

est l'ensemble des processus par lesquels l'organisme transforme les aliments en énergie et en réserves énergétiques pour une utilisation ultérieure. Parmi les découvertes les plus étonnantes, le moment des repas s'est révélé aussi important, pour contrôler la prise de poids, que la nature des aliments consommés. Les rythmes biologiques n'expliquent bien sûr pas tous les aspects des maladies métaboliques, mais les ignorer met nos vies en danger. Des progrès rapides dans leur connaissance pourraient changer radicalement le diagnostic et le traitement de ces maladies, et améliorer la capacité de chacun à préserver sa santé.

Même les cyanobactéries

Des organismes les plus complexes aux plus simples, toute vie sur Terre est gouvernée par des rythmes circadiens, correspondant à la journée de 24 heures. Des rythmes circadiens existent même chez les formes de vie les plus primitives : les cyanobactéries, des algues unicellulaires bleu-vert, aujourd'hui largement répandues dans divers habitats. Ces organismes tirent leur énergie du Soleil, par photosynthèse, en utilisant la lumière pour produire des molécules organiques et de l'oxygène à partir de dioxyde de carbone et d'eau.

Dans chaque cyanobactérie, une horloge interne commande la mise en route de la machinerie photosynthétique avant le lever du soleil. Les cyanobactéries récoltent ainsi de l'énergie dès que la lumière paraît, ce qui les avantage par rapport aux organismes cellulaires réagissant simplement à la lumière. De même, l'horloge des cyanobactéries déclenche l'arrêt de la photosynthèse lorsque le soleil se couche. Les ressources énergétiques sont ainsi réorientées vers des réactions plus adaptées à la nuit, telles que la réplication et la réparation de l'ADN (de jour, ces processus ont plus de risque d'être perturbés à cause du pouvoir ionisant des rayons solaires), tandis que d'autres fonctions se mettent en sommeil.

Chez les cyanobactéries, la période de l'horloge interne est inscrite dans les gènes d'horloge. En mutant certains de ces gènes, des biologistes ont montré que, dans les

■ LES AUTEURS



Keith C. SUMMA effectue une thèse de doctorat et de médecine à la faculté de médecine Feinberg de l'université Northwestern, aux États-Unis.



Fred W. TUREK dirige le Centre du sommeil et de biologie circadienne à l'université Northwestern.

souches bactériennes obtenues, les cycles habituels d'activation et d'inactivation des gènes, de 24 heures, se muaient parfois en périodes ou « durées d'horloge » de 20, 22 ou même 30 heures. Et, en 1998, Carl Johnson et ses collègues de l'université Vanderbilt, aux États-Unis, ont mis en évidence l'importance de l'adéquation entre ces cycles et celui de la lumière environnante.

En regroupant les cellules en fonction de la durée de leur cycle, ils ont observé que les cyanobactéries dont la durée d'horloge correspondait au cycle de la lumière étaient plus performantes que les autres. Par exemple, au cours d'un cycle jour-nuit de 24 heures, les cyanobactéries normales se développaient plus vite et se divisaient avec plus de succès que des mutants ayant une durée d'horloge de 22 heures. Cependant, lorsque l'équipe de Carl Johnson fixait artificiellement le cycle jour-nuit à 22 heures, ces mêmes mutants survivaient mieux que les bactéries normales. Ces expériences ont montré, pour la première fois, qu'une bonne coordination des rythmes métaboliques internes et des cycles de l'environnement augmente les chances de survie.

Des horloges dans les cellules

Bien que l'horloge interne humaine dépende de gènes différents de ceux des cyanobactéries, notre machinerie circadienne présente de nombreuses similitudes avec celle de ces bactéries. Cela suggère que les deux processus sont apparus séparément au fil de l'évolution et ont répondu aux mêmes besoins et fonctions biologiques.

Les chercheurs ont d'abord supposé qu'une seule horloge agissait comme un métronome et régulaient une multitude de processus biologiques dans l'ensemble de l'organisme. Dans les années 1970, ils localisaient cette horloge hypothétique dans les noyaux suprachiasmatiques du cerveau, juste au-dessus du chiasma optique, la région où les deux nerfs optiques se croisent. Toutefois, il y a environ quinze ans, on a commencé à trouver des signes de l'existence de mécanismes secondaires dans d'autres organes ou tissus, et même dans des cellules individuelles. Des biologistes ont ensuite montré que les gènes d'horloge actifs dans le cerveau étaient aussi

**Notre
machinerie
circadienne**
présente de nombreuses
similitudes avec celle
des cyanobactéries

UNE MULTITUDE D'HORLOGES CELLULAIRES

La vie sur Terre est soumise aux rythmes d'une journée de 24 heures. Chez l'homme, une horloge centrale située dans le cerveau synchronise des horloges secondaires localisées dans différentes cellules de l'organisme. En particulier, certains gènes commandent, à différents moments de la journée, la production de protéines qui ralentissent ou inhibent des processus biologiques. Des problèmes de santé peuvent survenir si ces horloges sont désynchronisées.

Cerveau

Un groupe de cellules nerveuses, les noyaux suprachiasmatiques, constitue l'horloge centrale. Synchronisé par divers signaux issus de l'environnement, notamment la lumière, il contrôle les horloges secondaires, lesquelles lui envoient des signaux en retour.

Cœur

Les gènes d'horloge signalent au cœur avant l'aube qu'il doit se préparer aux exigences de l'état d'éveil. Ce rappel quotidien est peut-être l'une des raisons pour lesquelles tant de crises cardiaques surviennent tôt le matin.

