

25

PHYSIOLOGIE MOLÉCULAIRE ET INTÉGRATIVE

Président de la section
Marcel CREST

Membres de la section
Étienne AUDINAT
Christian COGNARD
Frédérique COHEN-ADAD
Anh Tuan DINH-XUAN
Didier DIVOUX
Nathalie GUÉRINEAU
Étienne JACOTOT
Philippe JOURDON
Lydia KERKERIAN-LE GOFF
Alain LACAMPAGNE
Pierre PACAUD
Luc PÉNICAUD
Lucien PRADAYROL
Bruno QUERAT
Jacques RAMI
Jean-Louis SAUMET
Fabien TELL
Danièle TRITSCH
Renée VENTURA-CLAPIER

Ce rapport est une actualisation du rapport réalisé en 2004.

RÉSUMÉ

La physiologie cherche à comprendre les mécanismes assurant la cohérence des fonctions animales. La caractéristique majeure des recherches menées par les laboratoires et les chercheurs rattachés à la Section 25 est d'intégrer l'analyse des fonctionnements cellulaires ou subcellulaires pour comprendre les fonctions et leurs adaptations. Toutes les fonctions de l'organisme animal sont prises en considération (nutrition, métabolisme, système nerveux périphérique et central, système neuroendocrinien, fonctions musculo-squelettiques, fonction cardiovasculaire, systèmes épithéliaux), avec leurs régulations, leurs interactions, leur contribution à l'adaptation de l'organisme à son milieu, et leurs dysfonctionnements. Structurée par l'approche réductionniste, la physiologie développe souvent des modèles simplifiés afin de séparer les systèmes étudiés en sous-systèmes plus facilement analysables. Mais cela se fait en sachant qu'il reste à tester la vraisemblance de la gamme des possibles mis en évidence dans ces conditions simplifiées dans le contexte d'un organisme vivant et agissant dans son écosystème. C'est

pourquoi la physiologie accorde une telle importance aux approches *in vivo*. Pour chacune de ces approches, les nouveaux outils issus de la biologie moléculaire et du post-génome fournissent des moyens d'intervention de plus en plus sélectifs tant dans le choix de la cible que dans la fixation de la durée de l'intervention. La combinaison des approches de la génomique, de la physiologie comparée, de la physiologie cellulaire et *in vivo* permet au physiologiste de proposer une analyse fine des fonctions et des régulations dans des contextes adaptatifs.

À la fragmentation des études par organes ou par tissu qui structure habituellement les différentes sous-disciplines de la physiologie succède maintenant une véritable physiologie intégrée, étayée par les théories de la communication cellulaire. Sa capacité d'intégration et sa nature pluridisciplinaire rendent la physiologie apte à contribuer à la résolution des grandes lois fondamentales du vivant (énergétique, communication, adaptation à son environnement) et pour l'homme, la résolution des problèmes de santé. C'est à ce titre que la physiologie est appelée à jouer un rôle majeur dans les études sur les relations nutrition et santé, les relations activité physique et santé, le vieillissement et les spécificités liées au sexe.

La Physiologie est une discipline dynamique ouverte aux autres champs disciplinaires. Dans le cadre de ses missions et de façon très active la communauté des physiologistes a développé de nombreuses sociétés thématiques comme la Société de Physiologie, la Société des Neurosciences, la Société de Neuroendocrinologie, celles du Groupement sur la Recherche Cardiovasculaire, la Société Française de Nutrition (SFN). Les Physiologistes sont moteurs dans l'ouverture aux autres champs disciplinaires par le développement de réseaux pluridisciplinaires largement représentés au CNRS dans les GDR comme le GDR2823 sur les Facteurs d'échange des protéines G, le GDR2904 sur le traitement du signal appliqué aux

réseaux neuronaux. Nous préconisons une plus forte implication de la physiologie dans les actions interdisciplinaires du CNRS.

INTRODUCTION

La vie d'un être vivant nécessite l'**intégration** de nombreux mécanismes cellulaires en fonctions qui assurent sa survie, sa croissance, sa reproduction et son adaptation aux contraintes du milieu. Ces **régulations** sont indispensables au respect des constantes internes. Elles reposent sur des mécanismes de compensation des écarts, capables de gérer tant l'excès que l'insuffisance. La physiologie est par essence la science qui s'intéresse à la mise en place des fonctions d'un organisme et à leur adaptation au milieu. Au-delà des aspects moléculaires, cellulaires, tissulaires et organiques qui sous-tendent le fonctionnement de l'être vivant dans son milieu, la physiologie cherche à comprendre les mécanismes assurant l'intégration et la cohérence de l'ensemble. Au cours des dernières années, cette discipline a connu un renouvellement profond sur le versant technologique et méthodologique, grâce aux apports de la biologie moléculaire, de la génétique et de l'imagerie.

Cette volonté de dépasser l'analyse du fonctionnement cellulaire ou subcellulaire pour s'attacher à l'intégration des fonctions et à leur régulation est la caractéristique majeure des recherches menées par les laboratoires et les chercheurs rattachés à la section 25. L'impact et le dynamisme de ces recherches sont attestés par le nombre croissant de publications dans des revues de très bon à excellent niveau, ainsi que la qualité des candidats au recrutement. La démarche essentielle est de toujours considérer la signification d'un mécanisme ou d'une régulation en relation avec l'intégrité de l'organisme et son interaction avec le milieu. **Toutes les fonctions de l'organisme animal sont prises en considération** (nutrition,

métabolisme, système nerveux périphérique et central, système neuroendocrinien, fonctions musculo-squelettiques, fonction cardiovasculaire, systèmes épithéliaux), avec leurs interactions et leur contribution à l'adaptation de l'organisme à son milieu. De plus en plus les chercheurs de la Section y associent la recherche des mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent les maladies.

1 – LES DÉMARCHES, LES OUTILS ET LES MODÈLES

1.1 LES DÉMARCHES

La démarche physiologique est bidirectionnelle. Dans une démarche descendante, elle va de la fonction jusqu'à l'étage tissulaire puis cellulaire voire moléculaire. Les développements de la génétique et surtout du décryptage systématique du génome des organismes animaux ont permis **l'émergence d'une démarche physiologique ascendante, c'est-à-dire allant du gène ou plus exactement du ou des produits du gène à la fonction**. Sachant que sur les 28 000 à 30 000 gènes identifiés dans le génome humain, beaucoup d'entre eux ont des fonctions encore inconnues, l'ampleur de la tâche est facile à mesurer.

