

CHP 2: Rythmes neuroendocriniens, Modèles moléculaires et transgéniques en Neuroendocrinologie. Horloge circadienne et pulsativité hypothalamique

I. Origine et différents types de rythmes biologiques

1. Rythmes biologique :

- ✓ Def : 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 électrique et cérébrale
 - * biochimique : synthèse moléculaire, hormonale
 - * comportemental : sommeil, la migration.

✓ caractéristiques :

- Il est caractérisé par sa période (Temps) c'est le temps pour faire un cycle
 - sa phase (Φ) c'est le temps événement par un marqueur extérieur.
 - son amplitude : c'est la $\neq$ entre un extrême du cycle et le milieu moyen. (schéma 01)

✓ classification :

- elle est fondée sur la durée d'un cycle complet exprimé en unité de temps
- On distingue 3 types de rythmes biologiques
 - rythmes Ultradiens : c'est la période $< 24h$ ex cycle de sommeil (90 min) cycles repos activité et T_{corporelle}.
 - rythmes circadiens période $\approx 24h$. sont synchronisés par le rythme jour et nuit permet un ajustement de l'organisme en mode de vie ex : adaptation à l'insomnie.

ex: adaptation à l'environnement

rythmes infradiens c'est la période qui est $> 28h$, comme les rythmes annuels (période d'un an; ou mensuelles) ex: migration, gestation

Exemple de rythmes biologiques humains :

- **individu** :

rythme de croissance, puberté, cycle de reproduction

- **organes** : cycle d'alimentation et de repos digestif, cycle menstruel menstruel, la grossesse de 9 mois.

- **Motricité** : des mouvements naturels alternatifs (la marche)

- **système nerveux végétatif** : mouvements réguliers et automatiques du TD on parle de peristaltisme.

- **système NC** : une alternance veille/sommeil sur un rythme de 24h. ce sont des phases du sommeil paradoxales qui se renouvellent toute les 90 min, les rythmes enregistrées par l'électroencéphalogramme

- **Psychisme** : ce sont des fluctuations de la vigilance diurne sur une période de 90 min.

- **Glandes exocrines** : la sécrétion d'acide gastrique pendant la 1^{ère} partie de la nuit

- **Variations hormonales** : + ou - rapide, la sécrétion du Cortisol intervient selon 2 rythmes d'environ 90 et 45 min, superposé à un rythme de 24h. rythme de base de 24h pour la plupart des sécrétion hormonale

- **secrétion pulsatile** : la synthèse qui alterne avec une phase d'excrétion : sécrétion d'insuline (hormone hypoglycémisante) de glucagon (hormone hyperglycémisante donc antagoniste à l'insuline) ou hormone de croissance
- **tissus** : on a les cycles de la sensibilité à l'action d'une hormone
- **défense immunitaire** : c'est la variation quotidienne et annuelle.
- **FS sanguine** : variation circadienne de n° de lymphocyte B ou éosinophiles (leucocytes qui fixent l'éosine ds le sang)
- **Epithélium cilié** : mouvements réguliers des cils
- **cycle féminin des mitoses** : pic nocturne chez l'homme.

II horloge interne :

II.1. notion du rythme endogène :

* **Voyage** : Décalage horaire

- nos rythmes sont décalés par rapport à l'environnement
- nos rythmes internes persistent en absence de signaux externes

* **Découvert la 1^{ère} fois** : en 1719 par Jean Jacques d'Ortous de Mairan par une plante dont le rythme d'ouverture des feuilles de mimosa persiste même lorsque les plants sont placés en obscurité constante.
→ l'horloge interne capable de générer de façon autonome des cycles de 24h (circadiens)

2. **Expériences sur les rongeurs** : Rythmes d'activité (Figure 2)

Actogramme : c'est la mesure des rythmes d'activité locomotrice des rongeurs à l'aide d'une cage munie d'une roue qui enregistre les tours de roue)

- Alternance lumière / obscurité: ^{presque} tout la nuit, pas le jour
chaque cycle commence exactement au début de la nuit.
- Obscurité constante:
les animaux gardent un cycle circadien mais leurs périodes diminuent ($< 24h$)

