

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 suprachiasmatique. Comment ces gènes sont-ils activés ?

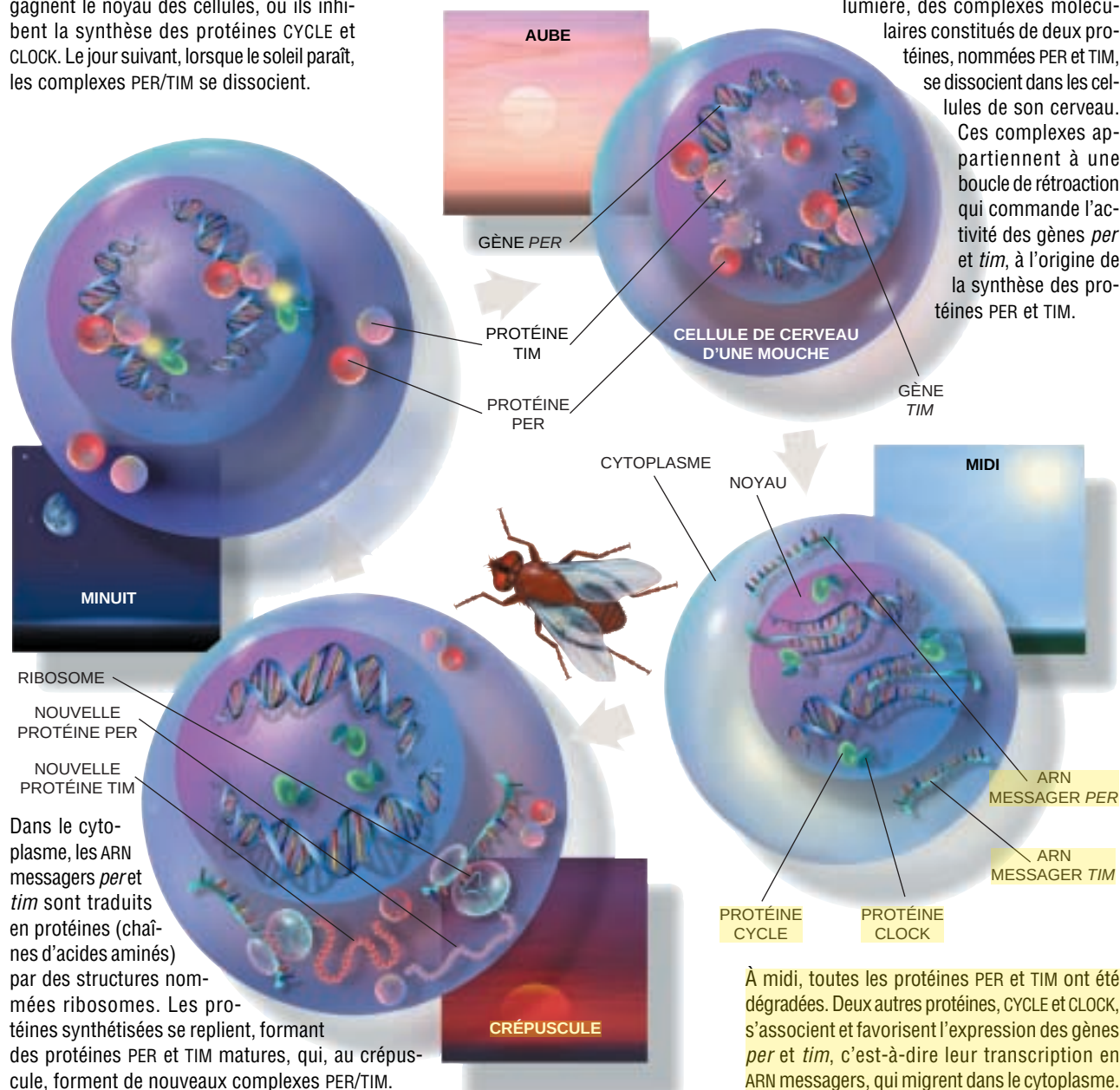
En 1997, Joseph Takahashi et ses collègues de l'Institut médical Howard Hughes ont isolé du génome de souris un gène, nommé *clock* (« horloge » en anglais) qui, lorsqu'il est muté, supprime le rythme circadien des souris. Ce gène code un facteur de transcription, c'est-à-dire une protéine qui se lie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

