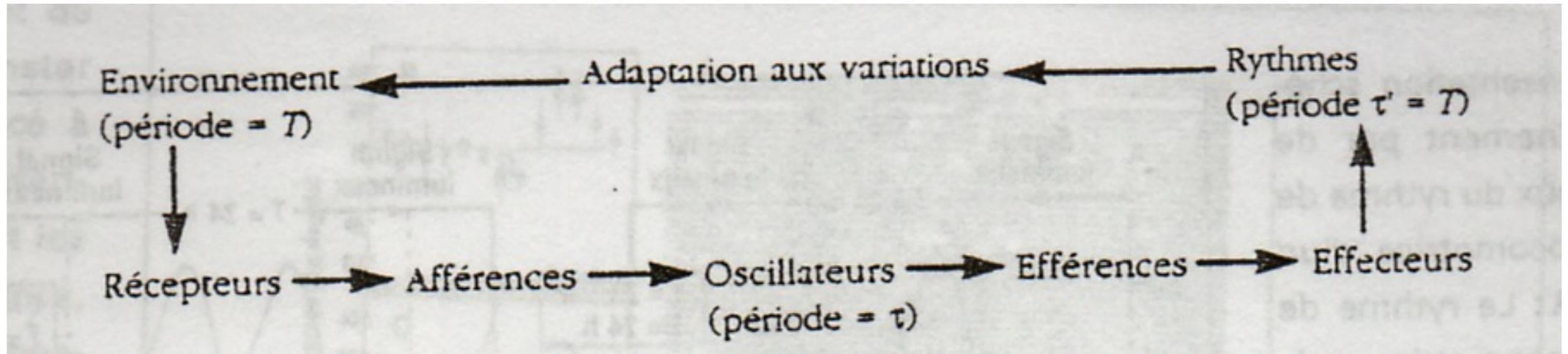


Ch. 2 :
Les Oscillateurs Circadiens.

- Rythmes biologiques = effets
- Cause = Processus oscillant, auto-entretenu, lié :
 - au monde extérieur : rôle des Zeitgebers = synchroniseurs
 - à des systèmes effecteurs : neurones + muscles, chaînes nerveuses et neuro-endocriniennes.
 - à des informations transmises par circuits efférents.

NOTA : efférent = qui sort d'un organe / afférent = qui rentre dans un organe.

Circuit :



Questions:

- récepteurs ?
- afférences ?
- oscillateurs ?
- efférences ?
- un ou plusieurs systèmes oscillants ?
- même système oscillant chez tous les êtres vivants ?

- Chez les **unicellulaires** :
 - **algues** (*Acetabularia*, *Euglena*)
 - **dinoflagellé** (*Gonyaulax polyedra*)
 - **moisissure** (*Neurospora crassa*)
 - rythmes circadiens de: photosynthèse / luminescence / sporulation
 - tout le « circuit » intervient au sein d' une seule cellule.
- Chez les **métazoaires** :
 - **œil** de certains mollusques
 - **rétine** de certains amphibiens + oiseaux
 - **glande pinéale** du poulet
 - les **cellules** de ces organes sont des **oscillateurs**
 - **assemblage de dizaines / centaines de milliers de cellules oscillantes**

I – Etude biochimique

► utilisation de drogues dont on connaît le site d'action et le mode d'action.

- Problème : savoir si l'on agit sur l'horloge ou sur les aiguilles de l'horloge
- Variables mesurées : période, phase du rythme
- 3 fonctions cellulaires étudiées :
 - métabolisme énergétique
 - synthèse protéique
 - fonctionnement membranaire

1) Inhibiteurs respiratoires (métabolisme énergétique)

Tous les inhibiteurs respiratoires provoquent une avance ou un retard de phase, mais pas de suppression du rythme.

Chez *Neurospora crassa* :

- inhibiteurs de l'ATP-ase mitochondriale (= oligomycine) ► déphasages (avance / retard de phase)
- ↗ des protéines mitochondriales ► augmentation du rythme de conidiation (sporulation) ► la période ↘

Hypothèse: **les mitochondries font partie de l'horloge** ou ont un **effet sur l'oscillateur** via leur **implication dans le métabolisme énergétique**.

2) Inhibiteurs de l'expression génique

◆ Inhibiteurs de transcription (synthèse ARNm ↔ rôle du noyau ?)

- Chez **algue unicellulaire** :

- rythme de photosynthèse persiste dans les fragments de cellule anucléés

- cellule anucléée adopte le rythme du donneur si greffe de noyau.

- utilisation d' **Actinomycine** (inhibiteur synth. ARNm) semble indiquer que la **transcription n'est pas forcément essentielle** pour le maintien du rythme circadien !...?

- Conclusion : Le fait que le rythme persiste dans les fragments cellulaires anucléés peut être dû à d'importantes réserves d'ARNm ds le cytoplasme.

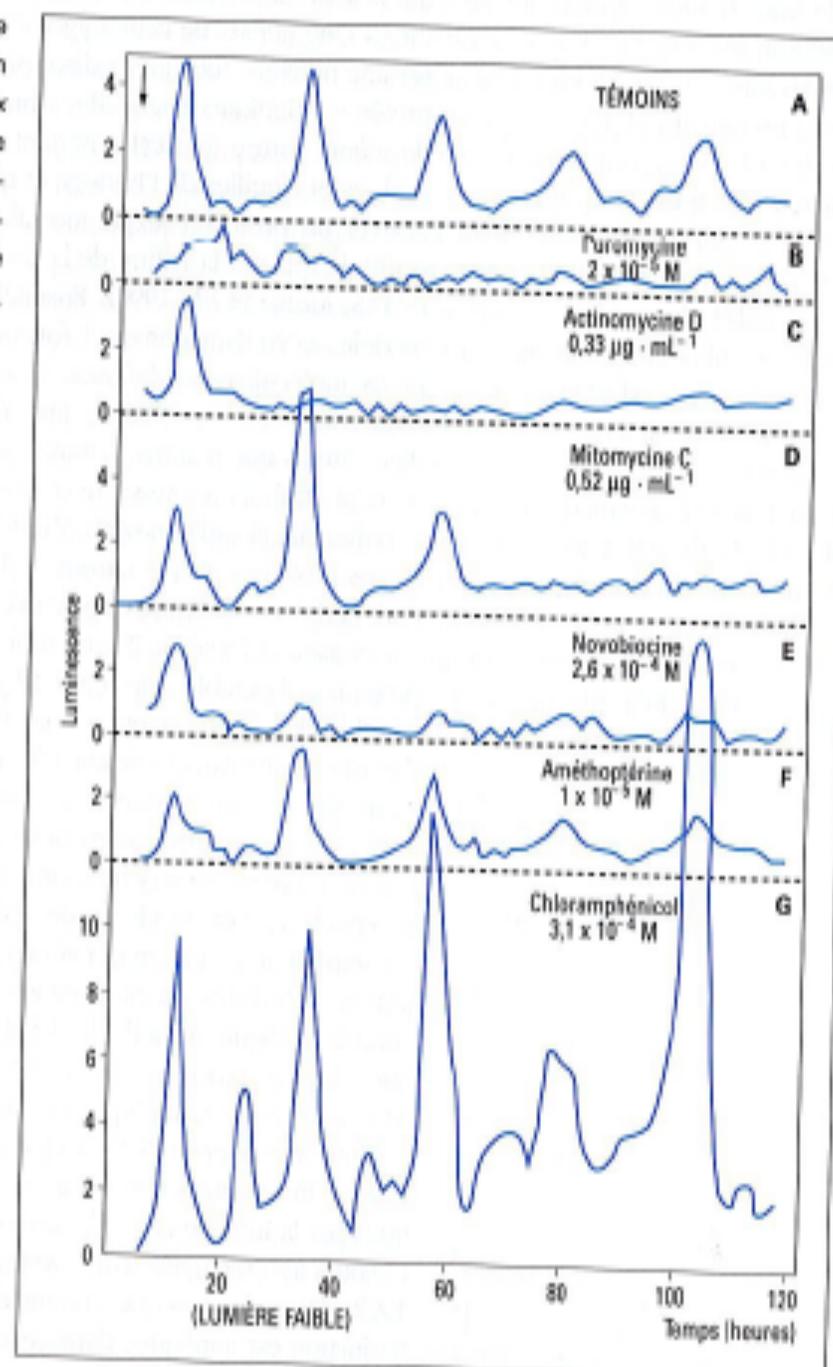
◆ Inhibiteurs de traduction (↔ synthèse protéique)

- blocage au niveau des ARNr 80S (**Cycloheximine, Puromycine**) ou des ARN 70S (**Chloramphénicol**)

➤ toutes les expériences avec inhibiteurs indiquent que **la synthèse protéique au niveau es ARN 80S est essentielle** ds la rythme circadien .

Voir **fig 1**

Figure 1. L'enregistrement du rythme circadien de luminescence chez un Dinoflagellé unicellulaire, *Gonyaulax polyedra*, élevé dans des milieux de culture contenant différents inhibiteurs de la synthèse protéique ajoutés au moment indiqué par la flèche (d'après M.W. Karakasian et J.W. Hastings, 1963).



- Hypothèse d'un **ARNm spécifique à vie longue**, traduit quotidiennement, dont le produit (**protéine**) serait incorporé à la membrane de façon circadienne;
- incorporation à la membrane **couplée à rétroaction sur traduction**

➤ « **essential clock proteins** »

Q1 ? : protéine = horloge ou aiguille de l'horloge ?

Q2 ? certains poisons font disparaître certains rythmes circadiens et pas d'autres

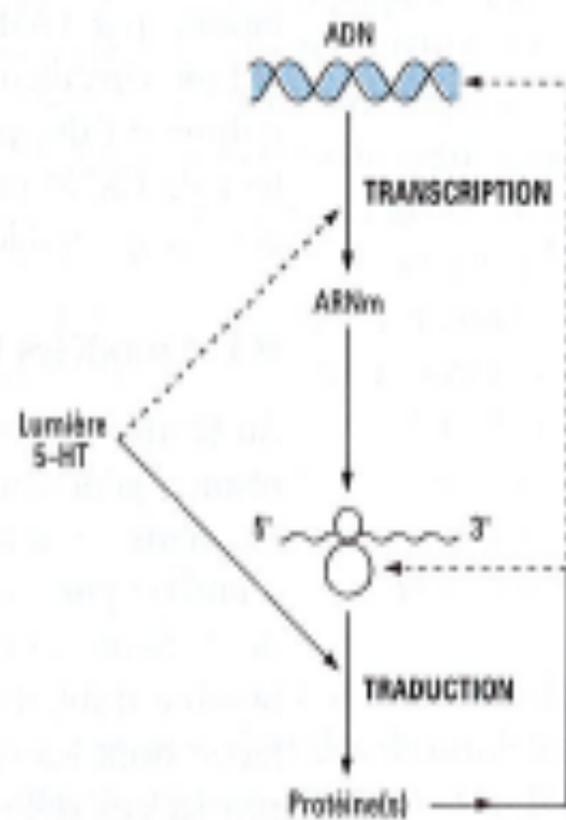
→ plusieurs protéines ?

- Chez mollusques Gastéropodes (**Aplysie** , **Bulla**) : **oscillateur circadien** dans l'œil (= **cellules neuronales de l'œil**)

➤ la **traduction** est impliquée, **la transcription** probablement également.

rythme circadien mesuré = fréquence des potentiels d'action du nerf optique: voir **fig 2**

Figure 2. Le modèle théorique susceptible d'expliquer la génération du rythme circadien de l'œil du *Bulle* impliquant la transcription et la traduction. Ce rythme peut être entrainé par la lumière ou la sérotonine (5-HT) libérée par des projections efférentes issues du système nerveux central. Ces deux synchroniseurs provoquent des avances ou des retards de phase de sens opposé. Le modèle proposé suppose que la lumière et la sérotonine perturbent la synthèse protéique (ADN, ARN messenger, protéine) chacune à un niveau différent: la transcription pour la lumière, la traduction pour la sérotonine. Notons que, dans ce modèle, la protéine, produit du gène, exerce une action en retour sur celui-ci soit directement au niveau de l'ADN, soit indirectement au niveau de la traduction (d'après C. Koumenis et A. Eskin, 1992).



