

## La mélatonine dans le système circadien

par Mireille Masson-Pévet

Département de Neurobiologie des Rythmes, Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, UMR 7168/LC2 CNRS – Université Louis Pasteur, 5, rue Blaise Pascal, 67084 Strasbourg, France.  
E-mail : mpevet@neurochem.u-strasbg.fr

Reçu le 13 mars 2007

### RÉSUMÉ

Chez les Mammifères l'horloge biologique circadienne principale est localisée dans les noyaux supra-chiasmatiques de l'hypothalamus. Cette horloge, dont la période est légèrement différente de 24 heures, est synchronisée avec le temps astronomique, essentiellement par le cycle jour/nuit. Pour cette remise à l'heure, les différents synchroniseurs agissent sur la boucle moléculaire principale à la base des oscillations circadiennes et plus particulièrement sur les gènes *Per1* et *Per2*. Une fois construites et synchronisées, les oscillations circadiennes sont distribuées à tout l'organisme par des signaux efférents de l'horloge, et l'interaction complexe entre les signaux nerveux, endocrines et/ou comportementaux permet l'organisation temporelle des fonctions. La mélatonine est un important signal hormonal efférent de l'horloge qui définit la « nuit bio-

logique ». Elle est capable d'imposer un rythme circadien aux structures qui expriment des récepteurs de la mélatonine, et joue un rôle majeur dans l'homéostasie temporelle. La présence de récepteurs de la mélatonine dans les noyaux supra-chiasmatiques indique que l'hormone rétro-agit sur l'horloge elle-même et donc, que la mélatonine exogène a la capacité d'agir sur le système circadien, ce qui a été démontré expérimentalement (effet chronobiotique). La mélatonine peut donc agir comme un synchroniseur de l'horloge. Par contre, et de façon surprenante car contraire à celui des autres synchroniseurs, cet effet chronobiotique de la mélatonine ne passe pas par une action directe sur les gènes *Per1* et/ou *Per2*, mais sur *Rev-erb  $\alpha$* , un gène impliqué dans la boucle modulatrice de la machinerie moléculaire de l'horloge.

### SUMMARY Melatonin in the circadian system

In Mammals, the master circadian clock is located in the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus. This clock is synchronized with the astronomical time, essentially by the light/dark cycle. The different *zeitgebers* studied act on the *Per1* and/or *Per2* genes from the main molecular loop which initiates the circadian oscillations. Once synchronized with the environment, circadian oscillations are distributed through the organism by efferent signals, and the complex interaction of neural, hormonal and behavioural outputs from the circadian clock drive circadian expression of events, either directly or through coordination of the timing of peripheral oscillators. Melatonin, one of the endocrine output signals of the clock, provides the organism with circadian information, and can be considered as an endogenous syn-

chronizer. Melatonin receptors are present in the suprachiasmatic nuclei which allows the hormone to feed back on the clock. To day, the physiological role of this peculiar feed-back has not yet been established. However, the presence of these receptors indicates that through an action on the circadian clock, exogenous melatonin can affect all levels of the circadian network and its capacity to entrain circadian rhythms to 24 h has been demonstrated. Melatonin is thus a *zeitgeber*. However, surprisingly, and different from the action mechanism of other *zeitgebers* on the clock, the chronobiotic effect of melatonin does not implicate *Per1* and/or *Per2*. Rather, *Rev-erb  $\alpha$*  could be the link between the physiological action of melatonin and the core of the molecular circadian clock.

### INTRODUCTION

La rythmicité, qu'elle soit circadienne ou saisonnière, est inhérente à la vie. Ces rythmes reflètent la nécessité pour les processus biologiques de se produire de manière

optimale à un moment précis du jour ou de l'année en anticipant les changements de l'environnement. Le cycle activité-repos, les cycles métaboliques ou endocriniens, l'involution et la reprise de l'activité sexuelle au cours de l'année, sont des exemples de ces processus physiolo-

giques d'adaptation d'un organisme à son milieu et sont indispensables à son intégrité fonctionnelle. Chez l'Homme par exemple, un grand nombre d'individus présentent des dysfonctionnements causés par – ou associés à – une déstructuration des rythmes biologiques, et ce nombre augmente régulièrement du fait des conditions de vie du monde moderne (travail de nuit, travail posté, voyages transméridiens) et du vieillissement général de la population. La désynchronisation entre le rythme interne et l'environnement favorise à long terme l'installation de pathologies telles que perturbations du sommeil, ulcères, obésité, affections cardio-vasculaires ou cancers. Parallèlement, chez les personnes âgées et dans certaines pathologies (cancer, obésité, dépression saisonnière ou autres troubles psychiatriques...), une déstructuration des rythmes est observée.

