

RYTHMES

Éditorial

Où allons-nous ?

La science est et doit être internationale. Il n'est pas concevable d'imaginer la recherche dans un autre cadre que celui-ci. Dès leur 1^{ère} année de thèse, et même souvent dès le stage de Master, nos étudiants sont confrontés à cette évidence, car ils doivent publier directement dans des journaux scientifiques par nature internationaux. Même si dans le passé la pression était moins forte et la distribution des informations au niveau mondial moins rapide, la réalité était la même. Les découvertes scientifiques faites par des individus dans des laboratoires de divers pays irriguaient bien l'ensemble de la communauté internationale. Les scientifiques sont donc confrontés depuis toujours à l'international et ceci est d'ailleurs l'une de nos raisons d'être.

Actuellement dans tous les médias, il est quotidiennement martelé que nos sociétés sont confrontées et déstabilisées par la « mondialisation » qui se retrouve dans toutes les grandes activités humaines (commerce, industrie, culture...). A y regarder de plus près pourtant, dans toutes ces activités, comme pour la science, l'international a toujours été présent. En prenant l'exemple du commerce, les voies maritimes mises en place par les Phéniciens, les Hollandais, les Portugais, ou encore le merveilleux voyage de Marco Polo en Chine, relèvent bien de cette constance d'échanges internationaux. Pourquoi donc cette connotation actuelle très négative du mot « mondialisation »? En fait, ce n'est pas le processus d'échange lui-même qui est mis en cause, ce sont les déstructurations des équilibres dans les diverses sociétés (désynchronisation interne?) induites par l'accélération de la « mondialisation » qui posent problème.

La communauté scientifique est aussi confrontée à cette « mondialisation ». Dire que la science est internationale (ce qui est vrai) peut être aussi un alibi invoqué pour masquer une concurrence

(Suite page 2)

<http://www.sf-chronobiologie.org>

Sommaire

Éditorial 1

Article

Les principaux acteurs moléculaires de l'Horloge circadienne des Mammifères
B. Tournier 5

Annonces de congrès

Manifestations Scientifiques 16 et 22
39^{ème} Congrès de la SFC 18

Rubriques

Mise à jour de l'annuaire électronique 2
Notre site Web 4
Prix SFC / Bourses 17
Ecole d'été 20
Chronobiologistes... 24



(Suite de la page 1)

de plus en plus sévère entre les différentes composantes de la société scientifique internationale. Ces composantes sont structurées sur des bases culturelles (monde anglo-saxon versus monde latin), sur des bases de richesses (Monde occidental versus Pays du Sud), et même sur des bases purement nationales. Même si l'international est notre raison d'être, nous ne sommes pas indépendants de ces structures sociales et l'accélération actuelle de la « mondialisation » de la science n'est pas sans conséquences importantes pour notre avenir. C'est l'évolution même de notre monde scientifique qui est en cause car nos valeurs (liberté de la recherche), notre structuration sociale (sociétés scientifiques) ou notre façon de fonctionner (édition de journaux scientifiques, congrès et colloques scientifiques) sont devenus des enjeux forts de pouvoir.

Il peut être rétorqué que cela a toujours été ainsi, « *Never forget that if science is beautiful, it is not always the case for scientists* » aimait à me répéter mon Maître le Professeur J. Ariëns Kappers. Toutefois, et la différence est notable par rapport au monde d'aujourd'hui, il y a 15-20 ans, la lenteur de la diffusion des informations, comme la diversité des langues utilisées, nous protégeaient de la dictature de la mode scientifique. A l'époque, dans les diverses commissions nous disions « ce chercheur » est excellent car il a découvert tel phénomène, aujourd'hui nous disons « ce chercheur » est excellent parce qu'il a publié dans « Nature » (ou Science, ne faisons pas d'anti-américanisme) sans même chercher à savoir ce qu'il a découvert. La médiatisation journalistique, dans tous les pays, des résultats publiés par ces revues prestigieuses (qui représentent quand même un modèle sociologique particulier de la science), le fait qu'elles servent directement de critères de référence pour les classements internationaux des Universités entraînent une dictature de plus en plus forte de la mode scientifique, du spectaculaire ou de la demande sociale. Nous y sommes soumis et nous devons bien évidemment nous y plier, ne serait-ce que pour survivre. Mais pour le futur ? Toutes les études en épistémologie/histoire des sciences montrent que notre monde scientifique est très conservateur et que l'émergence d'idées nouvelles, de concepts nouveaux est lente, très lente et qu'elle se fait toujours contre la communauté. L'émergence de nouveaux concepts révolutionnant les approches scientifiques pourra-t-elle perdurer dans notre nouveau monde de financement quasiment unique de « recherche sur projet »?

La structuration sociale de la science est devenue un enjeu de pouvoir et, à ce titre, les Sociétés scientifiques sont devenues des éléments majeurs de stratégie. Par exemple, que le congrès annuel de la Société des Neurosciences Américaine soit devenu le rendez-vous mondial de tous les neuroscientifiques n'est

(Suite page 3)

Vos coordonnées accessibles sur le site de la SFC

M, Mme, Mlle, Prénom, Nom :

Tel:

Fax:

Titres, fonctions

Courriel :

Adresse :

Mots clefs :

Pensez à actualiser vos données

Utilisez ce formulaire pour une première inscription ;

Modifiez vos données en ligne si nécessaire (voir page 4).

Etienne CHALLET, Secrétaire Général de la SFC
Laboratoire de Neurobiologie des Rythmes
CNRS UMR7168/LC2, Université Louis Pasteur
5 rue Blaise Pascal, 67084 STRASBOURG Cedex
Tel: 03.88.45.66.93; Fax: 03.88.45.66.54
e-mail: challet@neurochem.u-strasbg.fr

(Suite de la page 2)

pas neutre. En tant que Chronobiologistes, nous sommes directement confrontés à ces enjeux de pouvoir. Du fait de l'Histoire (voir l'éditorial de mai 2005), un très grand nombre de sociétés existent et toutes, pour survivre, veulent/doivent organiser leurs réunions. De plus, les rythmes biologiques étant aujourd'hui un sujet à la mode, des symposia sur les «rythmes» sont quasi-systématiquement présents (heureusement) dans les congrès des grandes sociétés savantes (Neurosciences, Endocrinologie, etc...), et ce, au niveau international comme au niveau régional ou national. Ces dernières années, le nombre des congrès et colloques scientifiques a donc augmenté régulièrement. En 2007, nous battons un record. A ce jour, 11 réunions spécialisées sur les rythmes ont été annoncées et seront organisées :

1. **The 2nd International Congress of Applied Chronobiology and Chronomedicine** (Mars 23-28, 2007, Tunisie)
2. **Circadian Rhythms and sleep disorders: From basic science to clinical applications** (Morehouse School of Medicine, Mars 14 2007, USA)
3. **Gordon Research Conference on Chronobiology** (Aussois, Mai 6-11, 2007, France)
4. **72nd CSHL Symposium: Clocks and Rhythms** (Mai 30- Juin 4 2007, Cold Spring Harbor, USA)
5. **21st Meeting of the Associated Professional Sleep Societies** (Minneapolis, Juin 9-14, 2007, USA)
6. **Satellite Meeting of the IBRO World Congress of Neuroscience "From molecular clocks to human health"** (Adelaide, Juin 7-10, 2007, Australia)
7. **5th International Congress of the World Federation of Sleep Research and Sleep Medicine Societies** (Cairns, Septembre 2-6, 2007 Australie)
8. **Erasmus "Euclock summerschool"** (Septembre 2007)
9. **2nd World Conference on Chronobiology** (Tokyo, Novembre, 5-9, 2007, Japon)
10. **Latin American Symposium on Chronobiology** (La Havane, Novembre 25-30, 2007, Cuba)

De plus, comme chercheurs français, nous pouvons également citer le **Congrès de la Société des Neurosciences** à Montpellier en mai prochain (voir p. 22) et le **Colloque de la Société de Neuroendocrinologie** à Tours cet automne (voir p. 23). *In fine*, je n'oublie pas notre **Congrès annuel de la SFC** (voir p. 18) où j'espère que nous serons très très nombreux.

Cette multiplication des colloques sur notre thématique (je ne parle pas des symposia dans les congrès généralistes qui sont une bonne chose en terme de reconnaissance de la discipline) pose un très gros problème car, aussi intéressants soient-ils, il est impossible aux scientifiques, et encore moins aux jeunes scientifiques, de les suivre dans leur ensemble. Les effets pervers de cette situation sont multiples et le premier d'entre eux est de voir la participation se concentrer sur certains colloques (c'est un effet déjà réel) et de précipiter le déclin de certaines organisations. C'est une «guerre» réelle entre sociétés scientifiques qui se met en place. La question est de savoir si c'est au service de la science ou au service de l'une ou de plusieurs composantes culturelles ou nationales de notre monde scientifique.

Et la SFC dans tout cela? Nous avons anticipé cette évolution et entrepris les changements nécessaires pour continuer à être une société reconnue et actrice forte de l'évolution en cours. Le processus de réunification dans la SFC des diverses composantes de la discipline est achevé et notre affiliation à la « European Biological Rhythms Society » (EBRS) nous donne une grande visibilité. Ceci est important car nos crédits recherche viennent principalement du niveau national et du niveau européen. Nous continuons donc à être partie prenante des grandes évolutions qui se dessinent sous nos yeux mais nous devons être attentifs et continuer à nous battre pour que la qualité scientifique de notre colloque annuel attire encore plus les jeunes chronobiologistes. Voir plus de chercheurs français au meeting de la SRBR qu'au congrès de la SFC doit nous interpeller.

Rassurez-vous, nous sommes en mars. La durée du jour augmente quotidiennement. Le petit état de dépression saisonnière qui ressort de cet éditorial devrait donc disparaître de lui-même.



Strasbourg, Mars 2007

Paul Pévet,
Président

Visitez régulièrement le site Web de la SFC

Le site de la Société Francophone de Chronobiologie est consultable à l'adresse

<http://www.sf-chronobiologie.org>

Tout comme l'ancien site, il comporte une présentation de la société et de ses activités ainsi qu'un annuaire de ses membres. Chaque membre recevra un courrier avec un nom de login et un mot de passe personnel qui lui donnera un accès personnel pour notamment modifier sa fiche. Le site constitue aussi une riche source d'informations sur la recherche et l'enseignement qui portent sur la chronobiologie, ainsi que sur l'actualité de cette discipline. Je vous laisse explorer le site de manière plus approfondie et compte sur vous tous pour l'alimenter régulièrement et le faire vivre longtemps !

Sophie LUMINEAU

Société Francophone de Chronobiologie
L'étude des rythmes du monde vivant

Mercredi 21 Mars 2007

Accueil | La SFC | Actualités | Annonces | Bibliographie | Espace membre | Services | Liens

Recherche
[Barre de recherche] [Rechercher] > recherche avancée

Bienvenue sur le site de la SFC.
La Société Francophone de Chronobiologie est heureuse de vous accueillir sur son nouveau site. Prenez le temps de naviguer pour découvrir au fil des pages la SFC, son histoire et ses activités...
...à votre rythme.

Membre? > **Vous identifier**

Qui sommes-nous
+ Découvrez la Société Francophone de Chronobiologie, ses buts et activités sur les pages de présentation.

Consulter
+ La revue 'Rythmes'. Découvrez la revue publiée par la SFC.
+ Les événements à venir. Colloques, congrès ou émissions en rapport avec la chronobiologie...
+ Les annonces en ligne. Offres d'emplois, de stages, sujets de thèses...

A la une

- ◆ **Second International Congress of Applied Chronobiology and Chronomedicine**
Deuxième Congrès International de Chronobiologie Appliquée et Chronomédecine, Tunisie, du 23 au 28 Mars 2007.
- ◆ **Gordon Research Conference on Chronobiology**
La prochaine "Gordon Conference" en chronobiologie se déroulera en Savoie
- ◆ **"From molecular clocks to human health": 3th Satellite Meeting of the IBRO World Congress of Neuroscience**
Un congrès satellite de chronobiologie aura lieu en Juillet 2007 à Adélaïde (Australie), juste avant le congrès IBRO
- ◆ **5th International congress of the world federation of sleep research and sleep medicine societies**
Le prochain congrès des fédérations de sociétés sur le sommeil se déroulera à Cairns (Australie) en septembre 2007
- ◆ **39e congrès de la Société Francophone de Chronobiologie**
Le prochain congrès annuel de notre Société aura lieu à Paris en septembre 2007
- ◆ **72nd Cold Spring Harbor Laboratory Symposium: Clocks & Rhythms**
Le 72e congrès du Cold Spring Harbor Laboratory portera sur les horloges et les rythmes
- ◆ **4ème Université d'Eté Francophone en Santé Publique: Module "RYTHMES BIOLOGIQUES"**
La 4ème Université d'Eté Francophone en Santé Publique aura lieu à BESANCON du 01 au 6 juillet 2007
- ◆ **Prix 2007 "Jeune chercheur, Jeune chercheuse" de la SFC**
Déposez votre dossier de candidature si vous avez moins de 35 ans !
- ◆ **Bourses de voyage pour participer au 39e congrès de la SFC**
Postulez si vous êtes en post-doc à l'étranger !

