-Riera N, Decker L, Delarasse C, et al. Experimental autoimmune encephalomyelitis mobilizes neural progenitors from the subventricular zone to undergo oligodendrogenesis in adult mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 13211-6.
12. Pluchino S, Muzio L, Imitola J, et al. Persistent inflammation alters the function of the endogenous brain stem cell compartment. *Brain* 2008 ; 131 : 2564-78.
13. Curtis M, Kam M, Nannmark U, et al. Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science* 2007 ; 315 : 1243-9.
14. Sanai N, Tramontin A, Quiñones-Hinojosa A, et al. Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration. *Nature* 2004 ; 427 : 740-4.
15. Bédard A, Parent A. Evidence of newly generated neurons in the human olfactory bulb. *Res Dev Brain Res* 2004 ; 151 : 159-68.
16. Nait-Oumesmar B, Picard-Riera N, Kerninon C, et al. Activation of the subventricular zone in multiple sclerosis: evidence for early glial progenitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 4694-9.
17. Wu C, Chang A, Smith M, et al. Beta4 tubulin identifies a primitive cell source for oligodendrocytes in the mammalian brain. *J Neurosci* 2009 ; 29 : 7649-57.
18. Demarquay G, Rylvlin P, Royet J. Olfaction and neurological diseases: a review of the literature. *Rev Neurol (Paris)* 2007 ; 163 : 155-67.
19. Kerschensteiner M, Stadelmann C, Buddeberg B, et al. Targeting experimental autoimmune encephalomyelitis lesions to a predetermined axonal tract system allows for refined behavioral testing in an animal model of multiple sclerosis. *Am J Pathol* 2004 ; 164 : 1455-69.
20. Doty R, Li C, Mannon L, Yousem D. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis. Relation to plaque load in inferior frontal and temporal lobes. *Ann NY Acad Sci* 1998 ; 855 : 781-6.

NOUVELLE

Implications du gène d'horloge *Reverb α* dans l'obésité

Julien Delezie, Paul Pévet, Étienne Challet

Département neurobiologie des rythmes, Institut des neurosciences cellulaires et intégratives, CNRS UPR 3212 associé à l'université de Strasbourg, 5, rue Blaise Pascal, 67084 Strasbourg, France.
challet@inci-cnrs.unistra.fr

> En raison de sa prévalence sans cesse croissante, l'obésité, que l'on peut définir comme un excès de masse adipeuse, est devenue un problème majeur de santé publique, dans la mesure où la surcharge adipeuse est associée à de nombreuses complications métaboliques, telles que le diabète, l'hypertension et l'athérosclérose. Les facteurs génétiques mis à part, les deux causes principales d'obésité sont une surconsommation d'aliments riches en calories et un mode de vie sédentaire [1, 2]. Caractérisée plus récemment, la désorganisation temporelle est un facteur aggravant qui favorise les désordres métaboliques [3]. D'où la nécessité de prendre en considération la rythmicité journalière de la prise alimentaire et du métabolisme énergétique.

Le concept de « chronobésité »

Des horloges moléculaires dans le cerveau et les organes périphériques régulent notre physiologie sur 24 h. Ces variations endogènes, appelées rythmes circadiens (du latin *circa* : environ, et *dies* : jour), permettent aux organismes d'anticiper et d'être préparés aux changements périodiques de l'environnement, incluant le cycle lumière-obscurité et la disponibilité en nourriture. Or, des conditions inhabituelles d'éclairage (exposition à la lumière au cours de la nuit) ou des repas pris à des heures inadaptées pour l'organisme (pendant les heures normalement consacrées au sommeil) sont à la fois des situations de désynchronisation (c'est-à-dire qui altèrent la rythmicité circadienne) et des facteurs de risque métabolique. Ces arguments

nous ont conduits à définir le concept de « chronobésité », c'est-à-dire une surcharge lipidique causée par une désorganisation circadienne [4].

