

RYTHMES – BIORYTHMES

LA CONSTRUCTION RYTHMIQUE DU VIVANT

Par M. Serge, A. BORIES *

EVOCATION POETIQUE

Par M. Yves LE PESTIPON

L'exposé qui fera l'objet de ma communication concerne les Rythmes, c'est-à-dire des phénomènes dont la propriété est d'évoluer de façon périodique, dans le temps, dans l'espace, ou simultanément dans le temps et dans l'espace. A titre d'exemples, parmi les plus évocateurs, je pourrais citer : les oscillations du pendule et les battements de cœur (dont les rythmes sont temporels), le motif alvéolaire de la thermoconvection (mouvements dus à des différences de température au sein d'un fluide) qui suit un rythme spatial, ou bien encore les oscillations de la houle et les émissions de tourbillons, formés dans le sillage d'une aile d'avion, dont les rythmes sont à la fois spatiaux et temporels.



Bien que non spécialiste de chimie et de biologie, si je me suis intéressé aux phénomènes oscillatoires rythmiques, et pour cet exposé, y compris dans le domaine du vivant, c'est essentiellement pour deux raisons. D'abord, parce qu'indépendamment des éléments matériels à travers lesquels ils se manifestent : mécaniques, chimiques, voire biologiques, tous les rythmes présentent une grande unité conceptuelle et des évolutions spatio-

* Communication présentée à l'Académie des Sciences, Inscriptions et Belles Lettres de Toulouse, le 10 novembre 2016.

temporelles semblables, et ensuite, parce qu'en tant que mécanicien des fluides j'ai naguère étudié des écoulements instationnaires rythmiques. C'est la conjonction de ces éléments, à savoir l'universalité des comportements des rythmes, quels que soient leurs supports matériels, et mon expérience personnelle dans ce domaine, qui m'a incitée à m'intéresser, par simple curiosité, et non en spécialiste aux rythmes du vivant.

Cette mise au point étant faite, je rappellerai tout d'abord que les phénomènes rythmiques, quelle que soit leur nature (physique, chimique, biologique, électromécanique, économique...voire poétique et musicale) sont extrêmement répandus et connus depuis longtemps. Ce n'est cependant qu'à partir des années 1970, suite au développement de la Thermodynamique des Processus Irréversibles (T.P.I) en physique, des Systèmes Dynamiques Non Linéaires en mathématiques, et de la puissance de calcul de l'informatique, que leur étude a connu un essor véritablement fulgurant ; la TPI a notamment permis de comprendre les conditions de leur émergence et de leur développement, les mathématiques ont joué un rôle essentiel dans leur modélisation, quant au calcul informatique il a enfin permis la résolution, simultanée, du très grand nombre d'équations décrivant ces phénomènes.

Mon exposé comprendra 3 parties : **Histoire de rythmes** avec des exemples choisis en physique, en chimie et en biologie, ensuite : **L'étude des rythmes**, en mettant l'accent sur la levée de l'interdit qui a conduit, pendant des décennies, à refuser le statut de scientifiques à certains de ces phénomènes, suivi de, comment on est passé des expériences à la modélisation, et enfin **La construction rythmique du vivant** à partir de 3 exemples : Comment le spermatozoïde éveille l'ovule ; L'oscillateur qui fait tourner le cycle de la division cellulaire (la mitose) et enfin L'horloge circadienne.

I-HISTOIRES DE RYTHMES

I-1-Rythmes en physique

Un exemple particulièrement spectaculaire de la création de rythmes en physique, concerne ce que l'on nomme les structures de Bénard. Ces structures se forment lorsque, dans le champ de la pesanteur, un fluide : gaz ou liquide, que je suppose contenu dans une boîte parallélépipédique, est chauffé par dessous et refroidi par-dessus. Pour être plus concret, si j'appelle T_0 la température uniforme et constante de la face supérieure de cette boîte, et $T_0 + \Delta T$, avec ΔT positif, la température uniforme et constante de la face inférieure, selon les valeurs de ΔT , je vais observer différents phénomènes à travers la paroi latérale que je suppose transparente : tant que $\Delta T = 0$, ou reste

inférieur à une valeur ΔT_c , que je qualifierai de critique, je n'observe rien de particulier, le système que constitue la couche fluide est en équilibre stable, le fluide est stagnant : vitesse nulle et température constante, mais non uniforme, en tout point de la couche. Mais lorsque ΔT devient $\geq \Delta T_c$, cette stabilité est rompue, le fluide se met en mouvement, et un nouvel état, caractérisé par l'émergence de structures dont le comportement dépend des dimensions de la boîte, par rapport à son épaisseur, apparaissent :

*si la boîte a une faible hauteur par rapport à sa longueur et sa largeur, autrement dit si la boîte est de grande extension latérale, un écoulement stationnaire, spatialement structuré sous forme de rouleaux, se développe : un rythme spatial apparaît.

*si la couche est de faible extension (typiquement la longueur et la largeur égales ou plus faibles que la hauteur) le rouleau (car dans ce cas on n'observe plus qu'un seul rouleau) est instable et oscille latéralement au cours du temps : dans ce cas c'est un rythme temporel périodique qui se met en place.

