

## Éditorial

### Rythmes du vivant : des horloges pour tous les temps

Albert Goldbeter



► Respiration, battements du cœur, cycle du sommeil, ovulation : la vie est rythmes. Des oscillations sont observées à tous les niveaux de l'organisation biologique, avec des périodes couvrant plus de dix ordres de grandeur, de la fraction de seconde à la dizaine d'années. De l'horloge circadienne qui permet l'adaptation à l'alternance du jour et de la nuit jusqu'à la floraison ou aux migrations qui se synchronisent avec le cycle des saisons. De l'horloge qui contrôle le cycle de division cellulaire jusqu'aux oscillations qui assurent le succès de la fécondation et du développement embryonnaire. Du cerveau qui produit les rythmes neuronaux jusqu'aux hormones sécrétées de manière pulsatile. L'étude des rythmes du vivant montre qu'au-delà des différences de mécanisme et de période, ils relèvent d'un même processus d'auto-organisation temporelle fondé sur les régulations présentes au sein des systèmes biologiques [1, 2].

#### Les rythmes : l'auto-organisation temporelle naît de l'instabilité

Si les rythmes sont si fréquents dans les systèmes biologiques, cela tient à la multiplicité des mécanismes de régulation qui les contrôlent. Chaque mode de régulation cellulaire est susceptible de donner lieu à des oscillations. Ainsi, les processus d'activation et d'inhibition des canaux ioniques, qui modulent leur activité en fonction du potentiel membranaire, donnent lieu à des variations périodiques de ce potentiel dans les cellules électriquement excitables comme les neurones ou les cellules musculaires. La régulation enzymatique sous-tend les oscillations observées dans des voies métaboliques comme la glycolyse. Le contrôle des échanges entre divers compartiments cellulaires est à l'origine des oscillations du calcium cytosolique, comme l'expliquent Laurent Combettes et Geneviève Dupont dans ce numéro de *médecine/sciences* [3] (→). Enfin la régulation de l'expression des gènes est au cœur des rythmes circadiens que l'on observe chez tous les eucaryotes et certains procaryotes comme les cyanobactéries.

Les boucles de régulation provoquent des instabilités qui mènent à des oscillations. Celles-ci se produisent dans des conditions bien précises. Souvent elles surviennent dans un domaine borné par deux valeurs critiques d'un paramètre de contrôle. Ainsi, quand une cellule est stimulée par un signal

extracellulaire comme une hormone ou un neurotransmetteur, on observe souvent qu'en-dessous d'une valeur critique de la stimulation le calcium cytosolique se stabilise à un niveau stationnaire faible. Lorsque la stimulation dépasse un second seuil, le calcium atteint un niveau stationnaire élevé. C'est dans le domaine de valeurs intermédiaires de la stimulation que l'état stationnaire devient instable et que les oscillations surviennent. Une situation similaire est observée en fonction de l'apport de substrat pour les oscillations glycolytiques chez la levure.

#### Des rythmes naturels aux oscillateurs synthétiques et à la biologie des systèmes

De nouveaux rythmes cellulaires continuent à être découverts. Ainsi, au cours des années récentes, l'horloge de segmentation qui contrôle la formation des somites au cours de l'embryogenèse a été caractérisée. Ces oscillations d'une période de 30 à 90 minutes selon l'organisme considéré impliquent plusieurs voies de transduction de signaux cellulaires. Des oscillations d'une période de quelques heures dans la dynamique du facteur de transcription NF- $\kappa$ B et du facteur p53 ont été observées. Chez la levure, la réponse au stress implique des oscillations d'une période de quelques minutes dans la navette nucléocytoplasmique du facteur Mns2. Enfin, dans la dernière décennie, nous sommes entrés dans l'ère des oscillateurs synthétiques. Depuis la construction du Répressilateur chez *E. coli* [4], plusieurs réseaux oscillants ont été réalisés.

L'étude des rythmes cellulaires constitue un domaine emblématique pour la biologie des systèmes [5]. En effet, les oscillations représentent une propriété émergente, l'une des plus caractéristiques, des réseaux de régulation. La compréhension des comportements périodiques a beaucoup à gagner d'une modélisation étroitement fondée sur les observations expérimentales. Les modèles permettent de clarifier les mécanismes qui sous-tendent le passage répétitif entre les différentes phases dont l'enchaînement spontané crée le rythme. L'horloge circadienne représente le rythme biologique par excellence. Au cours des vingt dernières années de nombreuses études ont permis de préciser le rôle des régulations transcriptionnelles dans ce phénomène qui semble impliquer, le plus souvent, un processus d'autorégulation négative indirecte de plusieurs gènes de l'horloge. Plusieurs observations montrent

(→) Voir page 170  
de ce numéro

que d'autres mécanismes, qui ne sont pas fondés sur une régulation de l'expression génétique, peuvent également être à l'origine de rythmes circadiens. Ces observations ont tout d'abord porté sur les cyanobactéries, et viennent d'être étendues aux érythrocytes humains [6] ainsi qu'à l'algue *Ostreococcus tauri* [7].

