



Institut de Génomique Fonctionnelle
CNRS UMR5203 - INSERM U661 - Universités Montpellier I et II



Inserm



ORIGINE ET DIFFERENTS TYPES DE RYTHMES BIOLOGIQUES

Carine Bécamel

carine.becamel@igf.cnrs.fr

04 67 14 29 83

INTRODUCTION

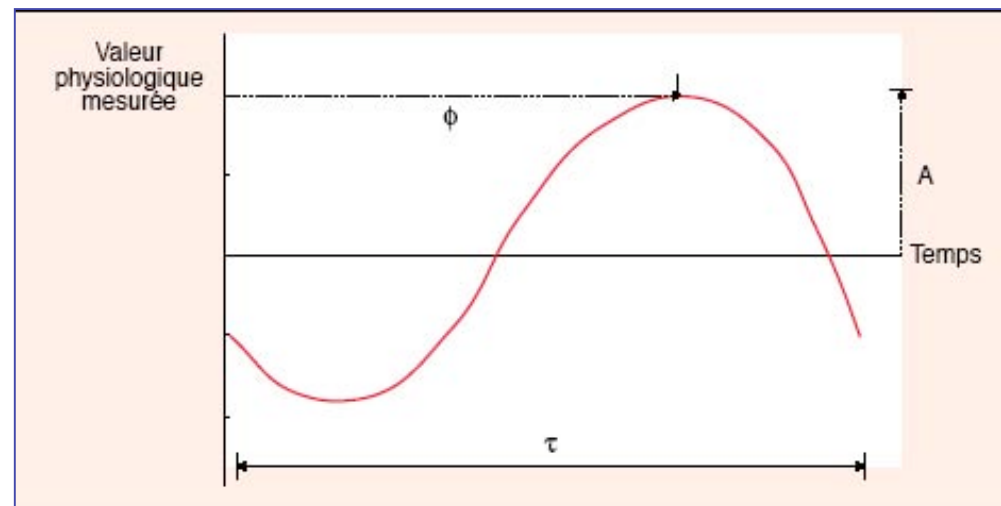
Rythmes biologiques: définition

- Tout être vivant (humain, animal, végétal) est soumis à des rythmes naturels
- Un rythme biologique se définit comme la variation périodique ou cyclique d'une fonction particulière d'un être vivant.
- Il peut-être d'ordre:
 - physiologique (battement cardiaque, activité élect. cérébrale)
 - biochimique (synthèse moléculaire, hormonale...)
 - comportementale (sommeil, migration)

Rythmes biologiques: caractéristiques

Un rythme biologique est caractérisé par

- sa période (τ)= temps pour faire un cycle
- sa phase (ϕ)= temps d'un évènement / marqueur ext.
- son amplitude = différence entre un extrême du cycle et le milieu moyen



Rythmes biologiques: classification

- Elle est fondée sur la durée d'un cycle complet exprimée en unités de temps.
- On distingue différents types de rythmes biologiques:
 - rythmes ULTRADIENS = période < 20hr
Ex: cycles de sommeil (90min), cycles repos/activité, température corporelle
 - rythmes CIRCADIENS = période d'≈ 24hr
synchronisé par le rythme jour/nuit, permet un ajustement de l'organisme au mode de vie --> ADAPTATION A L'ENVIRONNEMENT
 - rythmes INFRADIENS = période > 28hr
Comme les rythmes circannuels (période d'1an), mensuels...
Ex: migration, gestation

Ex. de rythmes biologiques humains

- **Individu** : rythme de croissance, puberté puis cycles de reproduction. Variations annuelles de l'activité sexuelle, qui tend à augmenter en automne chez l'homme, et circadiennes, qui se reproduisent régulièrement toutes les huit heures.
- **Organes** : cycle d'alimentation et de repos digestif. Révolution cardiaque et rythme respiratoire. Cycle menstruel de 28 jours, grossesse de 9 mois.
- **Motricité** : mouvements naturels alternatifs comme la marche.
- **Système nerveux central** : alternance veille-sommeil sur un rythme de 24 heures. Phases de sommeil paradoxal qui se renouvellent en moyenne toutes les 90 minutes. Rythmes enregistrés par l'électroencéphalogramme.
- **Système nerveux végétatif (mécanisme régulateur des fonctions viscérales)** : mouvement régulier et automatique du tube digestif (péristaltisme).
- **Psychisme** : fluctuations de la vigilance diurne sur une période de 90 minutes.
- **Glandes exocrines** : sécrétion d'acide gastrique pendant la première partie de la nuit.
- **Variations hormonales** plus ou moins rapides : la sécrétion du cortisol, dont nous reparlerons, intervient selon deux rythmes d'environ 90 et 45 minutes, superposés à un rythme de 24 heures. Rythme de base de 24 heures pour la plupart des sécrétions hormonales.
- **Sécrétions pulsatiles (synthèse qui alterne avec une phase d'excrétion)** : sécrétion d'insuline (hormone hypoglycémisante), de glucagon (hormone hyperglycémisante, donc antagoniste à l'insuline) ou encore d'hormone de croissance
- **Tissus** : cycles de la sensibilité tissulaire à l'action d'une hormone.
- **Cellules sanguines** : variation circadienne du nombre de lymphocytes B ou d'éosinophiles (leucocytes qui fixent électivement l'éosine) dans le sang.
- **Défenses immunitaires** : variation quotidienne et annuelle.
- **Épithélium cilié** : mouvement régulier des cils.
- **Cycle cellulaire des mitoses** : pic nocturne chez l'homme.

HORLOGE INTERNE

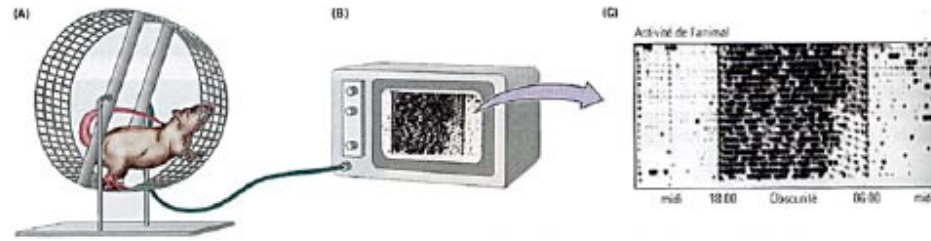
Notion de rythmes endogènes

- Voyage --> Décalage horaire
 - = nos rythmes sont décalés / environnement
 - = nos rythmes internes persistent en absence de signaux externes
- Décrit la 1ère fois en 1719 pour une plante héliotrope
 - > rythme d'ouverture des feuilles de mimosa persistant même lorsque les plants sont placés en obscurité constante.

Jean-jacques d'Ortous de Mairan

 horloge interne capable de générer, de façon autonome, des cycles de 24hr (circadiens), indépendamment de l'extérieur

Expériences sur les rongeurs: rythme d'activité



- Actogramme

--> mesure les rythmes d'activité locomotrice de rongeurs, à l'aide d'une cage munie d'une roue (enregistre les tours de roue)