3) Rôle de la membrane plasmique

- Potentiels d'Action (PA) sont rythmiques : résultent de processus membranaires avec intervention des canaux ioniques et perméabilité à différents ions.
- Si altération de la composition en acide gras de la mb plasmique:
 - durée / période / compensation thermique : sont modifiés.
- Rôle de la perméabilité membranaire : tests avec K^+ , Li^+ , Ca^{++}

II – Etude génétique

- Utilisation de mutants : *D. melanogaster*, *D. simulans*, *D. pseudo-obscura*,
Neurospora crassa, *Chlamydomonas reinhardtii*

fig 3 :

1) Rythmes biologiques chez la Drosophile

- Chez *D. melano* : 1^{ères} mutations de période décrites (1971) :
3 mutants = 3 allèles d'un gène « *per* » (*period*) voir fig 3
- *per* affecte le rythme circadien d'éclosion des pupes + de l'activité locomotrice.
 - *per^s* (*short period*) → 19 heures < 24 heures (= sauvage)
 - *per^l* (*long period*) → 29 heures > 24 heures
 - *per^o* : supprime l'activité rythmique

Depuis, d'autres mutants :

- *per⁰²*, *per⁰³*, *per⁰⁴* : arythmiques
- *per¹²* : longue période
- *per^{lv}* : bigarré, qui paraît disparate

D'autres gènes :

- *clk* = *clock* (allèle de *per* ?) : période ↘
- *and* = *andante* : période ↗
- *disco* : arythmie

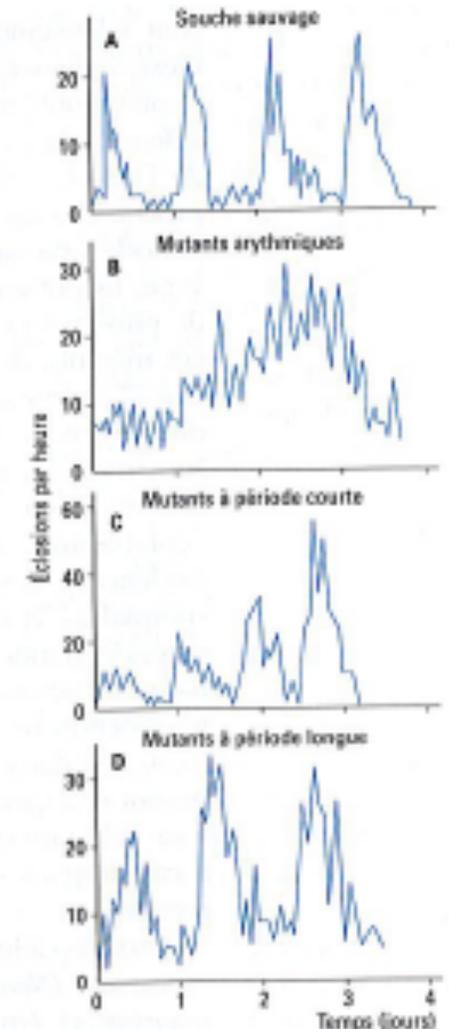
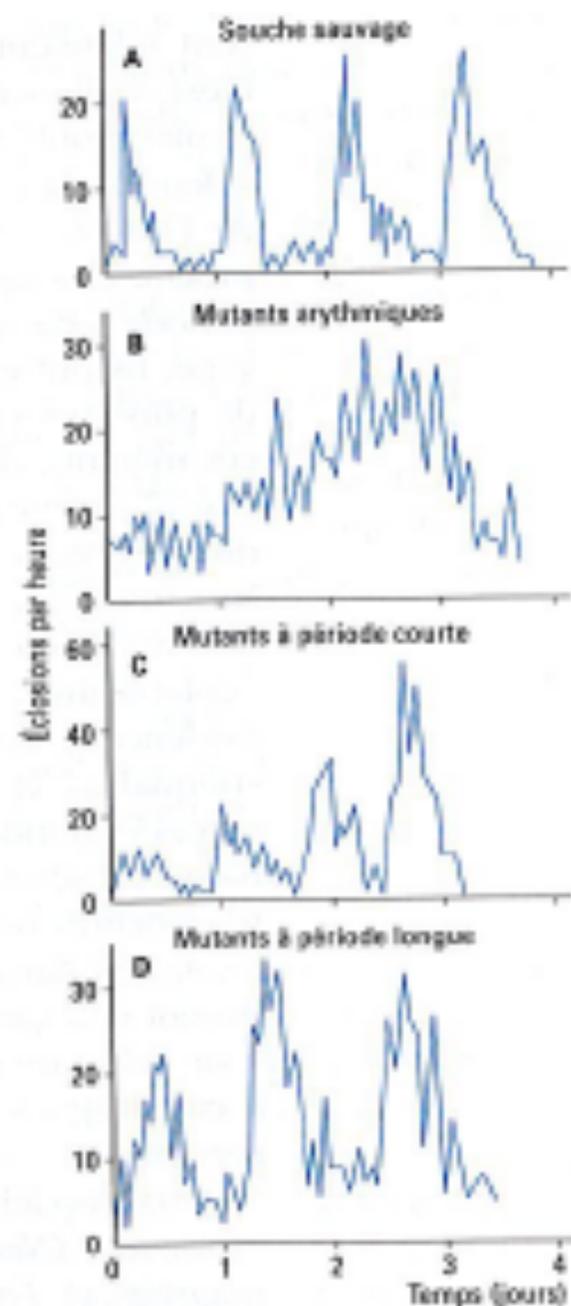


Figure 3. Le rythme d'éclosion de *Drosophila melanogaster* élevée en DD (20 °C). **A:** La population normale dite sauvage. **B:** Les mutants *per^s*. **C:** Les mutants *per^l*. **D:** Les mutants *per^d* (d'après R.J. Konopka et S. Benzer 1971).



Localisation chromosomique :

- Chez *D. melanogaster* :
 - *per* (+ *clk*) , *and* , *disco* : **chromosome X**
 - autres mutations : *psi* , *psi*³ , *gat* = avance de phase : **autosomes**
- Chez *D. pseudo-obscura* : 5 mutants arythmiques (= **2 gènes**) : **chromosome X**

Ces mutations : généralement obtenues par *utilisation de produits mutagènes*
presque toutes semi-dominantes.

2) Le gène « per »

◆ mutation pléiotropique (affecte plusieurs fonctions) :

- rythmes circadiens d' **éclosion des pupes** + de l' **activité locomotrice**

- **durée des stades larvaires et de pupaison** : ↗ avec *per^l*, ↘ avec *per^s*

- rythme circadien du **potentiel membranaire** des glandes salivaires: disparaît chez *per^o* (arythmique)

- modifie **rythme comportemental** ultradien du « **chant de parade** » des mâles = « **stridulation** » des ailes devant la femelle avant accouplement (voir fig 4)

Ce chant est formé de plusieurs composants acoustiques avec sonorités séparées par des intervalles de :

→ 35 millisecondes chez *D. melanogaster*

→ 48 millisecondes chez *D. simulans*

+ la mutation affecte l'intervalle entre 2 impulsions sonores : → 1 min chez *D. melanogaster*

→ 30 sec chez *D. simulans*

per^l : période du rythme ↗ = 80 sec

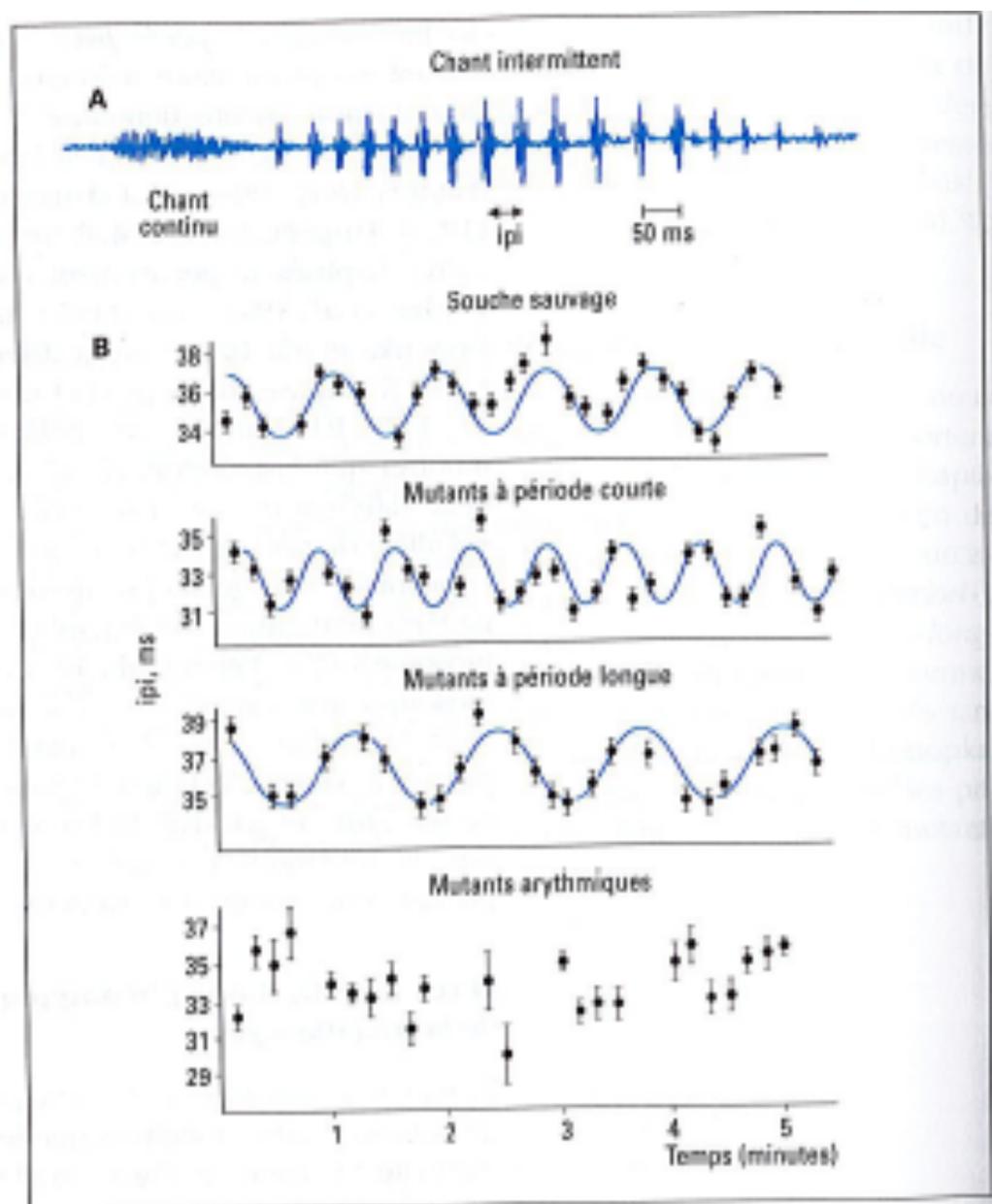
per^s : ↘ = 40 sec

per^{o1} : rythme disparaît (arythmie)

Le chant nuptial permet la reconnaissance entre mâles et femelles d'une même sp.

➤ séparation entre sp.