Dans tous les cas, ces phénomènes s'accompagnent d'un accroissement très important de la quantité de chaleur qui transfère du bas de la boîte chaude à la partie supérieure froide. D'où le rôle capital que jouent ces phénomènes, dits thermo-convectifs, dans de nombreux processus énergétiques. Mais c'est une autre histoire !

Voyons maintenant ce que nous dit la chimie, discipline dans laquelle les premiers systèmes oscillants ont été observés, dès 1828, par l'allemand Fechner, mais dont la réaction oscillante emblématique reste aujourd'hui la réaction de Boris Belousov.

I-2-Rythmes en chimie

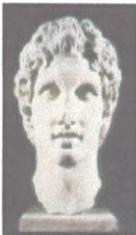
En 1951 le Soviétique Boris Belousov réalisait une expérience d'oxydation de l'acide citrique par le bromate de potassium en présence de cérium, dans un bécher. Cette expérience, réalisée dans un but précis, mais qui n'avait rien à voir avec ce qui allait advenir, mettait en évidence un phénomène inattendu, à savoir qu'au cours du temps, la couleur de la solution passait alternativement du jaune au bleu, toutes les 2 secondes environ, et que ces oscillations temporelles persistaient, pendant plusieurs minutes, avant qu'un état d'équilibre, caractérisé par une couleur uniforme et invariable du mélange soit finalement atteint.

En 1961 un autre Soviétique Zhabotinski , reprenant, sur les conseils de son supérieur Schnoll, les travaux de Belousof, montra, que cette réaction pouvait également produire, comme en thermoconvection, non seulement le rythme temporel observé par Belousof, mais aussi un rythme spatial. Lorsque l'expérience est réalisée dans un tube à essais, ce rythme est caractérisé par des structures géométriques stationnaires, formées de couches alternées de jaune et de bleu, ou bien, lorsque l'expérience est réalisée avec une faible épaisseur de liquide, dans une boîte de Pétri, par une structuration périodique spatiale.

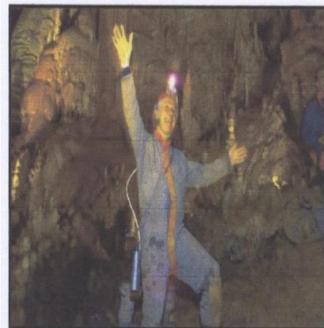
Pendant longtemps, ces instabilités ne suscitèrent que peu d'intérêt, voire qu'incrédulité. Elles étaient alors tout simplement considérées comme des artefacts, des curiosités de laboratoire, plutôt que d'authentiques phénomènes physico-chimiques, et il faudra attendre les années 1970 pour que l'interdit, qui pesait sur ces résultats expérimentaux, soit définitivement levé.

Voyons maintenant quelques éléments historiques concernant les rythmes en biologie ou biorythmes.

I-3-Rythmes en biologie : les biorythmes



Androsthène : 4^e B.C



Siffre 1964

Si l'on en croit les historiens de la discipline, l'existence des rythmes biologiques : respiration, contraction du muscle cardiaque, alternance de veille et de sommeil, sont connus depuis l'Antiquité. Les premiers écrits, concernant la description de ces rythmes dits, circadiens, c'est-à-dire dont la période est de 24h, datent du 4^{ème} siècle avant J-C. Ces écrits seraient dus au scribe Androsthène, qui, durant les marches de l'armée d'Alexandre le Grand, dans le golfe persique, fut intrigué par les feuilles du tamarinier qui s'ouvrent le jour et se referment la nuit. Il décrit ce phénomène, mais, à l'époque, ce rythme fut interprété comme une simple réponse passive à un

environnement cyclique : le jour et la nuit. Et cette idée fut acceptée pendant de nombreux siècles.

Deux millénaires plus tard, le physiologiste et médecin italien Santorio Santorio(1561-1636), réalise la première mise en évidence d'un rythme circadien chez l'homme, en inventant un dispositif lui permettant de mesurer la variation périodique de son poids au cours de la journée. Il faudra cependant attendre le 18^{ème} siècle, pour qu'ait lieu la première étude, véritablement scientifique, des rythmes biologiques. Cette étude fut réalisée par Jean-Jacques Dortous de Mairan (1678-1771), homme de science polyvalent, membre à la fois de l'Académie française et de l'Académie des sciences dont il devint le secrétaire perpétuel.

