

M/S : médecine sciences



Ni maître ni esclave chez les horloges biologiques No hierarchy in mammalian circadian system

Michèle Teboul and Franck Delaunay

Volume 20, Number 6-7, juin–juillet 2004

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/008676ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)
1958-5381 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Teboul, M. & Delaunay, F. (2004). Ni maître ni esclave chez les horloges biologiques. *M/S : médecine sciences*, 20(6-7), 628–629.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2004

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

<https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/>

érudit

This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

<https://www.erudit.org/en/>

ligaturé se « veinularise » dans les 24 heures suivant l'opération, ainsi qu'en témoignent, d'une part, le sens du flux sanguin qui s'inverse et, d'autre part, la diminution de l'expression des marqueurs artériels [4] (Figure 1A, B). La manipulation du flux sanguin peut donc transformer morphologiquement et génétiquement des artères en veines. La transformation de veines en artères est également possible par ce type d'opération. Ainsi, l'artère omphalomésentérique, du côté non opéré, reçoit plus de sang, ce qui entraîne une augmentation de son diamètre. Il en résulte une extension de ce vaisseau au-delà de la ligne médiane, antérieurement et postérieurement (Figure 1A). L'observation vidéomicroscopique met en évidence l'intégration de branches de la veine vitelline antérieure au sein de l'artère au niveau où elle franchit la ligne médiane. Dès lors, le flux sanguin apparaît comme le déterminant principal de la différenciation artérioveineuse dans le sac vitellin. Les CE du sac vitellin, plutôt que d'être prédéterminées dans une voie de différenciation donnée, se comportent comme des modules indépendants utilisés et réutilisés par le système vasculaire afin de façonner artères et veines.

Conclusions

Nos travaux récents mettent en évidence que la différenciation artérioveineuse est un processus très dynamique, sous le contrôle du flux sanguin et impliquant un important degré de plasticité endothéliale. Comprendre la régulation de cette plasticité en regard de l'identité artérielle ou veineuse d'un vaisseau constitue un défi d'importance, ce d'autant que des segments veineux sont utilisés dans nombre d'interventions vasculaires (coronoplasties, traitement des resténoses, artériogénèse thérapeutique). ♦

Arteriovenous differentiation: genetics or hemodynamics ?

RÉFÉRENCES

1. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 1997 ; 386: 671-4.
2. Roman BL, Weinstein BM. Building the vertebrate vasculature: research is going swimmingly. *Bioessays* 2000 ; 22: 882-93.
3. Thoma R. *Untersuchungen über die histogenese und histomechanik des gefäßsystems*. Stuttgart : Ferdinand Enke, 1893.
4. Lenoble FA, Moyon D, Pardanaud L, et al. Flow regulates arterial-venous differentiation in the chick embryo yolk sac. *Development* 2004 ; 131: 361-75.
5. Herzog Y, Kalcheim C, Kahane N, Reshef R, Neufeld G. Differential expression of neuropilin-1 and neuropilin-2 in arteries and veins. *Mech Dev* 2001 ; 109: 115-9.
6. Lawson ND, Scheer N, Pham VN, et al. Notch signaling is required for arterial-venous differentiation during embryonic vascular development. *Development* 2001 ; 128: 3675-83.

