

Des gènes des horloges circadiennes à l'origine de nos rythmes quotidiens

Alimentation - Mars 2010



© Inra, C. Madzak

L'alternance du jour et de la nuit a rythmé l'organisation de la vie sur Terre. Au cours de l'évolution, les rythmes circadiens ont été internalisés dans un système appelé horloge circadienne. Bertrand Kaeffer, Centre Inra d'Angers-Nantes, nous en dit plus.

Quel est le rôle de l'horloge circadienne ?

par Bertrand Kaeffer

Cette horloge, également appelée oscillateur circadien, dont la période est comprise entre 22 et 28 heures, synchronise la rythmicité circadienne de certains organismes procaryotes comme les Cyanobactéries. Elle se retrouve depuis le niveau cellulaire jusqu'à celui de l'organisme chez la plupart des eucaryotes dans les règnes animal et végétal. Sa principale fonction serait d'adapter l'organisme aux conditions externes : synchronisée par des signaux périodiques qui proviennent de l'environnement (alternance du jour et de la nuit, rythmes alimentaires ou encore sociaux), elle entraînerait de nombreux processus parmi lesquels l'alternance veille/sommeil, la régulation de la température corporelle, la régulation des fonctions neuroendocriniennes ou digestives.

Comment est organisé cet oscillateur circadien ?

Chez les mammifères, le siège anatomique de l'horloge centrale se situe dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus, une structure localisée à la base du cerveau. Mais des systèmes de régulation capables de générer des variations circadiennes dans l'expression de gènes existent aussi dans d'autres noyaux hypothalamiques, dans d'autres structures cérébrales et dans des organes périphériques dont l'intestin. L'activité de toutes ces horloges périphériques reste sous le contrôle de l'horloge centrale sauf en situation de conflits ; certaines horloges périphériques peuvent alors se découpler de l'entraînement par l'horloge centrale (par exemple en alimentation restreinte lors d'une phase de repos normalement entraînée par l'horloge centrale sur l'alternance jour – nuit, l'horloge circadienne du foie se découple de celle centrale pour suivre son synchroniseur principal l'alimentation). En un sens, le système des horloges circadiennes fonctionnerait un peu comme un réseau d'informations sur le modèle d'internet (Cell, 2002, 111 : 919).

Les horloges sont bien fondées sur un réseau moléculaire dont les composants de base sont codés dans le génome, et exprimés par toute cellule somatique ; par conséquent, elles fonctionnent en conditions constantes. Ainsi, même si un individu est soumis à un environnement dépourvu d'indicateurs temporels, notamment sans changement de luminosité, ses rythmes physiologiques seront maintenus. Les stimuli environnementaux, dont l'alternance jour/nuit et la nourriture, peuvent cependant influencer l'horloge en ajustant sa période à la longueur du jour ou en changeant sa phase pour l'adapter à un nouvel environnement.

Au niveau du concept moléculaire, les horloges circadiennes regroupent trois composantes :

- l'oscillateur proprement dit, constitué par des facteurs de transcription et des protéines régulatrices impliqués dans la boucle de rétrocontrôle négative de l'horloge,
- des voies d'entrée qui relient l'oscillateur à l'environnement,
- des voies de sortie par lesquelles l'oscillateur contrôle la rythmicité circadienne de diverses fonctions physiologiques.

Au niveau moléculaire, les éléments clé du système de l'horloge sont les protéines CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) et Bmal1 (Brain and Muscle Arnt-like Protein 1). Ces protéines fonctionnent comme des facteurs de transcription en se fixant sur une séquence d'ADN particulière, la boîte E, située dans la région promotrice des gènes cibles de l'horloge. Parmi ceux-ci se trouvent les gènes *period* (Per1-3) et *cryptochrome* (Cry1-2). Lorsque l'expression des protéines Per et Cry atteint un certain seuil dans le cytoplasme, ces deux protéines s'associent et sont transférées dans le noyau où, en empêchant la fixation du dimère Clock/Bmal1 sur l'ADN, inhibent l'expression de leurs propres gènes. Par la

suite, l'élimination du complexe inhibiteur Per/Cry par le protéosome, libère le frein sur l'activité transcriptomique de Clock/Bmal1. Cette boucle d'autorégulation négative est à la base de l'établissement et du maintien des rythmes biologiques chez la plupart des organismes. On estime que grâce à ce mécanisme, l'horloge contrôle l'expression cyclique au cours de la journée d'environ 10 % des gènes présents dans une cellule.

Pouvez-vous nous parler un peu plus des composants des horloges circadiennes qui sont situés au niveau de l'intestin ?

Nos travaux ont permis de mettre en évidence la présence de composants moléculaires des horloges circadiennes au niveau gastrique et intestinal (Pediatric Research, 2007; 62 : 564 ; Brazilian Journal of Mother and Child Health, 2010; 10 : 13). Les oscillations de ces gènes des horloges circadiennes ont été étudiées récemment le long du tube digestif du rat adulte par une équipe tchèque (Chronobiology International, 2009, 26: 607).