### Fonctions et dysfonctions

Les fonctions des rythmes du vivant sont multiples. Certains de ces rythmes sous-tendent le fonctionnement répétitif du cœur, du système respiratoire ou du système contrôlant le mouvement. D'autres permettent le codage par fréquence des communications intercellulaires. C'est le cas des oscillations d'AMP cyclique chez l'amibe *Dictyostelium*, de l'hormone GnRH (*gonadotrophin releasing hormone*) dont la sécrétion pulsatile contrôle l'ovulation, et des oscillations de calcium.

Compte tenu de l'importance des rôles que jouent les rythmes cellulaires, il n'est pas étonnant que leur dysfonctionnement s'accompagne de troubles physiologiques. Ainsi, des mutations de gènes de l'horloge circadienne sous-tendent le syndrome d'avance de phase du cycle veille-sommeil [5], tandis que des cas de stérilité féminine ou masculine sont respectivement liés à l'absence de sécrétion pulsatile des hormones gonadotropes ou des oscillations de calcium lors de la fécondation de l'œuf par le spermatozoïde. Dans chacun de ces cas on a pu caractériser des mutations responsables de l'altération du rythme et des perturbations qui s'ensuivent.

Le cycle cellulaire lui-même peut être vu comme un oscillateur biochimique [5, 8]. L'analyse d'un modèle pour le réseau de kinases dépendantes de cyclines (Cdk) qui régit la dynamique du cycle des cellules de mammifères montre qu'au-dessus d'une concentration critique de facteur de croissance, ce réseau est capable de s'auto-organiser dans le temps sous forme d'oscillations entretenues. Celles-ci correspondent à l'activation transitoire et séquentielle des kinases Cdk contrôlant de manière répétitive le passage à travers les différentes phases du cycle cellulaire.

### Les rythmes au cœur de la vie

L'imbrication des rythmes du vivant est bien illustrée par l'exemple des multiples périodicités liées à la reproduction. La sécrétion pulsatile des hormones gonadotropes à la bonne fréquence est nécessaire à l'ovulation. Celle-ci sépare les phases folliculaire et lutéale du cycle menstruel. La fécondation de l'œuf par le sperma-

tozoïde déclenche des oscillations de calcium qui conduisent à la reprise des divisions cellulaires et au développement de l'embryon. Au cours de ce développement, l'horloge de segmentation contrôle la somitogenèse et le rythme cardiaque apparaît. L'accouchement est déclenché par les contractions spontanées de l'utérus. Le rythme de la respiration se met en place à la naissance, tandis qu'un peu plus tard le cycle veille-sommeil acquiert une structure circadienne. Dans beaucoup d'espèces animales l'activité reproductrice elle-même possède un caractère saisonnier. L'exemple de la reproduction montre comment les rythmes fondés sur les régulations présentes au sein des systèmes biologiques sont intimement liés à la vie. ♦

### Biological oscillations: clocks for all times

### RÉFÉRENCES

1. Goldbeter A. Computational approaches to cellular rhythms. *Nature* 2002 ; 420 : 238-45.
2. Goldbeter A. *La vie oscillatoire. Au cœur des rythmes du vivant*. Paris : Odile Jacob, 2010.
3. Combettes L, Dupont G. Approches expérimentale et de modélisation de la signalisation calcique dans les cellules. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 170-6.
4. Elowitz MB, Leibler S. A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators. *Nature* 2000 ; 403 : 335-8.
5. Goldbeter A, Gérard C, Leloup JC. Biologie des systèmes et rythmes cellulaires. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 49-56.
6. O'Neill JS, Reddy AB. Circadian clocks in human red blood cells. *Nature* 2011 ; 469 : 498-503.
7. O'Neill JS, van Ooijen G, Dixon LE, et al. Circadian rhythms persist without transcription in a eukaryote. *Nature* 2011 ; 469 : 554-8.
8. Gérard C, Goldbeter A. Temporal self-organization of the cyclin/Cdk network driving the mammalian cell cycle. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 21643-8.

### CONFLIT D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.



A. Goldbeter

Unité de chronobiologie théorique  
Faculté des sciences

Université Libre de Bruxelles, Campus Plaine, CP 231  
B-1050 Bruxelles, Belgique  
[agoldbet@ulb.ac.be](http://agoldbet@ulb.ac.be)

### TIRÉS À PART

A. Goldbeter



**Tarifs d'abonnement M/S - 2011**

**Abonnez-vous**

**à Médecine/Sciences**

**> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales**

---

**Bulletin d'abonnement**

**page 152 dans ce numéro de m/s**