Les protéines d'horloge

Les rythmes circadiens sont produits par un réseau d'horloges endogènes, dont la principale est située dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus. L'horloge suprachiasmatique est surtout remise à l'heure par la lumière ambiante perçue par la rétine. Les autres horloges et oscillateurs secondaires sont largement distribués dans l'organisme : rétine et nombreuses régions cérébrales, la quasi-totalité des tissus périphériques, dont le foie, le pancréas et les tissus adipeux. Ces horloges secondaires sont, pour la plupart, très sensibles à l'effet synchroniseur des repas.

Quelle que soit la structure considérée, le fonctionnement des horloges circadiennes repose sur des boucles d'auto-régulation d'environ 24 h qui impliquent des acteurs spécifiques appelés protéines d'horloge. Parmi elles, CLOCK (ou neuronal PAS domain-containing protein 2 [NPAS2]) et brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1) sont des régulateurs d'une boucle de rétroaction positive, leurs dimères étant capables d'activer la transcription de nombreux autres gènes d'horloge, tels que *Period* (*Per*) 1-2-3, *Cryptochrome* (*Cry*) 1-2, et les récepteurs nucléaires *Ror* (orphan nuclear receptor) α - β - γ et *Reverb* α - β (encore appelés *Nr1d1*-2) [9].

Les protéines CRY et PER forment une boucle de rétroaction négative par leur inhibition de la transactivation induite par les hétéro-dimères CLOCK/BMAL1 ou NPAS2/BMAL1. Les protéines ROR et REVERB, activent ou répriment respectivement la transcription de *Bmal1*, *Npas2* et *Clock*, définissant une boucle de renforcement. De plus, des modifications post-traductionnelles, comme la phosphorylation des protéines d'horloge, vont également moduler leur activité transcriptionnelle ou leur capacité à dimériser, ainsi que leur localisation subcellulaire et leur dégradation [5] (Figure 1).

Rôle de REVERB α et *Lpl* dans la chronobésité

Dans une étude récente, publiée dans le *FASEB Journal* [6], en collaboration avec un laboratoire strasbourgeois (institut pluridisciplinaire Hubert Curien, CNRS, université de Strasbourg), un laboratoire tourangeau (physiologie de la reproduction et des comportements, Inra, CNRS, université François Rabelais) et un laboratoire niçois (institut de biologie Valrose, CNRS, université de Nice), nous démontrons qu'une altération génétique des oscillations moléculaires provoquée par une invalidation du gène *Reverb α* chez la souris conduit à un syndrome

(→) Voir la Nouvelle de M. Teboul et F. Delaunay, page 689 de ce numéro

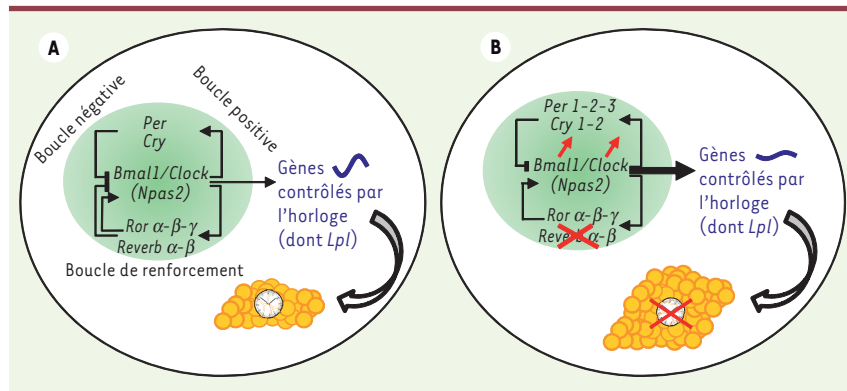


Figure 1. L'absence de *Reverb α* in vivo conduit à une surexpression du gène *Lpl*. Le gène codant pour la lipoprotéine lipase (*Lpl*) appartient à la catégorie des gènes contrôlés par l'horloge, dans la mesure où sa transcription est rythmique dans le tissu adipeux, le muscle et le foie (à des niveaux plus faibles). L'un des régulateurs circadiens de *Lpl* est la protéine d'horloge CLOCK, avec ou sans BMAL1. La surexpression de *Clock* et *Bmal1* chez les souris déficientes en *Reverb α* se traduit par une augmentation des niveaux d'ARNm codant la *Lpl*, notamment dans le tissu adipeux blanc (d'après [6]).

