

# La modélisation

*L'étude de l'horloge circadienne illustre comment la modélisation aide à réduire la complexité des mécanismes moléculaires à l'origine des rythmes biologiques.*

A. Goldbeter • J.-C. Leloup

**D**'où viennent tous les rythmes qui scandent la physiologie des organismes vivants? La question préoccupe les biologistes depuis longtemps: dès 1936, Alfred Fessard publiait *Propriétés rythmiques de la matière vivante*, un livre consacré aux rythmes neuronaux. Les rythmes sont pré-

sents à tous les niveaux de l'organisation biologique, leurs périodes s'échelonnant de la fraction de seconde (rythmes neuronaux) à l'année (oscillations de populations animales dans les systèmes écologiques). À l'échelle de la cellule, les rythmes biologiques sont moléculaires: ils résultent de mécanismes de régulation et d'un jeu de réactions biochimiques qui s'enchaînent. Ainsi, les rythmes neuronaux et le rythme cardiaque font intervenir la régulation de canaux ioniques, des «portes» laissant entrer ou sortir des «bouffées» d'ions; les oscillations biochimiques résultent de la régulation d'enzymes ou de récepteurs, et les rythmes circadiens, qui commandent l'alternance de l'état de veille et de sommeil, trouvent leur origine dans le contrôle de l'expression génétique. Tous ces rythmes sont liés aux mécanismes de régulation de la dynamique des systèmes vivants.

Les biologistes étudient expérimentalement cette dynamique. Toutefois, elle est souvent si complexe que pour l'appréhender, il devient nécessaire de recourir à la modélisation mathématique. Nous examinerons comment réduire, grâce à cette forme d'analyse, la complexité des rythmes biologiques.

Pourquoi ces rythmes sont-ils si nombreux? Les organismes vivants sont des systèmes ouverts, qui échangent de la matière et de l'énergie avec l'extérieur. À la différence des systèmes fermés qui ne peuvent évoluer que vers un état d'équilibre, les systèmes ouverts évoluent généralement vers un état stationnaire où les variables du système (les concentrations des espèces biochimiques) demeurent constantes au cours du temps. Quand le système fonctionne loin de l'équilibre, les mécanismes de régulation peuvent déstabiliser les états stationnaires par des rétroactions positives

# des rythmes du vivant

(autoamplifications) ou négatives (inhibitions). Des oscillations surviennent alors spontanément au-delà d'une certaine valeur critique d'un paramètre de contrôle. Ces rythmes, qui requièrent un échange de matière pour se maintenir, représentent un phénomène d'auto-organisation dans le temps. Ils constituent des structures dissipatives temporelles, au sens où l'entendait le physico-chimiste Ilya Prigogine.

Pour modéliser ces mécanismes, on décrit par des équations cinétiques (probabilistes si nécessaires) les changements dus aux réactions biochimiques. Ces équations sont en général des équations différentielles ordinaires qu'il est possible d'intégrer numériquement à l'aide d'un ordinateur. Les solutions obtenues traduisent le comportement du système en fonction d'un nombre éventuellement grand, mais limité, de paramètres. Elles simulent le comportement du système biologique et peuvent servir à l'étudier, par exemple en faisant prédire au modèle sa réaction face à une variation de l'un des paramètres. Ainsi, grâce à la modélisation, on met en lumière le mécanisme qui est au cœur d'un phénomène biologique complexe – c'est-à-dire l'ensemble minimal de variables et d'interactions capable de produire ce qui est observé – et les conditions précises nécessaires à son déroulement.