Accueil | Infos Médiales | Compatibilité
Copyright © Didier Dourand - 2004

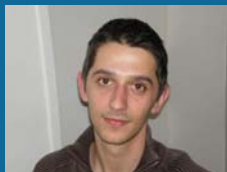
Comment actualiser ses coordonnées sur le site.

Si vous connaissez votre identifiant et votre mot de passe, aller dans [Espace membres](#) et entrer l'identifiant et votre mot de passe, puis suivre les instructions.

Si vous n'avez pas encore votre identifiant et votre mot de passe, vérifier d'abord que vous êtes bien enregistré dans l'annuaire [Annuaire des membres](#) et cliquer sur la lettre initiale du nom. Noter le mail sous lequel vous êtes enregistré.

Aller dans [Espace membres](#) et cliquer sur [Login/Mot de passe oublié?](#) ; on vous demande alors le mail sous lequel vous êtes enregistré, et vous recevrez alors votre identifiant et votre mot de passe.

Les principaux acteurs moléculaires de l'Horloge circadienne des Mammifères



Benjamin B. Tournier

Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives,
Département de Neurobiologie des Rythmes, UMR/LC2 7168 CNRS,
Université Louis Pasteur, Strasbourg,

bentournier@yahoo.fr

Sommaire

1. Les gènes horloges
 - 1.1. La boucle de régulation positive
 - 1.2. Première boucle de régulation négative
 - 1.3. Seconde boucle de régulation négative
 - 1.4. Interactions entre les différents acteurs des boucles
2. Les gènes contrôlés par l'horloge
3. Gènes horloges, activité électrique, VIP & AVP
 - 3.1. Influence des neuropeptides
 - 3.2. Influence de l'activité électrique
4. Conclusion

La compréhension des bases moléculaires de la rythmicité circadienne a connu un formidable essor au cours de ces dix dernières années. Une dizaine de gènes sont impliqués dans la génération et la distribution des messages rythmiques et ces gènes de l'horloge sont couramment qualifiés de "gènes horloges". Les produits de ces gènes forment des boucles d'activation et d'inhibition transcriptionnelles et traductionnelles permettant ainsi la formation de messages rythmiques sur une période d'environ 24h. Ces boucles sont hautement régulées tant au niveau transcriptionnel qu'au niveau post-traductionnel. D'autres gènes, les "gènes contrôlés par l'horloge" (CCG, *clock* controlled genes), ont une transcription dépendante des gènes horloges et forment la voie de sortie des messages rythmiques. Les gènes horloges et les CCG sont exprimés aussi bien au sein de l'horloge principale que sont les noyaux suprachiasmatiques (SCN) qu'en périphérie. Les données sur le fonctionnement moléculaire rythmique d'une cellule (génération et régulations) présentées ici regrouperont donc à la fois des résultats obtenus dans des études effectuées au cœur même de l'horloge qu'en périphérie (notamment le foie et les cultures de fibroblastes de Rat-1).

Les interactions entre les produits des gènes horloges permettent l'apparition de trois boucles moléculaires qui sont soit activatrices (une boucle positive) soit inhibitrices (deux boucles négatives) de la transcription (représentées [figure 1](#)). C'est essentiellement à partir de la création d'animaux mutants pour ces gènes, que leur implication dans la rythmicité circadienne a pu être démontrée et caractérisée. Leurs rôles moléculaires et physiologiques seront

présentés en fonction de leur appartenance à l'une ou l'autre des boucles de régulation. Puis, le contrôle des CCG sera abordé.

Les gènes horloges

La boucle de régulation positive

Cette boucle de régulation fait intervenir le gène *Clock* ("Circadian locomotor output cycles kaput"). L'expression du gène *Clock* dans les SCN est constante en cycle entraîné (LD) comme en obscurité constante (DD) chez le rat et la souris (Sun *et al.*, 1997 ; Tei *et al.*, 1997 ; Shearman *et al.*, 1997 ; Oishi *et al.*, 1998) mais est rythmique chez le mouton (Lincoln *et al.*, 2002) et sous certaines conditions chez le hamster syrien (Tournier *et al.*, 2003). Sa protéine présente également des niveaux constitutifs dans les SCN chez la souris (Maywood *et al.*, 2003). En revanche, dans le foie, son expression est dépendante du temps (Lee *et al.*, 2001 ; Preitner *et al.*, 2002). Les souris mutantes pour ce gène (*Clock*^{mut}, mutation par délétion, Vitaterna *et al.*, 1994 ; Antoch *et al.*, 1997 ; King *et al.*, 1997) présentent des niveaux faibles d'ARNm de tous les autres gènes horloges montrant ainsi l'implication du gène *Clock* dans la régulation positive de la transcription des gènes horloges (Shearman *et al.*, 2000b ; Kume *et al.*, 1999 ; Jin *et al.*, 1999 ; Oishi *et al.*, 2000). Les souris hétérozygotes présentent une augmentation de la période d'activité locomotrice (Nakamura *et al.*, 2002). Chez les souris homozygotes, l'activité locomotrice est très perturbée. En conditions LD, elles restent plus ou moins rythmiques mais avec une augmentation de l'activité locomotrice de jour. En DD, elles deviennent rapidement arrhythmiques et enfin, en LL, ces souris présentent une diminution d'activité inférieure à celle des souris sauvages (Vitaterna *et al.*, 1994 ; Antoch *et al.*, 1997 ; Spoelstra *et al.*, 2002). Ceci laisse supposer que l'effet inhibiteur de la lumière chez les rongeurs nocturnes est diminué chez les souris *Clock*^{mut}. Redlin et coll (2005) ont, au cours de la nuit, exposé à la lumière de telles souris mutantes et des souris sauvages. Par rapport à ces dernières servant de contrôle, les souris mutantes ont une inhibition plus faible de l'activité locomotrice. Comme ces souris mutantes présentent une expression de *Mélanopsine* rétinienne normale, les auteurs concluent qu'un dysfonctionnement de l'activité du gène *Clock* entraîne une dimi-

(Suite page 6)

(Suite de la page 5)

nution de la réponse des animaux à la lumière.

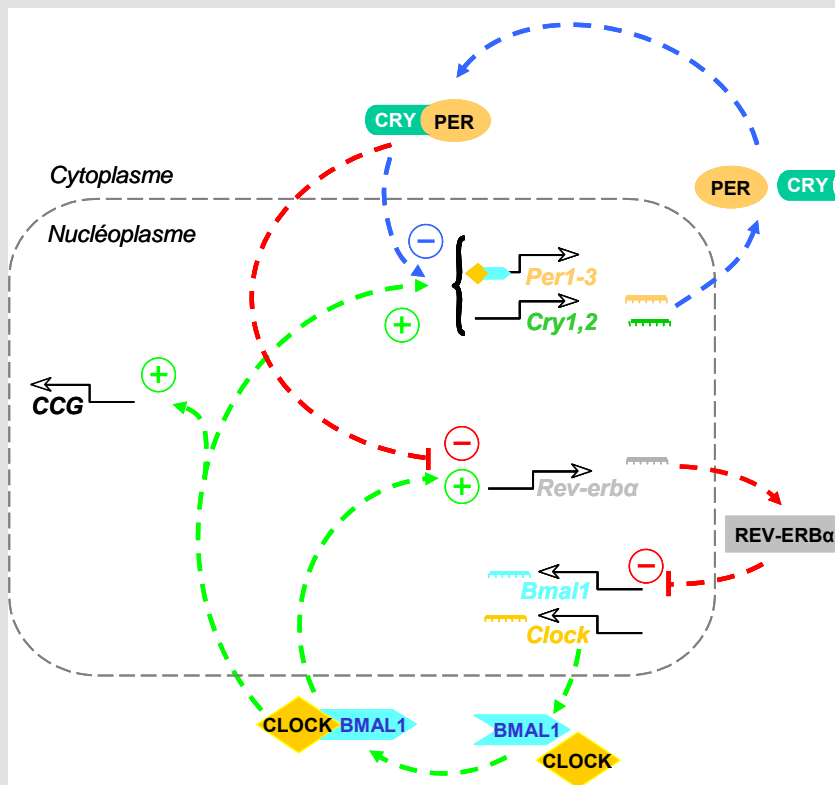


Figure 1 : Modèle simplifié des boucles moléculaires de régulations transcriptionnelles et traductionnelles des gènes horloges chez les mammifères. Représentation des événements moléculaires dans une cellule. Les flèches vertes représentent la boucle de régulation positive et, les flèches bleues et rouges représentent les boucles de régulation négatives. Se référer au texte pour le détail des étapes des boucles moléculaires et pour les abréviations utilisées.

Le second gène de cette boucle est le gène *Bmal1* ("Brain and muscle ARN-t like protein 1"). Contrairement au gène précédent, l'expression de *Bmal1* est rythmique, tant au niveau des messagers qu'au niveau protéique, dans les SCN comme en périphérie (Honma *et al.*, 1998b ; Abe *et al.*, 98 ; Oishi *et al.*, 2000 ; Shearman *et al.*, 2000b ; Tamaru *et al.*, 2000). Dans les SCN, les pics de présence d'ARNm et de protéine se situent de nuit. Les mutants de ce gène (*Bmal1*^{-/-}) sont arythmiques en DD et, en LD, la rythmicité est moins marquée avec une activité de jour représentant 21% de l'activité locomotrice totale contre seulement 4% chez les sauvages (Bunger *et al.*, 2000). Les niveaux d'ARNm des autres gènes horloges sont quasiment nuls chez ces souris mutantes (Bunger *et al.*, 2000). Ces deux paramètres (activité locomotrice et niveaux d'expression des autres gènes horloges) font de *Bmal1* et de *Clock*, des composants essentiels du fonctionnement moléculaire de l'horloge et du comportement circadien de l'animal.

Les deux protéines de la boucle positive appartiennent

à la famille des facteurs de transcription bHLH ("basic helix loop helix") à domaines PAS ("Period-Arnt-sim") (Hogenesch *et al.*, 1997, 1998 ; King *et al.*, 1997 ; Antoch *et al.*, 1997). Ces séquences per-

mettent la fixation à l'ADN et leur dimérisation, respectivement. L'hétérodimérisation de ces protéines résulte en un complexe qui peut reconnaître une séquence particulière de l'ADN appelée E-box, de séquence 5'-CACGTG-3' (Gekakis *et al.*, 1998 ; Hogenesch *et al.*, 1998). Ainsi, les protéines CLOCK et BMAL1 nouvellement formées se dimérisent pour se fixer à l'ADN et provoquer une augmentation de l'activité transcriptionnelle de l'ensemble des autres gènes horloges et des CCG contrôlés par une E-Box (figure 2, en haut, Gekakis *et al.*, 1998 ; Hogenesch *et al.*, 1998). Les séquences bHLH et PAS sont donc essentielles au fonctionnement des dimères CLOCK/BMAL1. Par exemple, le "simple" remplacement d'une arginine du domaine bHLH de BMAL1 par une alanine, une histidine ou encore une tyrosine, n'empêche pas la dimérisation avec CLOCK mais supprime la trans-activation (Hosoda *et al.*, 2004). Le taux de fixation de CLOCK/BMAL1 à l'ADN ne serait pas variable au cours du temps pour certains auteurs (Lee *et al.*, 2001), et pour d'autres il présenterait une rythmicité avec un maximum en fin de nuit (Ripperger & Schibler, 2006).

Première boucle de régulation négative

La première boucle négative est constituée par la famille des gènes *Periods* (*Per*) et par des gènes codant des flavoprotéines, les *Cryptochromes* (*Cry*). Trois gènes *Per* et deux gènes *Cry* sont décrits chez la plupart des mammifères.