En 1729, Dortous de Mairan publie, dans *l'Histoire de l'Académie Royale des Sciences*, une remarquable étude expérimentale sur le rythme d'une plante, la sensitive, dont les rameaux s'élèvent et s'abaissent périodiquement au cours du nyctémère. La question, tout à fait fondamentale que se pose alors Mairan est la suivante : « *le mouvement périodique de la sensitive est-il dû à l'alternance du jour et de la nuit, ou persiste-t-il en obscurité constante.* » Autrement dit, cette alternance, ce rythme, est-il produit par l'organisme de la sensitive ou par son couplage avec une variation périodique de son environnement ? Pour répondre à cette question, Mairan va effectuer une expérience simple mais décisive. Il place la plante dans l'obscurité et observe que le mouvement perdure. Cette première expérience, que l'on pourrait qualifier de cruciale, permet dès lors, à Mairan, de conclure que le rythme circadien de la sensitive est de nature endogène, puisqu'il survient dans un environnement constant. Il établit par ailleurs un lien avec la physiologie de l'être humain, notant que le comportement de la sensitive « *paraît avoir rapport à cette malheureuse délicatesse d'un grand nombre de malades, qui s'aperçoivent, dans leurs lits, de la différence du jour et de la nuit.* » Ce pressentiment ne sera cependant définitivement fondé qu'en 1962, suite aux travaux d'Aschoff et Wever, en Allemagne, puis aux expériences de Michel Siffre, en France ; expériences qui prouvèrent que les humains, comme les plantes et les animaux, possédaient bien un rythme circadien endogène.

Un nouveau pas, dans la découverte des biorythmes, sera franchi, sensiblement à la même époque, lorsque Chance, Schoener et Elseasser, chercheurs à l'Université de Philadelphie, aux USA, vont montrer que les rythmes oscillatoires endogènes, qui existent à l'échelle des organismes, existent aussi à l'échelle cellulaire. Ce constat sera établi en étudiant la réponse d'une population de levures à une addition de glucose, sucre que ces cellules transforment en alcool et en dioxyde de carbone, par le métabolisme cellulaire communément appelé fermentation. Au cours de leurs expériences,

Chance et ses collaborateurs, observent, en effet, que le produit de la réaction, (en l'occurrence l'alcool) rendu visible grâce à un composé fluorescent, est produit selon un rythme oscillatoire endogène, et que les caractéristiques de ces oscillations, dites glycolytiques : durée, amplitude et période sont essentiellement contrôlées par l'apport de glucose.

Comme les résultats de Bélousof-Zabotinski en chimie, les résultats de Chance et al. en biochimie resteront cependant sans suite pendant plusieurs années, et avant de prouver que les rythmes oscillatoires, observés dans ces disciplines, correspondent à d'authentiques phénomènes physico-chimiques, et non à des artefacts, il faudra préalablement lever un interdit majeur et pour cela attendre les années 1970 avec le développement de la Physico-Chimie des Systèmes.

II-L'ETUDE DES RYTHMES

II-1- La levée de l'interdit.

Pour comprendre les réserves avec lesquelles les résultats de Belousof, Chance etc... furent accueillis, il faut savoir, qu'à l'époque, on considérait, selon l'un des grands principes de la physique, le principe de Carnot, ou 2^{ème} principe de la thermodynamique, qu'une réaction ne pouvait se dérouler que dans un sens, en évoluant vers l'équilibre, or une oscillation indique, naturellement, que le sens de la réaction peut s'inverser au cours du temps.

Lorsque l'on examine l'évolution de la situation, chronologiquement, trois événements furent à l'origine de la levée de l'interdit imposé par le 2^{ème} principe de la thermodynamique :

*d'abord, la découverte des mécanismes cinétiques des oscillations glycolytiques en 1965, puis la découverte des mécanismes cinétiques de la réaction de Belousov-Zhabotinski en 1972,

*ensuite, les travaux de Pacault et de De Kepper, au Centre de recherche Paul Pascal à Bordeaux, qui, en 1975, réalisèrent les premières expériences de réactions chimiques oscillantes, conduisant au développement de structures spatio-temporelles dans des systèmes ouverts,

*et enfin, et surtout, grâce au développement, par Prigogine, prix Nobel de chimie 1977, des fondements théoriques de la Thermodynamique des Processus Irréversibles. L'apport de Prigogine dans ce domaine fut décisif. Il sut montrer, en effet,

*d'une part, que loin de l'équilibre (ce qui caractérise les systèmes dans lesquels les températures et/ou les concentrations ne sont pas uniformes) les états stationnaires peuvent perdre leur stabilité, donc conduire à la création de structures ou de formes nouvelles,

*d'autre part, que les structures qui se forment, lors de cette perte de stabilité, structures qu'il qualifia de dissipatives, ne violent pas le principe de Carnot.

Dans le même temps Prigogine devait préciser les conditions d'existence et de persistance de ces structures, à savoir :

*premièrement, que les systèmes au sein desquels elles se développent doivent être ouverts, donc être alimentés en masse et/ou énergie, et,

*deuxièmement, que ces transferts de masse et d'énergie, s'effectuent par le biais de mécanismes présentant des boucles de rétroaction, c'est-à-dire à travers des mécanismes mettant en interaction, en vue d'accélérer ou au contraire de ralentir les processus, l'entrée et la sortie du système en cours de réaction.

