

Les chromosomes ont le ryt dans la peau

On les pensait peu mobiles, mais certaines parties des chromosomes s'ouvrent et se ferment selon un tempo quotidien. Un rouage supplémentaire dans la mécanique déjà très complexe des horloges biologiques

Quand, en 1729, l'astronome français Jean-Jacques d'Ortous de Mairan observe que les feuilles de son mimosa – installé dans sa cave et privé de lumière – se plient et se déplient quotidiennement, il parvient à deux conclusions. La première est que les organismes vivants, les végétaux du moins, possèdent une horloge biologique interne fonctionnant de manière indépendante du Soleil sur 24 heures environ. La seconde est que le mécanisme lui échappe totalement et qu'il faudra sans doute beaucoup de temps pour le comprendre. Il ne s'est pas trompé. Aujourd'hui, les chercheurs ont réalisé d'immenses progrès. Mais ils en sont toujours à décortiquer un rouage après l'autre de ce qui ressemble de plus en plus à une montre à très, très haute complication. Une montre dont les composants sont des gènes, des protéines, des enzymes et autres molécules et qui joue un rôle dans de nombreuses fonctions biologiques comme la prise de nourriture, l'activité du cerveau, les phases de sommeil et d'éveil, etc.

Ueli Schibler, professeur

au Département de biologie moléculaire, et son assistant Jürgen Ripperger ont récemment mis au jour une dernière sophistication dans cette horlogerie biologique. Publié dans la revue *Nature Genetics* du mois de mars, leur travail a permis de montrer qu'à certains endroits, l'architecture intime des chromosomes (qui sont le support de l'ADN, c'est-à-dire du code génétique) se déforme selon un rythme de 24 heures. A l'instar des feuilles du mimosa, certaines portions s'«ouvrent» durant le jour, per-

mettant la lecture et l'expression du gène inscrit à cet endroit, avant de se «refermer» de manière très compacte pour la nuit, rendant le même gène inatteignable, donc inactif.

Progrès importants

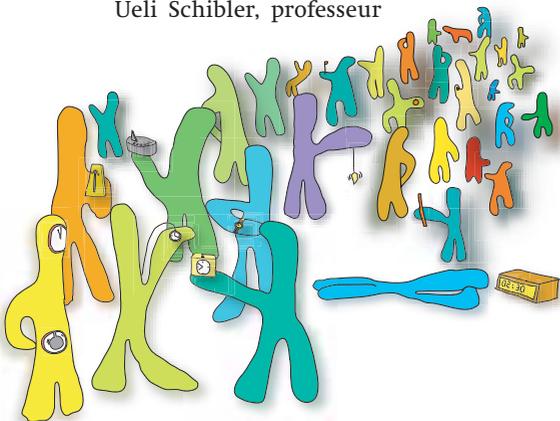
La compréhension de la machine à égrainer le temps des êtres vivants a déjà subi plusieurs révolutions. Depuis Jean-Jacques d'Ortous de Mairan, le modèle théorique de l'horloge interne s'est précisé, surtout depuis l'avènement de la