Les mécanismes fonctionnels utilisés dans le contrôle des rythmes biologiques sont loin d'être totalement identifiés. Aujourd'hui, nous savons qu'ils sont organisés autour de 3 éléments clés : *i*) des mécanismes spécifiques de photoréception dans la rétine qui perçoit et transmet les informations lumineuses (Sekaran *et al.*, 2005), *ii*) une horloge circadienne endogène centrale localisée dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus (NSC) (Ralph *et al.*, 1990), qui génère des rythmes d'approximativement 24 heures et est entraînée à exactement 24 heures par divers synchroniseurs et en particulier par le cycle jour/nuit, et *iii*) des effecteurs de l'horloge qui transforment le signal en une réponse endocrine ou neu-

roendocrine rythmique (Kalsbeek & Buijs, 2002). Ces effecteurs rythmiques vont eux-mêmes entraîner d'autres oscillateurs internes, dont la rythmicité endogène est moins robuste que celle des NSC. La mélatonine, sécrétée par la glande pinéale, est l'un de ces effecteurs. Le présent article va s'intéresser au rôle de cette hormone dans le système circadien.

## LE SYSTÈME CIRCADIEN ET LES HORLOGES ENDOGÈNES

Les horloges endogènes, dont la période est génétiquement déterminée, sont le siège de manifestations fonctionnelles circadiennes (environ 24 heures) qui persistent en situation d'isolement, ce qui prouve leur nature endogène.

La rythmicité repose sur la présence d'oscillateurs moléculaires porteurs de l'information temporelle (Klisch *et al.*, 2006). Le mécanisme moléculaire à la base des oscillations est une boucle d'autorégulation négative très conservée, dans laquelle des protéines inhibent leur propre expression. Ainsi, les produits des « gènes horloge » période (*Per*) et cryptochrome (*Cry*) forment des dimères capables d'inhiber leur propre activation transcriptionnelle par le complexe Clock/Bmal1. Les oscillations des facteurs de transcription *Per*, *Cry* et *Bmal1* qui en résultent, et qui ont une période proche de 24 h, constituent un code temporel transmis à l'ensemble de la

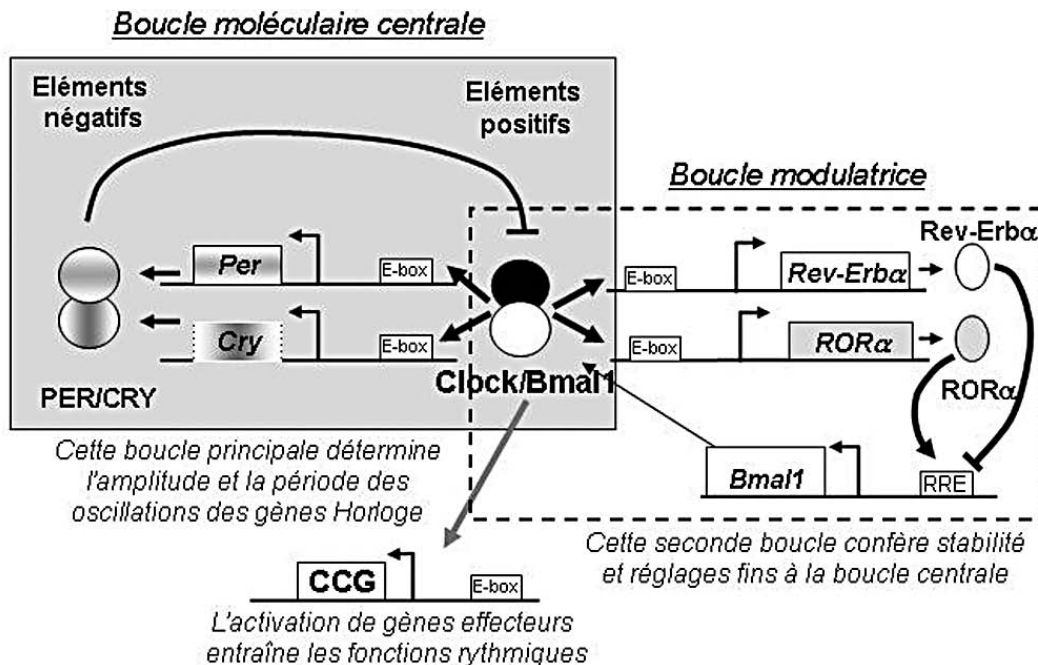


FIG. 1. – L'horloge moléculaire circadienne des NSC de Mammifères (modifié d'après Emery & Reppert, 2004). Elle comprend une boucle centrale et une boucle modulatrice. Le dimère Clock/Bmal1 se fixe sur les "E-boxes" et active la transcription des gènes *Per* et *Cry* dont les protéines inhibent leur propre activation en inhibant Clock/Bmal1. Les protéines PER sont dégradées par phosphorylation, puis le cycle activation/inhibition recommence. Le dimère Clock/Bmal1 active aussi la transcription de *Rev-Erb α* and *Ror β* qui, respectivement, inhibent et activent la transcription de *Bmal1* en se fixant sur la séquence RRE (Rev-Erb/Ror Element). La transcription de gènes effecteurs (gènes de sorties de l'horloge ou Clock Controlled Genes) est sous la dépendance directe du dimère Clock/Bmal1, mais est aussi contrôlée par *Rev-Erb α* ou *Ror β*.