Suite à ces événements, l'incrédulité qui accueillit, au début, les observations expérimentales sur les oscillations chimiques et biochimiques fit bientôt place à l'intérêt grandissant des scientifiques, et à partir des années 1975, l'essor des études concernant ces phénomènes devint, comme je l'ai déjà souligné, fulgurant. Il faut dire, que dans le même temps, ces études devaient aussi bénéficier des progrès et de l'apport d'autres disciplines, notamment de la chimie, de la biologie moléculaire, des mathématiques et du calcul scientifique (c. à .d. de l'informatique).

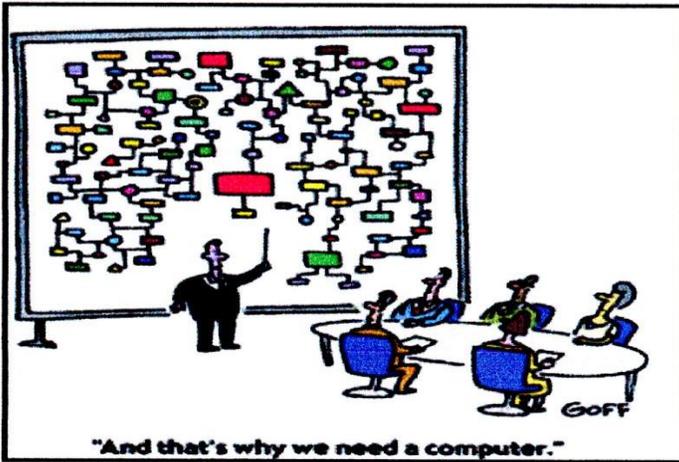
*La chimie et la biologie moléculaire, devaient notamment permettre :

- d'une part, d'identifier les bases des rythmes biologiques, cellulaires voir génétiques, et montrer que ces rythmes sont d'origine chimique,
- d'autre part, de découvrir les mécanismes cinétiques mis en jeu dans la formation de ces rythmes, et par suite fournir les bases de leur modélisation.

*Quant aux mathématiques et au calcul scientifique, ce sont les avancées en Théorie des Systèmes Dynamiques, Instabilités et Méthodes Numériques qui ont permis la modélisation et la résolution des grands systèmes d'équations auxquels obéissent ces phénomènes.

II-2-Des expériences à la modélisation.

S'agissant de la modélisation, qui constitue, aujourd'hui, l'un des points clé de l'étude systémique des processus biologiques, il faut savoir que de nombreux scientifiques : Bernouilli D., Euler, Lotka et Voltéra, Turing, ont tenté, par le passé, de modéliser, mathématiquement, le comportement des systèmes biologiques, ou les réactions qui se déroulent au sein de ces systèmes. Ce n'est toutefois que récemment, fin des années 1990 début des années 2000, que certains obstacles, rencontrés jusqu'alors dans l'élaboration des outils de modélisation ont pu être surmontés et que les descriptions correctes sont apparues. Ces obstacles tenaient naturellement aux difficultés d'identification des variables chimiques, biochimiques, voire génétiques, qui interviennent de façon décisive dans les phénomènes biologiques, mais aussi au très grand nombre de ces variables qui interagissent à travers de forts couplages.



Avec des degrés de complexité plus ou moins grands, selon la diversité et le i mis en jeu, (i pouvant atteindre plusieurs dizaines) la plupart modèles qui permettent de rendre compte des **rythmes** sont constitués par des équations différentielles, du type de celles présentées ici :

Ces équations sont de type **I**, pour les rythmes temporels :

$$\frac{dN_i}{dt} = r_i N_i \left(1 - \frac{\sum_{j=1}^R a_{ij} N_j}{K_i} \right) \quad (\text{I})$$

Où R est le nombre d'espèces en compétition, r_i le taux de croissance de l'espèce i , a_{ij} les termes d'interaction traduisant les effets positifs ou

négatifs des interactions entre les espèces et K_i un terme qui reflète la capacité du système.

Quant aux rythmes spatio-temporels, qui conduisent à la reproduction spatiale de motifs, leur modélisation prend en compte l'intervention des vitesses de diffusion des réactifs en interaction : $D_{N_i} \nabla^2 N_i$.

$$\frac{\partial N_i}{\partial t} = r_i N_i \left(1 - \frac{\sum_{j=1}^R \alpha_{ij} N_j}{K_i} \right) + D_{N_i} \nabla^2 N_i \quad (\text{II})$$

Bref, qu'il s'agisse des rythmes spatiaux et spatiaux-temporels de Bénard en mécanique, de Belousov-Zhabotinski en chimie ou de Chance et de ses collaborateurs en biologie de nombreux phénomènes oscillatoires et rythmiques sont décrits, par des équations différentielles de ce type.

Comme évoqué par ailleurs, ces équations constituent le fondement théorique de la biologie systémique : discipline qui a pour but de comprendre les interactions dynamiques entre composants d'un système vivant, et entre systèmes vivants en interactions avec l'environnement. Cette discipline est actuellement en plein développement. Et nous allons voir, à partir de quelques exemples, concernant ce que j'ai intitulé la construction rythmique du vivant, comment elle a déjà permis de clarifier les conditions dans lesquelles les comportements périodiques surviennent de manière spontanée au sein des réseaux de régulation biologiques.