3- Période en libre cours:

Il s'agit de la période de l'horloge interne de l'animal

* ce concept date le 19^{ème} siècle:

- les mouvement des feuilles de mimosa en obscurité constante ont une périodicité de 22 à 23 h d'après Augustin de Candolle en 1832

* expérience "Hors du temps" d'après Michel SIFRE en 1962

- des glaciers souterrains à 2000 m d'altitude
- pendant 58j il pense être resté 25j
- période de 24h: 16h d'activité et 8h de sommeil avec une prise alimentaire avant la période du sommeil.

remarque: d'autres études montrent que l'on peut passer à un rythme bicircadien (35h d'activité et 13 de sommeil)

4- Les noyaux suprachiasmatiques:

c'est l'horloge biologique centrale c'est les mammifères, il se trouve dans la partie antérieure du l'hypothalamus au dessus de chiasma optique. ils sont constitués d'environ 20 000 neurones, ils reçoivent des afférences ^{des ds} ganglionnaires de la rétine par l'axe rétinohypothalamique et envoient des éfférences vers les noyaux de la zone semi-ventriculaire de l'hypothalamus (contrôlent des lat, régulent de la glande pinéale, via la moelle épinière, prise alimentaire et gèle "activité-repos")

L'activité électrique des ces neurones est entrainée et est synchronisée par la lumière via l'axe retino-hypothalamique, il communique avec les organes périphériques par la voie neuro-hormonale (Fig 4A-4B), les noyaux jouent un rôle central de la production des rythmes circadiens. Si ablation chirurgicale des NSC chez les hamsters : on aura une perte des rythmes d'activités locomotrices ainsi que ceux de l'absorption de nourriture, de la température et de la sécrétion de diverses hormones.

* Si greffe de NSC à ces animaux donc on aura une restauration de la rythmicité en 2 à 4 semaine. Les rythmes ont acquis les propriétés des donneurs des greffes et non celles du receveur (Figure 5).

III mécanismes moléculaires :

1. Horloge intracellulaire :

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

↓ non

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

↓

Horloge intrinsèque à la cellule

↓

2. Gènes « horloges » ^{Molécules}

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

2.1 - les gènes Clock (synthèse constitutive) et B.mol (synthèse cyclique nocturne) codent ^{pour} 2 facteurs qui s'hétérodimérisent et activent la transcription des gènes périodes (Per1, Per2, Per3, synthèse cyclique jour) cryptochrome (Cry1 et Cry2) on se fixe sur les boîtes E présentes au niveau des promoteurs de ces gènes.

2.2 - lorsque les protéines per et cry atteignent une [] critique les complexes "per et cry" entrent dans le noyau où il réprime la transcription de leurs propres gènes en bloquant l'activité de l'hétérodimère
Clock : B.mol

↓
Boucle d'activation et répression

↓
Oscillateur moléculaire dont la période est de 24h
(Figure 6)

2.3 l'Hétérodimère active aussi la transcription des gènes Rev-erbα (récepteurs nucléaire et répresseur) de la transcription des B.mol mais aussi de clock et cry1.

2.4 - la protéine caseine kinase₁ déstabilisent les per et per₂ en phosphorylant leur forme monomérique induisant leur dégradation c'est à dire c'est la diminution de transcription de clock
⇒ donc c'est l'équilibre entre la synthèse et la phosphorylation et la dégradation des ces protéines qui semblent définir la durée de la période endogène. (Fig 7)

IV synchroniseurs externes Fig 08:

les rythmes circadiens sont d'origine endogène et sont synchronisés par des facteurs environnementaux. les neurones des NSC sont synchronisés (activité électrique) par la lumière via l'axe rétino-hypothalamique et communique avec les organes par la voie neurohormonale. (Feto)

≠ les populations de ϕ s de les NSC :

schématiquement, on peut définir :

- une partie dorso-médiane : également appelé SHELL (lacoque) à l'origine de la plupart des éfferences des NSC. le SHELL est constitué de neurones exprimant la vasopressine.