Les gènes *Per* sont exprimés aussi bien dans les SCN qu'en périphérie et présentent des valeurs maximales d'ARNm décalées entre-eux dans le temps. En effet le pic d'ARNm de *Per1* se situe vers ZT2-4 alors que celui de *Per2* est vers ZT8-12 et celui de *Per3* vers ZT6-9 (souris : Albrecht *et al.*, 1997 ; Sun *et al.*, 1997 ; Tei *et al.*, 1997 ; Shearman *et al.*, 1997, 2000a, b ; Shigeyoshi *et al.*, 1997 ; Takumi *et al.*, 1998a, b ; Zylka *et al.*, 1998 ; Jin *et al.*, 1999 ; Okamura *et al.*, 1999 ; Zheng *et al.*, 1999 ; rat : Yan *et al.*, 1999 ; Miyake *et al.*, 2000 ; Oishi *et al.*, 2000 ; hamster syrien : Maywood *et al.*, 1999 ;

(Suite page 7)

(Suite de la page 6)

Messenger *et al.* 1999 ; Yamamoto *et al.*, 2001 ; Tournier *et al.*, 2003). La construction de souris transgéniques avec le promoteur de *Per1* couplé à la luciférase (*Per1::LUC*) ont permis de mettre en évidence les variations circadiennes de présence des ARNm de *Per1 in vivo*, en suivant les mêmes animaux tout au long de la journée (Yamaguchi *et al.*, 2000a, 2001 ; Okamura *et al.*, 2002). Les PER, tout comme CLOCK et BMAL1, sont des protéines à domaines PAS et présentent des maximum de présence, quelques heures après les pics d'ARNm (Hastings *et al.*, 1999 ; Field *et al.*, 2000). Parmi les mutants pour le gène *Per1*, il existe les mutants *Per1^{-/-}* (délétion des exons 4 à 10, Cermakian *et al.*, 2001), les *Per1^{ldc}* (délétion des exons 2 à 12, Bae *et al.*, 2001) et les *Per1^{Brdm}* (délétion des exons 4 à 18, Zheng *et al.*, 2001). Dans les trois cas, les souris présentent une diminution de la période d'activité locomotrice mais seules les souris *Per1^{ldc}* deviennent progressivement arythmiques lorsqu'elles sont placées en DD. Les expressions rythmiques de *Per2*, *Cry1* et *Bmal1* ne sont pas affectées mais, suivant les auteurs, les quantités de PER2 et de CRY1 diminuent (Bae *et al.*, 2001) ou augmentent (Zheng *et al.*, 2001). Pour *Per2*, les mutants *Per2^{Brdm}* (délétion de l'exon 5 et d'une partie du 6, Zheng *et al.*, 1999) et les mutants *Per2^{-/-}* (même site de délétion, Bae *et al.*, 2001) présentent tous une diminution de la période d'activité locomotrice et deviennent arythmiques en DD. Chez ces souris, l'expression de certains gènes horloges est affectée, avec une diminution des niveaux d'ARNm de *Per1*, de *Cry1* et de *Bmal1* sans avoir cependant d'effets sur ceux de *Per3* et de *Clock* (Zheng *et al.*, 1999, 2001 ; Shearman *et al.*, 2000b ; Bae *et al.*, 2001). Les niveaux protéiques de PER1 et CRY1 sont également diminués (Bae *et al.*, 2001). Contrairement aux autres mutants *Per*, les mutants *Per3^{-/-}* (délétion de l'exon 3 et d'une partie du 4) ne présentent qu'une faible diminution de période d'activité locomotrice et ne deviennent jamais arythmiques en DD (Shearman *et al.*, 2000b ; Bae *et al.*, 2001). De plus

les doubles mutants, *Per1^{-/-} Per3^{-/-}* et *Per2^{-/-} Per3^{-/-}* ne présentent pas de différence de comportement plus marquée que les simples mutants *Per1^{-/-}* ou *Per2^{-/-}* alors que les doubles mutants *Per1^{-/-} Per2^{-/-}* deviennent immédiatement arythmiques en DD (Zheng *et al.*, 2001 ; Bae *et al.*, 2001). *Per3* apparaît ainsi comme étant moins essentiel au maintien des comportements circadiens que les deux autres gènes *Per*, et *Per2* apparaît comme étant le plus important des trois. Les mutations par délétion rapportées ici concernent les deux domaines PAS (A et B) dans le cas des gènes *Per1* et *Per2* et le domaine PAS A dans le cas de *Per3* (voir également Takumi *et al.*, 1998a).

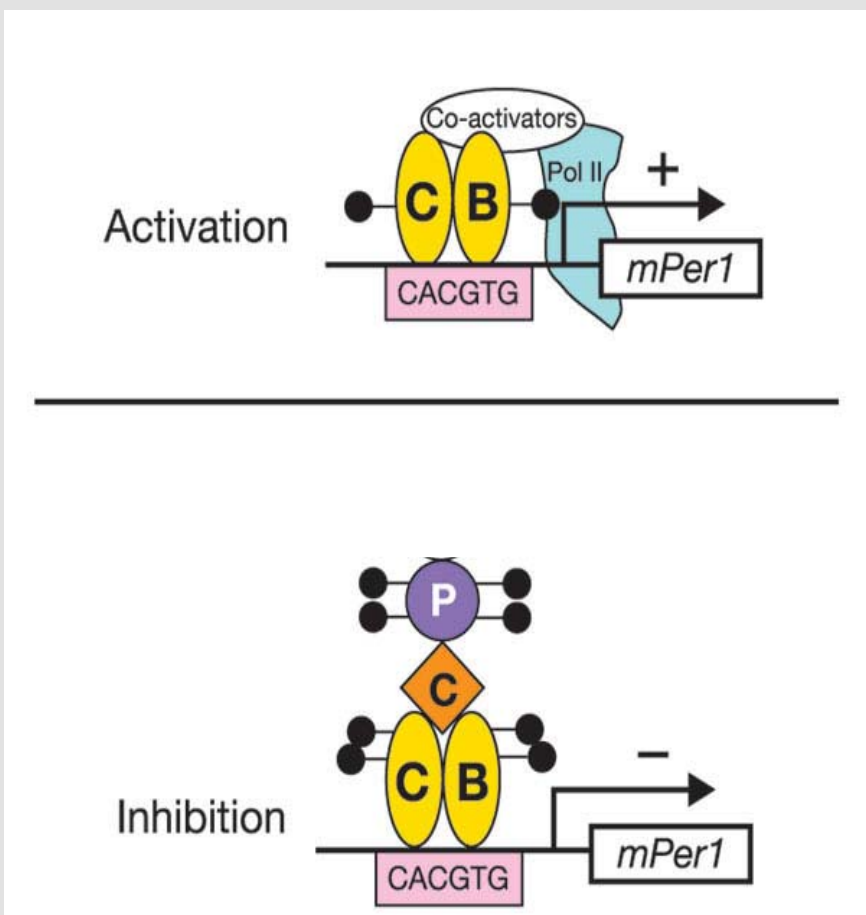


Figure 2 : Activation et inhibition de la transcription des gènes sous dépendance du dimère CLOCK/BMAL1 (d'après Reppert & Weaver, 2002) : **En haut** est représentée l'activation de la transcription d'un gène présentant une E-box (CACGTG) dans son promoteur, par exemple *Per1*. Les protéines CLOCK (représentées par un C dans un ovale) et BMAL1 (B) se dimérisent et se fixent sur le promoteur via l'E-box ce qui rend possible la transcription après fixation de co-activateurs et de la polymérase II (Pol II). **En bas**, le dimère PERs/CRYs (P, et C dans un losange) inhibe cette activation transcriptionnelle en se fixant sur les dimères CLOCK/BMAL1. Les rond noirs indiquent des phosphorylations.

Dans le cas des gènes *Cry*, une expression rythmique de *Cry1* a été décrite avec un pic d'ARNm à la transition jour/nuit chez différentes espèces

(Suite page 8)

(Suite de la page 7)

(Miyamoto & Sancar, 1998 ; Kume *et al.*, 1999 ; Okamura *et al.*, 1999) alors que pour *Cry2*, des différences entre les études réalisées chez une même espèce existent. L'expression de *Cry2* dans les SCN chez la souris est décrite, soit rythmique avec un pic à la transition jour/nuite (Okamura *et al.*, 1999), soit non rythmique (Miyamoto & Sancar, 1999 ; Kume *et al.*, 1999). Les protéines CRY présentent des valeurs maximales à la transition jour/nuite (Kume *et al.*, 1999). Les mutants *Cry1^{-/-}* et *Cry2^{-/-}* présentent une diminution ou une augmentation de la période d'activité locomotrice, respectivement, et les doubles mutants *Cry1^{-/-} Cry2^{-/-}* sont arythmiques (van der Horst *et al.*, 1999). Dans ce dernier cas, il est à noter que chaque cellule des SCN présente une arythmicité pour l'expression de *Per1* (Yamaguchi *et al.*, 2003) tandis que les simples mutants n'ont pas d'effet majeur sur l'expression de *Per1* (Okamura *et al.*, 1999).

Les protéines PER et CRY forment des complexes PER1,2,3/CRY1,2 qui pourront pénétrer dans le noyau (pour revue Reppert & Weaver, 2002) où ils peuvent inhiber leur propre transcription en diminuant la transactivation due à CLOCK/BMAL1 (voir [figure 2, en bas](#)). La formation de différents hétérodimères PER/CRY est possible (Kume *et al.*, 1999) mais comme les doubles mutants *Per2^{-/-} Cry2^{-/-}* sont rythmiques (Oster *et al.*, 2002) alors que les simples mutants *Per2^{-/-}* sont arythmiques, il est possible que des dimères préférentiels PER2/CRY2 et PER1/CRY1 se forment.

Ainsi, les *Per* et les *Cry* jouent un rôle similaire d'un point de vue de l'activation transcriptionnelle des gènes sous contrôle des dimères CLOCK/BMAL1 mais ils ne doivent pas pour autant être considérés ensemble. En effet, le contrôle de leur propre expression est différent. Par exemple, dans le cas où les animaux subissent une avance de phase du cycle LD de 6h, les pics d'ARNm de *Per1* et de *Per2* montrent une expression déjà changée dès le premier jour, notamment dans la partie ventrolatérale des SCN, et, dès le troisième jour, les variations journalières des quantités d'ARNm correspondent au nouveau cycle LD. Au contraire, trois jours après le changement, l'expression de *Cry1* n'est plus en phase avec l'ancien cycle LD mais n'est toujours pas en phase avec le nouveau cycle. Huit jours semblent nécessaires à la re-synchronisation du pic d'ARNm de *Cry1* (Reddy *et al.*, 2002).

Seconde boucle de régulation négative

La démonstration de la présence d'une seconde boucle négative est plus récente que celle des autres boucles. Certains résultats laissent déjà supposer son existence en montrant que PER2, en plus de l'inhibition de sa propre transcription, pourrait activer celle de *Bmal1* (Shearman *et al.*, 2000a ; Yu *et al.*, 2002). Cet effet n'est pas direct et fait interve-

nir le gène *Rev-erb α* (voir [figure 1](#)). La transcription de *Rev-erb α* est augmentée par le dimère CLOCK/BMAL1 et en retour, REV-ERB α inhibe celle de *Bmal1* par l'intermédiaire des séquences ROREs ("REV-ERB α / ROR Response element") situées sur le promoteur de *Bmal1* (Preitner *et al.*, 2002 ; Ueda *et al.*, 2002). Nous avons vu précédemment que les hétérodimères PER/CRY inhibent la transactivation due à CLOCK/BMAL1 donc aussi celle de *Rev-erb α* . Ainsi, PER2 active indirectement la transcription de *Bmal1*, en inhibant celle de *Rev-erb α* , ce qui diminue les quantités de REV-ERB α qui, elle, inhibe la transcription de *Bmal1*. En quelque sorte, il y a une levée d'inhibition de la transcription de *Bmal1*. Des mutants murins pour *Rev-erb α* ont également été réalisés, ceux-ci présentent une diminution de la période d'activité locomotrice, et, les conséquences pour l'expression des autres gènes horloges sont une diminution de l'amplitude du rythme de *Bmal1* (par augmentation des valeurs basales), une augmentation de la durée du pic de *Cry1* et aucun effet sur les pics de *Per2* et de *Cry2* (Preitner *et al.*, 2002).

Interactions entre les différents acteurs des boucles

En résumé de cette description des principaux acteurs moléculaires, le fonctionnement nyctéméral des boucles suivrait le schéma temporel suivant : en début de jour, les dimères CLOCK/BMAL1 présentent leur niveau de fixation maximale à l'ADN et entraînent ainsi la transcription des gènes *Per1* et *Rev-erb α* , puis *Per3*, puis *Per2* et, en fin de jour, celles de *Cry1* et de *Cry2*. Les protéines formées s'accumulent dans le cytoplasme et peuvent être phosphorylées, par la caséine kinase I ϵ , ce qui entraîne leur dégradation (Lowrey *et al.*, 2000 ; Takanashi *et al.*, 2000 ; Keesler *et al.*, 2000 ; Vielhaber *et al.*, 2000 ; Camacho *et al.*, 2001 ; Lee *et al.*, 2001, 2004 ; Eide *et al.*, 2002, 2005 ; Miyazaki *et al.*, 2004). Les séquences temporelles des localisations nucléocytoplasmiques précises des protéines horloges sont assez controversées (ce sujet sera abordé en détail dans la prochaine édition) mais, il semble clair que, suite à leur hétérodimérisation, les complexes PER/CRY pénètrent dans le noyau. Le mécanisme d'entrée dans le noyau est encore peu connu mais pourrait faire intervenir des importines α au moins pour CRY2 (Sakakida *et al.*, 2005). Une fois dans le noyau, les protéines horloges de la première boucle négative inhibent leur propre transcription en bloquant l'action des dimères CLOCK/BMAL1. On peut dire que les dimères CLOCK/BMAL1 sont activateurs de la transcription mais que les trimères CLOCK/BMAL1/CRY1 en sont inhibiteurs (Kondratov *et al.*, 2006). Cet effet d'inhibition paraît d'ailleurs être essentiel au bon fonctionnement circadien. De plus, REV-ERB α amplifie cet

(Suite page 9)

