

Le temps en biologie



Plan de l'exposé

I. Comment les organismes vivants perçoivent l'écoulement du temps ?

II. Les horloges biologiques internes

III. Les effets du temps sur l'organisme vivant

IV. Les effets du temps sur les organismes vivants : l'évolution

Perception du temps - rythmes biologiques

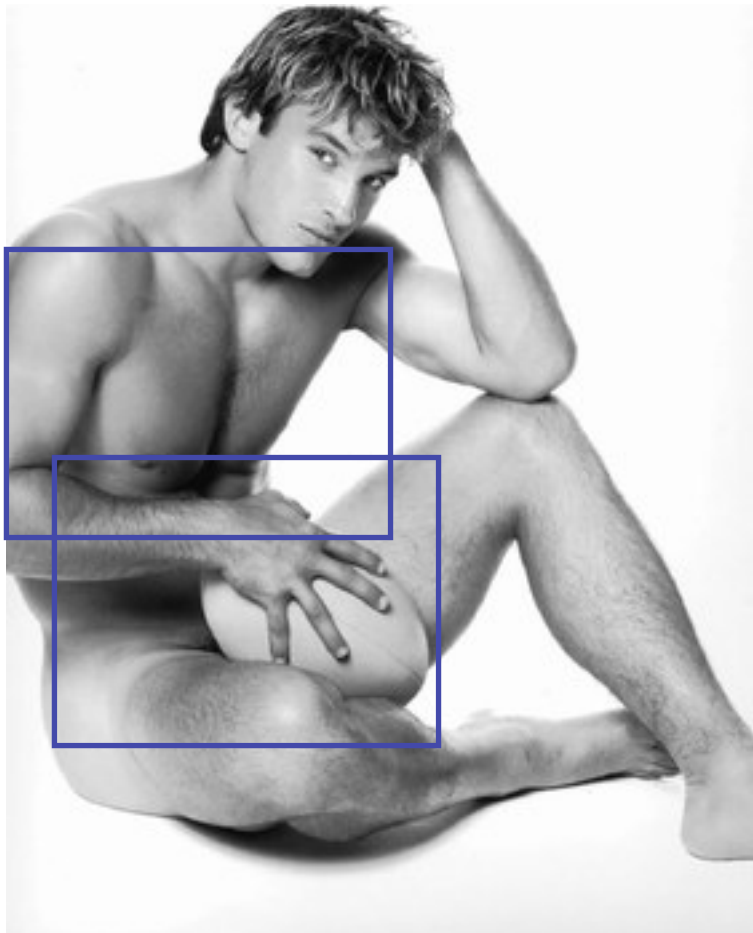
- I. Réponses fonctionnelles aux variations périodiques de l'environnement
 - 1. Adaptation
 - 2. Anticipation
- II. Perception des variations de l'environnement
- III. Aspects généraux des rythmes biologiques
 - 1. Outils d'analyse
 - 2. Différents types de rythmes

Notion d'homéostasie



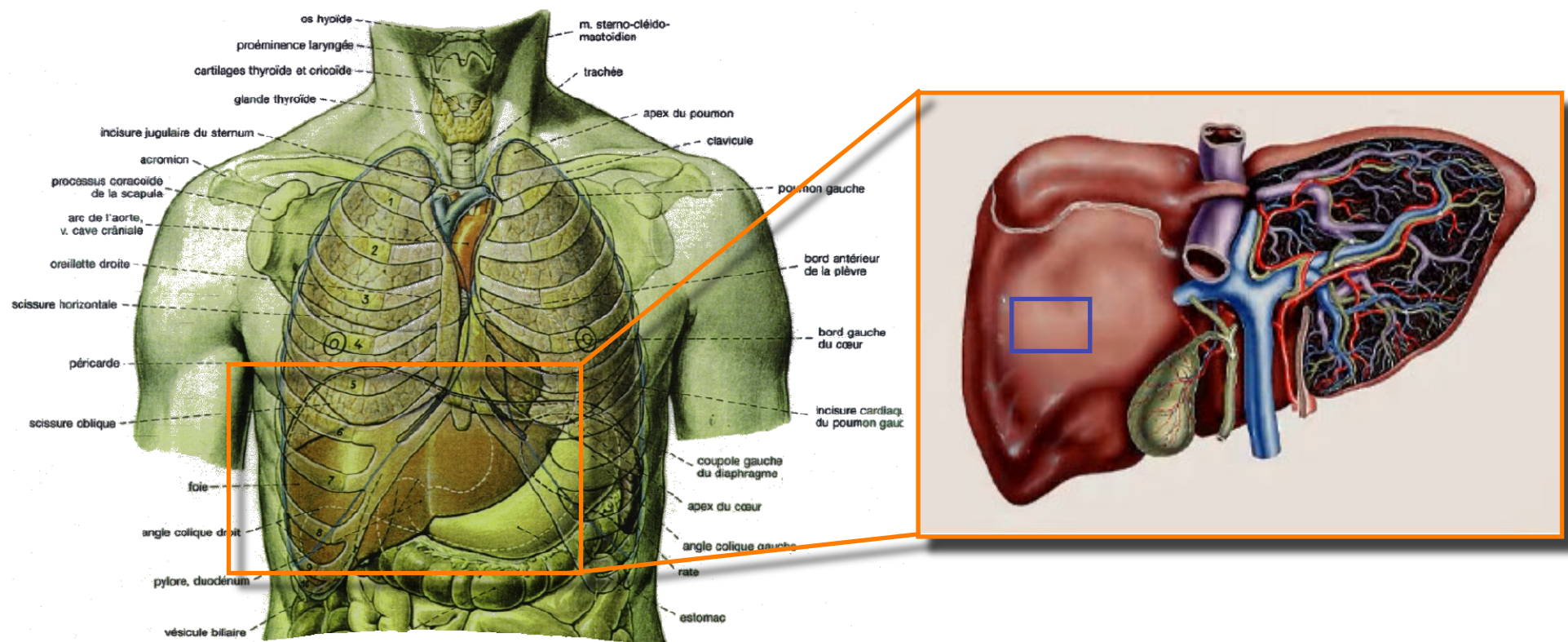
- Claude Bernard (1813-1878) Homéostasie =
« Equilibre dynamique qui maintient la vie »

Notion de milieu intérieur



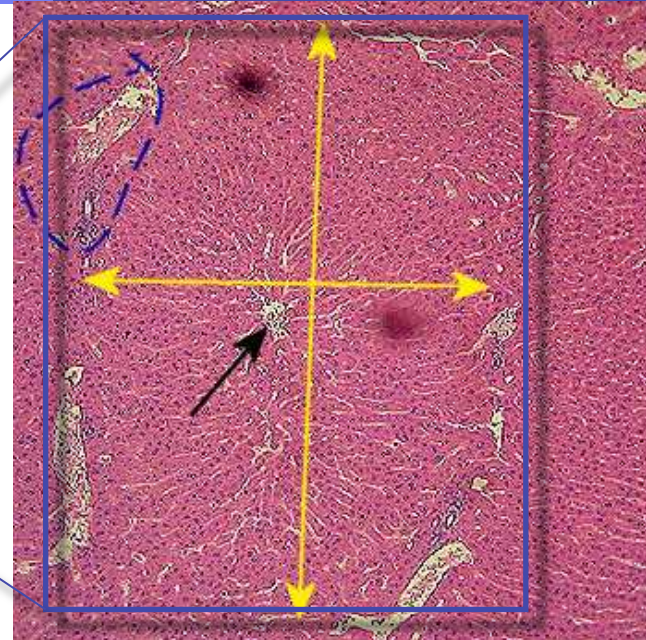
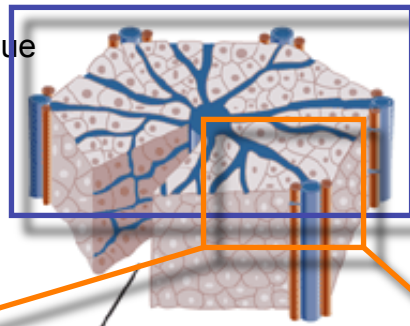
Claude Bernard = « Milieu dans lequel baignent nos cellules »

Organe

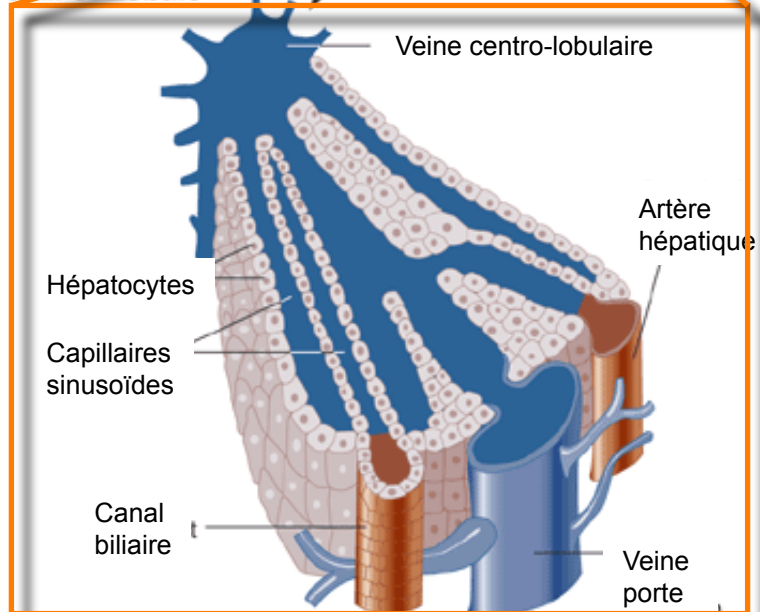


Tissu

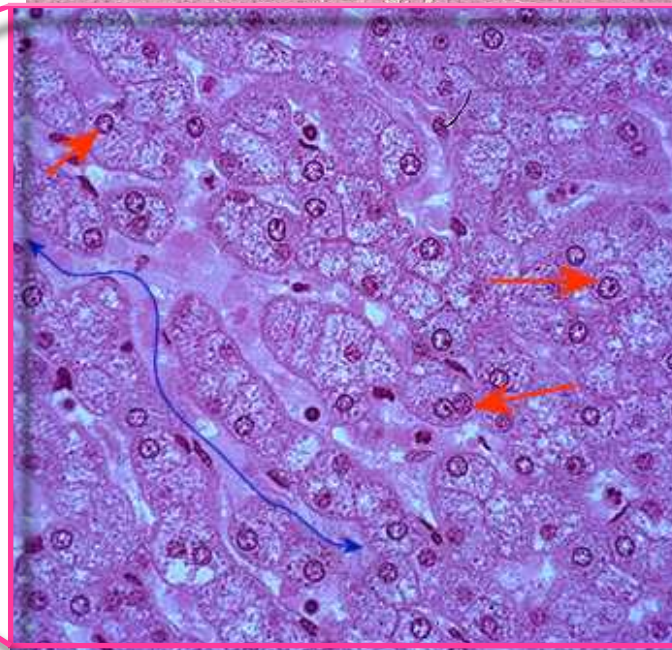
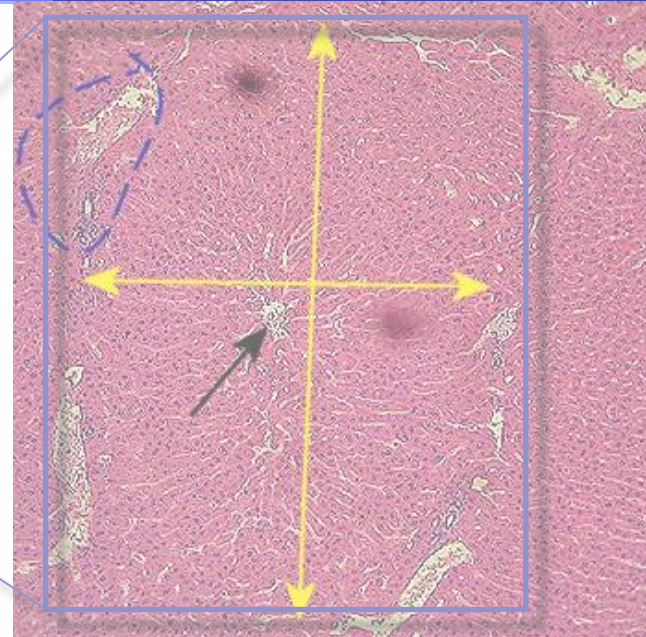
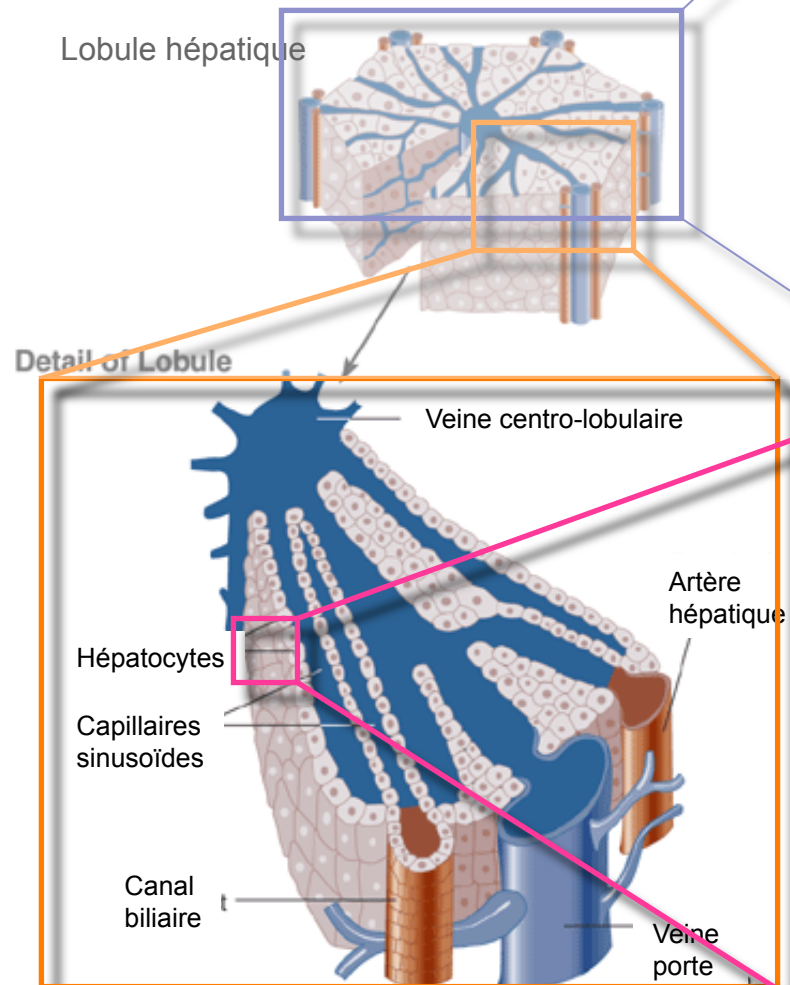
Lobule hépatique



Detail of Lobule

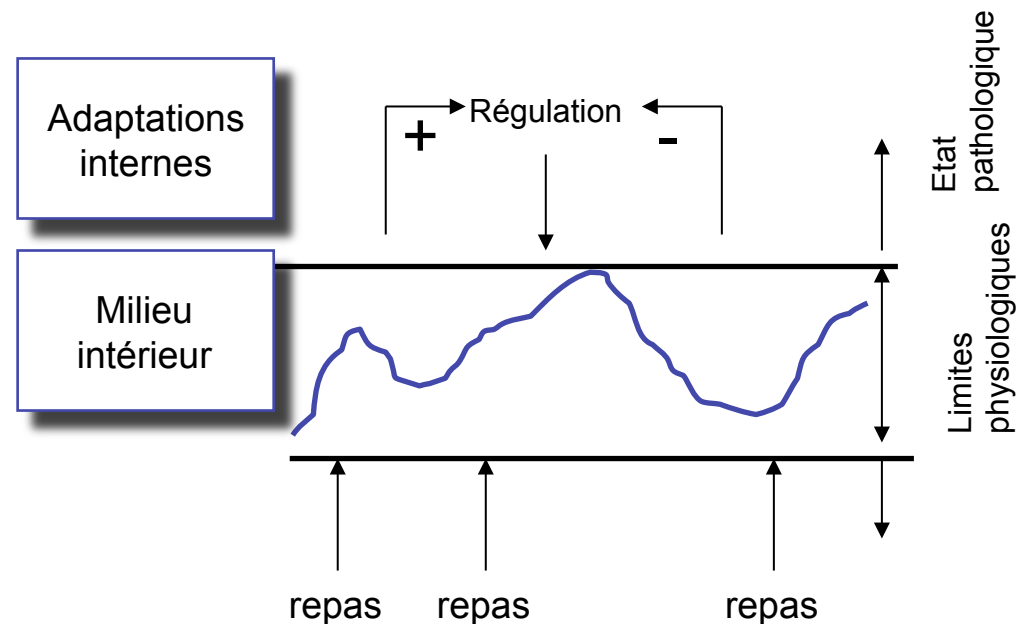


Cellules

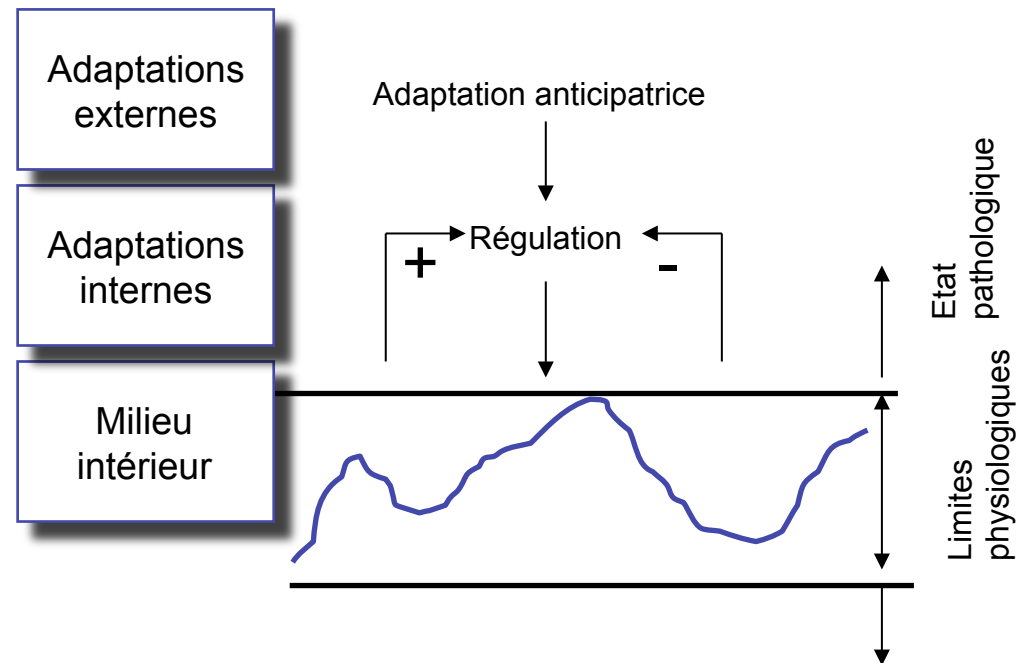
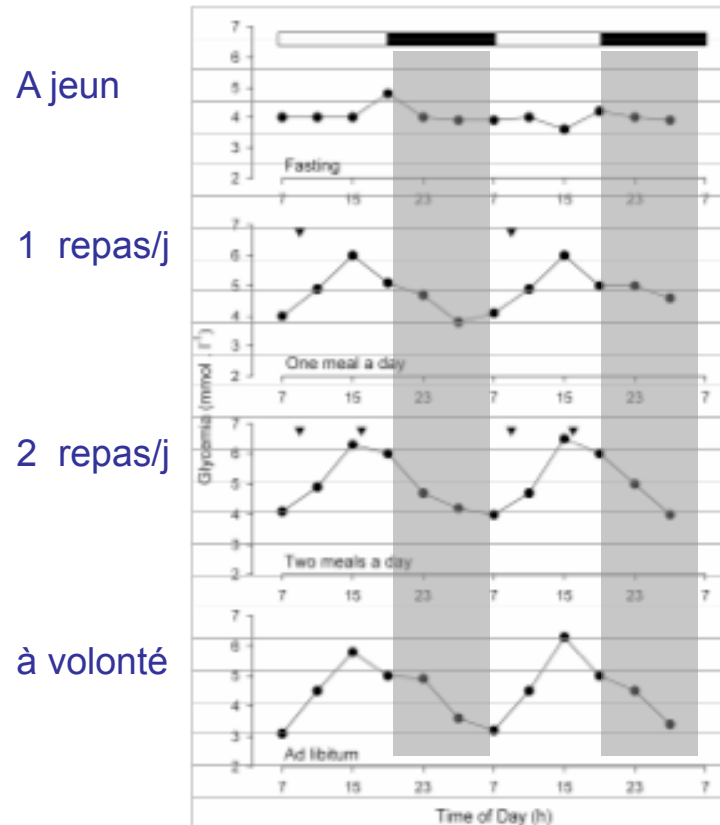


Adaptation = exemple maintien de la glycémie

- Glycémie : 0,8-1,3g/l sang
- Si $<0,8\text{g/l}$ = coma hypoglycémique
- Si $>1,3\text{g/ml}$ $<3\text{g/l}$, diabète sucré
- Si $>3\text{g/l}$ coma hyperglycémique
- Deux facteurs sécrétés permettent la régulation de la glycémie : insuline et glucagon



Anticipation = exemple glycémie



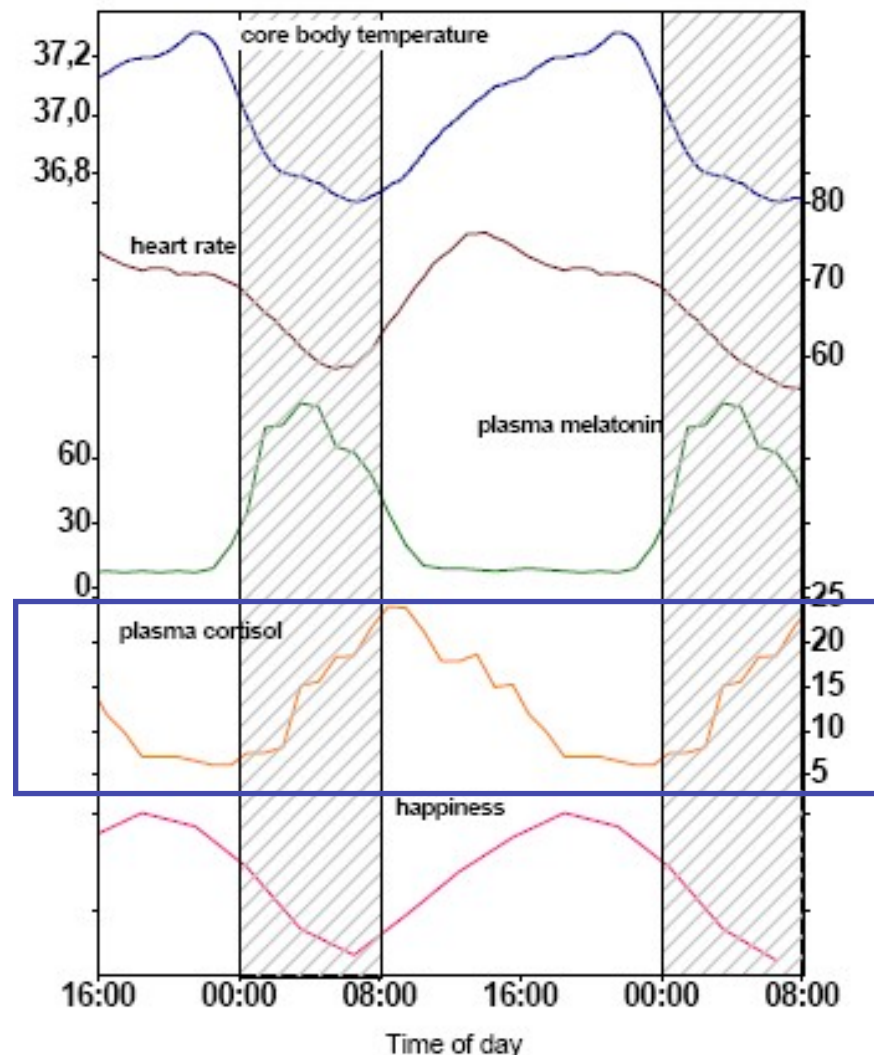
Glycémie chez un chien

Quelque soit le nombre de repas, la glycémie présente des variations journalières