cellule à travers des régulations géniques (pour revue : Reppert & Weaver, 2002 ; Okamura 2003 ; Gachon *et al.*, 2004). Ainsi, ces facteurs de transcription « horloge » sont capables d'activer des « gènes effecteurs » ou “*clock controlled genes* (ccg)” à des moments précis du cycle, entraînant par là-même, les fonctions cellulaires rythmiques (Fig. 1).

Chez les Mammifères, l'ensemble des fonctions rythmiques est hiérarchisé et soumis à une horloge centrale localisée dans les NSC de l'hypothalamus (pour revue : Hirota & Fukada, 2004). Bien que l'horloge centrale soit autonome, ses oscillations sont continuellement asservies à divers synchroniseurs externes (Challet & Pévet 2003), et en particulier au cycle d'alternance jour/nuit de 24 h, grâce aux afférences rétinienes qui arrivent par le tractus rétinohypothalamique aux NSC, transmettant l'information lumineuse donneuse de temps (Fig. 2). La lumière est le synchroniseur le plus puissant de l'horloge qui est ainsi en phase avec le monde extérieur. Pour remettre l'horloge biologique des NSC à l'heure, la lumière agit sur les boucles moléculaires à la base des oscillations, et plus particulièrement active la transcrip-

tion des gènes *Per1* et *Per2*. D'autres facteurs peuvent synchroniser l'horloge, comme la restriction alimentaire, l'activité locomotrice ou encore des drogues, dites chronobiotiques (revue dans Challet & Pévet, 2003 ; Challet *et al.*, 2003). Pour agir, ces facteurs, regroupés sous le terme de facteurs « non photiques », activent aussi les gènes *Per1* et *Per2*. Ces deux gènes semblent donc être la cible des différents facteurs, photiques ou non, et jouer un rôle fondamental dans les mécanismes de synchronisation de l'horloge avec l'environnement. Néanmoins, les événements intervenant entre l'effet des synchroniseurs sur l'expression de ces gènes et les modifications de phase des rythmes demeurent encore mal compris.

Les NSC, une petite structure paire au-dessus du chiasma optique (d'où leur nom) contiennent des neurones qui expriment différents neurotransmetteurs : vasopressine, VIP (peptide intestinal vasoactif), GRP (peptide libérant la gastrine), ou encore la somatostatine (Moore *et al.*, 2002). Chaque neurone semble constituer une unité rythmique indépendante puisque l'activité électrique rythmique persiste avec une période propre dans chaque neurone dissocié de NSC (Welsch *et al.*, 1995 ;