- Alternance lumière/obscurité

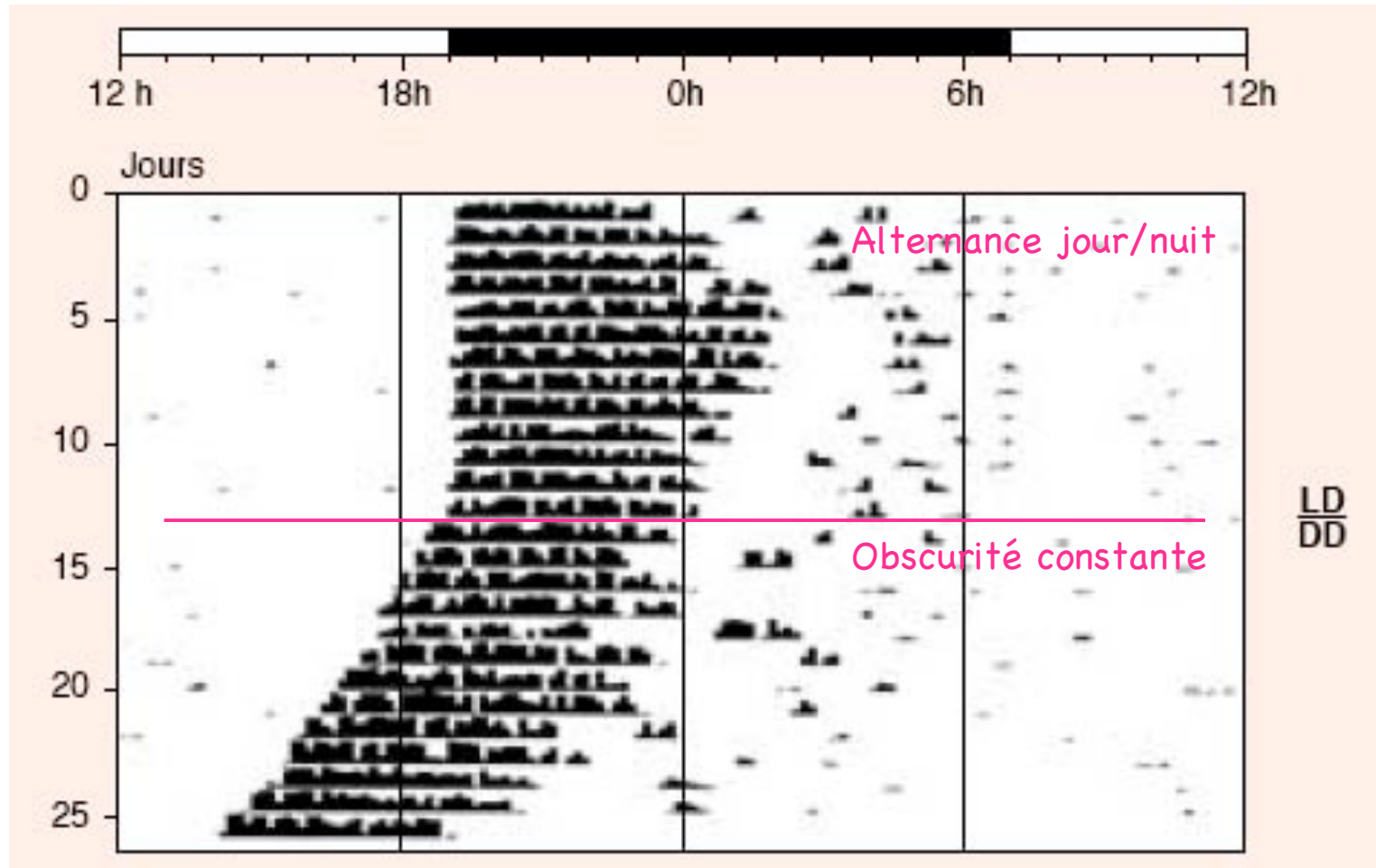
--> court la nuit, presque pas le jour

--> chaque cycle commence exactement au début de la nuit

- Obscurité constante

--> les animaux gardent un rythme circadien mais leur période \searrow ($< 24\text{hr}$)

Ex d'actogramme



Période en libre cours

Il s'agit de la PERIODE de l'horloge INTERNE de l'animal.

- Ce concept date du XIX^{ième} siècle:
 - > Les mouvements des feuilles de mimosa en obscurité constante ont une périodicité de 22-23hr

Augustin de Candolle, 1832

- Expériences « hors du temps » – Michel Siffre (1962)
 - glacier souterrain à 2000m d'altitude
 - pendant 58 jours (il pense être resté 25 jours!)
 - conditions hostiles
 - > période de 24.5hr, 16hr d'activité, 8hr de sommeil, prise alimentaire avant la période de sommeil



Rq: Autres études montrent que l'on peut passer à un rythme bi-circadien = 35hr d'activité et 13hr de sommeil

Les noyaux suprachiasmatiques

C'est l'horloge biologique centrale chez les mammifères

Ils se trouvent dans la partie antérieure de l'hypothalamus au dessus du chiasma optique.

Ils sont constitués d'≈ 20000 neurones

Ils reçoivent des **afférences** des cellules ganglionnaires de la rétine par l'axe rétino-hypothalamique et envoient des **efférences** vers les noyaux de la zone périventriculaire de l'hypothalamus

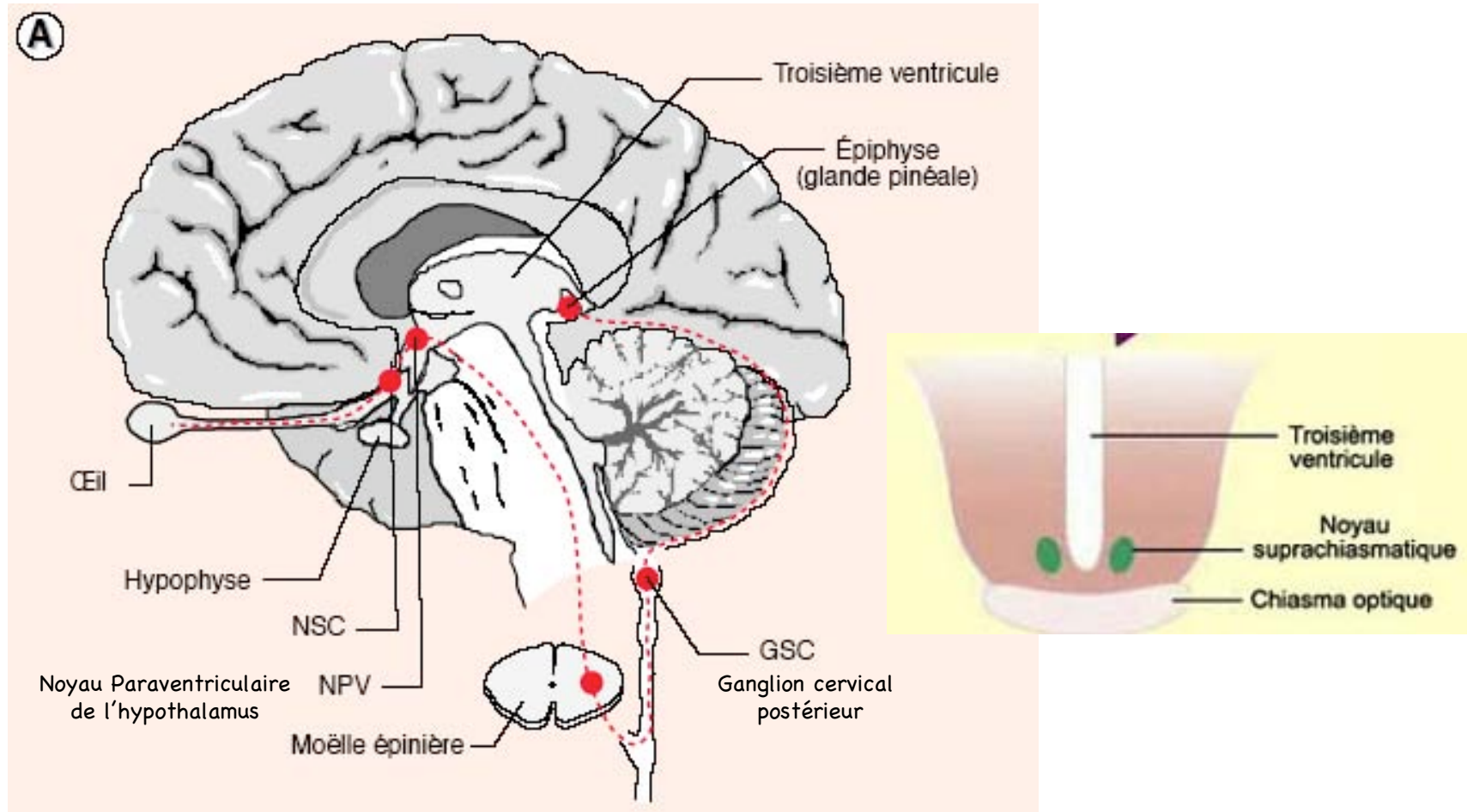
(contrôle température, régulation de la glande pinéale via la moelle épinière, prise alimentaire, cycles activité/repos)

