

En revanche, une mouche qui passe instantanément de quatre heures à sept heures du matin n'a que peu d'ARN messagers *tim* : le lever de soleil précoce élimine la protéine TIM ; le cycle circadien suivant est anticipé.

Des mouches, des souris et des hommes

L'ensemble de ce travail portait sur des mouches, mais des mécanismes analogues avaient-ils lieu chez les mammifères et, notamment, chez

les êtres humains? En 1997, les équipes de Hajime Tei, à l'Université de Tokyo, de Hitoshi Okamura, à l'Université de Kobe, et, indépendamment, celle de Cheng Chi Lee, au Collège de médecine Baylor, ont isolé les analogues du gène *per* chez la souris et chez l'espèce humaine. Puis, en 1998, on trouvait des analogues des gènes *tim*. Présents dans toutes les cellules de l'organisme, ces gènes s'exprimaient dans le noyau supra-chiasmatique. Comment ces gènes sont-ils activés?

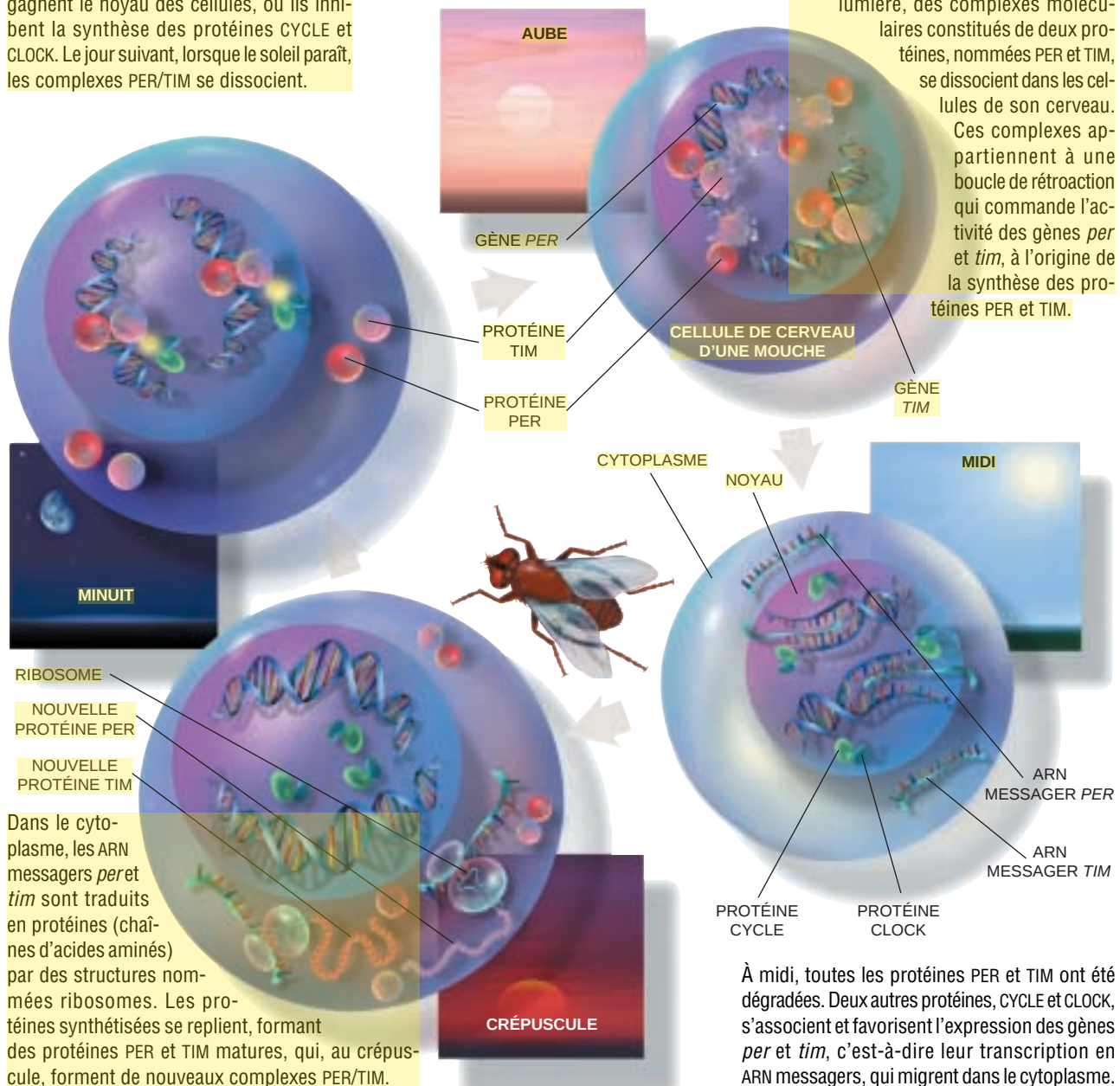
En 1997, Joseph Takahashi et ses collègues de l'Institut médical Howard Hughes ont isolé du génome de souris un gène, nommé *clock* («horloge» en anglais) qui, lorsqu'il est muté, supprime le rythme circadien des souris. Ce gène code un facteur de transcription, c'est-à-dire une protéine qui se lie à l'ADN et lui permet d'être transcrit en ARN messager.

Peu après, une version du gène *clock* a été isolée chez la drosophile. En introduisant des combinaisons des gènes *per*, *tim* et *clock* dans des cellules

L'horloge biologique d'une drosophile

Pendant la nuit, les complexes PER/TIM gagnent le noyau des cellules, où ils inhibent la synthèse des protéines CYCLE et CLOCK. Le jour suivant, lorsque le soleil paraît, les complexes PER/TIM se dissocient.

Quand une mouche est exposée à la lumière, des complexes moléculaires constitués de deux protéines, nommées PER et TIM, se dissocient dans les cellules de son cerveau. Ces complexes appartiennent à une boucle de rétroaction qui commande l'activité des gènes *per* et *tim*, à l'origine de la synthèse des protéines PER et TIM.



Cynthia Turner