7. Moyon D, Pardanaud L, Yuan L, et al. Plasticity of endothelial cells during arterial-venous differentiation in the avian embryo. *Development* 2001 ; 128: 3359-70.
8. Moyon D, Pardanaud L, Yuan L, et al. Selective expression of angiopoietin 1 and 2 in mesenchymal cells surrounding veins and arteries of the avian embryo. *Mech Dev* 2001 ; 106: 133-6.
9. Villa N, Walker L, Lindsell CE, et al. Vascular expression of Notch pathway receptors and ligands is restricted to arterial vessels. *Mech Dev* 2001 ; 108: 161-4.
10. Wang HU, Chen ZF, Anderson DJ. Molecular distinction and angiogenic interaction between embryonic arteries and veins revealed by ephrin-B2 and its receptor Eph-B4. *Cell* 1998 ; 93: 741-53.
11. Zhong TP, Rosenberg M, Mohideen MA, et al. Gridlock, an HLH gene required for assembly of the aorta in zebrafish. *Science* 2000 ; 287: 1820-4.
12. Gerety SS, Wang HU, Chen ZF, Anderson DJ. Symmetrical mutant phenotypes of the receptor ephb4 and its specific transmembrane ligand ephrin-B2 in cardiovascular development. *Mol Cell* 1999 ; 4: 403-14.
13. Yuan L, Moyon D, Pardanaud L, et al. Abnormal lymphatic vessel development in neuropilin 2 mutant mice. *Development* 2002 ; 129: 4797-806.
14. Zhong TP, Childs S, Leu JP, Fishman MC. Gridlock signalling pathway fashions the first embryonic artery. *Nature* 2001 ; 414: 216-20.
15. Adams R, Wilkinson GA, Weiss C, et al. Roles of ephrin B ligands and Ephb receptors in cardiovascular development: demarcation of arterial/venous domains, vascular morphogenesis, and sprouting angiogenesis. *Genes Dev* 1999 ; 13: 295-306.
16. Xue Y, Gao X, Lindsell CE, et al. Embryonic lethality and vascular defects in mice lacking the Notch ligand Jagged1. *Hum Mol Genet* 1999 ; 8: 723-30.
17. Pardanaud L, Altmann C, Kitos P, et al. Vasculogenesis in the early quail blastodisc as studied with a monoclonal antibody recognizing endothelial cells. *Development* 1987 ; 100: 339-49.
18. Stephan F. Contribution expérimentale à l'étude du développement du système circulatoire chez l'embryon de poulet. In : *Bulletin Biologique de la France et de la Belgique*, vol. LXXXVI. Paris : LPUF France, 1952: 218-310.

NOUVELLE

Ni maître ni esclave chez les horloges biologiques

Michèle Teboul, Franck Delaunay

Université de Nice-Sophia
Antipolis, CNRS FRE 2721,
284, chemin du Lazaret,
06230 Villefranche-sur-Mer,
France.
teboulm@unice.fr

> Chez les mammifères, la rythmicité circadienne de la physiologie et du comportement est assurée par un système d'oscillateurs moléculaires que l'on a identifié d'abord dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus puis

dans la plupart des organes périphériques [1]. À l'heure actuelle, il est communément admis que le système circadien des mammifères est organisé selon un modèle hiérarchisé dans lequel une horloge centrale située dans les NSC qui

est composée d'une voie de synchronisation lumineuse *via* l'axe rétino-hypothalamique et d'un oscillateur moléculaire auto-entenu, commande et synchronise, *via* des signaux probablement de nature neurohormonale, une multitude



d'horloges périphériques [2]. Ce modèle s'appuie notamment sur le fait que la lésion des NSC entraîne une perte des rythmes périphériques, que l'activité rythmique des neurones des NSC s'amortit très peu en comparaison de celle de cellules ou tissus périphériques en culture, ou encore que la phase des oscillateurs périphériques est retardée par rapport à celle des oscillateurs des NSC.

En utilisant une approche génétique originale, une étude récente vient de remettre en cause ce concept de subordination des oscillateurs périphériques aux NSC, qui était progressivement devenu un dogme en chronobiologie [3]. Pour déterminer si la persistance de la rythmicité circadienne diffère fondamentalement entre les tissus périphériques et les NSC, l'équipe de J.S. Takahashi (USA) a produit des souris transgéniques dites «*knock-in*», en intégrant dans la région 3' du gène clé de l'horloge circadienne *Period2*, la séquence codante de la luciférase de manière à obtenir des animaux exprimant une protéine de fusion PERIOD2::LUCIFERASE dont l'expression rythmique permet de suivre l'activité de l'horloge par mesure de la luminescence en temps réel [4]. Les auteurs montrent que non seulement les NSC isolés à partir de ces souris, mais également des explants de tissus périphériques en culture, présentent une expression rythmique du gène rapporteur lucifé-

