Gènes de l'horloge biologique et métabolisme : implications dans le diabète

Circadian control of metabolism and type 2 diabetes

H. Duez
Institut Pasteur de Lille ; INSERM UMR 1011 « Nuclear receptors, cardiovascular disease and diabetes », Lille ; Université Lille Nord de France, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques et Faculté de médecine ; UDSL, Lille ; European genomic institute for diabetes (EGID), FR 3508, Lille.

Résumé
L'horloge biologique contrôle des processus physiologiques essentiels, tels que l'alternance veille/sommeil, la température corporelle, la fréquence cardiaque et les voies métaboliques, afin d'anticiper les périodes prédictibles d'activité ou de prise alimentaire. La pression économique et sociétale des dernières décennies a contribué à l'apparition du travail posté et à une réduction du temps de sommeil. Ces désordres des rythmes biologiques sont associés au développement des maladies métaboliques (dyslipidémies, diabète de type 2) et leurs conséquences cardiovasculaires.

Mots-clés : Rythmes circadiens – horloge biologique – métabolisme – diabète de type 2 – travail posté.

Summary
Circadian rhythms are generated by oscillators operating in the brain and peripheral organs to temporally gate physiological processes to the right time window. For instance, glucose and lipid metabolism, body temperature and hormonal secretion oscillate diurnally. Circadian disorders, either due to genetic defects or environmental risk factors such as shift work and sleep restriction, are linked to metabolic and hormonal deregulation leading to the development of obesity, dyslipidemia and type 2 diabetes.

Key-words: *Circadian rhythms – metabolism – diabetes – shift-work – biological clock.*

Introduction

• L'existence d'une horloge circadienne paraît aujourd'hui évidente. Il suffit d'avoir ressenti, à la suite d'un vol transatlantique, quelques troubles du sommeil, de l'appétit ou de la digestion, pour se rendre compte que l'organisme reste à l'heure du pays de départ et mettra environ un jour par heure de décalage à se réajuster.

• Les rythmes circadiens (un mot dérivé du latin *circa diem*, environ un jour) ont été décrits pour la première fois par Androsthènes de Thasos (au 4e siècle avant notre ère) pour définir le mouvement nycthéméral des feuilles du Tamarinier. Ce mouvement quotidien d'ouverture et de fermeture des feuilles n'a d'abord été perçu que comme une réaction de l'arbre à son environnement. Ce n'est qu'en 1729 que l'astronome français Jean-Jacques d'Ortous de Mairan rapporta la nature endogène de ces rythmes chez le Mimosa : ses feuilles s'ouvrent et se ferment chaque jour, et ce rythme persiste même lorsque le mimosa est placé à l'obscurité constante, c'est-à-dire en dehors de tout signal environnemental. Pourtant, l'horloge biologique autonome restera mal comprise, et donc décriée, jusqu'au milieu du 20e siècle et la découverte, en 1971, par Benzer, du premier gène de l'horloge (*period*) chez la drosophile.

• La plupart des fonctions biologiques présentent un rythme circadien, c'est à dire endogène, persistant dans le temps en dehors de tout signal ; c'est le cas

Correspondance
Hélène Duez
UR1011 INSERM
Institut Pasteur de Lille
BP 245
1, rue Calmette
59019 Lille cedex
helene.duez@pasteur-lille.fr

© 2014 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

de l'alternance veille/sommeil, l'activité locomotrice, la prise des repas, la température corporelle, la sécrétion de certaines hormones, le métabolisme des lipides et du glucose, et même de la sensibilité à l'insuline. Ces rythmes permettent à l'organisme d'anticiper les changements prédictibles de l'environnement, et de mettre en résonance le métabolisme énergétique et les sécrétions hormonales avec l'heure du jour (et des repas). Pourtant, l'horloge biologique peut subir des perturbations d'origine génétique (mutations ou polymorphismes dans un gène de l'horloge) ou environnementale : sous la pression économique et sociétale, et les progrès technologiques, le siècle dernier a été témoin d'une diminution sans précédent du temps de sommeil (en moyenne, 1h30 de moins qu'il y a 50 ans), d'une progression du travail posté ou de nuit, et de l'irruption des écrans, du bruit et de la lumière jusque tard dans la soirée, voire la nuit. Or, le manque de sommeil répété et les perturbations des rythmes entraînent, non seulement des troubles de l'humeur (dépression), une somnolence diurne et des troubles de la vigilance et de l'apprentissage, mais également des désordres métaboliques : prise de poids et augmentation de l'incidence du diabète de type 2 (DT2), de l'hypertension artérielle et des maladies cardiovasculaires. Une étude pionnière, publiée en 2005, démontrait le lien de cause à effet entre désordres des rythmes et développement de l'obésité et de la résistance à l'insuline dans un modèle murin. De nombreux travaux, dont je présenterai quelques exemples, sont, depuis, venus étayer cette relation et appréhender les mécanismes la sous-tendant.

L'horloge biologique moléculaire

• L'horloge fonctionne, au niveau moléculaire, grâce à des facteurs de transcription.

