

LES SCIENCES DE LA VIE

G. Meyniel, Faculté de Médecine, Clermont-Ferrand

INTRODUCTION

Les programmes spatiaux des sciences de la vie dans le monde poursuivent deux objectifs :

. Etudier et préparer la survie de l'homme dans l'Espace, c'est l'objectif principal des USA et de l'URSS qui développent des systèmes habités avec pour ambition l'occupation permanente de l'espace ;

. Etudier le rôle de l'environnement spatial sur la vie, c'est-à-dire étudier le rôle de la gravité qui est un facteur majeur de l'environnement sur la physiologie mais aussi sur l'ontogenèse, c'est-à-dire la période de formation et de maturation d'un organisme et la phylogénèse, c'est-à-dire l'histoire de l'évolution de la vie (des formes les plus primitives aux plus évoluées).

Ces deux objectifs se recouvrent largement.

Le programme français est entièrement basé sur la coopération avec l'URSS et les USA ; de ce fait, il comprend nécessairement à la fois un aspect fondamental qui correspond aux aspirations de la communauté scientifique française et un aspect appliqué plus ou moins direct afin qu'il paraisse suffisamment attractif pour être accepté par nos partenaires USA ou URSS.

Enfin, on ne peut affirmer à l'heure actuelle que la présence de l'homme ne sera pas utile pour l'accomplissement de tâches dans l'espace. C'est pourquoi il est nécessaire de développer et maintenir à un niveau de veille raisonnable une compétence en physiologie humaine et médecine spatiale afin de pouvoir répondre à des besoins éventuels.

Ce but peut être atteint par la poursuite d'un programme de recherche fondamentale mis en oeuvre par des spationautes français en coopération Franco-américaine, Franco-soviétique ou Européenne.

Les aspects de ces recherches sont dans l'ordre de priorité :

- . Aspects fondamentaux ;
- . Aspects appliqués - en médecine et biologie - aux spationautes.

LE ROLE DE LA PESANTEUR

L'action de la pesanteur sur les organismes vivants peut être envisagée essentiellement sous deux aspects :

- un aspect statique qui concerne les tissus de soutien, les structures rigides ou semi-rigides (os, collagène chez l'homme et les animaux, tissus ligneux chez les végétaux, le cytosquelette chez les protozoaires) nécessaires pour résister à la gravité.

- un aspect dynamique qui intéresse les mouvements des fluides et des organismes (circulation des liquides, répartition des volumes liquidiens, transports membranaires, systèmes sensori-moteurs). Ainsi, l'absence de pesanteur entraîne des différences de postures, modifie la locomotion et le transport des éléments nécessaires aux différents métabolismes.

On peut considérer plusieurs cibles animales ou végétales et les tissus et organes animaux ou végétaux.

Il apparaît que pour l'avenir des microméthodes physiques, en particulier électrophysiologiques, pourront permettre d'apprécier globalement les modifications métaboliques et celles de la perméabilité membranaire.

Ainsi l'implantation de microélectrodes permet dans le recueil de potentiels cellulaires d'ouvrir des possibilités nouvelles en physiologie, biochimie, biophysique, radiologie et pharmacologie.

Les études se feront sur les systèmes sensori-moteur, cardiovasculaire (circulatoire), liquides interstitiels, mobilité, différenciation cellulaire, développement embryonnaire.

RADIOBIOLOGIE

La radiologie spatiale poursuit deux objectifs :

. *le premier est d'ordre pratique* : il vise à l'estimation des risques radioactifs, notamment pour les vols de longue durée. Cette estimation est en grande partie basée sur les données dosimétriques obtenues à l'occasion de chaque mission.

. *le second objectif est lui d'ordre fondamental*. Il s'agit de déterminer, d'une manière générale, les effets biologiques des différentes composantes du rayonnement cosmique et de rechercher l'existence possible d'une action combinée entre ce rayonnement et l'impesanteur, les capacités de réparation des lésions radio-induites pouvant être modifiées dans les conditions particulières d'environnement des vaisseaux spatiaux. Les recherches effectuées au sol auprès d'accélérateurs ainsi que des expériences d'irradiation par des sources artificielles réalisées à bord de satellites plaident d'ailleurs en faveur d'une action conjuguée de ces deux facteurs.