d'obésité et d'hyperglycémie chronique [6], renforçant l'idée selon laquelle une organisation temporelle adéquate des événements métaboliques, qui dépend de nos horloges internes, est essentielle pour conserver une bonne santé. Menée au Chronobiotron, une plateforme d'expérimentation animale spécialisée dans l'analyse des rythmes biologiques (UMS 3415, CNRS et université de Strasbourg), cette nouvelle étude démontre que le gène *Reverb α* joue un rôle d'intégrateur moléculaire qui assure l'utilisation des substrats énergétiques au bon moment de la journée. Les souris dont le gène *Reverb α* a été invalidé deviennent obèses et hyperglycémiques, même si elles mangent la même quantité de nourriture, au même moment de la journée et avec le même niveau d'activité physique que les souris témoins. La différence majeure réside dans la manière dont les souris déficientes en *Reverb α* métabolisent les nutriments. En effet, ces souris deviennent obèses car elles synthétisent beaucoup plus de lipides pendant la phase de prise alimentaire et d'activité, et utilisent moins de glucides pendant la phase de repos [6]. En fait, le degré d'adiposité des souris déficientes en *Reverb α* nourries avec un régime

normocalorique atteint celui des souris normales nourries avec un régime riche en graisses, donc hypercalorique. De plus, l'adiposité des souris déficientes en *Reverb α* croît de manière exponentielle si elles sont alimentées avec ce régime hypercalorique (Figure 2).

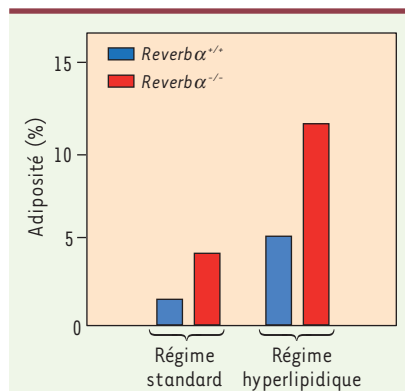


Figure 2. L'absence de *Reverb α* in vivo provoque une augmentation de l'adiposité. Les souris déficientes en *Reverb α* (*Reverb α* ^{-/-}; histogrammes rouges) nourries avec un régime standard ont une adiposité (définie comme le rapport de la masse adipeuse sur la masse corporelle) supérieure à celle des souris témoins (*Reverb α* ^{+/+}; histogrammes bleus). Cette altération métabolique est très largement amplifiée par un régime hyperlipidique (histogrammes de droite) (d'après [6]).



La lipoprotéine lipase (Lpl) est une enzyme qui hydrolyse les triglycérides contenus dans les VLDL (*very low density lipoproteins*) et les chylomicrons et favorise la pénétration des acides gras dans les cellules, musculaires et adipeuses en particulier. Nos travaux révèlent également que l'expression du gène codant pour la Lpl chez les souris déficientes en *Reverb α* est fortement surexprimée, de manière constitutive ou à certaines heures du cycle selon l'organe considéré. Or, nous montrons que CLOCK, seul ou avec BMAL1, est capable d'activer la transcription de *Lpl* [6]. Cette dérégulation de la Lpl, qui favoriserait l'utilisation des acides gras dans le muscle et l'adipogenèse dans le tissu adipeux blanc, aurait pour origine la surexpression de CLOCK en l'absence de *REVERB α* (Figure 1).

D'autres études publiées récemment mettent en évidence une synergie d'action de *REVERB α* et *REVERB β* dans la rythmicité circadienne et le métabolisme : les souris chez lesquelles les

deux gènes sont invalidés ont une stéatose hépatique sévère, sont hyperglycémiques et quasiment arythmiques, même en présence d'un cycle de lumière et d'obscurité [7-9] (→).