Pour cela j'ai choisi trois exemples allant du microscopique : l'ovule, au macroscopique : le corps humain. Soit :

La fécondation avec comment le spermatozoïde éveille l'ovule : les oscillations du calcium

La division cellulaire avec l'oscillateur qui fait tourner le cycle de la mitose, et enfin

Des rythmes du corps humain : l'horloge circadienne

III- LA CONSTRUCTION RYTHMIQUE DU VIVANT

III-1-Comment le spermatozoïde éveille l'ovule : les oscillations du calcium.

C'est seulement en 1985 que l'oscillation du calcium, l'un des rythmes les plus répandus au niveau cellulaire, et dont le rôle physiologique est parmi les plus importants, a été découvert. Ce rythme intervient, en effet, dans les cellules du foie (avec une période de la minute) les cellules cardiaques (avec une période d'environ la seconde) mais aussi dans les cellules endothéliales. Dans la plupart des cas il résulte de la stimulation de

la cellule par un signal extracellulaire comme une hormone ou un neurotransmetteur.

En 1996, soit dix ans plus tard, c'est son rôle physiologique majeur, dans le processus de fécondation, et l'entrée de l'œuf fécondé dans le cycle cellulaire qui était mis en évidence. Observé dans des ovocytes fécondés par un spermatozoïde, l'origine de ce rythme oscillatoire, temporel, fut identifiée, expérimentalement, par une équipe de chercheurs anglais ; elle est due, à l'injection, par le spermatozoïde, au sein de l'ovocyte, d'une protéine baptisée « oscilline ». En 1996, la découverte de cette protéine fut célébrée par la presse de manière lyrique : le Monde titrant : Découverte de l'oscilline, molécule de la vie, tandis que Libération évoquait la molécule magique qui éveille l'ovule.

La modélisation de ce rythme, effectuée par Goldbetter, (élève de Prigogine et actuellement responsable de l'Unité de Biologie Théorique à l'Université Libre de Bruxelles), repose principalement sur un mécanisme d'échange auto-amplifié du calcium entre le réservoir intracellulaire et le cytoplasme. Ce processus se déroule en deux phases principales : 1 : libération du calcium du réservoir endoplasmique vers le cytoplasme, proportionnellement au degré de stimulation extra cellulaire et 2 : régulation de cette libération en fonction du degré de concentration du Calcium dans le cytoplasme.

Ces mécanismes, décrits au moyen des équations cinétiques de type I rendent compte, non seulement du caractère endogène des oscillations du calcium, (la concentration du calcium en fonction du temps est auto-oscillante) mais aussi, conformément aux expériences, de l'influence des divers signaux intra et extracellulaires sur l'amplitude et la fréquence de ces oscillations.

Enfin, résultat inédit, que les oscillations du calcium ne peuvent se développer que dans un domaine borné par deux valeurs critiques : valeur critique 1 et valeur critique 2, du degré de stimulation cellulaire par l'hormone ou le neuro transmetteur. Au-delà, et en deçà, de ces valeurs, les oscillations du calcium ne peuvent exister, et par suite le développement de l'ovulation est impossible. En termes de diagnostic médical il est clair que la connaissance de ce résultat est extrêmement importante.

Je dois ajouter enfin que le rôle décisif, joué par l'oscilline, dans le processus de fécondation, fût enfin confirmé en 2009 par la découverte d'un cas de stérilité masculine, résultant d'un dysfonctionnement du rythme calcique ; suite à une mutation génétique, les spermatozoïdes du patient ne pouvaient, en effet, donner lieu à des oscillations de calcium dans l'ovule fécondée ce qui empêchait son développement.

La cellule étant fécondée, voyons maintenant son processus de division à travers :

III-2-La division cellulaire, la mitose, et plus précisément l'oscillateur qui fait tourner le cycle qui induit la mitose.

Au cours des dernières décennies, le processus biologique de mitose, processus qui sous-tend le développement, aussi bien normal que pathologique de l'organisme, a fait l'objet de nombreuses études. Tandis qu'au plan expérimental ce sont les études biochimiques et génétiques, qui ont permis de comprendre les cinétiques moléculaires intervenant dans le processus, c'est encore une fois la modélisation, qui a permis de cerner la dynamique des mécanismes mis en jeu et de montrer que la mitose est placée sous le contrôle d'une véritable horloge biochimique. C'est ce que nous allons voir dans les deux situations que j'ai retenues : la mitose des embryons de grenouille et celle des mammifères.

III-2-1 Les embryons de grenouilles :

C'est dans les années 1980 que le mécanisme moléculaire intervenant dans la division des cellules embryonnaires a été identifié. Les deux chercheurs, anglais, Nurse et Hunt, qui ont fait cette découverte, à partir d'une étude sur les embryons de grenouille, ont obtenu le Prix Nobel, pour ces travaux, en 2001.

