

TEMPS ET RYTHMES BIOLOGIQUES

Albert GOLDBETER

Introduction : Variété des rythmes biologiques

Telle est la variété des phénomènes rythmiques en biologie que leur période couvre plus de douze ordres de grandeur sur une échelle de temps allant du centième de seconde aux dizaines d'années. La période d'une oscillation est définie comme l'intervalle de temps séparant deux valeurs identiques, par exemple deux maxima successifs d'une variable donnée. La fréquence de l'oscillation est l'inverse de la période : plus une oscillation est rapide, plus sa période est faible et sa fréquence élevée. Les relations entre les rythmes biologiques et le temps sont multiples. Le but de cet article sera d'examiner ces relations en considérant deux aspects principaux : le codage par fréquence des rythmes cellulaires et le rôle des rythmes dans l'adaptation des organismes vivants aux variations périodiques de leur environnement.

Commençons par recenser les principaux rythmes biologiques par ordre de période (T) croissante :

Les rythmes neuronaux ($T = 0.01$ à 10 secondes) se traduisent par des variations périodiques du potentiel membranaire de cellules électriquement excitables. Ces cellules produisent ainsi des trains de potentiels d'action. Le comportement périodique se rencontre déjà dans des neurones isolés, mais peut aussi résulter d'interactions entre cellules excitables faisant partie d'un réseau neuronal.

Le rythme cardiaque ($T = 1$ seconde) assure la contraction du coeur qui permet la circulation du sang au sein de l'organisme. Sa période varie avec la taille de l'organisme : de

l'ordre d'une seconde chez l'homme, elle est plus élevée chez l'éléphant et diminue chez la souris.

Les oscillations intracellulaires de l'ion calcium ($T = 1$ seconde à 1 minute) sont observées dans un grand nombre de types cellulaires, et surviennent de manière spontanée ou suite à une stimulation extracellulaire par une hormone ou un neurotransmetteur.

Les oscillations métaboliques ($T = 1$ à 10 minutes) sont observées dans plusieurs réactions enzymatiques au sein desquelles des oscillations entretenues des intermédiaires biochimiques surviennent au cours du temps.

Le cycle de division cellulaire ($T = 10$ minutes à 24 heures) est mû par une horloge biochimique assurant l'enchaînement répétitif des phases successives du cycle cellulaire.

Les sécrétions pulsatiles d'hormones ($T = 10$ minutes à quelques heures) : La plupart des hormones sont sécrétées de manière pulsatile plutôt que constante au cours du temps. La période de ces pulsatilités hormonales va de quelque 10 minutes pour l'insuline, à 1 heure pour la lutibérine (LHRH ou GnRH) sécrétée par l'hypothalamus, et 3 à 5 heures pour l'hormone de croissance sécrétée par l'hypophyse.

Les rythmes circadiens ($T = 24$ heures) sont observés chez la plupart des organismes vivants, y compris certaines espèces de bactéries. Ils permettent l'adaptation aux variations périodiques de l'environnement terrestre, marquées par l'alternance du jour et de la nuit.

Tous les rythmes mentionnés ci-dessus peuvent déjà se produire dans une cellule isolée. Toutefois, le comportement périodique peut parfois résulter d'interactions entre cellules faisant partie d'un même ensemble fonctionnel, par exemple un réseau neuronal contrôlant l'activité respiratoire ou locomotrice. Pour sa part, le rythme cardiaque implique l'activité rythmique autonome de cellules synchronisées dont l'ensemble forme le *nœud sinusal* ; le signal électrique émis périodiquement par ces cellules – activité reprise, en cas de défaillance, par les cellules du *nœud auriculo-ventriculaire* – se propage ensuite dans l'entièreté du muscle cardiaque formé par des cellules électriquement excitables.

D'autres rythmes sont observés au niveau supracellulaire. Ainsi, le cycle ovarien, dont la période est de plusieurs jours dans nombre d'espèces animales et de quelque 28 jours pour le cycle menstruel chez la femme, résulte d'interactions entre différentes glandes endocrines. Beaucoup de phénomènes rythmiques, comme la reproduction chez certains mammifères, ou la floraison de nombreuses espèces de plantes, ont une périodicité annuelle. Une période encore plus élevée, de l'ordre de quelques années, caractérise les oscillations de populations de prédateurs et de proies en écologie ou la récurrence périodique de certaines épidémies. Les rythmes les plus longs concernent la floraison de certaines espèces de palmiers qui se produit

avec une périodicité qui se mesure en dizaines d'années. Certaines espèces de cigales en Amérique du Nord émergent avec une régularité remarquable tous les 13 ou 17 ans.