La physiologie bénéficie pleinement des progrès dans le décryptage du génome et dans la caractérisation moléculaire de chacune des protéines qui constituent l'expression de ce génome. Elle a déjà révélé les limites du raisonnement linéaire : un gène, une protéine, une fonction. Un gène peut souvent coder pour plusieurs protéines différentes, ne serait-ce que par le jeu de l'épissage alternatif. Une même protéine peut avoir plusieurs fonctions extrêmement différentes, au sein même d'un type cellulaire donné ou selon le tissu. De plus, plusieurs protéines différentes peuvent jouer le même rôle ou remplir la même fonction. Enfin une fonction biologique n'est jamais

remplie par une protéine isolée, mais par des ensembles macromoléculaires impliquant souvent des structures lipidiques et des complexes protéiques, le tout organisé en structures tridimensionnelles, par des ensembles cellulaires hiérarchisés au sein d'un organe, par des interactions entre plusieurs organes, voire par des organismes en interaction entre eux et avec leur environnement. Le phénotypage des animaux transgéniques et, avant lui, l'étude des mutants génétiques, en fournissent de nombreux exemples. Si l'établissement de ces chimères a quelquefois permis de répondre clairement à la question posée au départ, il a souvent révélé de nouvelles fonctions pour certaines protéines, de nouveaux partenaires d'une fonction déterminée, et de nouvelles fonctions ou interactions entre fonctions. Cette organisation architecturale et ces interactions définissent ce que l'on appelle la **biocomplexité**, pour désigner le fait qu'un ensemble fonctionnel ne peut se réduire à la somme des parties qui le composent.

La spécificité de l'approche physiologique est de prendre en compte cette complexité afin de fournir les outils conceptuels indispensables à l'avancée des connaissances sur les fonctions du vivant. Dans le contexte de ce qui précède, la physiologie peut être définie comme la composante de la biologie qui étudie les mécanismes mis en jeu dans une fonction donnée, leur dynamique, leur régulation et leur adaptation aux contraintes internes et externes.

Une même démarche s'applique aux différents niveaux d'intégration, qu'il s'agisse des fonctions subcellulaires sous-tendues par des complexes membranaires ou intra-cytoplasmiques, des interactions cellulaires au sein d'un organe entier, des relations entre différentes fonctions organiques au sein d'un même organisme ou de la physiologie des organismes vivants dans leur environnement. Les partenaires, les effecteurs et les régulateurs de ces structures complexes sont encore loin d'avoir été identifiés.

1.2 LES OUTILS ET MODÈLES

Qu'il s'agisse de physiologie directe ou de physiologie inverse, l'étude des fonctions fait appel à des approches expérimentales – qualifiées parfois d'explorations fonctionnelles – à tous les niveaux d'organisation du vivant. Dans ce contexte, les concepts, les outils et les savoir-faire en exploration fonctionnelle deviennent de plus en plus recherchés par les autres disciplines de la biologie. **Si les physiologistes ont su assimiler les principaux concepts et méthodes de la biologie moléculaire et de la génétique, l'inverse n'est pas vrai. Il est rare que nos collègues généticiens ou biologistes cellulaires possèdent une connaissance intégrée des fonctions et de leurs adaptations. Cela place les chercheurs de la section 25 en situation idéale pour relever les défis de la biologie post-génomique. Cet aspect n'est pas suffisamment pris en compte dans la définition des actions incitatives. Nous souhaitons par exemple que cette expertise de la Section soit prise en compte dans la structuration des plateformes d'exploration fonctionnelle au niveau national et des commissions interdisciplinaires.**

Comme pour l'ensemble des sciences expérimentales, les connaissances en physiologie s'élaborent à partir de modèles et d'outils. Structurée par l'approche réductionniste, la physiologie a développé des modèles simplifiés permettant de séparer les systèmes étudiés en sous-systèmes plus facilement analysables. Si l'énorme accumulation des connaissances souligne l'efficacité d'une telle approche, elle ne saurait obérer le nécessaire regard critique qui doit être porté sur les résultats issus de telles approches. En effet, celles-ci déclinent autant de possibles dont il reste à tester la vraisemblance dans le contexte d'un organisme vivant et agissant dans son écosystème. Pour cela, et à côté des modèles cellulaires, la place de modèles plus intégrés doit être confortée, au travers du recours aux approches *in vivo*.

En ce qui concerne l'approche méthodologique, la physiologie a su depuis longtemps

forger ses propres outils, spécifiques de chaque niveau d'étude et/ou de chaque fonction. Elle a intégré et adapté les outils fournis par les autres disciplines telles que l'informatique, l'optique, la statistique, les mathématiques, la physique et bien sûr la chimie. Cependant, si les techniques importées d'autres secteurs disciplinaires ont permis de faire progresser les connaissances, elles ont aussi eu tendance à structurer les interprétations dans un sens souvent mécaniste, au mépris de la biocomplexité déjà évoquée.

Afin de déterminer, pour l'accomplissement d'une fonction donnée, les partenaires impliqués, leur organisation, leurs caractéristiques fonctionnelles et la dynamique de leurs interactions, la physiologie a volontiers recours à l'étude des conséquences de perturbations spontanées (la pathologie) ou volontaires dans le système biologique considéré. La liste des perturbateurs possibles va des modifications contrôlées de l'environnement à l'administration d'agents pharmacologiques. Les nouveaux outils issus de la biologie moléculaire et du post-génome fournissent des moyens d'intervention beaucoup plus sélectifs tant dans le choix de la cible que dans la fixation de la durée de la perturbation.

En ce qui concerne les espèces étudiées, la souris représente sans nul doute le modèle de choix, eu égard à l'importance des outils génétiques disponibles dans cette espèce. Contrairement à une croyance bien ancrée, ce n'est cependant pas la seule espèce qui permette le passage de la génomique fonctionnelle à la physiologie. La surexpression de gènes ou leur délétion sont appelées à devenir de plus en plus abordables sur d'autres espèces, ce qui devrait permettre aux physiologistes de ne pas avoir à abandonner leur espèce favorite pour l'étude d'une fonction donnée (le rat par exemple pour l'étude du fonctionnement cérébral ou des fonctions cardio-vasculaires, le mouton pour l'étude de la rythmicité saisonnière des fonctions de reproduction, etc.). Le séquençage de plus en plus rapide du génome de plusieurs espèces animales (*Xenopus tropicalis*, Poisson zèbre, Poulet) ouvre des possibilités impor-

tantes pour des analyses comparées des fonctions régulatrices et des interactions entre voies de signalisation et régulations transcriptionnelles. Le va-et-vient entre différents génomes, couplé avec des études fonctionnelles par transgénése chez des animaux modèles est appelé à devenir de plus en plus fructueux.