Ces chercheurs ont notamment montré que le cycle des cellules de grenouille est contrôlé par un facteur chimique, appelé en Anglais, Mitosis Promoting Factor, acronyme MPF (que l'on doit pouvoir traduire par facteur de déclenchement de la mitose), activé toutes les 30' environ, lorsque le niveau de cycline (une famille de plusieurs protéines) augmente dans la cellule au-delà d'un certain seuil. Une fois ce seuil atteint : la mitose est induite, la cycline est détruite et le MPF est désactivé, avant reprise du cycle.

Ce cycle endogène : augmentation de la cycline, formation du MPF entraînant la mitose, et enfin destruction de la cycline, avant reprise du cycle, a été modélisé avec succès par Goldbetter, en prenant en compte la cascade d'autorégulations négatives et positives, des différentes cyclines et enzymes, identifiées expérimentalement.

III-2-2 Les embryons de mammifères.

Une décennie plus tard c'est au déroulement du cycle de reproduction cellulaire des mammifères que s'intéressait Goldbetter.

Comme l'indique l'expérience, ce cycle, qui fait intervenir un très grand nombre de protéines et d'enzymes, en interaction, se divise en quatre phases successives, G1, S, G2 et M, contrôlées, couplées, et activées

séquentiellement, par de multiples régulations. Deux protéines jouent, par ailleurs, un rôle décisif dans les processus d'activation et d'inhibition cellulaire: le facteur de croissance E2F et le suppresseur de tumeur pRB.

La modélisation du cycle cellulaire proposée par Goldbeter en 2009 est la plus complète qui ait été élaboré à ce jour. Elle comprend 39 variables, décrivant les modules, correspondant aux quatre phases : G1, S, G2, M, centrés sur les différents complexes de protéines cyclines, activés et inhibés par le couple E2F et pRB.

Les résultats du calcul, confirment l'auto-organisation circadienne (le cycle se répète en effet toutes les 24h) de l'activation séquentielle et répétitive du cycle cellulaire, G1, S, G2 jusqu'à la mitose M. Ces calculs ont également permis à Goldbeter et a son équipe de mettre en relief plusieurs propriétés fondamentales de ce rythme, et notamment :

1-Que la mitose ne peut s'amorcer que si le facteur de croissance E2F atteint une valeur minimale, et

2-Qu'un équilibre, entre le facteur de transcription E2F, qui déclenche le cycle cellulaire, et le suppresseur de tumeur pRb, qui évite son emballement, est nécessaire. Sans cet équilibre le cycle se dérégule et la prolifération, incontrôlée des cellules, peut dégénérer sous forme de tumeur.

Ce constat théorique est très important. Il constitue l'un des indices majeurs, sur lesquels se fonde, aujourd'hui, le traitement de certains cancers par chronothérapie, traitement qui consiste à administrer un médicament, au moment où son efficacité est maximale et sa toxicité, entraînant des effets secondaires, moindres.

Cette thérapie est actuellement développée à l'Hôpital Paul-Brousse à Villejuif. Elle s'appuie sur les résultats de la modélisation que je viens d'évoquer, résultats qui mettent en évidence des modes de proliférations différents entre les cellules saines, dont la division est rythmée par l'horloge circadienne, et les cellules cancéreuses, qui s'affranchissent de ce rythme et prolifèrent de façon anarchique. Il s'ensuit que les cellules saines sont moins sensibles aux traitements à certains moments de la journée alors que la sensibilité des cellules cancéreuses reste, elle, constante.

Ce résultat a naturellement conduit à la détermination de plages de traitement optimales des patients en fonction des rythmes caractéristiques du système circadien. Aujourd'hui ces plages sont estimées à partir de la moyenne des fluctuations des taux de cortisol et de mélatonine, au cours du jour et de la nuit, mesurées sur plusieurs centaines d'individus. Mais pour accroître les performances de la chronothérapie, les médecins cherchent, maintenant, à l'adapter aux particularités de l'horloge biologique de chaque individu.

Après les rythmes de la fécondation et de la division cellulaire, c'est au rythme de l'organisme, à travers ce que l'on nomme l'horloge circadienne, que je vais m'intéresser dans cette dernière partie.

III-3- L'horloge circadienne : des rythmes du corps humain

C'est au terme des expériences d'isolement temporel de Siffre, en 1964, que la démonstration fût faite : le corps humain renferme une horloge biologique endogène de période proche de 24h, l'horloge circadienne. On sait aujourd'hui, que cette horloge, qui permet aux organismes d'adapter leur cycle d'activité et de repos, au caractère périodique de l'environnement terrestre et d'anticiper l'alternance jour-nuit, se rencontre chez tous les organismes eucaryotes, depuis les plantes jusqu' à l'homme, en passant par les insectes.

Ce sont d'ailleurs ces derniers, en l'occurrence la mouche drosophile, qui a servi de modèle pour tenter de répondre à la question fondamentale, qui n'a cessé de se poser depuis leur découverte, à savoir : quel est le mécanisme moléculaire qui préside à la naissance des rythmes circadiens

III-3-1- Chez la drosophile.

