



RÉFÉRENCES

1. Parnavelas JG, Barfield JA, Franke E, Luskin MB. Separate progenitor cells give rise to pyramidal and nonpyramidal neurons in the rat telencephalon. *Cereb Cortex* 1991; 1: 463-8.
2. Rakic P. Radial versus tangential migration of neuronal clones in the developing cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 11323-7.
3. Anderson SA, Eisenstat DD, Shi L, Rubenstein JL. Interneuron migration from basal forebrain to neocortex: dependence on *Dlx* genes. *Science* 1997; 278: 474-6.
4. Fode C, Ma Q, Casarosa S, Ang SL, Anderson DJ, Guillemot F. A role of neural determination genes in specifying the dorsoventral identity of telencephalic neurons. *Genes Dev* 2000; 14: 67-80.
5. Anderson S, Mione M, Yun K, Rubenstein JLR. Differential origins of neocortical projection and local circuit neurons: role of *Dlx* genes in neocortical interneurogenesis. *Cereb Cortex* 1999; 9: 646-54.
6. Letinic K, Zoncu R, Rakic P. Origin of GABAergic neurons in the human neocortex. *Nature* 2002; 417: 645-9.
7. Letinic K, Rakic P. Telencephalic origin of human thalamic GABAergic neurons. *Nat Neurosci* 2001; 4: 931-6.
8. Naderajah B, Alifragis P, Wong RO, Parnavelas JG. Ventricle-directed migration in the developing cerebral cortex. *Nat Neurosci* 2002; 5: 218-24.
9. Kakita A, Goldman J. Patterns and dynamics of SVZ cell migration in the postnatal forebrain: monitoring living progenitors in slice preparations. *Neuron* 1999; 23: 461-72.
10. Anderson SA, Marin O, Horn C, Jennings K, Rubenstein JLR. Distinct cortical migrations from the medial and lateral ganglionic eminences. *Development* 2001; 128: 353-63.

NOUVELLE

Le récepteur nucléaire orphelin *Rev-erb α* oscille entre répression et activation

Michèle Teboul, Franck Delaunay

> La plupart des organismes contrôlent leur physiologie et leur comportement selon un rythme de 24 heures grâce à une horloge biologique interne. Chez les mammifères, cette horloge réside dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus et elle est synchronisée par la lumière *via* le tractus rétino-hypothalamique (→). En aval, le contrôle rythmique des fonctions physiologiques semble se faire soit directement, soit par l'intermédiaire d'horloges circadiennes présentes au sein même des organes périphériques. Dans ce dernier cas, l'horloge des NSC synchroniserait les rythmes produits localement par les oscillateurs périphériques (→).

Les rythmes circadiens sont contrôlés par

(→) *m/s*
2000, n° 4,
p. 504

(→) *m/s*
2001, n° 4,
p. 501

des gènes « horloges » dont le mode d'action est maintenant extrêmement bien documenté dans la plupart des organismes modèles [1]. Cependant, chez les vertébrés, les

données récentes issues entre autres des expériences d'inactivation de certains gènes « horloges » indiquent que certaines pièces du puzzle sont encore manquantes. L'une d'elles vient d'être identifiée par l'équipe d'U. Schibler (Genève, Suisse) qui montre que le récepteur nucléaire orphelin *Rev-erb α* constitue un composant central de l'horloge des mammifères [2].

L'oscillateur moléculaire de l'horloge circadienne des mammifères

L'élément central de l'horloge circadienne est un oscillateur moléculaire constitué de plusieurs gènes « horloges » qui interagissent entre eux pour former une boucle d'autorégulation négative transcriptionnelle et post-traductionnelle. Les gènes *Clock* et *Bmal1* codent pour deux facteurs bHLH-PAS qui s'hétérodimérisent et activent la transcription des gènes *Period* (*Per1*, *Per2*, *Per3*) et

Cryptochrome (*Cry1* et *Cry2*) *via* des séquences CACGTG présentes dans les promoteurs de ces gènes. Lorsque les