Plusieurs rythmes de périodes différentes peuvent se produire au sein d'un organisme donné. Comme ces rythmes sont souvent imbriqués les uns dans les autres, à l'image d'une poupée russe, l'organisation temporelle des êtres vivants est sous-tendue par un réseau de rythmes. Il reste que les différences de périodes permettent souvent de considérer l'origine des rythmes indépendamment les uns des autres. Cette approximation facilite l'étude des rythmes biologiques.

Origine d'un rythme : Les oscillations glycolytiques

L'étude du mécanisme moléculaire des rythmes met en lumière le rôle prépondérant joué dans l'origine des comportements oscillants par les divers processus de régulation cellulaire. Ainsi, les oscillations métaboliques résultent de la régulation de l'activité enzymatique. Les oscillations glycolytiques, examinées en plus de détail ci-dessous, en fournissent le prototype. Ces oscillations, découvertes en 1964, résultent de la régulation d'une enzyme glycolytique, la phosphofructokinase (PFK), par un produit de réaction. Un autre type de régulation s'exerce au niveau de récepteurs. Comme on le verra plus loin, un tel mode de régulation est impliqué dans le mécanisme de communication intercellulaire par signaux pulsatiles d'AMP cyclique (AMPc) chez les amibes *Dictyostelium*. Un troisième mode de régulation s'exerce sur des processus de transport, comme dans le cas des oscillations de calcium impliquant les échanges de cet ion entre des réservoirs intracellulaires et le milieu cytoplasmique. Enfin, la régulation de l'expression des gènes est impliquée dans la genèse des rythmes circadiens. Ce même type de régulation se retrouve dans le mécanisme de l'horloge de segmentation qui contrôle la formation des somites au cours de l'embryogenèse chez les vertébrés.

Pour mieux comprendre l'origine moléculaire d'un rythme, il est utile de considérer en quelque détail un exemple. Les oscillations observées dans le cycle de la glycolyse chez la levure permettent d'illustrer les propriétés des rythmes et les conditions de leur apparition dans les systèmes biologiques. Ces oscillations surviennent chez la levure lors de la transformation du sucre en alcool, processus mis en œuvre dans la fabrication de la bière et du vin. Le nom de glycolyse donné à ce processus de fermentation fait allusion à la dégradation du glucose qui, chez la levure, produit de l'éthanol au terme d'une chaîne de réactions enzymatiques. Bien que l'apport de sucre reste constant au cours du temps, les levures transforment ce substrat en alcool de manière périodique. Les oscillations glycolytiques sont caractérisées par une période de l'ordre de quelques minutes.

Une propriété caractéristique des rythmes est qu'ils se produisent dans des conditions bien définies. Ainsi, les oscillations glycolytiques surviennent *in vitro*, dans des extraits de

levure, lorsque la vitesse d'apport du substrat est comprise dans une fenêtre bornée par deux valeurs critiques de ce paramètre de contrôle. En-dehors de cette fenêtre, c'est-à-dire en dessous de la valeur critique inférieure et au-dessus de la valeur critique supérieure, les oscillations entretenues disparaissent et le système glycolytique évolue vers un état stationnaire stable dans lequel les niveaux des intermédiaires glycolytiques restent constants au cours du temps.

Dans le domaine de valeurs intermédiaires correspondant à des oscillations entretenues, la période diminue à mesure que la vitesse d'apport du substrat augmente. Cette observation expérimentale peut être expliquée à l'aide de modèles théoriques. Les modèles les plus simples décrivent en termes de deux variables le comportement dynamique d'une réaction enzymatique activée par le produit de réaction. D'autres modèles font intervenir l'ensemble des enzymes intervenant dans la glycolyse, qui comprend une dizaine d'étapes successives. Toutefois, les modèles simples à deux variables permettent déjà de rendre compte des faits les plus saillants comme l'existence d'un domaine de vitesse d'apport de substrat borné par deux valeurs critiques, domaine au sein duquel les oscillations entretenues surviennent.