Piccione et al. 2008 J Physiol Sci

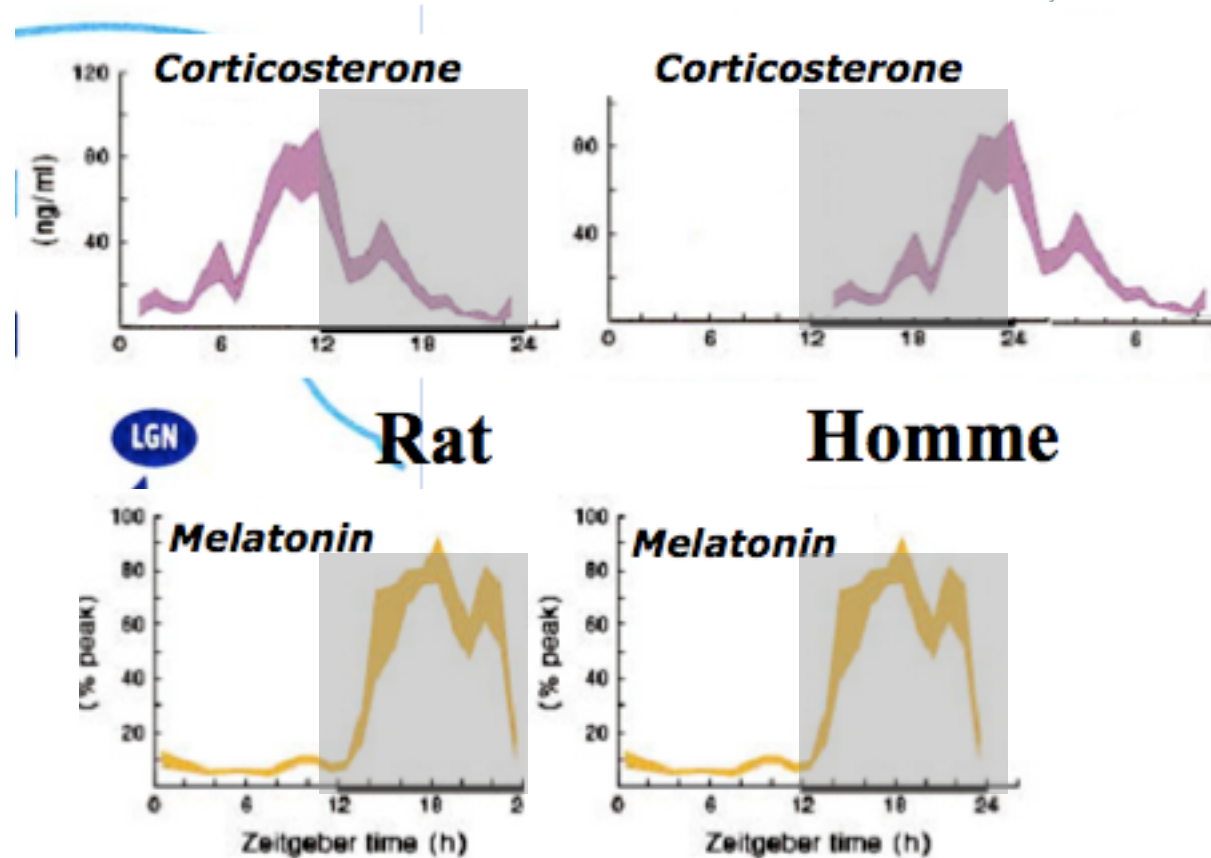
Anticipation : exemple du cortisol

- Cortisol :
 - Hyperglycémiant
 - Stimulant Système nerveux
- Nuit = jeûne # 12 heures
- L'augmentation de cortisol en fin de nuit prépare l'organisme au réveil et à une augmentation d'activité



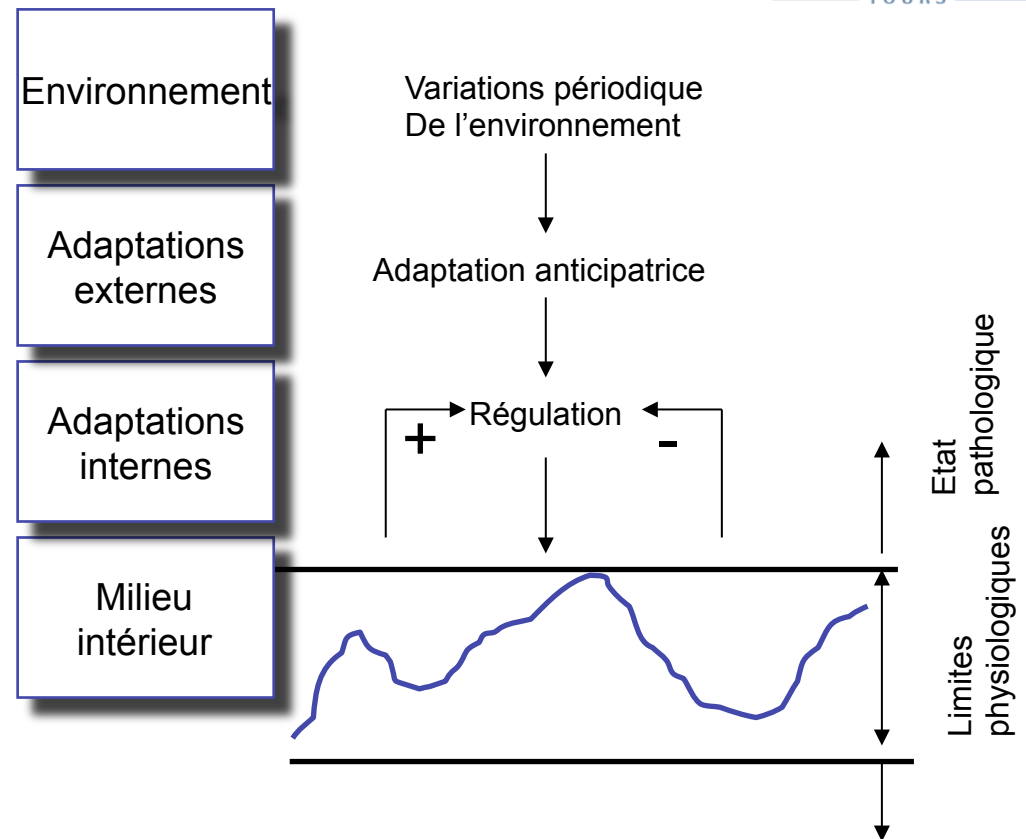
Analyse comparée Rat/Homme

Le rat a une activité nocturne, le pic de corticosterone arrive en fin de jour.
La lecture d'une même photopériode est interprétée différemment



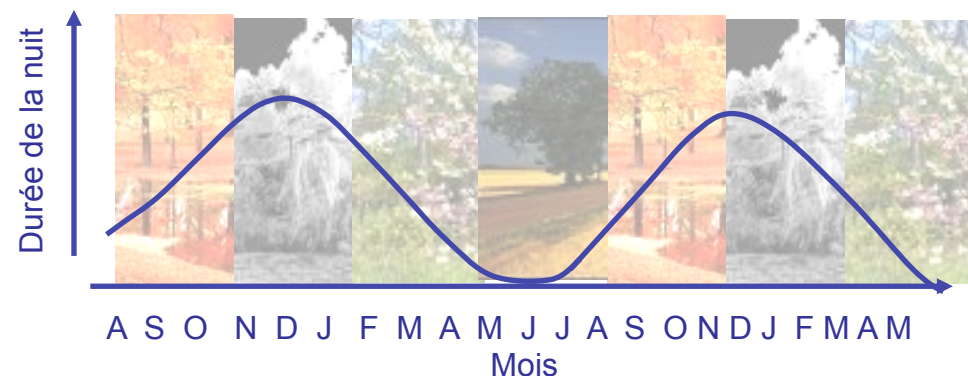
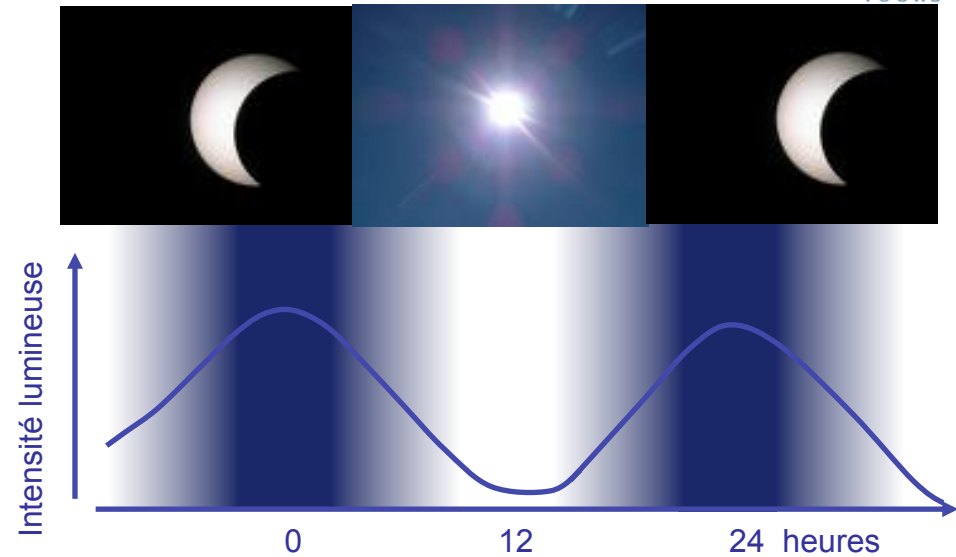
Anticipation

- Pour anticiper les changements, il faut un système de « **lecture** » de l'environnement
- Le paramètre choisi doit être le plus **prédictible** et le plus **robuste** possible



Perception des changements périodiques de l'environnement

- Le signal le plus fiable et le plus robuste est le **cycle lumineux**
- Variation hebdomadaire : **rythme nycthéméral**
- Variation annuel : **rythme annuel**