La physiologie classique se décline entre les grandes fonctions d'intérêt, et les interactions entre fonctions qui font l'objet de la physiologie des régulations. Cette ancienne séparation disciplinaire nous semble dépassée. À la fragmentation succède donc l'intégration, laquelle impose la fusion des sous disciplines de la physiologie, indispensable pour comprendre la complémentarité des régulations locales et les interdépendances entre fonctions. La possibilité qui nous est maintenant offerte de replacer les travaux récents sur les différentes fonctions dans le cadre général des théories de la communication cellulaire permet de nouvelles avancées dans l'étude des interactions entre grandes fonctions.

2 – LES RÉSULTATS MARQUANTS DE CES DERNIÈRES ANNÉES

Ces résultats montrent les points forts de la Section sans considération de la physiologie des organes :

- physiologie évolutive, mise en place d'une fonction ;
- énergétique, métabolisme, nutrition ;
- les rythmes biologiques ;
- traitement et intégration des informations nerveuses ;
- les fonctions des canaux ioniques ;
- adaptation aux contraintes mécaniques.

2.1 PHYSIOLOGIE ÉVOLUTIVE, MISE EN PLACE D'UNE FONCTION

La physiologie est née comparée. Ses débuts ont reposé sur l'utilisation de nombreux modèles animaux adaptés aux questions physiologiques posées (le calmar ou l'aplysie et la transmission de l'influx nerveux, le chat et le cortex visuel, le chien et le réflexe conditionnel ou le canard et l'influence de la lumière sur la reproduction...). Les grandes fonctions physiologiques et un très grand nombre des acteurs de ces fonctions ont ainsi été découverts en exploitant la diversité dans l'unité du vivant. Le développement de la biologie moléculaire a entraîné une modification de l'approche physiologique qui s'est tournée vers la compréhension des mécanismes fins de régulation des gènes impliqués enfin accessibles. Le décryptage de ces mécanismes nécessitait la mise au point de nombreux outils moléculaires. Par conséquent, faute de pouvoir développer ces multiples outils chez autant d'espèces, le nombre de modèles animaux exploités en physiologie s'est petit à petit réduit. De nouveaux modèles sont cependant apparus ces dernières années, choisis en partie pour leur position phylogénétique dans l'arbre du vivant, même si des considérations comme la taille réduite du génome ont été déterminantes (Caenorhabditis, Ciona ou Tetraodon). Le séquençage du génome de ces animaux rend ainsi plus aisée la constitution des outils appropriés et permet de reconsidérer l'approche comparative et évolutive de la physiologie.

L'analyse comparée des génomes a permis de mettre en évidence des caractéristiques inattendues dans les mécanismes de régulation des gènes qui peuvent profiter à de nombreuses disciplines des sciences du vivant dont la physiologie. Il est apparu en effet que la complexité du fonctionnement du vivant reposait non pas sur le nombre de gènes constitutifs

du génome mais sur la complexité des systèmes de régulations (promoteurs alternatifs avec leurs propres éléments régulateurs, épissages alternatifs générant des produits de gènes variant d'un tissu à l'autre ou avec l'état physiologique). Par ailleurs, l'analyse comparée des génomes a montré que les séquences les mieux conservées entre espèces distantes sur le plan phylogénétique étaient non pas les séquences codantes mais des clusters de sites de fixation de facteurs de régulation transcriptionnelle. Ceci a permis de développer de nouveaux et performants outils d'identification de régions régulatrices, sur la base d'analyses comparées à l'aide de modèles dont la distance phylogénétique est choisie d'autant plus grande que les modalités de la régulation concernée sont conservées. Ces approches ont également permis de constater que de nombreux gènes co-régulés étaient organisés en clusters linéaires sur un chromosome ou rassemblés au sein de la chromatine, autour d'éléments de régulation communs. Ceci devrait permettre d'identifier des partenaires potentiels dans des régulations physiologiques.

En plus de ces aspects mécanistiques, la comparaison des fonctions de régulation et des acteurs mis en jeu entre groupes taxonomiques plus ou moins distants permet d'aborder l'analyse physiologique de façon différente. Les grandes fonctions physiologiques sont apparues au cours de l'évolution des groupes taxonomiques, ont été conservées ou non et se sont complexifiées en fonction des contraintes environnementales ou intrinsèques. Prenons l'exemple, du contrôle hypothalamique de la fonction thyroïdienne (stimulation du métabolisme cellulaire et du développement tardif). Dans tous les groupes de vertébrés à l'exception des mammifères, celui-ci est assuré par le CRF, facteur stimulant l'axe corticotrope, l'axe du stress. Chez les mammifères, ce contrôle est exercé principalement par un autre facteur hypothalamique, peu spécifique ailleurs, la TRH. Pourquoi la TRH a-t-elle pris le relais du CRF exclusivement chez les mammifères mériterait d'être exploré. Cette caractéristique

permet cependant d'analyser les interactions entre l'axe du stress et l'axe thyroïdienne des mammifères sous un autre angle.

Ainsi, le contexte est devenu favorable au redéploiement de la physiologie comparative et évolutive. Le CNRS est, en France, le seul organisme de recherche où il est pleinement légitime d'afficher cette discipline dans ses missions. Il s'agit avant tout d'ouvrir l'éventail des retombées de la physiologie et contribuer à mieux comprendre le vivant dans son ensemble et sa diversité.

2.2 ÉNERGÉTIQUE, MÉTABOLISME, NUTRITION

Une des grandes lois biologiques fondamentales concerne l'homéostasie énergétique, elle s'applique à tous les êtres vivants végétaux et animaux. Elle s'appuie sur une des grandes fonctions qu'est la Nutrition qui désigne l'ensemble des phénomènes qui apportent des nutriments aux cellules. Elle englobe donc toutes les fonctions physiologiques nécessaires à l'utilisation (métabolisation) des nutriments pour la croissance, l'entretien, le fonctionnement de l'organisme, ainsi que pour produire chaleur et énergie.

La compétence dans le domaine de l'étude du métabolisme et de sa régulation requiert une pratique solide et une véritable expertise qui repose sur d'excellentes connaissances en biochimie des voies métaboliques des divers tissus et types cellulaires, une pratique des techniques analytiques. Depuis plusieurs années les équipes impliquées s'attachent à identifier les liens entre les métabolismes des divers tissus et types cellulaires. Ces études outre l'aspect biochimique impliquent fortement les personnes dont le champ d'expertise est la signalisation inter et intracellulaire. Des avancées importantes ont été réalisées par des laboratoires relevant de la section dans des tissus aussi divers que le muscle squelettique, le cœur, le rein, le foie, le pancréas, l'intestin et les tissus adipeux.