Les deux variables du modèle sont les concentrations du substrat et du produit de la réaction catalysée par la PFK, enzyme impliquée dans le mécanisme des oscillations glycolytiques. Les oscillations résultent de l'enchaînement répétitif d'une phase de rapide escalade, due à un phénomène d'auto-amplification, suivie par une phase de désescalade due à un processus limitant l'autocatalyse. Au début, l'enzyme est faiblement activée ; l'accumulation de substrat due à son apport constant donne lieu à la synthèse de produit à vitesse submaximale. Comme l'enzyme est activée par le produit de réaction, l'accumulation progressive de ce dernier au-delà d'un seuil conduit à une accélération de la synthèse de produit, dont la concentration s'élève rapidement. Cette étape d'auto-amplification est nécessairement suivie par une étape de décroissance. En effet, quand l'enzyme est pleinement activée, l'apport constant de substrat devient un facteur limitant car cet apport trop lent ne suffit plus à nourrir la synthèse de produit à vitesse maximale. La concentration du produit diminue alors, en raison de son utilisation dans une réaction située au-delà de la PFK dans la chaîne glycolytique. L'étape de décroissance est à son tour suivie par une phase qui va conduire à la reprise de l'auto-amplification. Suite à la réduction du niveau de produit, l'enzyme retourne à son état le moins actif, et le substrat, étant moins consommé, reprend son accumulation : un nouveau cycle des oscillations commence.

Quand on porte la concentration du substrat en fonction de la concentration du produit – on représente ainsi la dynamique dans le plan des phases – les oscillations entretenues correspondent à l'évolution vers une courbe fermée. Le temps mis pour parcourir cette courbe est égal à la période des oscillations. Cette courbe fermée, unique pour un ensemble donné de

valeurs des paramètres du système, s'appelle un *cycle limite*. La plupart des rythmes biologiques représentent des oscillations du type cycle limite. De telles oscillations sont particulièrement stables ; leur période et leur amplitude ne dépendent pas des conditions initiales et sont fixées pour un ensemble donné de valeurs des paramètres.

Dans l'exemple des oscillations glycolytiques, le rôle de paramètre de contrôle est joué par la vitesse d'apport de substrat, glucose ou fructose. Quand cette vitesse augmente au départ d'une valeur faible, le système glycolytique atteint d'abord un état stationnaire stable correspondant à des niveaux constants des différents intermédiaires métaboliques au cours du temps. Une légère augmentation de l'apport en substrat provoque tout au plus une légère variation de cet état stationnaire. Mais dès qu'une valeur critique de la vitesse d'apport de substrat est atteinte, un changement qualitatif de comportement survient : des oscillations entretenues des intermédiaires glycolytiques sont observées au cours du temps. Si la vitesse d'apport de substrat continue d'augmenter au-delà d'une seconde valeur critique, les oscillations disparaissent et le système évolue à nouveau vers un état stationnaire stable. Le domaine compris entre les deux valeurs critiques de la vitesse d'apport en substrat définit la fenêtre dans laquelle le rythme survient. Dans cette fenêtre, à mesure que la vitesse d'apport de substrat augmente, la période du rythme diminue tandis que son amplitude passe par un maximum.

Codage par fréquence des signaux pulsatiles

Alors que les oscillations glycolytiques n'ont pas de fonction physiologique claire, tout au moins chez la levure, et servent surtout de modèle pour étudier les bases moléculaires des périodicités biologiques, la plupart des rythmes possèdent un rôle physiologique précis. Selon le cas, les rythmes accroissent la plasticité de la réponse aux stimulations extérieures ou permettent un véritable codage de l'information par une modulation de la fréquence des oscillations en fonction de l'intensité de la stimulation. Les deux aspects sont souvent indissociables, bien que la fonction de codage par fréquence soit plus spécifique des processus rythmiques impliqués dans les communications intercellulaires.

Une fonction importante des rythmes est de servir de support aux communications intercellulaires de nature pulsatile. De nombreux exemples montrent que la variation de la fréquence des oscillations en fonction de l'intensité d'un stimulus permet un véritable codage par fréquence de cette information. Le codage par fréquence des rythmes de nature neuronale sous-tend le fonctionnement même du système nerveux central. Une intensité accrue des stimuli reçus par les organes sensoriels se traduit ainsi par une augmentation de la fréquence des trains de potentiels d'action transmis vers le cerveau.