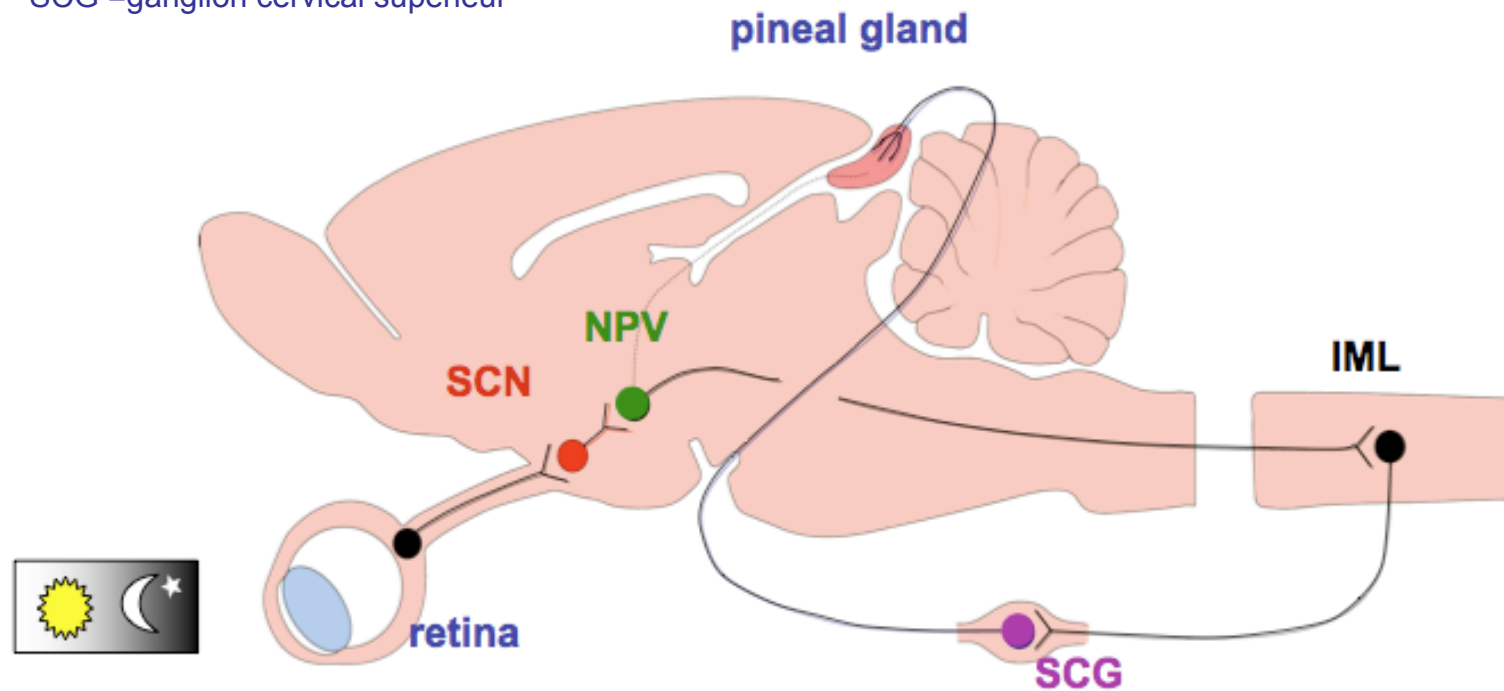
Un peu de neuroanatomie

SCN = noyaux supra-chiasmatiques

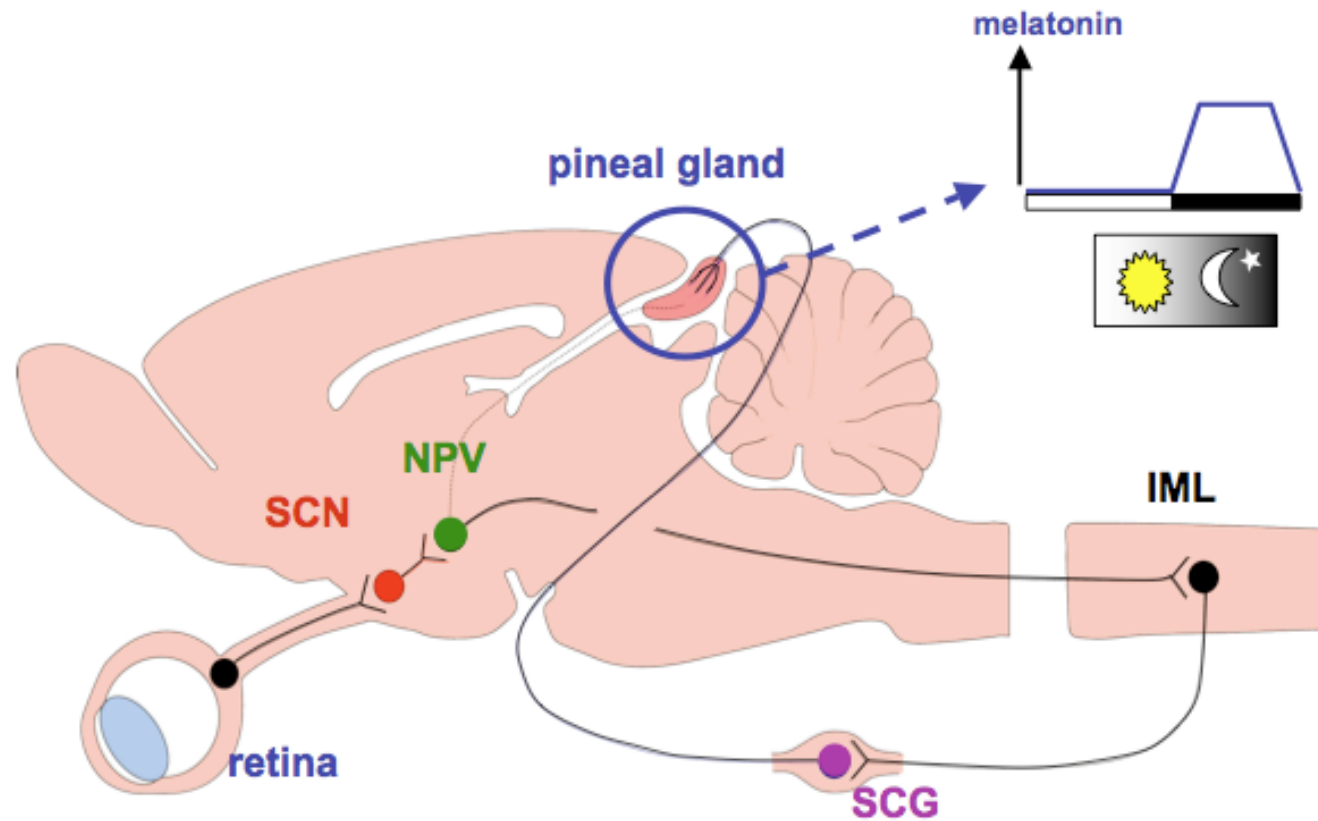
NPV = noyaux paraventriculaires

IML = lame intermédiaire de la moelle épinière

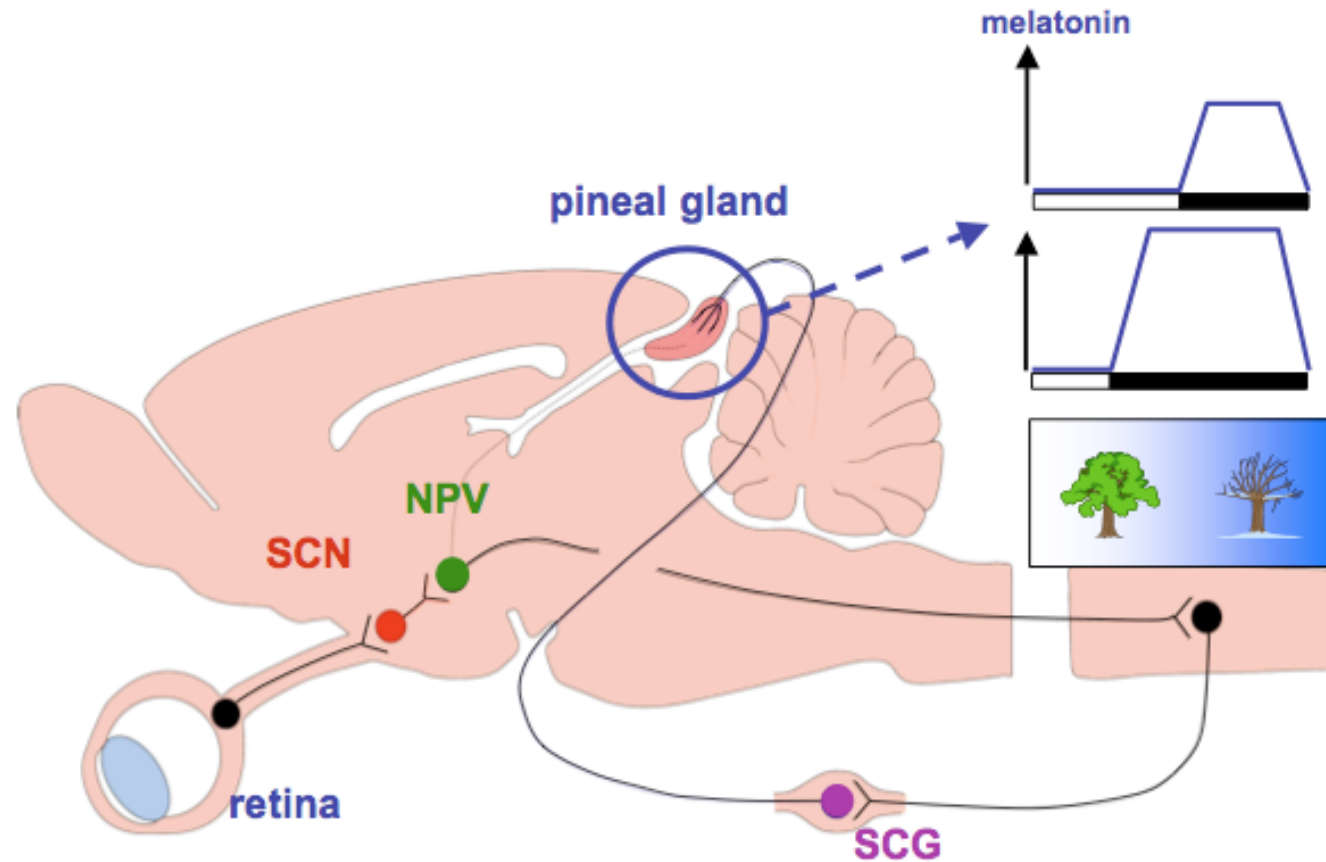
SCG = ganglion cervical supérieur



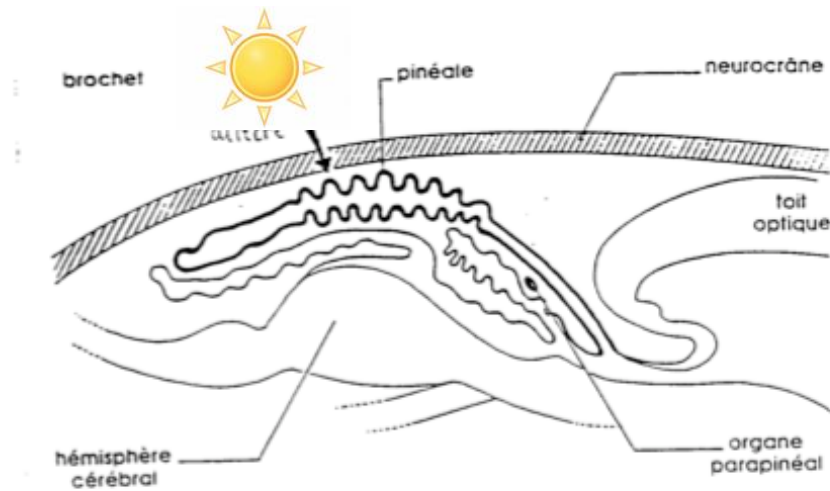
Perception des variations nycthémérales



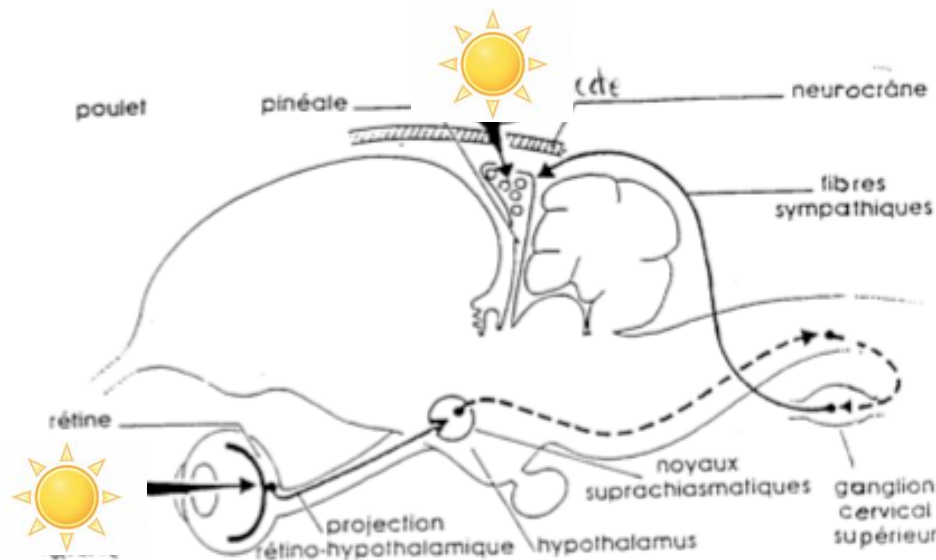
Perception des variations annuelles



Un peu d'anatomie comparée



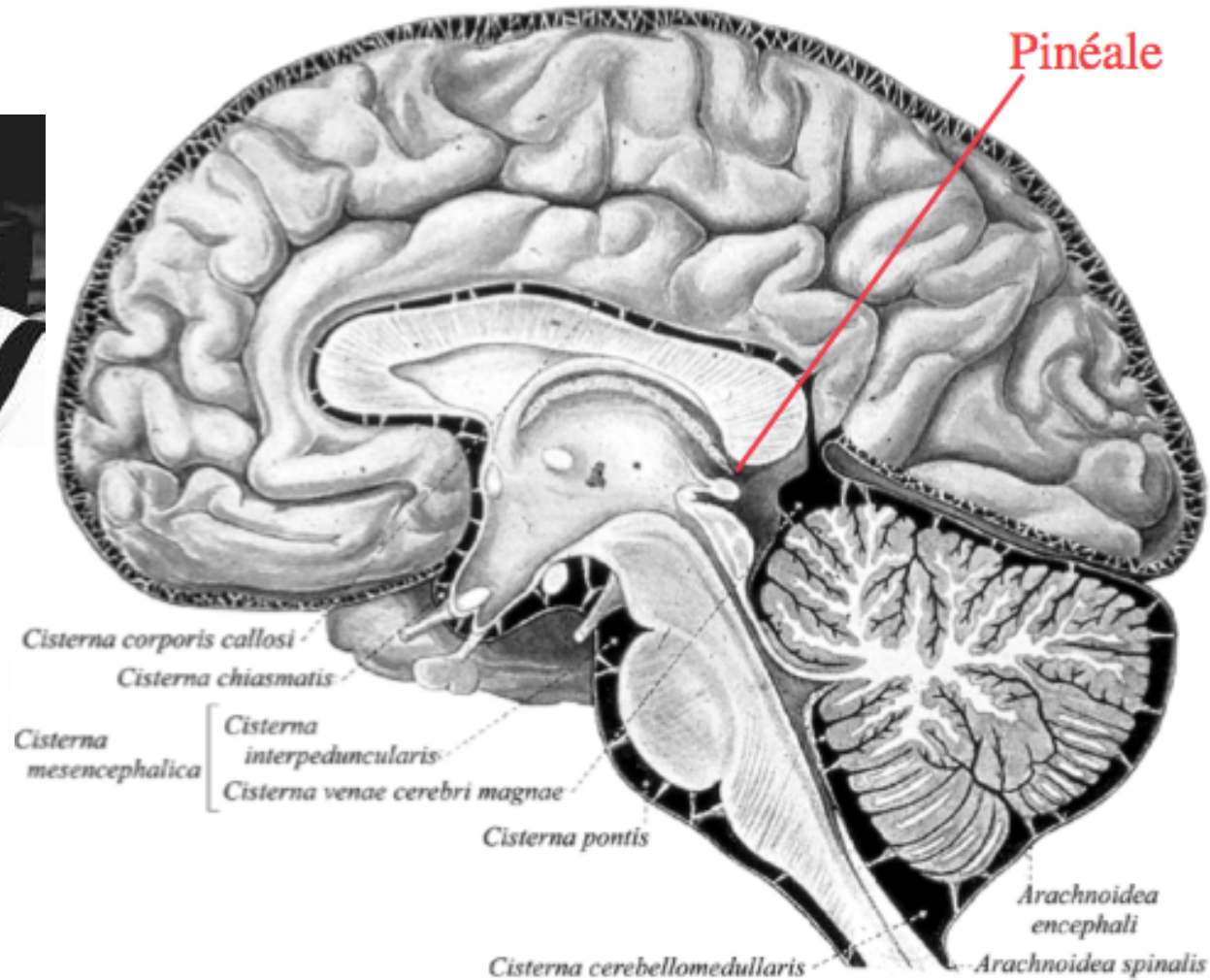
Brochet



Poulet

Un peu d'anatomie comparée

Homme

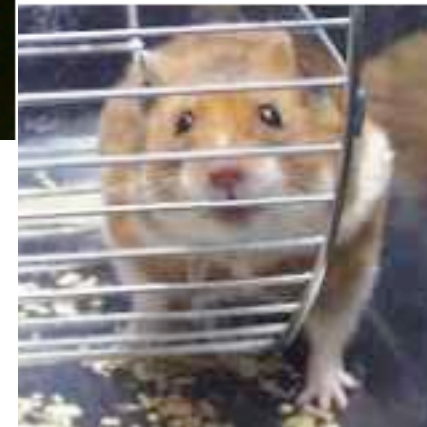


Aspects généraux des rythmes biologiques : outils d'analyse

- Mesures
- Caractéristiques
- Analyse mathématique

Mesure des activités périodiques

- Actimètres= rythmes d'activité
- Electroencephalogramme
- Electrocardiogramme
- Cinétiques hormonales



24h chrono

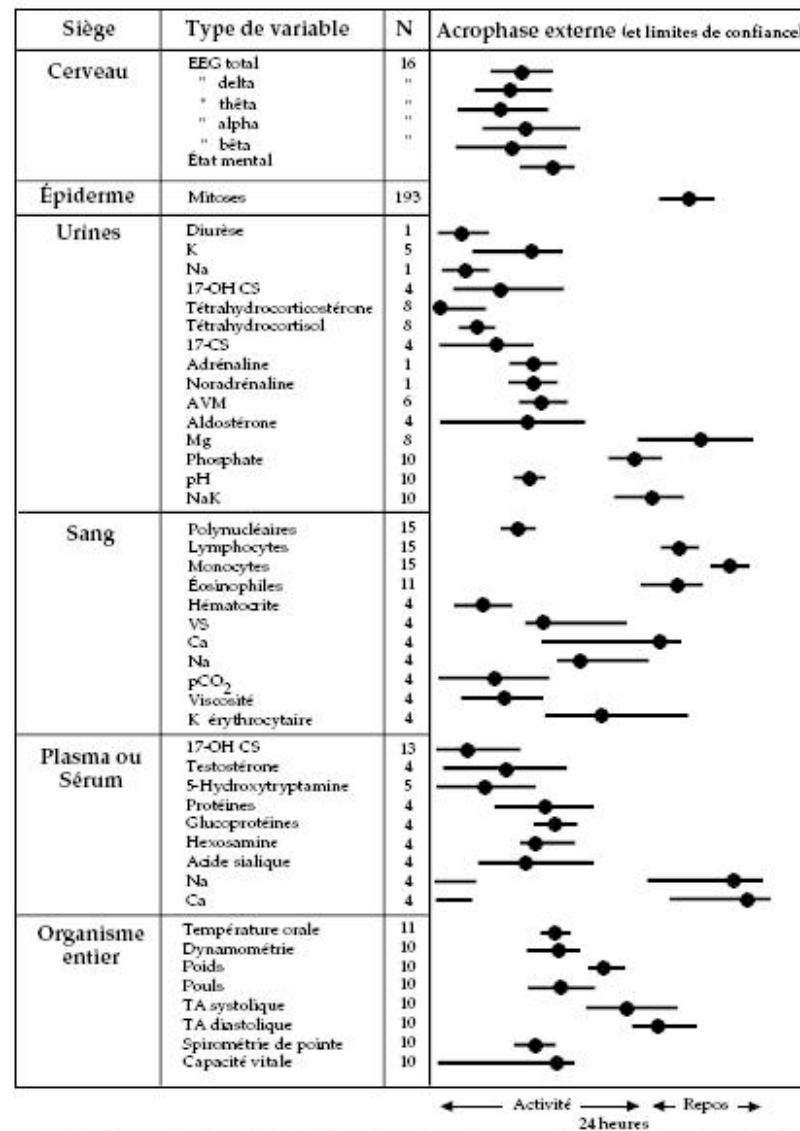
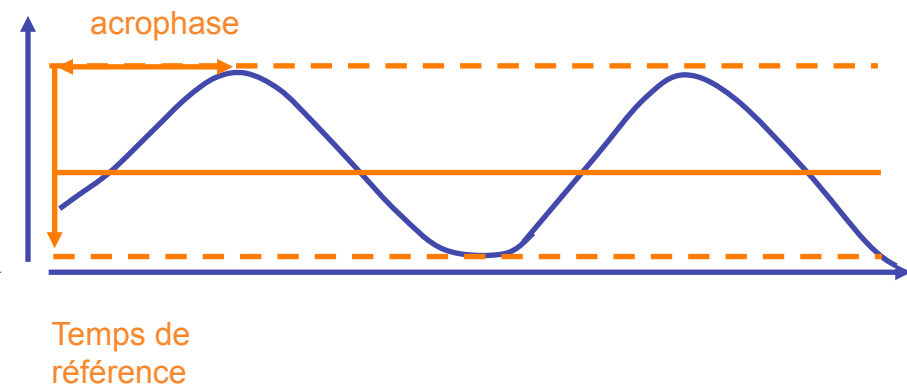
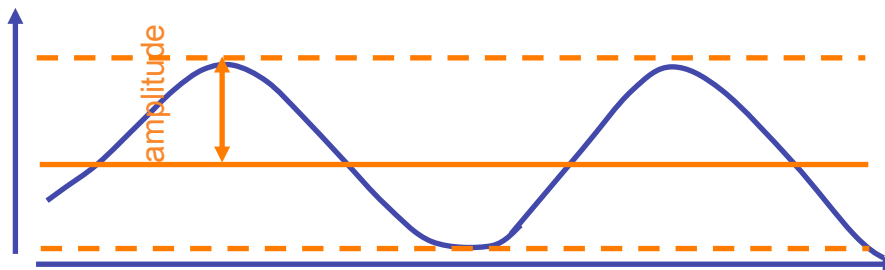
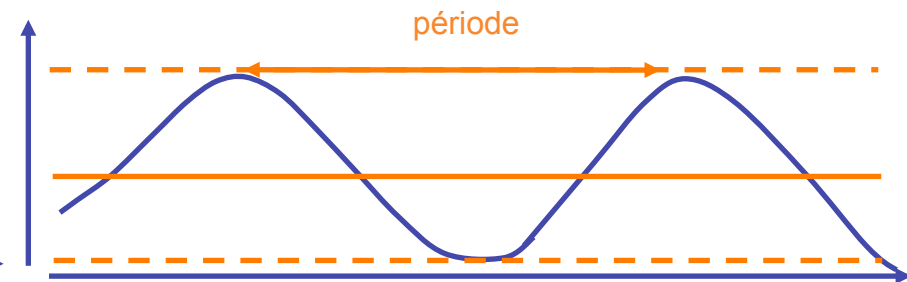
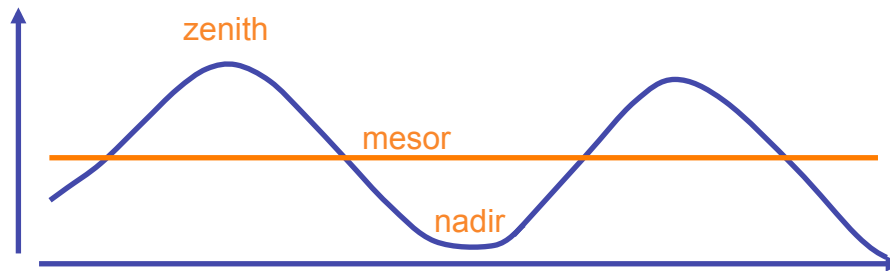


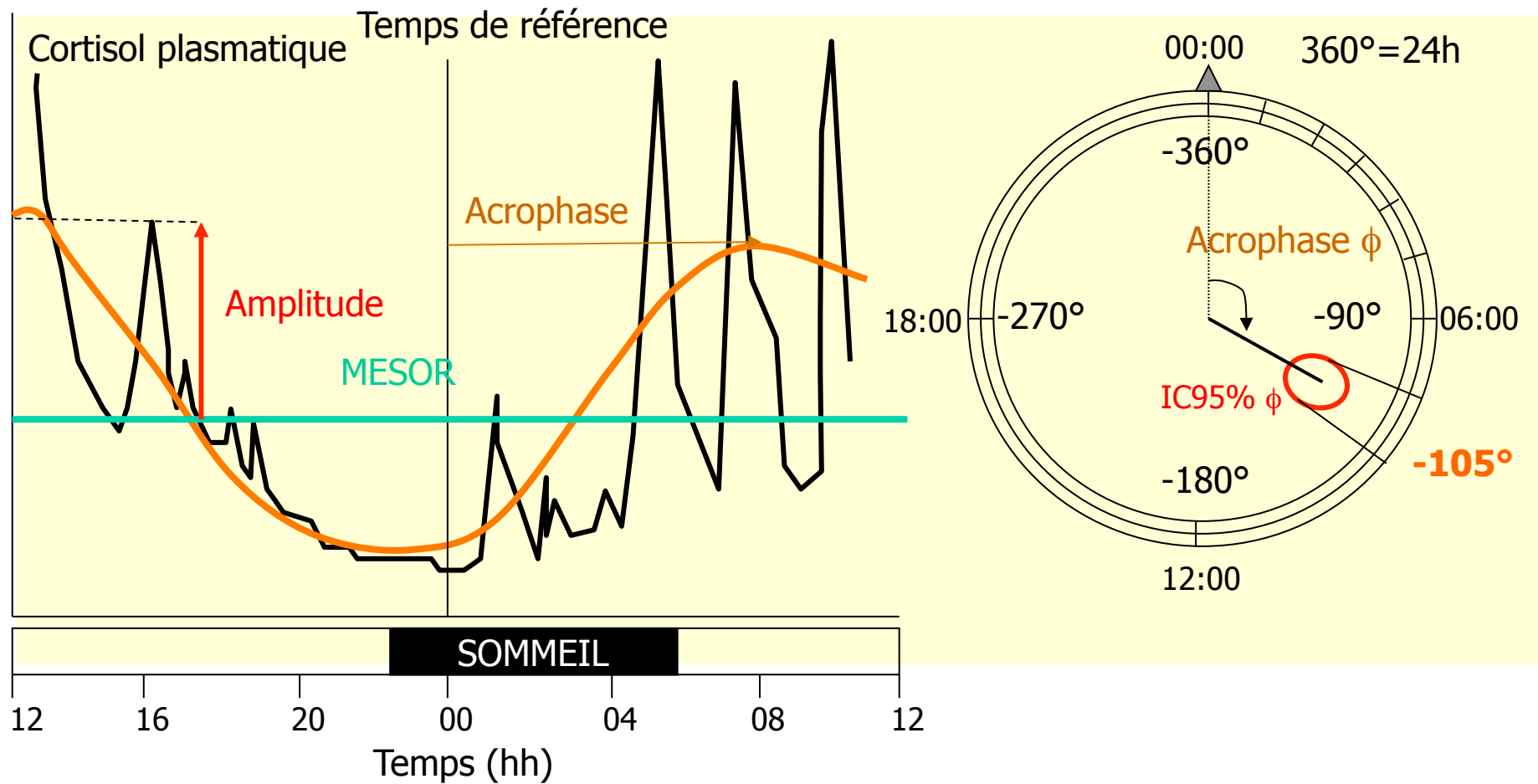
Figure 1.2 : Aspect circadien de la structure temporelle humaine (carte temporelle) (d'après Reinberg et coll., 1991)

N : nombre de sujets ; 17-OH CS : 17-hydroxycorticostéroïdes ; 17-CS : 17-cétostéroïdes ; AVM : acide vanylmandélique ; VS : vitesse de sédimentation

Caractéristiques des rythmes



Représentations



Aspects généraux des rythmes biologiques

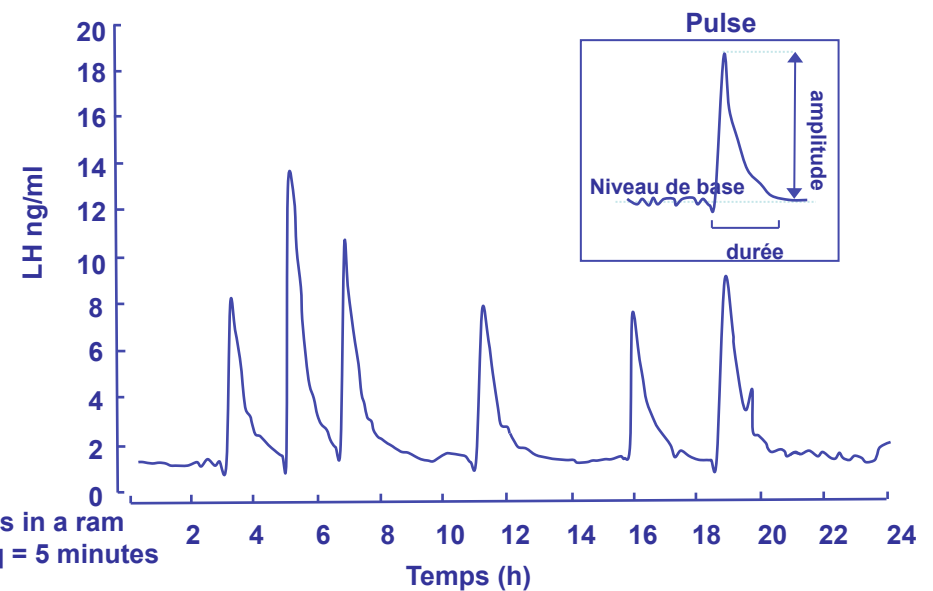
- Rythmes ultradiens
- Rythmes circadiens
- Rythmes infradiens
- Rythmes annuels

Rythmes ultradiens



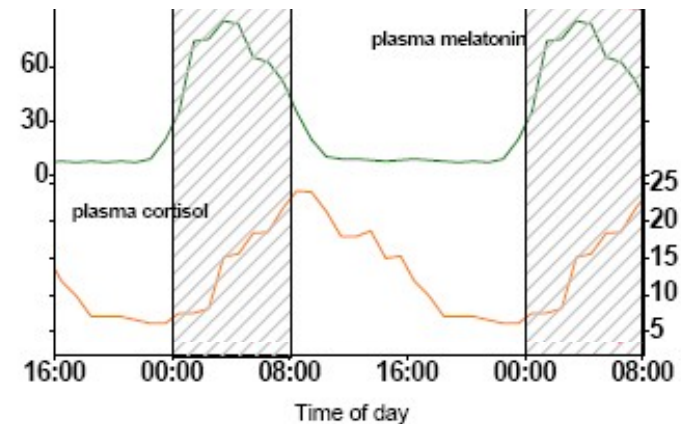
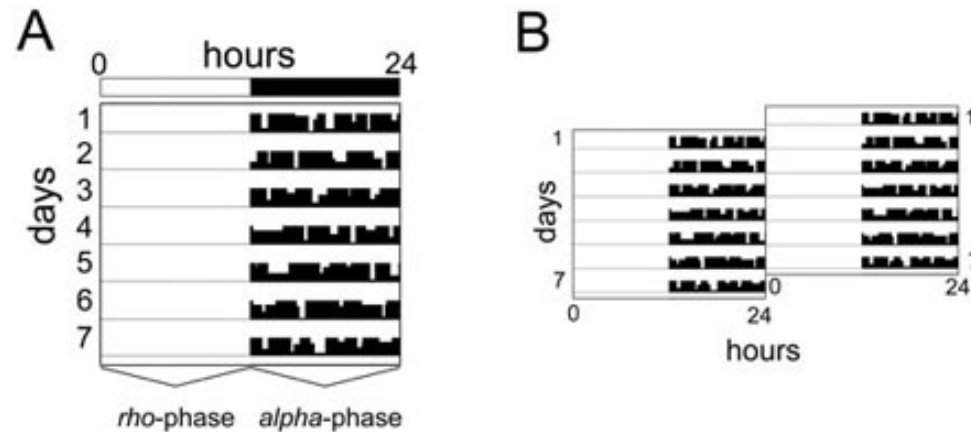
UNIVERSITÉ
FRANÇOIS - RABELAIS
URS

- Haute fréquence $\tau < 20h$
- Rythme cardiaque
- Rythme de prise alimentaire
- Rythmes de sécrétion hormonale



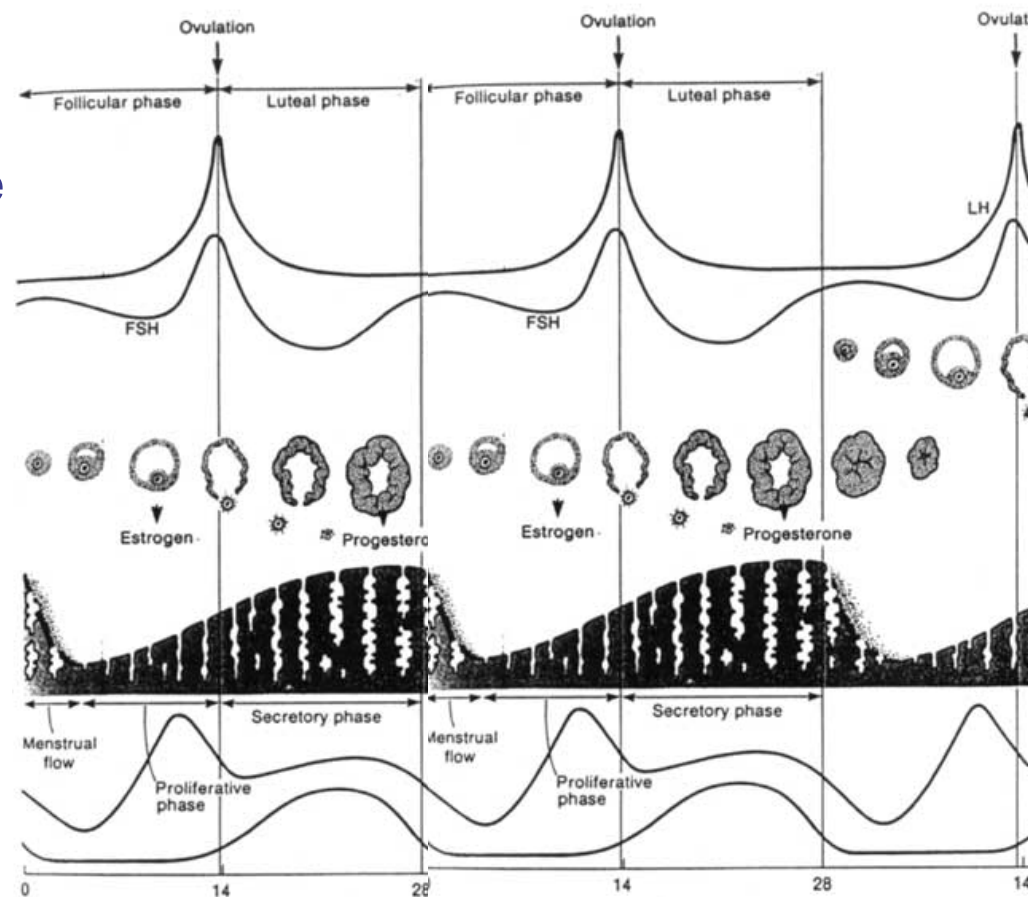
Rythmes circadiens

- Période voisine de 24h :
 $20 < \tau < 28$ h
- Rythme veille-sommeil
- Rythmes hormonaux