Laboratoire de physiologie
des membranes cellulaires,
Cnrs UMR 6078,
Université
de Nice-Sophia Antipolis,
Chemin du Lazaret,
06230 Villefranche-sur-Mer,
France.
teboul@obs-vlfr.fr

protéines PER et CRY atteignent une concentration critique, les complexes PER:CRY entrent dans le noyau où ils répriment la transcription de leur propre gène en bloquant l'activité de l'hétérodimère CLOCK:BMAL. C'est cette boucle entre

activation et répression qui engendre un oscillateur moléculaire dont la période est de 24 heures. La phosphorylation, la dégradation et l'entrée dans le noyau des protéines de l'horloge contrôlent finement ce mécanisme et permettent d'entretenir l'oscillation en l'absence de stimulus externe [3, 4]. L'expression en antiphasse des gènes *Clock* et *Bmal1*, d'une part, et des gènes *Per* et *Cry*, d'autre part, suggère que ces deux groupes de gènes sont sous le contrôle de mécanismes différents. D'ailleurs, l'analyse des souris mutantes pour les gènes *Per2*, *Cry1* et *Cry2* a montré la régulation positive du gène *Bmal1* par les répresseurs PER2, CRY1 et CRY2 [5]. Ce paradoxe apparent s'explique en fait par l'implication du récepteur nucléaire orphelin *Rev-erb α* , un nouveau venu dans l'oscillateur moléculaire.

Le récepteur orphelin Rev-erb α : un gène énigmatique

Le récepteur Rev-erb α (NR1D1) est un membre de la superfamille des récepteurs nucléaires. Il est considéré comme un récepteur orphelin car il n'a pas de ligand connu et est dépourvu du domaine de transactivation AF2 dépendant du ligand, présent dans la plupart des récepteurs nucléaires. C'est de ce fait un répresseur transcriptionnel constitutif qui se fixe sur des éléments de réponse de type WAWNTRGGTCA appelés RORE (ROR [retinoid acid related orphan receptor] response element); ce motif a initialement été trouvé comme séquence cible des récepteurs nucléaires orphelins ROR, qui, eux, sont des activateurs transcriptionnels. Depuis plus de 10 ans, Rev-erb α a été impliqué dans divers processus biologiques sans que l'on parvienne à établir précisément son rôle physiologique. Son expression est par exemple réglée positivement lors de la différenciation adipocytaire et par les fibrates. À l'inverse, la différenciation musculaire et les glucocorticoïdes répriment Rev-erb α . L'invalidation de ce gène chez la souris conduit à des anomalies de développement du cervelet [6]. Récemment, il a été montré que le transcrit Rev-erb α était exprimé selon un rythme circadien très marqué dans le foie et les NSC de mammifères, ainsi que dans la rétine et la glande pinéale de l'embryon de poisson zèbre [7-9] (→). La conservation évolutive de la régulation circadienne de Rev-erb α et la présence de transcrits au sein même de l'horloge centrale offraient une piste prometteuse en faveur d'un rôle de ce récepteur orphelin dans le système circadien des vertébrés.

REV-ERB α : un lien moléculaire entre les répresseurs et les activateurs de l'oscillateur circadien

En examinant le promoteur du gène *Bmal1*, l'équipe d'U. Schibler a identifié deux séquences RORE. En réalisant des

expériences de retard sur gel avec des extraits nucléaires de foie et les séquences RORE de *Bmal1*, ces auteurs ont identifié un complexe dont le maximum d'activité de fixation correspondait à la fois au pic d'expression de Rev-erb α et au minimum d'expression de *Bmal1*. Ce résultat, ainsi que l'expression rythmique de Rev-erb α dans les NSC, leur a suggéré que Rev-erb α pourrait régler négativement l'expression du gène *Bmal1*. Afin de tester cette hypothèse, l'équipe d'U. Schibler a invalidé le gène Rev-erb α chez la souris. En analysant l'expression des gènes de l'horloge chez ces souris mutantes, les auteurs ont découvert un niveau d'expression de *Bmal1* élevé et constant dans le foie et les NSC. Le même phénotype est observé dans le foie pour les transcrits *Clock* et *Cry1*. REV-ERB α est donc, *in vivo*, un répresseur de la transcription de *Bmal1*, mais aussi de *Clock* et *Cry1*. En revanche, l'expression cyclique de *Cry2* et *Per2* n'est pas affectée chez les souris mutantes. Lorsqu'elles sont placées dans l'obscurité ou sous une lumière constante, ces souris conservent un rythme activité-repos malgré l'altération