En 1990 trois américains, Hardin, Hall et Rosbash, identifient un rythme circadien, dans l'expression d'un gène, dit gène d'horloge, baptisé *per* (*per* pour *period*). Cette découverte va donner lieu à un premier modèle, qui permettra de rendre compte du rythme circadien cellulaire, associé aux oscillations auto-entretenuës de la protéine *PER* et de son ARN messager, mais ne permettra pas d'expliquer le rôle de la lumière sur ce rythme.

Pour compléter ce premier modèle, dont le mécanisme repose sur l'autorégulation négative, exercée par la protéine *PER* sur son propre gène, il faudra attendre 1996, et la découverte d'un autre gène d'horloge : le gène *tim*, (*tim* pour *timeless*) qui, lui, joue le rôle essentiel, dans le contrôle du rythme circadien, par la lumière, chez la drosophile.

Dans ce cas, la boucle de régulation fait intervenir : l'inhibition de la transcription des gènes *per* et *tim*, par le complexe des protéines *PER-TIM* mais surtout la dégradation de la protéine *TIM*, sous l'influence de lumière, ce qui a pour effet de synchroniser les oscillations circadiennes sur le rythme jour/nuit.

Les résultats de la modélisation, fondée sur cette régulation, confirment en tout point les observations expérimentales, à savoir : le synchronisme des oscillations circadiennes, de l'ensemble du matériel moléculaire impliqué dans le cycle, en fonction de la dégradation de la protéine *TIM* sous l'effet de la lumière. Il s'agit, notamment, des variations temporelles de l'ARNm du gène, de la protéine *PER*, et du complexe des

protéines PER-TIM en fonction des variations de la protéine TIM, au cours du cycle jour/nuit.

Les choses sont-elles si différentes lorsque l'on passe de la drosophile à l'homme ? C'est ce que nous allons voir maintenant en examinant quelques éléments de connaissances concernant le rythme circadien chez les mammifères.

III-3-2-Chez les mammifères.

C'est depuis les années 1970, que l'on sait que l'horloge circadienne chez les mammifères est d'origine intracellulaire, et que cette horloge est localisée dans le cerveau, plus précisément dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus. Comme le montre le détail des connexions entre l'œil et le cerveau, ces noyaux, qui comprennent plusieurs milliers de neurones, reçoivent l'information lumineuse, parvenant de la rétine, grâce à une connexion directe, connexion nommée connexion circadienne, et cette connexion est disjointe de la connexion visuelle.

Les données expérimentales accumulées au cours de la dernière décennie, du point de vue moléculaire et génétique, ont par ailleurs montré que le mécanisme mis en jeu, dans le rythme circadien des mammifères, est très proche de celui qui sous-tend les rythmes circadiens chez la drosophile, avec cependant deux différences essentielles :

-d'une part, outre le gène *per*, l'intervention des gènes *cry*, *clock* et *small*, comme facteurs d'influence de ce rythme, et,

-d'autre part, que c'est l'induction de l'expression du gène *per*, au lieu de *tim*, par la lumière, qui synchronise l'horloge circadienne sur le cycle lumière – obscurité. Dès lors, comme chez la drosophile, on rencontre, ici, un jeu similaire de réactions entrecroisées positives et négatives.

Le modèle mathématique, fondé sur ce schéma a permis à Goldbetter de retrouver, non seulement les conditions dans lesquelles des oscillations entretenues, d'une période proche de 24h, surviennent spontanément, mais aussi, comment ces rythmes peuvent se produire, de manière spontanée, dans des conditions d'obscurité constante, situation correspondant aux expériences réalisées par Siffre en 1964.

Ces modélisations ont aussi permis de comprendre l'influence que différentes perturbations peuvent entraîner sur le rythme circadien. C'est ainsi qu'a été identifié le rôle d'une mutation du gène *per*, sur ce que l'on nomme le syndrome familial d'avance ou de retard de phase du sommeil, c'est-à-dire de personnes dont la phase de sommeil est normale, entre 8 et 10h, mais qui s'endorment soit très tôt, soit très tard.

Bref, au regard des résultats que je viens d'évoquer, jusqu'en 1997, la communauté scientifique avait acquis la conviction que tous les rythmes

circadiens de l'organisme étaient pilotés par une unité centrale, en l'occurrence par les neurones des noyaux supra-chiasmatiques, dont le fonctionnement cyclique, du aux gènes d'horloges, *per*, *tim*, *clock* et *bmal*, s'exprime suivant un rythme circadien.

Cette image, d'un chef d'orchestre cérébral, va cependant devoir s'effacer en 1998, suite aux découvertes de chercheurs suisses qui mettent en évidence l'expression rythmique de plusieurs gènes, dont des gènes d'horloges, dans des cellules de tissus conjonctifs en culture. Après avoir été contesté pendant longtemps, ce résultat est désormais définitivement acquis, et la conception qui prévaut aujourd'hui, est que les cellules de la plupart des organes possèdent une horloge intrinsèque, même si leur synchronisation, soit par des voies nerveuses allant vers l'organe cible, soit par des hormones sécrétées par l'hypophyse sous contrôle de l'hypothalamus (cortisol, mélatonine), reste placée sous la dépendance de l'horloge centrale. La vision orchestrale des rythmes circadiens qui nous est proposée aujourd'hui, comprend dès lors : la stimulation des noyaux supra-chiasmatique, par l'alternance jour-nuit, l'action de ces noyaux sur la sécrétion de la mélatonine (qui définit la nuit biologique de l'organisme), les horloges périphériques des organes : cœur, foie, reins...., la synchronisation de ces organes par l'horloge centrale et enfin l'interaction des horloges périphériques, avec les paramètres de forçage que constituent les horaires de prise de nourriture et les horaires de travail.