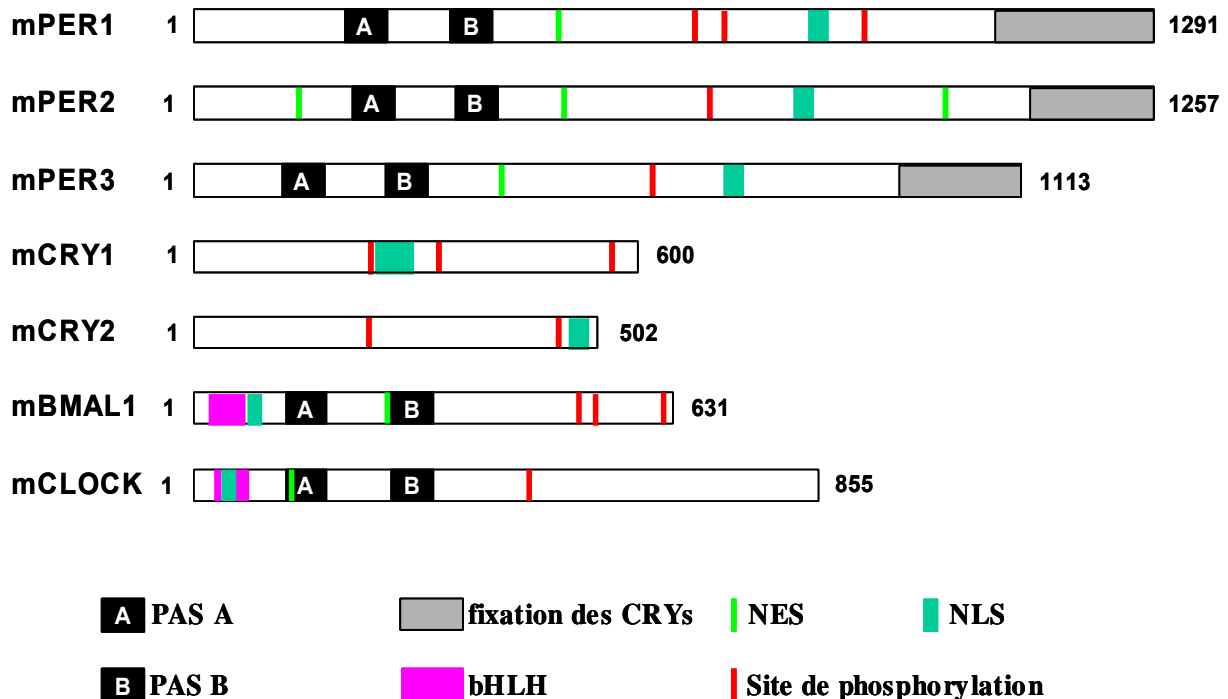


Figure 3 : Représentation schématique des protéines horloges et de leurs différents domaines (modifié d'après Hirayama & Sassone-Corsi, 2005). Différentes protéines horloges sont représentées avec leurs domaines d'interactions (PAS A, PAS B, et sites de fixation des CRYs pour les PERs). Les séquences d'adressage de localisation nucléaire (NLS) et cytoplasmique (NES) sont indiqués ainsi que les sites de phosphorylation. Dans le cas de CLOCK et de BMAL1, la séquence bHLH, permettant l'interaction avec l'ADN est également localisée. BHLH, basic helix loop helix ; PAS, Period-Arnt-sim.

(Suite de la page 8)

effet, en diminuant de jour, les quantités d'ARNm de *Bmal1*. En fin de nuit, les gènes horloges des deux boucles négatives présentent leurs valeurs minimales d'ARNm, *Bmal1* et CLOCK/BMAL1 ne sont plus inhibés...un nouveau cycle recommence.

Une représentation schématique d'une partie des protéines horloges est donnée [figure 3](#). Sur cette représentation, nous pouvons remarquer que ces protéines possèdent, pour la majeure partie d'entre elles, une séquence de localisation nucléaire et une séquence de localisation cytosolique. Différents sites de phosphorylation sont également indiqués et correspondent à l'action de diverses kinases.

Les gènes contrôlés par l'horloge

Potentiellement, tous les gènes sous dépendance promotrice d'une ou plusieurs E-box, peuvent être considérés comme des CCG. Toutefois, dans les SCN, bien que la transcription de nombreux gènes soit contrôlée par l'horloge (Duffield, 2003), très peu de gènes ont été étudiés en détails. Il s'agit de l'*Avp*, de *Dbp* ("Albumin gene D-site binding protein") et de *Pk2*. Tous les trois possèdent des E-box dans leur promoteur et la présence de leurs ARNm est rythmique dans les SCN, et dans le foie pour *Dbp* (Wuarin & Schibler, 1990 ; Jin *et al.*, 1999 ; Yamaguchi *et al.*, 2000b ; Cheng *et al.*, 2002,

2005). *In vitro*, une mutation de l'E-box dans le promoteur de l'*Avp* entraîne une disparition de sa transactivation par CLOCK/BMAL1 (Jin *et al.*, 1999) et les souris mutantes *Bmal1*^{-/-} ou *Clock*^{mut} ont leurs niveaux d'ARNm d'*Avp* et de *Dbp* réduits (Silver *et al.*, 1999 ; Bunger *et al.*, 2000) confirmant ainsi leur nom de CCG.

Ainsi, la figure 4 (d'après Roenneberg & Merrow, 2003) présente les propriétés d'une horloge, ce qui peut être vu au niveau de l'organisme entier mais aussi au niveau cellulaire. Sur la [figure 4](#), le "récepteur" correspond aux récepteurs cellulaires, le "générateur de rythmes" aux boucles de régulations et la partie "transduction des signaux de sortie" aux gènes contrôlés par l'horloge.

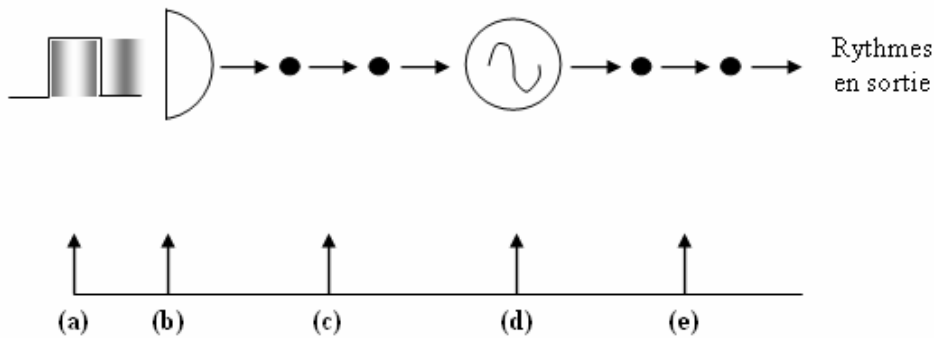
Gènes horloges, activité électrique, VIP & AVP

Au sein des SCN, la majorité des neurones présente (a) une activité rythmique (Green & Gillette, 1982 ; Shibata *et al.*, 1982 ; Honma *et al.*, 1998a ; Jobst & Allen, 2002), (b) une expression de l'un des deux neuropeptides majeurs, l'AVP et le VIP (Swaab *et al.*, 1975 ; Vandesande *et al.*, 1975 ; van den Pol & Tsujimoto, 1985 ; Moga & Moore, 1997 ; Abrahamson & Moore, 2001) et (c) une expression

(Suite page 10)

(Suite de la page 9)

Des hybridations *in situ* dirigées contre les ARNm des gènes horloges ou le suivi de la présence des



ARNm de *Per1* chez des souris transgéniques (avec le promoteur de *Per1* couplé à la luciférase ou à la GFP, "Green fluorescent protein") ont mis en évidence que les oscillations de l'expression de tous les gènes horloges étudiés sont plus faibles (Harmar *et al.*, 2002 ; Cutler *et al.*, 2003 ; Aton *et al.*, 2005 ; Maywood *et al.*, 2006). Cet effet semble spécifique des SCN car dans le cortex moteur comme dans le striatum, l'expres-

Figure 4 : Schématisation des propriétés d'une horloge à l'échelle de la cellule (d'après Roenneberg & Merrow, 2003) : Pour qu'une structure, représentée en (d), soit qualifiée d'horloge, elle doit être organisée selon un axe bien défini. Les différentes composantes correspondent à (a) des signaux externes perçus par (b) le récepteur ; en (c), ces informations sont transmises par une voie de communication à (d), un générateur de rythmes, nécessaire et suffisant pour générer un rythme auto-entretenu. Ce générateur de rythmes permet ensuite l'existence de rythmes via une transduction de signaux de sortie représentée en (e). Sur cette figure, la partie (a) correspond aux diverses molécules se fixant sur la partie (b), les récepteurs cellulaires. La partie (c) est constituée par les voies de signalisation intracellulaires, les boucles de régulations forment la partie (d) et la partie (e) correspond aux gènes contrôlés par l'horloge.

circadienne des gènes horloges (voir paragraphes précédents). Aussi, plusieurs questions se posent : quels sont les liens entre ces différentes caractéristiques ? Autrement dit, le contenu neuropeptidergique influe-t-il sur l'expression des gènes horloges ? et les rythmes d'activité électrique des neurones contribuent-ils aux boucles moléculaires ?

Influence des neuropeptides

Les deux neuropeptides majoritairement exprimés dans les SCN permettent de définir deux régions distinctes des SCN (voir [figure 5](#)) : les neurones à AVP formant la région dorsomédiane des SCN (dmSCN) et les neurones à VIP formant la région ventrolatérale des SCN (vlSCN). Chez les mutants *Vip*^{-/-}, le nombre de cellules restant rythmiques pour l'expression de *Per1* (*Per1::LUC* mesuré en images en temps réel) est plus important dans la région dmSCN que vlSCN ce qui suppose que la capacité d'autorhythmie d'une cellule est plus marquée dans les cellules à AVP qu'à VIP (Maywood *et al.*, 2006). Le VIP agit sur ses cibles via deux récepteurs, le PAC₁ et le VPAC₂. Seul ce dernier semble jouer un rôle prépondérant dans les rythmes circadiens. En effet, l'application d'antagoniste du VPAC₂ bloque l'activité électrique des SCN (Cutler *et al.*, 2003) et l'application d'agoniste du VPAC₂ provoque les mêmes effets sur l'activité électrique que le VIP (Reed *et al.*, 2002). Une mutation du gène *Vrp2* (codant pour le récepteur VPAC₂) induit chez les souris mutantes une arythmie de l'activité locomotrice en conditions LD ou après transfert en DD (Harmar *et al.*, 2002 ; Cutler *et al.*, 2003 ; Aton *et al.*, 2005).

sion de *Per2* reste inchangée (Harmar *et al.*, 2002). Dans le but de déterminer si les propriétés oscillantes de chaque cellule étaient affectées ou si seule la synchronisation des pics de décharge et d'expression des gènes horloges des neurones était modifiée, des enregistrements d'une résolution cellulaire

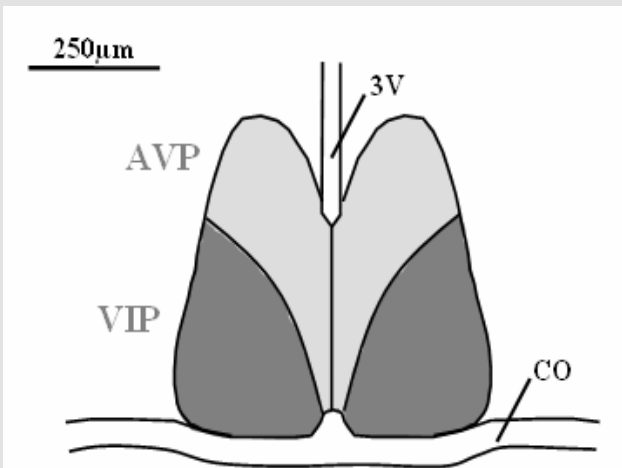


Figure 5 : Schématisation des SCN en fonction des peptides AVP et VIP : Sur un plan rostro-caudal de l'étendue des SCN, les zones où l'expression de l'AVP et du VIP sont majoritaires sont représentées en clair et en foncé, respectivement. Cette subdivision, neurones à AVP et neurones à VIP, permet de définir les régions dorsomédiane et ventrolatérale des SCN. 3V, troisième ventricule; CO, chiasma optique.

(Suite page 11)

(Suite de la page 10)

ont pu être effectués grâce à une caméra CCD ("Computer-controlled digital video"). Celle-ci a permis de mettre en évidence que chaque cellule des SCN présente une activité moindre et se désynchronise des autres cellules (Quintero *et al.*, 2003 ; Yamaguchi *et al.*, 2003 ; Maywood *et al.*, 2006). Les régions dmSCN et vlSCN ayant été séparées puis mises en cultures en tranches ont montré que les neurones à VIP restent synchronisés ensemble tandis que les neurones à AVP présentent d'importants décalages de phase entre eux (voir [figure 6](#), Yamaguchi *et al.*, 2003). De plus, au cours d'un cycle de 24h, les pics d'ARNm de *Per1* et de *Per2* ont lieu tout d'abord dans la dmSCN puis dans la vlSCN (Yan *et al.*, 1999 ; Yamaguchi *et al.*, 2003 ; Hamada *et al.*, 2004). Ainsi, le VIP permettrait l'établissement des propriétés d'oscillations d'une partie des cellules des SCN et une synchronisation des cellules des SCN, permettant la formation d'un message rythmique global. Les neurones à AVP possèderaient les propriétés d'autorythmie les plus stables et seraient synchronisés par les neurones à VIP. La présence du VIP influence donc sur l'expression des gènes horloges et il est à noter que, chez la souris, le gène *Clock* intervient dans le contrôle de l'expression du VIP et de l'AVP au cours du développement post-natal (Herzog *et al.*, 2000). Bien qu'il n'y ait pas encore de lien direct entre l'expression de la CALB dans certains neurones et l'absence de rythmicité d'expression de *Per1* et de l'activité électrique dans ces neurones (Honma *et al.*, 1998a ; Jobst & Allen, 2002 ; Hamada *et al.*, 2001), il est probable que la CALB influence également sur l'expression des gènes horloges.