prononcée de l'expression cyclique de *Bmal1* et *Clock*. En revanche, elles ont une période plus courte et plus hétérogène, ainsi qu'une réponse exacerbée à un stimulus lumineux par rapport aux souris sauvages. Le phénotype moléculaire et comportemental des souris mutantes montre que Rev-erb α n'est pas indispensable à la production du rythme mais qu'il est un régulateur majeur de la durée de la période et de la réponse au déphasage de l'horloge circadienne. Puisque PER2 agit positivement sur l'expression de *Bmal1*, il pourrait réprimer l'expression du répresseur Rev-erb α et ainsi activer de façon indirecte la transcription de *Bmal1*. L'analyse de l'expression de Rev-erb α chez les souris dont les gènes *Per2* ou *Per1* et *Per2* ont été invalidés montre effectivement que Rev-erb α a un pic d'expression considérablement avancé chez les souris déficientes en *Per2*, et que son expression est élevée et constitutive chez les double-mutants *Per1/Per2*. Les protéines PER sont donc des régulateurs négatifs de l'expression de Rev-erb α . L'ensemble de ces résultats placent

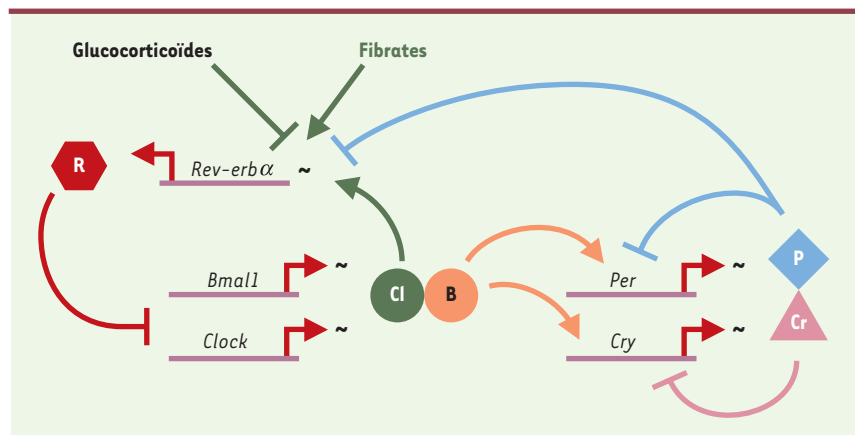


Figure 1. Rev-erb α est un lien moléculaire entre les répresseurs et les activateurs de l'oscillateur circadien. Les gènes *Bmal1* et *Clock* sont des activateurs des gènes *Per* et *Cry*. Ces derniers subissent un autocontrôle négatif et répriment également le gène *Rev-erbα*. La protéine REV-ERB α (hexagone rouge) réprime à son tour l'expression de *Bmal1* et de *Clock*. Ce mécanisme rend compte du déphasage des pics d'expression des activateurs CLOCK et BMAL1 et des répresseurs PER et CRY. Rev-erb α est aussi sous le contrôle des glucocorticoïdes et des fibrates. Ces voies de signalisations impliquant aussi des récepteurs nucléaires sont donc susceptibles d'influencer l'horloge via Rev-erb α . Cl: *Clock*; B: *Bmal1*; Cr: *Cry*; P: *Per*; R: Rev-erb α ; ~: transcription; →: activation; ─: inhibition.

(→) m/s
2001, n°3,
p. 365



désormais le récepteur nucléaire orphelin Rev-erb α au centre de l'oscillateur circadien des mammifères dans lequel il constitue un lien moléculaire entre les facteurs répresseurs et activateurs (Figure 1). Récemment, le récepteur orphelin ROR β , le récepteur des glucocorticoïdes et les récepteurs de l'acide rétinoïque ont également été impliqués dans le contrôle de l'horloge [10-12]. De plus, des cribles d'expression réalisés avec des puces à ADN ont identifié plusieurs autres récepteurs présentant une expression rythmique [13-15]. Les récepteurs nucléaires apparaissent donc de plus en plus comme des régulateurs majeurs du système circadien. ♦

The orphan nuclear receptor Rev-erb α is a major component of the circadian clock