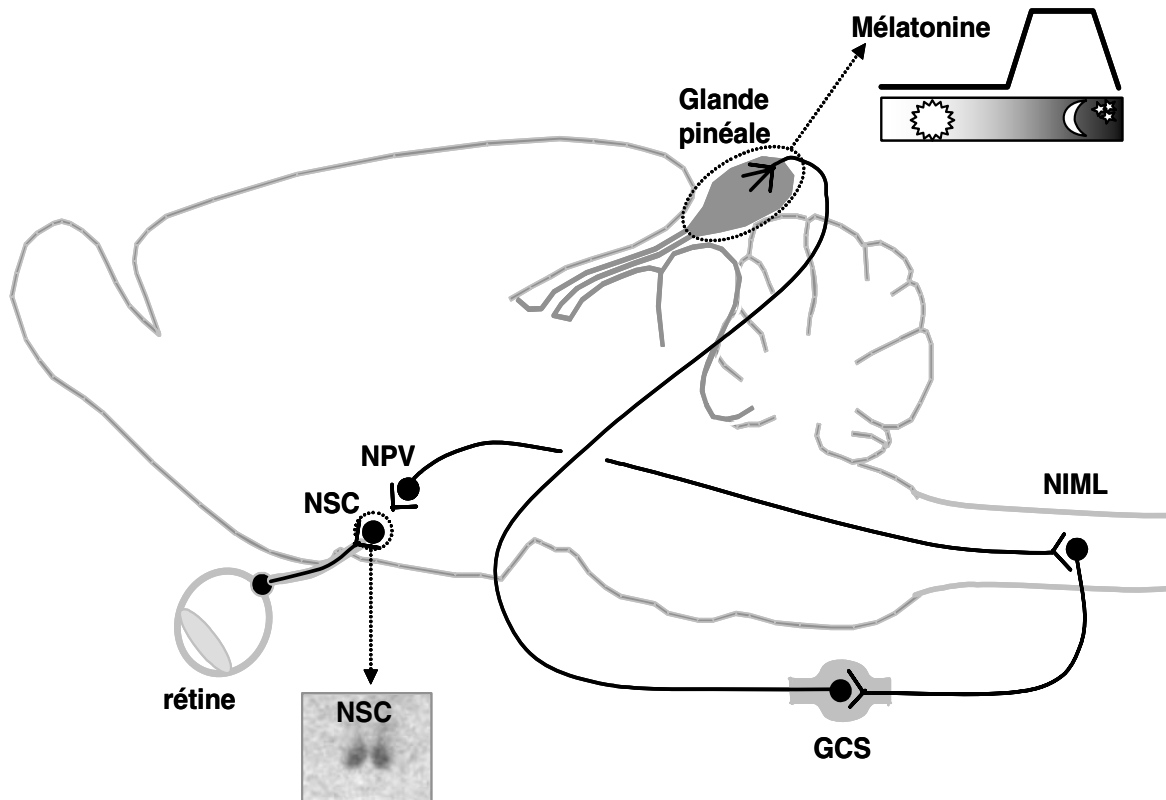


FIG. 2. – Voie nerveuse polyneuronale qui connecte les noyaux supra-chiasmatiques de l'hypothalamus (NSC), siège de l'horloge circadienne principale à la glande pinéale. L'horloge est synchronisée à 24 heures par l'alternance jour/nuit. L'information photique est perçue par la rétine et transportée aux NSC. Des neurones des NSC projettent sur les neurones autonomes de la partie dorsale des noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus (NPV) qui projettent eux-mêmes dans le noyau intermédiaire latéral de la moelle épinière (NIML). A partir de là, des neurones pré-ganglionnaires projettent sur les ganglions cervicaux supérieurs (GCS). Les axones de certains neurones des GCS forment le nerf conarii qui rejoint la glande pinéale. Le neurotransmetteur impliqué à ce niveau est la noradrénaline. De jour, les NSC inhibent les neurones « autonomes » des NPV. De nuit, cette inhibition est levée et la voie nerveuse qui conduit à la pinéale est activée. L'horloge contrôle donc cette voie nerveuse, ce qui résulte en la sécrétion nocturne de mélatonine. Les études autoradiographiques montrent la présence de récepteurs de la mélatonine dans les NSC, comme cela est visualisé dans l'encadré.

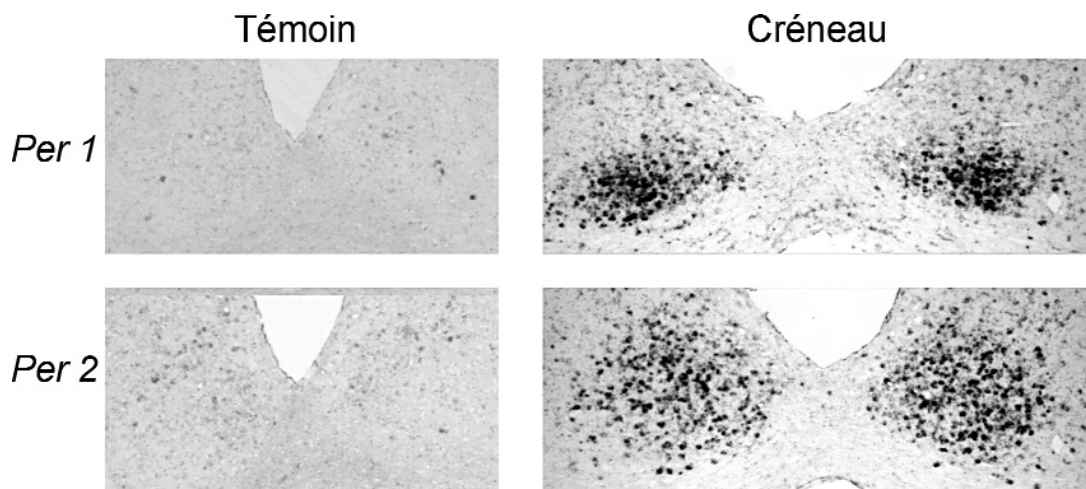


FIG. 3. – Effet d'un créneau de lumière (1 heure) la nuit sur l'induction des gènes *Per1* et *Per2*, détectés par hybridation *in situ*, dans les noyaux supra-chiasmatiques de rat. L'induction des gènes *Per1* et *Per2* est topographiquement différente, celle de *Per1* étant beaucoup plus limitée que celle de *Per2*. Modifiée d'après Dardente *et al.*, 2003.