Figure 4. A: Le chant de parade d'un mâle de *Drosophila melanogaster*. Notons à droite, le train de sonorités intermittentes avec l'intervalle entre deux impulsions sonores (ipi). **B:** La mutation affecte l'intervalle entre deux impulsions sonores. De haut en bas: souche sauvage (période = 56 s), mutants *per^e* (période = 40 s), mutants *per^l* (période = 76 s), mutants *per⁰* (absence de rythme) (d'après C.P. Kyriacou et J.C. Hall, 1990).



Le gène « per » (suite) :

◆ transfert d'un gène *per* de *D. simulans* à mutant *per*⁰¹ de *D. melanogaster*
→ « chant » identique à *D. simulans* chez mutant arythmique de *D. melano*.

◆ gène à **compensation thermique** mais celle-ci disparaît aux t° élevées.

◆ **Effets additifs des allèles *per*** :

période du génotype *per*⁺ *per*⁺ (sauvage) < *per*^l *per*⁺ < *per*^l *per*^l

◆ **Quantité d'ARNm** : quand quantité de transcrits ↘, la période ↗ : chez mutant *per*^s, activité transcriptionnelle du gène serait plus élevée que chez « sauvage » *per*⁺ *per*⁺

◆ **Mouches mosaïques gynandromorphes** : juxtaposition chez un même animal de parties ♂ et ♀ :

- ½ provient d'un mâle à rythme rapide (période = 18-19h)

- ½ provient d'une femelle à rythme lent (période = 21-22h)

→ **rythme locomoteur des mouches mosaïques est bimodal** : 1 composante rapide à 19h

+ 1 composante plus lente à 22h. (fig 5)

→ **chaque ½ cerveau a un oscillateur indépendant** ; pas d'action de l'un sur l'autre !

Figure 5. Le périodogramme du rythme de l'activité locomotrice de mouches mâles *per^s/per^r*, femelles *per^s/per^r*, et de gynandromorphes, mâles et femelles. Le périodogramme est présenté sous forme de la fondamentale et de la première harmonique. On voit que les mâles ont une période plus courte (de 18 à 19 h) que celle des femelles (de 21 à 22 h). Il n'y a pas de recouvrement de ces deux valeurs. Comparer le tracé des gynandromorphes à ceux de leurs « parents ». Des périodogrammes de ce type n'ont été trouvés que chez les mouches dont la tête était mosaïque (d'après R.J. Konopka *et al.*, 1983)

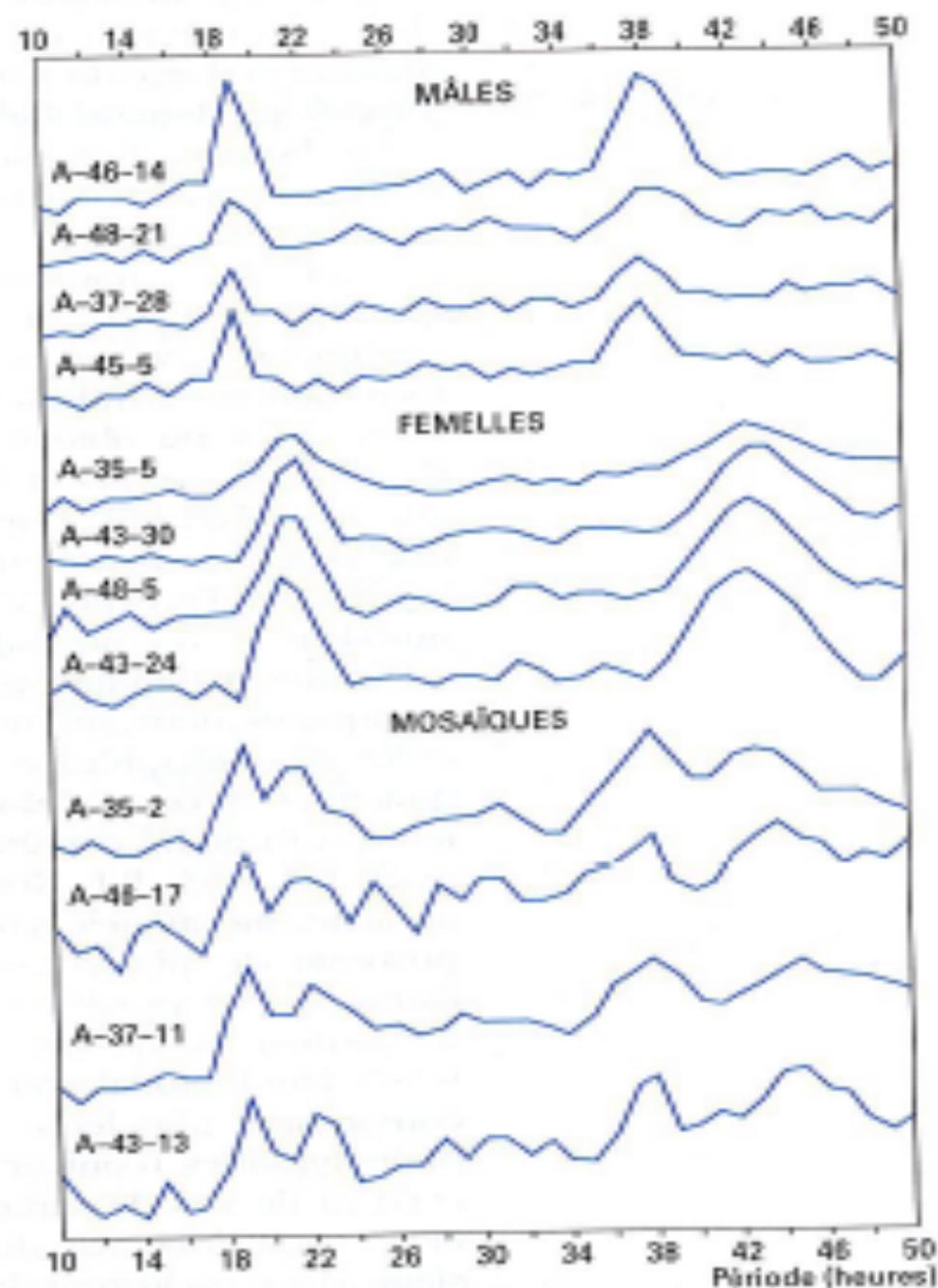
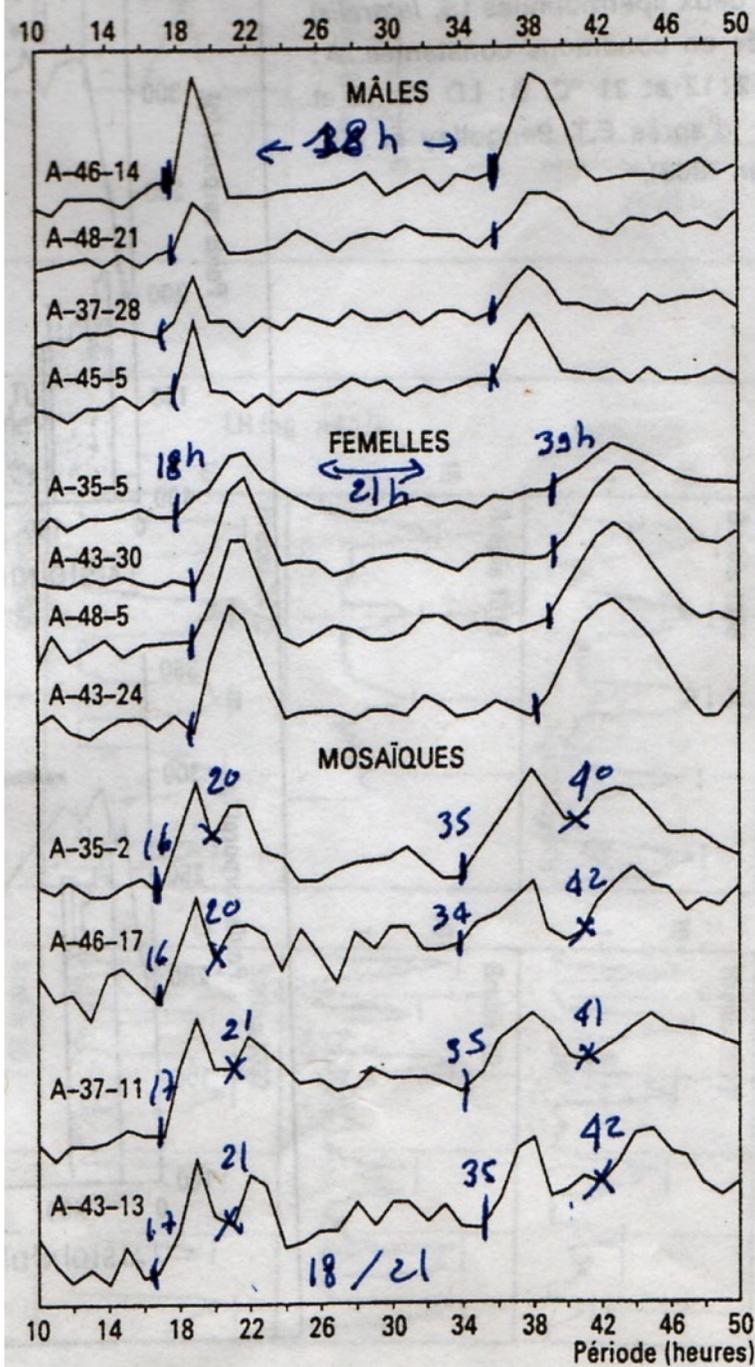
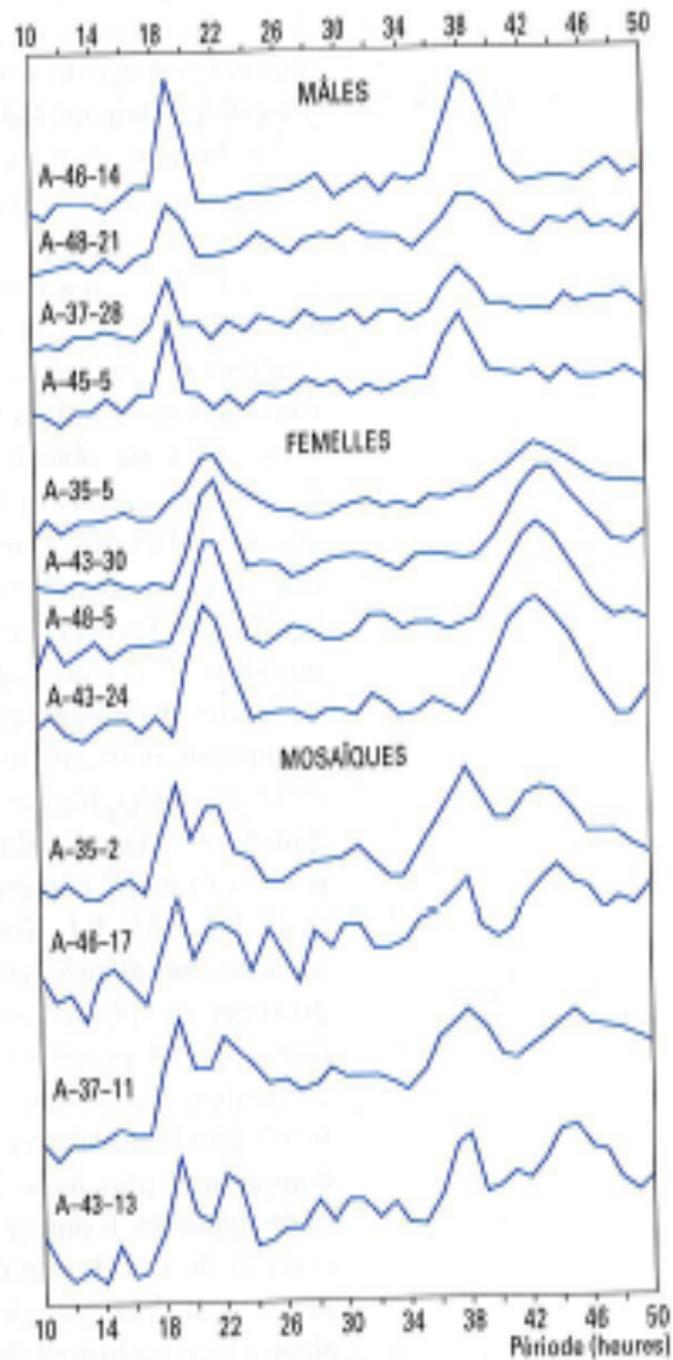