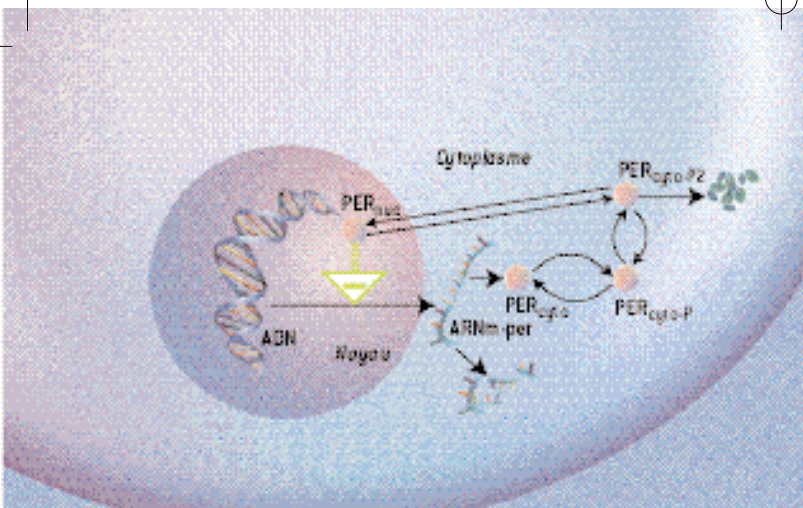
## Les rythmes circadiens

Des modèles théoriques ont été proposés pour la plupart des phénomènes oscillants en biologie, des variations rythmiques du potentiel membranaire dans les cellules cardiaques et neuronales aux oscillations de calcium intracellulaire, et des réactions enzymatiques oscillantes aux oscillations prédateurs-proies en écologie. Pour illustrer cette démarche, nous avons choisi le cas des rythmes circadiens, bien étudiés expérimentalement et importants en biologie. Grâce à la modélisation et à la simulation numérique, l'horloge circadienne a été réduite à son mécanisme essentiel : une machine biochimique, la plus simple possible, qui possède les propriétés et la fonction biologique des oscillations.

Les rythmes circadiens (du latin *circa*, autour, et *dies*, jour) représentent le prototype même des rythmes biologiques. D'une période proche de 24 heures, ils sont parmi les plus répandus chez les organismes vivants. Ils assurent l'adaptation au caractère périodique de l'environnement, caractérisé par l'alternance du jour et de la nuit.

Sont-ils endogènes, c'est-à-dire commandés par l'organisme, ou exogènes, c'est-à-dire engendrés par les conditions extérieures de luminosité ? En 1729, l'astrophysicien français d'Ortous de Mairan a démontré, dans une brève note publiée dans les *Mémoires de l'Académie royale des sciences de Paris*, la nature endogène du rythme circadien chez une plante. Les rythmes circadiens reposent sur des mécanismes propres à l'organisme : ils surviennent indépendamment de l'obscurité ou de la luminosité ambiante.

Delphine Bailly

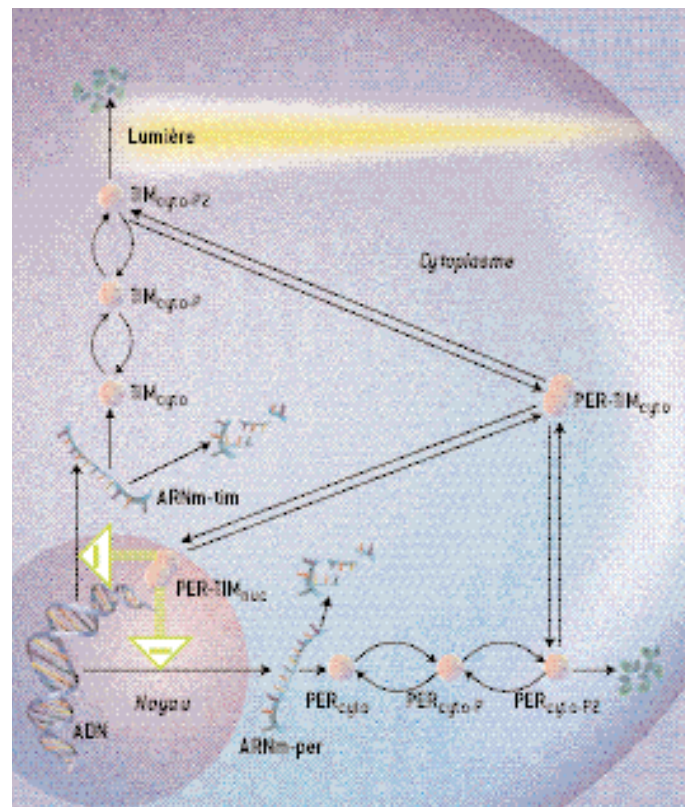


**1. Sur le premier barreau d'une échelle de complexité,** ce modèle de l'horloge circadienne de la drosophile est fondé sur la rétroaction d'une protéine d'horloge – la protéine PER – sur l'expression de son propre gène. Placé sur le chromosome X, le gène *per* (ci-dessus dans l'ADN) est exprimé sous la forme de l'ARN messager *per*, lequel conduit à la synthèse au sein du cytoplasme de la protéine correspondante PER. Après plusieurs phosphorylations (addition de groupes phosphate), des protéines PER pénètrent dans le noyau cellulaire, où elles inhibent l'expression du gène *per*. Ce mécanisme biochimique est traduit par cinq équations différentielles faisant intervenir cinq variables : les concentrations de l'ARN messager et des diverses formes de la protéine PER.

Toutefois, la périodicité externe (l'alternance du jour et de la nuit), si elle n'est pas la cause du rythme circadien, est néanmoins capable de le synchroniser selon une période de 24 heures. Des spéléologues ont fait des expériences en conditions d'obscurité constante qui ont révélé que la période des oscillations autonomes est légèrement supérieure à 24 heures. Au cours de la dernière décennie, on a précisé les mécanismes moléculaires des rythmes circadiens, et développé des modèles mathématiques de plus en plus réalistes fondés sur les observations expérimentales.