Je terminerai ma communication en rappelant en guise de conclusion :

IV-CONCLUSION

Que si les notions d'oscillations de rythmes et de vibrations sont connues -depuis longtemps, ce n'est qu'après les années 70 que l'étude rigoureuse de ces phénomènes a réellement commencé.

Qu'en mettant en synergie des champs scientifiques issus de disciplines différentes, ces études ont largement contribué au développement d'une nouvelle physique : la Physique non-linéaire, dont l'objet, très varié, comprend : la mécanique, l'énergétique, les circuits électroniques la cinétique chimique, mais aussi, s'agissant des systèmes vivants : la biologie systémique actuellement en plein développement.

Que si les mécanismes qui sous-tendent la dynamique des rythmes demandent, chaque fois, à être mis au jour de manière expérimentale, la compréhension de cette dynamique ne peut réellement se faire que par le biais d'un recours à la modélisation mathématique, c'est-à-dire en décrivant, par des équations, les processus cinétiques et de transferts impliqués dans les phénomènes étudiés. Et enfin,

Que contrairement à ce que pourrait laisser penser mon exposé, principalement orienté vers les aspects académiques fondamentaux, les phénomènes oscillatoires sont impliqués dans une multitude d'applications pratiques.

ELEMENTS DE BIBLIOGRAPHIE

- BELOUSOV, B.P., « A periodic chemical reaction and its mechanism. » *Sb. Ref. Radiats. Med. Moscou Medgiz* 1959.
- ZHABOTINSKY, A.M., « Periodic process of the oxydation of malonic acid in solution. Study of the kinetics Belousov reaction. » *Biofizika* 1964.
- CHANCE, B. Schoener, B. ELSEASSER, S., « Control of the wave length of oscillation of the reduced pyridine nucleotide level in a cell free extract. » *Proc. Nat. Acad. Sciences, U.S.A.* 1964.
- PRIGOGINE, I., *Introduction à la T.P.I. Dunod Paris* 1968.
- PACAULT, A., DE KEPPER, P., HANUSSE, P., « Etude d'une réaction chimique périodique » *C.R.A.S. Paris*. 1975.
- GOLDBETTER, A., *La vie oscillatoire : au cœur des rythmes du vivant.* Odille Jacob Sciences 2010.
- La Recherche, Juin 2014 : « Horloges cellulaires. Comment elles contrôlent nos rythmes et notre santé. »
- GERARD, C., GOLDBETTER, A., « Temporal self-organisation of the cyclin/Cdk network driving the mammalian cell cycle. » *Proc. Nat. Acad. Sciences, U.S.A.* 2009 :
- DUPONT, G., Goldbetter, A., « Oscillations and waves of cytosolic calcium : Insights from theoretical model. » *BioEssays*. 1992.
- LELOUP, J.C., Goldbetter, A., « Modeling the circadian clock : From molecular mechanism to physiological disorders. » *BioEssays*. 2008.
- NURSE, P., « Cyclin dependent kinase and cell cyclic control. » *Nature*. 1992.
- HARDIN, D.E., HALL, J.C., ROSBASH, M., « Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels » *Chem.Biochem* 2002.

UNE EVOCATION POETIQUE

Par M. Yves LE PESTIPON

Quelques heures après l'exposé de Serge Bories, qui m'avait captivé, en raison de l'annonce de milliards d'horloges présentes dans notre chair, un désir de poème me prit. Je composais alors, presque chaque jour, et très vite,

un petit texte en douze vers de huit syllabes. Ces vers tournaient en moi, et résultaient toujours d'une exigence des choses. La poésie me semble une expérience active et rythmique du réel. Les horloges biologiques m'appelaient. Leur nombre, leur régularité et leur action secrète, mais vitale, me fascinaient. Surtout, elles me parurent nécessairement calées sur une perception ancienne du mouvement des astres. Elles proposent du temps fossile. Elles sont des mémoires et des paroles. Or, la poésie en vers, sensiblement, est une vieille horloge du jeune temps. Voilà un peu de mes résonnantes raisons.

Petit poème

Toute cellule a son horloge.
Le rythme peuple dans ma chair.
Le battement vital ne loge
Pas qu'en mon souffle seul... C'est clair !
Se tient en moi de ma planète
L'antique tournoiement. Soleil,
Tes vieux mouvements s'interprètent
De mes cheveux à mes orteils
Par signes chimiques dans l'ombre...
Je suis mémoire du ciel,
Armoire de siècles sans nombre...
Tel est, étrange, le réel.