Métabolisme et nutrition sont étroitement liés à l'énergétique et à l'organelle impliqués de manière majoritaire, la mitochondrie qui est un sujet majeur pour de nombreux laboratoires et chercheurs, travaillant sur des modèles tels que levure, plantes, animaux. L'énergétique a une forte dimension de physiologie et de biologie intégrative c'est, en effet, la science qui explique les flux d'énergie pour les organismes et les cellules. La vie est liée à la capacité de synthétiser de l'ATP en réponse à des situations diverses : nutriments, température, P_{O2}, exercice physique, lumière etc. Plusieurs équipes de la section s'intéressent à ces problématiques, en particulier en ce qui concerne les mécanismes impliqués dans la production de chaleur, le rôle des protéines découplantes. Une autre avancée importante concerne le rôle du stress oxydant et des molécules telles que les radicaux libres à la fois comme signal biologique mais aussi au vu de leurs effets délétères dans les pathologies nutritionnelles (pancréas, rein, foie). Enfin, plus récemment des liens étroits sont apparus entre activités mitochondriales et métabolisme des cellules immunes.

La pathologie nutritionnelle majeure observée dans les pays comme la France est l'obésité qui, dans la plupart des cas, est à l'origine des autres pathologies comme le diabète, les dyslipidémies, l'athérosclérose. Le rapport entre inflammation et pathologies nutritionnelles est un concept qui a émergé au cours des dernières années, concept dont certaines équipes de la section ont été à l'origine.

La compréhension croissante des mécanismes de la communication cellulaire et inter organes permet maintenant d'aller au-delà des débats des spécialistes, pour aborder les règles communes. Les mêmes facteurs de la communication intercellulaire et intracellulaire sont retrouvés dans différents organes, dans lesquels ils partagent les mêmes effecteurs moléculaires. On sait maintenant par exemple que les cytokines décrites à l'origine au sein du système immunitaire sont également présentes dans le cerveau où elles servent à la fois de facteurs de plasticité et de signaux de réorganisation des fonctions cérébrales au cours du

processus infectieux. Elles le sont aussi dans les tissus adipeux dans lesquels elles interviennent à la fois sur les voies métaboliques (lipolyse-lipogénèse) mais aussi sur le devenir de la cellule (prolifération, différenciation, apoptose). Là encore la mitochondrie, cible de ces cytokines joue un rôle crucial.

Le contrôle nerveux et systémique du métabolisme représente un sujet capital qui est par essence un sujet intégré car il associe la neurophysiologie, la neuroendocrinologie et la neurobiologie de la prise alimentaire, la microanatomie hypothalamique fonctionnelle, et la contribution de signaux périphériques essentiels tels les métabolites (glucose, acides gras, protéines), mais également des hormones (leptine et autres cytokines adipocytaire, GLP-1 et ghréline intestinale, insuline pancréatique) donc l'endocrinologie et le métabolisme. Les métiers concernés sont neurophysio/neurobio, comportement animal, pharmacologie, endocrinologie, biologie moléculaire, génétique, biologie cellulaire. Il s'agit d'un vrai sujet de biologie et physiologie qui est en passe d'aboutir à la description des circuits neuronaux précis impliqués, la nature des signaux, les récepteurs et les voies de signalisation. Les modèles animaux mais également les patients sont évidemment utiles, soit pour valider les résultats obtenus soit pour identifier les facteurs impliqués (c'est l'utilisation des souris ob/ob qui a permis l'identification de la leptine dont l'absence (ou la mutation du récepteur) s'est révélée expliquer certains cas d'obésité humaine. La découverte d'un dialogue neuro-hormonal entre les réseaux neuronaux de différentes régions cérébrales (hypothalamus, tronc cérébral) et différents tissus périphériques (tissus adipeux, intestin, plus récemment foie, systèmes immunitaires) a constitué une révolution importante dans les mécanismes mis en jeu dans la régulation du poids de l'individu. Les avancées majeures dans le domaine de la nutrition et de la physiologie métabolique sont l'identification de nouvelles hormones et de nouveaux récepteurs contrôlant la prise alimentaire et le poids corporel. Une partie des approches est également faite en utilisant des modèles plus simples (nématode, drosophile, poisson zèbre) par exemple. Les physiologistes

du domaine ont eux-mêmes cloné les gènes d'intérêts et développé des systèmes d'expression dans des cellules ou des souris transgéniques pour initier des approches fonctionnelles et pharmacologiques.

2.3 LES RYTHMES BIOLOGIQUES

Les rythmes biologiques constituent des réponses adaptatives à la périodicité des facteurs environnementaux. Ils reflètent la nécessité pour certains événements de se produire de façon optimale à un moment précis du nyctémère ou de l'année, en anticipant les changements de l'environnement. Les comportements, comme le cycle d'activité (diurne ou nocturne selon les espèces), les cycles métaboliques ou endocrines, l'involution et la reprise de l'activité sexuelle au cours de l'année, le cycle d'hibernation, sont des exemples de ces processus physiologiques d'adaptation de l'animal à son milieu (homéostasie prédictive). Tout dysfonctionnement causé par ou associé à une déstructuration des rythmes biologiques entraîne des troubles graves. Pêle-mêle et de façon non exhaustive, ce sont par exemple les troubles que l'on retrouve chez les travailleurs postés, transitoirement chez les voyageurs transméridiens, les personnes souffrant de dépressions saisonnières ou d'autres troubles psychiatriques, les insomniaques, les aveugles ou bien encore les personnes âgées.

Chez les mammifères, ces processus adaptatifs sont organisés autour d'une horloge endogène centrale, située dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus, qui oscille de manière endogène avec une période génétiquement déterminée proche de 24 h (rythmicité circadienne). Sa remise à l'heure permanente est assurée par les variations cycliques des facteurs de l'environnement, les variations journalières et saisonnières de la lumière étant un des synchroniseurs les plus puissants. L'horloge circadienne distribue ainsi un message temporel journalier et probablement saisonnier vers différentes cibles qui vont contrôler l'organisation rythmique de très nom-

breuses fonctions biologiques. En fait, il est désormais établi que les NSC synchronisent l'activité rythmique de multiples oscillateurs périphériques à l'origine de ces sorties physiologiques, ce qui constitue l'une des avancées majeures de ces dernières années en chronobiologie.