Les campagnols ultradiens

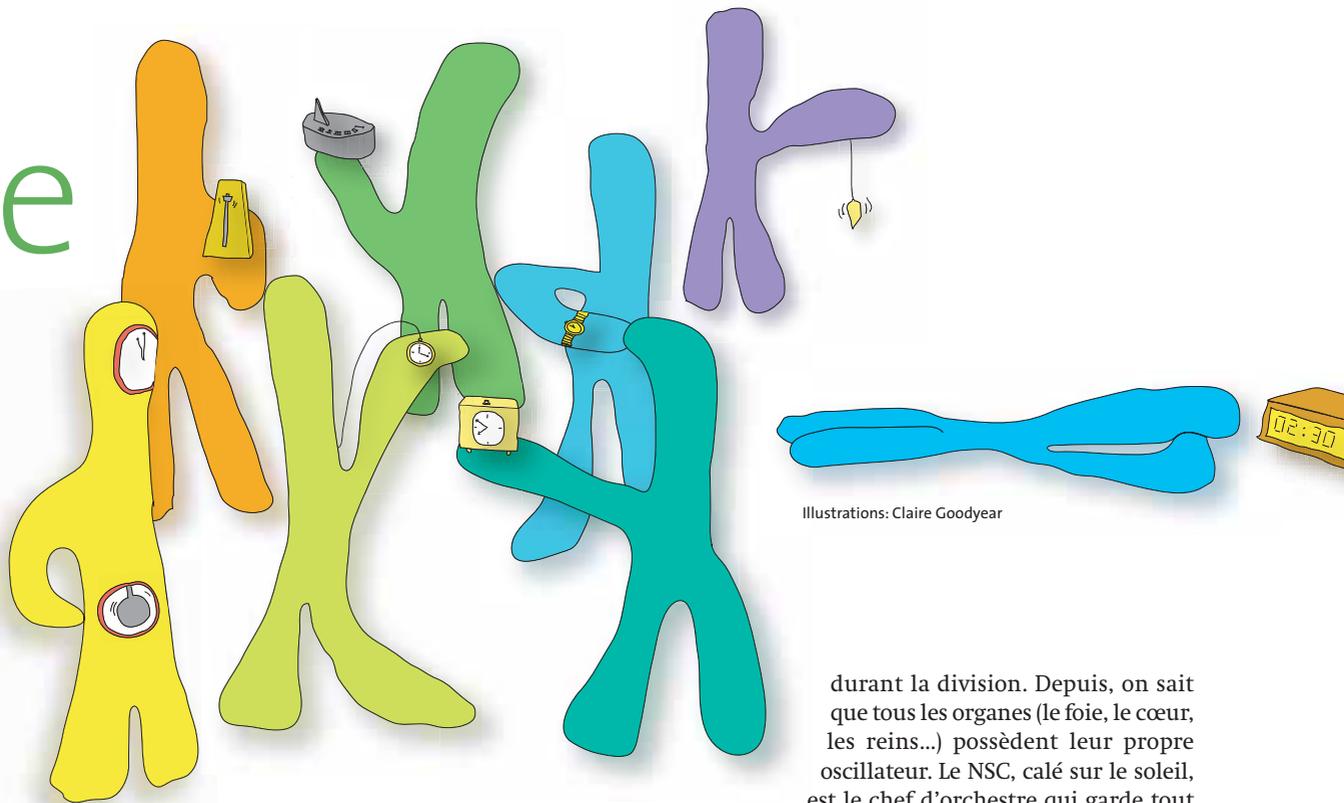
► Le modèle de l'horloge biologique comprend un oscillateur central, situé dans le noyau suprachiasmatique (NSC) au sein du cerveau, et des oscillateurs périphériques dans presque toutes les cellules du corps. Le NSC, relié au nerf optique, est sensible aux variations de lumière dues au cycle du Soleil et cale l'ensemble des montres de l'organisme sur son tempo. Mais tous les animaux ne vivent pas selon un cycle circadien. Certains suivent un rythme ultradien (moins d'un jour).

► Dans un article paru dans la revue des *Proceedings of the National Academy of Sciences* du 28 février, l'équipe d'Ueli Schibler, professeur au Département de biologie moléculaire, en collaboration avec un groupe de l'Université de Groningen aux Pays-Bas, a étudié le comportement du campagnol des champs, une proie très prisée par de nombreux prédateurs dont le cycle est ultradien. Pour se protéger, le rongeur a développé une stratégie subtile: sur une vaste surface, la colonie sort de sa cachette de manière synchronisée toutes les deux ou trois heures pour aller se nourrir. La confusion gagne alors les prédateurs qui ont de la peine à se fixer sur un seul animal.