Figure 5. Le périodogramme du rythme de l'activité locomotrice de mouches mâles *per⁺*, femelles *per⁺/per⁺*, et de gynandromorphes, mâles et femelles. Le périodogramme est présenté sous forme de la fondamentale et de la première harmonique. On voit que les mâles ont une période plus courte (de 18 à 19 h) que celle des femelles (de 21 à 22 h). Il n'y a pas de recouvrement de ces deux valeurs. Comparer le tracé des gynandromorphes à ceux de leurs « parents ». Des périodogrammes de ce type n'ont été trouvés que chez les mouches dont la tête était mosaïque (d'après R.J. Konopka *et al.*, 1983)



♂ :
période
18-19h

♀ :
période :
21-22h

3) – Protéine PER du gène « per » :

- ◆ la **protéine PER** est **nucléaire**
 - ◆ exprimée dans :
 - **cellules nerveuses** / neurones
 - **cellules gliales** (tissu conjonctif de soutien entre cellules nerveuses)
 - **photorécepteurs de l'œil**
 - **cellules « cérébrales » = système nerveux central**
 - **cellules intestinales**
 - **ovaires**
 - Pour observer un **rythme circadien**, *per* doit être exprimé ds **cellules nerveuses**
 - rythme circadien chez mouches n'exprimant *per* que ds un **petit nombre de cellules gliales** ,
mais **rythme moins robuste** et **période plus longue**.
- **cellules nerveuses génèrent le rythme**
cellules gliales transmettent le message au reste du système nerveux central.

4) Autres modèles biologiques utilisés ds l'approche génétique :

- *Neurospora crassa* (rythme circadien de conidiation)
7 locus repérés avec plusieurs allèles
1 gène « *frq* » (= fréquence) : possède un séquence similaire à celle du gène *per* de Drosophile
- Algues flagellées → *Euglena gracilis*
→ *Chlamydomonas reinhardtii*
- Champignons : *Podospora* (champignon filamenteux ascomycète)
- 2 mammifères → hamster doré
→ souris

III – Modèle moléculaire

D'après les études génétiques sur *Drosophila* et *Neurospora*

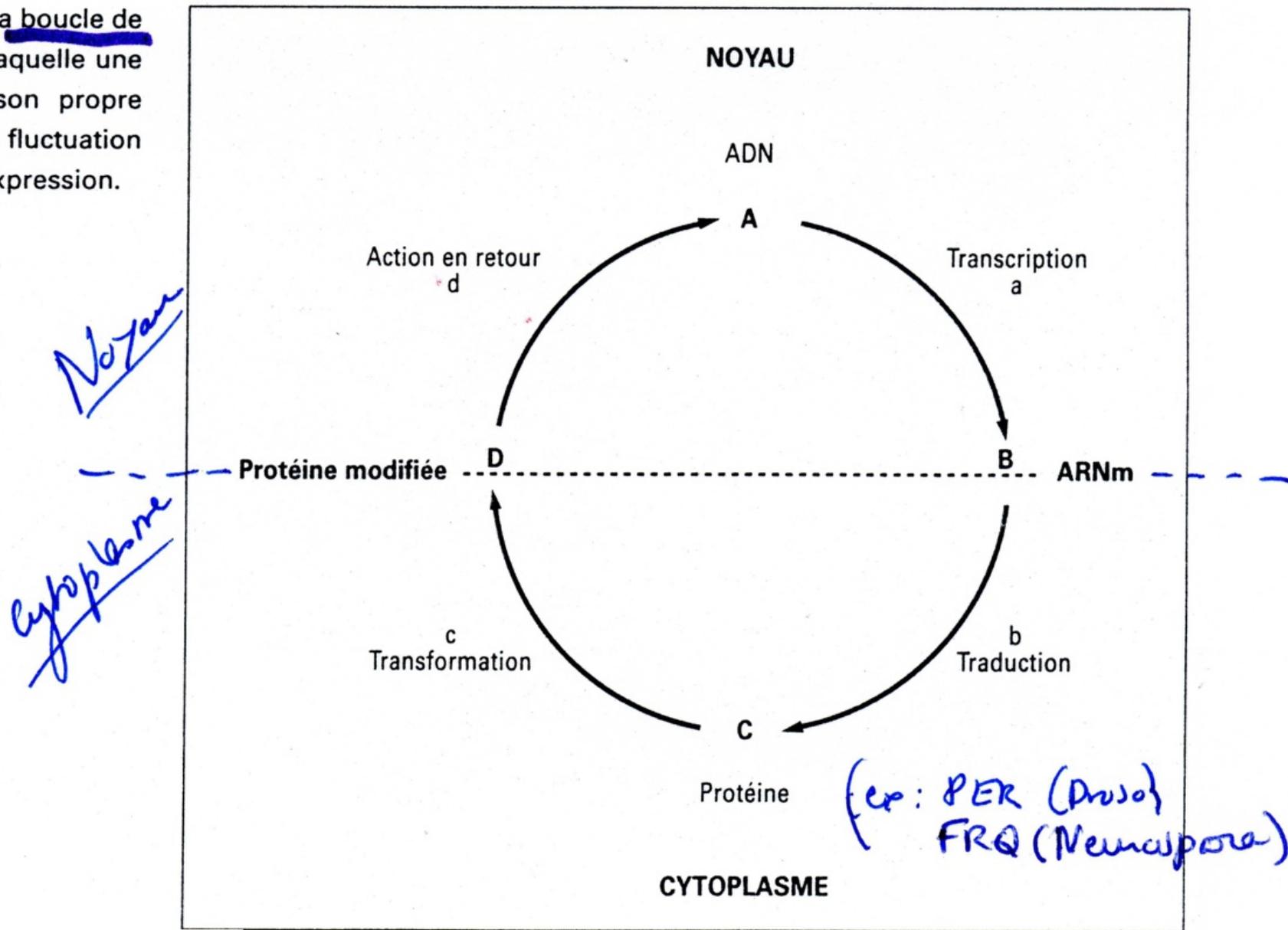
- Gènes *per* et *freq* ↔ protéines **PER** et **FRQ**
- **PER** et **FRQ** agissent sur leur propre gène, **régulent la transcription** : fixation de la prot. sur l'ADN.
 - transcription diminue = **rétroaction négative**
 - ↔ **oscillation rythmique de la transcription.**

fig 8: - **A , B , C , D** = ADN , ARNm , Protéine , Protéine modifiée)

= les éléments constitutifs de l'oscillateur

- **transcription** (a) , **traduction** (b) , **transformation** (c) puis **fixation** de la protéine sur l'ADN (d) = paramètres qui permettent aux éléments constitutifs d'exercer leur action.

Figure 8. Un schéma de la boucle de rétroaction négative par laquelle une protéine peut agir sur son propre ADN et produire ainsi une fluctuation rythmique de sa propre expression.



Questions :

- Est-ce que la protéine oscille avec une période circadienne ?
- Est-ce que la disparition de la protéine entraîne la disparition du rythme ?
- Est-ce que l'augmentation ou la diminution de la protéine entraîne une avance ou un retard de phase ?

Réponses chez *Drosophila* :

- *per* dans le système visuel de la mouche → **rythme circadien de production de la protéine.**
 - **rythme** peut être **entraîné.**
 - l' **ARNm présente un rythme circadien** (expérience en libre cours) : acrophase quelques heures avant la protéine PER (début de nuit subjective)
 - incorporation d'ARNm issus de mouches *per*⁺ restitue rythme chez mouches *per*⁰ arythmiques.
- **protéine PER = facteur de transcription**

◆ Mutant Drosophila « *tim* » = *timeless* : arythmique

→ l'expression rythmique du transcrit de *per* est supprimée.

→ la mutation *tim* agit au niveau post-transcriptionnel : empêche l'entrée de la protéine **PER** dans le noyau → empêche la modulation de l'expression du gène *per*

◆ Interaction PER – TIM

- Auto régulation de *tim* par **TIM**

- **TIM** et **PER** régulent négativement l'expression de leur gène

- Transfère de **PER** dans le noyau : possible uniquement en présence de **TIM** sous forme d'un **hétérodimère PER-TIM** ; protéine **PER** instable, est dégradée ds le cytoplasme.

- formation de l'hétérodimère **PER – TIM** possible seulement quand concentration des deux protéines atteint un seuil.

- **TIM** plus rapidement dégradé en **LD** qu'en **DD** → **TIM** est la cible de l'action de la lumière; **ARNm** de **TIM** non affectés par lumière.

◆ SCÉNARIO :

- Début de nuit : lumière a entraîné la dégradation de **TIM** ; mais **TIM** est rapidement remplacée puisque ARNm de *tim* sont encore abondants.

→ dimérisation de **TIM** avec **PER** → **PER - TIM**

→ **PER - TIM** pénètre ds le noyau (→ **PER** pénètre ds le noyau)

→ synthèse des ARNm de *per* inhibée (la prot. **PER** régule la transcription de *per*)

- Fin de nuit : ARNm de *tim* sont en faible quantité

→ pas de renouvellement de **TIM**

→ pas de dimère PER - TIM → **PER** reste ds le cytoplasme, ne pénètre pas ds noyau

→ gène *per* actif → ARNm de *per* s'accumulent.

→ **PER** synthétisée mais instable ds le cytoplasme ; ARNm de *tim* s'accumulent, mais **TIM** synthétisée est dégradée par la lumière ...

... jusque **nouveau début de nuit** ...

