

## Polymorphisme moléculaire et comportement

Des micro-organismes aux vertébrés, un grand nombre de processus biochimiques, physiologiques et comportementaux présentent un rythme circadien. Les horloges « endogènes » sous-jacentes correspondent probablement à un réseau de régulations transcriptionnelles imbriquées dans les boucles de régulation des gènes qui déterminent la réalisation des caractères périodiques. Chez *D. melanogaster*, les gènes *period* (*per*) et *timeless* (*tim*) contrôlent l'horloge circadienne qui rythme l'éclosion des adultes et leur activité locomotrice [1]. Les protéines PER et TIM exercent un rétrocontrôle négatif sur la transcription de leur propre gène et forment un complexe hétérodimérique dont la quantité oscille au cours du cycle de cette horloge biologique. Ainsi, sur un cycle de 24 heures pour lequel le temps 0 correspond au passage nuit-jour, la protéine PER est essentiellement associée à la protéine TIM pendant la période 10-12 h et reste sous forme monomérique pendant la période 0-4 h ; les formes mono- et dimériques co-existent pendant les deux autres périodes (4-11 h et 12-24 h). Récemment, l'orthologue mammifère du gène *per* a été cloné chez la souris et chez l'homme, démontrant la grande conservation des bases génétiques du contrôle des rythmes circadiens [2]. Le gène *per* présente une région codant pour des répétitions d'un dimère thréonine-glycine ; la conservation transpécifique de cette région suggère fortement qu'elle joue un rôle fonctionnel important dans le contrôle du rythme circadien. Chez *D. melanogaster*, le gène *per* est polymorphe pour le nombre de répétitions Thr-Gly, les allèles codant pour 14, 17, 20 et 23 répétitions de dipéptides. Les deux allèles majoritaires (Thr-Gly)17 et (Thr-Gly)20 présentent en Europe et en Afrique du Nord une variation de fréquence fortement corrélée à la latitude, l'allèle (Thr-Gly)17 étant plus fréquent dans les régions

méditerranéennes et l'allèle (Thr-Gly)20 dans le nord de l'Europe [3]. Si une sélection agissant sur la région répétée de la protéine est responsable de ce gradient de fréquences, autrement dit s'il s'agit d'un gradient adaptatif, le rôle de la température comme facteur sélectif devait être testé. Sawyer *et al.* [4] montrent que la capacité des mouches de maintenir un cycle circadien à 18 °C ou 29 °C est corrélée au nombre de répétitions (Thr-Gly). Le rythme d'activité locomotrice des mâles de 37 lignées dont le gène *per* provient de huit localités européennes ou nord-africaines a été examiné aux températures de 18 °C et 29 °C. L'effet des contextes génétiques différents dans lesquels se trouvent les allèles du gène *per* a été minimisé par l'utilisation de la méthode des chromosomes X attachés (le gène *per* est situé sur le chromosome X). Les auteurs étudient la réponse à la température des allèles présentant un nombre de répétitions (Thr-Gly) différent de 20. L'effet température est nul sur les variants alléliques (Thr-Gly)20, tandis que pour les allèles avec un nombre plus élevé ou plus faible de répétitions, la longueur du rythme circadien d'activité locomotrice est augmentée ou diminuée selon la température. Les auteurs montrent une relation linéaire entre le nombre de répétitions Thr-Gly que présentent les produits des différents allèles du gène *per* et la capacité des mouches de compenser l'effet de la température sur le rythme de l'activité locomotrice. Les changements du rythme locomoteur associés à la variation du nombre de répétitions sont cependant très faibles en raison de la variation, elle-même faible, du nombre de répétitions entre les allèles présents dans les populations naturelles. Les auteurs ont donc testé directement l'effet des répétitions en construisant, à partir d'un gène *per* codant pour 20 répétitions, des transgènes codant pour 0, 1 ou 17 répétitions. Les lignées portant les trans-

gènes (Thr-Gly)0, (Thr-Gly)1 ou (Thr-Gly)17 présentent un allongement significatif du cycle circadien à 29 °C tandis que les lignées (Thr-Gly)20 ont une activité locomotrice indépendante de la température. En outre, les résultats obtenus avec les lignées transgéniques éliminent l'objection attribuant l'effet observé sur l'activité locomotrice à un déséquilibre de liaison entre les différents allèles du gène *per* et les allèles d'un autre gène.

La co-existence de plusieurs allèles du gène *per* dans les populations naturelles de *D. melanogaster* et l'inversion des fréquences alléliques entre le nord et le sud sont probablement le résultat d'un polymorphisme équilibré par le jeu de la sélection. Ainsi, une différence moléculaire du gène *per* rend compte de la différenciation géographique d'un caractère comportemental. Cependant, la valeur des coefficients sélectifs associés à ce type de polymorphisme est inaccessible à l'expérimentateur. En effet, pour s'opposer efficacement à la dérive génétique, des coefficients de sélection de l'ordre de  $1/Ne$  sont suffisants ( $Ne$  étant l'effectif efficace de la population, environ  $10^5$  pour *D. melanogaster*). Il est donc exceptionnel de pouvoir mettre en évidence qu'une variation naturelle d'un caractère du comportement tel que l'activité locomotrice est directement associée à une différence allélique à un locus unique.

D.A.

1. Couderc J. Mécanismes moléculaires du fonctionnement et de la remise à l'heure de l'horloge biologique. *Med Sci* 1996 ; 12 : 798-801.
2. Tei H, Okamura H, Shigeyoshi Y, Fukuhara C, Ozawa R, Hirose M, Sakaki Y. Circadian oscillations of a mammalian homologue of the *Drosophila period* gene. *Nature* 1997 ; 389 : 512-6.
3. Costa R, Peixoto AA, Barbuiani G, Kyriacou CP. A latitudinal cline in a *Drosophila* clock gene. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1992 ; 258 : 43-9.
4. Sawyer LA, Hennessy JM, Peixoto AA, Rosato E, Parkinson H, Costa R, Kyriacou CP. Natural variation in a *Drosophila* clock gene and temperature compensation. *Science* 1997 ; 278 : 2117-20.