Klisch *et al.*, 2006). Néanmoins, *in vivo*, de ces éléments dispersés résulte un signal circadien unique, précis et robuste distribué par l'horloge à l'organisme (Liu *et al.*, 1997; Yamagushi *et al.*, 2003). Dans la compréhension actuelle des mécanismes moléculaires à la base des oscillations, il est considéré que chaque neurone renferme une horloge et que toutes ces petites horloges cellulaires sont en phase les unes avec les autres. La réalité néanmoins semble beaucoup plus complexe. Si nous considérons par exemple l'entraînement photique, l'induction des gènes *Per1* et *Per2* n'est clairement pas initiée dans les mêmes cellules. En effet, alors que l'induction de *Per2* apparaît dans une grande partie des NSC et couvre au moins la totalité de la partie ventrolatérale des NSC, l'induction de *Per1* est beaucoup plus limitée (Fig. 3) (Dardente *et al.*, 2002; Yan *et al.*, 1999). Il existe donc une induction différentielle des gènes *Per1* et *Per2* par la lumière. Ces observations, et d'autres, donnent une idée de la complexité des mécanismes mis en jeu et montrent que la route qui mène vers la compréhension du mécanisme de fonctionnement des horloges biologiques et de leur synchronisation est encore longue.

### Les oscillateurs périphériques

La présence et l'expression rythmique de gènes « horloge » n'est pas exclusive des NSC. De nombreuses régions du cerveau, ainsi que des tissus non neuronaux à la périphérie expriment ces gènes (Yamazaki & Takahashi, 2005). Ainsi, tout tissu ou organe contenant ces oscillateurs est entraînable et synchronisé à 24 h, soit par des facteurs externes (*e.g.* la nourriture pour l'oscillateur présent dans le foie, Schibler *et al.*, 2003) soit par les signaux nerveux et/ou endocrines en provenance des NSC. *In vivo*, la lésion des NSC qui entraîne au niveau physiologique une arythmie pratiquement totale pro-

voque également une disparition du rythme d'expression des gènes dans certains oscillateurs périphériques. Les NSC, s'ils ne sont donc pas les seuls à exprimer une rythmicité, apparaissent nécessaires au bon fonctionnement de l'ensemble. En effet, ils entraînent directement ou indirectement les autres oscillateurs du système circadien et jouent bien un rôle primordial d'horloge principale ou de chef d'orchestre, assurant ainsi, sans de grandes dépenses énergétiques, la coordination temporelle des fonctions d'un individu (Buijs & Kalsbeek, 2001; Davidson *et al.*, 2003).

### Les effecteurs de l'horloge

L'horloge principale est donc aussi caractérisée par sa capacité à distribuer un message temporel à tout l'organisme. Si le rythme jour/nuit est toujours de 24 heures, la durée relative d'éclairement par 24 heures varie avec les saisons. Des messages temporels, circadiens et saisonniers, sont ainsi générés par les NSC et transmis à l'ensemble de l'organisme par un réseau d'efférences neuronales et de signaux neuroendocrines capables de synchroniser les oscillateurs périphériques (Kalsbeek & Buijs, 2002).

Les neurones des NSC projettent essentiellement sur des structures hypothalamiques. Quels sont les neurotransmetteurs impliqués? Un grand nombre des axones des NSC contiennent du GABA et des neuropeptides, VIP, VP, GRP et somatostatine. La présence de glutamate dans certaines cellules des NSC a aussi été mise en évidence (Moore *et al.*, 2002). La présence de tous ces neurotransmetteurs dote l'horloge d'un grand nombre de combinaisons possibles pour transmettre son signal.

Dans cet article, nous allons nous intéresser plus particulièrement aux mécanismes utilisés pour entraîner à 24 h la sécrétion de la mélatonine, une hormone clef dans l'homéostasie temporelle.



## LA MÉLATONINE : UNE SORTIE DE L'HORLOGE

Le contrôle par les NSC de la libération nocturne et rythmique de mélatonine par la glande pinéale se fait par une voie polyneuronal impliquant les neurones « autonomes » des noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus, des neurones préganglionnaires dans les noyaux intermédiolotéraux de la corde spinale et les ganglions cervicaux supérieurs. A partir de ces ganglions, des fibres sympathiques projettent sur la glande pinéale et la libération nocturne de noradrénaline (NA) induit une augmentation rapide de la synthèse de mélatonine (Simonneaux & Ribleyga, 2003) (Fig. 2). Le message nerveux (libération nocturne de noradrénaline) est ainsi traduit en un message hormonal : la sécrétion rythmique de mélatonine. Le rythme de mélatonine est donc généré par les NSC, et représente un signal hormonal efférent de l'horloge qui définit la « nuit biologique ». En effet, la durée de sa sécrétion est proportionnelle à la longueur de la nuit, qui change au cours de l'année. La sécrétion de mélatonine, par son expression rythmique, constitue ainsi à la fois une sortie circadienne et une sortie saisonnière de l'horloge (Pévet, 2003). Mais cet effecteur de l'horloge est tout à fait spécial et joue un rôle très particulier car, contrairement aux autres signaux hormonaux efférents de l'horloge, il ne dépend pas de paramètres physiologiques (*e.g.* stress) et suit exclusivement l'environnement lumineux donnant ainsi une perception précise du temps (Perreau-Lentz *et al.*, 2004). L'horloge peut donc utiliser le signal mélatoninergique pour distribuer, *via* la circulation générale, le message circadien et/ou saisonnier dans tout l'organisme, du moins à toutes les structures capables de décoder ce message, *e.g.* les structures qui contiennent des récepteurs de la mélatonine (Arendt, 2005 ; Pévet, 2002).