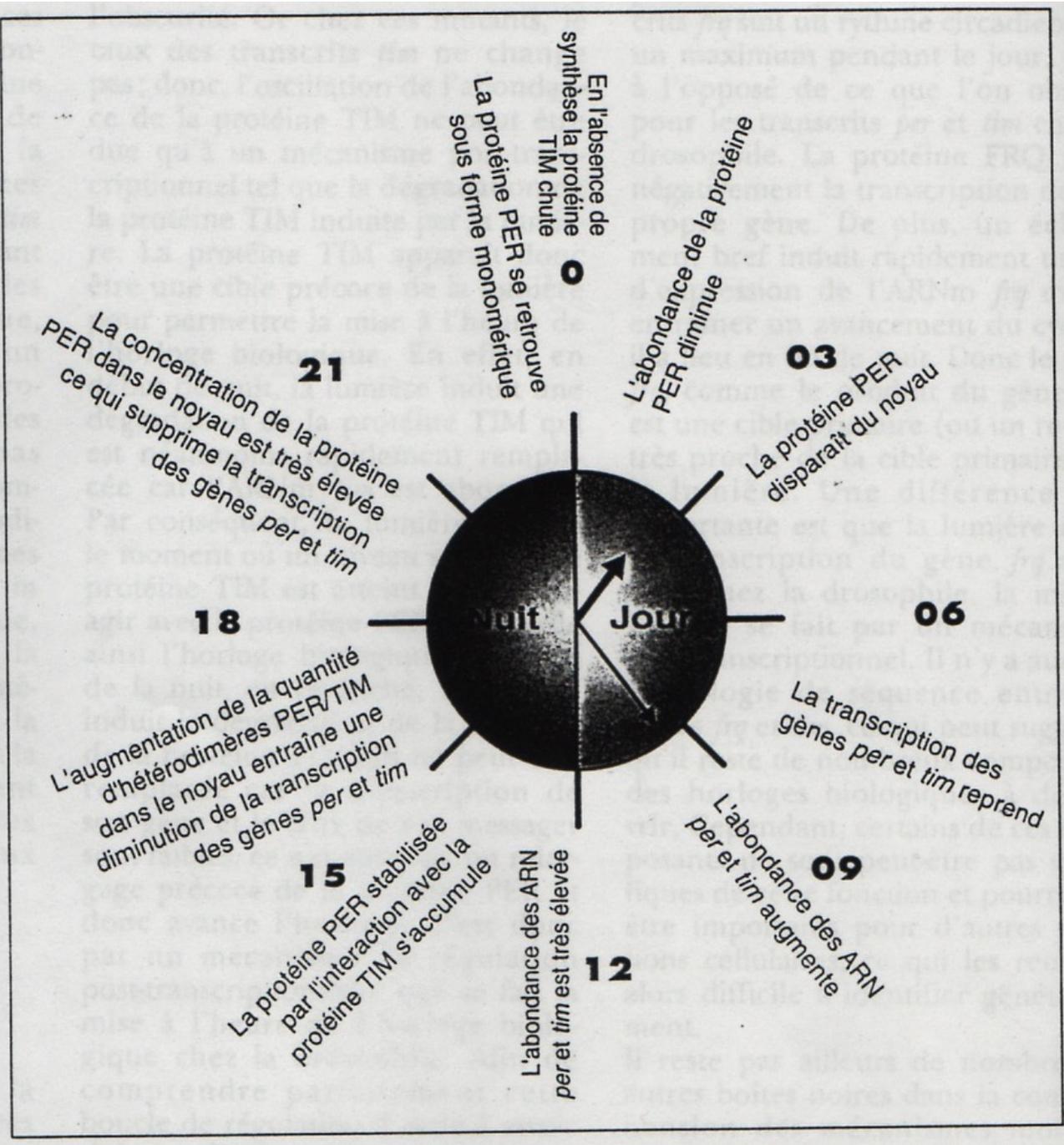


Figure 1. **Les 24 heures d'une horloge biologique.** Les principaux événements moléculaires décrits à ce jour, qui permettent l'oscillation continue de l'horloge biologique de la drosophile sont indiqués au moment où ils ont lieu pendant une période de 24 heures, dans des conditions d'éclairage 12 h de jour, 12 h de nuit (JN12:12). Les chiffres en gras indiquent les heures. En l'absence de lumière (24 h de nuit), le cycle se maintient. La lumière permet d'avancer le cycle si l'éclairage a lieu entre 21 h et 24 h, et de le retarder s'il a lieu entre 12 h et 15 h.

- relanguage de PER depuis l'hétérodimère PER-TIM : $[led > ka]$ dû à dégradation rapide de TIM qui n'est pas compensée puisque $ARNm(tim)$ \uparrow (faible)
 - une anticipation du jour (photopériode) accélère le phénomène $\rightarrow \psi \rightarrow psi$ (horloge avana)

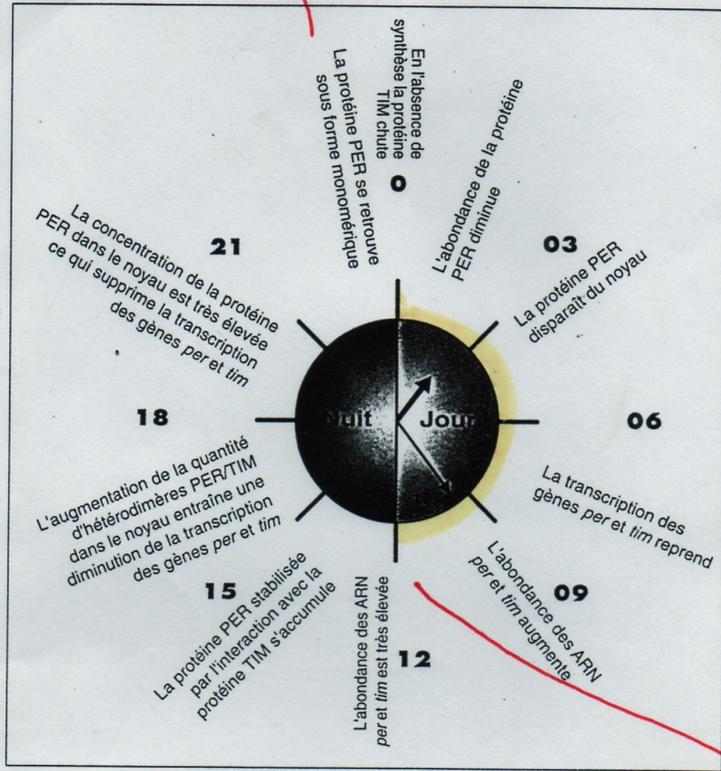


Figure 1. Les 24 heures d'une horloge biologique. Les principaux événements moléculaires décrits à ce jour, qui permettent l'oscillation continue de l'horloge biologique de la drosophile sont indiqués au moment où ils ont lieu pendant une période de 24 heures, dans des conditions d'éclairément 12 h de jour, 12 h de nuit (JN12:12). Les chiffres en gras indiquent les heures. En l'absence de lumière (24 h de nuit), le cycle se maintient. La lumière permet d'avancer le cycle si l'éclairément a lieu entre 21 h et 24 h, et de le retarder s'il a lieu entre 12 h et 15 h.

- une rallonge du jour accélère la dégradation de TIM. Mais $[ARNm(tim)]$ élevée \Rightarrow synthèse protéique accélérée (levée d'inhibition) \Leftrightarrow retarde l'horloge -

Le retard de l'entrée de PER ds le noyau entretient l'horloge biologique :

1 : délai de 6h entre détection de PER et accumulation des ARNm de *per*.

2 : PER s'accumule durant 1h ds région périnucléaire du cytoplasme, avant d'être transportée ds noyau (sous forme PER-TIM).

\rightarrow 7h de décalage avant que PER intranucléaire \nearrow

\rightarrow ces délais sont nécessaires et suffisants pour entretenir l'amplitude des oscillations de la transcription de *per* (autorégulation)

Chez mutant *timeless* (perte de fonction de TIM) :

- \rightarrow PER $\searrow \searrow \searrow$ fortement
- \rightarrow quantité de PER ne varie plus au cours de la journée
- \rightarrow protéine PER non transportée ds noyau : arythmie.

IV – Les « Pace – makers » / oscillateurs des vertébrés

Nombreuses incertitudes mais un élément certain : **importance** du **FACTEUR LUMINEUX**.

→ tous les éléments connus pouvant jouer le rôle d'oscillateur sont reliés à des structures anatomiques captant les **PHOTONS** (mais pas forcément impliquées ds vision).

Chez **vertébrés**, organes jouant seuls ou en association le rôle d'oscillateur :

- l'œil
- la glande pinéale
- les noyaux suprachiasmatiques (hypothalamus antérieur).

1) La glande pinéale = épiphyse

Mais, chez nombreux vertébrés : **complexe pinéalien** = glande pinéale associée à une formation surnuméraire

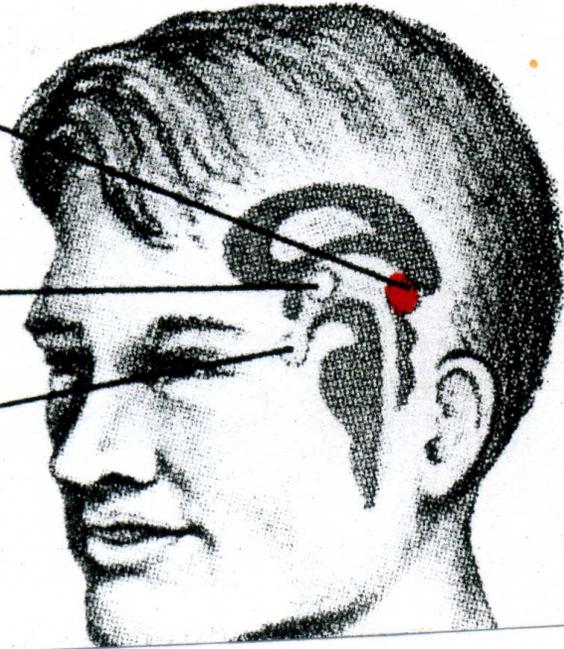
sauf : oiseaux, mammifères

- lamproies + (quelques) poissons : **organe parapinéal** = **OPP**
- amphibiens : **organe frontal** = **OF**
- reptiles : **organe pariétal** = **OPA**

Pineal gland

Hypothalamus

Pituitary gland



a) Chez lamproies, poissons (+ certains amphibiens)

- **Photorécepteurs** = cellules sensibles à la lumière , semblables à cellules visuelles.
- Dotés de : - un **pôle récepteur de photons** = empilement de disques (2 à 200) ; présence de molécules apparentées à celles de la rétine : opsonine, vitamine A)
 - un **pôle émetteur** d'un « message / signal » destiné à :
- **neurones de 2^{ème} ordre** (qui se projettent vers le cerveau).

b) Chez amphibiens, majorité des reptiles (tortues, lézards)

- **Photorécepteurs modifiés** = photorécepteurs très « remaniés »
- sensibles à la lumière
- dépourvus de **neurones de 2^{ème} ordre** : régressés → plus de connexions avec le cerveau
- le **pôle récepteur** est **diminué** (nombre de disques ↘)
- le **pôle émetteur** est à **proximité des capillaires**

c) Chez mammifères , oiseaux (+ certains reptiles et oiseaux).

- **Pinéaloctes** remplacent les photorécepteurs
- pas de sensibilité à la lumière (les disques ont disparu)
- signaux reçus par l'intermédiaire de **fibres en provenance** soit **du cerveau**, soit **des ganglions cervicaux supérieurs (fibres sympathiques)**.