rase qui persiste pendant plus de 20 jours. Ces expériences ont de plus révélé des différences de période dans les tissus allant de 22 h pour la cornée à 25 h pour l'hypophyse, ainsi qu'une spécificité tissulaire de la phase. Les horloges périphériques seraient donc beaucoup plus autonomes qu'on ne le pensait. Afin de tester la possibilité de la persistance d'un signal émis par les NSC agissant sur les tissus mis en culture, les mêmes mesures ont été effectuées sur des tissus isolés à partir de souris ayant subi une lésion des NSC puis maintenues en obscurité constante pendant plusieurs semaines afin de supprimer toute perception de la rythmicité circadienne. L'équipe de J.S. Takahashi a ainsi fait une découverte surprenante en observant une rythmicité de la bioluminescence dans des organes cultivés *ex vivo* persistant pendant près de deux semaines aussi bien chez les souris lésées que chez les souris témoins. Dans les deux groupes, l'oscillation peut être stimulée après 14 jours par un simple changement de milieu. Cependant un phénomène de désynchronisation a été observé, entre les différents organes d'un même animal lésé ainsi qu'entre les cultures d'un même organe provenant de différents individus lésés. La contradiction entre ces résultats et ceux ayant montré la perte d'expression rythmique dans des conditions expérimentales similaires [5, 6] n'est probablement qu'apparente et

peut en grande partie s'expliquer par le fait que, dans cette étude, la stratégie utilisée permet une mesure longitudinale en temps réel, avec une très haute résolution temporelle, tandis que dans les travaux classiques, l'expression génique est mesurée de manière transversale chez des souris différentes sacrifiées toutes les quatre heures. Les auteurs postulent donc que les organes périphériques possèdent des oscillateurs auto-entretenus synchronisés de manière spécifique et que les NSC auraient finalement pour principal rôle de coordonner les oscillateurs des différents tissus périphériques plutôt que de les commander. ♦

No hierarchy in mammalian circadian system

RÉFÉRENCES

1. Delaunay F, Laudet V. Rythme circadien: des horloges périphériques dans les organes périphériques et dans des fibroblastes en culture. *Med Sci* 1998; 14:1114-7.
2. Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 649-61.
3. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002; 418:935-41.
4. Yoo SH, Yamazaki S, Lowrey P, et al. PERIOD2::LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 5339-46.
5. Akhtar RA, Reddy AB, Maywood ES, et al. Circadian cycling of the mouse liver transcriptome, as revealed by cDNA microarray, is driven by the suprachiasmatic nucleus. *Cur Biol* 2002; 12: 540-50.
6. Terazono H, Mutoh T, Yamaguchi S, et al. Adrenergic regulation of clock gene expression in mouse liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 6795-800.

NOUVELLE

La sortiline : une protéine associée à de multiples fonctions

Jean Mazella, Jean-Pierre Vincent

> La sortiline est une protéine d'environ 100 kDa qui possède un seul domaine transmembranaire. Le nombre de partenaires auxquels cette protéine est capable de s'associer est impressionnant : d'abord

la RAP (*receptor associated protein*), une protéine de 40 kDa qui a servi à purifier et à cloner pour la première fois le gène codant pour la sortiline [1]. Puis, la neurotensine (NT),

Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, CNRS UMR 6097, 660, route des Lucioles, Sophia Antipolis, 06560 Valbonne, France. mazella@ipmc.cnrs.fr

un neuropeptide de 13 acides aminés grâce auquel nous avons purifié par chromatographie d'affinité l'un des récepteur de la NT, le NTR3, qui s'avéra être identique à la sortiline [2]. Vient ensuite la lipoprotéine lipase (LpL), une

protéine de 50 kDa que la sortiline est capable de lier et d'internaliser [3], puis le propeptide de 44 acides aminés libéré