Des rythmes de nature non neuronale fournissent d'autres illustrations du codage par fréquence. Deux exemples particulièrement intéressants sont d'une part les oscillations de calcium observées dans un grand nombre de types cellulaires et, d'autre part, les oscillations d'AMP cyclique chez les amibes *Dictyostelium*. Ces deux phénomènes impliquent, respectivement, le codage par fréquence d'un signal intracellulaire, le calcium, et celui d'un signal extracellulaire, l'AMP cyclique, ces deux signaux étant de nature pulsatile.

Dans le cas du calcium, dans de nombreux types de cellules, une stimulation par une hormone ou un neurotransmetteur provoque des oscillations entretenues de la concentration intracellulaire de calcium. Cet ion joue un rôle important de messenger assurant la transduction des signaux extracellulaires. Ainsi, l'hormone ou le neurotransmetteur, en se liant à un récepteur membranaire, déclenche la synthèse d'une molécule, l'inositol-trisphosphate. En libérant le calcium de réservoirs intracellulaires, cette molécule augmente la concentration de calcium dans le cytosol, phase aqueuse du milieu cellulaire. En raison de mécanismes de régulation du transport de calcium entre le cytosol et les réservoirs intracellulaires, les variations du calcium cytosolique peuvent être de nature périodique : au-delà d'un niveau critique de stimulation, des oscillations surviennent, dont la fréquence augmente avec le degré de stimulation. La réponse physiologique contrôlée par les oscillations de calcium – par exemple la sécrétion d'un neurotransmetteur – augmente elle-même avec la fréquence des oscillations.

Le mécanisme moléculaire impliqué dans le codage par fréquence repose ici sur l'activation de certaines enzymes par le calcium. Ainsi, chaque pic de calcium provoquerait une réponse qui s'affaiblirait au cours des intervalles séparant deux pics successifs. Si le processus de désactivation de la réponse est suffisamment lent, la réponse intégrée sur plusieurs périodes ne peut que croître avec la fréquence des oscillations.

Oscillations d'AMP cyclique chez l'amibe Dictyostelium

Les oscillations d'AMP cyclique (AMPc) observées au cours de l'agrégation des amibes *Dictyostelium* après une carence en nourriture représentent un prototype de communication intercellulaire de nature pulsatile. Comme dans le cas de la glycolyse, ces oscillations, d'une période de 5 à 10 min, surviennent en raison d'une régulation autocatalytique. L'AMPc extracellulaire se lie à un récepteur membranaire, ce qui provoque l'activation de l'adénylate cyclase, enzyme synthétisant l'AMPc intracellulaire. Le transport d'AMPc au-dehors de la cellule crée une boucle de rétroaction positive dans la synthèse d'AMPc. Une seconde enzyme, la phosphodiesterase, assure la dégradation de l'AMPc, évitant ainsi son accumulation dans le milieu extracellulaire. Un modèle fondé sur cette régulation positive

montre comment le couplage avec une limitation de l'autocatalyse par désensibilisation réversible du récepteur produit des oscillations entretenues dans la synthèse d'AMPc.

Un autre aspect du lien entre les rythmes biologiques et le temps concerne l'apparition des oscillations d'AMPc à un moment précis du développement. Le modèle indique que les oscillations s'établissent suite au passage par une valeur critique de paramètres-clés comme l'activité de la phosphodiesterase et de l'adénylate cyclase ou la quantité de récepteur présent dans la membrane. Ainsi les oscillations d'AMP cyclique chez *Dictyostelium* fournissent un prototype au niveau cellulaire pour l'ontogenèse des rythmes biologiques.

Le modèle éclaire également la fonction des signaux pulsatiles d'AMPc chez *Dictyostelium*. Alors que les signaux espacés de 5 min induisent la différenciation cellulaire, les signaux constants d'AMPc ou les signaux espacés de 2 min restent sans effet. Le modèle met en lumière l'existence d'une fréquence optimale de stimulation pulsatile maximisant la capacité de réponse des cellules-cibles. Cette fréquence optimale est dictée par la cinétique de désensibilisation et de resensibilisation du récepteur pour l'AMPc. L'intervalle entre deux stimuli successifs doit être suffisamment long pour permettre au récepteur de se resensibiliser avant qu'un nouveau signal survienne. Mais un intervalle trop long empêcherait la cellule de produire un nombre suffisant de réponses quasi-maximales en un laps de temps donné.