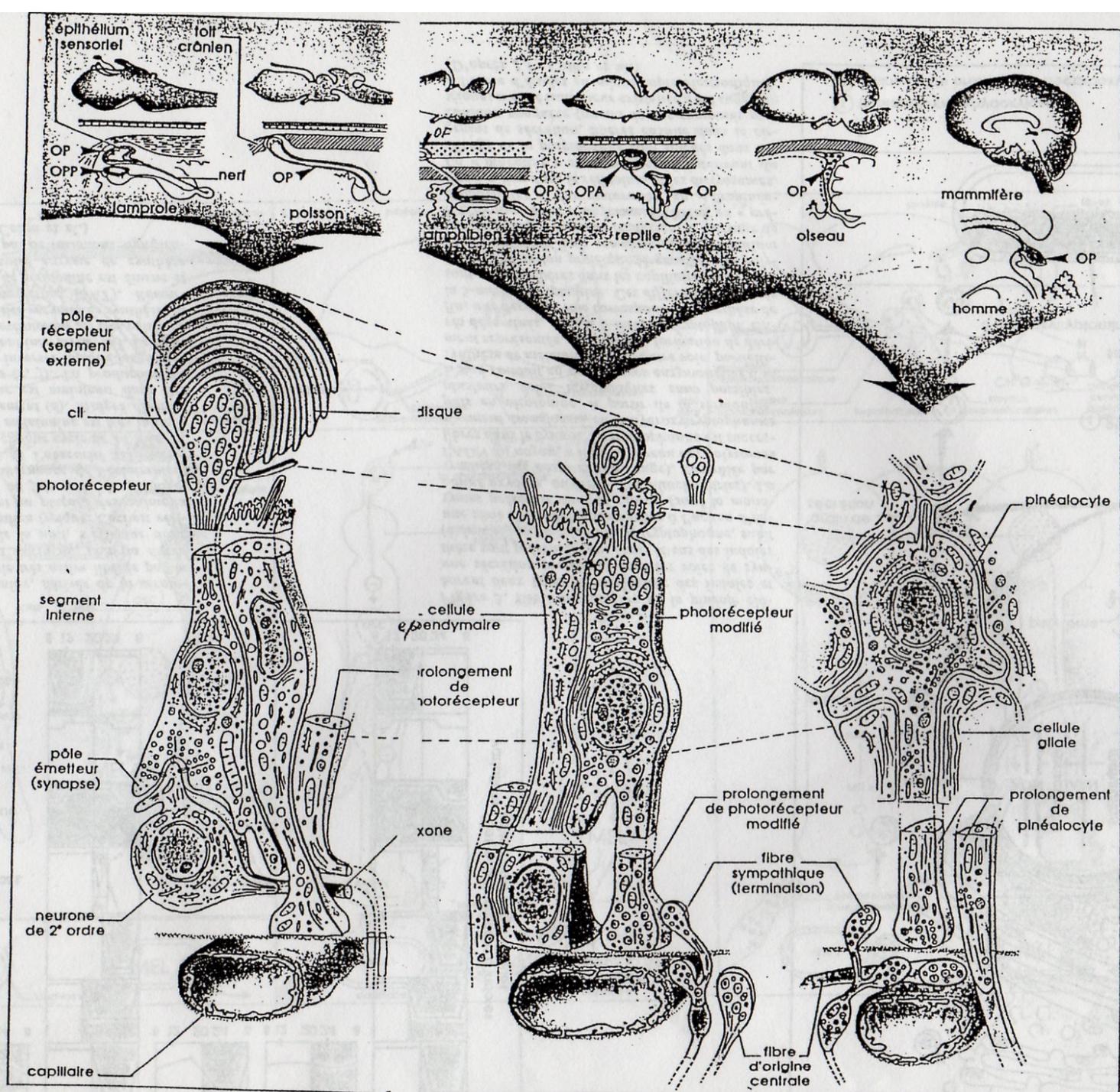
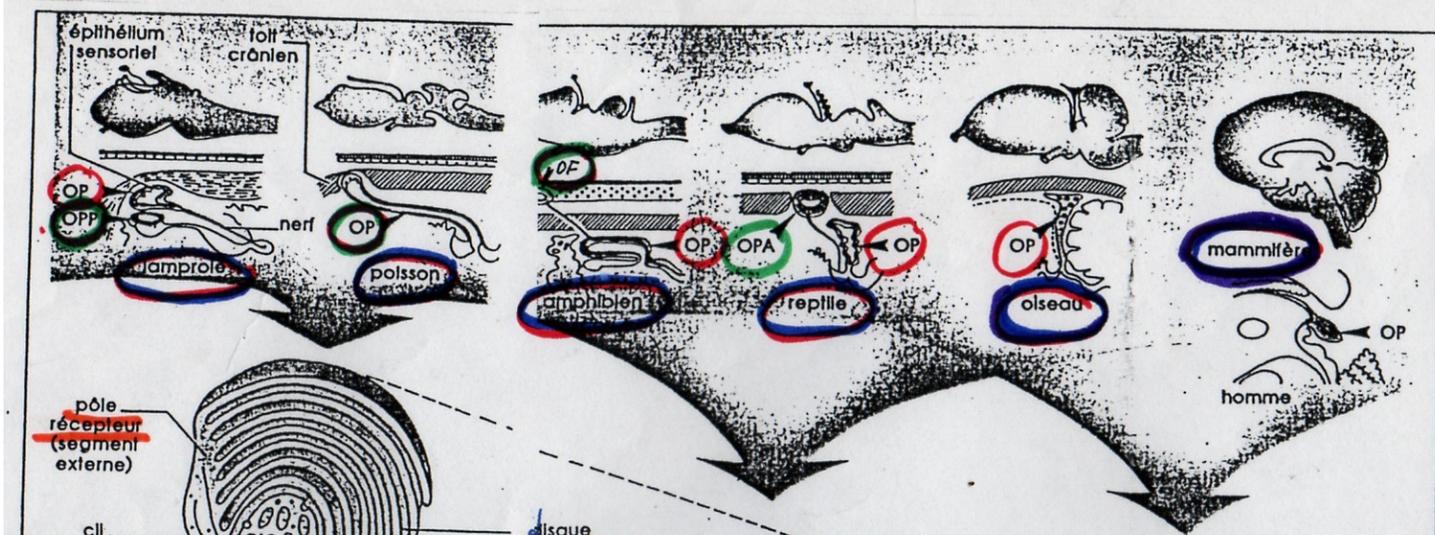


Figure 2. Chez les vertébrés, la pinéale, organe du cerveau, est située au plafond du diencéphale. Comme on le voit en haut, la pinéale (OP) est, sauf chez les mammifères et les oiseaux, associée à une autre structure : l'organe parapinéale (OPP) des lamproies et de quelques poissons, l'organe frontal (OF) des amphibiens, et l'organe pariétal (OPA) des reptiles. Des lamproies aux reptiles, les organes pinéaux montrent une cavité centrale bordée par un épithélium de type sensoriel qui entre en relation avec le cerveau par un nerf. Chez les reptiles, l'épithélium se plisse, il se fragmente en lobules chez les oiseaux et devient un tissu compact chez les mammifères. Parallèlement à cette évolution des organes, les cellules de l'épithélium, présentées en bas, subissent de profonds remaniements. Chez les vertébrés à sang froid, il s'agit de photorécepteurs typiques (à gauche) directement sensibles à la lumière et connectés au cerveau par l'intermédiaire des neurones de deuxième ordre. C'est surtout chez les tortues, les lézards et les oiseaux que prédominent les photorécepteurs modifiés (au centre), toujours sensibles à la lumière, mais dépourvus de connexions avec les neurones de deuxième ordre. Enfin, chez les mammifères, les photorécepteurs sont remplacés par des pinéaloctes (à droite) non directement sensibles à la lumière. Potorécepteurs modifiés et pinéaloctes reçoivent des signaux, par l'intermédiaire de fibres, en provenance soit du cerveau (fibres d'origine centrale), soit des ganglions cervicaux supérieurs (fibres sympathiques). Une pinéale donnée peut comporter plusieurs de ces types cellulaires. Les cellules de soutien (épendymaires ou gliales) subissent d'importantes modifications



OP: pineale
 OPP: organe parapineal
 OPA: organe pariatal

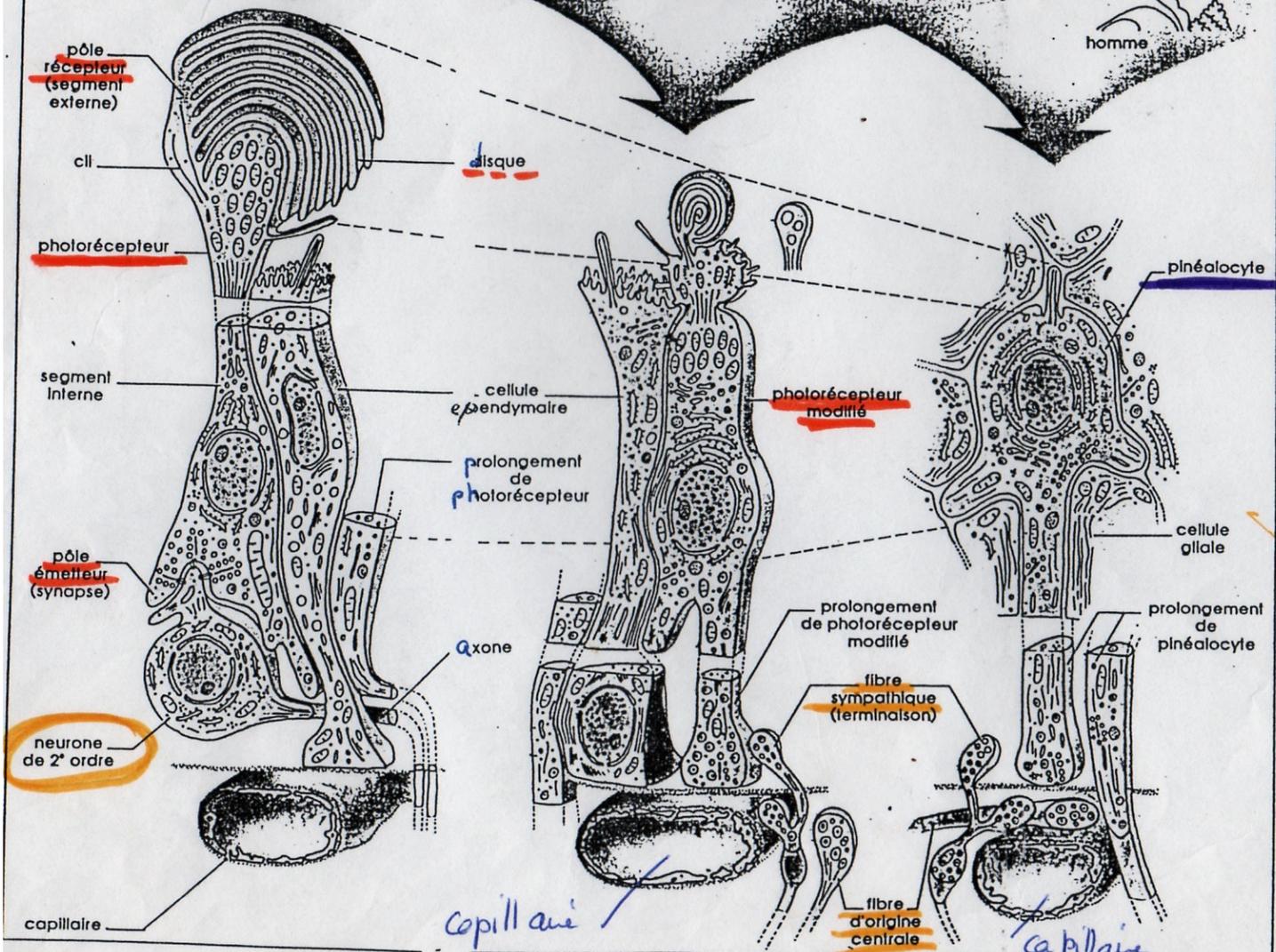


Figure 2. Chez les vertébrés, la pineale, organe du cerveau, est située au plafond du diencéphale. Comme on le voit en haut, la pineale (OP) est, sauf chez les mammifères et les oiseaux, associée à une autre structure: l'organe parapineal (OPP) des lamproies et de quelques poissons, l'organe frontal (OF) des amphibiens, et l'organe pariatal (OPA) des reptiles. Des lamproies aux reptiles, les organes pineaux montrent une cavité centrale bordée par un épithélium de type sensoriel qui entre en relation avec le cerveau par un nerf. Chez les reptiles, l'épithélium se plisse, il se fragmente en lobules chez les oiseaux et devient un tissu compact chez les mammifères. Parallèlement à cette évolution des organes, les cellules de l'épithélium, présentées en bas, subissent de profonds remaniements. Chez les vertébrés à sang froid, il s'agit de photorécepteurs typiques (à gauche) directement sensibles à la lumière et connectés au cerveau par l'intermédiaire des neurones de deuxième ordre. C'est surtout chez les tortues, les lézards et les oiseaux que prédominent les photorécepteurs modifiés (au centre), toujours sensibles à la lumière, mais dépourvus de connexions avec les neurones de deuxième ordre. Enfin, chez les mammifères, les photorécepteurs sont remplacés par des pinealocytes (à droite) non directement sensibles à la lumière. Phtorécepteurs modifiés et pinealocytes reçoivent des signaux, par l'intermédiaire de fibres, en provenance soit du cerveau (fibres d'origine centrale), soit des ganglions cervicaux supérieurs (fibres sympathiques). Une pineale donnée peut comporter plusieurs de ces types cellulaires. Les cellules de soutien (épendymaires ou gliales) subissent d'importantes modifications au cours de l'évolution. (d'après J.P. Collin)

Ces différents types de structures (complexes pinéaliens et glande pinéale)
= transducteurs.