Les gènes impliqués dans les mécanismes cellulaires et moléculaires de l'horloge, dans sa synchronisation et dans l'expression rythmique des variables biologiques font l'objet de travaux très actifs. Il en va de même pour les efférences nerveuses et neuroendocrines (la mélatonine en particulier) utilisées par l'horloge pour distribuer les messages temporels.

Le grand défi relevé par la physiologie française, longtemps cantonnée à l'étude descriptive des rythmes biologiques et à l'écart des grandes avancées permises par la caractérisation des gènes impliqués dans ces régulations, est de parvenir à l'intégration des outils génétiques et moléculaires maintenant disponibles pour l'étude des rythmes, tout en tirant parti de la diversité évolutive des modèles déjà explorés.

2.4 TRAITEMENT ET INTÉGRATION DES INFORMATIONS NERVEUSES

Le système nerveux central des animaux permet non seulement l'intégration et la régulation des principales fonctions physiologiques en temps réel mais également en temps différé, au travers des capacités de perception et de représentation du monde environnant. **Si la compréhension du fonctionnement du cerveau est souvent présentée comme la dernière frontière de la biologie, la physiologie, au sens où elle a été définie précédemment, est certainement la discipline de choix pour le passage de cette frontière.** Elle est en effet la seule à pouvoir prétendre faire le pont entre les différentes sous-disciplines constitutives des neurosciences, de la biologie moléculaire et cellulaire aux fonctions cognitives et comportementales. Les neu-

rosiences dites intégrées se nourrissent des résultats des études les plus fondamentales sur les canaux ioniques, la composition en sous-unités des récepteurs membranaires neuronaux, leur plasticité et leur dynamique de migration intracellulaire, les mécanismes moléculaires de la mort neuronale, les capacités de différenciation et de migration de nouveaux neurones, y compris chez l'adulte, et les interactions entre les neurones et les différents éléments cellulaires constitutifs de la glie. Mais elles vont au-delà de ces éléments structuraux de base pour prendre en compte l'organisation en circuits neuronaux, révélée par les techniques de neuroanatomie fonctionnelle et d'imagerie cérébrale, et étudier la dynamique de fonctionnement d'ensembles neuronaux dans des conditions dites physiologiques, c'est-à-dire correspondant au fonctionnement de l'organisme animal dans son milieu.

Ainsi, les connaissances au niveau moléculaire et cellulaire issues des travaux de la neurobiologie du développement ont largement nourri l'étude de la neurogenèse dans le cerveau des animaux adultes et permis de comprendre comment les progéniteurs neuronaux migrent et s'intègrent anatomiquement dans le réseau adulte de quelques structures centrales telles que le bulbe olfactif, l'hippocampe, l'hypothalamus ou le complexe vagal dorsal qui intègre les informations viscérales. L'utilisation de ces connaissances mais aussi des outils qui en découlent (animaux transgéniques, techniques d'invalidation ou d'induction génique) conjointement à la mise en œuvre de méthodes d'analyse fonctionnelles (électrophysiologie, imagerie cellulaire, comportement) permettent maintenant d'aborder la question du rôle de cette neurogenèse adulte dans les processus physiologiques comme la discrimination sensorielle, l'apprentissage ou la régulation de la prise alimentaire.

De même, la neuroendocrinologie et la neurophysiologie neurovégétative se sont profondément renouvelées : l'étude d'animaux transgéniques et de la régulation de l'expression des gènes dans le cerveau postérieur et le complexe hypothalamo-hypophysaire a changé de façon dramatique notre compréhens-

sion du fonctionnement des horloges centrales impliquées dans le contrôle de fonctions végétatives (e.g. respiration) et dans la régulation d'oscillateurs périphériques (hypophyse). De même, la gamme des facteurs capables de moduler les neuropeptides et les neurotransmetteurs du complexe hypothalamo-hypophysaire s'est enrichie de la découverte de nouveaux signaux de communication originaires de la périphérie comme par exemple certaines cytokines transmettant l'information en provenance du système immunitaire, adipocytaire ou musculaire et la leptine ou l'adiponectine et certaines cytokines fournissant l'information en provenance des adipocytes. La mise en évidence de la participation de la glie, non seulement dans la reconfiguration des connexions synaptiques hypothalamiques au cours des différentes étapes physiologiques, mais également dans la transduction de certains des signaux originaires du milieu interne, a aussi contribué à inscrire la neuroendocrinologie dans la mouvance la plus actuelle des neurosciences.

Si les avancées de la neurophysiologie reposent en partie sur les connaissances et les outils dérivés de l'autre discipline de la biologie, elle progresse aussi grâce au développement de nouvelles techniques d'exploration fonctionnelle et d'analyse qui reposent sur les interactions entre physiologistes, physiciens, mathématiciens et chimistes. L'exemple des méthodes optiques, de plus en plus résolutive temporellement et spatialement (e.g. microscopie bi-photonique) est sans doute un des plus marquants. Mais ces dernières années ont aussi connue un renouveau des approches électrophysiologiques *in vivo* avec la mise en œuvre des enregistrements multi-unitaires/multi-sites chez l'animal anesthésié, voire chez l'animal vigile, et l'introduction de la technique du patch-clamp *in vivo*. Cette dernière technique a notamment permis d'étudier comment des caractéristiques élémentaires synaptiques mesurées dans un contexte physiologique pouvaient sous-tendre les propriétés dynamiques émergentes au niveau des réseaux de neurones, comme par exemple dans les aires sensorielles corticales. Ces approches sont menées de concert avec des théoriciens,

le plus souvent des physiiciens, qui développent de nouveaux outils d'analyse mais utilisent aussi les données expérimentales pour formuler de nouveaux modèles du fonctionnement des réseaux de neurones, modèles qui génèrent de nouvelles prédictions pouvant être testées expérimentalement.

