

Proposition de Stage M2 S4 NEUROSCIENCES **Année Universitaire 2010-2011**

1. Equipe d'Accueil de Master (EAM) :

Intitulé et numéro de l'Unité : CNRS UPR3294 (Neurobiologie et Développement)

Nom du Responsable de l'Unité : Philippe Vernier

Nom du Responsable de l'Équipe : François Rouyer

Intitulé de l'équipe d'accueil : Génétique Moléculaire des Rythmes Circadiens

Adresse : Institut de Neurobiologie Alfred Fessard, CNRS UPR 3294

1 Av. de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex

tel: 01 69 82 34 36 Email: rouyer@inaf.cnrs-gif.fr

web: http://www.inaf.cnrs-gif.fr/ned/equipe03/accueil_03.html

Nom du responsable de l'encadrement : Brigitte Grima

Tél : 01 69 82 41 99 E-mail : grima@inaf.cnrs-gif.fr

2. Titre du sujet :

Contrôle des oscillations de la protéine Timeless dans l'horloge circadienne de la drosophile

3. Description du sujet :

L'horloge circadienne de la Drosophile qui contrôle les rythmes activité-repos est basée sur une boucle de rétro-action transcriptionnelle, dans laquelle Les protéines Period (Per) et Timeless (Tim) répriment l'expression de leur propre gène en inhibant l'activité des facteurs de transcription Clock et Cycle. Le contrôle des oscillations des protéines Per et Tim repose en grande partie sur des mécanismes post-traductionnels. Il implique des voies lumière-indépendantes (circadiennes) et lumière-dépendantes, qui font intervenir l'ubiquitination de ces protéines et leur dégradation par le protéasome. L'ubiquitine ligase E3 à boîte F Jetlag est requise pour la dégradation induite par la lumière de Tim, par laquelle l'oscillateur moléculaire est remis à l'heure. Une autre ubiquitine ligase E3 à boîte F, Slmb, est requise pour la dégradation circadienne de Per. Bien que Jetlag et Slmb appartiennent à des complexes d'ubiquitination basés sur la protéine Cullin-1, nous avons observé que les mutants Cullin-3 montrent de fortes altérations des rythmes circadiens en l'absence de lumière. La dérégulation de Cullin-3 induit une abolition des oscillations de Tim dans ces conditions. Notre hypothèse de travail est que les complexes Cullin-1 et Cullin-3 se partagent le contrôle des oscillations de Per et Tim. Le projet vise à caractériser l'ubiquitine ligase qui interagit avec Cullin-3 pour contrôler la stabilité de Tim et à déterminer comment les complexes Cullin-1 et Cullin-3 régulent la stabilité de Per et Tim pour définir la période circadienne des oscillations.

Publications récentes:

Dognon, A., Grima, B., Lamouroux, A., Chélot, E., and Rouyer, F. (submitted). A CULLIN-3 ubiquitination complex controls TIMELESS degradation in the Drosophila circadian clock.

Richier, B., Michard-Vanhée, C., Lamouroux, A., Papin, C., and Rouyer, F. (2008). The Clockwork Orange Drosophila Protein Functions as Both an Activator and a Repressor of Clock Gene Expression. *J Biol Rhythms* 23, 103-116.

Grima, B., Lamouroux, A., Chélot, E., Papin, C., Limbourg-Bouchon, B., and Rouyer, F. (2002). The F-box protein SLIMB controls the levels of clock proteins PERIOD and TIMELESS. *Nature* 429, 178-182.