Le tout premier modèle, relativement simple, décrit le cycle de 24 heures d'activité de la drosophile, la mouche du vinaigre. La drosophile demeure l'un des organismes les mieux étudiés au plan expérimental quant à la base moléculaire des rythmes circadiens. Dans les années 1970, Ron Konopka et Seymour Benzer, de l'Institut de technologie de Californie, ont étudié le rythme circadien de l'activité locomotrice de drosophiles au sein d'incubateurs où 12 heures de lumière alternaient avec 12 heures d'obscurité. À l'aide d'un agent mutagène, ils avaient introduit des mutations dans les gènes de certaines des mouches étudiées. À la suite de ces mutations, certaines avaient acquis des rythmes circadiens plus courts, d'autres plus longs; d'autres encore s'activaient et se reposaient de façon aléatoire, semblant privées de rythme. R. Konopka et S. Benzer ont constaté que la plupart des drosophiles, quand on les prive de lumière, conservent un rythme circadien normal de quelque 24 heures comprenant environ 12 heures de repos et 12 heures d'activité.

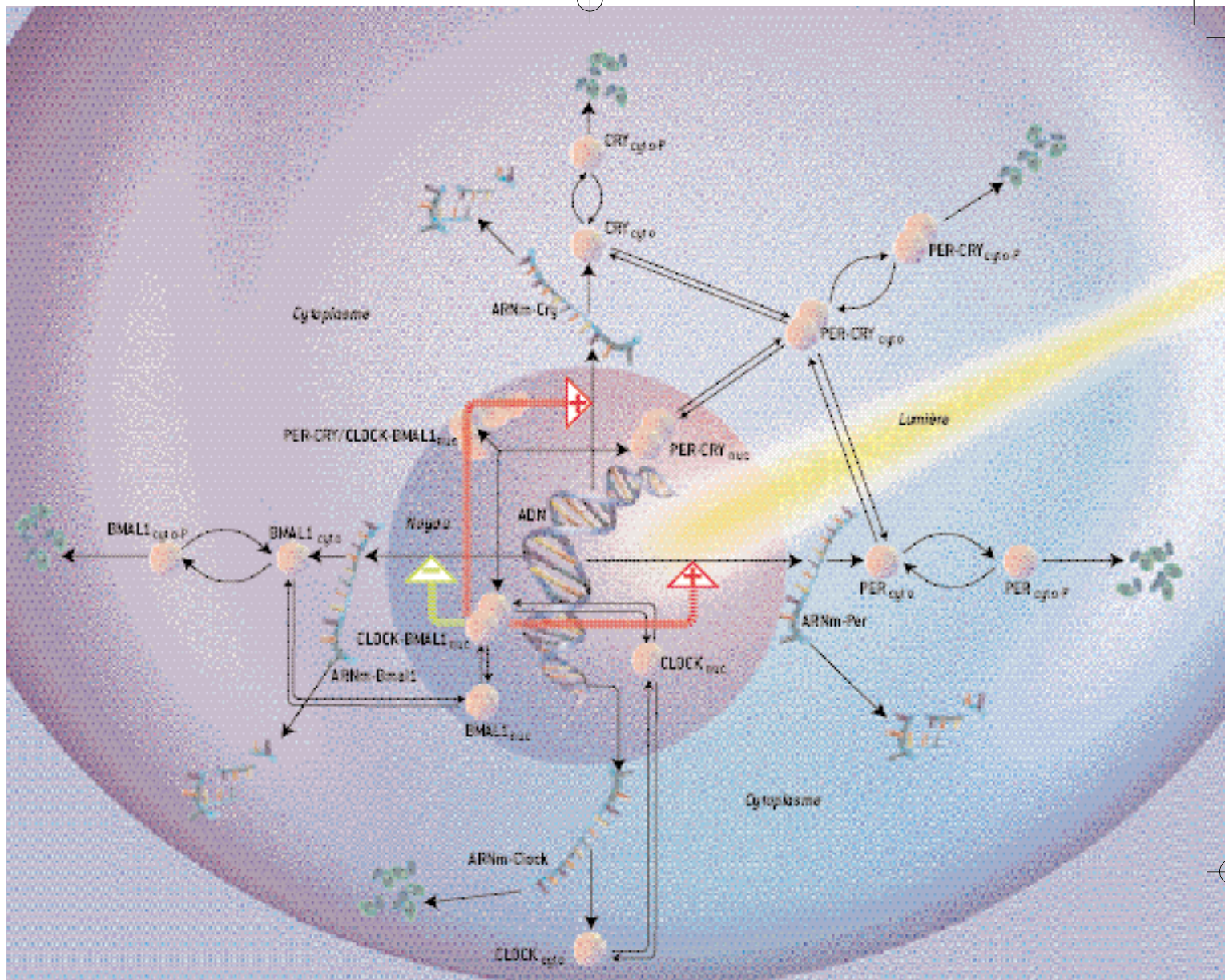
Des observations, effectuées au début des années 1990, ont montré que ce comportement s'explique par les oscillations de concentrations d'une protéine cellulaire nommée PER (pour *période*). Le gène *per* qui exprime la protéine du même nom est situé sur le chromosome sexuel X et son expression diminue à mesure que la protéine PER s'accumule. Ces résultats ont conduit à mettre au point un modèle fondé sur l'autorégulation négative exercée par la protéine PER sur l'expression de son propre gène (voir la figure 1). Cette régulation est exercée par la forme nucléaire (présente au sein du



