

Sujet de thèse ouvert au concours d'attribution des contrats doctoraux de l'école doctorale  
Vie et Santé de l'Université de Strasbourg

<http://ed.vie-sante.unistra.fr/concours-dattribution-des-contrats-doctoraux/>

## **Impact d'une obésité nutritionnelle sur la rythmicité circadienne chez un rongeur diurne**

L'obésité résulte le plus souvent d'un déséquilibre entre l'apport alimentaire et la dépense énergétique. En dépit de progrès considérables dans l'identification de facteurs génétiques et la compréhension des mécanismes sous-tendant l'homéostasie énergétique, d'autres causes de désordres métaboliques doivent être considérées. Parmi les nouveaux déterminants émergent les anomalies circadiennes.

De nombreux processus métaboliques, comme l'adipogenèse, sont régulés par des réseaux transcriptionnels liés aux oscillations circadiennes. Les rythmes circadiens de prise alimentaire/jeûne et veille/sommeil dépendent d'une horloge circadienne principale (noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus), mise à l'heure par la lumière. Des horloges secondaires, dans le tissu adipeux et le foie, sont synchronisées par l'horloge suprachiasmatique. Notre équipe et d'autres ont montré que l'obésité nutritionnelle chez la souris altère la rythmicité de l'horloge suprachiasmatique et sa synchronisation lumineuse (notamment, [Mendoza et al. 2008](#)). Réciproquement, des études épidémiologiques ont révélé que la désynchronisation chronique augmente le risque de surcharge lipidique et de diabète dans l'espèce humaine.

La souris est une espèce phare pour l'étude des régulations géniques mais présente l'inconvénient, dans une perspective biomédicale, d'être nocturne. Le rongeur diurne Rat roussard *Arvicanthis* est élevé à Strasbourg au sein de la plateforme Chronobiotron (UMS3415, CNRS et Unistra). Sa physiologie et son comportement sont bien connus, en particulier ses réponses comportementales à la lumière qui sont proches de celles de l'Homme ([Hubbard et al. 2015](#)). Dans un contexte de pathologies liées à des anomalies circadiennes, il est pertinent de comprendre les mécanismes physiopathologiques mis en jeu chez ce modèle de rongeur diurne.

Le sujet de thèse proposé vise à identifier les anomalies circadiennes au sein de l'horloge suprachiasmatique, du tissu adipeux et du foie chez ce rongeur diurne rendu obèse par un régime gras et à caractériser les messages synchroniseurs (hormones ou métabolites) sous-tendant ces anomalies. Le projet combinera des approches intégrées (analyse des rythmes comportementaux, de température et hormonaux) et moléculaires (expression génique par micro-arrays ou RNAseq) au sein de l'horloge suprachiasmatique et des horloges périphériques, adipeuse et hépatique. Comprendre comment les horloges sont perturbées par un régime gras permettra, en intervenant sur l'organisation circadienne, de concevoir de nouveaux traitements nutritionnels ou pharmacologiques pour limiter ou corriger les dysfonctionnements métaboliques de l'obésité d'origine nutritionnelle.

Références :

Hubbard J, Ruppert E, Calvel L, Robin-Choteau L, Gropp CM, Allemann C, Reibel S, Sage-Ciocca D, Bourgin P (2015) *Arvicanthis ansorgei*, a novel model for the Study of Sleep and Waking in Diurnal Rodents. **Sleep** pii: sp-00492-14. [Epub ahead of print]

Mendoza J, Pévet P, Challet E (2008). High-fat feeding alters the clock synchronization to light. **J Physiol. Lond.** 586: 5901-10.

### **Compétences souhaitées**

Solide formation en physiologie animale et neurosciences.

**Expertises qui seront acquises au cours de la formation**

Analyse *in vivo* des rythmes circadiens (activité locomotrice, température corporelle) par télémétrie. Profils d'expression génique par puces à ADN. Quantification des ARNm par hybridation *in situ* et qRT PCR. Quantification des protéines par immunohistochimie et western blots. Dosages d'hormones et de métabolites par RIA et ELISA.

**Contact :**

Patrick Vuillez

Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives  
CNRS UPR3212, Université de Strasbourg  
5 rue Blaise Pascal  
67000 Strasbourg  
Tél 03 88 45 66 72  
[vuillez@unistra.fr](mailto:vuillez@unistra.fr)

[http://inci.u-strasbg.fr/dept\\_a/fr/equ\\_a2.html](http://inci.u-strasbg.fr/dept_a/fr/equ_a2.html)