

PhD POSITION IN NEUROSCIENCES

Index doctoral Contract for 3 years

The PhD project is an international collaboration between the 'Integrative and cellular Neuroscience Institute of Neuroscience (INCI)' in Strasbourg (France) and the Department of Neurophysiology in Leiden University (Nederland). During the PhD, the candidate will perform experiments in both labs under the co-supervision of S. Raison (Strasbourg) and JH Meijer (Leiden).

Circadian system of diurnal/nocturnal rodents: role of arousal systems

According to whether an animal species is nocturnal or diurnal, many rhythmic biological functions are in opposite phases (sleep/wake, feeding/fasting). Mammals are equipped with a timekeeping system (circadian biological clock) that enables anticipation and adaptation of their biology and behavior according to daily environmental changes. This biological clock is located within the suprachiasmatic nuclei (SCN) of the hypothalamus. The SCN neurons express clock genes in a rhythmic, autonomous and self-sustained way over a period close to 24H. In both diurnal/nocturnal mammals, the SCN is active at the same astronomical time. For instance, we have demonstrated that the daily patterns of most clock genes in the SCN, is similar in nocturnal rat and in the diurnal rat (*Arvicanthis*). Therefore, our actual working hypothesis is that the opposite temporal organization between diurnal and nocturnal mammals would originate downstream from the SCN, within nervous structures which integrate the temporal messages delivered by the clock and send feedback input to the SCN. This assumption is supported by the fact that among these structures are the Raphé (serotonin) and *Locus Coeruleus* (LC, noradrenaline) which are closely interconnected and both involved in the control of arousal in mammals.

The PhD project aims to investigate:

(1) Possible circadian rhythm of serotonin and noradrenaline synthesis in *Arvicanthis* (in Strasbourg).

In the rat, we have previously demonstrated that daily variations of serotonin release within the SCN are due to a rhythmic synthesis of serotonin within the Raphé. We will focus on the analysis of rate limiting enzymes gene expression for serotonin (tryptophan hydroxylase, *tph2*) and noradrenaline (tyrosine hydroxylase, *th*) synthesis over 24h.

(2) Possible role of glucocorticoids in modulating the *tph2* circadian pattern in *Arvicanthis* (in Strasbourg).

In the rat, we have previously demonstrated that glucocorticoids are involved in the rhythmic pattern of *tph2* gene expression. However, the precise molecular mechanism which controls this pattern is unknown and our aim is to investigate if glucocorticoids control *tph2* gene transcription. We plan to analyse if Glucocorticoid Response Element can be found on the *tph2* promoter sequence (rat and *Arvicanthis*) and whether/how it controls *tph2* transcription. We will perform (a) chromatin immunoprecipitation after Raphé laser micro-dissection at specific time points during the day and the night; selective marks of activation/repression will be evaluated on the *tph2* proximal promoter regions; (b) transfection in specific serotonergic neurons (rat and *Arvicanthis*) of construction where luciferase is under *tph2* promoter.

(3) Serotonergic synchronizing effect on the *Arvicanthis* SCN (in Leiden).

Using *in vivo* electrical activity in the SCN of freely moving *Arvicanthis* we have demonstrated that behavioral activity in diurnal rodents leads to increased SCN discharge rate during daytime, thus having opposite effects to what happens in nocturnal animals, in which behavioral activity at night decreases SCN discharge rate. These last results have to be put in connection with the serotonergic input to the SCN known to be involved in the shifting of the master clock. Moreover, our group previously demonstrated that serotonin concentrations in the *Arvicanthis* SCN follow a daily pattern in opposite phase compared to the daily pattern of serotonin release in the rat SCN. Accordingly, we will evaluate the synchronizing effects of serotonin on *in vivo* and on *ex vivo* SCN electrophysiology.

Eligibility and candidates wished skills :

hold a MASTER'S degree in physiology/Neurosciences from a foreign university or have enrolled in a MASTER'S program at the University of Strasbourg with the purpose of registering for doctoral studies, after completing a full bachelor's degree course in a university abroad

Good knowledge in animal physiology and neurosciences.

Motivation, determination, critical mind are essential to undertake and validate a PhD.

Experience in Animal manipulation, will be appreciated.

Contact : Send detailed CV, application letter and detailed marks obtained during master to raison@unistra.fr

Full time fellow during 3 years

Company : Université de Strasbourg

Doctoral school : Ecole doctorale Vie et Santé de l'Université de Strasbourg

Provisional start date : October 1st 2018

Application deadline : June 20 2018

OFFRE DE THESE EN NEUROSCIENCES

Financement Idex, Contrat de 3 ans avec l'Université de Strasbourg

Le projet est une collaboration entre l'Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives (INCI) de Strasbourg et le Département de Neurophysiologie à Leiden (Pays-Bas). Le candidat sera amené à réaliser une partie de sa thèse dans les deux laboratoires sous la direction de S. Raison (Strasbourg) et JH Meijer (Leiden).