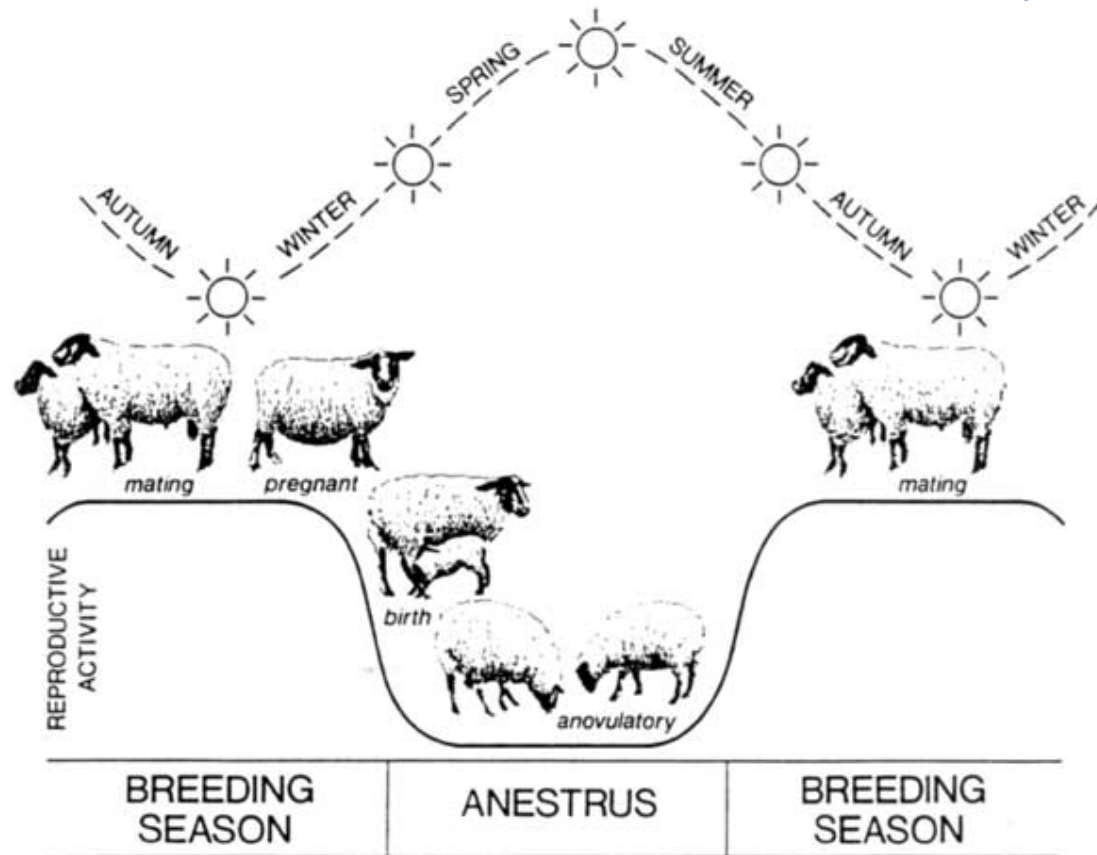
Rythmes infradiens

- $\tau > 28$ h
- Cylclicité chez la femme
- Rythmes hormonaux



Rythmes annuels

- τ # 365 jours
- Hibernation
- Mue
- Migration
- Reproduction



Hologe(s) biologique(s) interne(s) : horloge(s) cicadienne(s)

- I. Découverte des rythmes endogènes
- II. Horloge circadienne
 - 1. Localisation anatomique
 - 2. Propriétés
 - 3. Synchronisation
- III. Autres horloges
- IV. Pathologies
 - Décalage horaire
 - Travail posté
 - Travail en obscurité
 - SAD

Découverte des rythmes endogènes

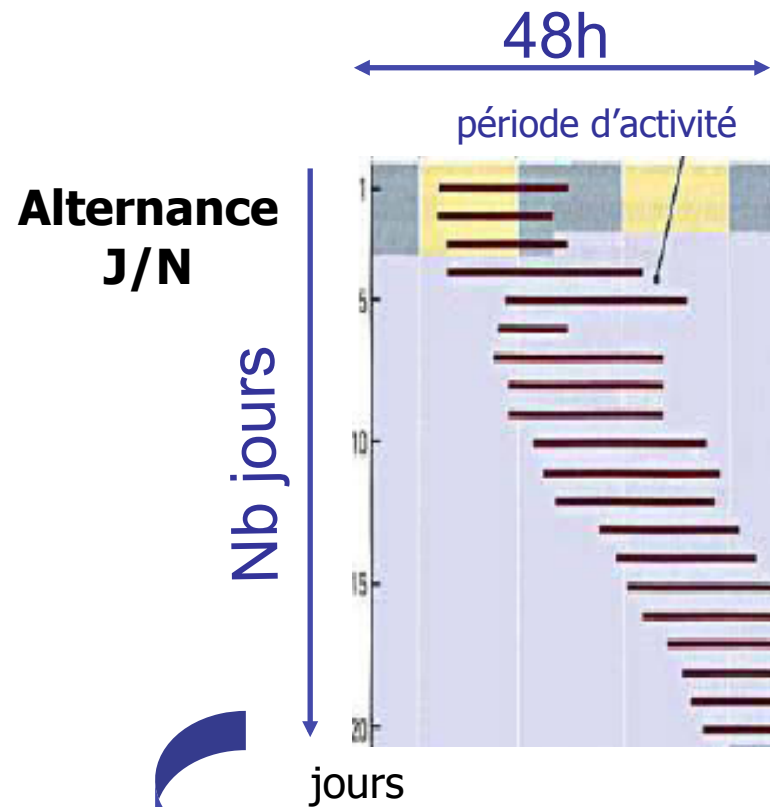
- 1729, Jacques d'Ortous de Mairan: notion d'horloge biologique
- Années 50, Gustav Kramer, existence d'une horloge biologique
- 1956 Ortavant et Thibault : entraînement par la photopériode de l'activité sexuelle des petits ruminants
- 1962 expérience de Michel Siffre en isolement dans un gouffre
- 1960 Halberg «Chronopharmacologie»
- 1984 Karsch: rôle du rythme circadien de sécrétion nocturne de la mélatonine dans l'entraînement du rythme saisonnier de reproduction

Première expérience humaine de « free running » Michel Siffre 1962

- Gouffre de Scarasson
- 18 juillet-14 septembre 1962
- 25 jours de décalage entre temps évalué et temps réel
- Rythme endogène 24h30
- Perception 4h pour 14h
- 16h d'activité 8h sommeil
- Repas décalé vers fin d'activité



Actogramme



→ Périodes d'activité pendant la phase diurne: rythme synchronisé

→ Rythme en libre cours : rythme endogène

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

L'isolement, ça conserve !

- Stabilité du rythme veille sommeil # 24h
- Rythme spontané de la principale prise alimentaire avant la période de sommeil
- Plusieurs rythmes de 24h qui se désynchronisent : température, force musculaire, hormones surrénaliennes, sommeil
- Possibilité chez certains individus d'un rythme bicircadien # 48h
- Troubles de type décalage horaire en fin d'expérience

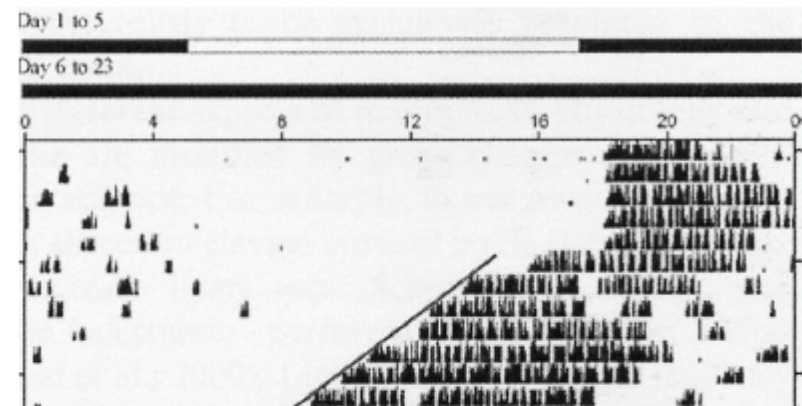
Michel Siffre 61 ans !
grotte de Clamouse

29 novembre au 14 février 2004



Libre cours en labo : pas besoin de géologues ni de spéléologue....

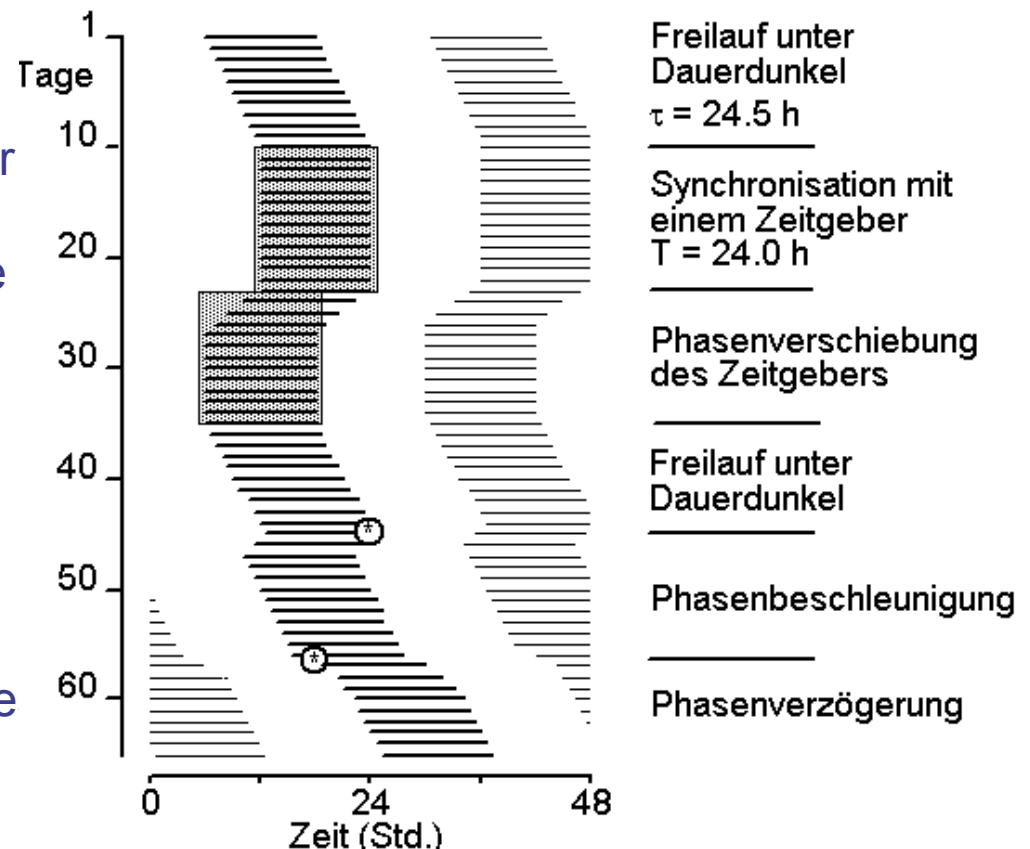
- Il suffit d'éteindre la lumière....(ou de la laisser allumée en permanence)
- Rythme nycthéméral du jour 1 à 5
- DD de 6 à 23 jours



Le rythme endogène persiste y compris dans la descendance née et maintenue en LL (test sur 25 générations (Browman, 1952))

Notion de zeitgeber et de temps circadien

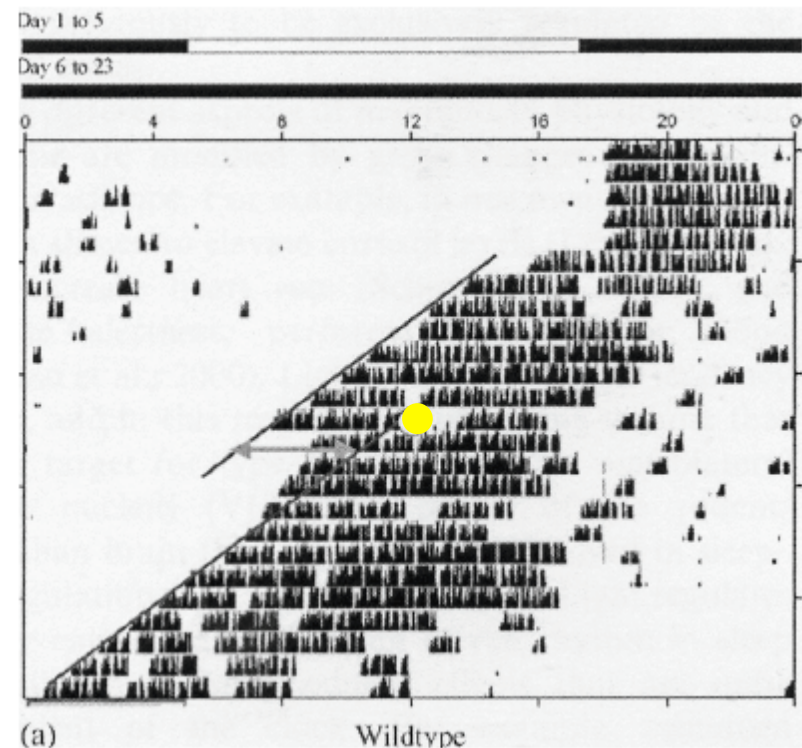
- Le zeitgeber ou donneur de temps est un facteur extérieur qui va permettre de synchroniser l'horloge interne
- Le principal zeitgeber est la lumière
- La période du zeitgeber T ne doit pas être trop éloignée de celle du rythme endogène τ sous peine de désynchronisation des rythmes endogènes



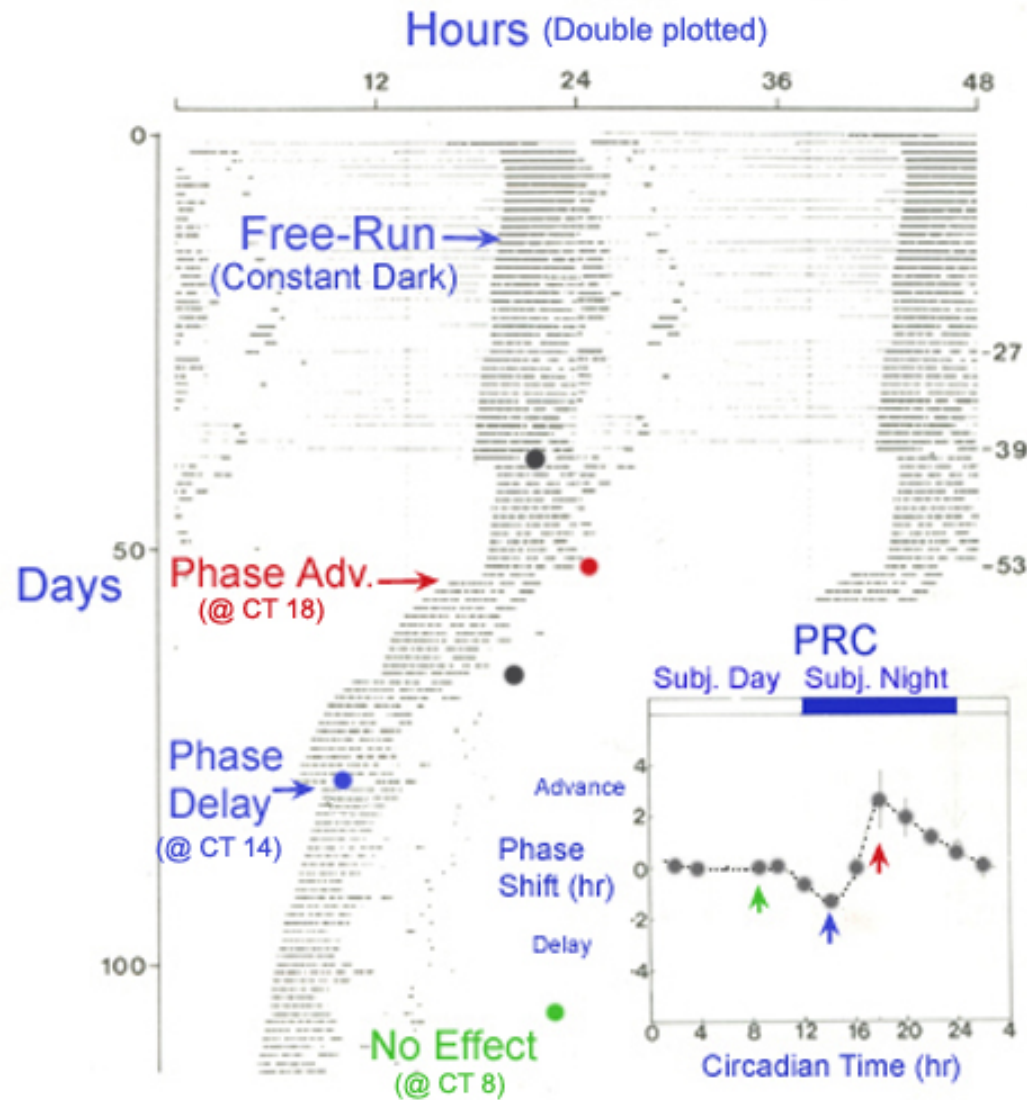
En absence de lumière, d'autres zeitgeber peuvent être utilisés

Perturbations du rythme endogène : changement de phase

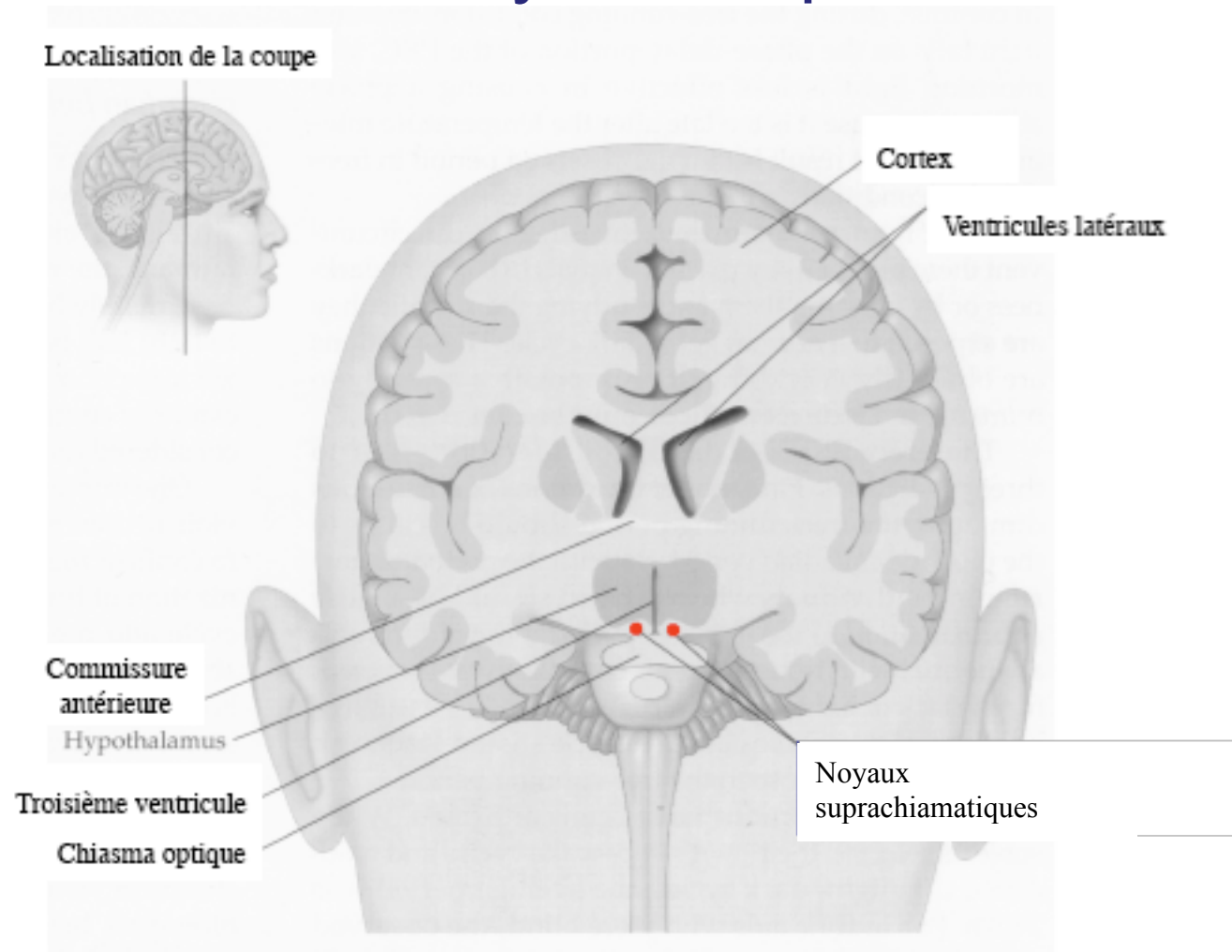
- Flash lumineux pendant la nuit « subjective » = **retard de phase**



