

Conclusions

par Daniel Laurent & Ladislav Robert

*Comité de Développement du Val-de-Marne, 58, avenue Pierre Brossolette, 94048 Créteil Cedex
et Laboratoire d'Ophtalmologie, Hôtel-Dieu, 1, place du Parvis Notre-Dame, 75181 Paris Cedex 04*

Reçu le 17 novembre 1999

Le temps est un paramètre omniprésent en biologie mais difficile à cerner et à définir. Le but plus restreint de cette séance du 15 septembre 1999 a été la confrontation des concepts et des expériences destinées à comprendre le « temps » dans quelques disciplines spécialisées de la Biologie.

Le premier exposé a été confié à un physicien de renom qui a beaucoup réfléchi sur ce problème et qui a bien voulu accepter de définir la « flèche physique du temps » pour des biologistes. Réversible dans la physique newtonienne, c'est la thermodynamique classique qui a assigné au temps une flèche, celle qui pointe vers l'augmentation de l'entropie. Définition discutable dans la thermodynamique des systèmes ouverts, selon Prigogine. C'est la « brisure de symétrie », en physique des particules qui a fini par lui assigner une flèche apparemment valable dans le microcosme des particules, complétant et renforçant ainsi la flèche du « macrocosme » de la thermodynamique. Faisant des allers et retours entre la physique et la philosophie, Etienne Klein fait parfaitement sentir la portée des acquis de la physique classique, de la relativité et de la physique quantique ainsi que l'insuffisance des notions dégagées par ces disciplines pour saisir dans son intégralité le « temps », et pour le confronter avec celui des poètes, écrivains et de l'homme de la rue. A la fois érudit et à la portée des biologistes, E. Klein a fait sentir l'importance des concepts physiques pour les sciences de la vie.

Le deuxième exposé, celui de Michel Morange, a porté sur un sujet de grande actualité en biologie moléculaire et génie génétique : comment le temps est-il inscrit dans le codage génétique des cellules et des organismes ? Un gène code une séquence de protéine ou d'acide nucléique, séquences apparemment intemporelles. Or, selon toute évidence, ces gènes s'expriment à des moments précis de la vie : au cours du développement embryonnaire, puis au cours de la maturation et du vieillissement. La nature de cette modulation de leur expression dans le temps reste encore énigmatique. Une solution, provisoire cependant, discutée par M. Morange est d'invoquer des signaux déclenchant la transcription de gènes ou de groupes de gènes (l'opéron de F. Jacob). Mais alors quel mécanisme assure le chronométrage d'émission des stimuli ? Des réponses satisfaisantes à

ces questions semblent provenir de l'étude de la régulation des cycles cellulaires. Un autre modèle développé par M. Morange concerne la régulation de l'expression des protéines de choc thermique. Véritable réaction SOS-SAMU de la cellule, déclenchée par des agressions variées, la transcription préférentielle de leur messagers par la cellule en détresse révèle une capacité de la cellule à accélérer ou ralentir des transcriptions selon l'urgence du moment. Le stress oxydatif joue un rôle important dans le vieillissement et fait appel aussi aux protéines du choc thermique. Ceci suggère l'importance de cette réaction de sauvetage et de la reconnaissance de ses limites de fonctionnement au cours du temps. C'est sans doute l'étude de l'évolution embryonnaire qui a le plus rapproché les biologistes du temps qui, le plus souvent, s'est trouvé exclu ou contourné des conceptualisations expérimentales. L'identification et le rôle des gènes homéotiques constituent sans doute un des meilleurs moyens de réintroduire le temps dans l'étude de l'évolution des organismes. Le dernier exemple abordé par M. Morange a concerné les gènes régulant les fonctions chronobiologiques, *Per*, *Clock*, et d'autres. Le décryptage de leur fonction nous rapproche de la compréhension de l'adaptation des cellules au temps cyclique. Reste à comprendre l'adaptation de la cellule et des organismes au temps qui s'écoule et rend illusoire les tentatives de substituer le temps cyclique – donc immobile des anciennes mythologies – au temps continu qui fuit et qui fait que l'on n'entre pas deux fois dans la même rivière comme le disait Héraclite, cité par Etienne Klein.