Un dernier point à souligner est l'interaction permanente entre les centres du système nerveux et leurs effecteurs. Il existe des liens indissociables entre les informations sensorielles, issues du milieu externe ou interne, le fonctionnement des centres et les organes qui reçoivent les réponses effectrices. **Les neurosciences sont aussi des disciplines mixtes, le lieu des adaptations neuro-endocrines, neuro-musculaires, neuro-vasculaires... qui démontrent tout l'intérêt de maintenir des chercheurs de ces spécialités associées au sein d'une même Section de Physiologie.**

2.5 LES FONCTIONS DES CANAUX IONIQUES

La fonction des canaux ioniques est un thème transversal de la section dans la mesure où son étude ne fait pas référence à un organe mais à une fonction qui existe dans toutes les cellules, la régulation des flux ioniques et du potentiel de membrane. Plusieurs équipes de la Section sont reconnues pour leurs travaux sur les canaux sodium, calcium, potassium, chlore et sur les canaux TRP. Quelques faits récents sont à souligner ; ils sont relatifs au rôle des canaux ioniques dans deux perceptions sensorielles, la mécano-sensibilité et la douleur, dans les couplages excitation/contraction cardiaque et squelettique, dans la physiologie rénale et dans la régulation de l'excitabilité dans le système nerveux central. Ces thèmes ont été choisis du fait de résultats obtenus par des équipes de la section.

Les canaux ioniques mécano-sensibles sont impliqués dans la transduction de la force mécanique en signaux électriques et chi-

miques. Ils interviennent dans la perception tactile et auditive, la déformation des endothéliums, l'étirement de la muqueuse digestive et la déformation cellulaire sous l'effet d'un choc hypo osmotique. Pourtant l'identité moléculaire des canaux mécano-sensibles reste imprécise. Des propriétés de mécano-sensibilité sont décrites dans des canaux K^+ , Cl^- , TRP, pour le canal sodium épithélial ENac et chez les invertébrés pour des canaux dont les équivalents chez les mammifères sont mal connus. Néanmoins ces propriétés ne reflètent que très partiellement celles des canaux mécano-sensibles de la peau ou de l'oreille interne. On peut souligner deux résultats importants relatifs aux canaux potassiques à 2 pores (K_{2P}) et aux canaux TRP. TREK-1 est un canal potassique K_{2P} dont l'ouverture dépend de la tension membranaire. La force mécanique est transmise directement au canal par l'intermédiaire de la bicouche lipidique. De plus, TREK-1 est ouvert par la chaleur, l'acidose intracellulaire, les anesthésiques généraux volatils et les acides gras poly-insaturés. Les domaines moléculaires responsables de l'activation de TREK-1 ont été identifiés. Le canal TREK-1 est donc un canal ionique sensoriel polymodal modulé par des stimuli physiques et chimiques. Le canal cationique TRPP2 (ou polycystine 2) forme le complexe polycystine avec la protéine membranaire polycystine1 (PC1). Ce complexe subit des mutations multiples dans la polykystose rénale autosomique dominante. Le canal TRPP2 a la particularité de se localiser dans la membrane plasmique ou dans le réticulum endoplasmique. Couplées par leurs parties C-terminales, les fonctions des deux protéines sont régulées par leur interaction. La stimulation de PC1 par des facteurs mécaniques (comme le flux hydrique) dissocie le complexe et enclenche pour PC1 une fonction d'activateur des protéines G et pour TRPP2 une fonction de canal cationique. On est donc en présence d'un schéma inédit de couplage récepteur/canal et d'un nouveau type de détecteur mécanique. D'autres canaux de la famille TRP sont candidats à la détection de l'osmosensibilité (TRPV4) ou de la déformation mécanique (TRPA1). Ce thème est repris dans le paragraphe suivant.

La douleur inflammatoire et la douleur neuropathique s'accompagnent de très nombreux changements dans l'expression et l'activité des canaux ioniques. Un point à souligner est la focalisation de plusieurs équipes de la Section sur les canaux ioniques du neurone sensoriel et des neurones intégrateurs de la moelle épinière, sur les mécanismes de la transduction nociceptive et sur les changements qui accompagnent la sensibilisation périphérique observée pendant la douleur inflammatoire. Ces compétences concernent les canaux sensibles à l'acidose (ASIC), les canaux K^+ à 2P, les canaux Na^+ et les canaux Ca^{2+} . La régulation des canaux sous l'effet des facteurs inflammatoires, l'organisation des complexes de signalisation associés à ces canaux et la fonction des canaux calcium médullaires pré et post-synaptique ont été particulièrement analysés.

Au niveau cardiaque, il a été démontré que le canal calcium Cav1.3 joue un rôle majeur dans l'origine de l'activité pacemaker en générant la dépolarisation diastolique dans les cellules du nœud sino-atrial. Des approches de génomique ont permis d'établir la redondance fonctionnelle de plusieurs canaux ioniques dans l'origine du mécanisme de pacemaker, améliorant nos connaissances physiopathologiques et les perspectives de traitement des ischémies cardiaques. Il était établi que pendant une arythmie avec échecs de contraction il se produit une accumulation de calcium via les récepteurs ryanodine; nous savons maintenant que cette accumulation diminue le courant potassium diastolique IK1 des myocytes ventriculaires ce qui élargit les hypothèses physiopathologiques. Une analyse comparée de la fonction et de la régulation de ces récepteurs à la ryanodine dans le cœur et dans le muscle squelettique a conduit à la mise en évidence d'altération identique de la fonction de ces canaux au cours de l'insuffisance cardiaque, mais aussi au cours du diabète, rendant compte dans ces deux situations pathologiques d'une dysfonction myocardique et d'une fatigabilité musculaire accrue. L'apport de la génomique des canaux ioniques en cardiologie est un fait majeur de la Section. Par exemple, le syndrome d'Andersen désigne une paralysie

périodique congénitale associée à un allongement du QT et à des dysmorphies de développement assez bénignes. Il a été montré que toutes les mutations identifiées conduisent à la perte de fonction du canal Kir2.1, produit du gène KCNJ2.

Au niveau rénal, des modèles d'inactivation génique ciblée sur le tubule proximal ont été réalisés. Lors de la réabsorption de bicarbonate au niveau du tubule proximal il se produit une alcalinisation qui active le courant K^+ 2P Task2. L'absence de Task2 conduit à une acidose métabolique qui rappelle les symptômes cliniques observés dans le syndrome humain d'acidose tubulaire proximale. Le courant Task2 est essentiel pour la régulation du volume des cellules épithéliales du tubule proximal. TWIK1, un autre canal de la famille K^+ 2P est exprimé dans le tubule proximal, la partie distale du tubule convoluté et la médulla du canal collecteur. Les souris TWIK1 $-/-$ ont une capacité réduite à stabiliser les contenus en phosphates plasmatiques. Il est intéressant de noter que de même que pour les canaux TREK, l'environnement lipidique module la balance allostérique de l'échangeur Na^+/H^+ .