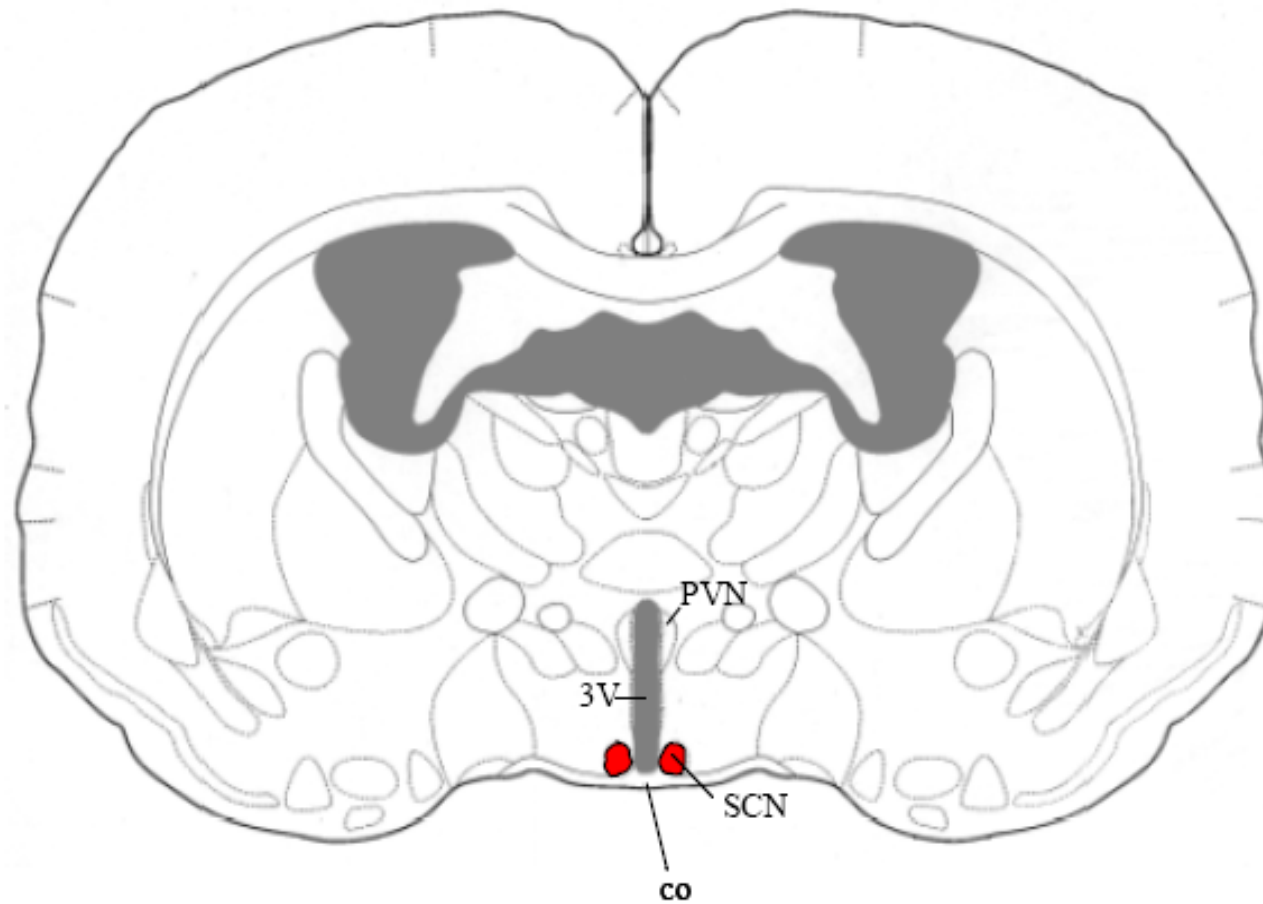
Courbe phase-réponse : PRC



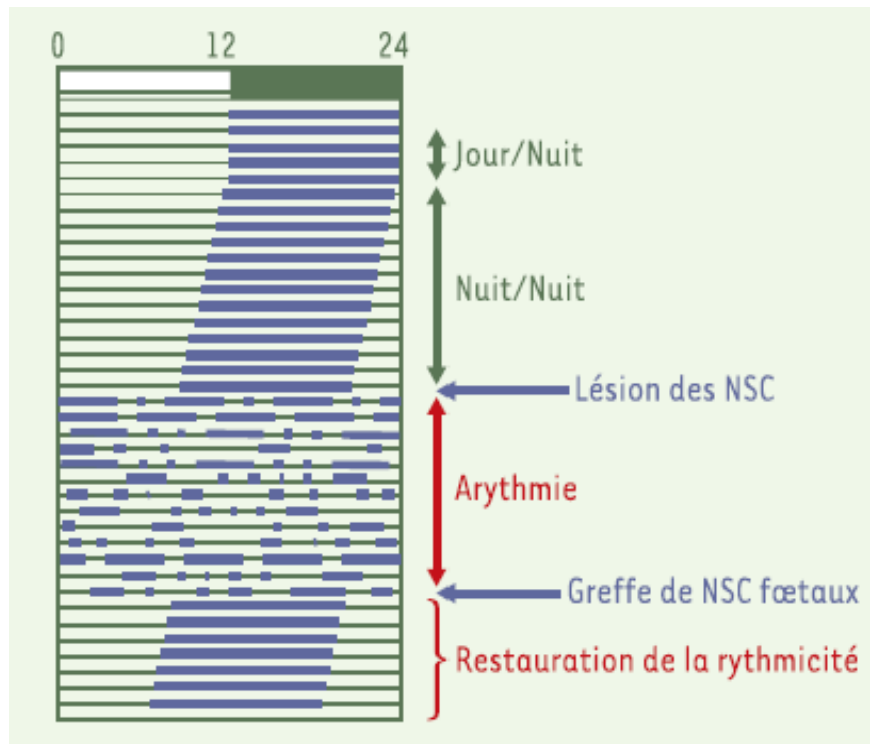
Localisation anatomique de l'horloge circadienne : les Noyaux Suprachiasmatiques



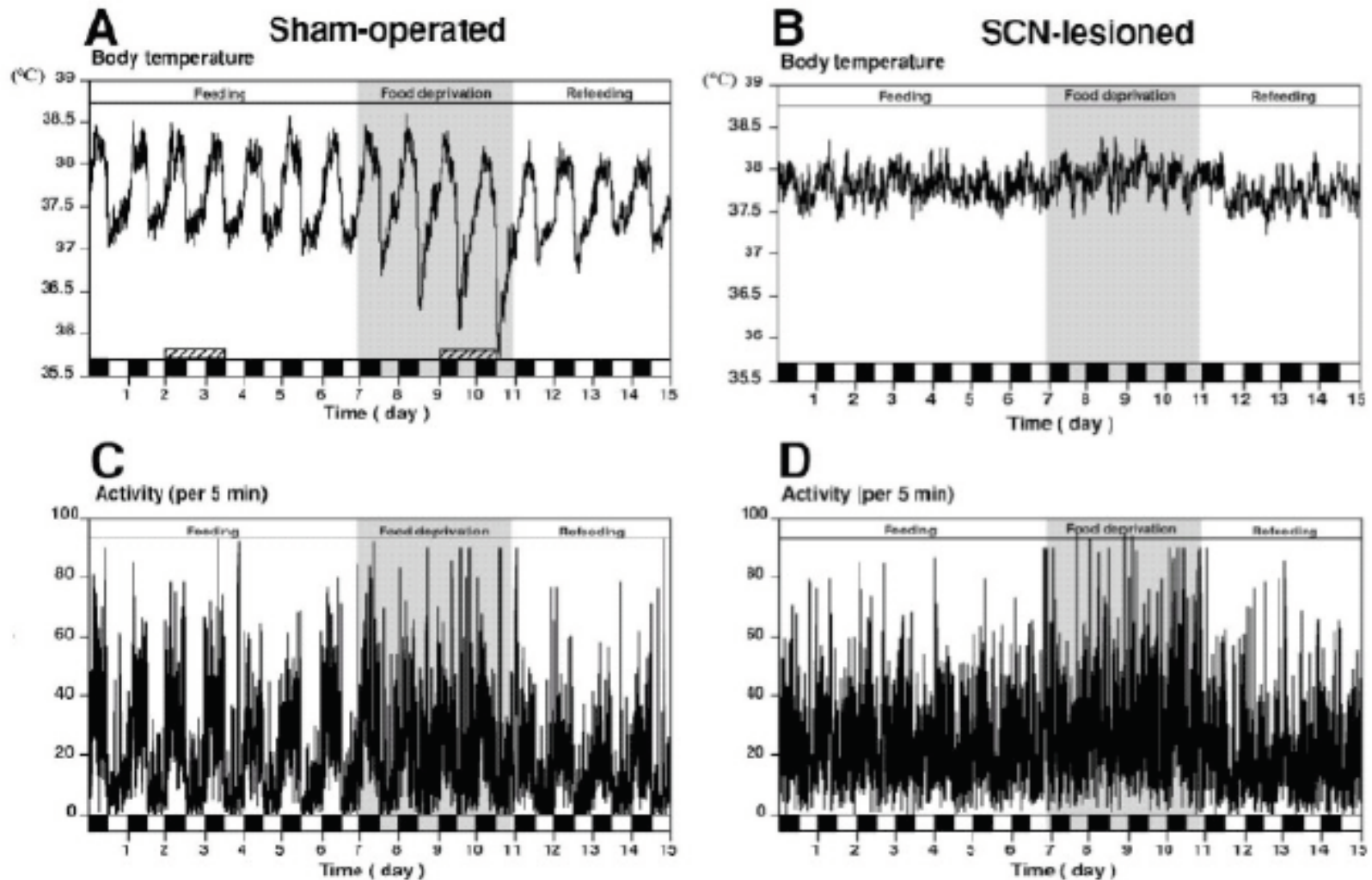
Les NSC chez les rongeurs



Expériences : lésion des NSC et greffes

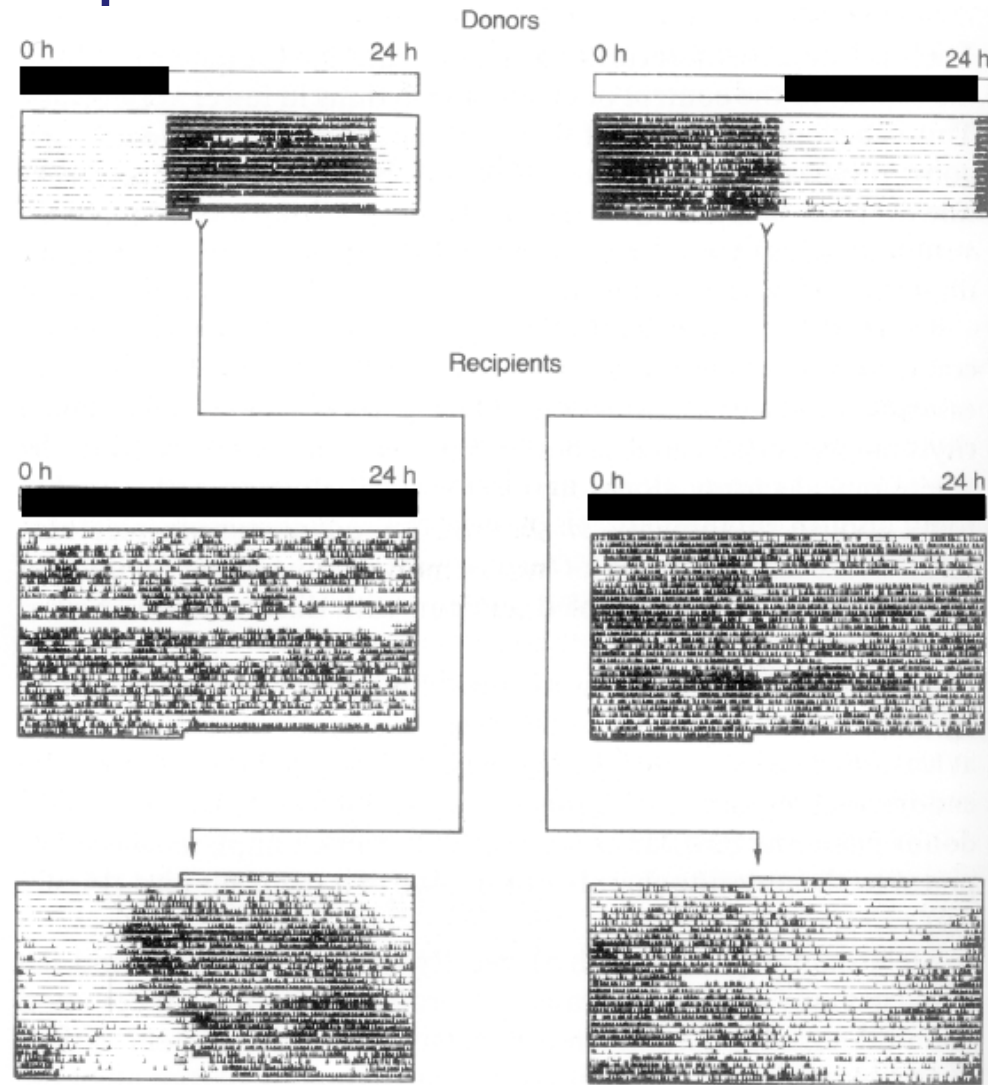


Lésion des SCN

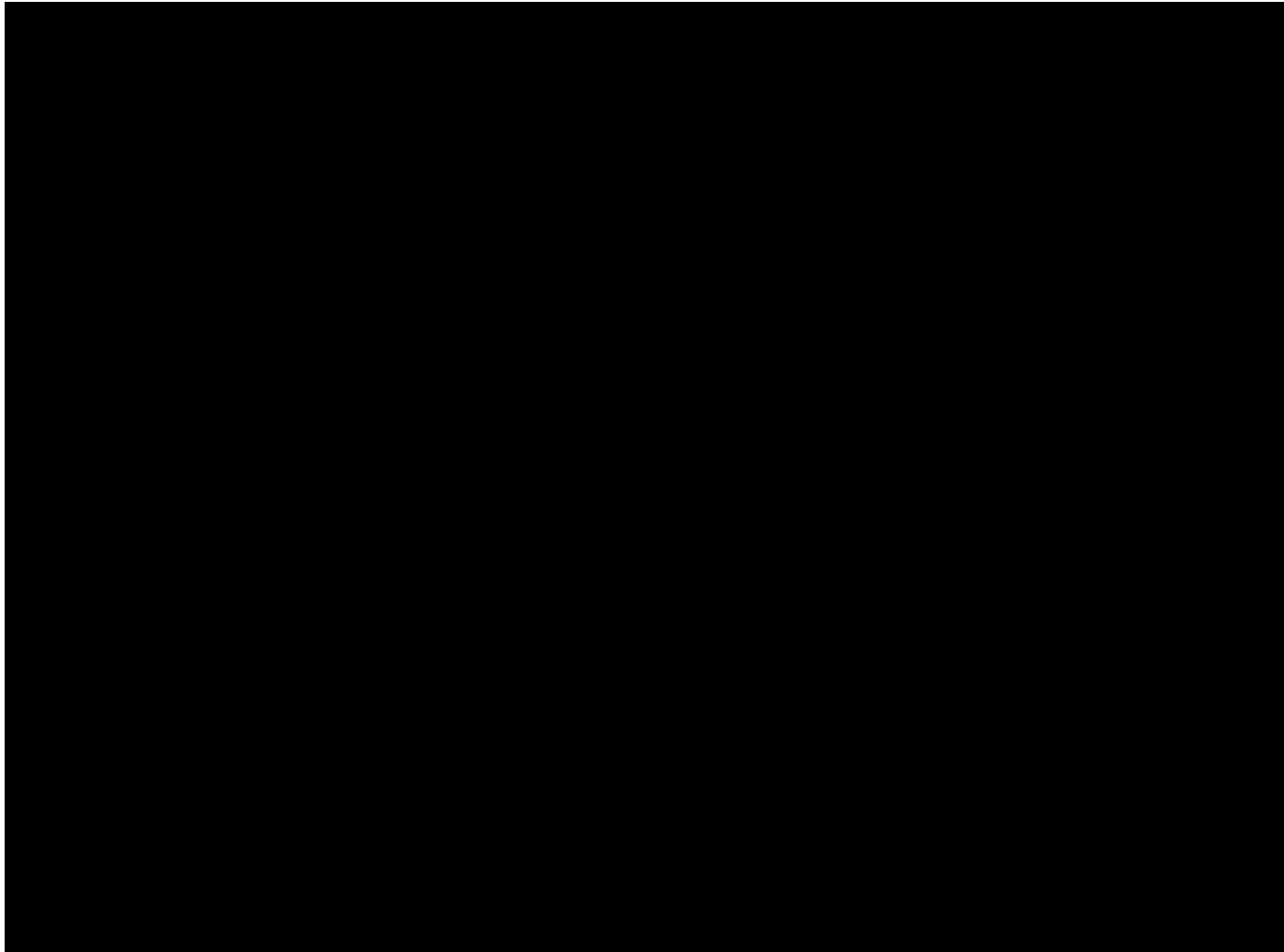


Liu et al. Brain Res 2002

Encore plus fort ! Les NSC du donneur donnent la phase !

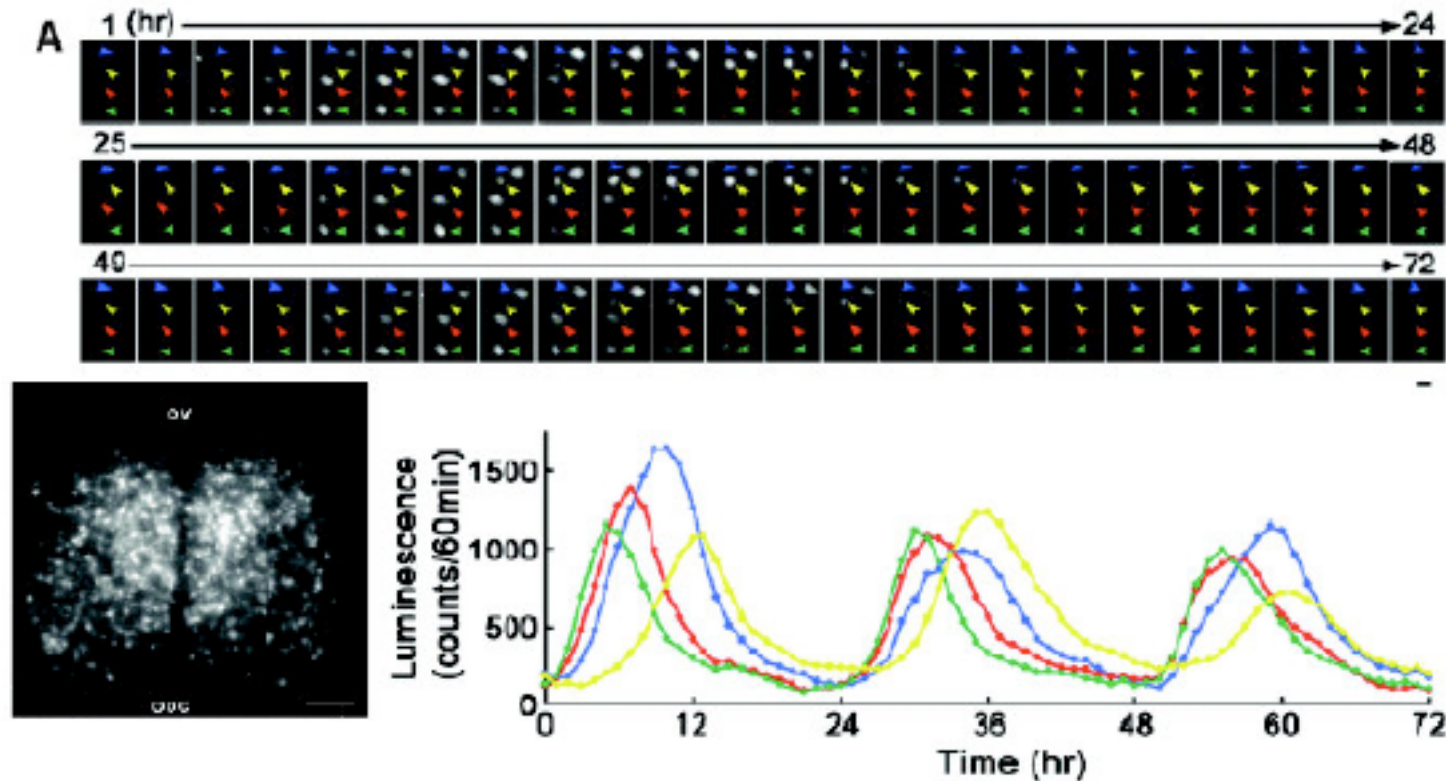


Variations d'expression de *per1*



Yamaguchi et al. 2003 Science

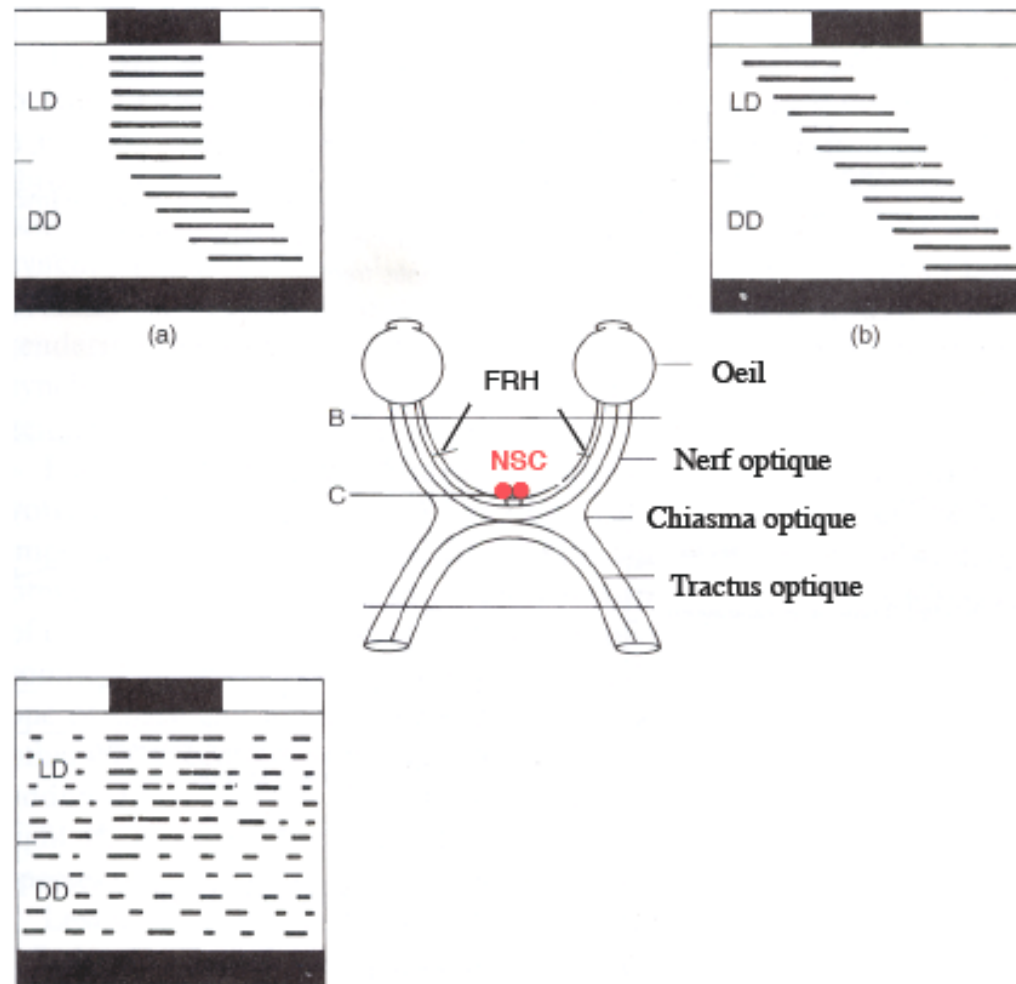
Même isolés et maintenu en culture cellulaire, les NSC donne le rythme