Influence de l'activité électrique

Chez les mutants hétérozygotes pour le gène *Clock*, la période d'activité électrique de chaque cellule augmente, induisant ainsi une période comportementale supérieure à 24h. Chez les mutants homozygotes, les animaux sont arythmiques ce qui est corrélé à une perte d'activité rythmique de nombreuses cellules des SCN (Herzog *et al.*, 1998 ; Nakamura *et al.*, 2002). Cette démonstration de corrélation entre gènes horloges et activité électrique cellulaire a été confirmée chez les mutants mu-

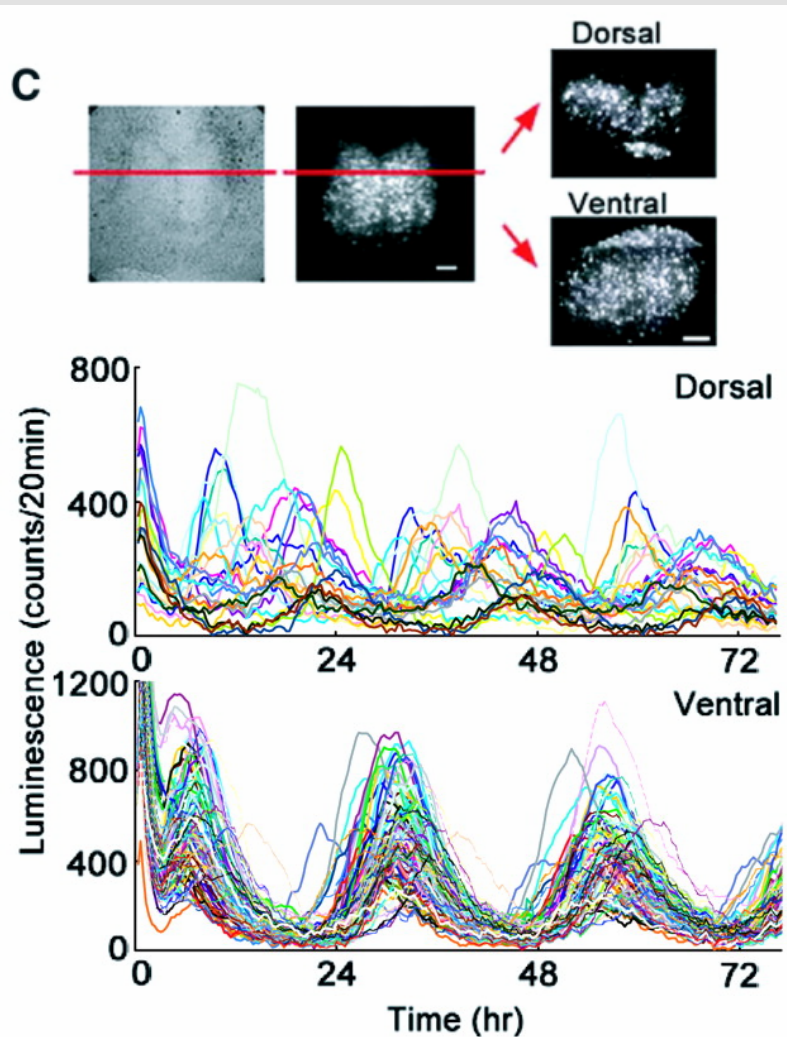


Figure 6 : Enregistrement de la luminescence d'un gène rapporteur sous le contrôle du promoteur de *Per1*, sur les parties ventrale et dorsale de tranches de SCN (d'après Yamaguchi *et al.*, 2003) : **En haut :** Représentation d'une tranche de SCN complète puis après section dans le premier tiers supérieur de la tranche. **En bas :** Variations des taux de luminescence de *Per1::luc* dans les parties dorsale et ventrale des SCN. Chaque couleur représente une cellule.

rins *Cry1^{-/-}Cry2^{-/-}* (Albus *et al.*, 2002) et chez le mutant *tau* (Davies & Mason, 1994 ; Liu *et al.*, 1997). Par application de TTX sur des tranches de SCN en culture, les rythmes de *Per1::LUC* persistent mais avec une augmentation des décalages de phase entre les cellules et une diminution de l'amplitude des oscillations individuelles pratiquement jusqu'à l'obtention d'une arythmie (Yamaguchi *et al.*, 2003). De plus, une diminution de K^+ ou de Ca^{++} externe réduit ou abolit de manière réversible, l'expression cyclique de *Per1::LUC* et de *PER2::LUC* (protéine de fusion réalisée à partir des 23 exons de la séquence codant *PER2*, auxquels sont ajoutés la séquence codant la LUC, voir Yoo *et al.*, 2004) dans les SCN comme dans le foie (Lundkvist *et al.*, 2005 ; Maywood *et al.*, 2006) montrant ainsi que

(Suite page 12)

(Suite de la page 11)

l'état électrique des cellules influe sur les oscillations des produits des gènes horloges. De plus, chez les mutants *Vipr2^{-/-}*, une application de K^+ sur des tranches de SCN permet une synchronisation transitoire des décharges des neurones qui est dépendante de la présence de Ca^{++} . Le Ca^{++} (d'origine interne et externe aux cellules) est donc nécessaire à la formation des rythmes d'expression des gènes horloges (Travnickova-Bendova *et al.*, 2002 ; Lundkvist *et al.*, 2005). **Les canaux Na^+ sensibles au TTX comme la présence de Ca^{++} sont nécessaires à l'expression des gènes horloges et à la synchronisation des cellules entre elles.**

Conclusion

En conclusion, nous avons vu que la rythmicité circadienne est due au niveau moléculaire à la présence de gènes spécifiques dont les protéines permettent, pour certains, de générer la rythmicité, et pour d'autres, de la distribuer. De plus, l'expression des gènes horloges est régulée différemment entre les deux subdivisions principales, vSCN et dmSCN. Les gènes horloges, ou au moins une partie d'entre eux, ont une influence sur l'expression des neuropeptides et sur l'activité électrique. En retour, les neuropeptides libérés tout comme l'activité électrique, permettent de réguler l'expression des gènes horloges (pour revue, Hastings & Herzog, 2004 ; Aton & Herzog, 2005). Ainsi, au sein des SCN, ce sont les interactions entre les produits des gènes horloges, l'activité électrique, le contenu neuropeptidergique et la présence des gènes contrôlés par l'horloge qui permettent à l'organisme de présenter une physiologie adaptée sur une échelle de temps de 24 heures. Enfin, les différents mécanismes de régulation moléculaire de cette horloge, permettant un fonctionnement spatio-temporel des boucles de régulation très précis, seront abordés dans la prochaine parution du journal.

Références bibliographiques

Abe H, Honma S, Namihira M, Tanahashi Y, Ikeda M & Honma K. (1998). Circadian rhythm and light responsiveness of BMAL1 expression, a partner of mammalian clock gene Clock, in the suprachiasmatic nucleus of rats. *Neurosci. Lett.* 258, 93-6.

Abrahamson EE & Moore RY. (2001). Suprachiasmatic nucleus in the mouse: retinal innervation, intrinsic organization and efferent projections. *Brain Res.* 916, 172-91.

Albrecht U, Sun ZS, Eichele G & Lee CC. (1997). A differential response of two putative mammalian circadian regulators, *mper1* and *mper2*, to light. *Cell* 91, 1055-64.

Albus H, Bonnefont X, Chaves I, Yasui A, Doczy J, van der Horst GT & Meijer JH. (2002). Cryptochrome-deficient mice lack circadian electrical activ-

ity in the suprachiasmatic nuclei. *Curr. Biol.* 12, 1130-3.

Antoch MP, Song EJ, Chang AM, Vitaterna MH, Zhao Y, Wilsbacher LD, Sangoram AM, King DP, Pinto LH & Takahashi JS. (1997). Functional identification of the mouse circadian Clock gene by transgenic BAC rescue. *Cell* 89, 655-67.

Aton SJ & Herzog ED. (2005). Come together, right...now: synchronization of rhythms in a mammalian circadian clock. *Neuron* 48, 531-4.

Aton SJ, Colwell CS, Harmar AJ, Waschek J & Herzog ED. (2005). Vasoactive intestinal polypeptide mediates circadian rhythmicity and synchrony in mammalian clock neurons. *Nat. Neurosci.* 8, 476-83.

Bae K & Weaver DR. (2001). Light-induced phase shifts in mice lacking *mPER1* or *mPER2*. *J. Biol. Rhythms* 18, 123-33.

Bunger MK, Wilsbacher LD, Moran SM, Clendenin C, Radcliffe LA, Hogenesch JB, Simon MC, Takahashi JS & Bradfield CA. (2000). *Mop3* is an essential component of the master circadian pacemaker in mammals. *Cell* 103, 1009-17.

Camacho F, Cilio M, Guo Y, Virshup DM, Patel K, Khorkova O, Styren S, Morse B, Yao Z & Keesler GA. (2001). Human casein kinase I δ phosphorylation of human circadian clock proteins period 1 and 2. *FEBS Lett.* 489, 159-65.

Cermakian N, Monaco L, Pando MP, Dierich A & Sassone-Corsi P. (2001). Altered behavioral rhythms and clock gene expression in mice with a targeted mutation in the *Period1* gene. *EMBO J.* 20, 3967-74.

Cheng MY, Bullock CM, Li C, Lee AG, Bermak JC, Belluzzi J, Weaver DR, Leslie FM & Zhou QY. (2002). Prokineticin 2 transmits the behavioural circadian rhythm of the suprachiasmatic nucleus. *Nature* 417, 405-10.

Cheng MY, Bittman EL, Hattar S & Zhou QY. (2005). Regulation of prokineticin 2 expression by light and the circadian clock. *BMC Neurosci.* 6, 17.

Cutler DJ, Haraura M, Reed HE, Shen S, Sheward WJ, Morrison CF, Marston HM, Harmar AJ & Piggins HD. (2003). The mouse *VPAC2* receptor confers suprachiasmatic nuclei cellular rhythmicity and responsiveness to vasoactive intestinal polypeptide in vitro. *Eur. J. Neurosci.* 17, 197-204.

Davies IR & Mason R. (1994). Tau-mutant hamster SCN clock neurons express a 20 h firing rate rhythm in vitro. *Neuroreport* 5, 2165-8.

Duffield GE. (2003). DNA microarray analyses of circadian timing: the genomic basis of biological time. *J. Neuroendocrinol.* 15, 991-1002.

Eide EJ, Vielhaber EL, Hinz WA & Virshup DM. (2002). The circadian regulatory proteins *BMAL1*

(Suite page 13)

(Suite de la page 12)

and cryptochromes are substrates of casein kinase epsilon. *J. Biol. Chem.* 277, 17248-54.

Eide EJ, Woolf MF, Kang H, Woolf P, Hurst W, Camacho F, Vielhaber EL, Giovanni A & Virshup DM. (2005). Control of mammalian circadian rhythm by CKepsilon-regulated proteasome-mediated PER2 degradation. *Mol. Cell. Biol.* 25, 2795-807.

Field MD, Maywood ES, O'Brien JA, Weaver DR, Reppert SM & Hastings MH. (2000). Analysis of clock proteins in mouse SCN demonstrates phylogenetic divergence of the circadian clockwork and resetting mechanisms. *Neuron* 25, 437-47.

Gekakis N, Staknis D, Nguyen HB, Davis FC, Wilsbacher LD, King DP, Takahashi JS & Weitz CJ. (1998). Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism. *Science* 280, 1564-9.

Green DJ & Gillette R. (1982). Circadian rhythm of firing rate recorded from single cells in the rat suprachiasmatic brain slice. *Brain Res.* 245, 198-200.

Hamada T, LeSauter J, Venuti JM & Silver R. (2001). Expression of Period genes: rhythmic and nonrhythmic compartments of the suprachiasmatic nucleus pacemaker. *J. Neurosci.* 21, 7742-50.

Hamada T, Antle MC & Silver R. (2004). Temporal and spatial expression patterns of canonical clock genes and clock-controlled genes in the suprachiasmatic nucleus. *Eur. J. Neurosci.* 19, 1741-8.

Harmar AJ, Marston HM, Shen S, Spratt C, West KM, Sheward WJ, Morrison CF, Dorin JR, Piggins HD, Reubi JC, Kelly JS, Maywood ES & Hastings MH. (2002). The VPAC(2) receptor is essential for circadian function in the mouse suprachiasmatic nuclei. *Cell* 109, 497-508.

Hastings MH & Herzog ED. (2004). Clock genes, oscillators, and cellular networks in the suprachiasmatic nuclei. *J. Biol. Rhythms.* 19, 400-13.

Hastings MH, Field MD, Maywood ES, Weaver DR & Reppert SM. (1999). Differential regulation of mPER1 and mTIM proteins in the mouse suprachiasmatic nuclei: new insights into a core clock mechanism. *J. Neurosci.* 19, RC11.

Herzog ED, Takahashi JS & Block GD. (1998). Clock controls circadian period in isolated suprachiasmatic nucleus neurons. *Nat. Neurosci.* 1, 708-13.