Le lien avec les rythmes hormonaux

Le système de communication par signaux de cAMP chez *Dictyostelium* permet de mieux saisir la fonction d'autres communications intercellulaires de nature pulsatile. Ainsi, la plupart des hormones sont sécrétées de manière pulsatile, avec une périodicité allant d'une dizaine de minutes à plusieurs heures. Cette périodicité à haute fréquence se superpose souvent à une variation circadienne. Le meilleur exemple de sécrétion pulsatile d'hormone est donné par la lulibérine, un décapeptide appelé aussi GnRH ou LHRH. Cette hormone, sécrétée par l'hypothalamus avec une périodicité d'une heure chez le singe et l'homme, induit la sécrétion par l'hypophyse des hormones gonadotropes LH et FSH. De manière similaire à ce qu'on observe chez *Dictyostelium*, les études menées par le groupe de E. Knobil aux Etats-Unis ont montré que la fréquence de sécrétion de l'hormone GnRH régit son efficacité physiologique : alors qu'un signal par heure induit les niveaux normaux de LH et FSH nécessaires pour déclencher l'ovulation, des signaux d'une périodicité de 30 min ou de 2h, ainsi que des signaux constants, demeurent inopérants. Ces observations ont permis à Knobil de conclure que le profil temporel de l'hormone est aussi important, sinon plus, que sa concentration dans le sang. Ces résultats ont conduit à d'importantes applications thérapeutiques. Ainsi, chez certaines patientes souffrant de stérilité résultant de troubles de sécrétion de l'hormone GnRH, l'implantation d'une pompe sécrétant le GnRH à raison d'une pulsation toutes les

heures permet de rétablir les niveaux des hormones gonadotropes requis pour induire l'ovulation.

Les rythmes neuronaux, les oscillations de calcium et d'AMPc, et les sécrétions pulsatiles d'hormones montrent combien le codage par fréquence est répandu dans les communications intercellulaires et combien sont variés les mécanismes moléculaires permettant le codage par fréquence de ces oscillations.

Les rythmes circadiens : Une horloge biologique calée sur l'alternance du jour et de la nuit

L'une des principales fonctions des rythmes est de permettre l'adaptation aux variations prévisibles de l'environnement. Parmi celles-ci, le cycle lumière-obscurité de 24 heures est sans nul doute la donnée périodique essentielle dont les organismes vivants doivent tenir compte pour s'adapter à leur environnement. C'est ainsi que la plupart des organismes ont acquis au cours de l'évolution une rythmicité circadienne (d'environ 24 h) qui module les principales fonctions physiologiques.

Le mécanisme moléculaire des rythmes circadiens, demeuré longtemps inconnu, a été clarifié grâce aux progrès expérimentaux réalisés au cours de la dernière décennie sur des organismes modèles comme la drosophile (mouche du vinaigre) ou le champignon *Neurospora*. Il ressort de ces études que les rythmes circadiens sont produits par un mécanisme d'auto-régulation négative de l'expression de certains gènes, comme le gène *frq* chez *Neurospora* ou les gènes *per* et *tim* chez la drosophile. Le gène *per* est également impliqué dans le fonctionnement de l'horloge circadienne chez les mammifères, y compris l'homme.

Une étude récente menée chez l'homme a mis en évidence un lien étroit entre horloge circadienne et cycle veille-sommeil. Cette étude portait sur le syndrome familial d'avance de phase du sommeil – les personnes atteintes tombent de sommeil à 19h30 et se réveillent dans la nuit aux environs de 4h30. La durée du sommeil est donc normale, mais sa phase par rapport au cycle lumière-obscurité est avancée de plusieurs heures. L'étude biochimique a permis de montrer que le syndrome est dû à une mutation du gène *per2* entraînant une plus faible phosphorylation de la protéine codée par ce gène de l'horloge circadienne. La mutation affecte la stabilité de la protéine, de même que la période autonome du rythme circadien qui, en obscurité constante, est plus courte que 24 h. En conditions d'entraînement par le cycle lumière-obscurité de 24 h, le raccourcissement de la période autonome est tel que la phase des oscillations circadiennes de la protéine PER, qui contrôle le rythme d'activité et de sommeil, se trouve avancée de quelques heures, ce qui explique le syndrome observé. Il est plausible qu'un allongement de la période autonome de l'horloge circadienne, pour des raisons non encore déterminées au niveau moléculaire, puisse causer un délai de phase qui expliquerait le

syndrome inverse observé chez des personnes ne s'endormant que lorsque la nuit est déjà largement entamée et ne se réveillant que tard dans la matinée.