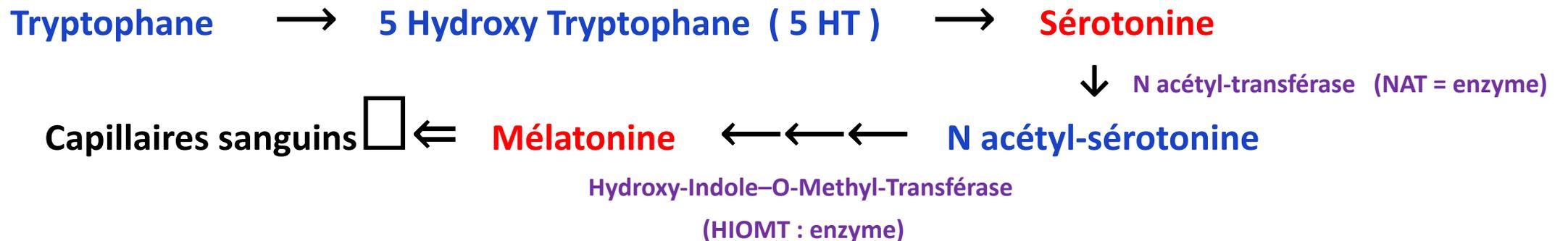
Ce sont des **structures HOMOLOGUES** (au plan phylogénétique).

2) Molécules synthétisées par les transducteurs

- Indoles + qq peptides
- **Mélatonine** = N - acetyl – 5 – methoxytryptamine : dérivée de la **Sérotinine** ,
produite dans les transducteurs , libérée ds les capillaires.
- les transducteurs élaborent des grains de sécrétion (de nature protéique) = pinéaline + peptides issus du clivage de la pinéaline.
- produisent aussi neurotransmetteur excitateur de neurones de 2^{ème} ordre.

- Chez **TOUS les vertébrés** , **NOCTURNES et DIURNES** : libération de mélatonine toujours nocturne .
Synthèse de mélatonine liée à activité nocturne de l'enzyme de synthèse : sérotonine – N acétyltransférase
 - **jour** : **sérotinine** ↗
 - **nuite** : **mélatonine** ↗

Synthèse de la mélatonine :



3) Régulation de la pinéale (fig 6)

a) Brochet : Pinéale = complexe pinéalien : photorécepteurs + photorécepteurs modifiés

directement sensibles à la lumière (à travers neurocrâne)

Dans photorécepteurs : oscillateur = **OSC** (horloge intrapinéale , inhibée par lumière, synchronisée par LD)

◆ lumière : réduction d'activité + hyperpolarisation

◆ obscurité : 1) excitation + dépolarisation → libération d'un neurotransmetteur **NE**

NE dépolarise neurone de 2^{ème} ordre → influx nerveux → cerveau

2) signal de l'oscillateur **OSC** → induit activité de **NAT (Nacétyltransférase)** → libération de **mélatonine**

b) Poulet : oscillateur **OSC** dans **SCN = Suprachiasmatiques nuclei (Noyaux Suprachiasmatiques)**

◆ lumière agit : 1) directement sur pinéale (à travers neurocrâne) : action inhibée par lumière

2) indirectement *via* rétine : tractus rétinohypothalamique = **RHT** → **SCN** où se trouve **OSC**

→ ganglions cervicaux supérieurs → fibres sympathiques → **NA = Noradrénaline**

NA se lie aux récepteurs α_2 de photorécepteurs de pinéale → inhibition de **NAT**

◆ obscurité : lève l'inhibition de **NAT (Nacétyltransférase)** → synthèse de **mélatonine**

Régulation de la pinéale (fig 6)

c) Rat : **Horloge extrapinéale** ds **Noyaux Suprachiasmatiques SCN** où se trouve **OSC (oscillateur)**

Pinéale non-sensible à la lumière.

- ◆ lumière : agit sur **rétilne** → **tractus rétinothalamique RHT** → **Noyaux Suprachiasmatiques SCN**
où se trouve **oscillateur OSC**
 - ganglion cervical supérieur → fibres sympathiques → Pinéale (pinéalocytes)
 - inhibition de **NAT (Nacétyltransférase)**
- ◆ obscurité : libération de **Noradrénaline NA** → liaison de **NA** aux récepteurs α_1 et β_1 de **pinéalocytes**
 - **APMc (adénosine 3'5' monophosphate)** ↗
 - activité nocturne de **NAT (Nacétyltransférase)** → synthèse de **mélatonine**

OSC : oscillateur

NAT : N-acétyltransférase

MEL : Mélatonine

NA : noradrénaline

RHT : Tractus rétinohypothalamique
SCN : Suprachiasmatique

NE : Neurotransmetteur

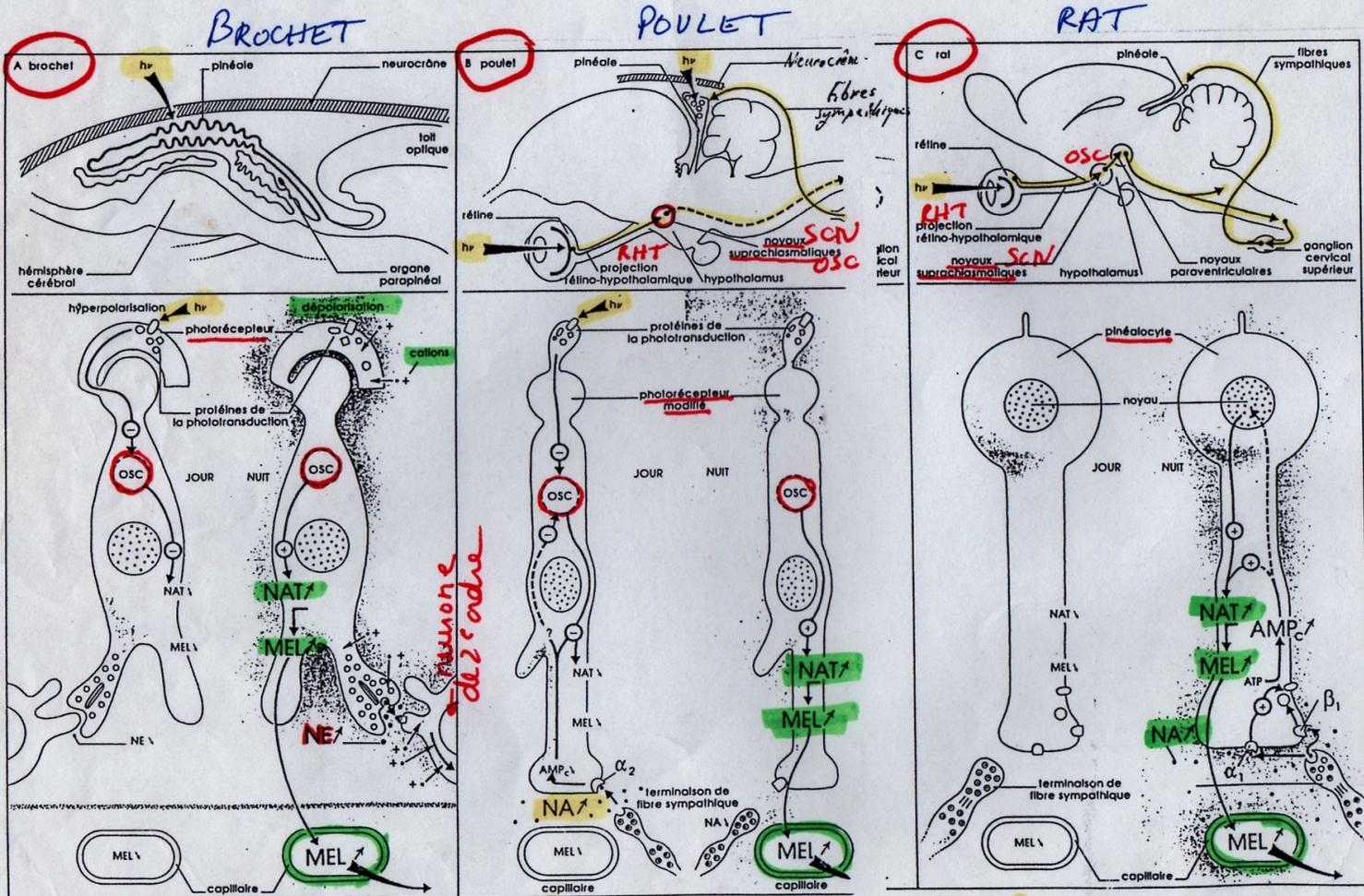


Figure 6. Selon les espèces, le fonctionnement de la pinéale est réglé de manière différente. Chez le poisson (A le brochet), la pinéale comprend des photorécepteurs et des photorécepteurs modifiés, directement sensibles à la lumière qui traverse le neurocrâne. Dans les photorécepteurs, la lumière provoque une réduction d'activité qui se traduit par une hyperpolarisation (à gauche). L'obscurité entraîne à l'inverse leur excitation, c'est-à-dire leur dépolarisation (à droite). Il en résulte la libération d'un neurotransmetteur (NE) qui dépolarise les neurones de deuxième ordre, entraînant la création d'un influx nerveux qui se propage jusqu'au cerveau. De même, l'obscurité provoque la synthèse de mélatonine. Chez le brochet (mais pas chez la truite), celle-ci est rythmée par une horloge (ou oscillateur, OSC) intrapinéale, elle-même synchronisée par la photopériode. La lumière (à gauche) inhibe l'oscillateur, tandis que de nuit (à droite), le signal de l'oscillateur induit l'activité de la sérotonine-N-acétyltransférase (NAT) et donc la synthèse et la libération de la mélatonine (MEL). Chez l'oiseau (B le poulet), la lumière agit sur la pinéale directement, en pénétrant le neurocrâne, et indirectement via la rétine. Celle-ci est reliée aux noyaux suprachiasmatiques, sièges de l'oscillateur circadien qui pourrait contrôler la rythmique de la sécrétion de mélatonine. L'oscillateur adresse des signaux à la pinéale par l'intermédiaire des ganglions cervicaux supérieurs qui projettent leurs fibres nerveuses de type sympathique vers la pinéale. Le photorécepteur modifié des oiseaux, responsable de la synthèse de la mélatonine, pourrait lui-même contenir un oscillateur (OSC), dont l'activité est directement inhibée par la lumière (à gauche). De jour également, l'oscillateur extrapinéale adresse des signaux via les fibres sympathiques qui libèrent la noradrénaline (NA), laquelle se lie aux récepteurs α_2 et réduit l'activité NAT. La levée de cette inhibition pendant la phase obscure (à droite) permet aux oscillateurs intrapinéaux d'induire l'activité NAT et la sécrétion nocturne de la MEL. Chez les mammifères (comme le rat, en C), la pinéale n'est plus directement sensible à la lumière. Le rythme de la sécrétion de la MEL est dépendant de l'horloge extrapinéale, située dans les noyaux suprachiasmatiques et synchronisée par la photopériode, via la rétine. Les signaux sont ensuite transmis à la pinéale par les fibres sympathiques. Selon un mécanisme complexe, la NA libérée de nuit, se lie aux récepteurs α_1 et α_2 et augmente la production d'un composé, l'adénosine 3', 5' cyclique monophosphate (AMPc). Ce dernier induit l'activité nocturne de la NAT, soit en déclenchant, via le noyau, la synthèse de l'enzyme ou celle d'une protéine qui la stimulerait, soit en s'opposant à son inactivation. C'est l'élévation nocturne de l'activité NAT qui est responsable de la synthèse nocturne de la MEL, suivie de sa libération. (D'après J.P. Collin et al.)

lumière Obscurité

NE: neurotransmetteur

obscur.