Les noyaux suprachiasmatiques

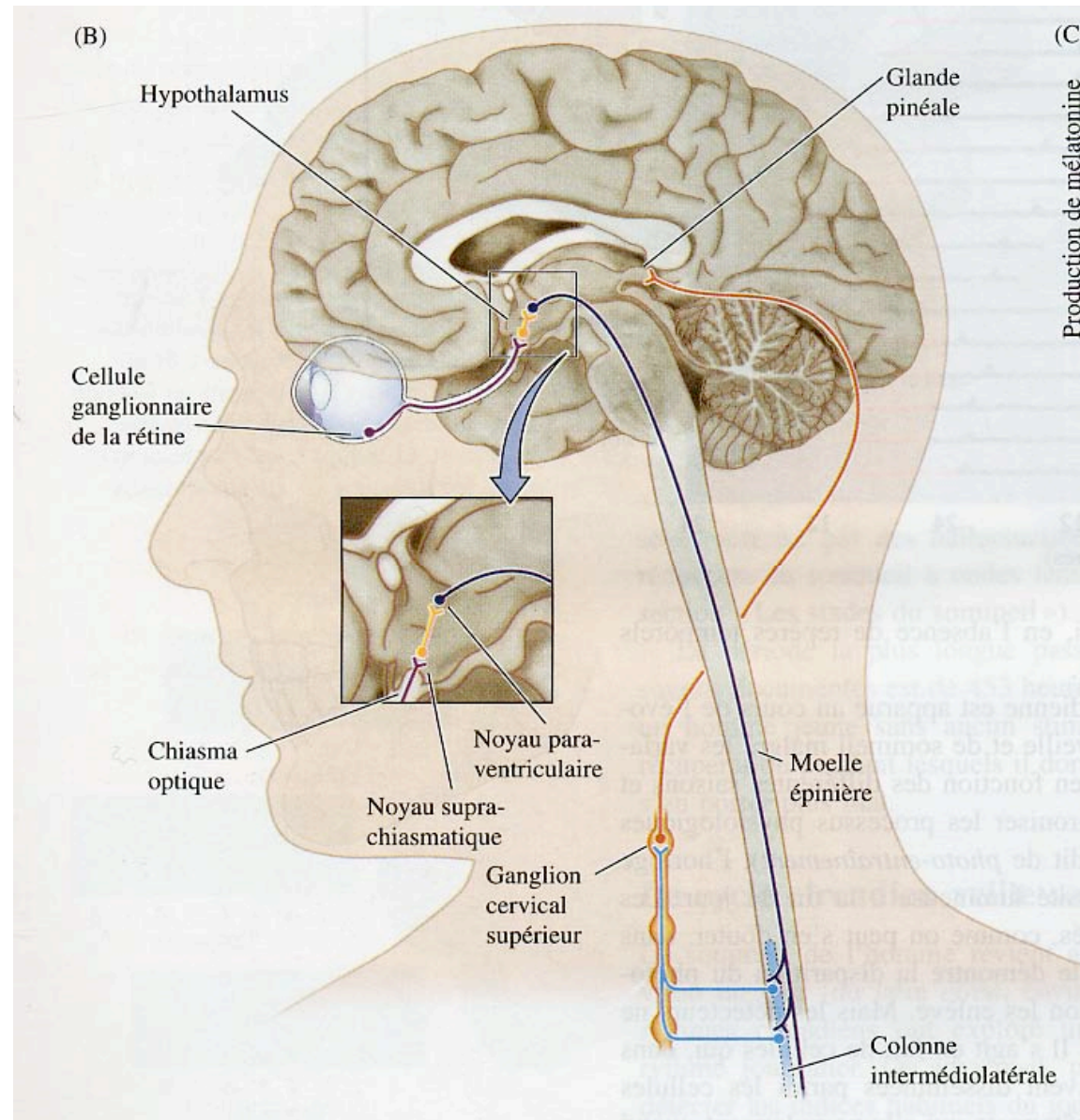
L'activité électrique de ses neurones est entraînée et synchronisée par la lumière via l'axe rétino-hypothalamique.

Ils communiquent avec les organes périphériques par la voie neurohormonale

Les noyaux suprachiasmatiques



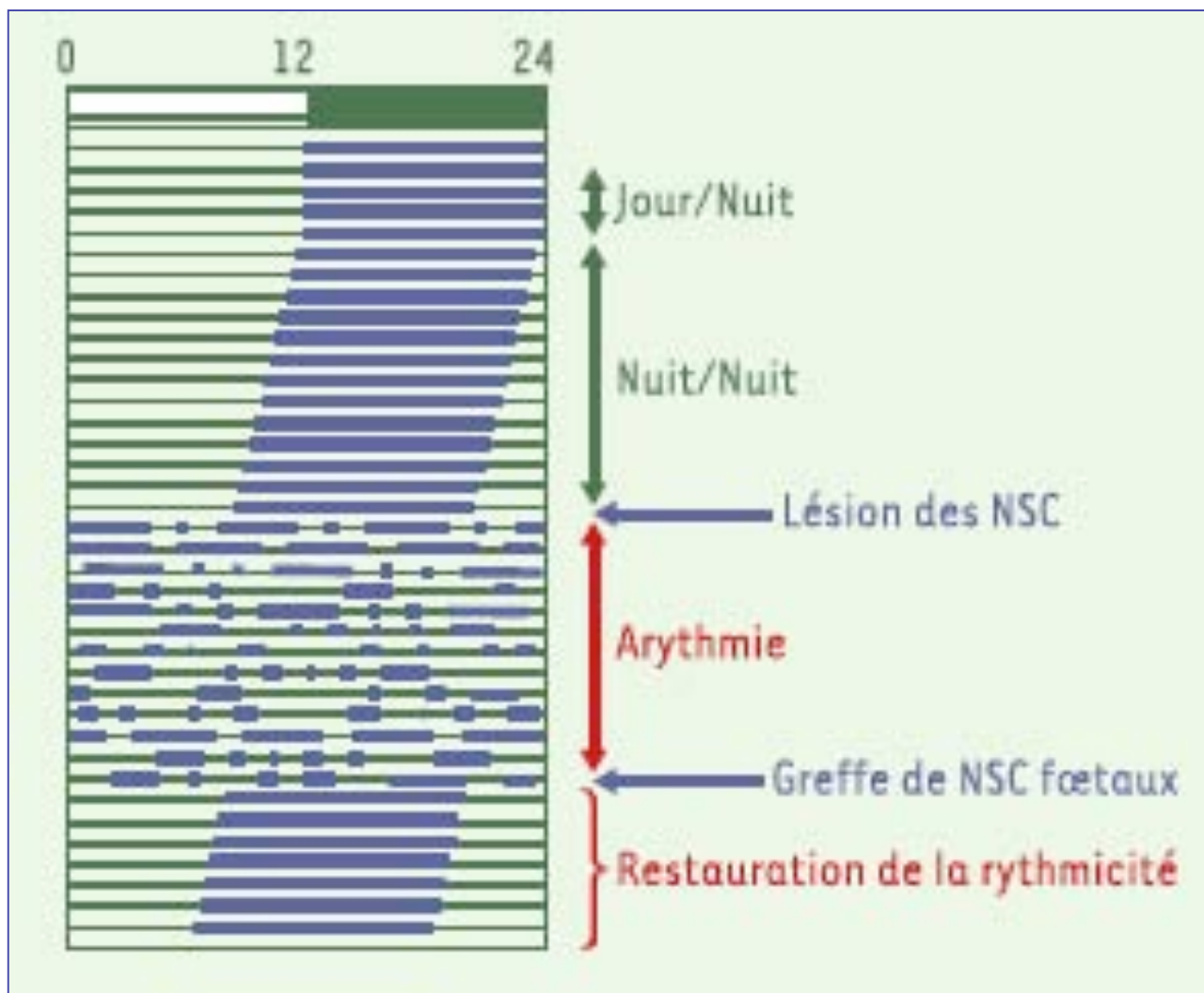
Les noyaux suprachiasmatiques



Les noyaux suprachiasmatiques

Ils jouent un rôle central dans la production des rythmes circadiens

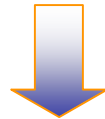
- Si ablation chirurgicale des NSC chez le hamster
 - > perte des rythmes d'activité locomotrice ainsi que ceux de l'absorption de nourriture, de la température corporelle et de la sécrétion de diverses hormone.
- Si greffe de NSC à ces animaux
 - > restauration de le rythmicité en 2 à 4 semaines.
 - Les rythmes ont acquis les propriétés du donneur de la greffe et non celles du receveur.



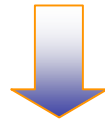
MECANISMES MOLECULAIRES

Horloge intracellulaire

Mise en culture des neurones du NSC
(ou cellules d'autres organes)



Maintient d'un rythme circadien
(ex: production de neurotrophines)



Horloge intrinsèque à la cellule



MOLECULES

Gènes « horloges »

L'horloge circadienne possède un oscillateur moléculaire constitué de plusieurs gènes « horloges » qui interagissent entre eux pour former une boucle d'auto-régulation négative transcriptionnelle et post-traductionnelle.