Herzog ED, Grace MS, Harrer C, Williamson J, Shinohara K & Block GD. (2000). The role of Clock in the developmental expression of neuropeptides in the suprachiasmatic nucleus. *J. Comp. Neurol.* 424, 86-98.

Hida A, Koike N, Hirose M, Hattori M, Sakaki Y & Tei H. (2000). The human and mouse Period1 genes: five well-conserved E-boxes additively contribute to the enhancement of mPer1 transcription. *Genomics* 65, 224-33.

Hirayama J & Sassone-Corsi P. (2005). Structural

and functional features of transcription factors controlling the circadian clock. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 15, 548-56.

Hogenesch JB, Chan WK, Jackiw VH, Brown RC, Gu YZ, Pray-Grant M, Perdew GH & Bradfield CA. (1997). Characterization of a subset of the basic-helix-loop-helix-PAS superfamily that interacts with components of the dioxin signaling pathway. *J. Biol. Chem.* 272, 8581-93.

Hogenesch JB, Gu YZ, Jain S & Bradfield CA. (1998). The basic-helix-loop-helix-PAS orphan MOP3 forms transcriptionally active complexes with circadian and hypoxia factors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95, 5474-9.

Honma S, Shirakawa T, Katsuno Y, Namihira M & Honma K. (1998a). Circadian periods of single suprachiasmatic neurons in rats. *Neurosci. Lett.* 250, 157-60.

Honma S, Ikeda M, Abe H, Tanahashi Y, Namihira M, Honma K & Nomura M. (1998b). Circadian oscillation of BMAL1, a partner of a mammalian clock gene Clock, in rat suprachiasmatic nucleus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 250, 83-7.

Hosoda H, Motohashi J, Kato H, Masushige S & Kida S. (2004). A BMAL1 mutant with arginine 91 substituted with alanine acts as a dominant negative inhibitor. *Gene* 338, 235-41.

Jin X, Shearman LP, Weaver DR, Zylka MJ, de Vries GJ & Reppert SM. (1999). A molecular mechanism regulating rhythmic output from the suprachiasmatic circadian clock. *Cell* 96, 57-68.

Jobst EE & Allen CN. (2002). Calbindin neurons in the hamster suprachiasmatic nucleus do not exhibit a circadian variation in spontaneous firing rate. *Eur. J. Neurosci.* 16, 2469-74.

Keesler GA, Camacho F, Guo Y, Virshup D, Mondadori C & Yao Z. (2000). Phosphorylation and destabilization of human period 1 clock protein by human casein kinase I epsilon. *Neuroreport* 11, 951-5

King DP, Zhao Y, Sangoram AM, Wilsbacher LD, Tanaka M, Antoch MP, Steeves TD, Vitaterna MH, Kornhauser JM, Lowrey PL, Turek FW & Takahashi JS. (1997). Positional cloning of the mouse circadian clock gene. *Cell* 89, 641-653.

Kondratov RV, Shamanna RK, Kondratova AA, Gorbacheva VY & Antoch MP. (2006). Dual role of the CLOCK/BMAL1 circadian complex in transcriptional regulation. *FASEB J.* 20, 530-2.

Kornberg RD. (1974). Chromatin structure: a repeating unit of histones and DNA. *Science* 184, 868-71.

Kume K, Zylka MJ, Sriram S, Shearman LP, Weaver DR, Jin X, Maywood ES, Hastings MH & Reppert SM. (1999). mCRY1 and mCRY2 are es-

(Suite page 14)

(Suite de la page 13)

essential components of the negative limb of the circadian clock feedback loop. *Cell* 98, 193-205.

Lee C, Etchegaray JP, Cagampang FR, Loudon AS & Reppert SM. (2001). Posttranslational mechanisms regulate the mammalian circadian clock. *Cell* 107, 855-867.

Lee C, Weaver DR & Reppert SM. (2004). Direct association between mouse PERIOD and CKIepsilon is critical for a functioning circadian clock. *Mol. Cell. Biol.* 24, 584-94.

Lincoln G, Messenger S, Andersson H & Hazlerigg D. (2002). Temporal expression of seven clock genes in the suprachiasmatic nucleus and the pars tuberalis of the sheep: Evidence for an internal coincidence timer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 13890-13895.

Liu C, Weaver DR, Strogatz SH & Reppert SM. (1997). Cellular construction of a circadian clock: period determination in the suprachiasmatic nuclei. *Cell* 91, 855-60.

Lowrey PL, Shimomura K, Antoch MP, Yamazaki S, Zemenides PD, Ralph MR, Menaker M & Takahashi JS. (2000). Positional syntenic cloning and functional characterization of the mammalian circadian mutation tau. *Science* 288, 483-492.

Lundkvist GB, Kwak Y, Davis EK, Tei H & Block GD. (2005). A calcium flux is required for circadian rhythm generation in mammalian pacemaker neurons. *J. Neurosci.* 25, 7682-6.

Maywood ES, Mrosovsky N, Field MD & Hastings MH. (1999). Rapid down-regulation of mammalian period genes during behavioral resetting of the circadian clock. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96, 15211-6.

Maywood ES, O'Brien JA & Hastings MH. (2003). Expression of mCLOCK and other circadian clock-relevant proteins in the mouse suprachiasmatic nuclei. *J. Neuroendocrinol.* 15, 329-34.

Maywood ES, Reddy AB, Wong GK, O'Neill JS, O'Brien JA, McMahon DG, Harmar AJ, Okamura H & Hastings MH. (2006). Synchronization and maintenance of timekeeping in suprachiasmatic circadian clock cells by neuropeptidergic signaling. *Curr. Biol.* 21, 599-605.

Messenger S, Ross AW, Barrett P & Morgan PJ. (1999). Decoding photoperiodic time through Per1 and ICER gene amplitude. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96, 9938-43.

Miyake S, Sumi Y, Yan L, Takekida S, Fukuyama T, Ishida Y, Yamaguchi S, Yagita K & Okamura H. (2000). Phase-dependent responses of Per1 and Per2 genes to a light-stimulus in the suprachiasmatic nucleus of the rat. *Neurosci. Lett.* 294, 41-44.

Miyamoto Y & Sancar A. (1998). Vitamin B2-based blue-light photoreceptors in the retinohypothalamic

tract as the photoactive pigments for setting the circadian clock in mammals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95, 6097-102.

Miyazaki K, Nagase T, Mesaki M, Narukawa J, Ohara O & Ishida N. (2004). Phosphorylation of clock protein PER1 regulates its circadian degradation in normal human fibroblasts. *Biochem. J.* 380, 95-103.

Moga MM & Moore RY. (1997). Organization of neural inputs to the suprachiasmatic nucleus in the rat. *J. Comp. Neurol.* 389, 508-34.

Nakamura W, Honma S, Shirakawa T & Honma K. (2002). Clock mutation lengthens the circadian period without damping rhythms in individual SCN neurons. *Nat. Neurosci.* 5, 399-400.

Oishi K, Sakamoto K, Okada T, Nagase T & Ishida N. (1998). Antiphase circadian expression between BMAL1 and period homologue mRNA in the suprachiasmatic nucleus and peripheral tissues of rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 253, 199-203.

Oishi K, Fukui H & Ishida N. (2000). Rhythmic expression of BMAL1 mRNA is altered in Clock mutant mice: differential regulation in the suprachiasmatic nucleus and peripheral tissues. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 268, 164-71.

Okamura H, Miyake S, Sumi Y, Yamaguchi S, Yasui A, Muijtjens M, Hoeijmakers JH & van der Horst GT. (1999). Photic induction of mPer1 and mPer2 in cry-deficient mice lacking a biological clock. *Science* 286, 2531-4.

Okamura H, Yamaguchi S & Yagita K. (2002). Molecular machinery of the circadian clock in mammals. *Cell Tissue Res.* 309, 47-56.

Oster H, Yasui A, van der HoG & Albrecht U. (2002). Disruption of mCry2 restores circadian rhythmicity in mPer2 mutant mice. *Genes Dev.* 16, 2633-8.

Preitner N, Damiola F, Lopez-Molina L, Zakany J, Duboule D, Albrecht U & Schibler U. (2002). The orphan nuclear receptor REV-ERBA controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. *Cell* 110, 251-60.

Quintero JE, Kuhlman SJ & McMahon DG. (2003). The biological clock nucleus: a multiphasic oscillator network regulated by light. *J. Neurosci.* 23, 8070-6.

Reddy AB, Field MD, Maywood ES & Hastings MH. (2002). Differential resynchronisation of circadian clock gene expression within the suprachiasmatic nuclei of mice subjected to experimental jet lag. *J. Neurosci.* 22, 7326-30.

Redlin U, Hattar S & Mrosovsky N. (2005). The circadian Clock mutant mouse: impaired masking response to light. *J. Comp. Physiol. A. Neuroethol. Sens. Neural. Behav. Physiol.* 191, 51-9.

(Suite page 15)

(Suite de la page 14)

- Reed HE, Cutler DJ, Brown TM, Brown J, Coen CW & Piggins HD. (2002). Effects of vasoactive intestinal polypeptide on neurones of the rat suprachiasmatic nuclei in vitro. *J. Neuroendocrinol.* 14, 639-46.
- Reppert SM & Weaver DR. (2002). Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 418, 935-41.
- Ripperger JA & Schibler U. (2006). Rhythmic CLOCK-BMAL1 binding to multiple E-box motifs drives circadian Dbp transcription and chromatin transitions. *Nat. Genet.* 38, 369-74.
- Roenneberg T & Mrosovsky M. (2003). The network of time: understanding the molecular circadian system. *Curr. Biol.* 13, 198-207.
- Sakakida Y, Miyamoto Y, Nagoshi E, Akashi M, Nakamura TJ, Mamino T, Kasahara M, Minami Y, Yoneda Y & Takumi T. (2005). Importin alpha/beta mediates nuclear transport of a mammalian circadian clock component, mCRY2, together with mPER2, through a bipartite nuclear localization signal. *J. Biol. Chem.* 280, 13272-8.
- Shearman LP, Zylka MJ, Weaver DR, Kolakowski LF Jr & Reppert SM. (1997). Two period homologs: circadian expression and photic regulation in the suprachiasmatic nuclei. *Neuron* 19, 1261-9.
- Shearman LP, Jin X, Lee C, Reppert SM & Weaver DR. (2000a). Targeted disruption of the mPer3 gene: subtle effects on circadian clock function. *Mol. Cell. Biol.* 20, 6269-75.
- Shearman LP, Sriram S, Weaver DR, Maywood ES, Chaves I, Zheng B, Kume K, Lee CC, van der Hoeg, Hastings MH & Reppert SM. (2000b). Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock. *Science* 288, 1013-9.
- Shibata S, Oomura Y, Kita H & Hattori K. (1982). Circadian rhythmic changes of neuronal activity in the suprachiasmatic nucleus of the rat hypothalamic slice. *Brain Res.* 247, 154-8.
- Shigeyoshi Y, Taguchi K, Yamamoto S, Takekida S, Yan L, Tei H, Moriya T, Shibata S, Loros JJ, Dunlap JC & Okamura H. (1997). Light-induced resetting of a mammalian circadian clock is associated with rapid induction of the mPer1 transcript. *Cell* 91, 1043-53.
- Silver R, Sookhoo AI, Lesauter J, Stevens P, Jansen HT & Lehman MN. (1999). Multiple regulatory elements result in regional specificity in circadian rhythms of neuropeptide expression in mouse SCN. *Neuroreport* 10, 3165-74.
- Spoelstra K, Oklejewicz M & Daan S. (2002). Restoration of self-sustained circadian rhythmicity by the mutant clock allele in mice in constant illumination. *J. Biol. Rhythms* 7, 520-5.
- Sun ZS, Albrecht U, Zhuchenko O, Bailey J, Eichele G & Lee CC. (1997). RIGUI, a putative mammalian ortholog of the *Drosophila* period gene. *Cell* 90, 1003-11.
- Swaab DF, Pool CW & Nijveldt F. (1975). Immunofluorescence of vasopressin and oxytocin in the rat hypothalamo-neurohypophyseal system. *J. Neural. Transm.* 36, 195-215.
- Takano A, Shimizu K, Kani S, Buijs RM, Okada M & Nagai K. (2000). Cloning and characterization of rat casein kinase 1epsilon. *FEBS Lett.* 477, 106-12.
- Takumi T, Taguchi K, Miyake S, Sakakida Y, Takashima N, Matsubara C, Maebayashi Y, Okumura K, Takekida S, Yamamoto S, Yagita K, Yan L, Young MW & Okamura H. (1998a). A light-independent oscillatory gene mPer3 in mouse SCN and OVLT. *EMBO J.* 17, 4753-9.
- Takumi T, Matsubara C, Shigeyoshi Y, Taguchi K, Yagita K, Maebayashi Y, Sakakida Y, Okumura K, Takashima N & Okamura H. (1998b). A new mammalian period gene predominantly expressed in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Cells* 3, 167-76.
- Tamaru T, Isojima Y, Yamada T, Okada M, Nagai K & Takamatsu K. (2000). Light and glutamate-induced degradation of the circadian oscillating protein BMAL1 during the mammalian clock resetting. *J. Neurosci.* 20, 7525-30.
- Tei H, Okamura H, Shigeyoshi Y, Fukuhara C, Ozawa R, Hirose M & Sakaki Y. (1997). Circadian oscillation of a mammalian homologue of the *Drosophila* period gene. *Nature* 389, 512-6.
- Tournier BB, Menet JS, Dardente H, Poirel VJ, Malan A, Masson-Pevet M, Pevet P & Vuillez P. (2003). Photoperiod differentially regulates clock genes' expression in the suprachiasmatic nucleus of Syrian hamster. *Neuroscience*. 2003;118(2):317-22.
- Ueda HR, Chen W, Adachi A, Wakamatsu H, Hayashi S, Takasugi T, Nagano M, Nakahama K, Suzuki Y, Sugano S, Iino M, Shigeyoshi Y & Hashimoto S. (2002). A transcription factor response element for gene expression during circadian night. *Nature* 418, 534-9.
- van den Pol AN & Tsujimoto KL. (1985). Neurotransmitters of the hypothalamic suprachiasmatic nucleus: immunocytochemical analysis of 25 neuronal antigens. *Neuroscience* 15, 1049-86.
- van der Horst G, Muijtjens M, Kobayashi K, Takano R, Kanno S, Takao M, de Wit J, Verkerk A, Eker AP, van Leenen D, Buijs R, Bootsma D, Hoeijmakers JH & Yasui A. (1999). Mammalian Cry1 and Cry2 are essential for maintenance of circadian rhythms. *Nature* 398, 627-30.
- Vandesande F, Dierickx K & DeMey J. (1975). Identification of the vasopressin-neurophysin producing neurons of the rat suprachiasmatic nuclei. *Cell Tissue Res.* 156, 377-80.
- Vielhaber E, Eide E, Rivers A, Gao ZH & Virshup DM. (2000). Nuclear entry of the circadian regulator mPER1 is controlled by mammalian casein kinase I epsilon. *Mol. Cell. Biol.* 20, 4888-99.