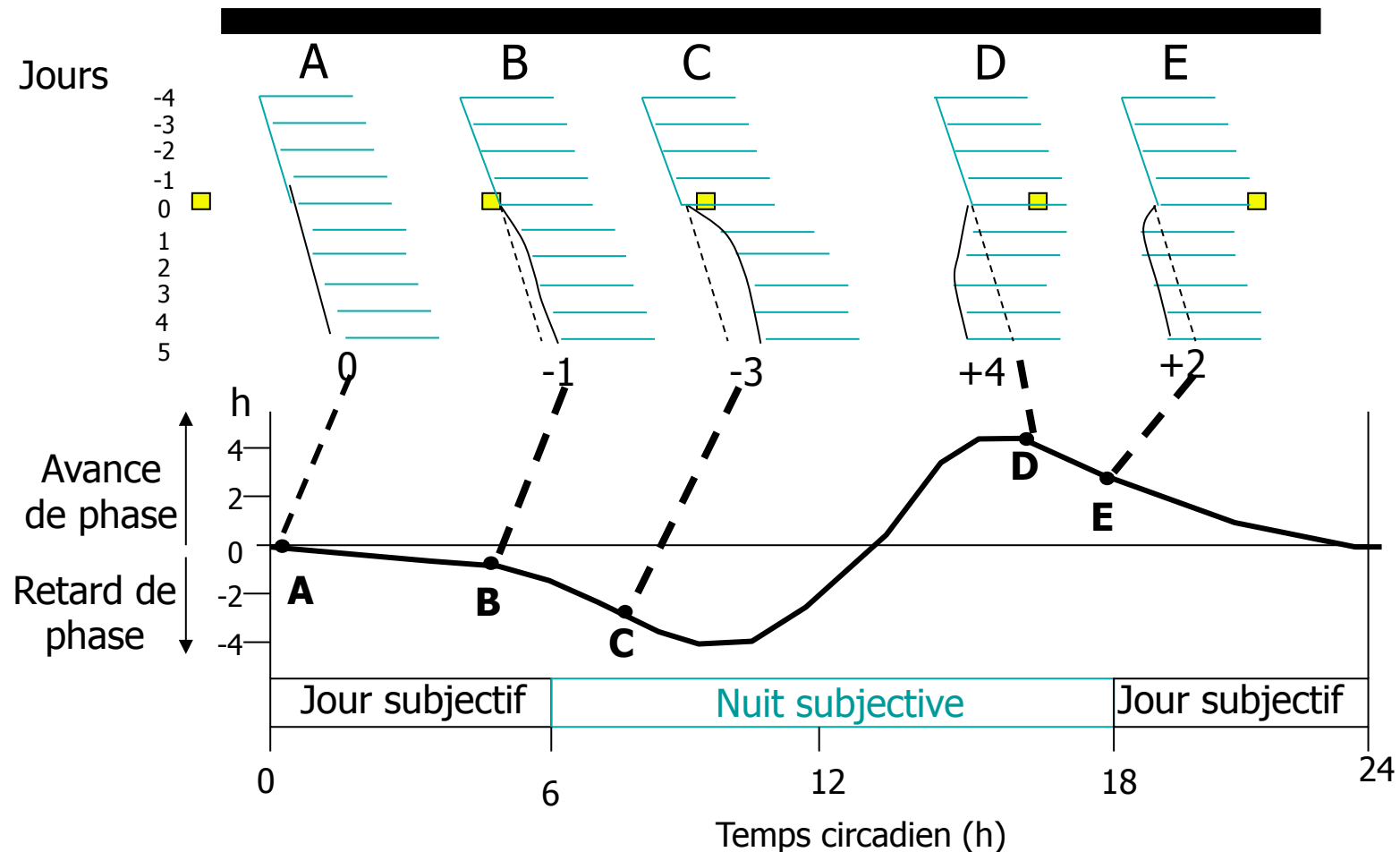
Yamaguchi et al. (2003) Science

Pour résumer

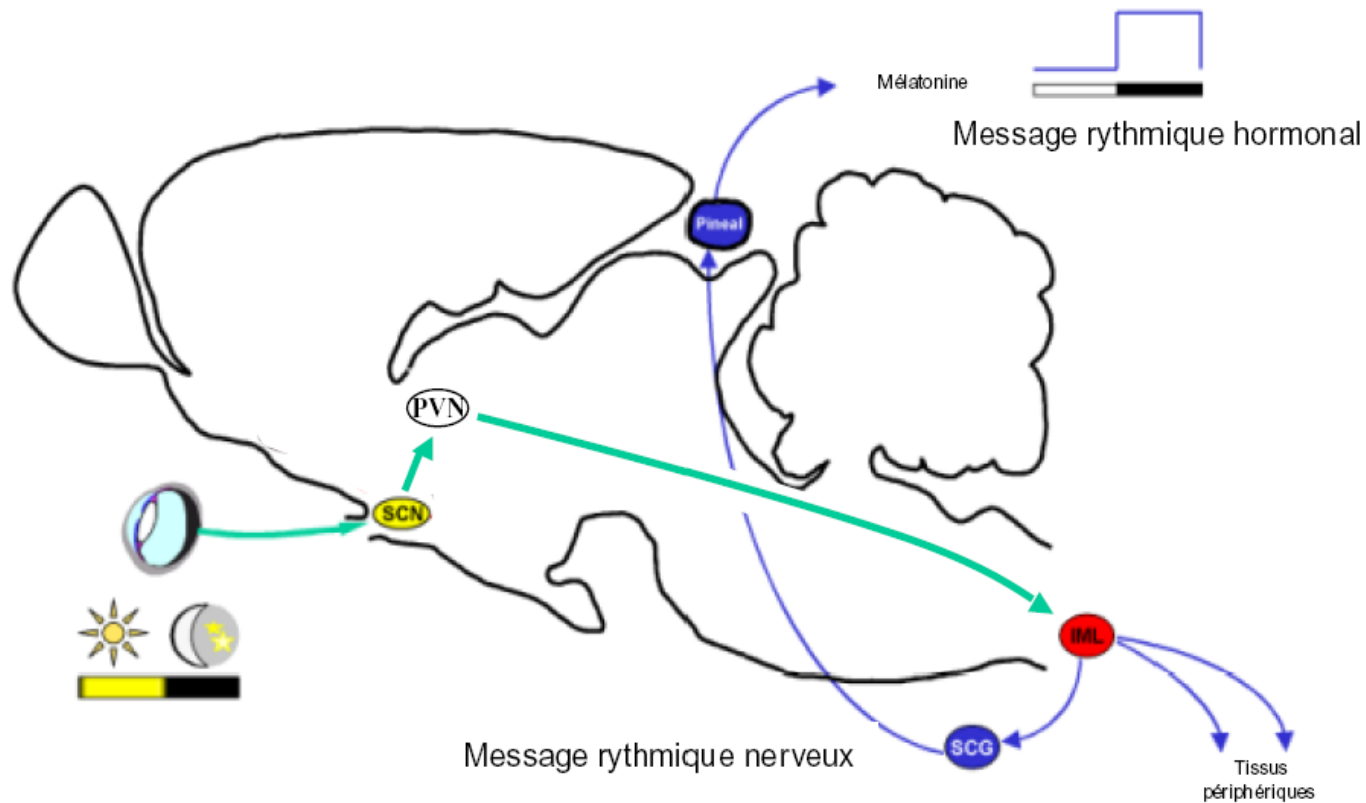
- Absence de perception lumineuse (section nerfs optiques, cécité) : type libre cours DD
- Destruction des NSC, lésion hypothalamique : abolition de tout rythme



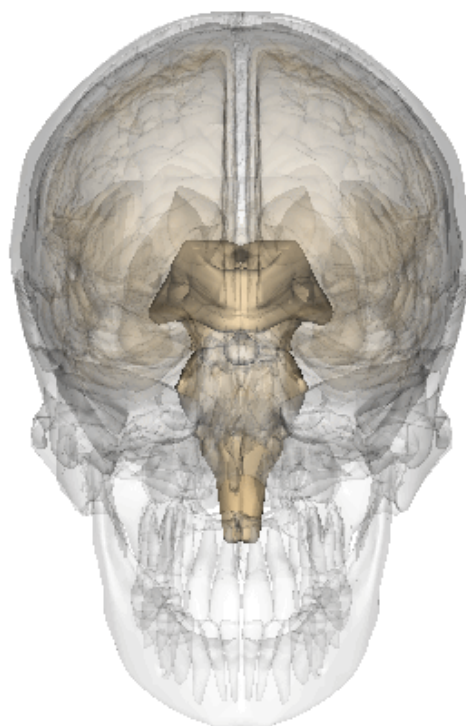
Synchronisation de l'horloge circadienne: effet d'un flash lumineux



Pour résumer



IML, colonne intermédiolatérale de la moelle épinière ; PVN, noyaux paraventriculaires hypothalamiques ; SCN: noyaux suprachiasmatiques; SCG, ganglions cervicaux supérieurs.



Le « 3^{ème} œil »



Descartes 1641 Méditations métaphysiques

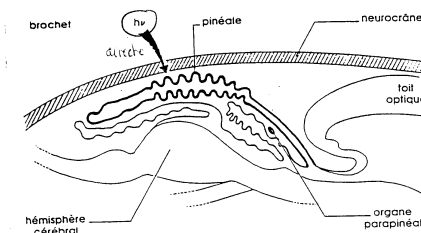


FIGURE 1. BROCHET.
Partie antérieure de l'encéphale avec
la pinéale en position dorsale.
(D'après J. Falcon, in Collin J.-P. et
al., *La Recherche*, 1988, 203, 1154-
1165).

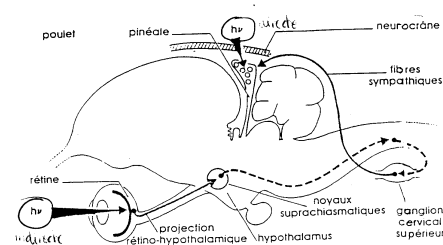


FIGURE 2. POULET.
Organisation du système circadien
contrôlant la synthèse de la mélatonine.
Voir commentaires dans le texte.
(D'après Collin J.-P. et al., *La
Recherche*, 1988, 203, 1154-1165).

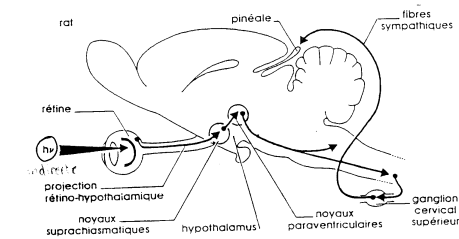


FIGURE 3. RAT.
Mêmes légende et référence qu'à la
Figure 2.

Synthèse de la mélatonine

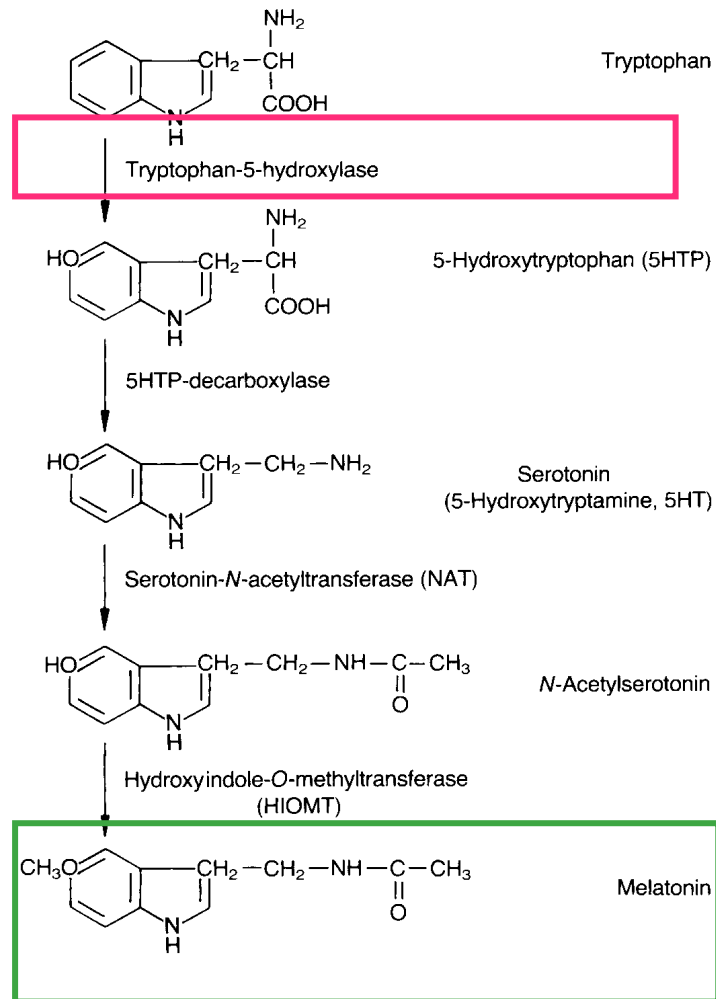
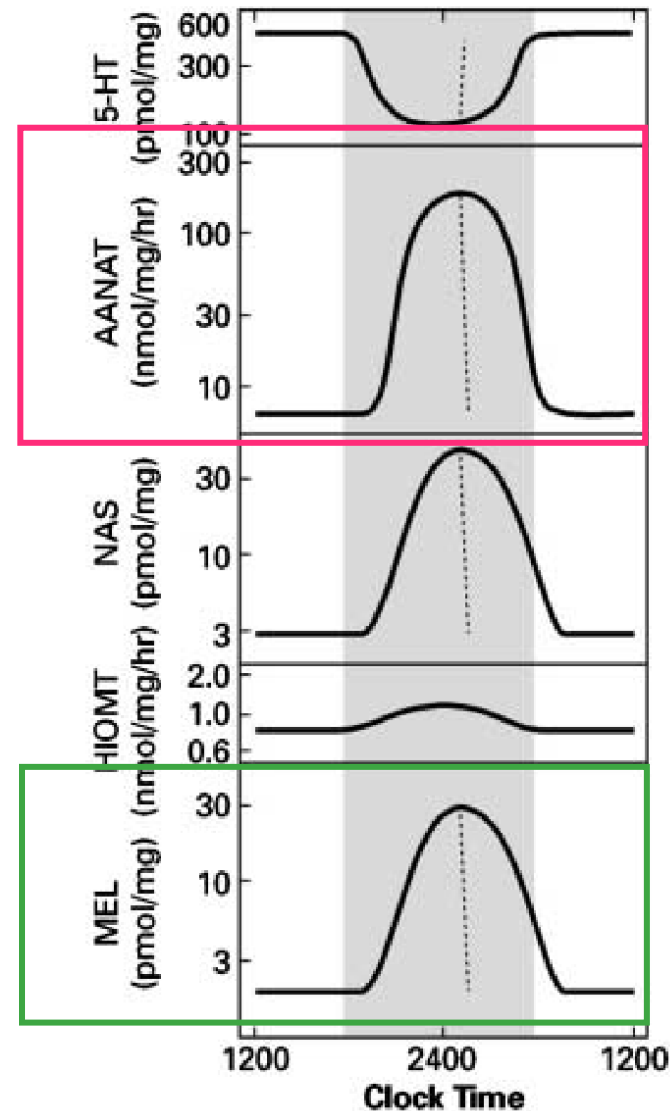
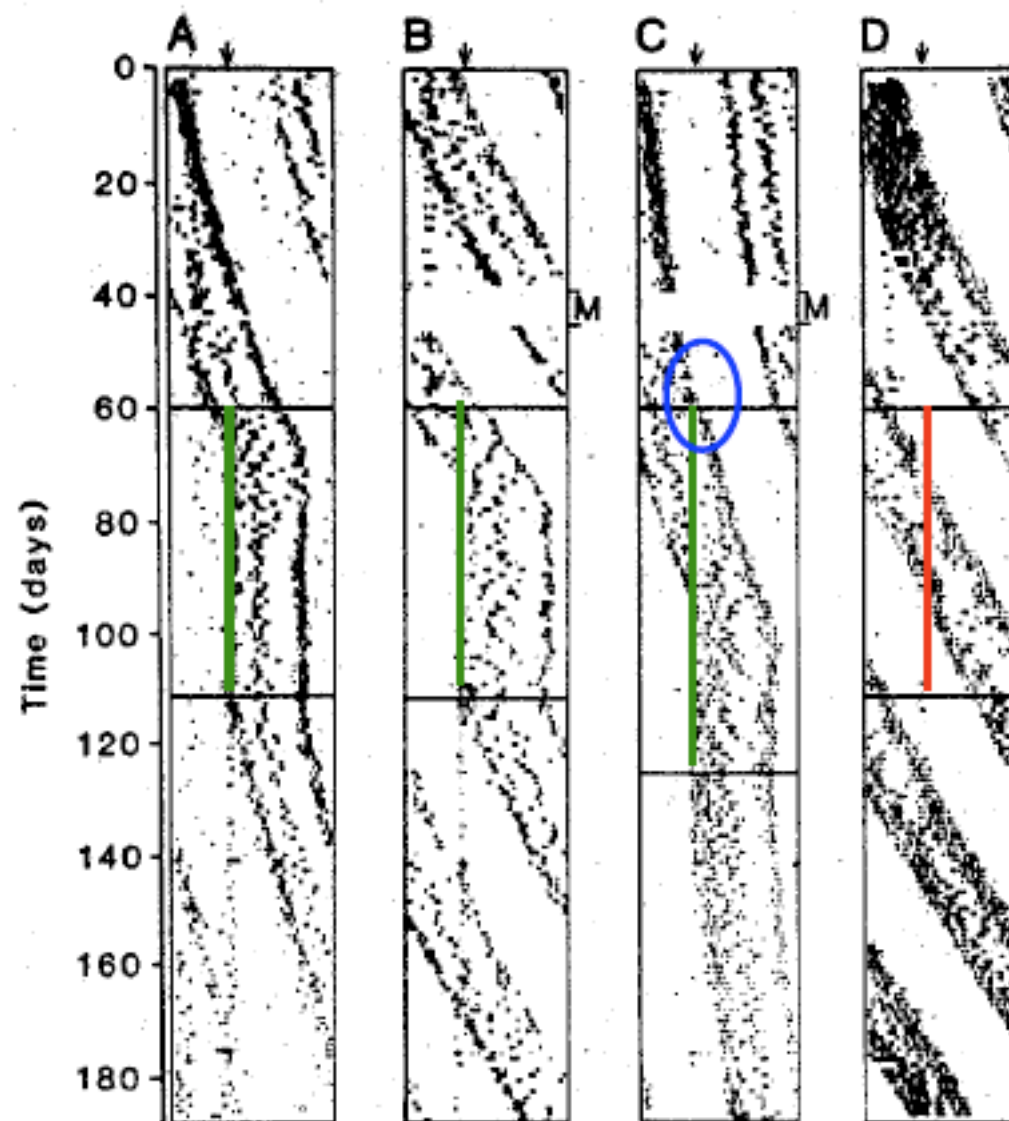


Fig. 3.2 The chemical structure of melatonin and its synthetic pathway from tryptophan.



La mélatonine : messenger du zeitgeber lumière

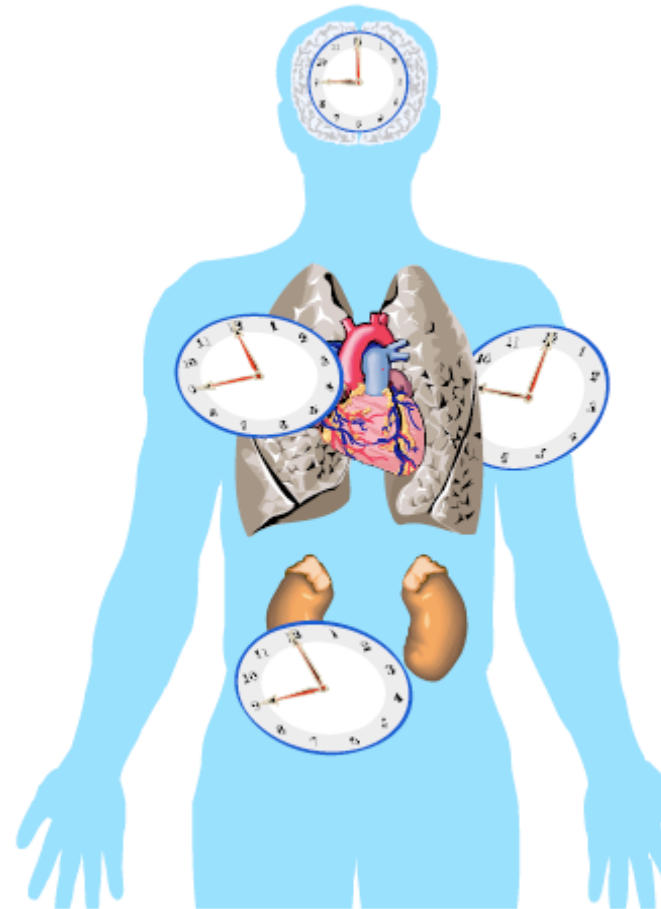
Mélatonine



placebo

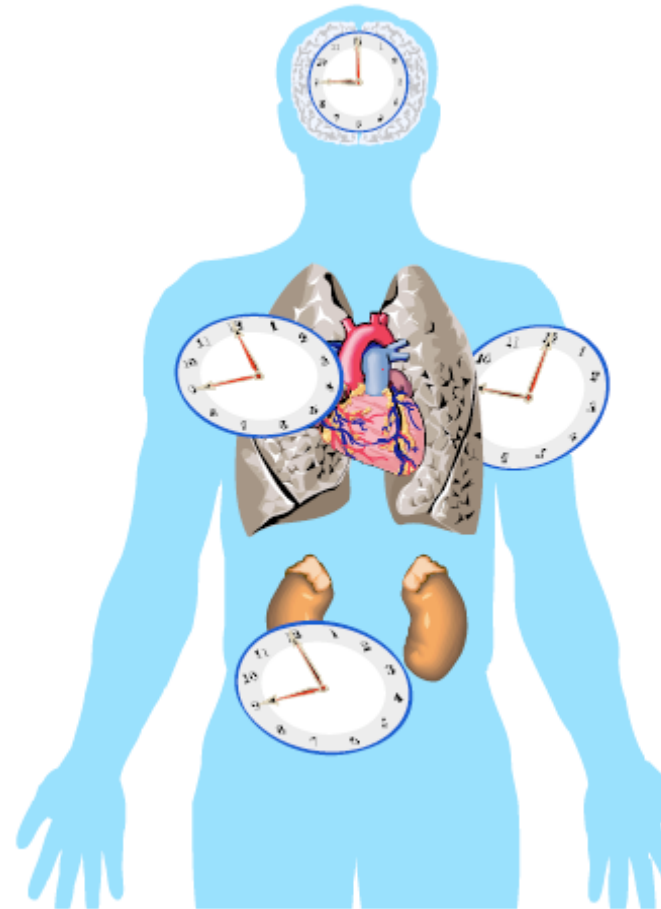
Autres horloges internes

- L'analyse des effets de décalage de phase a permis d'identifier des horloges secondaires



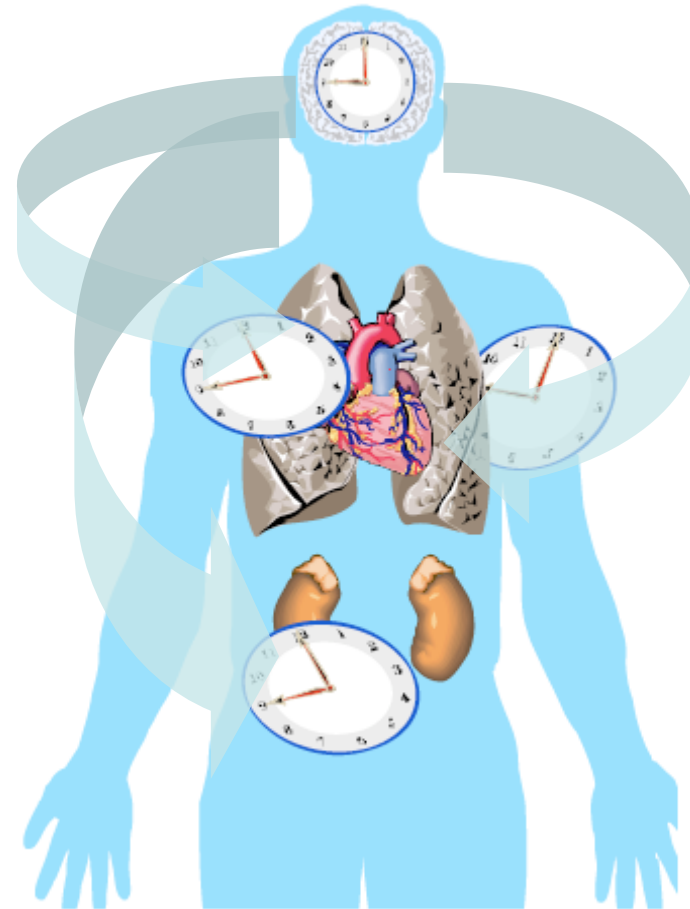
Autres horloges internes

- En l'absence de l'horloge principale (SCN), les oscillateurs périphériques expriment leur rythme