RÉFÉRENCES

1. Panda S, Hogenesh JB, Kay SA. Circadian rhythms from flies to humans. *Nature* 2002; 417: 330-5.
2. Preitner N, Damiola F, Lopez-Molina L, et al. The orphan nuclear receptor REV-ERB α controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. *Cell* 2002; 110: 251-60.
3. Lee C, Etchegaray JP, Cagampang FRA, Loudon ASI, Reppert SM. Posttranslational mechanisms regulate the mammalian circadian clock. *Cell* 2001; 107: 855-67.
4. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002; 418: 935-41.
5. Yu W, Nomura R, Ikeda M. Interacting feedback loops within the mammalian clock: BMAL1 is negatively autoregulated and upregulated by CRY1, CRY2 and PER2. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 933-41.
6. Chomez P, Neveu I, Mansen A, et al. Increased cell death and delayed development in the cerebellum of mice lacking the rev-erbA(α) orphan receptor. *Development* 2000; 127: 1489-98.
7. Balsalobre A, Damiola F, Schibler U. A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells. *Cell* 1998; 93: 929-37.
8. Torra IP, Tsubulsky V, Delaunay F, et al. Circadian and glucocorticoid regulation of Rev-erb α expression in liver. *Endocrinology* 2000; 141: 3799-806.
9. Delaunay F, Thisse C, Marchand O, Laudet V, Thisse B. An inherited functional circadian clock in zebrafish embryos. *Science* 2000; 289: 297-300.
10. André E, Conquet F, Steinmayr M, Stratton SC, Porciatti V, Becker-André M. Disruption of retinoid-related orphan receptor β changes circadian behavior, causes retinal degeneration and leads to vacillans phenotype in mice. *EMBO J* 1998; 17: 3867-77.
11. Balsalobre A, Brown SA, Mercacci L, et al. Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science* 2000; 289: 2344-7.
12. McNamara P, Seo SP, Rudic RD, Seghal A, Chakravarti D, Fitzgerald GA. Regulation CLOCK and MOP4 by nuclear hormone receptors in the vasculature: a humoral mechanism to reset a peripheral clock. *Cell* 2001; 105: 877-89.
13. Panda S, Antoch MP, Miller BH, et al. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell* 2002; 109: 307-20.
14. Storch KF, Lipan O, Viswanathan N, Davis FC, Wong WH, Weitz CJ. Extensive and divergent circadian expression in liver and heart. *Nature* 2002; 417: 78-83.
15. Ueda HR, W. C, Adachi A, Wakamatsu H, et al. A transcription factor response element for gene expression during circadian night. *Nature* 2002; 418: 534-9.

NOUVELLE

Polymorphismes génétiques et risque d'infarctus du myocarde

Raymond Ardaillou

> Beaucoup d'études ont déjà examiné les relations entre divers polymorphismes génétiques et l'insuffisance coronarienne ou l'infarctus du myocarde. Leurs conclusions sont souvent contradictoires parce que la taille des échantillons est limitée, et que des facteurs environnementaux et des différences de prévalence selon les ethnies interviennent. Pour tâcher de surmonter ces difficultés, une équipe japonaise [1] a entrepris une étude à grande échelle sur 5061 sujets non apparentés, tous d'origine japonaise, non obèses et choisis dans la

même tranche d'âge (autour de la soixantaine). Afin d'atténuer les différences relatives aux facteurs de risque environnementaux, on ne retint comme témoins (1306 hommes et 936 femmes) que les sujets présentant au moins un de ces risques (tabagisme, hypertension, diabète, hypercholestérolémie, hyperuricémie). Les malades (2003 hommes et 816 femmes) avaient tous eu un infarctus du myocarde confirmé. Les auteurs définirent d'abord 71 gènes candi-

dates incluant 112 polymorphismes en fonction des données de la littérature et de l'implication de ces gènes dans la biologie des vaisseaux, de la coagulation, de la fibrinolyse ou des métabolismes glucidique et lipidique. L'ADN fut isolé à partir des leucocytes, la région porteuse du polymorphisme de chaque gène amplifiée et le polymorphisme identifié avec des sondes appropriées. Un premier tri de ces 112 polymorphismes portant sur 909 sujets choisis au hasard fut effectué par analyse de régression multiple, la notion d'infarctus étant la variable dépendante. Des variables indépendantes incluant l'âge, l'index de masse corporelle et les différents facteurs de risque furent introduites dans l'analyse

Inserm. U.489, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20, France. raymond.ardaillou@tnn.ap-hop-paris.fr