1) Les gènes **Clock** (synthèse constitutive) et **Bmal1** (synthèse cyclique, nocturne) codent pour deux facteurs qui s'hétérodimérisent et activent la transcription des gènes **Period** (Per1, Per2, Per3, synthèse cyclique, jour) et **Cryptochrome** (Cry1 et Cry2) en se fixant sur les boîtes E présentes au niveau de promoteurs de ces gènes.

2) Lorsque les protéines PER et CRY atteignent une **concentration critique**, les **complexes PER:CRY** entrent dans le noyau où ils répriment la transcription de leur propre gène en bloquant l'activité de l'hétérodimère **CLOCK:BMAL**.

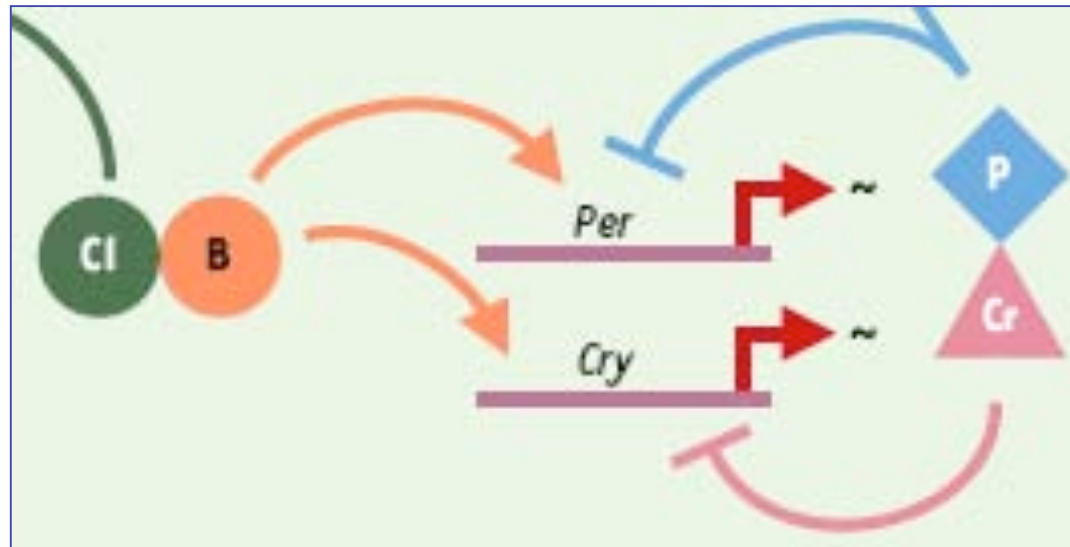


BOUCLE D'ACTIVATION ET RÉPRESSION



OSCILLATEUR MOLÉCULAIRE DONT LA PÉRIODE EST DE 24 HEURES.

CLOCK:BMAL et PER:CRY



boucle d'autorégulation négative

3) l'hétérodimère CLOCK:BMAL active aussi la transcription du gène *Rev-erb α* (un récepteur nucléaire).

Rev-erb α est un répresseur de la transcription de *Bmal1*, mais aussi de *Clock* et *Cry1*.

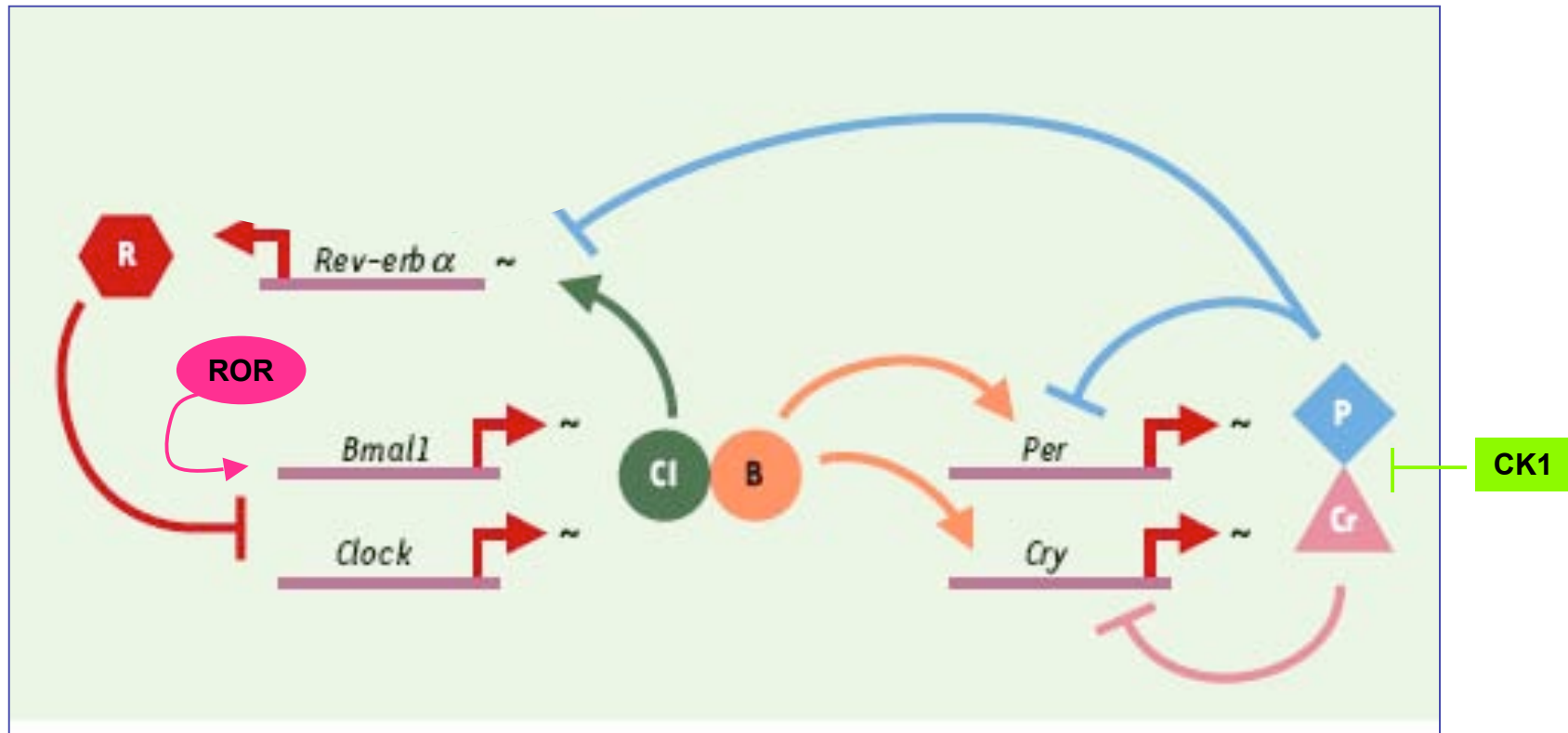
4) La protéine caséine kinase 1 déstabilise les protéines PER1 et PER2 en phosphorylant leur forme monomérique, induisant leur dégradation