Les expériences françaises, réalisées en collaboration avec la NASA ou l'Union Soviétique ainsi qu'en ballons, ont permis de mettre en évidence une influence des différentes composantes du rayonnement cosmique, grâce à l'emploi d'une méthode corrélative originale permettant le repérage des trajectoires particulières dans les objets biologiques. Il serait intéressant que ces recherches se poursuivent lors de missions prolongées, sur des modèles biologiques à vie active et que les investigations d'ordre biochimique récemment réalisées lors de ces expériences puissent se développer, permettant ainsi une meilleure compréhension des effets du rayonnement cosmique.

BIOLOGIE CELLULAIRE

La recherche d'une influence de la pesanteur sur la cellule intéresse non seulement la cytologie morphologique et fonctionnelle mais également la physiologie et la médecine, les réponses des organismes résultant fréquemment de modifications produites à l'échelon cellulaire.

A quel niveau peut s'exercer cette influence de la pesanteur ? Probablement pas au niveau du hyaloplasme car dans ce gel riche en eau, la force de pesanteur apparaît négligeable par rapport aux différentes forces qui lient les molécules les unes aux autres. A l'échelon des *organites* par contre, l'influence de la pesanteur paraît au contraire probable : on peut penser ainsi qu'elle intervient dans l'élaboration des dispositifs fibrillaires ou microtubulaires de soutien qui assurent le maintien de l'architecture cellulaire, évitent la sédimentation des différentes organites et contribuent à une organisation tridimensionnelle de la cellule. Une influence de la pesanteur peut être également théoriquement démontrée par les modifications métaboliques qui pourraient survenir, lors d'expériences spatiales, par suite de l'absence de phénomènes de *convection*.

La France a apporté récemment une importante contribution au problème des effets de l'impesanteur à l'échelle cellulaire : pour la première fois, une influence particulièrement démonstrative a été mise en évidence sur un organisme unicellulaire, intéressant à la fois l'activité proliférative et le métabolisme hydrominéral. Il paraît souhaitable que ce résultat soit le point de départ de nouveaux programmes de recherche, utilisant, dans un but de rentabilité, les équipements et les techniques déjà mis au point et se basant sur les techniques les plus avancées de la biologie moléculaire et cellulaire.

PHYSIOLOGIE VEGETALE

Le fait que la pesanteur a une action sur les plantes apparaît de manière immédiate si l'on déplace une plante de sa position initiale : le redressement d'une tige couchée s'effectue en quelques heures. A côté de ces réactions posturales rapides, il a été montré que le facteur gravité agit également de manière plus subtile sur des processus d'édification progressive des végétaux.

En ce qui concerne les réactions posturales, les points étudiés portent sur la perception des changements d'orientation et les mécanismes impliqués dans la réponse des organes. Les observations semblent montrer que le site de la perception se situe dans des cellules spécialisées dans lesquelles des organites se déplacent. Au cours de la réaction, on note des redistributions hormonales et des migrations ioniques.

Les expériences en impesanteur s'attachent aux problèmes de la différenciation des cellules supposées géoperceptrices, de la modification de la polarité de ces cellules et devront permettre de vérifier les mécanismes impliqués dans la réaction.

Le deuxième aspect des recherches sur l'influence de la pesanteur dans l'édification progressive des plantes trouve un exemple dans l'étude du plagiotropisme (terme définissant la position oblique par rapport à g prise par les feuilles, les rameaux) : cette position est essentiellement due à des actions corrélatives entre la tige et l'organe oblique, dans lesquelles interviennent des hormones. Ces corrélations sont supprimées si l'on inverse les plantes.

Les expériences en impesanteur permettront de préciser ces corrélations hormonales par l'étude, notamment, des modalités de transport des hormones dans les plantes.

METABOLISME DU CALCIUM

Une identité histologique entre l'ostéopathie engendrée par l'impesanteur et l'ostéoporose d'immobilisation aiguë prolongée observée en pratique médicale a été démontrée dans la littérature. D'où l'idée d'utiliser le modèle de l'impesanteur pour mieux connaître les phénomènes de raréfaction osseuse, les prévenir ou les combattre.

Deux types d'études sont à considérer.