Obsc

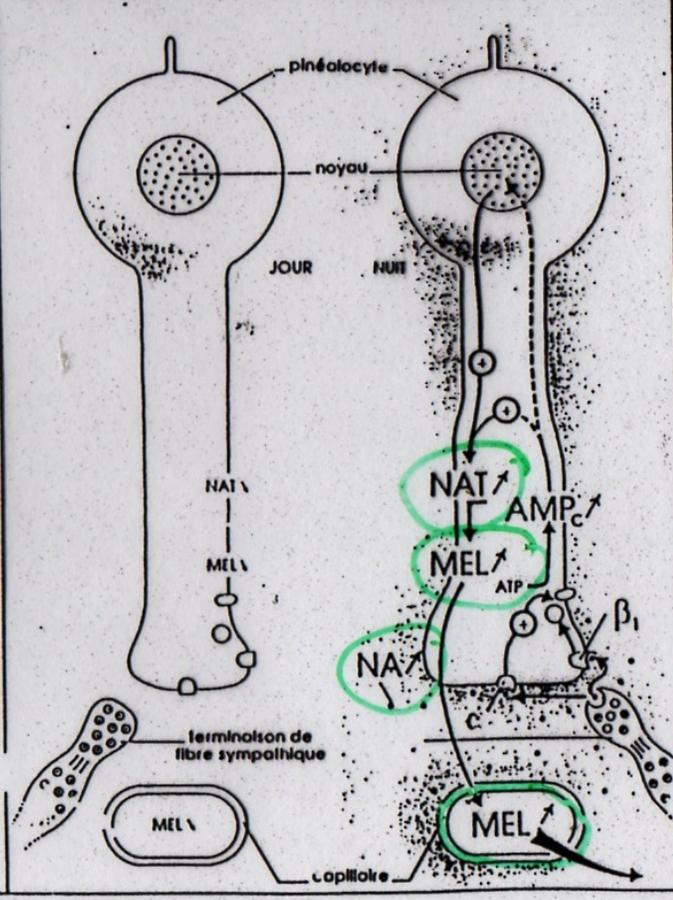
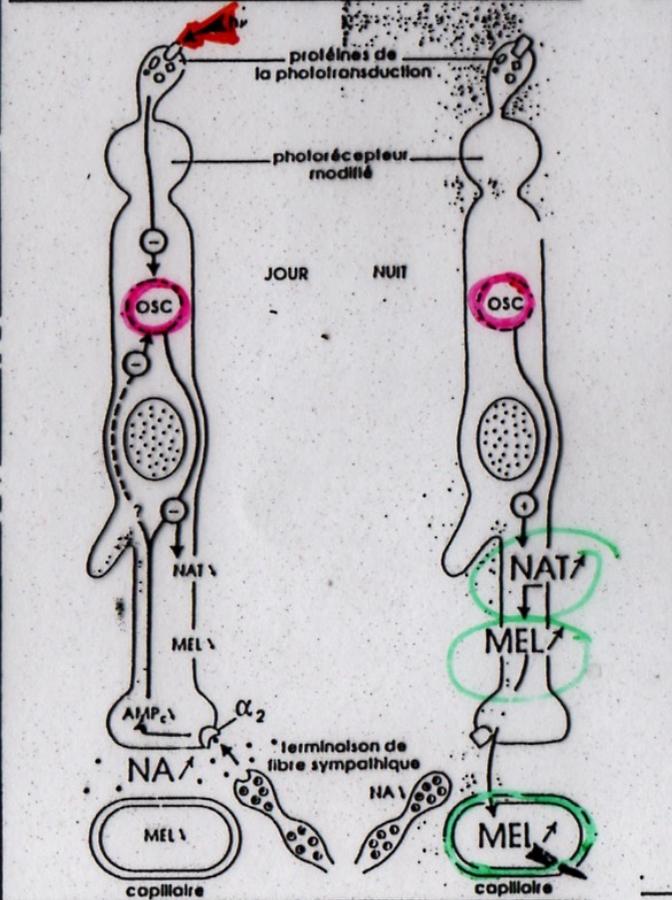
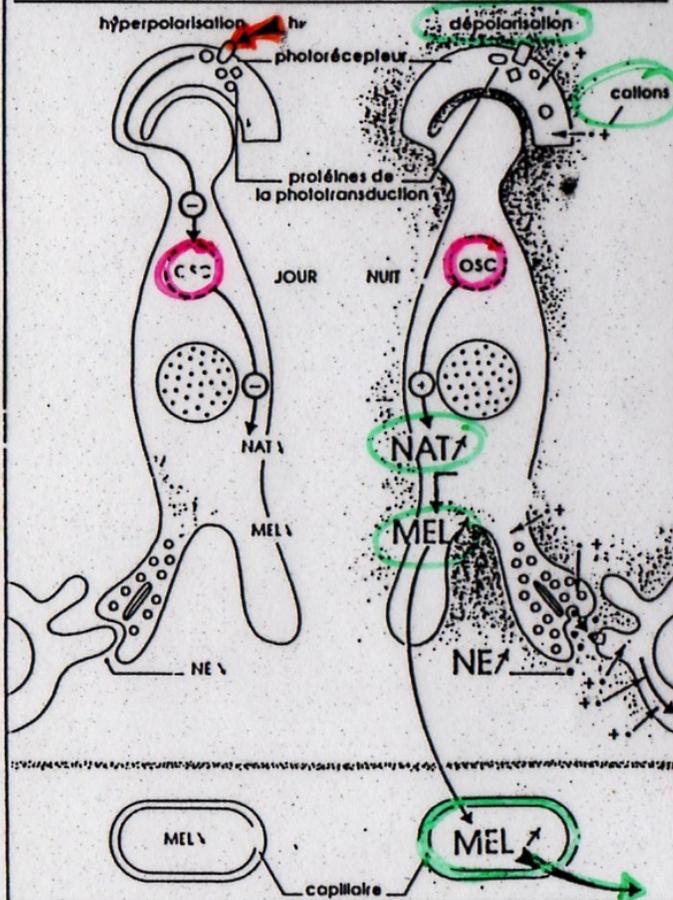
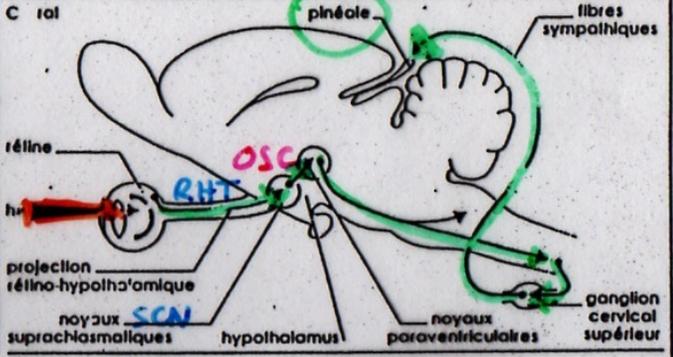
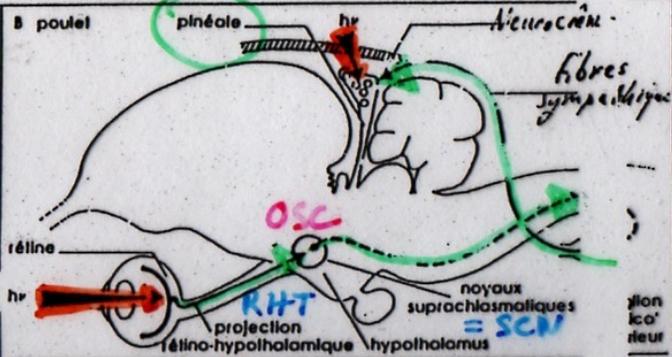
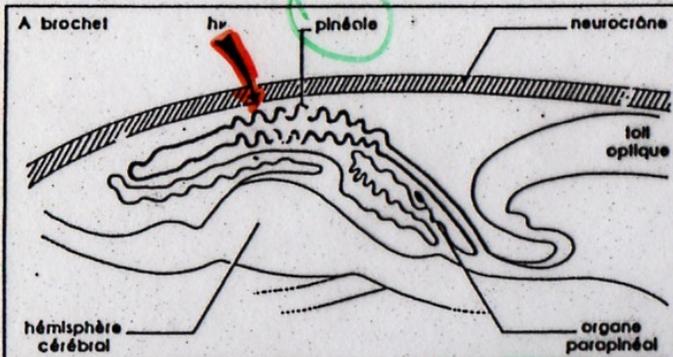


Figure 6. Selon les espèces,
le fonctionnement de la pinéale est régulé de manière
différente. Chez le poisson (A, le brochet),
la pinéale comprend
des photorécepteurs et des photorécepteurs
modifiés, directement sensibles à la lumière qui
traverse le neurocrâne. Dans les photorécepteurs, la lumière
provoque une réduction d'activité qui se traduit par
une hyperpolarisation (à gauche).
L'obscurité entraîne à l'inverse leur
excitation, c'est-à-dire leur
dépoliarisation (à droite).
Il en résulte la libération d'un neurotransmetteur (NE)
qui dépoliarise les neurones
de deuxième ordre, entraînant la création d'un
influx nerveux qui se propage jusqu'au cerveau. De même,
l'obscurité provoque la synthèse de mélatonine.
Chez le brochet (mais pas chez la truite),
celle-ci est rythmée par une horloge (ou oscillateur: OSC)
intrapinéale, elle-même synchronisée par la photopériode.
La lumière (à gauche)
inhibe l'oscillateur, tandis que de nuit (à droite),
le signal de l'oscillateur induit
l'activité de la sérotonine-N-acétyltransférase (NAT)
et donc la synthèse et la libération de la mélatonine (MEL).
Chez l'oiseau (B, le poulet),
la lumière agit sur la pinéale directement,
en pénétrant le neurocrâne, et indirectement via la rétine.
Celle-ci est reliée aux noyaux suprachiasmatiques,
sièges de l'oscillateur circadien qui pourrait
contrôler la rythmicité de la sécrétion de mélatonine.
L'oscillateur adresse des signaux à la pinéale
par l'intermédiaire des ganglions cervicaux supérieurs qui
projettent leurs fibres nerveuses de type sympathique
vers la pinéale. Le photorécepteur modifié des oiseaux,
responsable de la synthèse de la mélatonine,
pourrait lui-même contenir un oscillateur (OSC),
dont l'activité est directement inhibée
par la lumière (à gauche).
De jour également, l'oscillateur extrapinéal
adresse des signaux via les fibres sympathiques qui
libèrent la noradrénaline (NA),
laquelle se lie aux récepteurs α_2 et réduit l'activité NAT.
La levée de cette inhibition pendant la phase
obscurité (à droite) permet aux oscillateurs intrapinéaux
d'induire l'activité NAT et la sécrétion nocturne de la MEL.
Chez les mammifères (comme le rat, en C),
la pinéale n'est plus directement sensible à la lumière.
Le rythme de la sécrétion de la MEL
est dépendant de l'horloge extrapinéale
située dans les noyaux
suprachiasmatiques et synchronisée par
la photopériode, via la rétine.
Les signaux sont ensuite transmis à la pinéale par
les fibres sympathiques. Selon un mécanisme
complexe, la NA, libérée de nuit,
se lie aux récepteurs α_2 et α_1 et augmente
la production d'un composé, l'adénosine 3', 5' cyclique
monophosphate (AMPc).
Ce dernier induit l'activité nocturne de la NAT,
soit en déclenchant, via le noyau,
la synthèse de l'enzyme ou celle d'une protéine
qui la stimulerait, soit en s'opposant à son inactivation.
C'est l'élévation nocturne de l'activité NAT
qui est responsable de la
synthèse nocturne de la MEL, suivie de sa libération.
(D'après J.P. Collin et al.)