Les rythmes circadiens permettent aux organismes vivants de s'adapter aux variations périodiques d'obscurité et de lumière auxquelles ils sont soumis. Dans des conditions normales, c'est-à-dire en l'absence de mutations, le cycle d'activité et de sommeil nous met ainsi en phase avec l'alternance du jour et de la nuit. Les organismes nocturnes possèdent un rythme d'activité et de sommeil de même période mais inversé par rapport à celui de l'homme et des autres organismes diurnes. En plus de la synchronisation, les rythmes circadiens permettent d'anticiper les variations périodiques de l'environnement. Ainsi, des pics hormonaux anticipent le réveil et nous permettent de commencer alertes notre phase d'activité.

L'exemple des cyanobactéries permet d'illustrer de manière frappante le rôle des rythmes circadiens dans l'adaptation des organismes vivants à leur environnement. Ces bactéries possèdent un rythme circadien dont la période autonome, en lumière constante, est proche de 25 h (le fait que le rythme persiste dans un environnement non périodique, ici en lumière constante, signe la nature endogène, c'est-à-dire autonome, des oscillations). Quand les cyanobactéries sont placées dans un cycle lumière-obscurité de 24 h (12 h de lumière, 12 h d'obscurité), leur comportement rythmique est entraîné à la période externe et la période passe de 25 à 24 h. Certains mutants, en conditions de lumière constante, ont une période plus courte ($T = 22$ h) ou plus longue ($T = 28$ h) que le type sauvage ($T = 25$ h).

Le groupe de C. Johnson aux Etats-Unis a montré en 1998 que la période autonome peut donner un avantage évolutif aux bactéries, par une sorte de résonance avec la périodicité du cycle lumière-obscurité. Ainsi, en mélangeant des proportions égales de bactéries du type sauvage et de mutant "court", dont les périodes autonomes sont de 25 h et 22 h, respectivement, on obtient après quelques semaines de culture un milieu contenant quasi-exclusivement le type sauvage ou le mutant selon que la période du cycle lumière-obscurité est de 24 h ou 22 h. Un résultat similaire est obtenu pour des mélanges contenant initialement des proportions égales du type sauvage ou du mutant "long" dont la période autonome est de 28 h. Le type sauvage ou le mutant l'emporte selon que la période du cycle lumière-obscurité est de 24 h ou de 30 h, respectivement. L'espèce qui survit aux dépens de l'autre est donc celle dont la période autonome est la plus proche de la périodicité du cycle d'illumination.

Une autre caractéristique des rythmes circadiens est l'indépendance de leur période par rapport à la température. Alors que la période de la plupart des oscillateurs chimiques ou biologiques diminue quand la température augmente, celle des rythmes circadiens reste peu affectée par des changements de température. Ce phénomène de "compensation de température" est propre aux rythmes circadiens. On peut comprendre que cette propriété ait

été sélectionnée au cours de l'évolution, dans la mesure où la périodicité du cycle lumière-obscurité demeure constante au cours de l'année alors même que la température peut varier de manière importante. Ainsi les organismes vivants demeurent en phase avec la périodicité majeure de l'environnement quels que soient les changements de température auxquelles ils sont soumis

Conclusions

Les rythmes se retrouvent à tous les niveaux de l'organisation biologique. Souvent plusieurs rythmes de périodes différentes sont imbriqués au sein d'un même organisme, voire d'un même type cellulaire. L'organisation temporelle du vivant est ainsi sous-tendue par un réseau de rythmes. L'origine de ces rythmes peut à chaque fois être comprise en termes de mécanismes moléculaires faisant intervenir des processus de régulation cellulaire qui s'exercent au niveau de canaux ioniques, d'enzymes, de récepteurs, ou de gènes. L'étude expérimentale et théorique des rythmes montre que ceux-ci se produisent dans des conditions précises définissant souvent une fenêtre dans l'espace des paramètres, comme nous l'avons illustré en quelque détail pour le cas des oscillations glycolytiques observées chez la levure.