Etude fondamentale chez l'animal

- L'impesanteur est indispensable à l'étude, pour obtenir l'absence de stimulation au niveau du squelette, c'est le seul moyen, en particulier, de ne pas faire intervenir les systèmes vasculo-nerveux ou hormonaux de régulation du métabolisme osseux, habituellement lésés dans l'immobilisation expérimentale sur terre.

- Etude de la raréfaction osseuse au niveau de l'os trabéculaire vertébral ou des épiphyse des os longs, dont l'organisation spatiale est directement liée à la pesanteur :

. à un temps précoce (vols de courte durée) avec étude biochimique, activation neutronique, densitométrie osseuse et étude histomorphométrique et électronique.

. à un temps tardif (vols de longue durée) afin d'apprécier les variations de la raréfaction osseuse avec le régime alimentaire, l'activité physique, l'utilisation de moyens électriques ou mécaniques de stimulation osseuse, l'utilisation de produits chimiques.

Application pratique à l'homme

Dans le but de vols de longue durée ou de vols courts successifs, il faut apprécier la durée totale d'apesanteur supportable par le squelette, le problème du cumul des pertes de même que les possibilités de prévention de l'ostéoporose.

SYSTEME CARDIOVASCULAIRE ET SA REGULATION

La microgravité perturbe fortement les conditions de fonctionnement du système cardiovasculaire et de sa régulation en raison :

. de la nouvelle répartition du sang veineux et des liquides intertiels,

. des modifications des contraintes agissant sur les parois vasculaires,

. du réajustement dans la répartition des débits sanguins liés à l'absence de convection thermique,

offrant ainsi un moyen d'analyse des différents composants du système moteur de la circulation veineuse (pompe cardiaque, aspiration pulmonaire).

Ces perturbations sont révélées par quatre grands types de paramètres :

. les stimulations du système nerveux central, provenant des capteurs de pression et de volume sanguin, et dont l'exploitation est électro-physiologique ;

. les réponses hormonales et métaboliques induites par le système nerveux, et dont l'étude se fait par dosages sanguins et urinaires (Minilab) ;

. les variations de l'anatomie et des caractéristiques mécaniques du coeur et des vaisseaux ;

. les débits sanguins locaux, en particulier, dans les organes nobles comme le cerveau dont l'irrigation conditionne l'activité du sujet.

Ces deux dernières séries de paramètres sont étudiées par les techniques de visualisation et d'enregistrement par ultrasons.

Un appareil appelé Echographie DS 2 combinant les méthodes à ultrasons (doppler, tomographie) sera embarqué lors du vol du cosmonaute français (SALIOUR 1982).

Sur le plan fondamental l'apport de l'étude du système cardio-vasculaire en microgravité aboutira à une amélioration sensible de nos connaissances dans les domaines suivants :

- . la localisation et l'importance des capteurs sensibles à la pression et au volume qui régulent la volémie,
- . les paramètres qui interviennent dans la compliance vasculaire et sur le retour veineux,
- . la physiologie de la soif,
- . la régulation du tonus vasomoteur périphérique et son influence sur les débits sanguins locaux.

Du point de vue pratique, on peut attendre une meilleure surveillance du spationaute et une utilisation plus rationnelle de techniques d'hygiène en vol.

De plus, de telles études ont un impact considérable sur le développement et la commercialisation de nouveaux appareils de diagnostic et de surveillance médicale.

PHYSIOLOGIE SENSORI-MOTRICE

L'orientation, le contrôle du mouvement et le maintien postural font appel à trois catégories de capteurs :

- . les capteurs du champ gravito-inertiel (appareil vestibulaire),
- . les récepteurs myoarticulaires (élongation musculaire et pression articulaire),
- . les récepteurs extéroceptifs (tactiles, visuels, auditifs).

Dans l'espace, la neutralisation de la gravité affecte le fonctionnement de l'appareil vestibulaire, et modifie le volume d'émission des informations myoarticulaires et tactiles.

Par ailleurs, l'intégrité des récepteurs visuels est préservée. On observe également, un changement de viscoélasticité musculaire dû à la redistribution de la masse sanguine.

Enfin, l'absence de gravité crée une situation biomécanique nouvelle entraînant le dévêrouillage articulaire.

