

âges de divergence des branches avec une horloge moléculaire globale. Nous avons donc eu recours à l'horloge moléculaire assouplie. En faisant une hypothèse sur le taux d'évolution des protéines le long de chacune des branches de l'arbre, on peut déduire de proche en proche l'âge des nœuds de l'arbre, avec toutefois une incertitude plus ou moins grande (*ci-contre, c*).

Nous sommes arrivés à trois conclusions : la diversification des bilatériens date d'il y a 695 millions d'années (entre 642 et 761 millions) ; les animaux se sont séparés de leurs plus proches parents unicellulaires – les choanoflagellés – il y a 849 millions d'années (entre 761 et 957 millions) ; la séparation entre animaux et champignons est vieille de 984 millions d'années (873 à 1 127 millions). Les animaux bilatériens actuels se seraient donc diversifiés au moins 100 millions d'années avant l'explosion cambrienne.

Un tel décalage reflète sans doute la présence de lacunes dans le registre fossile, les premiers bilatériens ayant été probablement des animaux à corps mou qui n'ont pas été fossilisés. On voit là que la méthode moléculaire fournit des informations complémentaires de celles issues des données fossiles.

Les horloges assouplies peuvent être appliquées à de plus courtes échelles de temps. Ainsi, le registre fossile suggère que beaucoup de mammifères placentaires actuels sont apparus après la transition Crétacé-Tertiaire, il y a 65 millions d'années. Or des études de datation moléculaire ont suggéré que l'origine des quatre rameaux majeurs de placentaires – auxquels appartiennent respectivement l'éléphant, le tatou, l'homme et le chien – remonte au Crétacé, il y a 100 millions d'années. La paléontologie et la biologie moléculaire doivent poursuivre leur dialogue afin de mieux cerner l'époque d'apparition du groupe auquel nous appartenons...

En parallèle, les chercheurs tentent d'améliorer encore les modèles d'horloges assouplies. Actuellement, par exemple, ces modèles ne décrivent que des changements graduels et se produisant sur de longues durées, ce qui permet de tabler sur des taux moyens couvrant plusieurs branches consécutives. Ils ne peuvent décrire les changements soudains ou épisodiques de taux d'évolution. Certains modèles issus de l'économie pourraient être adaptés à cette fin.

N'oublions pas enfin que les horloges moléculaires sont tributaires de calibrations paléontologiques fiables. Si un groupe d'organismes est dépourvu de fossiles, le taux d'évolution correspondant est extrapolé sur de plus grandes distances évolutives à partir de groupes d'organismes voisins pour lesquels on dispose de fossiles. On augmente alors l'incertitude sur le moment où cette lignée a divergé de la branche parente. En revanche, même si les âges fournis par les horloges moléculaires sont parfois empreints d'incertitude, ils aiguillent les recherches en indiquant des fourchettes temporelles dans lesquelles l'origine et la diversification des êtres vivants ont le plus de chance de se trouver.

Un éditeur pour le développement

Sociétés, environnements, santé
N. VERNAZZA-UCHI, M.-E. GRUENAI, D. BLEY
364 p. 38 €

L'énergie dans le développement de la Nouvelle-Calédonie
Y. LE BARS, E. FAUGÈRE, P. MENANTEAU, B. MULLON, A. RIEDACKER, S. VELUT
472 p. 15 €

La dengue dans les départements français d'Amérique
R. CORRIVEAU, B. PHILIPPON, A. YÉBAKIMA
208 p. 15 €

Le Rift est-africain
B. HIRSCH, B. ROUSSEL
424 p. 45 €

En vente dans toutes les librairies et par correspondance : IRD Diffusion
32, av. Varagnat - F 93143 Bondy cedex
Tél : 01 48 02 56 49 Fax : 01 48 02 79 09
diffusion@ird.fr
www.ird.fr

Au rythme du jour et des saisons

P. Bourgin, É. Challet, M.-P. Felder-Schmittbuhl et V. Simonneaux

L'horloge centrale synchronisée par la lumière est localisée dans une petite aire cérébrale. De nombreuses horloges secondaires sont situées dans différents organes. Toutes ces horloges interagissent, garantissant des cycles d'éveil et de sommeil calés sur 24 heures.

L'ESSENTIEL

✓ L'horloge centrale est située dans le cerveau, précisément dans les noyaux suprachiasmatiques.

Elle est contrôlée par la lumière du jour.

✓ La mélanopsine est un pigment de la rétine sensible à la lumière.

Son activation déclenche une chaîne de signaux aboutissant à l'expression de « gènes d'horloge ».

✓ En plus de l'horloge centrale, il existe plusieurs horloges secondaires, par exemple celle qui commande la production d'insuline ; elles sont toutes synchronisées.

✓ La mélatonine joue un rôle essentiel dans la synchronisation de l'horloge circadienne, mais aussi dans la reproduction.