(Suite page 16)

(Suite de la page 15)

Vitaterna MH, King DP, Chang AM, Kornhauser JM, Lowrey PL, McDonald JD, Dove WF, Pinto LH, Turek FW & Takahashi JS. (1994). Mutagenesis and mapping of a mouse gene, Clock, essential for circadian behavior. *Science* 264, 719-25.

Wuarin J & Schibler U. (1990). Expression of the liver-enriched transcriptional activator protein DBP follows a stringent circadian rhythm. *Cell* 63, 1257-66.

Yamaguchi S, Mitsui S, Miyake S, Yan L, Onishi H, Yagita K, Suzuki M, Shibata S, Kobayashi M & Okamura H. (2000a). The 5' upstream region of mPer1 gene contains two promoters and is responsible for circadian oscillation. *Curr. Biol.* 10, 873-6.

Yamaguchi S, Mitsui S, Yan L, Yagita K, Miyake S & Okamura H. (2000b). Role of DBP in the circadian oscillatory mechanism. *Mol. Cell. Biol.* 20, 4773-81.

Yamaguchi S, Kobayashi M, Mitsui S, Ishida Y, van der Horst GT, Suzuki M, Shibata S & Okamura H. (2001). View of a mouse clock gene ticking. *Nature* 409, 684.

Yamaguchi S, Isejima H, Matsuo T, Okura R, Yagita K, Kobayashi M & Okamura H. (2003). Synchronization of cellular clocks in the suprachiasmatic nucleus. *Science* 302, 1408-12.

Yamamoto S, Shigeyoshi Y, Ishida Y, Fukuyama T, Yamaguchi S, Yagita K, Moriya T, Shibata S, Takashima N & Okamura H. (2001). Expression of the Per1 gene in the hamster: brain atlas and circadian characteristics in the suprachiasmatic nucleus. *J. Comp. Neurol.* 430, 518-32.

Yan L, Takekida S, Shigeyoshi Y & Okamura H. (1999). Per1 and Per2 gene expression in the rat suprachiasmatic nucleus: circadian profile and the compartment-specific response to light. *Neuroscience* 94, 141-150.

Yoo SH, Yamazaki S, Lowrey PL, Shimomura K, Ko CH, Buhr ED, Slepka SM, Hong HK, Oh WJ, Yoo OJ, Menaker M & Takahashi JS. (2004). PERIOD2::LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proc. Natl.*

Acad. Sci. U. S. A. 101, 5339-46.

Yu W, Nomura M & Ikeda M. (2002). Interactivating feedback loops within the mammalian clock: BMAL1 is negatively autoregulated and upregulated by CRY1, CRY2, and PER2. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 290, 933-41.

Zheng B, Larkin DW, Albrecht U, Sun ZS, Sage M, Eichele G, Lee CC & Bradley A. (1999). The mPer2 gene encodes a functional component of the mammalian circadian clock. *Nature* 400, 169-73.

Zheng B, Albrecht U, Kaasik K, Sage M, Lu W, Vaishnav S, Li Q, Sun ZS, Eichele G, Bradley A & Lee CC. (2001). Nonredundant roles of the mPer1 and mPer2 genes in the mammalian circadian clock. *Cell* 105, 683-94.

Zylka MJ, Shearman LP, Weaver DR & Reppert SM. (1998). Three period homologs in mammals: differential light responses in the suprachiasmatic circadian clock and oscillating transcripts outside of brain. *Neuron* 20, 1103-10.

Cronobiologia 2007
Noviembre 28-30
La Habana

CHRONOBIOFARMACOLOGY
SECTION OF THE CUBAN
SOCIETY OF PHARMACOLOGY

IX LATIN AMERICAN
SIMPOSIUM OF
CHRONOBIOLOGY

November 28-30, 2007
LATIN AMERICAN SCHOOL OF
MEDICINE
Havana, Cuba

<http://www.scf.sld.cu/>

Gordon Research Conferences

The Gordon Research Conferences provide an international forum for the presentation and discussion of frontier research in the biological, chemical, and physical sciences, and their related technologies.

Chronobiology : May 6-11, 2007 Aussois, France

Chair: **Till Roenneberg** Vice Chair: **Joseph S Takahashi**

<http://www.grc.org/programs/2007/chrono.htm>

Prix "Jeune Chercheur / Jeune Chercheuse"

La Société Francophone de Chronobiologie attribuera cette année un **Prix "Jeune Chercheur / Jeune Chercheuse" d'un montant de 1 500 €**. Ce Prix sera attribué à un chercheur ou une chercheuse **de moins de 35 ans** révolus, d'expression française. La sélection par une commission d'évaluation sera faite sur la base de travaux scientifiques de haut niveau dans le domaine des rythmes biologiques. Le ou la lauréat(e) s'engage à rédiger un article dans sa spécialité pour le journal RYTHMES. Le Prix 2007 sera décerné à l'occasion du 39^{ème} Congrès qui se déroulera à Paris en septembre prochain.

Chaque dossier de candidature devra être fourni en 6 exemplaires et comprendra :

- un *curriculum vitae* avec photo;
- une page résumant les travaux principaux;
- une description des résultats et perspectives en un maximum de 10 pages, références comprises;
- une liste des publications scientifiques;
- éventuellement, une lettre de présentation du Directeur du laboratoire.

Bourses de voyage

La Société Francophone de Chronobiologie attribuera cette année des bourses de voyage à **des jeunes chercheurs ou chercheuses francophones en séjour post-doctoral à l'étranger**, pour venir présenter en personne leurs travaux au congrès annuel de la SFC. Les bourses de voyage n'excéderont pas 1 000 €. Le choix sera fait par une commission d'évaluation sur la base de travaux scientifiques de haut niveau dans le domaine des rythmes biologiques.

Chaque dossier de candidature devra être fourni en 6 exemplaires et comprendra :

- un *curriculum vitae* avec photo;
- une page présentant les travaux principaux;
- un résumé de la présentation prévue;
- une liste des publications scientifiques;
- éventuellement, une lettre du Directeur du laboratoire d'accueil.



Dossiers de candidature

Les dossiers de candidature au Prix SFC ou à une bourse de voyage seront adressés à :



Etienne CHALLET, Secrétaire Général de la SFC
Département de Neurobiologie des Rythmes
CNRS UMR7168/LC2, Université Louis Pasteur
5 rue Blaise Pascal, 67084 STRASBOURG Cedex
Tel: 03.88.45.66.93 - Fax: 03.88.45.66.54
e-mail: challet@neurochem.u-strasbg.fr

au plus tard le 31 mai 2007

Merci à tous de diffuser largement ces informations aux personnes susceptibles de postuler afin de garantir le meilleur niveau possible des élus.

N. B. : la commission d'évaluation se réserve le droit de ne pas attribuer de prix et/ou de bourse de voyage si aucun dossier n'atteint le niveau escompté.



39^{ème} Congrès de la Société Francophone de Chronobiologie

PARIS
19 – 21 septembre 2007



**Date limite d'inscription et de
soumission des résumés: le 15 mai 2007**



Contact:

Fabienne AUJARD

Mécanismes Adaptatifs et Evolution
UMR CNRS / MNHN 7179 – Brunoy
fabienne.aujard@wanadoo.fr

Site internet:

www.sfc2007-paris.vjf.cnrs.fr

Comité Scientifique:

*Fabienne Aujard
Ouria Benyahya
Francis Lévi
Martine Perret
Paul Pévet
François Rouyer
Valérie Simonneaux
Yvan Touitou*

Lieu du congrès:

Grande Galerie de l'Evolution
Muséum National d'Histoire Naturelle

Jardin des Plantes
36 rue Geoffroy Saint Hilaire
75005 Paris

⇒ *Les détails concernant l'organisation du congrès, les informations pratiques, les formulaires d'inscription et de soumission des résumés de communication sont disponibles sur le site internet du congrès*

www.sfc2007-paris.vjf.cnrs.fr.

En espérant vous accueillir très nombreux à Paris !

PROGRAMME SCIENTIFIQUE PREVISIONNEL

Invitée d'honneur, Conférence plénière

Anna Wirz-Justice, Bâle, Suisse

Les mécanismes moléculaires des horloges : fonctionnement et régulations

Hugues Dardente, Aberdeen, UK; Martha Merrow, Groningen, Pays-Bas

Les horloges biologiques: rythmes endogènes, photoréception et synchronisation

Elizabeth Maywood, Cambridge, UK; François Rouyer, Gif sur Yvette, France

Rythmes en médecine clinique et expérimentale

Frédéric Gachon, Montpellier, France; Albert Goldbeter, Bruxelles, Belgique
Francis Lévi, Villejuif, France

Photopériodisme et mélatonine

David Hazlerigg, Aberdeen, UK; Patrick Vuillez, Strasbourg, France

Valeur adaptative des rythmes et écologie

Pierre-Yves Henry, Brunoy, France; Sophie Lumineau, Rennes, France

Rythmes, sommeil et vie sociétale

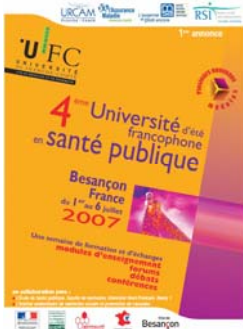
Diane Boivin, Montréal, Canada; Yvan Touitou, Paris, France

Rythmes, vieillissement et pathologies

Thomas Bourgeron, Paris, France; Florence Cayetanot, Marseille, France

Rythmes et valorisations industrielles

Béatrice Guardiola-Lemaître, Neuilly, France; Sébastien Moussay, Caen, France



Université d'été francophone en santé publique.

Module « RYTHMES BIOLOGIQUES : Base de notre vie, base de notre santé de l'enfance à la vieillesse ! »

Inscription

Le nombre de participants par module est limité, suivant les thèmes, de 20 à 25 personnes. Les demandes d'inscription sont traitées par ordre d'arrivée mais aussi à partir des éléments contenus dans la lettre de motivation et le dossier du participant.

La date limite d'inscription est fixée au 15 mai 2007.

Tarifs

Jusqu'au 31 mars 2007, 500 euros à titre individuel (après cette date 600 euros) et 650 euros pour les personnes qui s'inscrivent dans le cadre de leur institution (800 euros après cette date).

Pour les personnes venant des pays du Sud (en dehors de l'Union Européenne et l'Amérique du Nord) et de Franche-Comté, des possibilités de bourses existent. Vous pouvez télécharger les dossiers de demande sur le site Internet de l'Université d'été.

La date limite de retour des dossiers de bourse est le 15 mars 2007.