Les effets biologiques de la mélatonine de loin les mieux documentés concernent son rôle dans l'organisation des fonctions saisonnières (Pévet, 2003), ce qui s'explique par le fait que la présence rythmique de cette hormone est indispensable à l'expression de toute fonction saisonnière. Mais cet aspect ne sera pas traité ici, cet article s'intéressant au rôle de la mélatonine dans le système circadien.

## LA MÉLATONINE ET LE SYSTÈME CIRCADIEN

Les NSC de nombreux mammifères, Homme y compris, contiennent des récepteurs de la mélatonine (Vanecek *et al.*, 1987 ; Masson-Pévet *et al.*, 1994). La mélatonine endogène, dont la synthèse rythmique dépend de l'horloge, a donc un effet de rétrocontrôle sur le fonctionnement même de cette l'horloge. Néanmoins, le rôle exact de ce rétrocontrôle n'est toujours pas élucidé. En effet, à ce jour, aucun effet de l'ablation de la glande pinéale, qui supprime toute la mélatonine circulante, n'a pu être mis en évidence sur le fonctionnement des NSC dans les paradigmes utilisés. Cela s'explique très probablement par la redondance du système. En effet, de très

nombreux autres effecteurs de l'horloge jouent un rôle sur le système circadien qui peuvent masquer l'effet direct de la mélatonine. Un paradigme expérimental destiné à répondre à cette question reste donc encore à mettre en œuvre.

Néanmoins, la présence de récepteurs de l'hormone dans les NSC implique que la mélatonine exogène ait la capacité d'agir sur le fonctionnement même de l'horloge.

### Propriétés chronobiotiques de la mélatonine

Il est en effet connu que la mélatonine exogène est capable d'entraîner à 24 heures le rythme de température corporelle ou de l'activité locomotrice de rongeurs maintenus en obscurité totale (conditions dites de libre cours, périodicité du rythme différent de 24 heures) (Redman & Armstrong, 1988 ; Pitrosky *et al.*, 1999). Cet effet d'entraînement de l'horloge s'observe quand il y a un rapport précis entre le moment de l'administration et le rythme circadien propre de l'animal. Ces résultats expérimentaux expliquent les effets positifs de la mélatonine rapportés chez certain aveugles. Ces personnes, non entraînaibles à 24 heures par le cycle jour/nuit, présentent un cycle veille-sommeil différent de 24 h (libre cours) qui se traduit indirectement par des troubles de sommeil. Les effets bénéfiques de la mélatonine sur la qualité du sommeil de ces aveugles s'expliquent par la resynchronisation à 24 h du cycle veille-sommeil induite par la mélatonine (Hack *et al.*, 2003 ; Lockley *et al.*, 2000). Après un décalage de phase de quelques heures (par avance brutale du début de la période obscure) l'administration de mélatonine permet à l'animal de se resynchroniser rapidement à ce nouvel environnement lumineux. Sur ces bases expérimentales, la mélatonine a été testée contre le décalage horaire ou dans des cas de troubles induits par le travail posté (Haimov & Arendt, 1999 ; Claustrat *et al.*, 1992). Cette capacité de la mélatonine à induire une avance de phase de l'horloge permet également d'expliquer les travaux sur le syndrome d'avance de phase du sommeil. Un effet positif a d'ailleurs été rapporté chez certains patients (Arendt & Skene, 2005).

La mélatonine peut donc être considérée comme un synchronisateur non-photique et, par une action directe sur l'horloge, peut agir sur l'organisation temporelle des fonctions ; elle est chronobiotique (Pévet *et al.*, 2002 ; Arendt & Skene, 2005).