Objectifs

- a) reformuler une biomécanique qui "ignore" le vecteur de gravitation.
- b) quantification des perturbations dues à la microgravité au niveau :
 - . de la tonicité musculaire,
 - . des seuils de perception des appareils sensoriels,
 - . des arcs réflexes vestibulo-oculaires et myotactiques.
- c) étude des remaniements comportementaux posturo-cinétiques.
 - persistance des schémas posturo-cinétiques terrestres,
 - études du rôle du champ de gravitation dans le contrôle des activités cinétiques (rôle des référentiels corporels ou rôle du champ de gravitation).
- d) étude de l'adaptabilité des interactions sensori-motrices.
- e) étude de la fonction proprioceptive de la vision (on pense que le rôle de la vision devient prépondérant en absence de pesanteur).
- f) études ontogénétiques : ces études permettraient d'évaluer l'importance respective des programmes génétiquement déterminés et les répertoires comportementaux acquis.
- g) conditionnement de l'homme dans l'espace :
 - . étude du mal de l'espace,
 - . adaptation à long terme risque de dommages irréversibles.

Modèles

- L'utilisation d'un modèle humain paraît indispensable pour l'étude :
- . des réflexes vestibulo-oculaires,
 - . de la coordination oeil - tête - main,
 - . de la posture érigée.

L'utilisation d'un modèle animal est nécessaire pour l'étude :

- . ontogénétique,
- . la recherche des sites nerveux impliqués dans les processus d'adaptation.

AUTRES DISCIPLINES

Tout ce qui touche à la vie, que ce soit l'évolution de la matière vers la vie, les possibilités de vie extra-terrestre, ou encore les interactions de la vie et de son environnement avec le milieu atmosphérique ou son support, intéresse les sciences de la vie.

C'est pourquoi le groupe a examiné deux rapports complémentaires. "L'exobiologie en 1981" et "Intéraction Biosphère-Atmosphère".

L'exobiologie

Sous cette dénomination, trois axes de recherches sont proposés :

a) la recherche des formes extra-terrestres de vie dont les chances d'aboutir sont faibles à l'heure actuelle :

- . rencontre de civilisation extra-terrestres.
- . détection de signaux provenant d'autres planètes habitées.

b) étude de l'évolution des stades prébiotiques de la vie terrestre comme modèle de vie extra-terrestre ayant le plus de chance d'exister.

c) étude cosmochimique des planètes solaires et du milieu galactique en coopération avec les équipes de planétologues.

L'intéraction biosphère atmosphère

Le développement de la vie sur terre a modifié profondément son milieu. La minéralisation cellulaire est à l'origine de couches sédimentaires de calcaire largement répandues sur la surface terrestre. La composition de l'atmosphère actuelle oxydo-réductrice est due à la présence de la vie. De plus, l'atmosphère joue un rôle essentiel pour le transport d'éléments chimiques à cycles courts nécessaires à la vie. Seule la prise en compte à l'échelle planétaire de ces problèmes devrait permettre d'établir des modèles. Il est proposé de participer à un Atelier organisé en France par le CNRS et la NSF en septembre 1982.

CONCLUSIONS DU GROUPE "SCIENCES DE LA VIE"

PRESENTEES PAR G. MEYNIEL

MOYENS EXPERIMENTAUX

Le programme de recherche est basé sur la coopération avec l'URSS, les USA et l'Europe.

Chaque type de coopération présente des caractères différents en fonction des véhicules offerts :

. *avec l'URSS*, nous pouvons disposer d'une station orbitale permanente permettant des vols de longue durée. Nous sommes les seuls occidentaux avec les USA à y avoir accès.

. *avec les USA*, nous pouvons disposer de vols de 7 jours, peut-être 20 jours dans les années 90, avec possibilité tous les deux ans, puis tous les ans d'un vol consacré aux sciences de la vie, c'est-à-dire avec des spécialistes en physiologie à bord, ce qui n'est pas le cas pour les vols soviétiques.

La politique proposée tend à doter la communauté scientifique de moyens majeurs d'investigation permanents qui prendraient place en coopération avec l'URSS et les USA ou avec l'ESA.

Les sujets d'expérimentation proposés sont :

- . l'homme ;
- . l'animal ;
- . les végétaux ;
- . les tissus ;
- . les cellules.

A chacune de ces cibles correspondent des programmes, des facilités, des infrastructures au sol.

L'HOMME

Les programmes porteront essentiellement sur :

- . le système cardiovasculaire et sa régulation ;
- . le système sensori-moteur ;
- . le métabolisme du calcium.