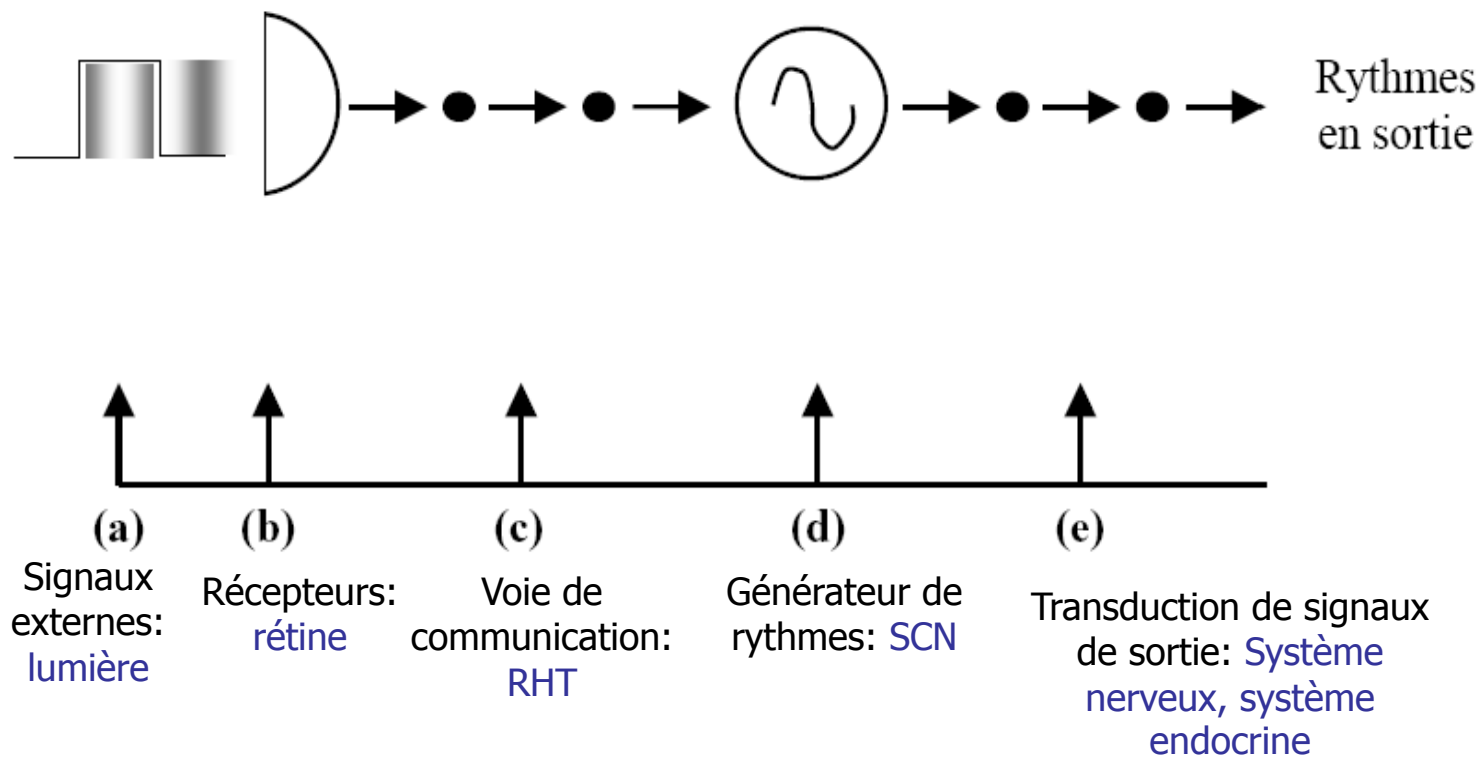


Autres horloges internes

- Il existe des connections nerveuses et endocrines entre les différents oscillateurs



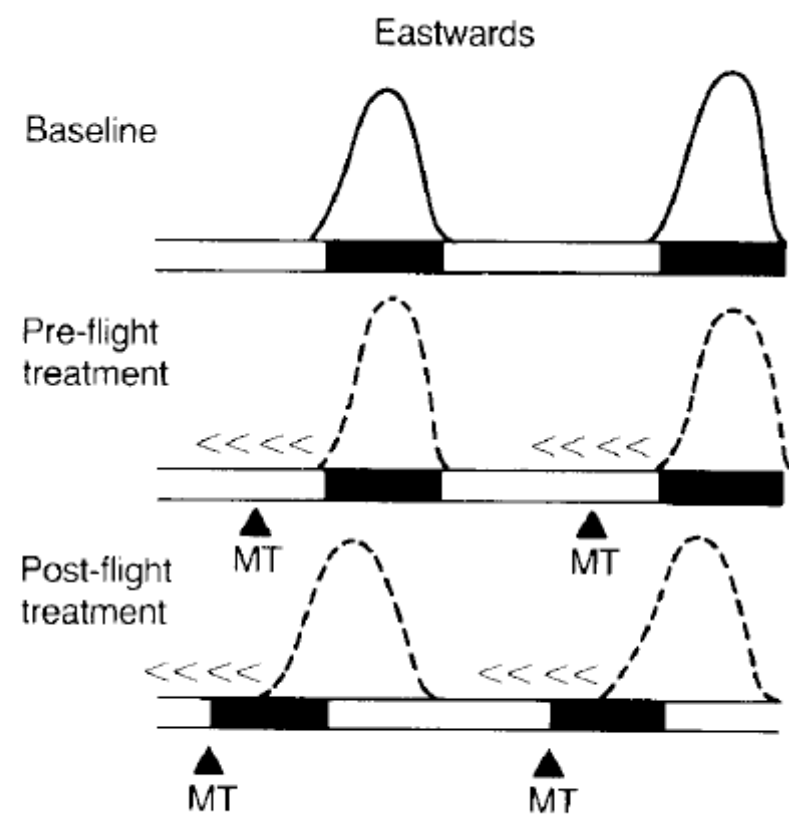
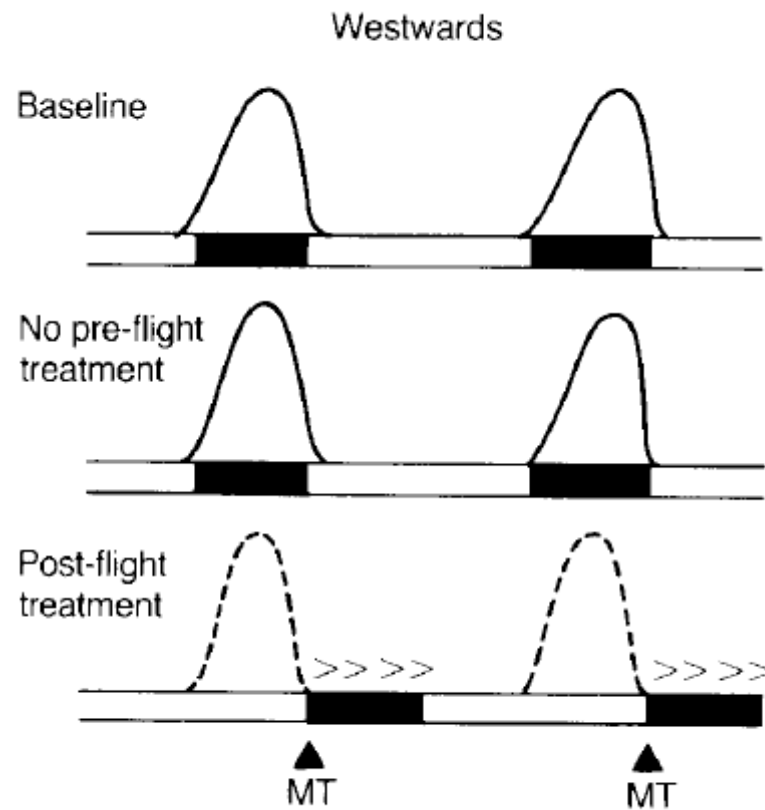
Pour schématiser



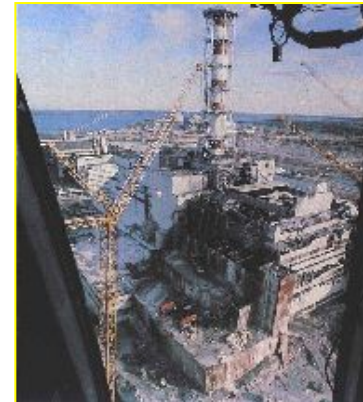
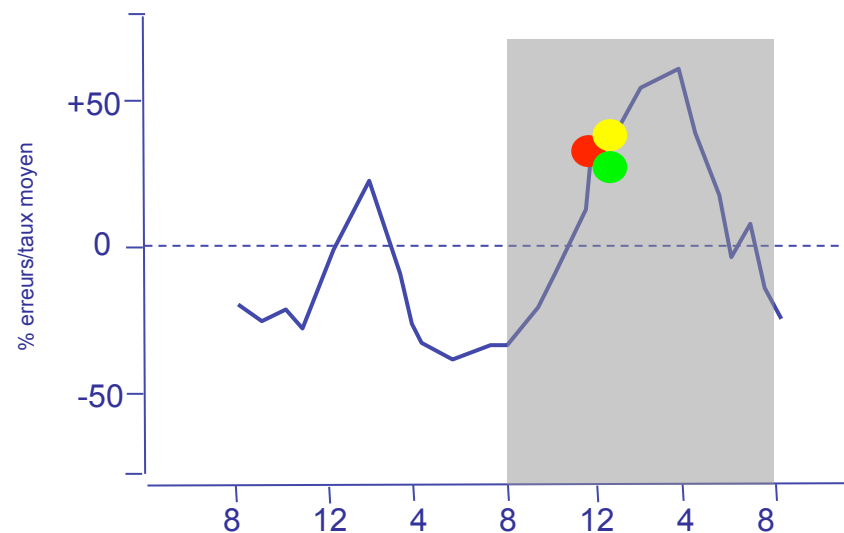
Pathologies des horloges

- Désynchronisation :
 - Cécité
 - Jet-lag
 - Travail posté
 - Isolement temporel (type Guantanamo)
- Dysfonctionnement des horloges
 - Dépression, maladies psychiatriques
 - Vieillesse
 - Désynchronisation interne
 - Troubles organiques

Jet-lag



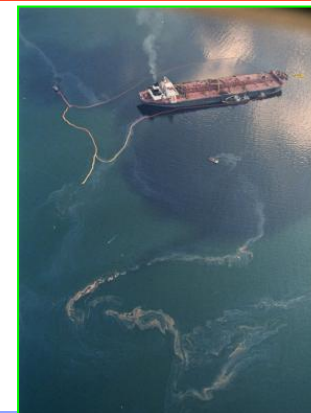
Travail posté: les 3 x 8



Thernobyl 1986

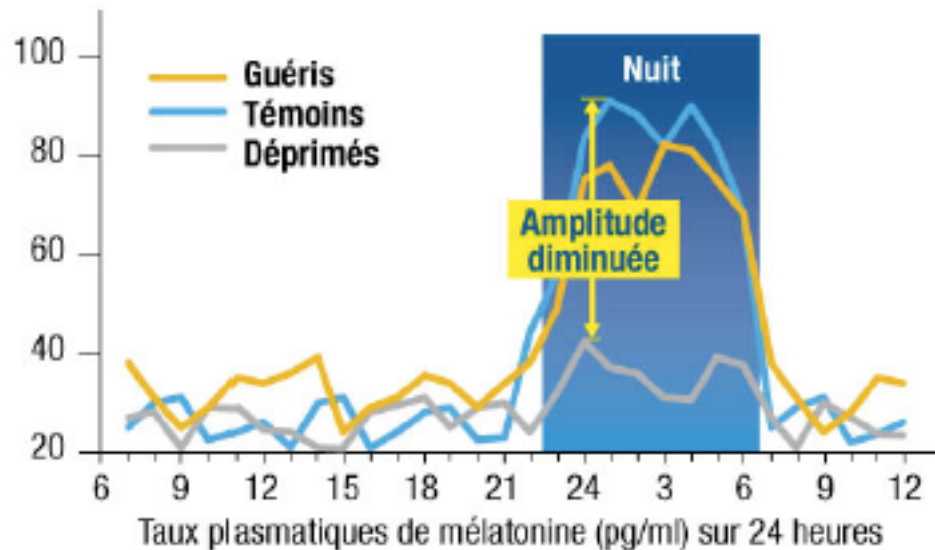


Bhopal 1984



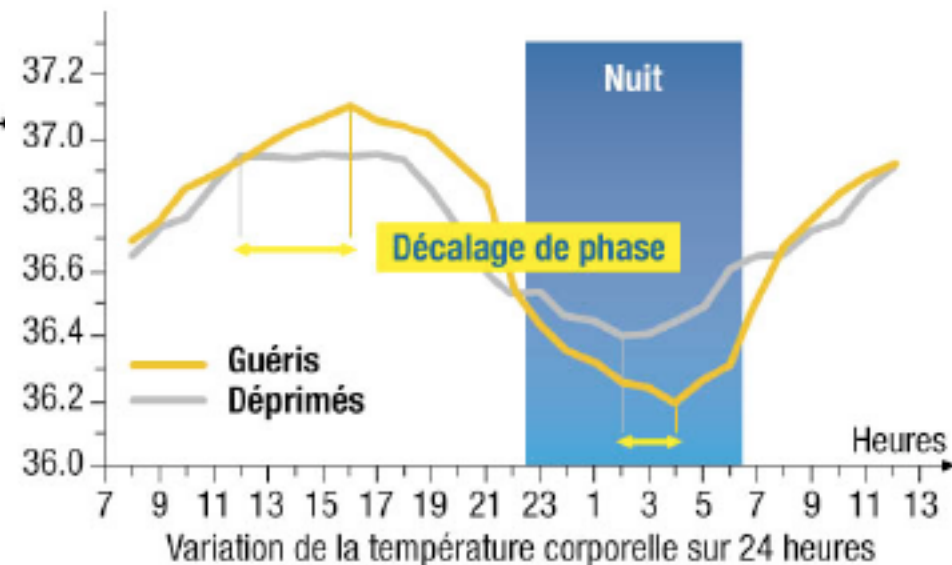
Exxon valdes
1989

Dépression et perturbations des rythmes



- Réduction de l'amplitude de sécrétion de mélatonine
- Décalage de phase
- Réduction de la période

EDM = état dépressif majeur



Traitement lumineux !

- Marche pour la SAD (Seasonal Affective Disorder)
- Améliore d'autres pathologies psychiatriques

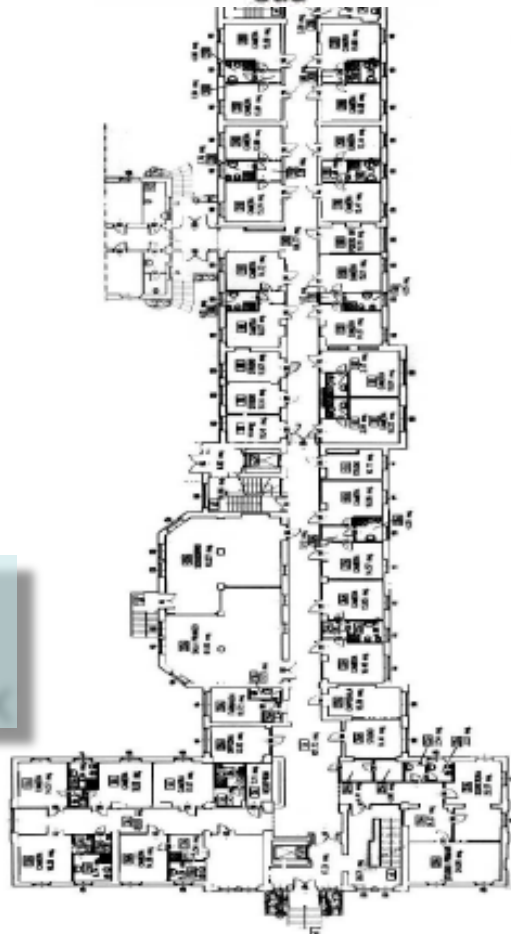


Durée d'hospitalisation de patients bipolaires



23,5 jours
n=74

Matin 1400 lux
Après-midi 3000 lux



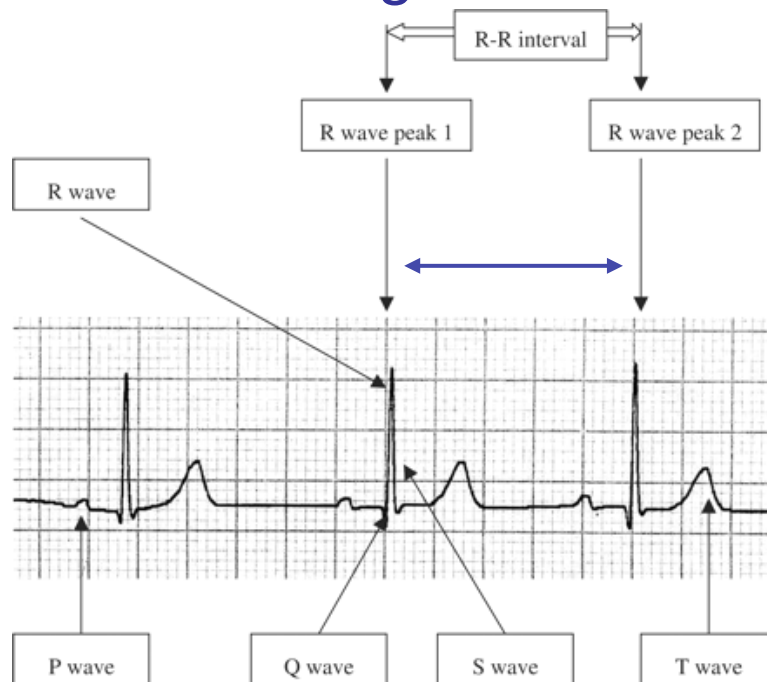
20 jours
n=113

Matin 15500 lux
Après-midi 2700 lux

Perturbations des rythmes endogènes: désynchronisation, disparition

Exemple du rythme cardiaque

electrocardiogramme

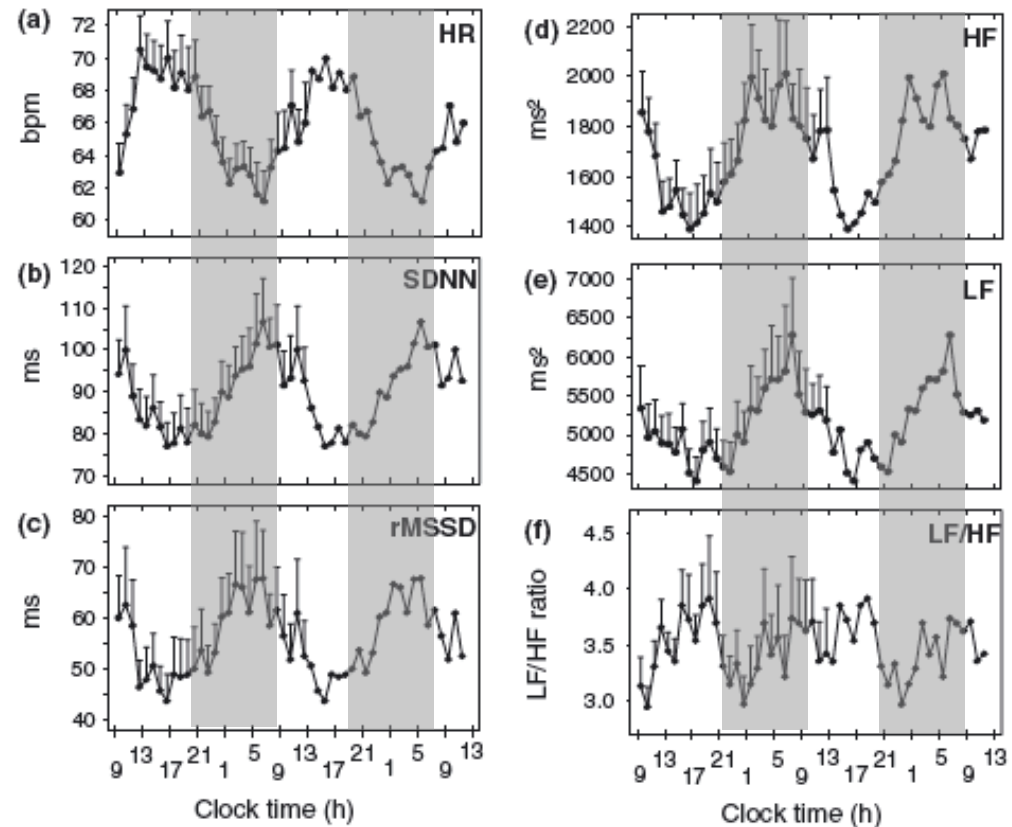
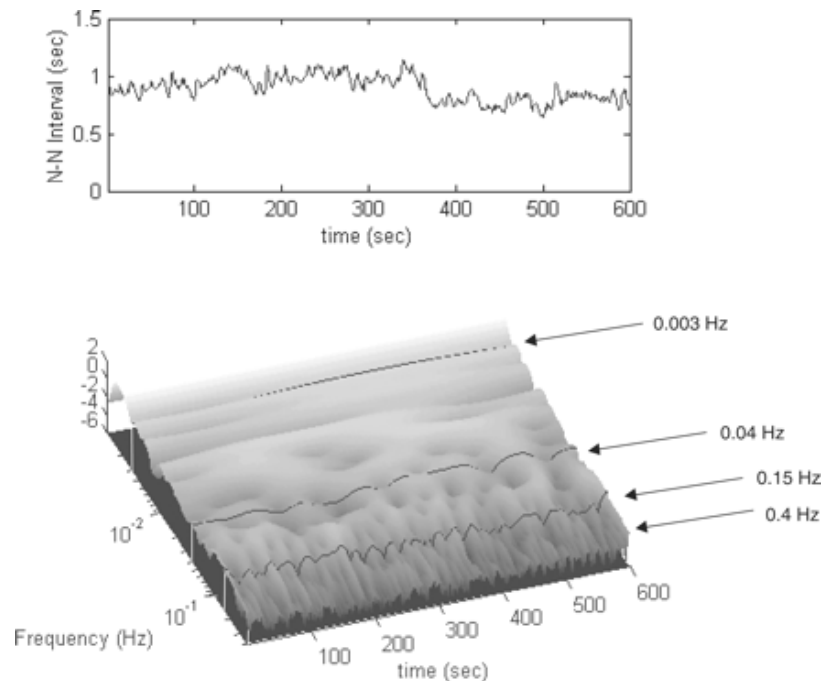


- L'intervalle R-R est variable
 - Respiration
 - Activité
 - Rythme circadien
- La perte de la variabilité de R-R sans perturbation de l'ECG est un signe avant-coureur de problème (infarctus etc...)

