

deuxième lieu il sera important de comprendre comment des signaux aussi différents que la lumière et des molécules circulantes peuvent activer un même mécanisme moléculaire d'horloge circadienne. On connaît déjà de telles situations comme, par exemple, la voie de signalisation des facteurs de transcription NF- $\kappa$ B qui peut être activée par des agents aussi variés que les cytokines, les lipopolysaccharides et les rayons ultraviolets. L'existence d'un système *in vitro* facile à manipuler sera très certainement un outil de choix pour répondre à ces questions et continuer le démontage des horloges circadiennes biologiques.

F.D.  
V.L.

1. Couderc JL. Mécanismes moléculaires du fonctionnement et de la remise à l'heure de l'horloge biologique. *Med Sci* 1996; 12: 798-801.
2. Albrecht U, Sun ZS, Eichele G, Lee CC. A differential response of two putative mammalian circadian regulators, *mper1* and *mper2*, to light. *Cell* 1997; 91: 1056-64.
3. Shearman LP, Zylka MJ, Weaver DR, Kolakowski Jr LF, Reppert SM. Two period homologs: circadian expression and photic regulation in the suprachiasmatic nuclei. *Neuron* 1997; 19: 1261-9.
4. Zylka MJ, Shearman LP, Weaver DR, Reppert SM. Three period homologs in mammals: differential light responses in the suprachiasmatic circadian clock and oscillating transcripts outside of brain. *Neuron* 1998; 20: 1103-10.
5. King DP, Zhao Y, Sangoram AM, et al. Positional cloning of the mouse circadian *Clock* gene. *Cell* 1997; 89: 641-53.
6. Darlington TK, Wager-Smith K, Ceriani MF, Staknis D, Gekakis N, Steeves TDL, Weitz CJ, Takahashi J, Kay SA. Closing the circadian loop: CLOCK-induced transcription of its own inhibitors *per* and *tim*. *Science* 1998; 280: 1599-603.
7. Gekakis N, Staknis D, Nguyen HB, Davis FC,

- Wilsbacher LD, King DP, Takahashi JS, Weitz CJ. Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism. *Science* 1998; 280: 1564-9.
8. Hao H, Allen DL, Hardin PE. A circadian enhancer mediates PER-dependent mRNA cycling in *Drosophila melanogaster*. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 3687-93.
  9. Rutila JE, Suri V, Le M, So WV, Robash M, Hall JC. CYCLE is a second bHLH-PAS clock protein essential for circadian rhythmicity and transcription of *Drosophila period* and *timeless*. *Cell* 1998; 93: 805-14.
  10. Balsalobre A, Damiola F, Schibler U. A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells. *Cell* 1998; 93: 929-37.
  11. Rouyer F. Chez la drosophile, les horloges circadiennes ont leurs propres yeux. *Med Sci* 1998; 14: 448-50.
  12. Morris ME, Viswanathan N, Kuhlman S, David FC, Weitz CJ. A screen for genes in the suprachiasmatic nucleus by light. *Science* 1998; 279: 1544-7.
  13. Shigeyoshi Y, Taguchi K, Yamamoto S, et al. Light-induced resetting of a mammalian circadian clock is associated with rapid induction of the *mPer1* transcript. *Cell* 1997; 91: 1043-53.

## ■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Le gène circadien *double time* code pour une kinase.** Les gènes *period* (*per*) et *timeless* (*tim*) sont des composants majeurs de l'horloge biologique de la drosophile et leur expression circadienne est le résultat d'une boucle d'autorégulation négative par un hétérodimère constitué des protéines PER et TIM elles-mêmes. Bien que l'on sache depuis un certain temps que les protéines PER et TIM sont phosphorylées au cours du rythme circadien, l'importance fonctionnelle de cette phosphorylation et l'existence des kinases correspondantes sont restées hypothétiques. L'identification et le clonage d'un nouveau gène circadien chez la drosophile appelé *double-time*, par l'équipe de M. Young (New York, NY) aux USA vient d'apporter la première confirma-

tion à ces hypothèses [1, 2]. En effet *double-time* code pour une protéine kinase ayant une forte homologie avec la caséine kinase I $\epsilon$  humaine. Le gène *double-time* est exprimé dans les mêmes cellules que *per* et *tim* mais son expression n'oscille pas. Les auteurs démontrent que la protéine DOUBLE-TIME interagit *in vitro* et *in vivo* avec PER dont la région amino-terminale possède de nombreux sites consensus de phosphorylation par la caséine kinase I. Les drosophiles mutantes pour le gène *double-time* présentent, soit une altération de la période du rythme circadien, soit une létalité au stade nymphal avec accumulation constitutive de la forme hypophosphorylée de PER. Ce gène joue donc un rôle essentiel dans le développement et le contrôle du rythme circa-

dien. Selon les auteurs, le rôle de DOUBLE-TIME serait de phosphoryler les monomères PER dans le cytoplasme et de contribuer ainsi à leur dégradation, avec pour résultat la formation retardée des hétérodimères PER-TIM. Ce modèle permet d'expliquer comment les phases d'accumulation des ARN *per* et *tim*, d'une part, et des protéines correspondantes, d'autre part, sont décalées. En effet, pour que l'horloge circadienne fonctionne, il est important que *per* et *tim* atteignent un niveau suffisant d'expression avant qu'ils ne soient réprimés par leurs propres produits.

[1. Price JL, et al. *Cell* 1998; 94: 83-95.]

[2. Kloss B, et al. *Cell* 1998; 94: 97-107.]



**L'Institut pour la Recherche sur la Moelle Épinière (IRME)**

organise à Deauville, les 14-15-16 octobre 1998, son 4<sup>e</sup> Symposium International sur les

**Lésions traumatiques de la moelle épinière**

5 thèmes seront abordés :

- Neuroprotection • Modèles animaux • Activité de la moelle sous-lésionnelle • Imagerie des lésions traumatiques de la moelle épinière • Régénération

Une exposition permanente de posters se tiendra pendant ces journées.

**Comité Scientifique**

Président : Pr Michel Hurth

Renseignements : IRME - 45, rue Vineuse 75116 PARIS - Tél. : 01 44 05 15 43 - Fax 01 44 05 15 22 - E-mail irme @ wanadoo.fr

**Comité d'Organisation**

Président : Pr Alain Privat