**2. Placé sur le deuxième barreau** de l'échelle de complexité, ce modèle de l'horloge circadienne de la drosophile fait intervenir un complexe entre les protéines PER et TIM. Ce complexe pénètre dans le noyau cellulaire, où il inhibe l'expression des gènes *per* et *tim*. Le modèle décrit l'effet de la lumière qui induit la dégradation de la protéine TIM. Ce modèle est décrit par dix équations différentielles et autant de variables.

noyau cellulaire) de cette protéine : le gène *per* est transcrit en ARN messager, puis quitte le noyau pour gagner le cytoplasme, où la protéine PER est synthétisée et est phosphorylée (des groupes phosphate lui sont ajoutés); certaines protéines PER phosphorylées sont transportées vers le noyau, tandis que d'autres sont dégradées. Les protéines PER parvenues dans le noyau inhibent l'expression du gène *per* et, par là, la production de nouveaux transcrits *per*. Traduit en équations, ce déroulement donne un modèle comprenant cinq variables et autant d'équations cinétiques. D'une relative simplicité, il rend correctement compte des oscillations entretenues de la protéine PER en obscurité permanente.

Toutefois, ce premier modèle est incomplet. Ainsi, un mécanisme supplémentaire se combine avec celui des oscillations de la protéine PER pour provoquer leur entraînement par le cycle lumière-obscurité. Au milieu des années 1990, plusieurs équipes ont montré qu'un deuxième gène, nommé *tim*, joue un rôle essentiel dans le phénomène d'entraînement par la lumière chez la drosophile, c'est-à-dire la resynchronisation quotidienne de l'horloge circadienne sur l'horloge solaire. Quel rôle joue ce gène situé sur le chromosome 2? Diverses expériences ont montré que les protéines PER et TIM interagissaient en formant un complexe (voir la figure 2). De plus, une boucle de régulation, qui fait intervenir le complexe PER-TIM, inhibe l'expression des gènes *per* et *tim*. La lumière accélère la dégradation de la protéine TIM, détruite en quelques minutes. Le deuxième modèle pour l'horloge circadienne de la drosophile découle de ces observations : il contient les mêmes étapes essentielles (expression des gènes *per* et *tim*, transport et dégradation des ARN messagers, synthèse et phosphorylation des protéines PER et TIM) que le précédent modèle fondé sur la seule protéine



**3. Sur le troisième barreau de l'échelle de complexité,** le modèle de l'horloge circadienne des mammifères est proche du modèle d'horloge des drosophiles tenant compte des données expérimentales les plus récentes. Comme les modèles de la génération précédente, il est toujours fondé sur la rétroaction modératrice de la protéine d'horloge PER. Toutefois, cette autorégulation est indirecte : la protéine PER, où plutôt le complexe qu'elle forme avec la protéine CRY,

modère l'action du complexe formé par deux autres protéines, CLOCK et BMAL1, qui, pour sa part, stimule l'expression des gènes *Per* et *Cry*. Le modèle tient compte de l'autorégulation négative exercée par la protéine BMAL1 sur l'expression du gène *Bmal1*, et de l'effet de la lumière qui déclenche l'expression du gène *Per*. Sous sa forme mathématique, ce modèle est constitué de 16 équations différentielles couplées faisant intervenir autant de variables.

PER. La production des protéines PER et TIM se poursuit jusqu'à ce que leurs concentrations soient suffisamment élevées pour que le complexe PER-TIM se forme. À mesure qu'il est formé, ce complexe migre vers le noyau où il inhibe l'expression des gènes *per* et *tim*. Toutefois, comme la protéine PER, la protéine TIM est aussi soumise à un processus de dégradation. Or la lumière reçue par la drosophile augmente la vitesse de cette dégradation, au point de faire disparaître TIM en quelques minutes. Pour cette raison, la formation du complexe PER-TIM, lui-même capable de modérer l'expression des gènes *per* et *tim*, n'est guère possible en présence de lumière. En raison du contrôle de TIM par la lumière, le cycle de la protéine PER, qui chez une mouche sauvage dure environ 24 heures, est ainsi synchronisé exactement sur le rythme jour/nuit.