Nos résultats, ainsi que ces autres travaux, ouvrent la voie au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant les voies de signalisation associées aux protéines *REVERB* pour limiter ou traiter les désordres circadiens et leurs conséquences sur l'homéostasie énergétique, comme l'illustre d'ailleurs une autre publication récente [10]. ♦

When our metabolic health depends on our internal clocks

REMERCIEMENTS

Nous remercions tous les coauteurs de notre article dans FASEB journal pour leur aide.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

(→) Voir la Nouvelle de M. Teboul et F. Delaunay, page 689 de ce numéro

RÉFÉRENCES

1. Barness LA, Opitz JM, Gilbert-Barness E. Obesity: genetic, molecular, and environmental aspects. *Am J Med Genet A* 2007 ; 143A : 3016-34.
2. Bergouignan A, Rudwill F, Simon C, Blanc S. Physical inactivity as the culprit of metabolic inflexibility: evidence from bed-rest studies. *J Appl Physiol* 2011 ; 111 : 1201-10.
3. Delezie J, Challet E. Interactions between metabolism and circadian clocks: reciprocal disturbances. *Ann NY Acad Sci* 2011 ; 1243 : 30-46.
4. Challet E. Horloges circadiennes, troubles métaboliques et chronobésité. *Obesity* 2009 ; 3 : 73-85.
5. Dardente H. Redondance génétique et synchronisation cellulaire dans les horloges circadiennes. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 270-6.
6. Delezie J, Dumont S, Dardente H, et al. The nuclear receptor REV-ERB α is required for the daily balance of carbohydrate and lipid metabolism. *FASEB J* 2012 (sous presse).
7. Bugge A, Feng D, Everett LJ, et al. Rev-erbalpha and Rev-erbbeta coordinately protect the circadian clock and normal metabolic function. *Genes Dev* 2012 ; 26 : 657-67.
8. Cho H, Zhao X, Hatori M, et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB- α and REV-ERB- β . *Nature* 2012 ; 485 : 123-7.
9. Teboul M, Delaunay F. Les récepteurs *REVERB α* et *REVERB β* donnent le tempo. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 689-92.
10. Solt LA, Wang Y, Banerjee S, et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists. *Nature* 2012 ; 485 : 62-8.

NOUVELLE

Les récepteurs *REVERB α* et *REVERB β* donnent le tempo

Michèle Teboul, Franck Delaunay

Institut de biologie Valrose (iBV),
UMR 7277 CNRS - UMR 1091 Inserm,
université de Nice Sophia-Antipolis,
Parc Valrose, 06108 Nice Cedex 2, France.
teboulm@unice.fr

Le système circadien : un gardien de l'homéostasie métabolique

La notion d'homéostasie métabolique est indissociable de celle d'intégrité du système circadien. Des altérations du système circadien se produisent par exemple lors d'horaires de travail décalés (qui concernent près de 20 % de la population active) et ont pour conséquences des altérations du métabolisme [1, 2]. Le simple fait de nourrir des souris avec la même quantité de nourriture pendant la phase de repos au lieu de les nourrir pendant la phase

active conduit à une augmentation de prise de poids [3]. Enfin, les souris ayant une mutation du gène de l'horloge *Clock* sont hyperphages, obèses et développent plusieurs anomalies du syndrome métabolique telles que dyslipidémie, hyperglycémie et/ou stéatose hépatique [4]. S'il est maintenant bien admis que l'intégrité du système circadien est essentielle au maintien de l'homéostasie métabolique, en revanche les mécanismes de cette relation ne sont pas encore complètement élucidés, et de nombreuses équipes de

recherche apportent leur contribution à cette question. Le système circadien a une architecture hiérarchisée avec une horloge centrale localisée dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus et des horloges périphériques dans pratiquement toutes les cellules de l'organisme, qui sont synchronisées par l'horloge centrale [5]. Une désynchronisation effectuée expérimentalement entre horloge centrale et horloges périphériques chez des volontaires entraîne très rapidement des altérations du métabolisme [6].