Demande de renseignements et inscription

- Site Internet : www.urcam.org/univete/index.htm
- Contact : Solène Boichat, Université d'été francophone en santé publique, Faculté de médecine et de pharmacie, Place Saint-Jacques, 25030 Besançon cedex.
- Tél. 03 81 66 55 75 - Fax 03 81 66 58 69 - Courriel : sboichat@univ-fcomte.fr

Organismes partenaires ou associés à l'Université d'été

Institutions ou associations nationales, régionales ou locales

- Caisses d'Assurance maladie et leurs réseaux
- Ministère de la Santé et des Solidarités (Direction générale de la santé)
- Direction régionale des affaires sanitaires et sociales (Drass) et Agence régionale de l'hospitalisation (ARH) de Franche-Comté
- Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES)
- Institut national du cancer (INCa)
- Fédération nationale de la Mutualité Française
- Ecole nationale de la santé publique (ENSP)
- Société française de santé publique

- Institut Renaudot
- Centre technique d'appui et de formation des Centres d'examen de santé (CETAF)
- Conseil régional de Franche-Comté
- Institut régional du vieillissement (IRV)
- Ville de Besançon

Réseaux francophones ou organismes de pays francophones

- Institut national de santé publique du Québec
- Réseau francophone en santé "Vers l'unité pour la santé"

- Réseau francophone international de promotion de la santé (ReFIPS)
- Réseau francophone de promotion de la sécurité et de prévention des traumatismes
- Éduca-Santé (Belgique)

Universités

- École de santé publique, faculté de médecine, université Henri Poincaré, Nancy 1
- Institut universitaire de médecine sociale et préventive de Lausanne

Documentation

Elle est organisée avec le concours de la bibliothèque universitaire, de l'ORS, du CRES de Franche-Comté, du CODES du Doubs ainsi que de l'ENSP et de l'INPES.

Présentation

De l'enfance à la vieillesse, le non-respect des rythmes biologiques peut entraîner des dysfonctionnements préjudiciables à la santé mentale et physique des individus et, plus globalement, à leur qualité de vie : troubles du sommeil et alimentaires, addiction aux psychotropes, hypertension, agressivité et troubles relationnels et du comportement, désinvestissement et échec scolaires, absentéisme et problèmes professionnels, accidents...

Une meilleure connaissance et prise en compte des rythmes biologiques pourraient contribuer à les prévenir.

Quels sont les différents rythmes biologiques ? Comment se mettent-ils en place et s'organisent-ils ? Comment les respecter au quotidien et dans le cadre d'une pratique professionnelle ?

Approche et organisation

Connaître et mieux comprendre l'organisation des différents rythmes biologiques de l'être humain, appréhender l'impact de leur respect ou non prise en compte pour la santé mentale et physique de l'individu, et plus globalement, pour le bon fonc-

tionnement de la société... sont certains des objectifs de ce module.

Les interventions théoriques alterneront avec la présentation d'expériences concrètes et des mises en situation de tests. L'expérience de professionnels oeuvrant dans différents domaines (éducatif, scolaire, médical), la présentation de résultats d'études ou de recherches-actions, et un travail en atelier sur des projets spécifiques devraient permettre l'application de recommandations au quotidien.

Public (20 à 25 participants)

Ce module est ouvert à tout professionnel oeu-



vant dans les champs de la santé publique, du médico-social, du socio-éducatif, de l'éducation et de l'enfance... et désireux de promouvoir les rythmes biologiques. Responsables pédagogiques

Christine Casagrande, Chef de Projet Prévention, Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie de Franche-Comté.

Pr Bernard Millet, Professeur Honoraire de l'Université de Franche-Comté, ex-président de la Société Française de Chronobiologie (SFC).

Avec le concours du **Dr Hubert Bourdin** (exploration sommeil et vigilance) et du service de psychiatrie adulte (CHU de Besançon).

En collaboration avec le **Dr Françoise Delormas** et le **Dr Jean-Louis VALATX**, l'association nationale de Promotion des Connaissances sur le sommeil (**PROSOM**)

Contenu

(sous réserve de modifications)

Qu'est-ce que la chronobiologie ? Quels champs d'application ?

Approche physiologique, psychologique et évolution des rythmes biologiques de l'enfance à la vieillesse :

◆ Émergence et évolution des rythmes biologiques de la naissance à l'adolescence : trouver son rythme !

Le sommeil, une activité qui n'est pas de tout repos (physiologie)

Évolution des rythmes veille/sommeil (et lien avec rythmes alimentaires)

Sommeil et (dé)séquilibré(s) tout au long de l'enfance.

◆ Les rythmes biologiques de l'enfant en collectivité : comment les prendre en compte !

Rythmicités de l'enfant et synchroniseurs... tout au long de la petite enfance.

Les rythmes scolaires : approche chronopsychologique et aménagement des rythmes scolaires de l'enfant.

◆ Les rythmes veille-sommeil de l'adulte : à respecter !

Mieux connaître son sommeil.

Les troubles des rythmes veille-sommeil

Comment retrouver et conserver un sommeil de qualité ?

◆ Les rythmes alimentaires de l'enfance à la vieillesse : Caractéristiques et évolution.

Prévention des troubles et pathologies alimentaires

◆ Les rythmes biologiques de la personne âgée :

Viellissement hormonal et désynchronisation

Rythmes en collectivité

Rythmes professionnels et santé : impact et conséquences des rythmes imposés dans le domaine professionnel.

Méthodologie de l'éducation pour la santé dans le domaine des rythmes biologiques.

Rythmes biologiques et pratique médicale (application de la chronothérapie).

Pour la quatrième année consécutive, la Faculté de médecine et de pharmacie de Besançon et l'Union régionale des caisses d'assurance maladie (Urcam) de Franche-Comté organisent, avec leurs partenaires, une Université d'été francophone en santé publique à Besançon du 1^{er} au 6 juillet 2007. Quatre nouveaux modules sont proposés cette année : "politiques de santé : du national au local... ou inversement ?", "coopération Nord/Sud en santé publique : approche socio-politique, stratégique et organisationnelle", "pratiques communautaires en santé" et "activité physique et promotion de la santé".

■ Une formation ouverte à toutes les personnes concernées par les questions actuelles de santé publique

La santé fait l'objet d'enjeux majeurs : scientifiques, économiques, éthiques... Son coût, sa place, ses représentations, ses modes d'organisation... sont au cœur de débats publics de plus en plus larges. Élus, professionnels, citoyens, tous sont concernés.

■ Une formation basée sur la diversité des savoirs et des expériences de chacun

L'Université d'été vise à faire le lien entre action et recherche et à répondre à des problématiques concrètes, en favorisant une réflexion et des échanges autour d'expériences originales. La promotion de la santé en constitue le fil conducteur.

■ Public

Les 12 modules proposés sont destinés prioritairement à des professionnels en activité ainsi qu'à des élus ou usagers œuvrant au sein d'institutions ou d'associations des champs sanitaires, sociaux ou éducatifs.

■ Intervenants

Universitaires, chercheurs ou professionnels, ils sont tous impliqués à différents niveaux dans une démarche de réflexion et d'action au sein du système de santé. La plupart des modules font appel à des intervenants provenant de différents pays francophones.

■ Déroulement

Durant la semaine, chaque participant suit le module qu'il a choisi parmi les douze proposés. Les enseignements comportent 8 demi-journées de formation (du lundi matin au vendredi matin). Une pédagogie active est proposée avec une vingtaine de participants par module. En ouverture, une conférence introductive, suivie d'une table ronde, se tient le dimanche en fin d'après-midi.

Pour tout renseignement sur le module :

Christine CASAGRANDE

Tél. 03.81.40.12.65

Courriel : ccasagrande@urcam.org



worldsleep07
5th World Sleep Congress
of the WFSRSMS
Cairns Australia
2-6 September 2007

<http://www.worldsleep07.com/>



IBRO WORLD CONGRESS OF NEUROSCIENCE
MELBOURNE AUSTRALIA JULY 12-17 2007

<http://www.ibro2007.org/>

Call for abstracts deadline 31 January 2007

21 September 2006: Online abstract submission is now available <http://www.ibro2007.org/abstracts.html>

23 July 2006: Online registration is now available . <http://www.ibro2007.org/registration.html>

Satellite Meeting Adelaide 7-10 July:



From molecular clocks to human health

Paul Pevet, University of Strasbourg; David Kennaway, University of Adelaide

<http://www.molecularclocks-adelaide.org/>

pevet@neurochem.u-strasbg.fr
david.kennaway@adelaide.edu.au

Société des Neurosciences

8^e Colloque - Montpellier, 22 - 25 mai 2007

Date limite des inscriptions précoces et soumissions de résumé : 9 février 2007, inclus.

Date limite des inscriptions en ligne : 9 mai 2007, inclus.

Inscriptions sur place : du 22 au 25 mai 2007.

Secrétariat scientifique

Société des Neurosciences

Université Victor Segalen Bordeaux 2 Case 67
146, rue Léo-Saignat
33076 Bordeaux Cedex - France
Fax : +33 (0)5 57 57 37 50

Secrétariat d'organisation

Atout Organisation Science

8^e Colloque de la Société des Neurosciences
Village d'entreprises Saint-Henri
Rue Anne Gacon - Bât 24
13016 Marseille - France
Fax: +33 (0)4 96 15 12 51

<https://www.neurosciences.asso.fr/Activites/colloques/SN07/index.html>



Meetings & Courses Program

72nd CSHL Symposium: Clocks and Rhythms,
(Mai 30- Juin 4 2007, Cold Spring Harbor, USA)

<http://meetings.cshl.edu/meetings/symp07.shtml>

Cold Spring Harbor Laboratory
Meetings & Courses Program
PO Box 100, 1 Bungtown Road
Cold Spring Harbor, NY 11724-2213
Phone (516) 367-8346
Fax: (516) 367-8845

SLEEP2007 minneapolis

www.apss.org

21st

annual MEETING
of the Associated Professional
Sleep Societies, LLC
June 9th - 14th
2007

CALL FOR LATE BREAKING ABSTRACTS

For the second time in its 21-year history, the Associated Professional Sleep Societies, LLC (APSS) will be accepting Late Breaking Abstract submissions for SLEEP 2007. Abstracts may be submitted from **Friday, March 2 until Monday, April 2, 2007.**

<http://www.apss.org/index.aspx>

Minneapolis, Minnesota is the location of the 21st Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies (APSS). The SLEEP 2007 Meeting will be held at the **Minneapolis Convention Center** from June 9th to the 14th and we are looking forward to another successful meeting.



Société de Neuroendocrinologie

34^{ème} Colloque

25-27 septembre 2007

Tours

Salle des Fêtes de l'Hôtel de Ville



Formulaire d'inscription en format word, à télécharger sur le site, à compléter et à renvoyer **avant le 15 avril 2007** accompagné du règlement par courrier postal, fax ou e-mail à :

Marie-Françoise Pinault,
UMR Physiologie de la Reproduction et
des Comportements
INRA/CNRS


Université Tours/Haras Nationaux
37380 Nouzilly, France
Fax : (33) 2 47 42 77 43

E-mail : SNE2007@tours.inra.fr

<http://wcentre.tours.inra.fr/societeneuroendocrino/colloques/Tours/Tours2007>

Chronobiologistes...

encore un effort pour vos contributions à Rythmes.

Vous devez participer à la vie de la Société Francophone de Chronobiologie en envoyant vos contributions à Fabienne Aujard, rédactrice en chef de 

Seules sont acceptées les contributions sous forme informatique, textes et figures, noir et blanc et couleurs. Cela assure la qualité de ce qui est produit, d'autant plus appréciable si vous optez pour la lecture électronique, qui, elle, est en couleurs !

Vous devez envoyer vos contributions en document attaché. Les fichiers seront préférentiellement sauvegardés au format *.doc, *.rtf, ou *.txt après avoir été produits par un traitement de texte standard. Pour tout autre format que ces formats répandus, nous consulter.

Il est impératif de nous faire parvenir un fichier texte sans retours à la ligne multiples, tout en conservant l'accentuation. De même, ne mettez pas de lignes blanches pour marquer les paragraphes ni mises en page complexes, que nous devons de toutes façons changer pour rester dans le style du journal.

Les images pourront être en tiff, bmp, gif, jpeg, jpg ou png. Rythmes est mis en page sur un PC, donc les formats PC sont préférés, car cela évite des manipulations.

Enfin, vous enverrez vos contributions par courrier électronique à fabienne.aujard@wanadoo.fr avec copie à jean-francois.vibert@upmc.fr et beau@vjf.inserm.fr.

Fabienne Aujard
Jacques Beau
Jean-François Vibert

Société Francophone de Chronobiologie

Président	Paul Pévet pevet@neurochem.u-strasbg.fr
Vice président	Bruno Claustrat bruno.claustrat@chu-lyon.fr
Secrétaire général	Etienne Challet challet@neurochem.u-strasbg.fr
Secrétaire adjointe	Sophie Lumineau Sophie.Lumineau@univ-rennes1.fr
Trésorière	Fabienne Aujard fabienne.aujard@wanadoo.fr
Trésorière adjointe	Berthe Vivien-Roels Berthe.vivien@free.fr

Les articles publiés dans ce bulletin reflètent l'opinion de leurs auteurs, et en aucun cas celle de la Société Francophone de Chronobiologie.

Ont contribué à ce numéro

Fabienne Aujard

Jacques Beau

Etienne Challet

Sophie Lumineau

Paul Pévet

Benjamin Tournier

Jean-François Vibert

Rythmes est édité par la Société Francophone de Chronobiologie, Siège Social : Faculté des Sciences et Techniques. Laboratoire de Biologie Animale et Appliquée, 23 rue du Dr Paul Michelon, 42023 Saint-Étienne Cedex 2. Directeur de la publication : Paul Pévet. Rédactrice en chef : Fabienne Aujard. Comité de rédaction : Fabienne Aujard, Jacques Beau, Jean-François Vibert. Réalisation : Jacques Beau et Jean-François Vibert. Impression : Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris.

Site Web : <http://www.sf-chronobiologie.org> Numéro ISSN 0154-0238.