Des horloges de plus en plus complexes

Plusieurs découvertes ont récemment précisé les mécanismes génétiques de l'horloge biologique. D'une part, le gène est subdivisé en gène *per1*, *per2*, *per3*. D'autre part, l'équipe de Norio Ishida, de l'Institut Tsukuba, a montré que le gène *per2* est exprimé dans les tissus périphériques tel le foie, les poumons, les reins... avec un rythme différent selon les tissus. Cependant, les expressions des trois gènes sont commandées par le noyau suprachiasmatique : la lésion de ce noyau entraîne la disparition de tous les rythmes, y compris ceux des tissus périphériques. Ces auteurs supposent qu'un facteur encore inconnu, transporté par le sang, assure cette dépendance.

Par ailleurs, Gijsbertus Van der Horst, de l'Université de Rotterdam, a montré que deux protéines, nommées *cry1* et *cry2*, de la famille des cryptochromes, des pigments bleus, sont synthétisées dans certaines cel-

lules de la rétine, et jouent un rôle important dans la régulation de l'horloge biologique (voir *Pour la Science*, juillet 1999).

De surcroît, selon Manuel Field, de l'Université de Cambridge, à l'inverse de ce que l'on a cru lors de la découverte des gènes *per*, les mécanismes de régulation de l'horloge biologique de la drosophile sont différents de ceux des mammifères.

Enfin, la mélatonine est synthétisée uniquement la nuit, aussi bien chez les espèces diurnes que nocturnes : elle n'est donc pas une hormone du sommeil. Pour certains neurobiologistes, elle serait plutôt un signal d'information sur le moment du jour ou de la nuit. Toutefois, de nombreuses lignées de souris n'ont pas de mélatonine et suivent pourtant des rythmes jour / nuit très prononcés. Les rôles de la mélatonine restent donc encore à définir.

Jean-Louis VALATX,
Unité INSERM U480, Lyon.

de mammifères et de mouches, les généticiens ont montré que la protéine CLOCK se fixe sur le gène *per* de souris et sur les gènes *per* et *tim* des mouches.

Ainsi, chez les mouches, dont les horloges sont les mieux comprises, la protéine CLOCK s'associe à une protéine codée par un gène nommé *cycle*, et elle active les gènes *per* et *tim* quand les protéines PER et TIM sont absentes du noyau. Ces quatre gènes et leurs protéines constituent le cœur de l'horloge biologique des mouches ; avec quelques modifications, ce système gouverne également les rythmes circadiens de la plupart des animaux.

Depuis peu, Steve Reppert et ses collègues de l'Université Harvard explorent les signaux spécifiques qui relient les horloges biologiques de la souris et de divers comportements

modulés par ces horloges. Certains gènes semblent être activés par la protéine CLOCK, alors que les protéines PER et TIM inhibent cette fixation pendant la boucle de rétroaction : ils instaurent ainsi un cycle d'activité génétique.

Nous espérons découvrir d'autres gènes commandés par cette horloge dans des organismes telles les drosophiles et les souris. Nous découvrirons alors sans doute des protéines, dont les gènes n'ont pas encore été identifiés, qui agissent sur le comportement. L'une d'elles, ou bien un composant de l'horloge moléculaire elle-même, deviendra peut-être une cible pour des médicaments destinés à soulager le décalage horaire, les effets secondaires du travail en horaires décalés ou, encore, des troubles du sommeil et des dépressions qui y sont associées.

Michael YOUNG est professeur de génétique et directeur de laboratoire à l'Université Rockefeller.

Michael W. YOUNG, *The Molecular Control of Circadian Behavioral Rhythms and Their Entrainment in Drosophila*, in *Annual Review of Biochemistry*, vol. 67,

pp. 135-152, 1998.

Jay C. DUNLAP, *Molecular Bases for Circadian Clocks*, in *Cell*, vol. 96, n° 2, pp. 271-290, 22 janvier 1999.

J. WEINER, *Time, Love, Memory : A Great Biologist and His Quest for the Origins of Behavior*, Alfred Knopf, 1999.