--> ↘ transcription de *Clock*

⇒ C'est l'équilibre entre la synthèse, la phosphorylation et

la dégradation de ces protéines qui semble définir

la durée de la période endogène



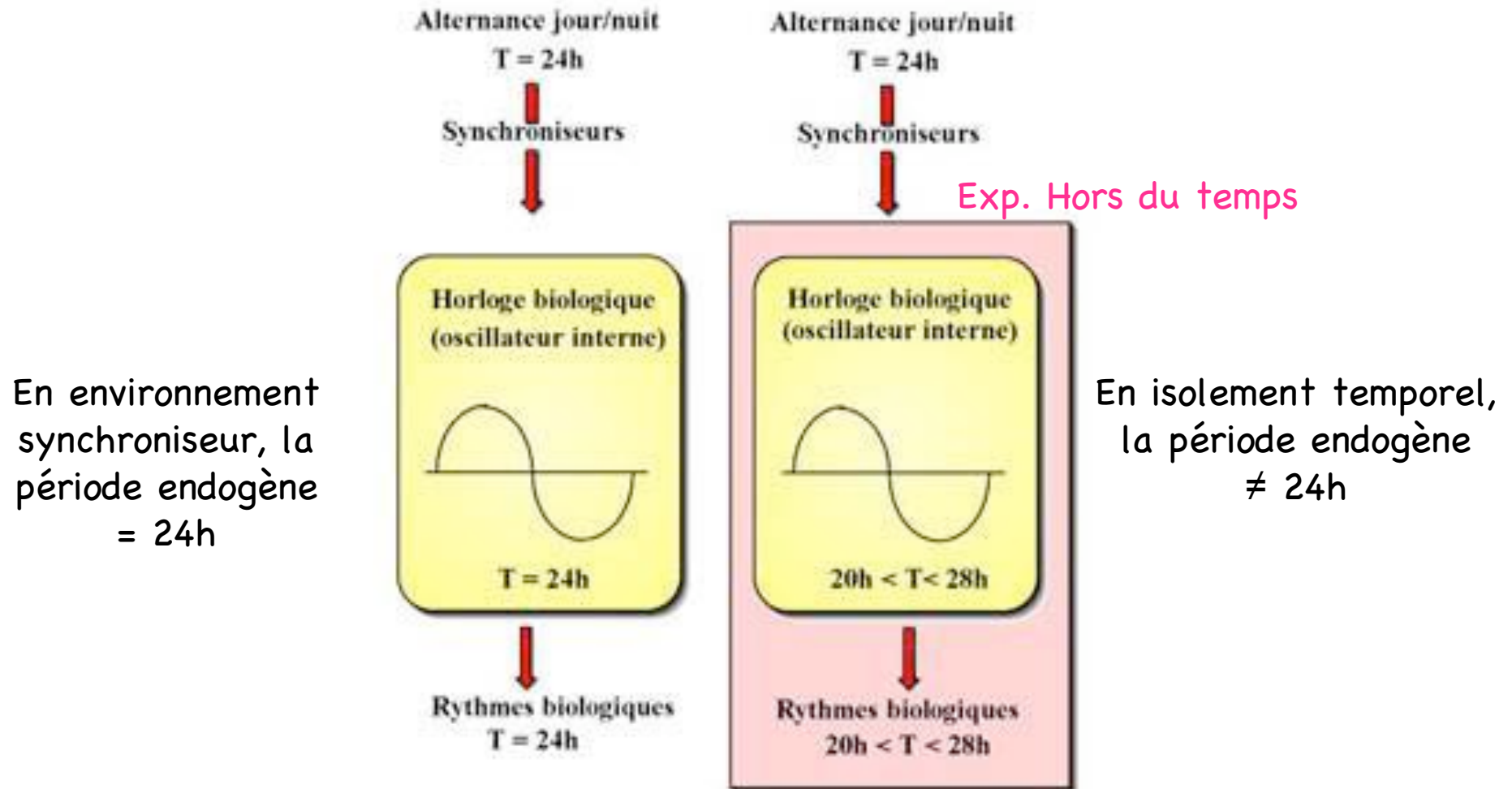
Rq: souris KO *clock*^{-/-} --> disparition des rythmes au bout de 2 semaines dans l'obscurité

SYNCHRONISEURS EXTERNES

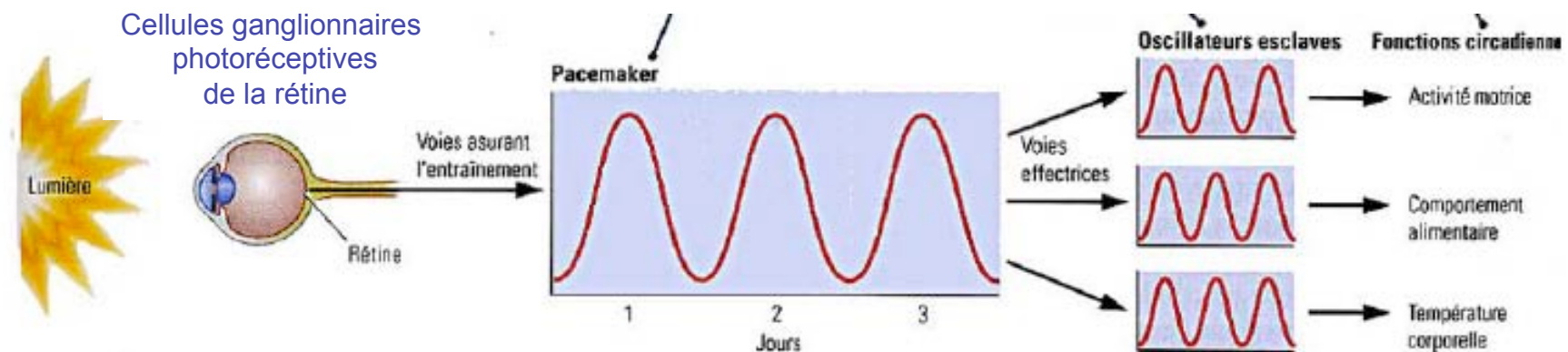
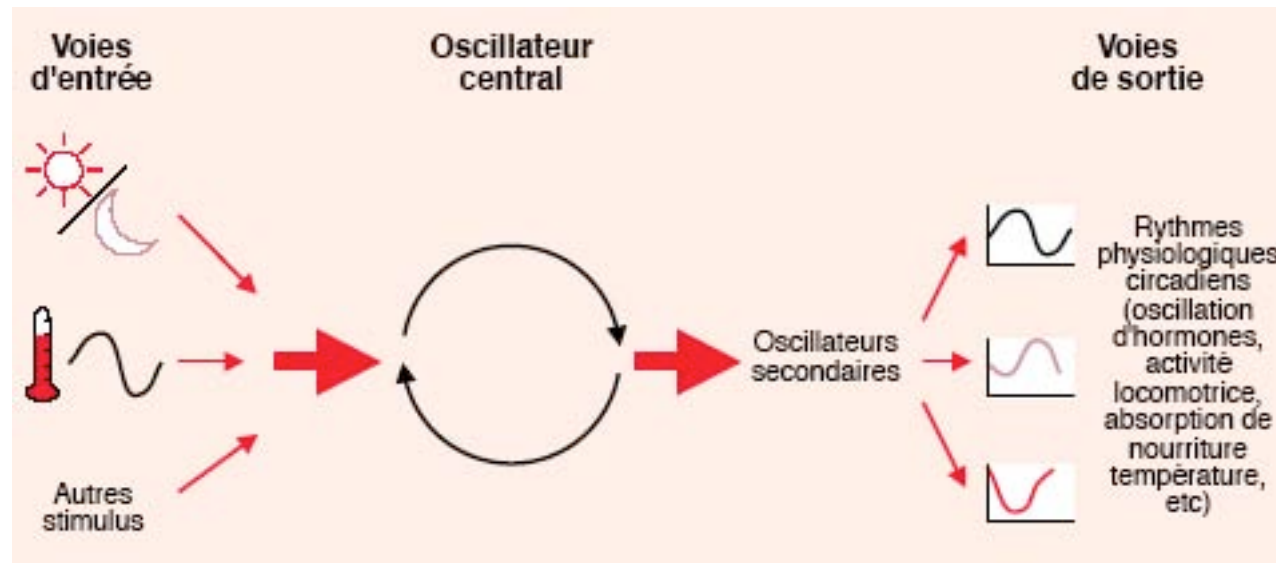
Zeitgebers - donneurs de temps



Les rythmes circadiens sont d'origine endogène et sont synchronisés par des facteurs environnementaux



Les neurones du NSC sont synchronisés (activité électrique) par la lumière via l'axe rétino-hypothalamique et communiquent avec les organes périphériques par la voie neurohormonale



Différentes populations de cellules dans les NSC de hamster

Schématiquement, on peut définir:

- une partie dorso-médiane également appelée **SHELL** (coquille), à l'origine de la plupart des efférences des NSC.

Le Shell est constitué de neurones exprimant la vasopressine (AVP)

- une partie ventro-latérale, le CORE (coeur), qui reçoit les afférences photiques et non photiques. Le core renferme des neurones exprimant deux autres neuropeptides:

 - le peptide intestinal vasoactif (VIP)

 - et le peptide libérant la gastrine (GRP)