Chez l'homme, à quel moment ces horloges circadiennes se mettent-elles en place ?

Les horloges circadiennes se mettent en place dès la mi-gestation chez le fœtus de mammifère (humains, primates, ovins, rongeurs) et seraient entraînées par les rythmes circadiens de la mère. Chez le bébé à terme, la naissance est un moment de rupture avec l'entraînement sur les rythmes maternels.



Allaitement maternel © Inra, A.H. Cain

En unité de soins intensifs, la rupture est d'autant plus drastique pour l'enfant que son poids de naissance est très faible et que l'environnement des soins minimise souvent les interactions avec les parents. L'enfant prématuré naît sans avoir terminé son développement *in utero*, néanmoins nous avons pu montrer que les composants moléculaires d'une horloge circadienne étaient bien présents au niveau gastrique et intestinal. La phase de resynchronisation pourrait bien débiter d'un point de vue moléculaire mais elle dépend de nombreux facteurs de l'environnement (soins, alimentation, ambiances lumineuse et sonore, état de dénutrition) ce qui pourrait être primordial pour la santé de l'enfant.

Quel est l'intérêt pratique de ces études ?

Le fonctionnement de l'horloge circadienne humaine dans les tissus centraux et périphériques est activement étudié pour améliorer la récupération et le confort des travailleurs en poste de nuit ou soumis aux effets d'importants décalages horaires (personnel navigant des compagnies aériennes, voyageurs...) ainsi que pour augmenter l'efficacité thérapeutique de l'administration de drogues ou de rayonnements en suivant la rythmicité circadienne. Néanmoins, jusqu'aux travaux récents sur le syndrome métabolique, aucune pathologie n'était clairement reliée à une altération des rythmes circadiens. Des données épidémiologiques et cliniques chez l'homme indiquent que le travail de nuit et des perturbations du cycle veille/sommeil augmentent le risque de développer le syndrome métabolique caractérisé par la présence d'obésité abdominale, d'une hypertension, d'une élévation des triglycérides sanguins, et une résistance à l'insuline, avec glycémie élevée et évolution possible vers des maladies cardiovasculaires et un diabète de type 2 (le rythme circadien de la sécrétion d'insuline et de la tolérance au glucose est aboli chez les patients souffrant du diabète de type 2).

Quelles sont les perspectives actuelles de recherche de votre équipe ?

Que ce soit dans des situations d'urgence nutritionnelle comme chez les enfants prématurés ou pour accompagner la récupération à l'effort (médecines du sport ou du travail), la fréquence et la composition de nos repas modulent nos horloges circadiennes et jouent sur notre santé à long terme, notamment sur le risque de développer un syndrome métabolique (Current Opinion in Lipidology 2009 20: 127).

Sous l'influence d'une restriction alimentaire durant la vie fœtale ou la prime enfance, une empreinte métabolique potentiellement néfaste pour la santé de l'adulte serait acquise par le biais de mécanismes épigénétiques. L'étude des relations entre horloges circadiennes et alimentation du nouveau-né et des conséquences sur l'empreinte nutritionnelle fait partie de nos priorités au travers de deux outils expérimentaux :

- la possibilité d'explorer de manière non-invasive la sphère gastro-intestinale de l'enfant prématuré,
- l'existence de plusieurs modèles de rongeurs de laboratoire sur lesquels nous pouvons étudier les effets d'une alimentation sur la mise en place des horloges circadiennes.

Bertrand Kaeffer est chargé de recherche au sein de l'unité Physiologie des adaptations nutritionnelles située au cœur du Centre de recherche Inra d'Angers-Nantes.

Cette unité, rattachée au Département Alimentation humaine, a pour objectif général d'élucider les mécanismes par lesquels les nutriments produisent des effets à long terme sur les circuits neuronaux hypothalamiques impliqués dans la régulation de la prise alimentaire, d'une part, et le développement de la sphère gastro-intestinale d'autre part.

La nutrition périnatale est utilisée comme modèle privilégié (mais pas unique) dans la mesure où c'est vraisemblablement une période sensible où des modifications nutritionnelles sont le plus aptes à avoir un impact à long terme.

Au sein de cette structure, **B. Kaeffer** participe aux activités de recherche de l'équipe Nutrition néonatale et maturation de la barrière gastro-intestinale. Elle a pour objectif de caractériser l'impact des apports nutritionnels périnataux sur la maturation des épithéliums gastro-intestinaux, et leurs conséquences à long terme sur la fonction barrière. Il bénéficie des compétences de l'équipe "Recherche clinique en nutrition néonatale". Elle a pour objectif de valider chez le nourrisson humain, la pertinence des marqueurs mis en évidence chez l'animal, et, en s'appuyant sur le Centre d'investigation clinique et un réseau régional de suivi, de déterminer les effets des apports nutritionnels des premières semaines de vie sur la croissance, le développement et les fonctions gastro-intestinales de cohortes de nouveau-nés humains.