Enfin dans le système nerveux central, la notion de plasticité de l'excitabilité, complémentaire de la plasticité synaptique, s'est imposée et révèle l'importance fonctionnelle de la régulation des canaux Na^+ et K^+ des dendrites ou de l'axone. Souvent l'augmentation d'excitabilité est associée à une diminution des courants produisant l'hyperpolarisation suivant le potentiel d'action. Par exemple son niveau, et donc sa régulation, conditionnent la variabilité de la décharge des motoneurons spinaux. La régulation par les neurotransmetteurs des caractéristiques des courants Na^+ de l'axone et des dendrites est un autre mécanisme efficace de régulation de l'excitabilité, en particulier des potentiels d'action rétro propagés. L'activation des récepteurs métabotropiques du glutamate modifie à la fois la courbe d'inactivation de la composante transitoire et la courbe d'activation de la composante persistante du courant Na^+ .

La possibilité d'étudier les canaux ioniques de façon transversale et évolutive est

riche de potentialités pour l'avenir et représente une spécificité de la recherche au CNRS.

2.6 ADAPTATION AUX CONTRAINTES MÉCANIQUES

L'analyse des fonctions motrices et de leur régulation représente un domaine majeur et transversal de la physiologie qui résulte de la capacité du vivant à générer des forces mécaniques en réponse aux conditions de son environnement incluant, les forces de gravité et les contraintes mécaniques, les conditions physico-chimique du milieu, les stimuli de la communication cellulaire ou de l'environnement. À l'échelle globale, la capacité motrice donne aux animaux une de ses spécificités essentielles qui les distingue du règne végétal : sa mobilité par rapport à son environnement.

Cette fonction motrice et la capacité à générer une force mécanique se retrouvent à tous les étages de l'organisation du vivant et des fonctions qu'il contrôle : à l'échelle moléculaire on la retrouve dans les interactions protéiques et dans la fonction des moteurs moléculaires, au niveau cellulaire la mise en jeu de ces forces est retrouvée dans le transport vésiculaire, le trafic intracellulaire, la migration et la division cellulaire, la phagocytose, l'adhérence et plus généralement dans la contraction cellulaire qui repose largement sur la relation contractile acto-myosine. À l'échelle des organes, la fonction motrice s'illustre entre autre par la contraction musculaire, la motricité digestive, les fonctions respiratoires et cardiovasculaires comprenant l'angiogénèse. Chez l'individu, la coordination et le contrôle de ces processus définissent les très nombreuses modalités du mouvement en rapport avec leurs finalités biologiques et le milieu de vie.

À cette capacité à générer une force motrice s'ajoute, non moins importante, la capacité de transmettre ou de détecter le mouvement mécanique généré : à lui seul, à l'échelle cellulaire, le cytosquelette et ses échafaudages protéiques membranaires et sous-membra-

naires en relation avec la matrice extracellulaire constituent un système qui sert à la fois à donner sa forme et sa résistance à la cellule et à « sentir » l'extérieur, ses mouvements, ses contraintes mécaniques pour finalement adapter les réponses physiologiques. Que ces fonctions mécaniques soient altérées et il en résulte de graves dysfonctionnements, mettant souvent en cause le pronostic vital comme le décrit la pathophysiologie qui ne peut se comprendre sans une approche détaillée des mécanismes physiologiques de base.

Les équipes de la section 25 impliquées dans ce thème analysent d'une part les fonctions induites par des molécules impliquées dans la genèse de forces mécaniques que l'on retrouve classiquement dans les fonctions musculaires squelettiques, cardiovasculaires, digestives et respiratoires, et à un niveau moins spécialisé, elles concernent aussi toutes les cellules de l'organisme. Certaines de ces équipes étudient les adaptations fonctionnelles du vivant aux contraintes mécaniques.

Les avancées des connaissances ont concerné l'identification, la caractérisation, la régulation de déterminants moléculaires impliqués dans la génération de force et dans le couplage excitation-contraction des cellules musculaires de *C. elegans*. Une interaction fonctionnelle entre un canal cationique (UNC-105) et une chaîne de collagène (LET-2) a été identifiée avec des implications potentielles dans les mécanismes qui couplent étirement/déformation membranaire et excitabilité cellulaire. Pour le muscle squelettique de mammifère le rôle de l'oxyde nitrique dans la régulation du couplage excitation-contraction du muscle de mammifère a été démontré. De même, il apparaît que le calcium, au-delà de son rôle comme activateur de la fonction contractile, participe à des régulations fines de l'homéostasie générale de la cellule musculaire squelettique. Ainsi les transferts de Ca^{2+} , même au repos, sous forme de libérations quantiques entre les stocks internes et le cytosol s'exacerbent dans les cellules dystrophiques et mettent en jeu les récepteurs à l'IP₃, dont le rôle avait été peu décrit dans ce type de préparation. Enfin il apparaît que le cytosque-

lette, intervient non seulement comme infrastructure de la cellule musculaire, mais aussi comme système de signalisation au travers des échafaudages protéiques (comme l'association dystrophine/alpha-syntrophine/TRPCs) permettant de moduler les transferts de calcium à travers les canaux TRPCs qui sont à la fois mécano-sensibles et dépendants des stocks internes en calcium.

Concernant les flux énergétiques qui conditionnent la contractilité cardiaque, des microdomaines énergétiques se créent au contact entre mitochondries et ATPases et conditionnent les mouvements de calcium et la contractilité dans le cardiomyocyte ou le muscle squelettique. Ces résultats mettent l'accent sur l'importance de l'architecture cellulaire et définissent un triptyque architecture/énergétique/fonction qui conditionne le rendement de la contraction du myocytes. Les altérations du cytosquelette (souris invalidées pour des protéines du cytosquelette MLP et desmine) perturbent ces microdomaines énergétiques, participent aux altérations fonctionnelles dans ces modèles et précipitent l'insuffisance cardiaque. Une autre découverte qui peut avoir des conséquences importantes pour la réponse du myocarde à l'étirement (Loi de Frank-Starling) est que les mitochondries exercent des contraintes mécaniques directes sur les myofilaments et modulent leur interaction et leur sensibilité au calcium.

Des données récentes montrent que la sensibilité au calcium du cardiomyocyte en réponse à l'étirement n'est pas uniforme à travers l'épaisseur ventriculaire, augmentant de la zone sous-épicardique vers la zone sous-endocardique et qu'elle est corrélée à l'augmentation de la tension passive. Cette activation myofibrillaire dépendante de la tension passive est associée à la phosphorylation de la chaîne légère de la myosine (MLC2b) spécifiquement dans le sous-endocarde. Ce gradient de sensibilisation au calcium disparaît dans le sous-endocarde après infarctus du myocarde, contribuant à la défaillance contractile post-infarctus. Des travaux récents ont également permis de mettre en évidence le rôle de la stimulation β -adrénergique sur la sensibilité au Ca^{2+}

des myofilaments de cardiomyocytes et de démontrer à l'aide d'une souris transgénique déficiente en protéine C (ou MyBP-C pour Myosin Binding Protein-C, KO) le rôle prépondérant de cette protéine.