Bonjour. Pourquoi viens-tu d'éteindre ton réverbère ?

– C'est la consigne, répondit l'allumeur. Bonjour.

– Qu'est-ce que la consigne ?

– C'est d'éteindre mon réverbère. Bonsoir. Et il le ralluma.

– Mais pourquoi viens-tu de le rallumer ?

– C'est la consigne, répondit l'allumeur.

– Je ne comprends pas, dit le petit prince.

– Il n'y a rien à comprendre, dit l'allumeur. La consigne c'est la consigne. Bonjour.

Antoine de Saint-Exupéry, *Le Petit Prince*

L'horloge interne de l'allumeur de réverbère était sans doute bien perturbée ! Tous les organismes, de l'algue unicellulaire aux primates, sont soumis à des rythmes circadiens, dont la précision et la stabilité sont liées à l'existence d'une horloge interne. De nombreuses activités sont concernées : la prise alimentaire, la température corporelle, les sécrétions hormonales ou surtout l'alternance de la veille et du sommeil.

Ces rythmes physiologiques ont longtemps été considérés comme des réponses passives aux changements de l'environnement, en particulier au lever et au coucher du soleil. En 1729, le Fran-

çais Jean-Jacques Dortous de Mairan est probablement le premier à avoir montré que cette rythmicité est endogène, en observant que les feuilles de *Mimosa pudica* s'ouvrent et se ferment selon un rythme d'environ 24 heures, même lorsque la plante pousse dans l'obscurité. En 1832, le naturaliste suisse Augustin Pyrame de Candolle montra que les rythmes des plantes maintenues en conditions constantes de lumière ou d'obscurité ne suivent pas ce rythme, suggérant que des éléments externes permettent de caler l'horloge sur des rythmes de 24 heures.

L'horloge centrale

En effet, ces rythmes biologiques dits circadiens (du latin *circa*, autour, et *dies*, jour) sont proches de 24 heures. Chez l'homme, le rythme veille-sommeil dans l'obscurité se maintient aux environs de 24 heures, mais se décale progressivement de jour en jour. Il existe donc des facteurs extérieurs, dont le principal est la lumière, qui synchronisent les rythmes biologiques pour les caler sur 24 heures. Ces synchronisations nous permettent d'être éveillés durant la journée et de dormir pendant la nuit.

Après avoir identifié les différentes horloges dont nous sommes dotés et qui sont toutes sous le contrôle d'une horloge centrale, nous examinerons comment elles se synchronisent. Nous verrons que la mélatonine est un puissant maître d'œuvre qui commande non seulement le rythme circadien (sur 24 heures), mais aussi les rythmes saisonniers auxquels nous sommes également soumis.

C'est dans les années 1960 que le neurobiologiste américain Curt Richter a montré que, chez les mammifères, l'horloge est localisée dans le cerveau ; ce fut une première étape dans la compréhension de sa localisation anatomique. Puis, au début des années 1970, on observa qu'une destruction des noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus, situés juste au-dessus de l'endroit où les nerfs optiques se croisent, perturbe, chez l'animal, les rythmes tant comportementaux (veille-sommeil) qu'hormonaux (la reproduction).

Des expériences réalisées sur des cellules isolées ont montré que chaque neurone de ces noyaux suprachiasmatiques est capable de produire et d'entretenir une oscillation rythmique circadienne. Depuis ces expériences, ces neurones sont considérés comme des *pacemakers* circadiens, et chacun d'eux est une cellule-horloge autonome. Récemment, les progrès de la biologie moléculaire et de la génétique ont permis d'identifier des gènes d'horloge et de montrer que tous les éléments nécessaires au fonctionnement d'une horloge biologique sont présents dans le plus petit rouage de ce système : chaque cellule contient tous les gènes d'horloge, mais leur expression varie selon les tissus.