*Mais que se passe-t-il dans les NSC, une fois que les récepteurs de la mélatonine sont activés et que cela entraîne un décalage de phase du début de l'activité ?*

Nous avons vu précédemment que les gènes *Per1* et *Per2* sont la cible des différents synchroniseurs, photiques ou non, pour la remise à l'heure de l'horloge et sa synchronisation avec l'environnement. Nous nous attendions donc à ce que la mélatonine synchronise l'horloge en agissant sur les gènes *Per*. Mais nous avons observé que la mélatonine injectée en fin de jour subjectif, ce qui entraîne un déphasage de l'activité locomotrice, n'a aucun effet rapide sur les gènes *Per*, ni d'ailleurs sur

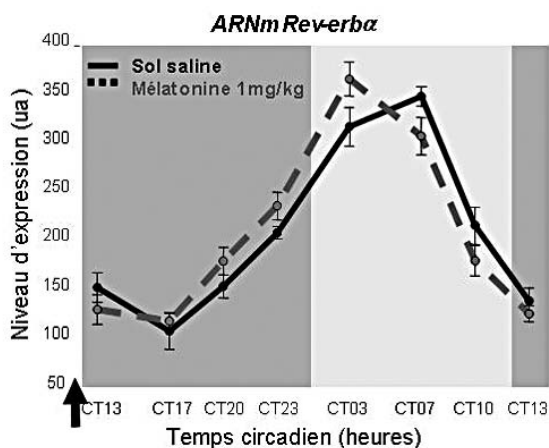


FIG. 4. – Niveau d'expression de l'ARNm *Rev-Erb*  $\alpha$  mesuré par hybridation *in situ* quantitative dans les noyaux suprachiasmatiques de rats placés en obscurité totale depuis 2 jours, et injectés en fin de jour subjectif (flèche) de solution saline (courbe pleine) ou de mélatonine (courbe pointillée). Une telle injection de mélatonine qui entraîne une avance de phase du début de l'activité locomotrice induit aussi une avance de phase du rythme d'expression de *Rev-Erb*  $\alpha$  de 90 minutes. La partie gris clair du fond représente le jour subjectif et la partie gris foncé la nuit subjective. Modifiée d'après Agez *et al.*, 2007.

aucun des gènes horloge de la boucle principale (Poirel *et al.*, 2003). Par contre nous venons de montrer que cette injection de mélatonine affecte le mécanisme moléculaire à la base de l'oscillation en induisant très rapidement une avance de phase de 90 minutes de *Rev-erb*  $\alpha$ , gène de la boucle modulatrice (Fig. 4) (Agez *et al.*, 2007). Il semble donc que nous ayons maintenant une porte d'entrée pour comprendre comment agit la mélatonine exogène pour exercer son effet chronobiotique sur l'horloge.

## CONCLUSION

La mélatonine est une hormone donneuse du temps produite par la glande pinéale. La mélatonine est une efférence hormonale de l'horloge circadienne qui joue un rôle central dans l'homéostasie temporelle des fonctions. La présence de récepteurs de la mélatonine dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus explique aussi les propriétés chronobiotiques de cette hormone, propriétés qui ouvrent de nombreuses perspectives thérapeutiques.

## BIBLIOGRAPHIE

Agez L., Laurent V., Pévet P., Masson-Pévet M. & Gauer F., Melatonin affects nuclear orphan receptors mRNA in the rat suprachiasmatic nuclei. *Neuroscience*, 2007, 144, 522-530.  
 Arendt J., Melatonin: characteristics, concerns, and prospects. *J. Biol. Rhythms*, 2005, 20, 291-303.  
 Arendt J. & Skene D. J., Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med. Rev.*, 2005, 9, 25-39.