Dans le domaine des muscles lisses vasculaires, le rôle des petites protéines G de la famille Rho dans le contrôle de la contractilité des muscles lisses vasculaires a été exploré. L'action vasodilatatrice exercée par l'endothélium sur le muscle lisse vasculaire est due en grande partie à une phosphorylation inhibitrice de la protéine RhoA induite par le recrutement de la protéine kinase G par la voie du monoxyde d'azote endothélial. Des résultats importants concernent la mécanosensibilité et les adaptations aux contraintes mécaniques dans le système vasculaire. Ainsi, la matrice extracellulaire, et les interrelations cellules-cellules semblent ordonner la forme et la fonction des cellules en produisant des changements du cytosquelette. De tels changements dépendant du substrat sont transmis par des structures adhésives des cellules à partir desquelles s'appliquent des forces contractiles générées par le complexe d'actomyosine. Les sites d'adhérences des cellules s'organisent autour de récepteurs membranaires considérés comme des jauges de contrainte/déformation. À ce titre, ces récepteurs sont des mécanosenseurs capables de déclencher des voies de signalisation. L'endothélium vasculaire est le bon exemple d'un organe qui ressent des contraintes mécaniques diverses, depuis les liaisons accrocheuses des p-sélectines des cellules sanguines, qui roulent sur l'endothélium et qui vont conditionner son activation, jusqu'aux forces de cisaillement produites par le débit sanguin et les contraintes pariétales générées par la pression. L'analyse des mécanismes de l'angiogénèse a montré que la phase d'activation de l'endothélium qui initie ce processus implique la phosphorylation sur tyrosine des VE Cadherines. Ce processus est impliqué de façon majeure dans l'angiogénèse tumorale.

3 – CONCLUSIONS : POUR UNE PRATIQUE DE L'INTERDISCIPLINARITÉ

La nature intégrative de la physiologie repose sur l'interdisciplinarité. Cette pratique de l'interdisciplinarité rend le physiologiste apte à la communication avec les autres disciplines non physiologiques, soit en termes d'applications, soit en termes de concepts et d'outils.

En ce qui concerne les applications, outre celles évoquées dans la section précédente, la physiologie se trouve en amont de la recherche thérapeutique car les mécanismes étudiés peuvent conduire à l'identification de nouvelles cibles moléculaires d'intérêt. C'est également dans ce contexte que les chercheurs/laboratoires de la section développent de plus en plus des analyses comparatives entre modèles sains et pathologiques. Les études physiopathologiques sont indispensables à la détermination de cibles thérapeutiques, mais elles apportent aussi beaucoup à la connaissance fondamentale. Les pharmacologues fournissent également des outils d'investigation précieux aux physiologistes. Les champs d'application de la physiologie concernent également l'homme au travail (l'ergonomie) et les sciences spatiales (l'homme dans l'espace). Ils nécessitent une articulation avec les disciplines correspondantes.

En ce qui concerne les concepts, de nombreuses complémentarités scientifiques existent entre la section 25 et les autres Sections impliquées dans le développement, les neurosciences, le comportement, les biomolécules, la thérapeutique.

En ce qui concerne les outils, nous avons vu que la physiologie exploite pleinement les outils du post génome mais qu'elle repose aussi sur les progrès de nombreuses techniques y compris :

– les techniques de la biologie et de la génétique moléculaires ;

– les techniques d'imagerie cellulaire ou d'organe ;

– les techniques du traitement des signaux physiologiques pour en extraire des informations nouvelles ou/et permettre leur traitement à distance. Ceci permet de créer des réseaux de compétences avec des chercheurs éloignés ;

– les techniques de modélisation des systèmes physiologiques complexes comme les réseaux neuronaux. Au cours des trois dernières décennies, les bases cellulaires, moléculaires et génétiques qui sous-tendent le fonctionnement des réseaux de neurones ont été révélées. Cependant ces connaissances ne permettent pas de comprendre les bases neurales des réseaux complexes impliqués dans le mouvement, la perception (système visuel, douleur, etc.) et la mémoire. Seule une approche multidisciplinaire permet de comprendre le fonctionnement des réseaux neuronaux et en conséquence celui du cerveau.

La neuroinformatique en particulier est en plein essor. Elle a pour but d'une part de simuler les activités du système nerveux, permettant d'extraire les principes de fonctionnement que la seule étude des données expérimentales ne peut saisir et, d'autre part, de gérer des quantités de plus en plus colossales d'informations via les banques de données. Ces nouveaux outils ont permis de développer les réseaux de neurones formels qui mobilisent des neurobiologistes, des physiciens (en particulier de mécanique statistique), des mathématiciens (probabilité et statistiques), des informaticiens (architecture parallèle) ainsi que des ingénieurs (traitement du signal). Des chercheurs du CNRS participent de façon active à des réseaux internationaux de modélisation *in silico* des fonctions cardiaque et rénale par exemple. Plus récemment, les progrès de l'informatique, des micro- et nanotechnologies, des enregistrements optiques ont ouvert une nouvelle ère où l'interdisciplinarité devient essentielle aux développements des connaissances. Les collaborations qui sont déjà en cours ou qui méritent d'être développées concernent des compétences très diverses en mathématiques, physique y compris

le traitement du signal au sein des départements MIPPU ou ST2I.

Ce n'est qu'en associant des cultures scientifiques de champs différentes que la physiologie pourra à partir de propriétés microscopiques des éléments constitutifs d'un ensemble comprendre les propriétés macroscopiques de l'ensemble. Si des collaborations entre mathématiciens ou physiciens ont déjà été mises en place dans plus de la moitié des laboratoires de la section 25, une interdiscipli-

narité «élargie» doit cependant encore être développée afin d'aborder les fonctions organiques dans leur globalité. Le CNRS, fort de ses différents départements, a les moyens de développer une interdisciplinarité réelle. Pour favoriser ces échanges il est nécessaire qu'à l'avenir l'ensemble des domaines de la physiologie soit maintenus et développés et que la section 25 soit partie prenante dans les commissions interdisciplinaires, souhait déjà fortement émis pour participer à des CID.