Le système cardiovasculaire

En 1981, un *doppler sonographique DS 1* est embarqué pour l'étude des circulations périphériques locales. Il permet de mesurer des vitesses de circulation sanguine.

En 1982, l'Echotomographe DS 2 volera à l'occasion du Premier Vol Habité (PVH) pour l'étude du système veineux, il permet des mesures de débits cardiaques et vasculaires et l'obtention d'images de la variation anatomique du système circulatoire.

On propose de développer un "Minilab" permettant la prise et la conservation d'échantillons biologiques qui complètera l'échotomographe pour étudier la régulation neurohormonale de la volémie, mais aussi l'équilibre phosphocalcique sur des modèles humain ou animal.

A plus long terme 1987, on propose le développement des *sondes miniaturisées ingérables* permettant des échographies d'organes internes actuellement inaccessibles.

Physiologie sensori-motrice

En 1982, le dispositif "posture" (plate-forme perturbations posturales) pour l'étude de la régulation posturale volera à l'occasion du vol du premier spationaute français (PVH).

On propose de développer pour un vol suivant (1985) le dispositif de stimulation visuelle qui n'a pas pu être construit pour des raisons techniques et de temps.

En 1983 l'appareil EMIR volera sur la FSLP (1er vol du Spacelab), il s'agit d'un appareil de base utilisant les technologies de pointe permettant de quantifier les mouvements X Y de l'oeil.

En 1985 le SLED développé par l'ASE et débarqué de la FSLP volera sur D I (vol Spacelab Germano-Européen).

On propose d'améliorer l'appareil EMIR qui équipera le SLED par un dispositif de quantification des mouvements de torsion de l'oeil (EMIRAT).

A plus long terme, 1987, on propose de développer à partir de la même technologie un système d'analyse des mouvements tridimensionnels articulaires (SAMAR).

Métabolisme du calcium

Il est proposé d'utiliser le *minilab*, (prise et conservation d'échantillons de sang et d'urine).

bilatérale. Cette coopération devrait aboutir en 1985 à une réalisation satisfaisante tant sur le plan économique que technique.

Enfin, le potentiel d'expérimentation sur primate est remplacé par la possibilité pour les physiologistes français de participer aux expérimentations soviétiques conduites sur les satellites biocosmos de 1982 - 84 et 86.

En 1982, la France fournira à la partie soviétique un dispositif de gestion et d'évaluation de l'entraînement des signes ainsi que des gilets de conditionnements mis au point et fournis par le CERMA.

Un appel d'offres a été lancé pour la participation de scientifiques Français aux vols de 1984 et 1986.

LES VEGETAUX, TISSUS ET CELLULES

A l'heure actuelle, nous disposons d'un appareil *CYTOS* disponible sur Saliout 6 et Saliout 7 qui permet une expérimentation en physiologie des protozoaires pour l'étude de la cinétique de prolifération du métabolisme.

On recommande un nouvel appareil *CYTOS* permettant des fixations compatibles avec la microscopie pour la culture de tissus, le rétablissement de *g* sur des témoins (perspective 1985, Saliout 8) pour des vols de longue durée.

En 1985, on disposera du *Biorack* européen qui constitue un laboratoire équipé de cases thermo-régulées et d'équipement de base (centrifugeuses, compartiments réfrigérés, matériel de manipulation, etc...).

Afin de pouvoir rentabiliser au mieux la contribution française au financement du *Biorack*, on recommande de procéder aux études de phase A des 8 propositions françaises présélectionnées par l'ASE. Ainsi, 1 à 2 expériences françaises pourraient voler tous les deux ans.

Les expériences suivantes ont été présélectionnées par l'ASE :

a - effet de radiations et de l'impesanteur sur le développement embryonnaire, le vieillissement et la génétique chez la drosophile ;

b - étude de la microviscosité et de la différenciation cellulaire en gravité nulle. Cytotoxicité des particules de haute énergie ;

c - génétique et physiologie des plantes en vol spatial ;

d - prolifération cellulaire en impesanteur ;

e - polarisation cellulaire en impesanteur : étude tridimensionnelle ;

f - morphogénèse, anatomie, activité méristématique sur le germe de lentille en impesanteur ;

g - efficacité des antibiotiques en impesanteur ;

h - métabolisme du calcium et du silicium chez des protoplastes de riz en impesanteur.