Buijs R. M. & Kalsbeek A., Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2001, 7, 521-526.  
 Challet E. & Pévet P., Interactions between photic and non-photoc stimuli to synchronize the mammalian circadian clock. *Frontiers in Bioscience*, 2003, 8, 246-257.  
 Challet E., Caldelas I., Graff C. & Pévet P., Synchronization of the molecular clockwork by light- and food-related cues in mammals. *Biol. Chem.*, 2003, 384, 711-719.  
 Claustrat B., Brun J., David M., Sassolas G. & Chazot G., Melatonin and jet lag: confirmatory result using a simplified protocol. *Biol. Psychiatry*, 1992, 32, 705-711.  
 Dardente H., Poirel V. J., Klosen P., Pévet P. & Masson-Pévet M., *Per* and neuropeptide expression in the rat suprachiasmatic nuclei: compartmentalization and differential cellular induction by light. *Brain Res.*, 2002, 958, 261-271.  
 Davidson A. J., Yamazaki S. & Menaker M., SCN: ringmaster of the circadian circus or conductor of the circadian orchestra? *Novartis Found Symp.*, 2003, 253, 110-121.  
 Gachon F., Nagoshi E., Brown S.A., Ripperger J. & Schibler U., The mammalian circadian timing system: from gene expression to physiology. *Chromosoma*, 2004, 113, 103-112.  
 Hack L. M., Lockley S. W., Arendt J. & Skene D. J., The effects of low-dose 0.5-mg melatonin on the free-running circadian rhythms of blind subjects. *J. Biol. Rhythms*, 2003, 18, 420-429.  
 Haimov I. & Arendt J., The prevention and treatment of jet lag. *Sleep Med. Rev.*, 1999, 3, 229-240.  
 Hirota T. & Fukada Y., Resetting mechanism of central and peripheral circadian clocks in mammals. *Zoolog. Sci.*, 2004, 21, 359-368.  
 Kalsbeek A. & Buijs R. M., Output pathways of the mammalian suprachiasmatic nucleus: coding circadian time by transmitter selection and specific targeting. *Cell Tissue Res.*, 2002, 309, 109-118.  
 Klisch C., Mahr S. & Meissl H., Circadian activity rhythms and phase-shifting of cultured neurons of the rat suprachiasmatic nucleus. *Chronobiol. Int.*, 2006, 23, 181-190.  
 Liu C., Weaver D. R., Strogatz S. H. & Reppert S. M., Cellular construction of a circadian clock: period determination in the suprachiasmatic nuclei. *Cell*, 1997, 91, 855-860.  
 Lockley S. W., Skene D. J., James K., Thapan K., Wright J. & Arendt J., Melatonin administration can entrain the free-running circadian system of blind subjects. *J. Endocrinol.*, 2000, 164, R1-R6.  
 Masson-Pévet M., George D., Kalsbeek A., Saboureau M., Lakdhar-Ghazal N. & Pévet P., An attempt to correlate brain areas containing melatonin binding sites with rhythmic functions: A study in five hibernator species. *Cell Tiss. Res.*, 1994, 278, 97-106.  
 Moore R. Y., Speh J. C. & Leak R.K., Suprachiasmatic nucleus organization. *Cell Tissue Res.*, 2002, 309, 89-98.  
 Okamura H., Integration of molecular rhythms in the mammalian circadian system. *Novartis Found Symp.*, 2003, 253, 161-170.  
 Perreau-Lenz S., Pévet P., Buijs R. M. & Kalsbeek A., The biological clock: a bodyguard of temporal homeostasis. *Chronobiology Int.*, 2004, 21, 143-151.  
 Pévet P., The melatonin. *Dialogues in clinical Neurosciences*, 2002, 4, 57-72.  
 Pévet P., Melatonin: from seasonal to circadian signal. *J. Neuroendocrinol.*, 2003, 15, 1-5.  
 Pévet P., Bothorel B., Sloten H. & Saboureau M., The chronobiotic effect of melatonin. *Cell and Tiss. Res.*, 2002, 309, 183-191.  
 Pitrosky B., Kirsch R., Malan A., Mocaer E. & Pévet P., Organization of rat circadian rhythms during daily infusion of melatonin or S20098, a melatonin agonist. *Am. J. Physiology*, 1999, 277, R812-R828.  
 Poirel V. J., Boggio V., Dardente H., Pévet P., Masson-Pévet M.

- & Gauer F., Contrary to other non-photoc cues, acute melatonin injection does not induce immediate changes of clock gene mRNA expression in the rat suprachiasmatic nuclei. *Neuroscience*, 2003, 120, 745-755.
- Redman J. R. & Armstrong S. M., Reentrainment of rat circadian activity rhythms: effects of melatonin. *J. Pineal Res.*, 1988, 5, 203-215.
- Reppert S. M. & Weaver D. R., Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, 2002, 418, 935-941.
- Ralph M. R., Foste R. G., Davis F. C. & Menaker M., Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science*, 1990, 247, 975-978.
- Schibler U., Ripperger J. & Brown S. A., Peripheral circadian oscillators in mammals: time and food. *J. Biol. Rhythms*, 2003, 18, 250-260.
- Sekaran S., Lupi D., Jones S. L., Sheely C. J., Hattar S., Yau K. W., Lucas R. J., Foster R. G. & Hankins M. W., Melanosin-dependent photoreception provides earliest light detection on the mammalian retina. *Curr. Biol.*, 2005, 15, 1099-1107.
- Simonneaux V. & Ribeleyga C., Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides and other pineal transmitters. *Pharmacol. Reviews*, 2003, 55, 325-395.
- Vanecek J., Pavlik A. & Illnerova H., Hypothalamic melatonin receptor sites revealed by autoradiography. *Brain Res.*, 1987, 435, 359-362.
- Welsh D. K., Logothetis D. E., Meister M. & Reppert S. M., Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron*, 1995, 14, 697-706.
- Yamaguchi S., Isejima H., Matsuo T., Okura R., Yagita K., Kobayashi M. & Okamura H., Synchronization of cellular clocks in the suprachiasmatic nucleus. *Science*, 2003, 302, 1408-1412.
- Yamazaki S. & Takahashi J. S., Real-time luminescence reporting of circadian gene expression in mammals. *Methods Enzymol.*, 2005, 393, 288-301.
- Yan L., Takekido S., Shigeyoshi Y. & Okamura H., *Per1* and *Per2* gene expression in the rat suprachiasmatic nucleus: circadian profile and the compartment-specific response to light. *Neuroscience*, 1999, 94, 141-150.
-