Plus récemment, ce modèle à dix variables décrit également les oscillations circadiennes en obscurité permanente et permet de rendre compte de l'existence de mutants

à périodes variables. En outre, il reproduit l'entraînement des oscillations par un cycle lumière-obscurité et leur déphasage par une impulsion lumineuse (une telle impulsion peut décaler la phase du cycle, tout en conservant la période). Cette mise au point d'une horloge modèle de plus en plus performante dans le cas de la drosophile se poursuit : des développements expérimentaux récents ont montré que la régulation négative des gènes *per* et *tim* chez la drosophile est indirecte, ce qui conduit à un nouveau modèle, plus complexe encore...

Or, une complexité comparable se retrouve chez les mammifères, chez qui un jeu de régulations positives et négatives existe également. Un modèle très proche de l'horloge modèle de la drosophile (au troisième échelon de notre échelle de complexité) vient d'être proposé pour les mammifères (voir la figure 3). Malgré son statut d'organisme modèle, la drosophile inspire les recherches sur des organismes beaucoup plus compliqués qu'elle !

**t Editions TECHNIP**  
27, rue Ginoux, 75737 PARIS Cedex 15  
Tél. 01 45 78 33 80 • Fax 01 45 75 37 11  
E-mail : info@editionstechnip.com

**NOUVEAUTÉ**  
49 €

Par J.-P. Nèkache et J. Confais  
tous deux diplômés de l'ISUP, éminents spécialistes en sciences mathématiques et en statistique.

**Statistique explicative appliquée**  
Par Jean-Pierre Nèkache - Julien Confais  
• Analyse dimensionnelle  
• Méthode logarithme  
• Logement par aire  
Editions TECHNIP

35 €

Un des rares manuels pratiques en langue française qui aborde l'automatique en termes de modélisation, d'identification et de simulation.

Par Michel F. Sarré  
**> MATLAB® Simulink® Stateflow® <**  
avec les modèles d'automatique de la  
Editions TECHNIP

47 €

Les principales données théoriques et pratiques permettant de réussir l'application d'une commande numérique adaptative à un procédé industriel.

**Identification et commande numérique des procédés industriels**  
H. Autour et J. L. Luyon  
H. Autour, J. L. Luyon  
H. Durré, H. Durré, H. Durré  
Editions TECHNIP

Pour plus d'informations, demandez notre nouveau catalogue (gratuit) ou visitez notre site :

**www.editionstechnip.com**

Comment fonctionne le modèle d'horloge circadienne chez les mammifères ? Ce modèle inclut non pas deux mais quatre protéines différentes, dont PER. La protéine CRY joue un rôle comparable à celui de TIM dans le cas de la drosophile, c'est-à-dire qu'elle forme un complexe avec PER. Deux autres protéines, CLOCK et BMAL1 en forment un autre, dont le rôle est de modérer (régulation négative) l'expression du gène *Bmal1* et d'accélérer (régulation positive) celle des gènes *Per* et *Cry*. Toutefois, l'activité du complexe CLOCK-BMAL1 est inhibée en présence du complexe PER-CRY. Ce dernier se lie avec CLOCK-BMAL1 pour former, dans le noyau, un complexe inactif. À cette régulation croisée s'ajoute l'induction indirecte, par la lumière du jour perçue par la rétine, de l'expression du gène *Per*. Comme chez la drosophile, la lumière a pour effet de « recaler » l'horloge circadienne.

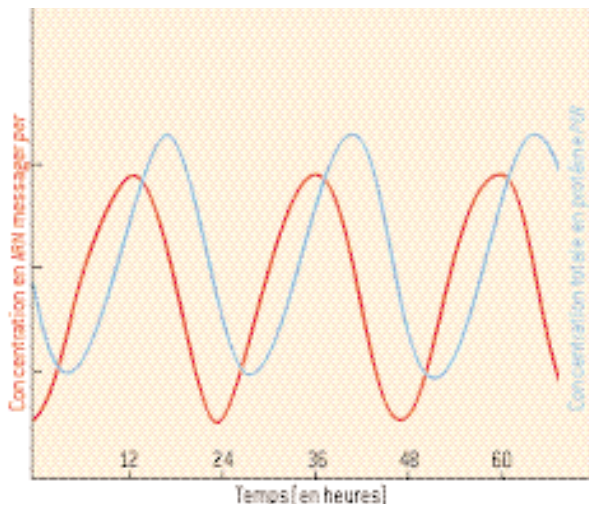
Plus complexe que les précédents, ce modèle se traduit par un jeu de 16 équations cinétiques, dont l'intégration reproduit bien les oscillations circadiennes. En outre, le modèle conduit à de nombreuses prédictions nouvelles : il révèle notamment que le réseau de régulation génétique contrôlant les rythmes circadiens est doté de plusieurs sous-systèmes capables d'osciller. Ainsi, il apparaît qu'en l'absence de protéine PER, des oscillations pourraient quand même se produire parce que la protéine BMAL1 assure une autorégulation négative sur l'expression de son propre gène (des observations récentes ont montré que cette régulation s'exerce par l'entremise d'une autre protéine, REV-ERB $\alpha$ , introduite depuis dans le modèle, mais non représentée sur le schéma de la figure 3).

