



ATTENTION: sous embargo jusqu'au 17 février 2021, 23h heure locale

Comprendre la synchronisation des horloges cellulaires

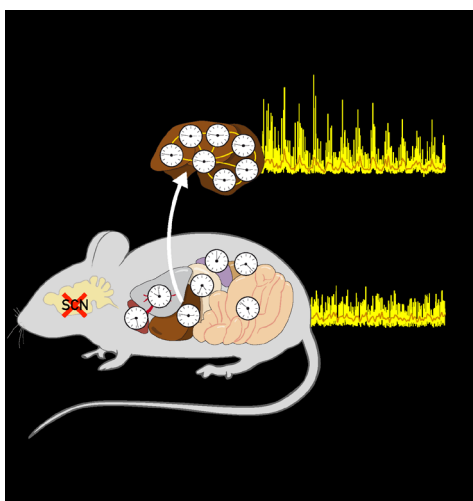
Grâce à un instrument d'imagerie unique, des scientifiques de l'UNIGE révèlent que les horloges cellulaires d'un même organe peuvent se synchroniser sans l'intervention de signaux extérieurs.

Les horloges circadiennes, qui régulent les fonctions métaboliques de tous les êtres vivants sur un rythme d'environ 24 heures, constituent l'un des mécanismes biologiques les plus fondamentaux. Chez les êtres humains, leur perturbation est à l'origine de nombreuses maladies métaboliques telles que le diabète ou des maladies graves du foie. Si les scientifiques étudient ce mécanisme depuis de nombreuses années, son fonctionnement demeure mal connu. Grâce à un système d'observation basé sur la bioluminescence, une équipe de recherche de l'Université de Genève (UNIGE) a pu démontrer que les cellules composant un organe en particulier peuvent se synchroniser, même en l'absence de l'horloge centrale cérébrale ou d'autres horloges dans le corps. En effet, les scientifiques sont parvenus à restaurer la fonction circadienne dans le foie chez des souris complètement arythmiques, démontrant que les neurones ne sont pas uniques dans leur capacité de coordination. Des résultats à découvrir dans la revue *Gene and Development*.

Pendant longtemps, la communauté scientifique considérait que les rythmes circadiens étaient entièrement contrôlés par une horloge centrale située dans le cerveau, avant de découvrir, il y a quelques années, l'existence dans chaque cellule du corps d'une petite horloge moléculaire. «On pensait néanmoins que l'horloge cérébrale était indispensable à la synchronisation de toutes les horloges périphériques,» relate Ueli Schibler, professeur honoraire de la Faculté des sciences de l'UNIGE, qui a initié ces travaux. «Or, les techniques de recherche disponibles ne permettaient pas d'explorer la validité de cette hypothèse: il fallait pour cela observer en temps réel, sur une période relativement longue, l'expression des gènes circadiens d'un animal avec ou sans horloge cérébrale fonctionnelle,» explique Flore Sinturel, chercheuse au Département de médecine de la Faculté de médecine de l'UNIGE et première auteure de ces travaux.

La bioluminescence pour observer les rythmes circadiens

Dès 2013, l'équipe du professeur Schibler a développé une technologie totalement inédite, aujourd'hui commercialisée, qui permet de suivre l'activité d'un organe précis et des rythmes circadiens qui le contrôle. «Nous nous sommes inspirés du principe de bioluminescence que l'on peut observer chez les lucioles par exemple, détaille-t-il. Nos souris sont porteuses d'un gène rapporteur circadien qui produit une enzyme, la luciférase. Nous ajoutons ensuite dans leur eau de boisson de la luciférine, une substance qui, oxydée par la luciférase, entraîne l'émission de photons.» Ces derniers sont captés grâce à un photo-



Les souris dépourvues d'horloge cérébrale perdent la synchronisation entre les différents organes, comme le montre le profil de bioluminescence (à droite). Au niveau du foie, la synchronisation est cependant maintenue.

Illustrations haute définition

multiplicateur qui permet d'enregistrer le nombre de photons émis par minute et donc de détecter l'expression du gène rapporteur circadien dans le temps.

Les horloges cellulaires du foie restent en phase en l'absence de signaux synchroniseurs

Après l'ablation de l'horloge centrale, les scientifiques ont observé que toutes les horloges du corps sont dans des phases différentes. Cependant, au niveau d'un seul organe – le foie en l'occurrence – les souris conservent une rythmicité circadienne robuste et coordonnée. Ainsi, si l'horloge centrale permet de synchroniser tous les organes dans la même phase, les cellules communiquent suffisamment pour conserver une rythmicité coordonnée au sein d'un même organe. «Alors que l'on pensait que seuls les neurones disposaient de connexions suffisamment fortes pour assurer cette coordination circadienne, nous démontrons aujourd'hui que non, indique Flore Sinturel. Cela permet de relativiser la singularité de l'horloge centrale.»

Les scientifiques ont ensuite confirmé leur découverte : chez des souris arythmiques, c'est-à-dire totalement dépourvues d'horloges circadiennes, l'équipe est parvenue à restaurer l'expression de la rythmicité dans le foie uniquement, sans toucher aux autres organes. «Cela nous a permis de montrer qu'une horloge restaurée dans un organe fonctionne et a des rythmes, même en l'absence de toutes les autres horloges du corps,» explique-t-elle. Ils et elles veulent maintenant comprendre comment ces cellules restent dans la même phase alors qu'elles ne reçoivent aucune information, ni du cerveau, ni d'autres signaux extérieurs. Leur hypothèse? L'existence d'une forme de couplage, d'un échange de molécules entre ces différentes cellules.

contact

Flore Sinturel

Maître assistante au Département de médecine
Faculté de médecine

+41 22 379 58 13
Flore.Sinturel@unige.ch

DOI: 10.1101/gad.346460.120

UNIVERSITÉ DE GENÈVE **Service de communication**

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. +41 22 379 77 17

media@unige.ch

www.unige.ch