

Information presse

Découverte d'un nouveau mécanisme de contrôle de l'horloge circadienne

Des chercheurs de l'Institut de biologie moléculaire et cellulaire de Strasbourg (CNRS/Inserm/Université Strasbourg 1) ont découvert un mécanisme de contrôle intracellulaire des rythmes biologiques de 24 heures. Jusqu'à présent, ils savaient que ces rythmes étaient générés par la régulation de gènes spécifiques et de leurs produits protéiques. Mais les mécanismes de régulation des protéines demeuraient mal connus. Ces résultats sont publiés dans la revue *Science* du 26 août.

Quel est le point commun entre une plante qui replie feuilles ou fleurs quand vient la nuit, un voyageur qui traverse l'océan et subit un décalage horaire et une souris qui s'éveille et sort en quête de nourriture la nuit venue? Ils présentent tous trois des manifestations d'une horloge interne, qui règle les rythmes biologiques circadiens (d'environ 24 heures).

Les rythmes circadiens ont une base génétique. De nombreux constituants moléculaires de l'horloge ont été découverts, notamment chez les mammifères, avec l'isolement de gènes et de leurs produits protéiques. Les rythmes circadiens sont générés par la régulation de ces gènes et de ces protéines. L'attention des chercheurs s'est portée sur la régulation des protéines (dégradation, transport intracellulaire etc.) qui permet de contrôler finement la durée des cycles.

Ils ont étudié une protéine qui joue un rôle central dans l'horloge (la protéine BMAL1). La concentration de cette protéine varie dans le temps, partant de zéro puis passant par un maximum avant de redevenir nulle, au cours d'un cycle de 24 heures. Les chercheurs ont découvert le mécanisme responsable de cette variation de concentration. Ce mécanisme « naturel » se déroule à l'intérieur de la cellule : un petit peptide¹ de la famille de l'ubiquitine s'accroche à la protéine BMAL1, ce qui entraîne sa déstabilisation et la variation de concentration observée. En revanche, quand l'accrochage du peptide n'est pas possible (les chercheurs ont fait l'expérience avec une protéine mutée), la concentration ne varie plus et l'horloge s'arrête.

Ce travail montre l'importance des mécanismes de régulation protéiques, qui se superposent à la fonction des gènes de l'horloge. En outre, il ouvre une nouvelle voie de recherche sur les maladies liées au dysfonctionnement de l'horloge circadienne. Les chercheurs vont maintenant étudier le rôle des mutations de la protéine BMAL1 dans ces maladies.

¹ Un peptide est une sous-unité protéique, constituée d'un ou plusieurs acides aminés. Les acides aminés, au nombre de 20, sont les briques élémentaires des protéines

Référence : Circadian Clock Control by SUMOylation of BMAL1, Luca Cardone, Jun Hirayama, Francesca Giordano, Teruya Tamaru, Jorma J. Palvimo, Paolo Sassone-Corsi, *Science*, 26 août.

Contact chercheur :

Paolo Sassone-Corsi, Tél : 03 88 65 34 10, Mél : paolosc@igbmc.u-strasbg.fr

Luca Cardone : Tél : 03 88 65 34 07, Mél : cardone@igbmc.u-strasbg.fr

Contact presse :

Claire Le Poulennec (CNRS), Tél : 01 44 96 49 88, Mél : claire.le-poulennec@cns-dir.fr

Séverine Ciancia (Inserm), Tél : 01 44 23 60 86, Mél : severine.ciancia@tolbiac.inserm.fr