Le troisième exposé, celui de Ladislav Robert, a porté sur les mécanismes dont dispose la cellule pour coordonner ses activités métaboliques aux variations du temps dans le cadre des alternances cycliques – la division cellulaire et ses modifications au cours du vieillissement. Ce deuxième volet comprend la nécessité d'ajuster l'activité métabolique aux rythmes de la vie quotidienne – rythme nyctéméral entre autres, suivi, après des délais variables selon l'espèce animale, par le déclin de ces mécanismes au cours du vieillissement. L'étude des régulations métaboliques a révélé l'existence de rythmes, d'oscillations, entretenus par des rétroactions qu'exercent certains métabolites sur des enzymes-clefs, allostériques comme la phosphofructokinase. La quasi-totalité des phé-

nomènes métaboliques de la cellule sont discontinus, oscillants. Il en est de même de certaines interactions entre cellules comme le montre l'exemple de *Dyctostelium discoideum*, un myomycète capable de produire des associations multicellulaires, s'engager dans un processus morphogénétique, phénomène étudié en particulier par l'école bruxelloise, Brachet et Goldbeter. Ces agrégations cellulaires se font aussi d'une façon rythmique, grâce à l'oscillation d'un récepteur, celui de l'AMPc, inducteur de ce phénomène morphogénétique, entre l'état phosphorylé et déphosphorylé.

On retrouve les oscillations épigénétiques au cours de l'étude du métabolisme énergétique d'une amibe, *Acanthamoeba castellanii*, étudié par D. Lloyd et S. W. Edwards à Cardiff, pays de Galles. Ils ont montré le couplage nécessaire entre réactions métaboliques rapides, produisant l'ATP, et processus biosynthétiques lents, utilisation de l'ATP. Au niveau des organismes pluricellulaires, il fallait ensuite mentionner les oscillations entretenues par des réseaux cellulaires dont émanent les signaux induisant les phénomènes vitaux essentiels : contractions rythmiques du myocarde et celles de la cage thoracique dans la respiration. Battements cardiaques et respiration, fonctions élémentaires de la vie, sont entretenus par des oscillations rythmiques de réseaux cellulaires obéissant, au moins dans le cas du myocarde, aux lois du chaos déterministe. Le déclin de ces fonctions au cours du vieillissement et des pathologies associées peut être en grande partie ramené à la perte ou au découplage de récepteurs. D'indispensables et utiles, certains récepteurs peuvent devenir nuisibles par l'amplification du relargage d'enzymes lytiques et de radicaux libres.

Restait à envisager la nature temporelle de la fonction la plus humaine, celle de la conscience. Madame Viviane Pouthas a relaté des expériences remarquables de son groupe, à la Salpêtrière, engagé dans l'étude de la nature et du déclin de la temporalité de la conscience au cours du vieillissement. Ses expériences font appel à une batterie de tests psychologiques, neuropsychologiques et d'imagerie cérébrale pour cerner le mode de fonctionnement des horloges de la conscience : base de temps, compteur et mémoire ainsi que leur évolution avec l'âge. Les conclusions de ces études pluridisciplinaires révèlent la pluralité des horloges internes qui rythment notre concept de temps sur des modalités subjectives. Dépourvu d'organe de sens pour le temps, l'Homme développe dès sa naissance un « sens du temps » indispensable pour s'adapter aux rythmes de la vie, prise de nourriture, sommeil et plus tard, jeux, interactions sociales, conversations, exigeant tous un « sens du temps » développé. Parmi les mécanismes neuronaux présumés fonctionner comme « donneur de temps » (timer), le système dopaminergique est le plus souvent cité. Les agonistes et antagonistes des récepteurs dopaminergiques sont en effet capables de modifier l'appréciation du temps subjectif. Il apparaît ainsi que ce « timer » de la conscience se ralentit au cours du vieillissement mais reste néanmoins « malléable », adaptable.

Sans avoir épuisé ce thème passionnant, abordé par les plus grands philosophes et ayant inspiré de nombreux écrivains de talent, ces exposés ont au moins le mérite d'attirer l'attention des biologistes sur l'importance de ce paramètre et de le réintroduire systématiquement dans leurs travaux et réflexions.