

Chez la souris, ils ont mis en évidence qu'un gène d'horloge nommé *Rev-erba* agit comme un minuteur pour une enzyme qui contrôle l'accès aux instructions génétiques contenues dans la molécule d'ADN. L'enzyme cible, l'histone désacétylase 3 (HDAC3), modifie la façon dont la double hélice d'ADN s'enroule sur elle-même. Ce faisant, elle module l'accès des molécules chargées de transcrire les gènes. Mitch Lazar et son équipe ont montré que le blocage du gène d'horloge *Rev-erba* et l'inactivation de l'enzyme HDAC3 qui en résulte conduisent au développement d'une maladie nommée stéatose hépatique, ou dégénérescence graisseuse du foie.

Stocker de l'énergie au bon moment

Une fonction de l'enzyme HDAC3 est d'empêcher, pendant la nuit (lorsque les souris sont actives et utilisent leurs réserves de graisse pour produire de l'énergie), l'expression de plusieurs gènes impliqués dans la production d'acides gras. La neutralisation du gène d'horloge empêche le recrutement de l'enzyme HDAC3 sur le génome. L'enzyme ne peut donc plus moduler l'expression des gènes responsables de la synthèse de graisses dans le foie, et celle-ci a lieu de jour comme de nuit. Cette hyperactivité entraîne une accumulation anormale de graisse dans les cellules du foie, un processus qui perturbe la fonction hépatique et accompagne souvent l'obésité et le diabète.

Des gènes d'horloge fonctionnent aussi dans le tissu adipeux, d'où ils modulent de nombreux processus métaboliques. Outre sa fonction de stockage d'énergie sous forme de graisse, ce tissu sécrète dans le sang diverses molécules – une hormone, la leptine, et un type d'acides gras (des acides gras insaturés à longue chaîne) –, qui informent le système nerveux central sur la quantité d'énergie stockée. En arrivant dans le système nerveux central, la leptine déclenche une augmentation des dépenses énergétiques et une sensation de satiété. Les acides gras, quant à eux, entraînent une réponse neuronale qui inhibe la prise de nourriture.

En 2012, Georgios Paschos et Garret FitzGerald, alors tous deux à l'université de Pennsylvanie, et leurs collègues ont montré que l'horloge du tissu adipeux contrôle la libération des acides gras insaturés dans le sang au cours du temps (mais pas celle de la leptine).

Les biologistes ont créé par génie génétique des souris dont les cellules du tissu adipeux – les adipocytes – étaient dépourvues d'horloge. Les acides gras insaturés ont circulé dans le sang au « mauvais » moment de la journée, perturbant la capacité du cerveau de réguler l'heure des repas et la quantité de nourriture avalée. Les souris ont décalé

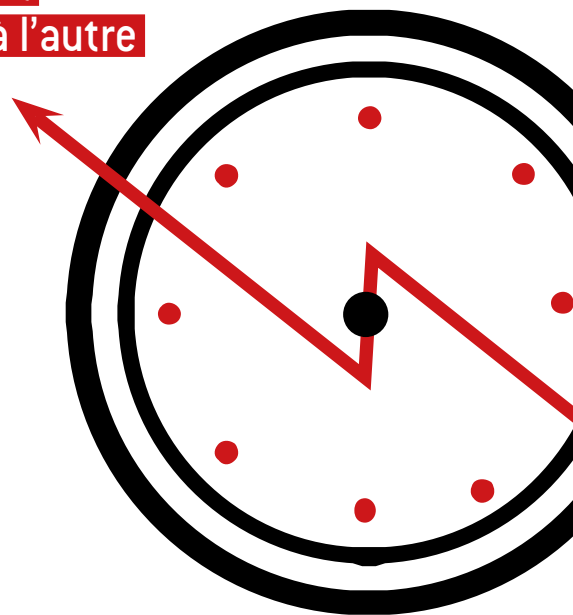
Les horloges jouent parfois des rôles extrêmement différents d'un tissu à l'autre

leurs prises de nourriture vers le jour et sont devenues obèses. Ce changement de comportement alimentaire semble spécifique des animaux dont le tissu adipeux est dépourvu d'horloge, car il ne se produit pas chez des souris dont les horloges pancréatique ou hépatique ont été supprimées.

Ces observations corroborent des études antérieures qui avaient montré que le moment de la prise de nourriture a un effet sur l'efficacité du stockage de l'énergie dans l'organisme et de son utilisation. De fait, en 2009, Deanna Arble, alors étudiante de troisième cycle travaillant avec nous à l'université Northwestern, a rapporté que des souris n'ayant accès à un régime riche en graisses qu'au « mauvais » moment de la journée (pendant le jour) prenaient plus de poids que celles soumises au même régime alimentaire, mais seulement pendant la nuit. Ces différences de poids persistaient malgré un apport calorique et une activité physique similaires dans chaque groupe.

Plus récemment, Satchidananda Panda et son équipe à l'institut Salk d'études biologiques à La Jolla, en Californie, ont précisé ces résultats en délimitant le « bon » moment pour que les souris mangent des aliments riches en graisse. Les biologistes ont montré qu'en n'autorisant les repas riches en graisses que sur une fenêtre de huit heures durant la période normale d'alimentation (la nuit), ils protégeaient les souris contre l'obésité et les troubles métaboliques, sans pour autant réduire leur apport calorique. Les souris présentaient des profils de santé métabolique similaires à ceux de souris qui ne consommaient que des aliments pauvres en graisses. Le bénéfice semble résulter d'une meilleure coordination des cycles métaboliques du foie et d'autres tissus.

Ces expériences aideront peut-être à mieux comprendre le syndrome



■ SUR LE WEB

Chronobiologie, les 24 heures chrono de l'organisme
Un dossier complet de l'Inserm réalisé avec Claude Gronfier, neurobiologiste à l'institut Cellule souche et cerveau, Inserm U846, Lyon.
<http://bit.ly/1QsqDXc>