Différentes populations de cellules dans les NSC de hamster

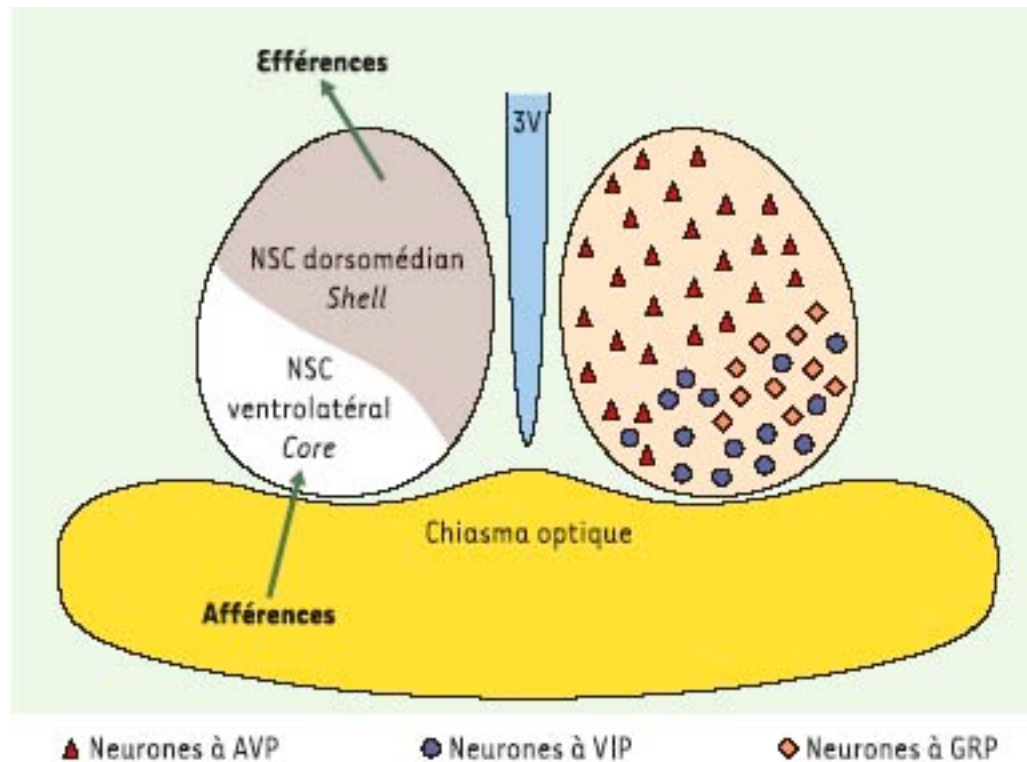
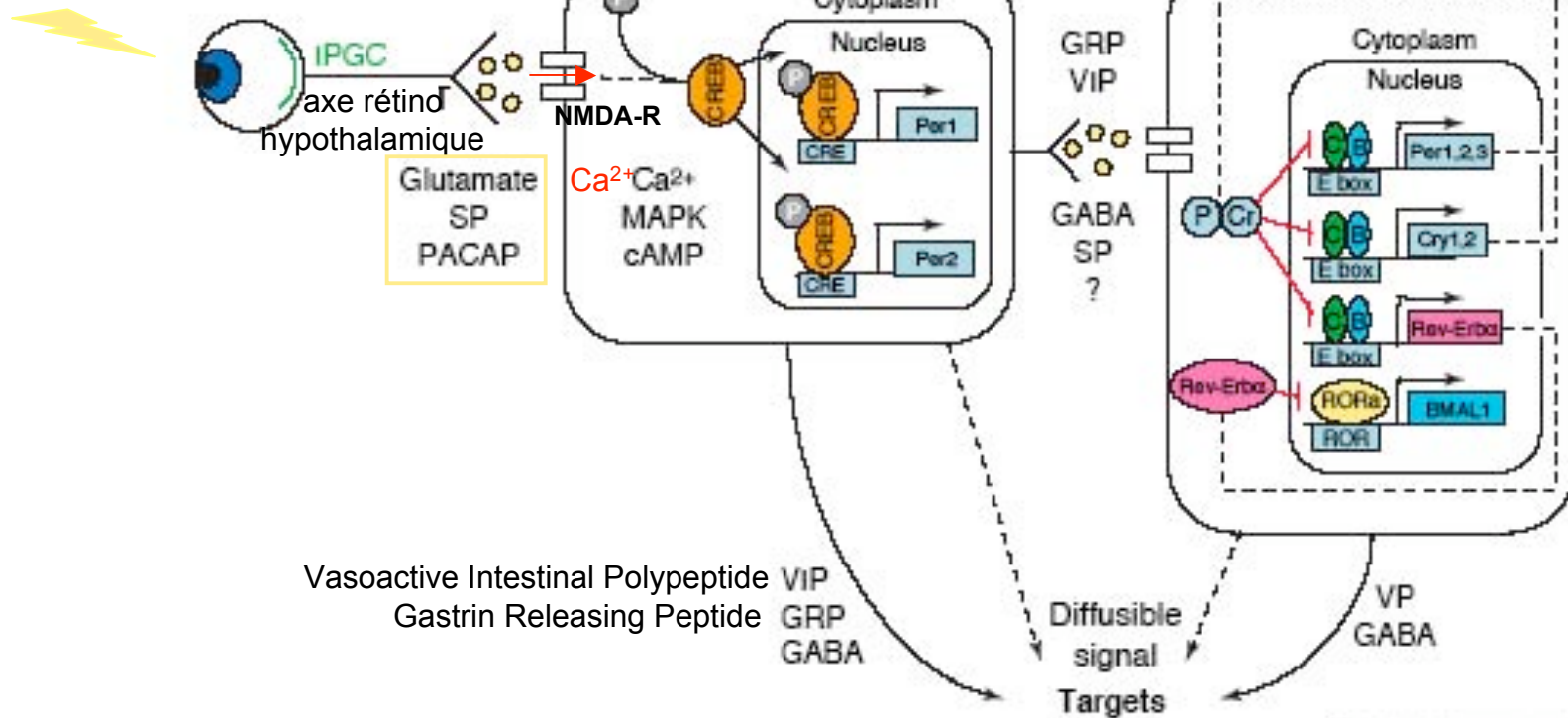


Figure 4. Organisation morphofonctionnelle et neurochimique simplifiée des NSC. Les NSC sont une structure paire située dans l'hypothalamus, au-dessus du chiasma optique et de part et d'autre du troisième ventricule (3V). On distingue, d'après leur phénotype neuropeptidique, différents types de neurones (à droite) : à vasopressine (AVP), à peptide vasoactif intestinal (VIP) et à peptide libérant la gastrine (GRP). Ces types cellulaires sont distribués de façon dissymétrique dans les NSC et permettent de définir une partie dorsomédiane (*shell*) et une partie ventrolatérale (*core*) (à gauche). Cette distinction est retrouvée sur le plan de l'organisation fonctionnelle des NSC : le *core* reçoit les afférences (photiques et non photiques), alors que du *shell* part la majorité des projections.

Boucle autorégulée de transcription-traduction



Cellules ganglionnaires photoréceptives de la rétine



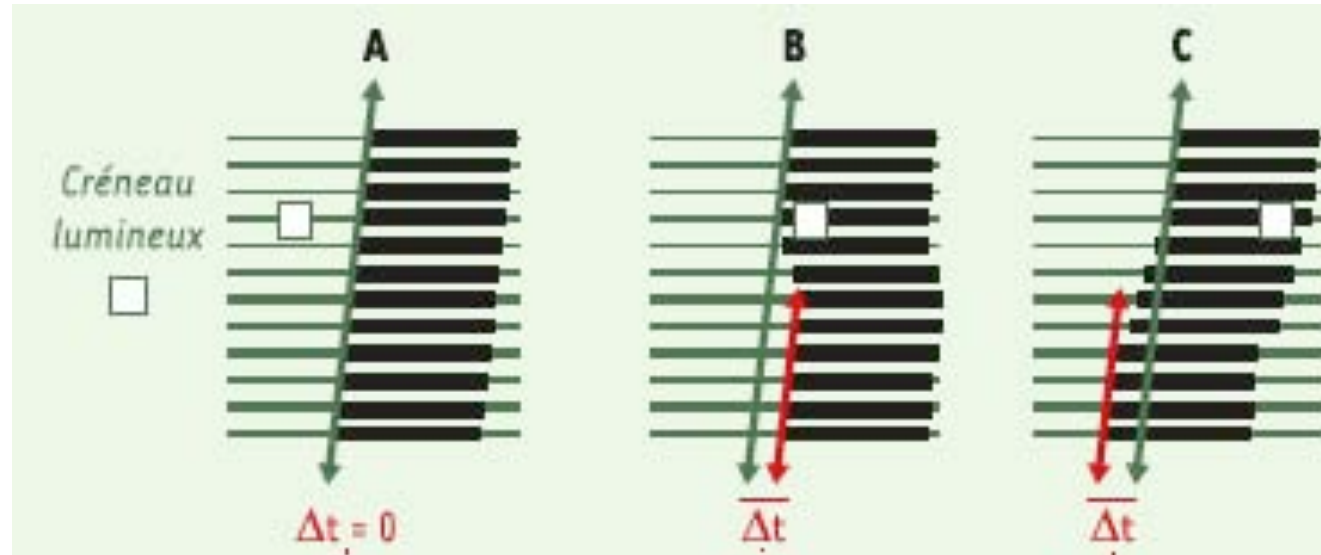
Vasoactive Intestinal Polypeptide
Gastrin Releasing Peptide