► Les chercheurs ont découvert que chez le campagnol, le produit de l'activité des gènes impliqués dans l'horloge biologique varie avec une grande amplitude dans le NSC, alors qu'il est demeuré à un niveau constant dans le foie, comme si la montre était arrêtée à cet endroit. Si les rongeurs sont forcés de prendre leurs repas selon un rythme circadien, les horloges du foie retrouvent un rythme journalier de 24 heures. Dans ce cas particulier, les chercheurs ont montré que l'horloge biologique dans les tissus périphériques peut être bouleversée par le comportement naturel des animaux. **A.Vs**



hme



Illustrations: Claire Goodyear

biologie moléculaire. A l'heure actuelle, on sait qu'elle est composée d'un oscillateur qui est une réaction biomoléculaire tournant en boucle et impliquant plusieurs gènes différents (CLOCK, BMAL1, CRY, PER, etc.). Chacun de ces gènes produit des protéines agissant comme un inhibiteur ou comme un activateur sur l'un des autres. Il en résulte une variation cyclique de la concentration de ces différents composés (l'un prenant le dessus, puis l'autre et ainsi de suite) dont la fréquence est justement 24 heures.

Réglée sur 25 heures

Un tel dispositif, dont certaines subtilités échappent encore aux biologistes, serait apparu plusieurs fois au cours de l'évolution: dans les bactéries, dans les plantes, les champignons et les animaux. Chez ces derniers, de nombreux aspects du mécanisme semblent avoir été conservés entre la mouche et l'être humain. Il existe néanmoins de sensibles différences de réglage entre les espèces. Ainsi, le cycle des souris ne dure pas 24 heures, mais 23,7 en moyenne. Cela signifie qu'en restant dans l'obscurité plusieurs jours, elles continuent de vivre selon un rythme proche de la journée réelle, mais qui se décale petit à petit par rapport aux mouvements du Soleil. L'être humain, lui, est réglé sur 25 heures environ.

Il existe donc forcément un mécanisme biologique qui synchronise quotidiennement l'horloge circadienne (du latin *circa diem*, environ un jour) avec le soleil, sous peine d'être décalé d'une heure par jour. Cet ajustement est assuré par le noyau suprachiasmatique (NSC) situé dans l'hypothalamus et relié au nerf optique. Longtemps, les chercheurs ont pensé que ce petit organe du cerveau jouait simultanément le rôle de montre absolue de l'organisme et de synchroniseur avec le soleil. En fait, la réalité est plus compliquée. Notre organisme ne compte pas une, mais une multitude de montres indépendantes, comme l'a démontré l'équipe d'Ueli Schibler. Un article paru dans la revue *Cell* du 12 juin 1998 révèle en effet que des cellules en culture, qui n'ont pas été en contact avec un cerveau depuis au moins trente ans, ont vu leur montre biologique se remettre à trotter sur un rythme de 24 heures environ sous l'effet d'un unique «choc de sérum». L'expérience est confirmée de manière plus générale dans un article ultérieur (*Cell* du 24 novembre 2004) qui explique également comment les cellules transmettent l'heure à leur descendance

durant la division. Depuis, on sait que tous les organes (le foie, le cœur, les reins...) possèdent leur propre oscillateur. Le NSC, calé sur le soleil, est le chef d'orchestre qui garde tout ce petit monde en mesure.

Ce qui est moins clair, toutefois, c'est la manière dont les horloges biologiques donnent le prochain «top» pour que les cellules qui les abritent et, partant, les organes comprennent qu'une nouvelle journée commence. Le dernier article d'Ueli Schibler fournit des éléments de réponse. La mobilité inattendue des chromosomes que son équipe a découverte

Notre organisme ne compte pas une, mais une multitude de montres

semble en effet être commandée directement par l'oscillateur. Et le gène dont l'activité est modulée par l'ouverture et la fermeture quotidienne du chromosome est le *Dbp*. Ce dernier est connu pour l'effet qu'il exerce sur les neurotransmetteurs du cerveau ainsi que sur des voies de détoxification dans le foie, les reins et l'intestin grêle. Il semble donc avoir toutes les caractéristiques de la courroie de transmission recherchée entre l'horloge interne et le fonctionnement général des cellules. ■

Anton Vos