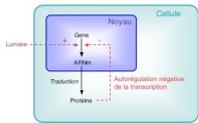




LES RYTHMES CIRCAIDIENS : MODELISATION DU MECANISME MOLECULAIRE

Émile Carbone, Laurence Colin, Sarah De Herdt, Thomas Gérard, Samuël Huberty
Service de Chimie Physique et Biologie Théorique

MODELES MATHÉMATIQUES POUR LES RYTHMES CIRCAIDIENS



Mécanisme de rétro-action négative ("negative feedback") à la base des rythmes circadiens, commun à la plupart des organismes vivants.

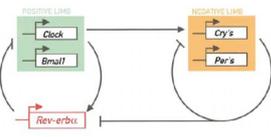


Schéma simplifié du modèle pour les rythmes circadiens chez les mammifères.
[Figure: Preitner (2002) Cell 110:251-60]

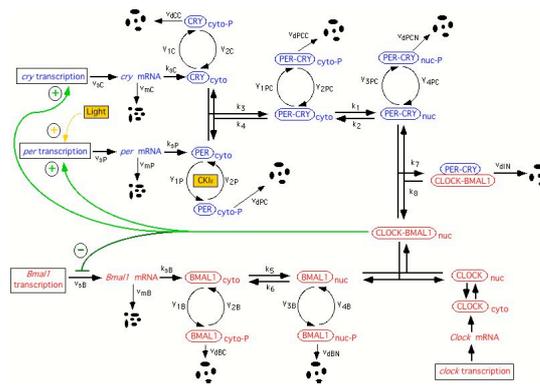


Schéma complet du modèle pour les rythmes circadiens chez les mammifères.
[Figure: Leloup et Goldbeter (2003) Proc Natl Acad Sci USA 100:7051-6]

a) ARN messager de *Per*, M_p :

$$\frac{dM_p}{dt} = V_{tp} \frac{B_{tp}^{n_p}}{K_{tp}^{n_p} + B_{tp}^{n_p}} - V_{dp} M_p - k_{dp} M_p$$

b) ARN messager de *Bmal1*, M_b :

$$\frac{dM_b}{dt} = V_{tb} \frac{K_{tb}^{n_b}}{K_{tb}^{n_b} + B_{tb}^{n_b}} - V_{db} M_b - k_{db} M_b$$

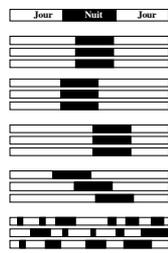
c) Protéine *PER* cytosolique, non-phosphorylée, P_c :

$$\frac{dP_c}{dt} = k_{pc} M_p - V_{pc} \frac{P_c}{K_p + P_c} + V_{pc} \frac{P_c}{K_p + P_c} - k_{pc} P_c - k_{dp} P_c$$

Exemples d'équations cinétiques décrivant l'évolution au cours du temps des concentrations en ARN messagers et en protéines dans le modèle pour les rythmes circadiens chez les mammifères.
[Figure: Leloup et Goldbeter (2003) Proc Natl Acad Sci USA 100:7051-6]

TROUBLES DU SOMMEIL

Exemples de troubles du sommeil



"Normal" Le sommeil se produit pendant la nuit.

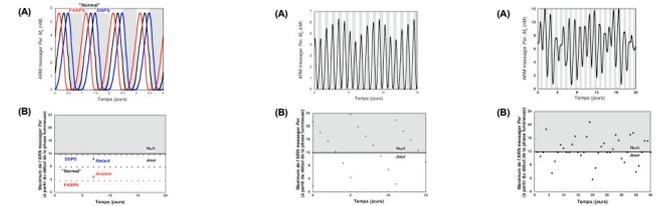
FASPS La durée de sommeil est normale mais le coucher et le lever sont avancés d'environ 3-4h.

DSPS La durée de sommeil est normale mais le coucher et le lever sont retardés d'environ 3-4h.

Non-24 h ou syndrome hyper-necthéméral La durée de sommeil est normale mais le coucher et le lever sont décalés légèrement tous les jours.

Irrégulier La durée de sommeil n'est pas déterminée; le coucher et le lever sont aléatoires.

Simulations numériques



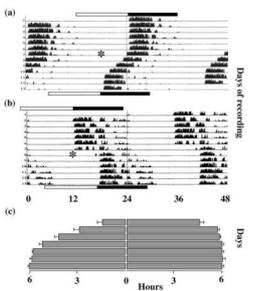
Sommeil normal, FASPS ou DSPS : Les oscillations (A) sont périodiques et la phase (B) est identique chaque jour mais avancée pour le FASPS et retardée pour le DSPS.

Syndrome hyper-nycthéméral : Les oscillations (A) sont quasi-périodiques et la phase (B) est décalée chaque jour.

Sommeil irrégulier : Les oscillations (A) sont chaotiques et la phase (B) est aléatoire.

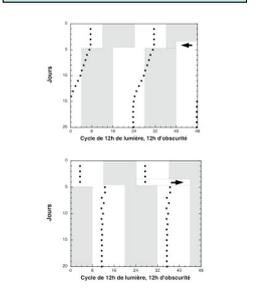
DECALAGE HORAIRE

Décalage horaire



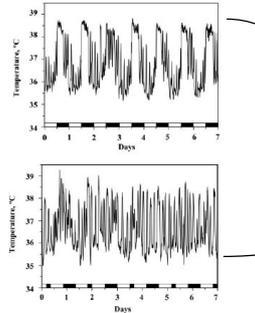
Lors d'un décalage horaire important, l'organisme se synchronise avec son nouvel environnement plus rapidement lors de retards (ex: voyage en avion vers les Etats-Unis) que lors d'avances de phase (ex: voyage vers le Japon).
[Figure: Reddy et al. (2002) J Neurosci 22:7326-30.]

Simulations numériques



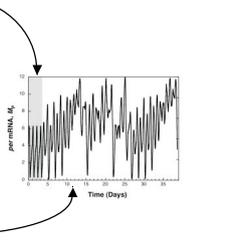
Le modèle mathématique permet de rendre compte de ce phénomène de décalage horaire et permet également de tester et prédire les conditions pour lesquelles les effets du décalage horaire seraient moindres.

Décalage horaire chronique



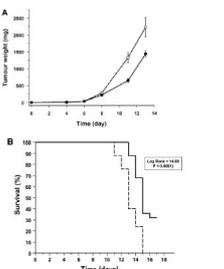
La répétition du décalage horaire peut entraîner de sérieuses perturbations des rythmes. Une avance de 8h tous les 2 jours supprime la rythmicité.
[Figure: Filipksi et al. (2004) Cancer Res 64:7879-85]

Simulations numériques



Le modèle permet de rendre compte de ce phénomène de décalage horaire chronique et permet également de tester et prédire les conditions pour lesquelles il n'y aurait pas de perte de périodicité.

Lien avec le cancer ?



Dans le cas d'un décalage horaire chronique, la perte des rythmes circadiens peut entraîner une prolifération cancéreuse plus importante (A) et par conséquent un taux de mortalité plus grand (B).
[Figure: Filipksi et al. (2004) Cancer Res 64:7879-85]