

Comment l'horloge biologique du foie se synchronise-t-elle à l'alternance des repas et des jeûnes ?

Aurore Woller^{1,2}, Hélène Duez¹, Bart Staels¹ & Marc Lefranc²

¹ Univ. Lille, INSERM, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1011 - EGID, F-59000 Lille, France

² Univ. Lille, CNRS, UMR 8523 - PhLAM - Physique des Lasers, Atomes et Molécules, F-59000 Lille, France
marc.lefranc@univ-lille1.fr

Pour anticiper les changements quotidiens de leur environnement, la plupart des organismes vivants ont développé une horloge circadienne, un oscillateur biochimique qui se synchronise au cycle jour/nuit et orchestre de nombreuses fonctions biologiques. Au niveau d'un organisme, la lumière du jour est le principal signal pilotant l'horloge. Dans les organismes multicellulaires, cependant, les horloges dans les organes périphériques, tels que le foie, sont d'abord synchronisées par l'alternance des repas et des jeûnes.

Afin de mieux comprendre comment le métabolisme entraîne l'horloge hépatique, nous avons construit un modèle mathématique de l'horloge circadienne mammifère incorporant les senseurs métaboliques SIRT1 et AMPK, qui répondent respectivement aux variations des métabolites NAD⁺ et AMP. Ce modèle reproduit très fidèlement des données expérimentales provenant de foies de souris. Nous l'avons donc utilisé pour mieux comprendre la réponse de l'horloge hépatique à différents profils temporels d'activation de la protéine AMPK, conçus pour simuler les effets d'un régime normal, d'un jeûne prolongé et d'un régime riche en graisses.

Nos résultats suggèrent que l'atténuation des oscillations de l'horloge, décrite chez des souris soumises à un stress nutritionnel et que notre modèle reproduit parfaitement, peut être corrigée en administrant à des moments précis de la journée un activateur d'une des protéines de l'horloge. Ce protocole pharmacologique permettrait de remettre à l'heure l'horloge biologique du foie en situation d'obésité, et d'éviter des dérèglements majeurs du métabolisme.