

SCIENCE Les cycles éveil-sommeil passionnent les chercheurs depuis des années. Ueli Schibler, de l'Université de Genève, nous ouvre les portes d'un univers où chaque cellule compte.

Entre horloges et sablier, la subtile mécanique du corps humain

YANN HULMANN

Envisageons le corps humain comme une invraisemblable collection d'horloges, dix trillions de garde-temps intégrés aux cellules qui indiquent tous la même heure ou presque. Couplons maintenant cet ensemble à un sablier et nous obtenons une description schématique plutôt fidèle de la complexe mécanique des cycles éveil-sommeil. Soit le pourquoi du comment nous dormons ou non.

Biologiste et professeur à l'Université de Genève, Ueli Schibler est intarissable sur la subtile machinerie imagée ci-dessus. Avec son équipe au département de biologie moléculaire, le scientifique s'intéresse, entre autres, aux signaux «horaires» présents dans le sang. Des mécanismes biochimiques qui permettent aux différents organes de notre corps de fonctionner à peu près correctement.

En collaboration avec le Chuv et le London Research Institute, les chercheurs viennent de mettre au point une technique de criblage inédite. Celle-ci «devrait permettre d'identifier la plupart des facteurs modulant des gènes dans un contexte particulier», dicit Alan Gerber, premier auteur de l'article publié dans la revue «Cell». Un outil précieux. De quoi clarifier un peu plus le fonctionnement des cycles éveil-sommeil.

Une énigme à percer

«Pour commencer, deux éléments essentiels interviennent dans la régulation des alternances», détaille Ueli Schibler. «Les cycles circadiens et l'homéostat du sommeil.»

De manière schématique, le premier processus prend appui sur une horloge principale, située dans le cerveau, qui synchronise dix trillions d'autres horloges périphériques, chaque cellule ou presque disposant de sa propre toquante.

Quant au deuxième processus, Ueli Schibler le compare à un sablier. «Moins on dort, plus la pression du sommeil augmente et plus il y a de sable dans la chambre inférieure. Jusqu'au moment où il faut

retourner le sablier.» Un principe connu des chercheurs, qu'ils ne parviennent toutefois pas à expliquer précisément, note Ueli Schibler. «C'est peut-être une question de synapses, mais, pour être honnête, on ne sait pas. Le sommeil reste une énigme à bien des égards. Prenez des rats que l'on priverait de sommeil pendant dix jours. Ceux-ci mourront. Mais rien ne nous dit que c'est le manque de sommeil qui les aura tués. Le stress est une cause tout aussi probable.»

Afin de réguler les alternances éveil-sommeil, horloges et sablier sont couplés. Deux processus distincts, mais difficilement séparables.

Pour l'horloge principale, la lumière perçue par l'œil, plus exactement par des récepteurs photiques présents dans la rétine, est l'élément essentiel. Une fois captée, elle est transmise aux noyaux suprachiasmatiques (NSC), deux structures de la taille d'un grain de riz composées de 10 000 neurones chacune, soit autant d'horloges. Une multitude de garde-temps

reliés entre eux qui échangent. «Ils sont synchrones en permanence, contrairement aux horloges périphériques – du foie par exemple –, qui ne communiquent pas.»

Fonctionnant un peu comme un pacemaker, les NSC règlent les horloges périphériques qui, sans cette connexion, se désynchroniseraient en permanence. «On se trouverait alors dans un magasin de pendules où chaque cadran donnerait une heure différente», sourit Ueli Schibler. «On serait perdu.» Et le fonctionnement de nos organes serait, lui, des plus chaotiques.

Heureusement, «nos organes savent toujours l'heure qu'il est», explique le biologiste. Ce que les chercheurs aimeraient, dès lors, comprendre, c'est «comment les signaux biochimiques que les organes reçoivent par le sang sont perçus et traduits au niveau des cellules qui les composent».

Chronothérapies

Au fil des ans, les scientifiques ont observé que diverses hormones, telles que la cortisone, pilotée par le cerveau, jouaient un rôle dans la synchronisation des horloges périphériques. Mais ils ont aussi noté par la suite qu'un facteur comme l'alimentation était même plus important. En l'absence de signaux de l'horloge centrale, un organe comme le foie se synchroniserait ainsi parfaitement sur les cycles de repas, comme cela a pu être démontré

lors d'expérience sur la souris.

Aujourd'hui, grâce au travail et à la technique mise au point par Alan Gerber dans l'équipe d'Ueli Schibler, les chercheurs ont bon espoir de trouver de nouveaux éléments de compréhension des voies biochimiques de signalisation mettant à l'heure les horloges dans les organes périphériques. Ces connaissances pourraient être utiles pour l'élaboration de stratégies de chronothérapies, soit l'optimisation

du moment de la journée lors duquel un certain médicament a la meilleure efficacité et le moins d'effets secondaires. ●

Des observations en direct

Malgré la neige qui perturbe l'image, la forme blanche se déplace, se déforme, bien distincte dans l'obscurité. Sur l'écran de l'ordinateur portable, elle semble se mouvoir dans un vide indéfinissable. «*La souris court bel et bien*», assure Ueli Schibler, biologiste à l'Université de Genève. En exprimant un transgène de la luciole et en recevant de la luciférine (molécule responsable de la bioluminescence des lucioles) – via une mini-pompe implantée –, les cellules du foie du rongeur émettent des photons. Cette «lumière» captée par une caméra CCD, composée de milliers de diodes photosensibles, permet alors de visualiser l'organe de la souris de labo, sans devoir ouvrir le rongeur. «*Cette méthode réduit d'un facteur 100 le nombre de cobayes employés. Mais surtout, elle nous permet d'observer les cycles circadiens en direct dans l'animal vivant*», se félicite Ueli Schibler. Quant à la neige sur l'écran, le problème a d'ores

et déjà été résolu grâce à l'ingéniosité d'André Liani (mécanicien chef au département de biologie moléculaire) et les conseils précieux de deux physiciens de l'université, le professeur Jean-Pierre Wolf et le docteur Luigi Bonacina. «*Ils nous ont fabriqué une cage dotée de capteurs capables de fournir des résultats d'une grande qualité.*»

Plus besoin non plus de munir les souris de pompes pour faire parvenir la luciférine dans l'organisme. «*Nous pouvons aujourd'hui introduire le produit dans l'eau des souris. C'est toujours mieux de ne pas avoir à opérer, même de manière mineure, les animaux*», note Ueli Schibler. ●

LES PROMESSES D'UNE TECHNIQUE

La technique mise au point par l'Université de Genève et baptisée Star-Prom (Synthetic Tandem Repeat Promoter Screening) est un outil pionnier, explique l'Université de Genève. Que cela soit dans le cadre du développement d'un traitement médicamenteux ou de recherches, les applications de Star-Prom sont innombrables selon Ueli Schibler.