- une partie ventro-latérale : le CORE (cœur) qui reçoit des éfferences. le CORE renferme des neurones exprimant 2 autres neuro-peptides : le peptide intestinal vaso-actif (VIP) et le peptide libérant la gastrine (GRP).

- 1) ≠ les populations de ϕ s de les NSC de Hamster (Fig 11) :
- 2) - Boucle autorégulée de transcription-traduction (Fig 12)
- 3) Entraînement des rythmes (Fig 13)

Voies photo-neuroendocriniennes

* La glande pinéale ou l'épiphyse sécrète la mélatonine uniquement pendant la nuit en absence de lumière.

* cette sécrétion est sous la dépendance des noyaux subchiasmatiques (figure 14)

La voie de synthèse de la mélatonine : La mélatonine est issue de l'acide aminé de tryptophane provient de la modification nocturne de la sérotonine.

la sérotonine nécessite l'intervention de 4 Enzymes : la tryptophane hydroxylase (TH) amino-acide aromatique décarboxylase (AADC), l'hydroxy-indol-O-méthyltransférase (HIOMT), l'Arylalkylamine-N-Acetyltransférase (AA-NAT)

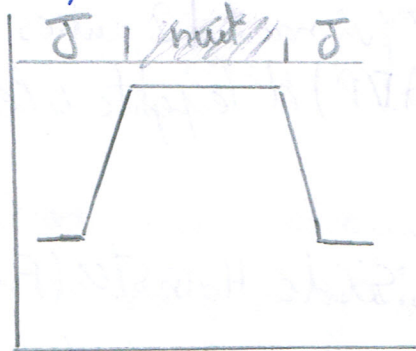
la TH est une enzyme mitochondriale qui est le limitante de la synthèse de la mélatonine préexistant stockée dans la glande pinéale pendant la journée

l'AA-NAT est l'enzyme limitante de la production de la mélatonine car : son activité est dépendante de la quantité de sérotonine
- cette Enz est photosensible

Rôle de la mélatonine des rythmes biologique :

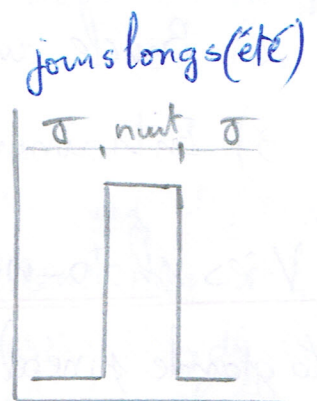
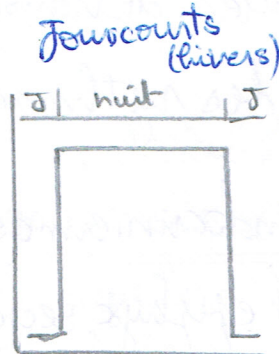
on a 2 :

- indique la période nocturne, par sa présence



Jour courts (hivers) }
Jours Longs (été) }

- la période de l'année par sa secretion nocturne



Intérêts des horloges biologiques :

les êtres vivants vivent dans un environnement périodique :

Les rythme jour-nuit, rythmes de T, les marées, les saisons.

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

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

la croissance des cyanobactéries:

étude de la croissance de cyanobactérie mitante ds la période de leur horloge biologique. période courte de 23h, période de 25h (type sauvage) période de 30h (longue), si les cyanobactéries sont séparées. Il n'y a aucune $\neq$ de la croissance des mitans, un avantage sélectif se voit à travers la compétition entre individus.

si les cyanobactéries sont mélangées 50% mutants et 50% sauvages

- sous condition de lumière constante. il n'y a aucune $\neq$ de la croissance des mutants

- avec des cycles répétitifs de lumière (la période est de 22, 25 ou 30h) avec un mois de culture, la ϕ avec la période la + proche de celle de l'environnement représente entre 80 et 100% de la population.

→ les cyanobactéries qui poussent ds 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.