Clock (pour *circadian locomotor output cycles kaput*) et Bmal1 (pour *brain and muscle ARNt like protein 1*) induisent l'expression des gènes *Per (period)* et *Cry* (cryptochrome*). Per* et *Cry* vont, en retour, réprimer l'activité de l'hétérodimère Clock/Bmal1.

Les récepteurs nucléaires Rev-erb et ROR (pour *Retinoic acid-receptor-related Orphan Receptor*) interviennent en réprimant et activant, respectivement, l'expression de *Bmal1* et *Clock* (*figure 1*). Ces facteurs, en s'autorégulant, génèrent et entretiennent des oscillations transcriptionnelles.

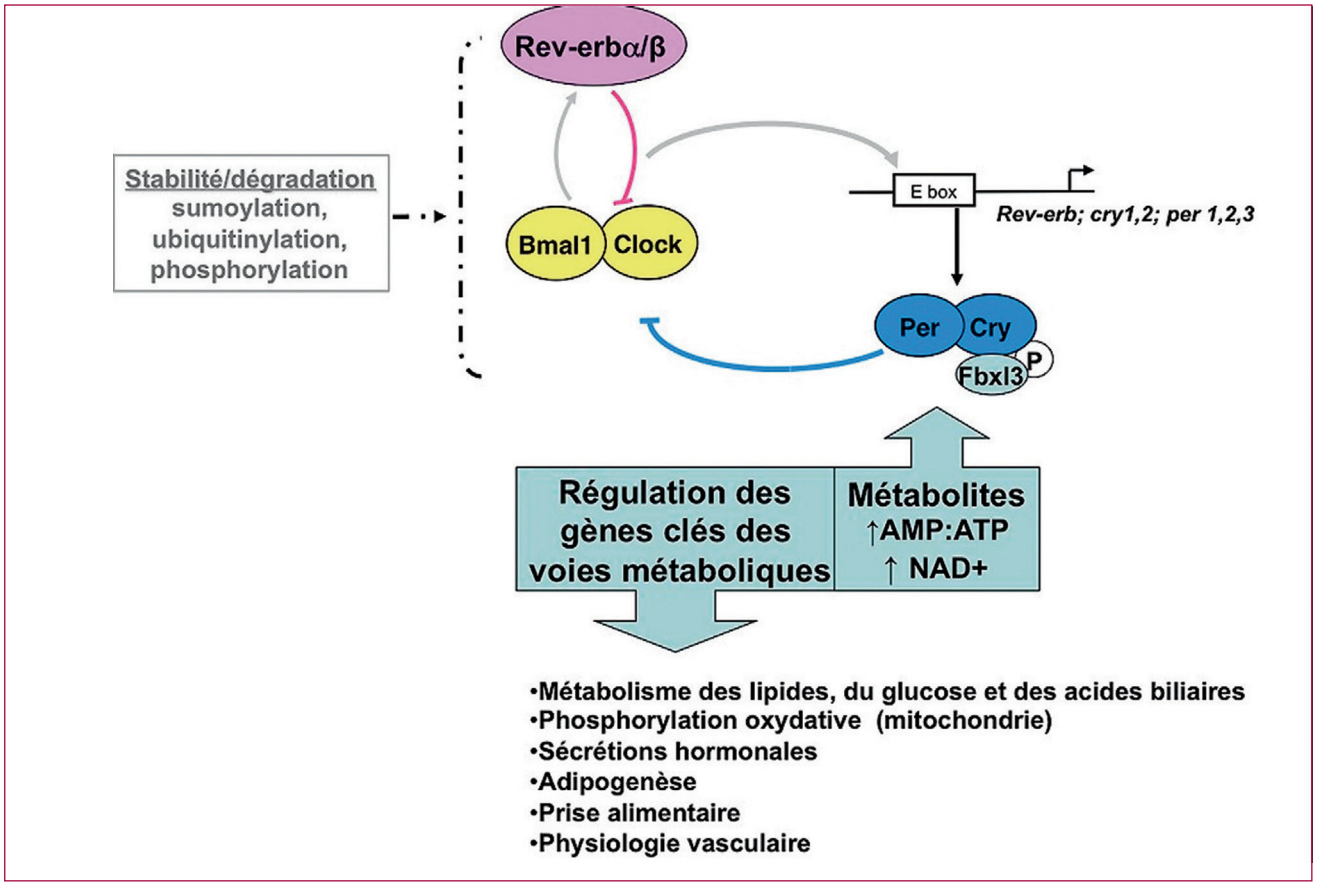

Figure 1. Contrôle circadien du métabolisme. Le mécanisme moléculaire de l'horloge est composé de facteurs de transcription qui, en s'autorégulant, génèrent des oscillations transcriptionnelles. Les modifications post-traductionnelles, en modifiant leur stabilité, contraignent le cycle à s'effectuer sur une période de 24 heures. Ces facteurs de transcription (Clock, *Bmal1*, Per, Cry, Rev-erb) répondent à des signaux métaboliques et nutritionnels, et, en retour, régulent des gènes clés des voies métaboliques. Ce dialogue permet d'ajuster très finement les régulations sur les changements prédictibles de l'environnement (veille/sommeil ; prise alimentaire/jeûne) et de séparer dans le temps des processus incompatibles.

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/3274410

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/3274410

Daneshyari.com