VIP
GRP
GABA

Diffusible
signal
Targets

Entraînement des rythmes

Jour subjectif / Nuit subjective



Phase du rythme identique
avant et après l'application
Du créneau lumineux

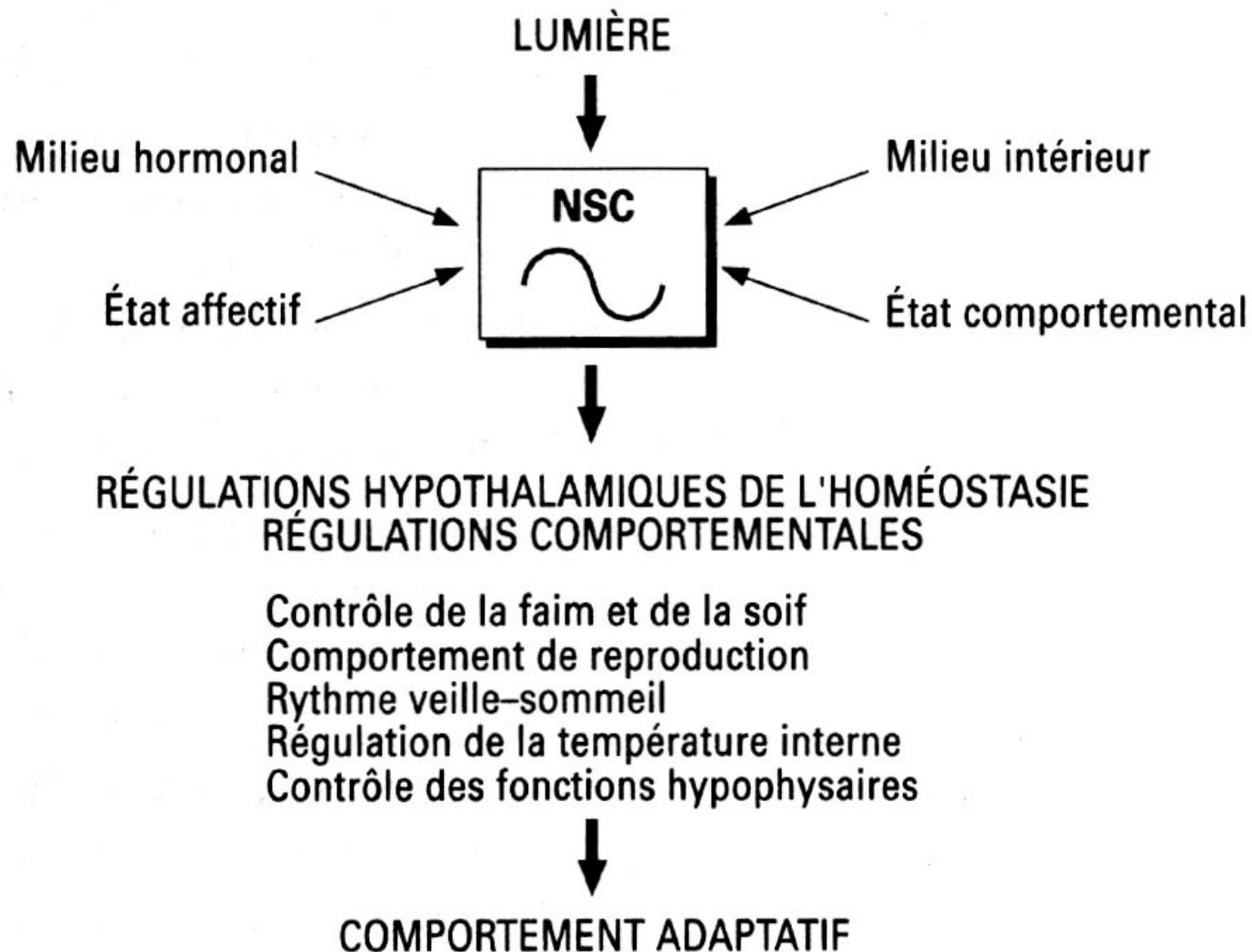
Avance de phase si
application en fin de nuit
subjective

Retard de phase si
application en début de nuit
subjective



Remise à l'heure de l'horloge biologique en réponse à un stimulus

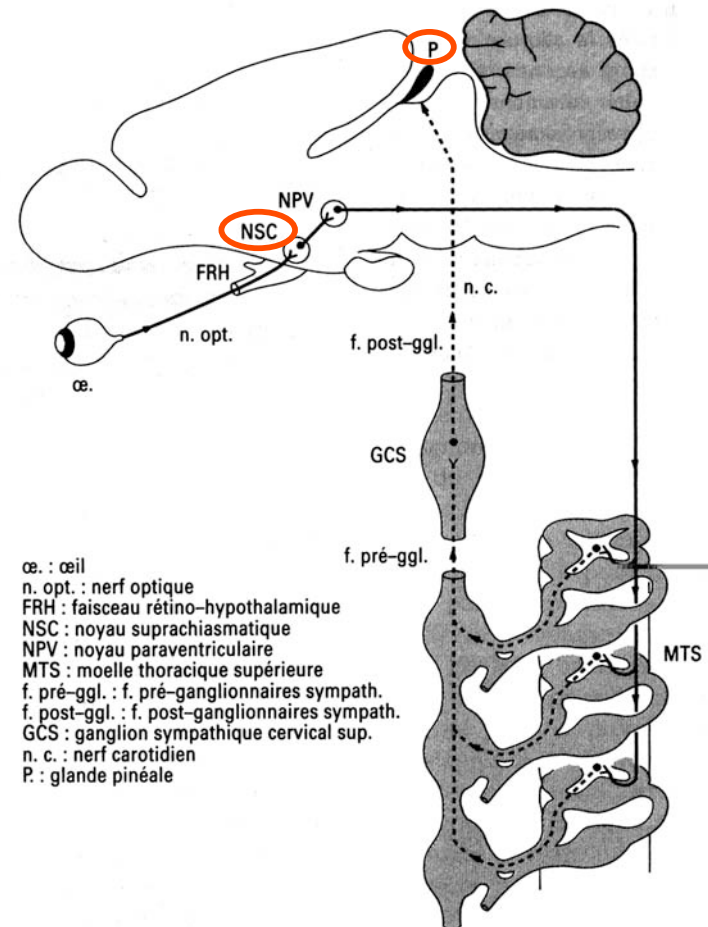
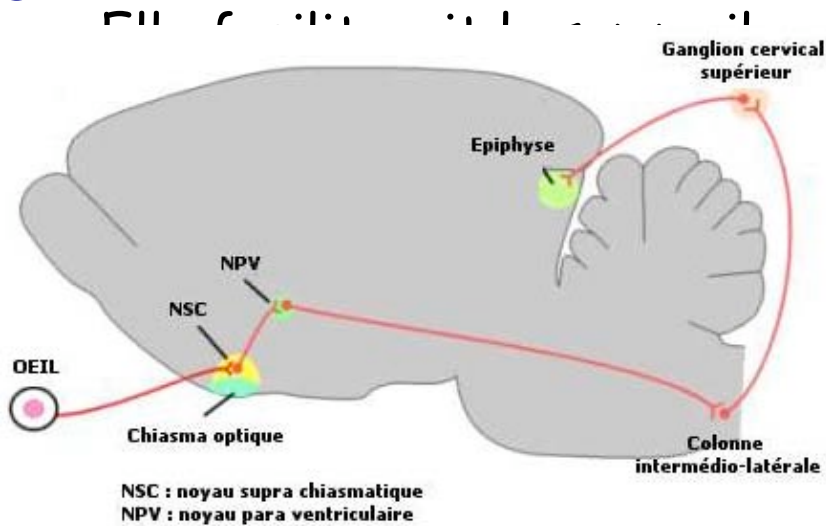
Composante principale de l'horloge biologique



Voies photo-neuroendocriniennes

● La **GLANDE PINEALE** (ou épiphyse) secrète la **MELATONINE** uniquement pendant la nuit (en l'absence de lumière)