Une fonction majeure des rythmes est de permettre l'adaptation aux variations prévisibles du milieu environnant, voire leur anticipation, comme le montre l'exemple des rythmes circadiens. Lorsque ce milieu connaît des variations imprédictibles, les rythmes réagissent rapidement à ces changements et procurent une versatilité accrue. Un rythme possède en effet un degré de liberté de plus qu'une réponse non oscillante dont seule l'amplitude varie, alors que pour les rythmes l'amplitude et la période peuvent toutes deux changer en réponse à une variation de l'environnement. Une fonction importante des rythmes est d'ajuster de manière fine les réponses physiologiques aux variations de l'environnement au travers d'un codage par fréquence des communications intercellulaires de nature pulsatile.

Par le codage par fréquence et par l'adaptation qu'ils procurent face à la périodicité de notre environnement, les rythmes biologiques sont intimement liés à la mesure du temps. Une autre preuve de cette adaptation au passage du temps est donnée par les rythmes annuels qui caractérisent la floraison des plantes, la reproduction de nombreuses espèces animales, et les comportements migratoires. Ces rythmes annuels résultent souvent d'une modulation de la phase des rythmes circadiens en fonction de la durée de la phase lumineuse au cours de la journée, c'est-à-dire de la photopériode qui varie tout au long de l'année.

Remerciements : Ce travail a bénéficié du soutien du Fonds de la Recherche Scientifique Médicale (F.R.S.M., convention #3.4636.04) et du Réseau d'Excellence européen BIOSIM (convention #LSHB-CT-2004 005137) dans le cadre du programme FP6 de l'Union Européenne.

Références citées ou à consulter pour obtenir une bibliographie détaillée sur les sujets abordés dans l'article :

Berridge, M.J. (éd.) 1995. *Ca²⁺ Waves, Gradients and Oscillations*. CIBA Found. Symp. Wiley, Chichester, UK.

Boissin, J. et Canguilhem, G. 1998. *Les rythmes du vivant. Origine et contrôle des rythmes biologiques*. Nathan, Paris.

Gerisch, G., Malchow, D., Roos, W. et Wick, U. 1979. Oscillations of cyclic nucleotide concentrations in relation to the excitability of *Dictyostelium* cells. *J. Exp. Biol.* **81**:33–47.

Glass, L. et Mackey, M. C. 1988. *From Clocks to Chaos: The Rhythms of Life*. Princeton Univ. Press, Princeton, NJ.

Goldbeter, A. 1996. *Biochemical Oscillations and Cellular Rhythms: The molecular bases of periodic and chaotic behaviour*. Cambridge University Press, Cambridge, UK.

Goldbeter, A. 2002. Computational approaches to cellular rhythms. *Nature* **420**:238-245.

Goldbeter, A. et Leloup, J.C. 2003. La modélisation des rythmes du vivant. *Pour la Science* (dossier spécial « La Complexité », décembre 2003), n° 314, pp. 70-76.

Hess, B. et Boiteux, A. 1973. Substrate control of glycolytic oscillations. In: *Biological and Biochemical Oscillators*. Chance, B., Pye, E.K., Ghosh, A. K. et Hess, B., éd. Academic Press, New York, pp. 229–41.

Knobil, E. 1981. Patterns of hormone signals and hormone action. *New Engl. J. Med.* **305**:1582–3.

Leloup, J.C. et Goldbeter, A. 2003. Toward a detailed computational model for the mammalian circadian clock. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **100**: 7051-7056.

Leng, G. (éd.) 1988. *Pulsatility in Neuroendocrine Systems*. CRC Press, Boca Raton, FL.

Lincoln, D. W., Fraser, H. M., Lincoln, G. A., Martin, G. B. et McNeilly, A.S. 1985. Hypothalamic pulse generators. *Rec. Progr. Horm. Res.* **41**:369–419.

Ouyang, Y., Andersson, C. R., Kondo, T., Golden, S. S. et Johnson, C. H. 1998. Resonating circadian clocks enhance fitness in cyanobacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**:8660-4.

Toh, K. L., Jones, C. R., He, Y., Eide, E. J., Hinz, W. A., Virshup, D. M., Ptacek, L. J. et Fu Y. H. 2001. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science* **291**:1040-3.

Winfree, A.T. 1980. *The Geometry of Biological Time*. Springer, New York (Reprinted as Springer Study Edition, 1990, Springer, Berlin).

Des références supplémentaires peuvent être obtenues sur le site :
<http://www.ulb.ac.be/sciences/utc/>.

Unité de chronobiologie théorique, Faculté des Sciences,
Université libre de Bruxelles, Campus Plaine C.P. 231
B-1050 Brussels, Belgium