Foie

Une horloge périphérique donnée peut réguler plus d'un processus. C'est le cas de l'horloge du foie, qui orchestre à la fois la production de molécules de sucre (glucose) et celle d'acides gras, ainsi que leur libération dans le sang.

Tissu adipeux

La perturbation du fonctionnement normal des gènes d'horloge dans les couches adipeuses de l'organisme peut entraîner la libération d'acides gras au « mauvais » moment de la journée.

Pancréas

Les effets des horloges de différents tissus s'équilibrent parfois. Ainsi, l'insuline sécrétée sous le contrôle de l'horloge du pancréas module la quantité de glucose produit sous le contrôle de l'horloge du foie et à partir des aliments ingérés.

Reins

La rétention et la libération de substances telles que le sodium, le potassium et les ions chlorures (qui aident à réguler la pression artérielle) sont contrôlées par des gènes d'horloge s'exprimant dans les reins.

Quand manger ?

En obligeant des souris à ne se nourrir que durant leur phase de repos (le jour), diverses équipes ont observé dans les années 2000 que ce changement de comportement alimentaire perturbait leur métabolisme, entraînant notamment l'expression aberrante de gènes d'horloges périphériques.

L'horloge centrale, en revanche, n'était pas affectée. Résultat : les horloges périphériques se sont désynchronisées de l'horloge centrale. Les souris ont développé des maladies telles que l'obésité, le diabète ou un syndrome métabolique – des pathologies que l'on retrouve chez les travailleurs postés. D'où l'importance de se nourrir pendant sa phase d'activité...

périodiquement activés et désactivés dans les cellules du foie, des reins, du pancréas, du cœur et d'autres tissus. Ces horloges cellulaires, nous le savons désormais, régulent l'activité de 3 à 10 % – voire 50 % dans certains cas – des gènes dans divers tissus.

À la même époque, plusieurs scientifiques se sont demandé si les rythmes circadiens jouaient un rôle dans le vieillissement. Fred Turek a demandé à Amy Easton, alors doctorante à l'université Northwestern, près de Chicago, de réaliser quelques expériences sur des souris porteuses de mutations sur le gène *Clock*, impliqué dans la régulation des rythmes circadiens. En observant le comportement quotidien de souris âgées, elle s'est aperçue que celles-ci avaient tendance à être grasses et à avoir des difficultés à grimper dans la roue d'exercice de leur cage. Cela nous a incités à nous intéresser aux relations entre métabolisme et rythmes circadiens. En 2005, dans une série de tests, nous avons ainsi mis en évidence un lien entre des altérations du gène *Clock*, d'une part, et le développement de l'obésité et du syndrome métabolique, d'autre part.

Le syndrome métabolique est un ensemble d'anomalies physiologiques qui entraînent une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire et de diabète. Pour poser un diagnostic de syndrome métabolique chez une personne, cette dernière doit souffrir d'au moins trois des troubles suivants : un excès de graisse dans la région abdominale et non au niveau des hanches, une concentration élevée de triglycérides

par rapport au jour solaire. Des études antérieures avaient montré qu'ils ont un risque accru de développer, entre autres, des maladies métaboliques, cardiovasculaires et gastro-intestinales. Toutefois, les travailleurs postés présentent souvent d'autres comportements maladiques, tels qu'un manque de sommeil, une mauvaise alimentation et un manque d'exercice, et les médecins avaient du mal à distinguer les causes des effets. En apportant une preuve génétique du lien entre horloge interne et santé métabolique, les souris à gène *Clock* muté ont propulsé l'étude des rythmes circadiens, alors surtout épidémiologique, à l'échelle moléculaire.

Une horloge du glucose dans le foie

Peu après la mise en évidence de l'implication des rythmes circadiens dans la régulation du métabolisme, les biologistes se sont intéressés à l'horloge périphérique découverte dans le foie, qui joue un rôle essentiel dans le métabolisme.

En 2008, à la faculté de médecine de l'université Harvard, Katja Lamia, Kai-Florian Storch et Charles Weitz ont mené des expériences chez des souris dont un gène clé de l'horloge circadienne avait été supprimé dans les cellules hépatiques. Contrairement aux humains, les souris sont surtout actives la nuit et dorment le jour, mais le cycle veille-sommeil est régulé de façon similaire. Par construction, le foie de ces souris était dépourvu d'horloge, alors que leurs autres horloges périphériques fonctionnaient normalement. Pendant leur période de repos diurne (quand les souris ne mangent pas beaucoup), elles ont eu de longues crises d'hypoglycémie (faible concentration de sucre dans le sang). Ces chutes de la glycémie sont dangereuses, car le cerveau peut cesser de fonctionner en quelques minutes s'il ne reçoit pas assez de glucose.

D'autres expériences ont montré que les crises survenaient parce que les rythmes qui contrôlent habituellement le moment où le foie produit et sécrète du sucre dans le sang avaient disparu. L'horloge du foie contribue donc au maintien d'une concentration normale de glucose dans le sang tout au long de la journée, assurant une source d'énergie constante et adéquate pour le fonctionnement continu du cerveau et du reste de l'organisme.

**Les horloges des cellules
régulent l'activité de 3 à 10 %
[voire 50 %] des gènes
dans divers tissus**

dans le sang, une faible concentration de HDL (lipoprotéines de haute densité, les complexes qui transportent le cholestérol dans le sang, surnommés le « bon cholestérol »), une pression artérielle élevée et de fortes concentrations de glucose dans le sang (indiquant une difficulté à transformer le sucre).

Ces travaux ont suscité un fort intérêt pour les effets des rythmes circadiens sur le métabolisme, en particulier chez les ouvriers effectuant un travail posté. Avec leurs horaires de travail décalés, leur horloge interne est en permanence désynchronisée