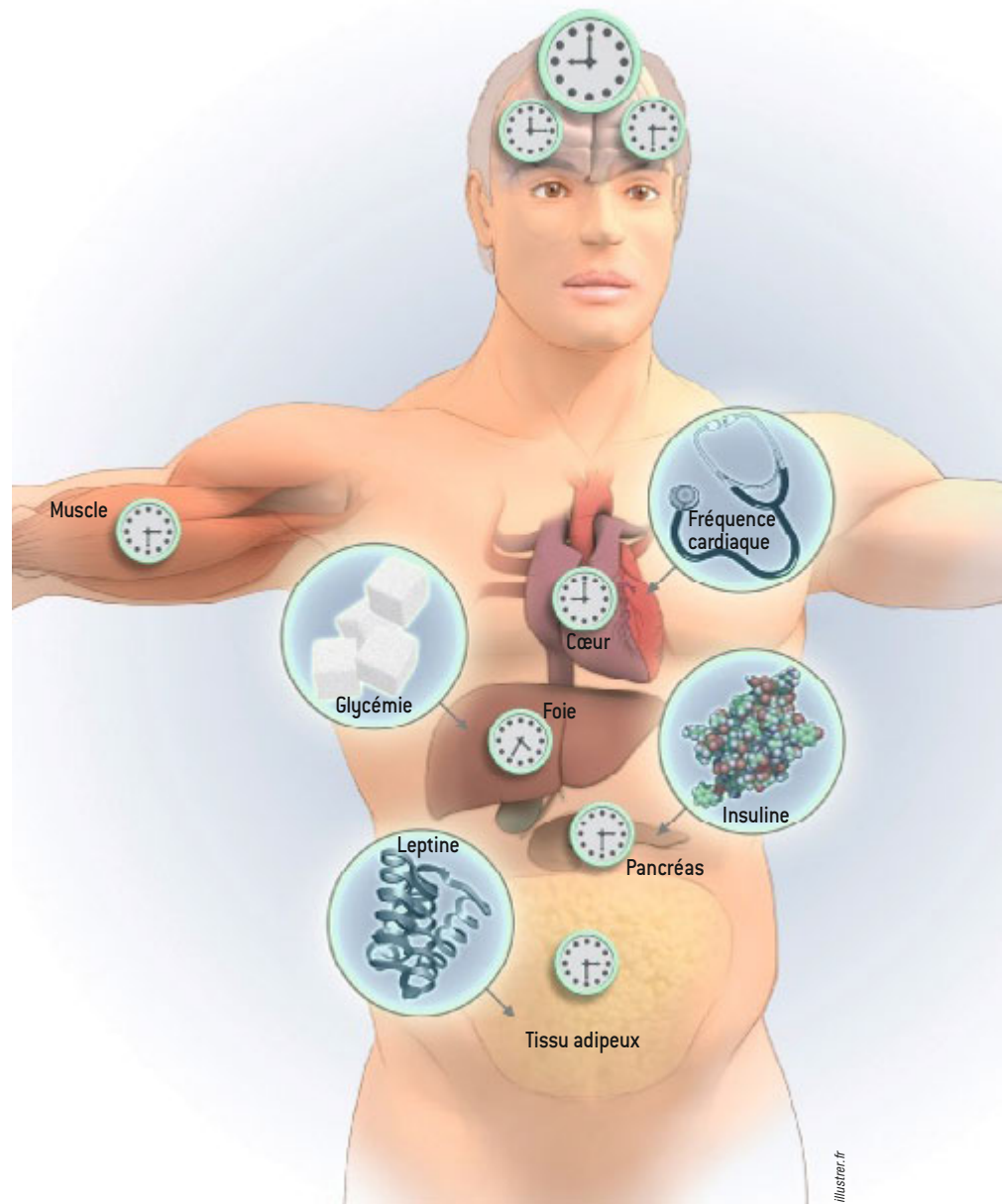
Plusieurs horloges périphériques

L'expression de ces gènes et la synthèse des protéines qu'ils codent varient en fonction du temps selon une période de 24 heures : les protéines d'horloge présentent leur pic de concentration à des moments précis de la journée. Ces niveaux d'expression sont des indicateurs moléculaires du temps circadien. De surcroît, les protéines codées par ces gènes d'horloge sont des régulateurs de la transcription, c'est-à-dire qu'elles activent ou inhibent les gènes contrôlés par l'horloge (CCG pour *Clock Controlled Genes*). Cela signifie que de nombreuses boucles de rétroaction contrôlent l'expression des gènes d'horloge. Par ailleurs, l'ana-

lyse du transcriptome (l'ensemble des gènes transcrits en ARN messagers dans une cellule ou un tissu) durant 24 heures a montré que l'expression d'environ dix pour cent des gènes suit un rythme non seulement dans les cellules de l'horloge centrale (les noyaux suprachiasmatiques), mais aussi dans la plupart des organes périphériques analysés. Cela signifie qu'il existe une horloge centrale, mais aussi de nombreuses horloges dites secondaires.

Ainsi, la production et la libération de neurotransmetteurs dans le cerveau ou le métabolisme des sucres dans le foie et, plus généralement, toutes les fonctions de tous les organes sont coordonnées pour être synchronisées avec l'alternance cyclique du jour et de la nuit.

Au-delà de l'alternance de la veille et du sommeil, de nombreux paramètres physiologiques et comportementaux présentent une oscillation dont la période est



1. PLUSIEURS HORLOGES commandent les rythmes circadiens de l'organisme. Une horloge centrale située dans le cerveau synchronise toutes les horloges secondaires présentes dans le cerveau, le foie qui régule la glycémie, le pancréas qui libère l'insuline, le tissu adipeux qui synthétise la leptine, le cœur dont la fréquence change entre le jour et la nuit, ou encore les muscles.