

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

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

**Intitulé et numéro de l'Unité :** UMR-S Inserm - Université Pierre et Marie Curie - Collège de France n°691 ; Neuropeptides centraux et régulations hydriques et cardiovasculaire.

**Nom du Responsable de l'Unité :** Dr Catherine Llorens-Cortes

**Nom du Responsable de l'Équipe :** Pr Alain Frugière

**Intitulé de l'équipe d'accueil :** Physiologie des systèmes apélinergiques

**Adresse :** Collège de France – 11, place Marcelin Berthelot – 75231 Paris cedex 05

**Nom du responsable de l'encadrement :** Dr Laurence Bodineau

Tél. : 01 44 27 16 83

Fax. : 01 44 27 14 76

E-mail : laurence.bodineau@college-de-france.fr

### 2. Titre du sujet : Etude de la participation de l'apéline à la régulation centrale de la prise alimentaire

### 3. Description du sujet :

Fin 1998, le ligand endogène du récepteur orphelin APJ a été isolé, il s'agit de l'apéline, un peptide issu d'un précurseur de 77 acides aminés (Tatemoto et al. 1998). Des corps cellulaires de neurones apélinergiques, de même que l'ARNm codant pour le récepteur à l'apéline, sont très abondants dans l'hypothalamus et plus particulièrement dans les noyaux paraventriculaire, supraoptique, ventromédian, dorsomédian et arqué (De Mota et al. 2000 ; Réaux et al. 2002). La très forte concentration de corps cellulaires apélinergiques au niveau des noyaux paraventriculaire, ventromédian, dorsomédian et arqué, structures clés de la régulation de la prise alimentaire, suggère l'implication de l'apéline dans la physiologie de la nutrition. Dans ce cadre, les quelques données disponibles dans la littérature sont contradictoires : l'apéline administrée par voie intracérébroventriculaire (*icv*) induit soit une augmentation, soit une diminution de la prise alimentaire, ou encore n'a pas de conséquence sur ce paramètre (Taheri et al. 2002, Sunter et al. 2003, O'Shea et al. 2003 ; Clarke et al. 2009). Il est en particulier intéressant de souligner que l'apéline délivrée en début de période d'activité induit une diminution de la prise alimentaire sauf chez le rat obèse ; celui-ci présente par ailleurs une diminution de l'expression de l'ARNm codant pour le récepteur à l'apéline ce qui suggère chez ce dernier une dérégulation des systèmes apélinergiques (O'Shea et al. 2003).

Dans ce cadre, notre objectif est de déterminer l'action de l'apéline au niveau des structures encéphaliques impliquées dans la régulation de la prise alimentaire. Pour cela, chez le rat témoin et obèse, nous examinerons l'effet de l'apéline administrée par voie *icv* sur l'activité des neurones des structures encéphaliques impliquées dans cette régulation en utilisant l'analyse de l'expression du proto-oncogène *c-fos*. Nous comparerons le nombre de neurones immunoréactifs pour la protéine c-Fos dans ces structures obtenu d'une part, chez des animaux recevant de l'apéline, et d'autre part chez des animaux ne recevant que du liquide céphalorachidien artificiel. Ceci devrait nous permettre : 1) de déterminer quelles sont les structures influencées par l'apéline et plus précisément de caractériser l'action de l'apéline *i.e.* modératrice ou facilitatrice et 2) d'apprécier une éventuelle dérégulation de l'action de l'apéline chez le rat obèse. Par ailleurs, afin de préciser le plus finement possible les populations neuronales cibles, nous réaliserons des expériences de double marquage immunohistochimiques combinant la détection de la protéine c-Fos et celle de neuromédiateurs de la régulation alimentaire comme la pro-opiomélanocortine ou encore le neuropeptide Y. Ces expérimentations seront couplées à la mesure de la quantité de nourriture ingérée afin de faire le parallèle entre les structures dont l'activité neuronale aura été modifiée par l'apéline et la régulation exercée par ce neuropeptide.