● Cette sécrétion est sous la dépendance des NSC



La voie de synthèse de la Mélatonine

La Mélatonine

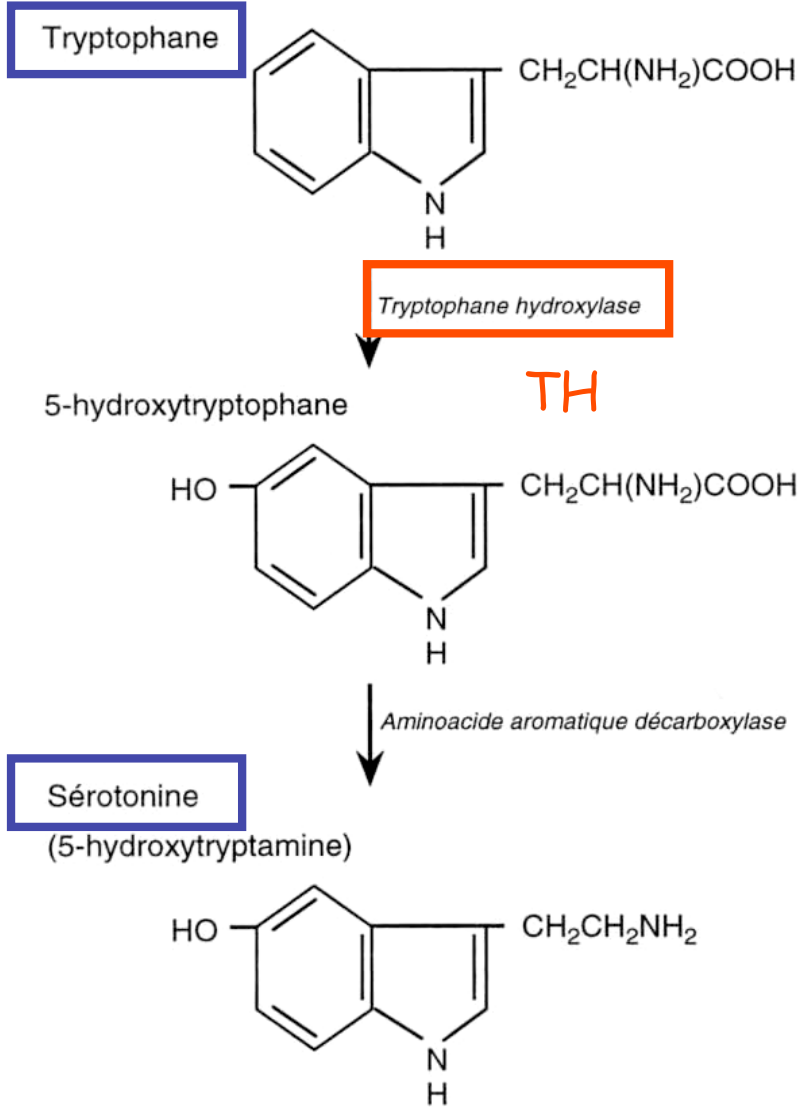
est issue d'un acide-aminé : le Tryptophane
provient de la modification nocturne de la Sérotonine
nécessite l'intervention de 4 enzymes:

- | | |
|---|--------|
| * la Tryptophane Hydroxylase | TH |
| * l'Aminoacide Aromatique DéCarboxylase | AADC |
| * l'ArylAlkylamine N Acétyl Transférase | AA-NAT |
| * l'HydroxyIndole-O-MethylTransférase | HIOMT |

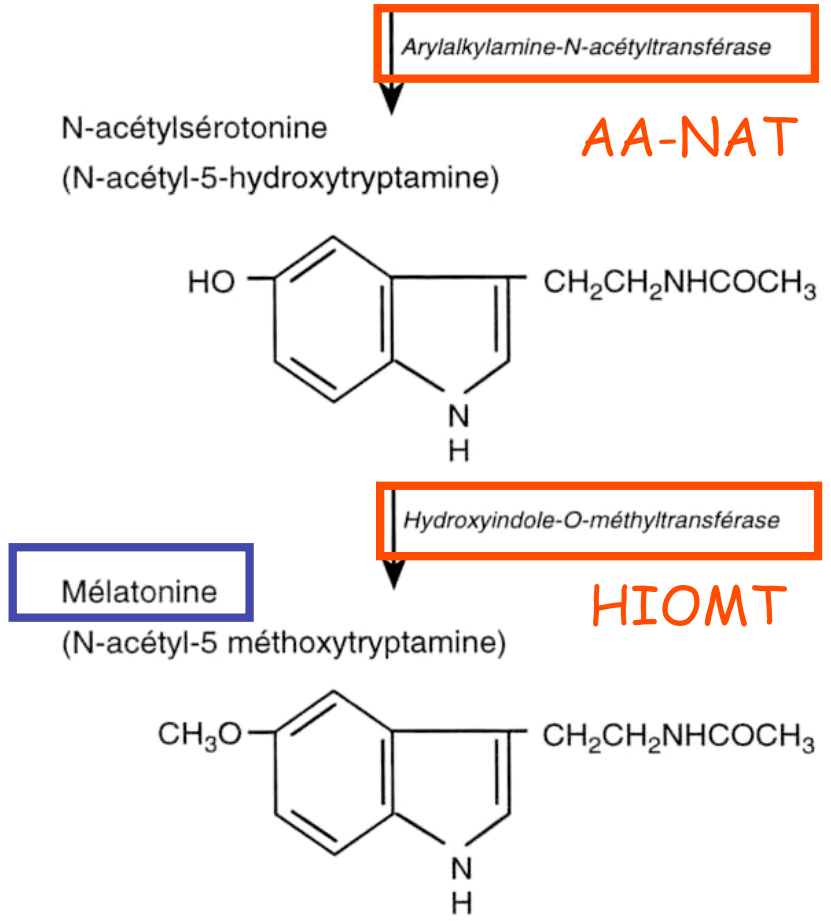
La TH est une enzyme mitochondriale qui est l'étape limitante de la synthèse de sérotonine, précurseur stocké dans la glande pinéale pendant la journée

L'AA-NAT est l'enzyme limitante de la production de mélatonine car :

- * son activité est dépendante de la quantité de sérotonine
- * cette enzyme est photosensible



Synthèse constitutive

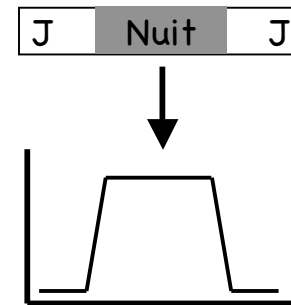


Synthèse nocturne uniquement

Rôles de la mélatonine dans les rythmes biologiques

2 rôles majeurs:

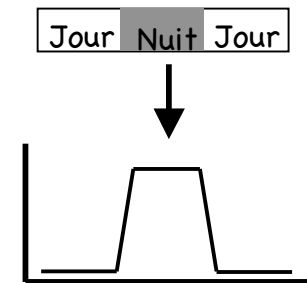
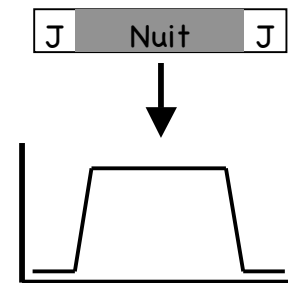
* indiquer la **période nocturne** par sa présence



Jours COURTS
(Hiver)

Jours LONGS
(Eté)

* indiquer la **période de l'année** par sa durée de sécrétion nocturne



Intérêts des horloges biologiques?

Les êtres vivants vivent dans un environnement périodique:
rythmes jour-nuit,
rythmes de température,
marées, saisons.

Les horloges circadiennes, et les rythmes qu'elles contrôlent, permettent aux organismes de mieux s'adapter à ces rythmes environnementaux.

Ainsi, un organisme sera mieux adapté si la période de son horloge est plus proche des rythmes de l'environnement.

Ex: croissance des cyanobactéries

Etude de la croissance de cyanobactéries mutantes dans la période de leur horloge biologique:

périodes de 23hr (une période courte),

périodes de 25hr (le type sauvage)

périodes 30 heures (une période longue).

Si les cyanobactéries sont séparées

--> aucune différence dans la croissance des mutants

Un avantage sélectif se voit à travers la compétition entre individus.

Ex: croissance des cyanobactéries

Si les cyanobactéries sont mélangées (50% mutant, 50% type sauvage):

- sous conditions de lumière constante

--> aucune différence dans la croissance des mutants.

- avec des cycles répétitifs de lumière

(dont la période est de 22, 25 ou 30 heures),

Après un mois de culture, la cellule avec la **période la plus proche** de celle de l'**environnement** représente entre 80 et 100% de la population.

Les cyanobactéries qui poussent dans un environnement où il y a des cycles répétitifs de lumière ont un avantage sélectif si la période de leur propre cycle biologique est similaire à celle de l'environnement.