Méthodes d'analyse

N-N = intervalle entre 2 battements normaux
 HR = nb de battements /min
 SDNN = écartype de l'intervalle NN
 rMSSD

HF = haute fréquence 0,15-0,4 Hz
 LF = basse fréquence 0,04-0,15 Hz



Plan de l'exposé

I. Comment les organismes vivants perçoivent l'écoulement du temps ?

II. Les horloges biologiques internes

III. Les effets du temps sur l'organisme vivant

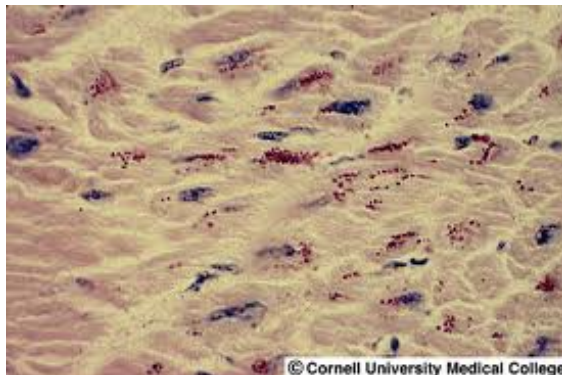
IV. Les effets du temps sur les organismes vivants : l'évolution

Caractéristiques du vieillissement

- Universel
- Intrinsèque
- Progressif
- Nuisible
- Irréversible
- Débute dès la naissance
- Processus normal

Vieillissement visible

- Lipofuscine
 - Pigment qui s'accumule dans les cellules sous forme de grains bruns. Met en péril le fonctionnement normal de la cellule
- Vieillissement cellulaire
 - Lentigo sénile : hyperpigmentation dans les régions les plus exposées



Vieillissement visible

- Dépigmentation des phanères
- Perte tonus musculaire
- Perte masse osseuse

Vieillesse cellulaire

- La cellule humaine :
 - Capacité de division limitée 50 fois
 - Perte de cellules : -30% entre 20 et 70 ans
- Les mycoplasmes
 - Ce sont des formes primitives qui ont une capacité de division illimitée

Quelles sont les structures nécessaires et suffisantes pour le maintien de la vie ?

- Quelles sont les structures nécessaires et suffisantes pour le maintien de la vie ?
- Quelles sont les atteintes de ces structures au cours du vieillissement ?
- Quels sont les facteurs responsables
- Quelles sont les théories qui s'affrontent !
 - Théories non génétiques: de l'usure, de la limite de prolifération, des radicaux libres

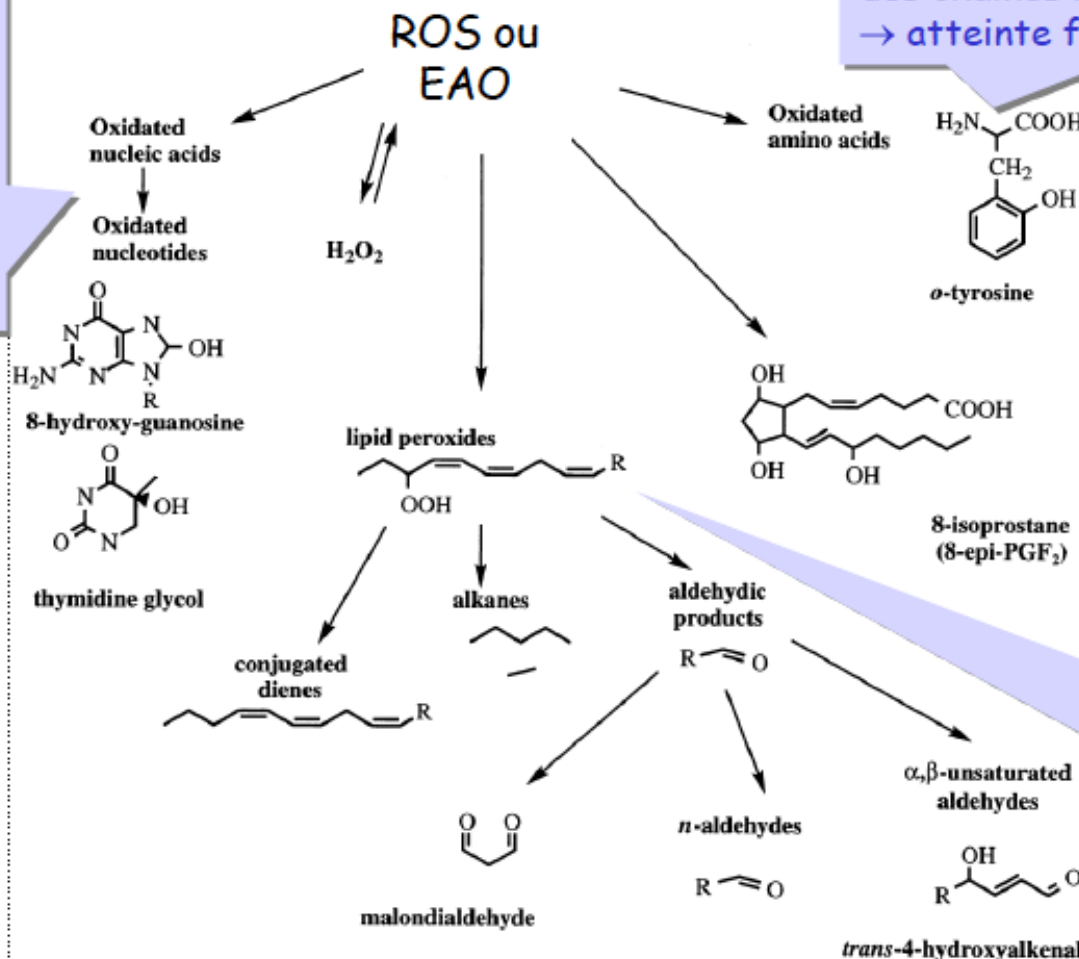
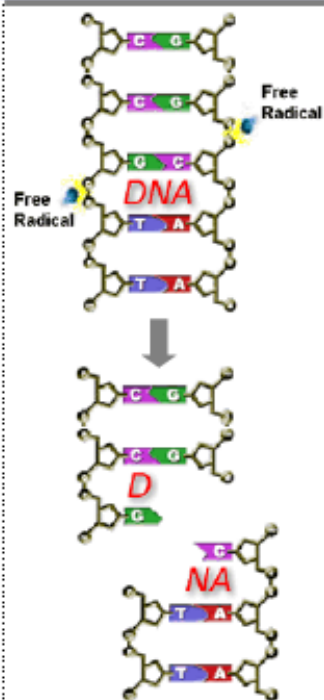
Théorie de « l'usure »

- Accumulation de traumatismes et d'agressions
- Horloge biologique qui programme la mort (mort cellulaire programmée=apoptose)

Statut redox

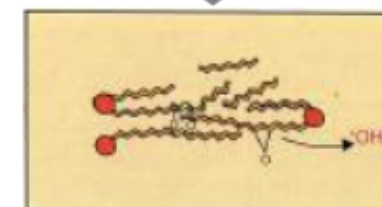
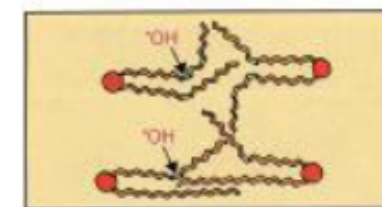
- Définitions
 - Radicaux libres (ROS = Reactive oxygen species)
 - Molécules instables apparaissant comme des produits secondaires du métabolisme de l'oxygène
 - Caractérisés par un nombre impair d'électrons
 - Anti-oxydants
 - Enzymes de défense (Superoxyde dimutase, catalase)
 - Systèmes généraux = scavengers / tocophérol, vitamine C, sélénium, glutathion...
- Théorie radicalaire

Acides nucléiques
dénaturation ADN
→ conséquences sur
réplication &
transcription
cassures
chromosomiques



Protéines

oxydation de certains group^{ts} fct
des chaînes latérales des aa
→ atteinte fonctionnelle



Membranes

Oxydation des ac
gras insaturés au
niveau de Δ, peut
- modifier angulation
- provoquer coupure

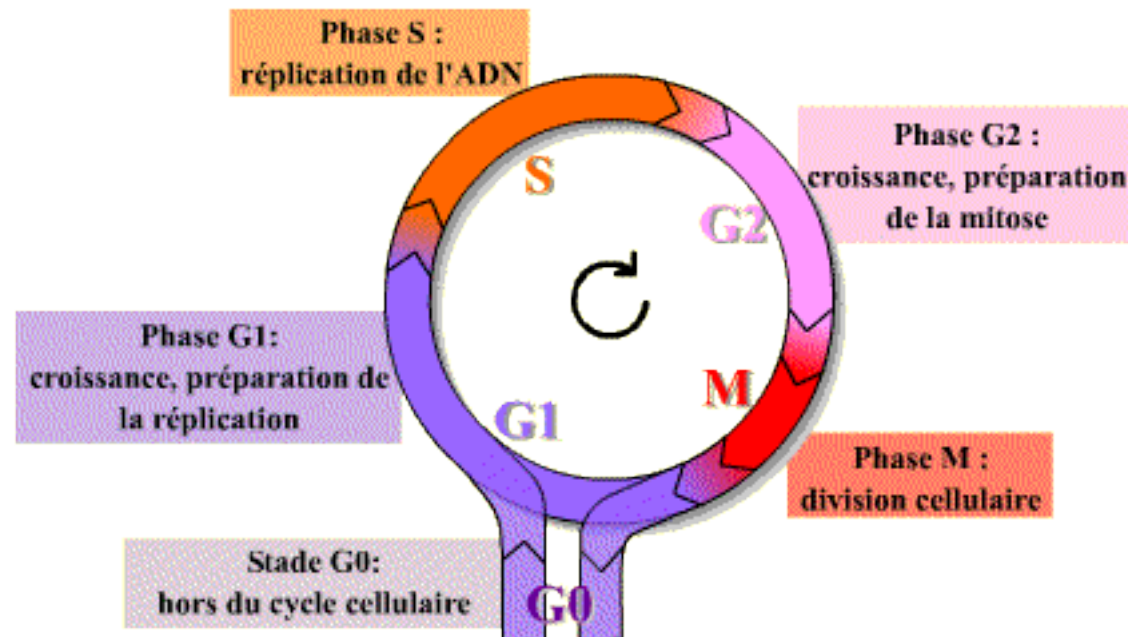
L'oxygène est toxique ?

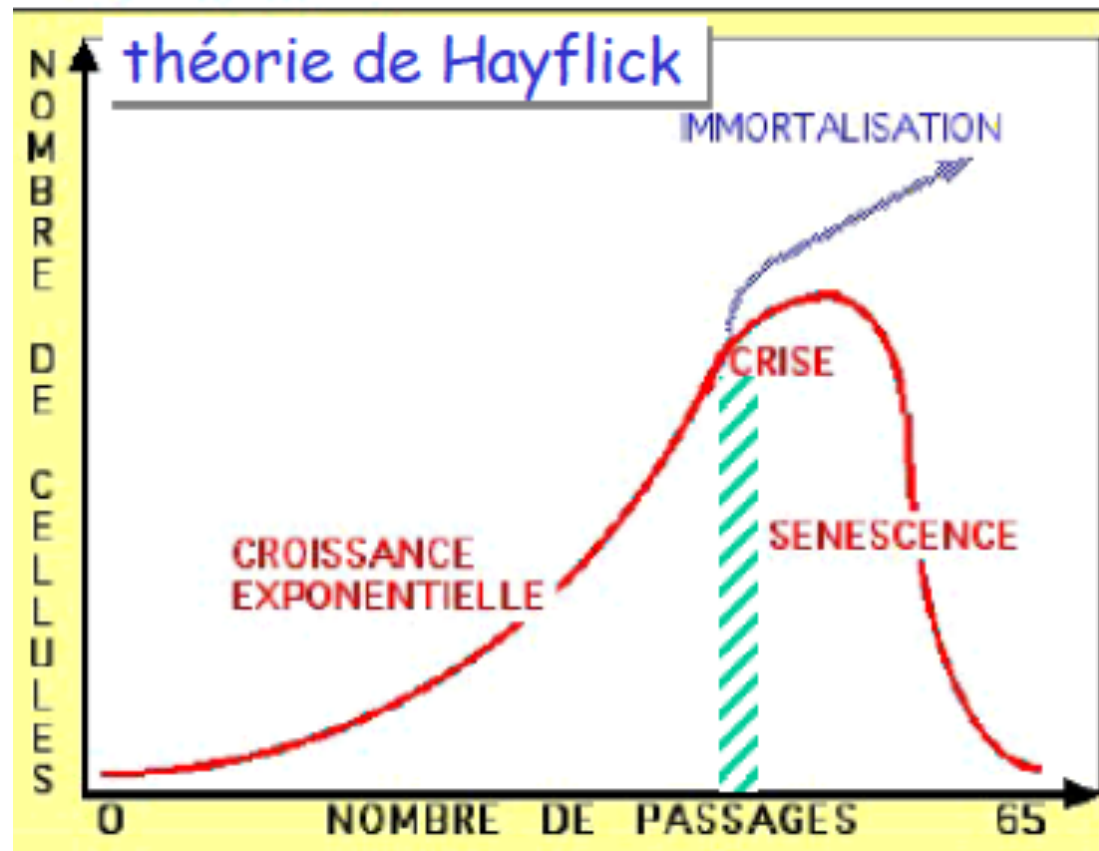
- Données expérimentales en faveur du stress oxydant au cours du vieillissement
- Cibles majeures : ADN, membranes, mitochondries
- Applications « médicales »
 - Thérapeutique anti-oxydante
- Problème : cause ou conséquence ?

Théorie de la limite de prolifération cellulaire (L Hayflick 1968)

- Prolifération cellulaire
 - Il existe un potentiel de divisions cellulaires qui est proportionnel à la longévité de l'espèce
 - Les types cellulaires qui se divisent souvent vieillissent plus vite que les autres / fibroblastes / neurones
- Mécanismes de sénescence
 - Sénescence = entrée en phase G0 définitive
 - Echappement par transformation

Cycle cellulaire



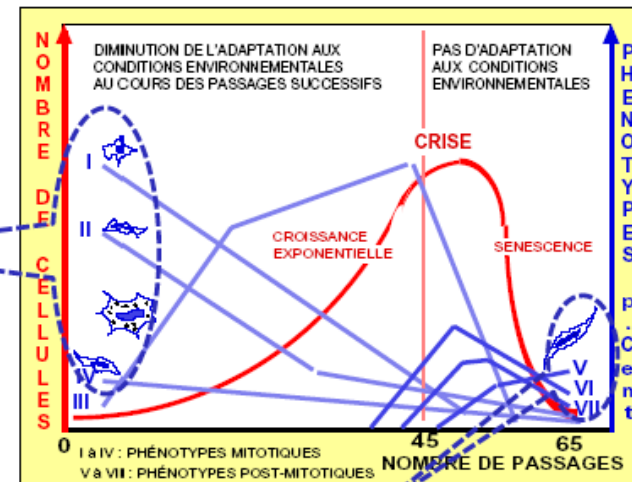


Expérience de Hayflick

Evolution des phénotypes

mitotiques

sénéscent



20 passages



55 passages

Crise

- Impossibilité des cellules à proliférer, entrée obligatoire en G0
- Moindre capacité de réparation de l'ADN
- Risque accru de transformation cancéreuse par mutation spontanée de gènes régulant l'apoptose

Variations d'espèces

		Nbre de divisions des fb.	Age maximum
Rat		~ 10	3.5 ans
Homme		~ 50	120 ans
Tortue des Galapagos		~110	200 ans

Cellules non concernées

- ✓ cellules cancéreuses
- ✓ cellules germinales
- ✓ cellules souches

potentiel de divisions cellulaires limité et
 proportionnel à la longévité de l'espèce
 suggérant une programmation de la durée de
 vie de l'individu



Fibroblastes



1875-
1997



La recette de Jeanne

- Huile d'olive
- Une verre de porto/jour
- Un kg de chocolat par semaine



Théories génétiques

- Durée de vie constante et spécifique (drosophile 1 mois, souris 2 ans, homme 120 ans)
- Existence de formes génétiques de vieillissement accéléré (Progéria, trisomie 21)
- Effets de manipulations génétiques sur la durée de vie
- Relation entre processus de réparation de l'ADN et durée de vie
- Caractères héréditaires

Les théories génétiques

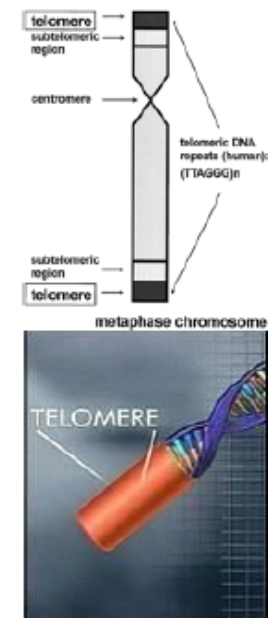
- Théorie des mutations somatiques
- Théorie de l'accumulation d'erreurs
- Théorie de la réduction télomérique
- Théorie du vieillissement programmé

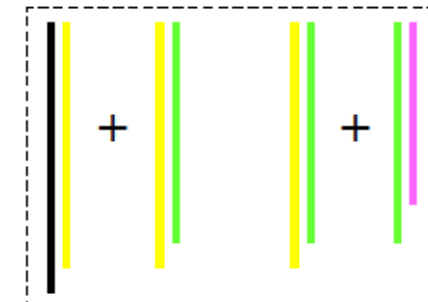
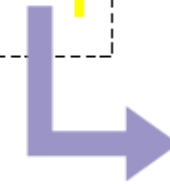
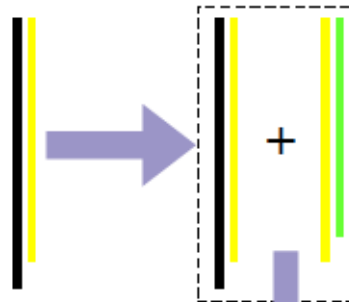
Réduction télomérique



□ Hypothèse

- ADN linéaire pose le problème de la terminaison des extrémités, notamment brin indirect
- A chaque division cellulaire, pertes de séquences → réduction de longueur du télomère jusqu'à l'arrêt de la division cellulaire
 - télomère trop court → ralentissement de la division qui s'arrête et finalement mort cellulaire
- Cellules immortelles (cellules cancéreuses, cellules germinales) : capacité de produire une télomérase qui permet l'ajout de nouvelles séquences télomériques prévenant ainsi leur raccourcissement
- Longueur du télomère pourrait donc déterminer la longévité de la cellule.



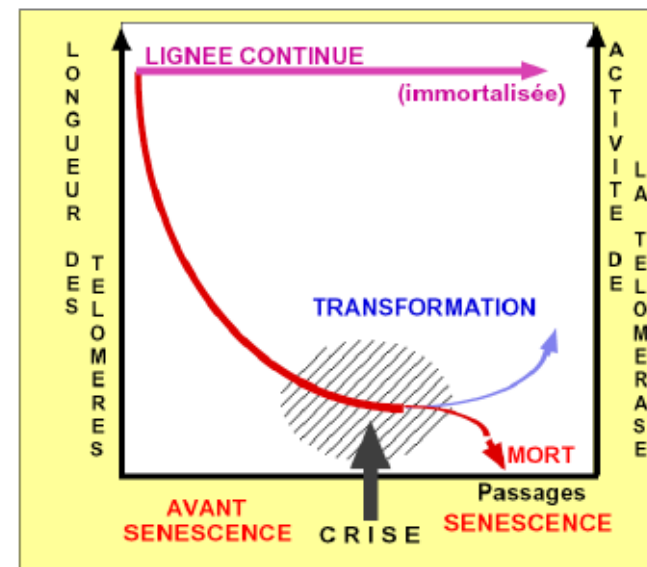


suite

- Exemple des fibroblastes
Cycles réplicatifs successifs :
expression de la télomérase
diminue progressivement
→ télomères de + en + courts

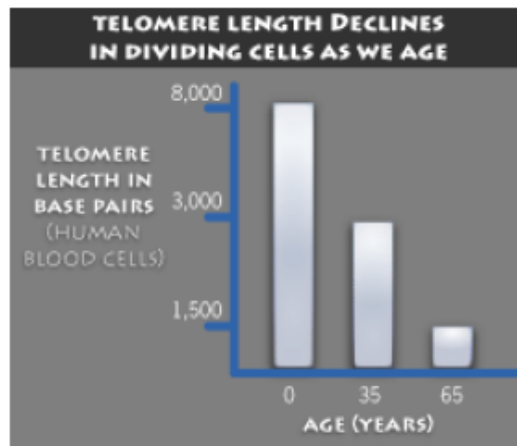
A terme réduction télomérique
incompatible avec poursuite de
viabilité cellulaire normale

A contrario pour les quelques
fibroblastes qui persistent après
la crise : réexpression de la
télomérase



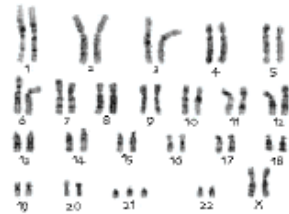
Le vieillissement des clones

- Taille des télomères et âge
 - leucocytes



- Clonée en 1996 (à partir d'une cellule mammaire d'une brebis de 6 ans)
- ADN typique de cellules âgées
- Euthanasiée en 2003, six ans trop tôt (vieillesse précoce)

Syndrome de Down



- Exemple : trisomie 21 ou syndrome de Down
modèle humain de vieillissement accéléré
 - Caractères qui évoquent vieillissement
 - Vieillissement cutané et cataracte sénile précoces ; dystrophie des phanères
 - Ménopause précoce, etc.
 - Involution thymique néo-natale (normalement > 10ans)
 - SNC : dépôts amyloïdes et plaques séniles
déficit en ACh,
dégénérescence neurofibrillaires des cell. pyramidales
 - Biologie cellulaire
 - » Fibroblastes : modifications synthèse protéique,
diminution capacité de réplication (40 passages seulement),
augmentation du temps de cycle et de doublement.

Last minute : des souris rajeunissent ! Nature février 2011

ARTICLE

doi:10.1038/nature09787

Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise

Ergün Sahin^{1,2}, Simona Colla^{1,2*}, Marc Liesa^{3*}, Javid Moslehi^{2,4}, Florian L. Müller^{1,2}, Mira Guo⁵, Marcus Cooper⁶, Darrell Kotton³, Attila J. Fabian⁷, Carl Walkey⁸, Richard S. Maser^{1,2}, Giovanni Tonon^{1,2}, Friedrich Foerster^{1,2}, Robert Xiong¹, Y. Alan Wang¹, Sachet A. Shukla¹, Mariela Jaskelioff^{1,2}, Eric S. Martin^{1,2}, Timothy P. Heffernan¹, Alexei Protopopov¹, Elena Ivanova¹, John E. Mahoney¹, Maria Kost-Alimova¹, Samuel R. Perry¹, Roderick Bronson⁹, Ronglih Liao⁴, Richard Mulligan⁷, Orian S. Shirihai³, Lynda Chin^{1,2} & Ronald A. DePinho^{1,2,4,7}