Puisqu'il nous permet de tester l'effet d'une variation de ses paramètres, le modèle des rythmes circadiens chez les mammifères offre la possibilité d'analyser les bases moléculaires et dynamiques de certains troubles physiologiques liés au dysfonctionnement de l'horloge circadienne chez l'homme.

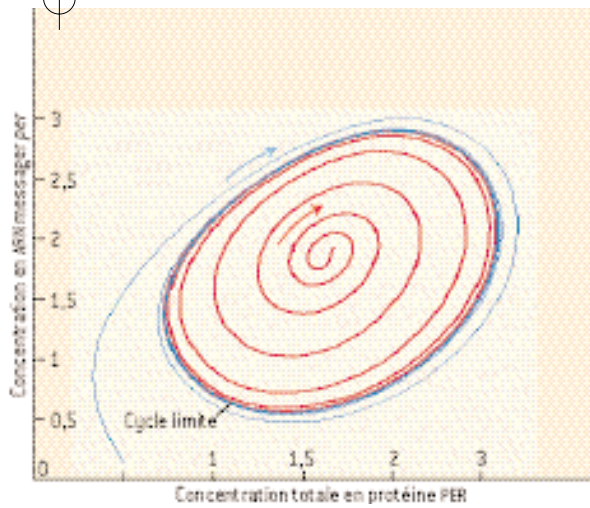
## Les perturbations de l'horloge

Tout récemment, un syndrome familial d'avance de phase du sommeil a été décrit au sein d'une famille américaine. Certains membres de cette famille tombent de sommeil vers 19 heures 30 et se réveillent vers 4 heures 30. La durée du sommeil est normale, mais son déclenchement est avancé de plusieurs heures. Les biologistes Christopher Jones et Louis Ptacek, de l'Université de l'Utah, ont relié ce syndrome à une mutation identifiée chez les membres de cette famille : elle entraîne une phosphorylation insuffisante de la protéine PER et, par là, la réduction de la période autonome (en obscurité constante) des oscillations de cette protéine. Ainsi, un dysfonctionnement de l'horloge circadienne, dû à une mutation, se traduit par une perturbation du cycle veille-sommeil. Or, la vitesse de phosphorylation de la protéine PER est un paramètre du modèle. Nous l'avons donc fait varier, pour étudier dans quelles conditions l'altération de ce paramètre réduit la période des oscillations autonomes et décale la phase par rapport au cycle lumière-obscurité.

Pendant longtemps, le modèle d'horloge circadienne chez les mammifères ne rendait pas compte de l'effet d'entraînement des rythmes circadiens par le cycle lumière-



**4. Les concentrations en ARN messenger *per*** (à gauche, en rouge) et en protéine d'horloge PER (en bleu) oscillent avec une période proche de 24 heures, même dans le modèle de moindre complexité. Quand, avec ce modèle, on fait évoluer la concentration en ARN messenger



en fonction de la concentration en protéine PER (à droite), les courbes tendent vers un cycle limite (en bleu foncé) dans le plan de ces concentrations. La même courbe est atteinte que l'on tende vers cette limite par l'extérieur (en bleu) ou par l'intérieur (en rouge).

obscurité. Or, la synchronisation de l'horloge circadienne sur l'horloge solaire est essentielle. Les simulations numériques finirent par montrer que la synchronisation se faisait dès que la concentration en protéine CRY, avec laquelle PER forme un complexe, est assez élevée pour empêcher l'accumulation de protéine PER à l'état libre. La synchronisation au rythme jour/nuit se fait parce que la stimulation lumineuse accélère la transcription du gène *Per*. Ces résultats suggèrent que l'absence d'entraînement pourrait constituer une pathologie humaine. De tels troubles du sommeil sont connus : chez certains patients, le rythme veille-sommeil n'est pas entraîné par le cycle lumière-obscurité et la phase du cycle de sommeil est décalée chaque jour. Ce syndrome est connu sous le nom de *Non-24-hour sleep-wake cycle syndrome* (syndrome du cycle veille-sommeil qui ne dure pas 24 heures).