Posture Vision					Saliout 7 1982 Saliout 8 1985 Cosmos 1984 Cosmos 1986	HOMME SINGE
DS 1 Echographie DS 2 Sonde Ingérable			Saliout 7 1982 Saliout 8 1985 D1 1984 LD1 1985 LD2 1987 LD3 1989			HOMME SINGE
MINILAB			Saliout 7 1982 Saliout 8 1985 Cosmos 1986			HOMME SINGE RAT
MEPP			LD2 1987 LD3 1989	LD2 1987 LD3 1989		HOMME SINGE RAT
MICRO SONDE ELECTROPHYSIO			Saliout 8 1985 D1 1984 LD1 1985 LD2 1987 Cosmos 1986	Saliout 8 1985 D1 1984 LD1 1985 LD2 1987 Cosmos 1986	Saliout 8 1985 D1 1984 LD1 1985 LD2 1987 Cosmos 1986	CELLULES TISSUS VEGETAUX HOMME SINGE RAT

Programme dispositif expérimental	Biologie cellulaire	Physiologie végétale	Métabolisme calcique	Physiologie cardio- vasculaire	Physiologie sensori- motrice	Sujets
CYTOS SUPER CYTOS	Saliout 6 depuis 1978 Saliout 7 à partir de 82 Saliout 8 après 1985	Saliout 7 à partir de 1982 Saliout 8 après 1985	Saliout 7 à partir de 1982 Saliout 8 après 1985			CELLULES TISSUS VEGETAUX
BIORACK	D1 1984 LD1 1985	D1 1984 LD1 1985	D 1 1984 LD1 1985			CELLULES TISSUS VEGETAUX
BIOSTACK BIOBLOC	ESLP 1983 Saliout 7 1982 Saliout 8 1985 Cosmos 1984 1985					Graines Kystes
EMIR EMIRAT SAMAR					FSLP D1 LD1 LD2 LD3	1983 1984 1985 1987 1989 HOMME SINGE

Programme Dispositif expérimental	Biologie cellulaire	Physiologie végétale	Métabolisme calcique	Physiologie cardio- vasculaire	Physiologie sensori- motrice	Sujets
CYTOS SUPER CYTOS	Saliout 6 depuis 1978 Saliout 7 à partir de 82 Saliout 8 après 1985	Saliout 7 à partir de 1982 Saliout 8 après 1985	Saliout 7 à partir de 1982 Saliout 8 après 1985			CELLULES TISSUS VEGETAUX
BIORACK	D1 1984 LD1 1985	D1 1984 LD1 1985	D1 1984 LD1 1985			CELLULES TISSUS VEGETAUX
BIOSTACK BIOBLOC	ESLP 1983 Saliout 7 1982 Saliout 8 1985 Cosmos 1984 1985					Graines Kystes
EMIR EMIRAT SAMAR					FSLP 1983 D1 1984 LD1 1985 LD2 1987 LD3 1989	HOMME SINGE
Posture Vision					Saliout 7 1982 Saliout 8 1985 Cosmos 1984 Cosmos 1986	HOMME SINGE
DS 1 Echographie DS 2 Sonde Ingérable				Saliout 7 1982 Saliout 8 1985 D1 1984 LD1 1985 LD2 1987 LD3 1989		HOMME SINGE
MINILAB			Saliout 7 1982 Saliout 8 1985 Cosmos 1986	Saliout 7 1982 Saliout 8 1985 Cosmos 1986		HOMME SINGE RAT
MEPP			LD2 1987 LD3 1989	LD2 1987 LD3 1989	LD2 1987 LD3 1989	HOMME SINGE RAT
MICRO SONDE ELECTROPHYSTO.	Saliout 8 1985 D1 1984 LD1 1985 LK2 1987 Cosmos 1986	Saliout 8 1985 D1 1984 LD1 1985 LD2 1987 Cosmos 1986	Saliout 8 1985 D1 1984 LD1 1985 LD2 1987 Cosmos 1986	Saliout 8 1985 D1 1984 LD1 1985 LD2 1987 Cosmos 1986	Saliout 8 1985 D1 1984 LD1 1985 LD2 1987 Cosmos 1986	CELLULES TISSUS VEGETAUX HOMME SINGE RAT