Système circadien chez un rongeur diurne vs nocturne: rôle des structures de l'éveil

Selon si une espèce animale est nocturne (actif de nuit) ou diurne (actif de jour), certaines fonctions biologiques rythmiques (alternance veille/sommeil ; prise alimentaire) seront en phase ou au contraire en antiphase. A l'heure actuelle on ne connaît pas le support anatomique ni les mécanismes cellulaires/moléculaires qui permettent d'expliquer cette organisation temporelle spécifique. Les mammifères disposent d'un système interne de mesure du temps, l'horloge biologique circadienne, qui leur permet d'anticiper et de s'adapter aux variations journalières de l'environnement. Cette horloge est située dans les noyaux suprachiasmatiques (SCN) de l'hypothalamus. Notre équipe a montré que le fonctionnement intrinsèque des SCN est similaire entre espèces nocturnes et diurnes. En effet, le rythme d'expression des gènes horloges, à la base des oscillations endogènes des SCN, est similaire chez le rat (nocturne) et chez *Arvicanthis* (rongeur diurne) malgré leur cycle veille-sommeil opposé.

Ainsi, l'hypothèse avancée aujourd'hui est que la nocturnité/diurnité trouverait son origine en aval des SCN, dans des structures intégrant les messages temporels délivrés par l'horloge. Parmi ces structures se trouvent les noyaux Raphé (sérotonine) et le *Locus Coeruleus* (LC, noradrénaline) qui sont interconnectés, impliqués dans le contrôle du rythme veille/sommeil et pourraient donc fonctionner en antiphase entre nocturnes et diurnes.

Le projet vise à étudier :

1-l'existence d'un rythme circadien de synthèse de sérotonine et de noradrénaline chez *Arvicanthis* (à Strasbourg). Nous avons mis en évidence, chez le rat, que la libération rythmique de sérotonine dans les SCN était liée à sa synthèse circadienne dans le Raphé. Nous étudierons le rythme de synthèse de sérotonine et de noradrénaline chez *Arvicanthis*, en analysant l'expression des gènes codant les enzymes limitantes de synthèse de ces neurotransmetteurs sur 24H: la tryptophane hydroxylase, *tph2* (sérotonine) et la tyrosine hydroxylase, *th* (noradrénaline).

2-le rôle des glucocorticoïdes (GC) dans le contrôle du rythme circadien de *tph2* chez *Arvicanthis* (à Strasbourg). Chez le rat nous avons démontré que le rythme d'expression de *tph2* était contrôlé par les GC. Cependant, les mécanismes moléculaires impliqués ne sont pas connus, c'est pourquoi nous étudierons l'implication des GC dans la transcription du gène *tph2*. Nous analyserons la présence de séquence Glucocorticoid Response Element dans le promoteur *tph2* (rat and *Arvicanthis*) et leur éventuel rôle dans la transcription de ce gène. Ces études seront menées (a) par immunoprécipitation de la chromatine après microdissection laser de Raphés prélevés de jour et de nuit et plusieurs facteurs d'activation/répression du promoteur proximal *tph2* seront testés ; (b) en transfectant des constructions (Luciférase en amont du promoteur *tph2*) dans des neurones sérotonergiques de rat et d'*Arvicanthis*.

3-la synchronisation des SCN d'*Arvicanthis* par la sérotonine (à Leiden).

Nos travaux portant sur l'enregistrement *in vivo* de l'activité électrique des SCN d'*Arvicanthis* libres de leurs mouvements montrent que l'activité locomotrice (le jour) induit une augmentation de la décharge des neurones des SCN, ce qui est l'opposé chez le rat. En effet chez le rat, l'activité locomotrice (la nuit) diminue l'activité électrique des SCN. Ces données sont à mettre en lien avec la sérotonine, connue pour induire des déphasages des SCN. De plus, nous avons démontré que la sérotonine parvient aux SCN de façon rythmique et en opposition de phase entre le rat et l'*Arvicanthis*. Aussi nous étudierons les effets synchroniseurs de la sérotonine sur l'activité électrique *in vivo* et *ex vivo* des SCN d'*Arvicanthis*.

Eligibilité et compétences souhaitées :

Le/la candidat(e) doit être titulaire d'un MASTER délivré par un établissement étranger ou avoir intégré un MASTER de l'Université de Strasbourg en vue d'une inscription en doctorat, à l'issue d'un cursus complet de licence à l'étranger

Le/la candidat(e) doit avoir de bonnes connaissances générales en physiologie animale et neurosciences.

Motivation, détermination, esprit critique sont indispensables pour entreprendre et valider un doctorat.

L'absence d'appréhension pour la manipulation des animaux est souhaitée.

Contact : envoyer un CV détaillé, lettre de motivation et relevés de notes du Master à raison@unistra.fr

Contrat temps plein pour 3 ans

Employeur : Université de Strasbourg

Ecole doctorale : Ecole doctorale Vie et Santé de l'Université de Strasbourg

Début du contrat : 1er Octobre 2018

Date limite pour candidater : 20 juin 2018