Par ailleurs, on doit comprendre précisément les mécanismes d'entraînement des rythmes circadiens par le cycle lumière-obscurité si l'on veut analyser les effets de la perturbation de ces rythmes. L'enjeu est d'importance : chacun a ressenti les effets d'un voyage en avion vers les États-Unis ou vers l'Extrême-Orient, et l'on connaît, ceux, souvent pénibles, du travail nocturne. Sur le plan clinique, on sait aujourd'hui que selon l'heure à laquelle ils sont administrés, certains médicaments sont plus ou moins efficaces : dans le traitement des cancers notamment, on administre les médicaments aux heures où ils sont le plus efficaces et le mieux tolérés par l'organisme.

Ainsi, la complexité du mécanisme d'une horloge biologique augmente avec le nombre de régulations impliquées dans son fonctionnement. Nous sommes partis d'un modèle « simple », celui d'un phénomène périodique autonome (autorégulation de l'expression du gène *per* par son produit, la protéine PER), que nous avons affiné par étapes en lui adjoignant de plus en plus de mécanismes supplémentaires de régulation impliquant la protéine TIM chez la drosophile, et les protéines CRY, CLOCK et BMAL1 chez les mammifères. L'un de ces mécanismes (dégradation de la protéine TIM chez la drosophile et induction de l'expression du gène *Per* chez les mammifères) assure la synchronisation avec un signal extérieur, la lumière du jour. Nous avons besoin de la modélisation pour gravir niveau par niveau l'échelle de la complexité et prédire les comportements dynamiques dus à cette multiplicité de régulations imbriquées.

C'est encore plus vrai lorsqu'il s'agit d'explorer l'émergence de comportements plus complexes. Un exemple de tels comportements est l'irruption d'un chaos produit par la combinaison de plusieurs phénomènes périodiques. Les modèles assurent l'identification des trajectoires dans l'espace des phases. On nomme ainsi l'espace engendré par les grandeurs caractérisant l'évolution du système. Pour l'horloge circadienne, un tel espace à deux dimensions peut être défini, par exemple, par la concentration en ARN messenger *per* en abscisse et par la concentration en protéine PER en ordonnée. Les oscillations entretenues au cours du temps correspondent, dans l'espace des phases, à l'évolution vers une courbe fermée. Cette courbe, généralement unique pour un ensemble donné de valeurs des paramètres, porte le nom de cycle limite. Ce dernier peut être atteint quelles que soient les conditions initiales (c'est-à-dire les valeurs de départ des différentes variables) ; le temps mis pour parcourir le cycle limite définit la période des oscillations (voir la figure 4).

## Vers les oscillations complexes

Dans le cas du chaos, la trajectoire dans un espace contenant au moins trois variables reste confinée dans une portion de cet espace, mais ne repasse jamais par un même point ; de telles trajectoires non périodiques portent le nom d'attracteurs étranges. Les trajectoires chaotiques sont caractérisées par leur sensibilité aux conditions initiales. La moindre modification de ces conditions perturbe l'évolution du système.

Lorsque deux attracteurs sont présents, le système admet la coexistence de deux états stationnaires stables (bistabilité), ou de deux cycles limites stables (birythmicité). La birythmicité fut prédite théoriquement grâce à la modélisation avant d'être observée expérimentalement. Un état stationnaire stable peut aussi coexister avec un régime périodique. Rencontré dans les modèles de rythmes circadiens, ce cas de figure a permis d'expliquer un phénomène resté longtemps mystérieux : la suppression permanente des rythmes circadiens par une brève impulsion de lumière et leur restauration par une seconde impulsion similaire. Selon cette explication (il en est d'autres), les impulsions induisent une transition irréversible entre un état stationnaire et un état oscillant. Seuls des modèles

permettent de prédire l'existence d'un tel phénomène où coexistent un état stationnaire et un cycle limite. Les modèles éclairent aussi le chemin par lequel un comportement périodique simple se transforme en oscillations périodiques complexes. Dans ce cas, les variations périodiques prennent la forme d'oscillations en salves; des trains d'oscillations à haute fréquence, séparés par des phases de quiescence, se répètent à intervalles réguliers. Ce phénomène se rencontre souvent dans la variation du potentiel membranaire des cellules nerveuses.

L'émergence des oscillations complexes résulte soit du forçage d'un oscillateur par une périodicité externe, soit d'une interaction de plusieurs mécanismes générateurs d'instabilité couplés au sein d'un même système, chacun de ces mécanismes étant par lui-même capable de produire des oscillations. Comme la multiplicité des mécanismes de régulation couplés est de règle dans les systèmes biologiques, on peut s'attendre à ce que des phénomènes d'oscillations complexes soient assez répandus dans les cellules. Toutefois, même en présence d'un couplage entre mécanismes générateurs d'instabilité, les oscillations périodiques simples demeurent le comportement dynamique le plus fréquemment rencontré.

L'accélération des progrès expérimentaux et l'intérêt pour les phénomènes périodiques ont permis la découverte, au cours des deux dernières années, de nouveaux exemples de rythmes cellulaires. Ainsi, le stress déclenche le transport oscillant d'un facteur de transcription entre le cytoplasme et le noyau de la levure, tandis que des oscillations dues à la régulation de l'expression génétique ont été mises en évidence dans des cultures cellulaires impliquant le gène suppresseur de tumeur *p53* ou des facteurs

de transcription, tel NF-KB. À chaque fois, des modèles théoriques à valeur prédictive ont été proposés pour expliquer l'origine des oscillations. La puissance de la modélisation explique que l'on assiste depuis peu à son essor fulgurant en biologie cellulaire. Des revues jusqu'alors consacrées à la seule approche expérimentale s'ouvrent aux travaux théoriques et aux simulations sur ordinateur. À mesure qu'elle gagne du terrain, l'approche théorique prend de nouveaux noms: biologie des systèmes, biologie computationnelle...

Cet essor s'explique principalement par le tournant pris par la biologie moléculaire et cellulaire, qui produit de plus en plus rapidement une avalanche de données qualitatives et quantitatives qu'il s'agit d'intégrer, et par les succès de la bio-informatique dans les domaines du séquençage génomique et de la biologie structurale. Chacun pressent que s'ouvre une nouvelle étape, celle de l'étude des comportements dynamiques liés aux régulations métaboliques ou génétiques. La modélisation sera indispensable à leur interprétation.

**Albert GOLDBETER**, professeur au Département de chimie de l'Université libre de Bruxelles, dirige l'Unité de chronobiologie théorique. **Jean-Christophe LELOUP** est chargé de recherches du FNRS au sein de cette unité.

Jean-Christophe LELOUP et Albert GOLDBETER, *Toward a detailed computational model for the mammalian circadian clock*, in *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, vol. 100, pp. 7051-7056, 2003.

Albert GOLDBETER, *Computational approaches to cellular rhythms*, in *Nature*, vol. 420, pp. 238-245, 2002.

Albert GOLDBETER, *Biochemical Oscillations and Cellular Rhythms*, Cambridge University Press, 1996.

**Les lois du monde**  
R. Lehoucq, J.-M. Courty, É. Kierlik

La physique des mirages ou celle de l'aviron, la poussée d'Archimède ou la propagation de l'influx nerveux... La physique intervient tout autour de nous. Les auteurs de cet ouvrage, physiciens et familiers de ces « lois du monde » qui gouvernent notre environnement quotidien, nous proposent de les explorer, avec eux, au fil de textes courts et illustrés.

19,90 € - 160 pages  
Disponible chez votre libraire

**Vision de la chaleur**

Une révolution scientifique est en cours... Elle concerne les sciences de la vie et de la santé. Elle concerne les sciences de la physique et de la chimie. Elle concerne les sciences de la Terre et de l'Univers. Elle concerne les sciences de l'homme et de la société. Elle concerne les sciences de l'information et de la communication. Elle concerne les sciences de l'environnement et de la durabilité. Elle concerne les sciences de la complexité et de la dynamique non linéaire. Elle concerne les sciences de la cognition et de la conscience. Elle concerne les sciences de la culture et de l'art. Elle concerne les sciences de la religion et de la spiritualité. Elle concerne les sciences de la philosophie et de l'éthique. Elle concerne les sciences de la politique et de la gouvernance. Elle concerne les sciences de la justice et de la paix. Elle concerne les sciences de la prospérité et du bien-être. Elle concerne les sciences de la sagesse et de la vérité. Elle concerne les sciences de la vie et de la mort. Elle concerne les sciences de l'au-delà et de l'au-dessous. Elle concerne les sciences de l'infini et de l'infinitésimal. Elle concerne les sciences de l'absolu et du relatif. Elle concerne les sciences de l'éternel et du temporel. Elle concerne les sciences de l'immuable et du changeant. Elle concerne les sciences de l'immense et du minuscule. Elle concerne les sciences de l'inconnu et du connu. Elle concerne les sciences de l'impossible et du possible. Elle concerne les sciences de l'irrationnel et du rationnel. Elle concerne les sciences de l'irréel et du réel. Elle concerne les sciences de l'imaginaire et du concret. Elle concerne les sciences de l'illusoire et du véritable. Elle concerne les sciences de l'incertain et du certain. Elle concerne les sciences de l'incalculable et du calculable. Elle concerne les sciences de l'incalculable et du calculable. Elle concerne les sciences de l'incalculable et du calculable.