

**ÉCOLE DOCTORALE SANTE, SCIENCES BIOLOGIQUES  
ET CHIMIE DU VIVANT**

Laboratoire de Biologie des Ligneux et des Grandes Cultures

**THÈSE** présentée par :  
**Alison Cartereau**

soutenue le : **26 septembre 2018**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université d'Orléans**

Discipline / Spécialité : Neurobiologie

**Caractérisation des sous-types de  
récepteurs nicotiques neuronaux  
d'insectes et étude de la modulation de  
leurs profils pharmacologiques par les  
insecticides néonicotinoïdes**

**THÈSE dirigée par :**

**Steeve Thany**

Professeur, Université d'Orléans

**RAPPORTEURS :**

**Pierre Charnet**

Directeur de recherche, CNRS de Montpellier

**Jean-René Martin**

Directeur de recherche, CNRS de Gif-sur-Yvette

---

**JURY :**

**Pierre Charnet**

Directeur de recherche, CNRS de Montpellier

**Claude Collet**

Chargé de recherche, INRA PACA, Avignon

**Jean-René Martin**

Directeur de recherche, CNRS de Gif-sur-Yvette

**Stéphane Mortaud**

Professeur, CNRS d'Orléans

**Steeve Thany**

Professeur, Université d'Orléans

Alison CARTEREAU

## Caractérisation des sous-types de récepteurs nicotiques neuronaux d'insectes et étude de la modulation de leurs profils pharmacologiques par les insecticides néonicotinoïdes

L'utilisation intensive des insecticides pour lutter contre les insectes ravageurs de culture et vecteurs de maladies, a conduit à des polémiques sur le mode d'action des insecticides. Ces polémiques sont liées au fait que le mode d'action des insecticides, notamment des néonicotinoïdes est mal connu. Ils agissent principalement sur les récepteurs à l'acétylcholine (ACh) de type nicotinique (nAChR) qui jouent un rôle fondamental dans la transmission synaptique cholinergique. Bien que ces récepteurs soient bien décrits chez les mammifères, très peu d'études ont évalué l'effet des néonicotinoïdes sur un récepteur natif d'insecte.

Au cours de cette thèse, nous avons pour la première fois exprimée en ovocytes de xénope un récepteur homomérique  $\alpha 7$  de blatte et étudié ces propriétés pharmacologiques vis-à-vis des néonicotinoïdes, comparativement au récepteur  $\alpha 7$  de rat. Nos résultats révèlent un récepteur atypique qui est insensible à l' $\alpha$ -bungarotoxine et qui n'est pas activé par les néonicotinoïdes. Ainsi, bien que les gènes codant pour les sous-unités  $\alpha 7$  de blatte et de rat forment un groupe monophylétique distinct des autres sous-unités d'insectes et de mammifères, les récepteurs homomériques obtenus semblent avoir des propriétés pharmacologiques différentes. Parallèlement, nous avons étudié les propriétés pharmacologiques des nAChR natifs et notamment l'effet modulateur d'un pyréthrianoïde, la perméthrine, sur les courants induits par le dinotefurane. Ce travail a permis d'évaluer le mode d'action d'un antiparasitaire, le Vectra 3D. Enfin, nous avons également entrepris de développer la technique d'extraction membranaire afin de l'utiliser comme alternative pour étudier le mode d'action des insecticides.

Pour conclure, cette thèse a permis une avancée sur l'étude de la caractérisation des propriétés pharmacologiques des récepteurs nicotiques neuronaux des insectes et sur l'étude du mode d'action des insecticides néonicotinoïdes.

**Mots clés** : récepteur à l'acétylcholine de type nicotinique (nAChR), acétylcholine, néonicotinoïdes, *Periplaneta americana*

## Subtypes characterization and pharmacological profiles modulation study of insect nicotinic receptors by neonicotinoid insecticides

The intensive use of insecticides against crop pests and vectors of human and animal leads to several polemics about their mode of action. All these controversies are related to the fact that the mode of action of insecticides in insects is poorly unknown, in particular neonicotinoids which act on nicotinic acetylcholine (ACh) receptors (nAChR).

During this PhD thesis, we characterized for the first time the pharmacological properties of a cockroach  $\alpha 7$  homomeric receptor in a xenopus oocyte. Our results revealed that cockroach  $\alpha 7$  is an atypical receptor that is insensitive to  $\alpha$ -bungarotoxin and not activated by neonicotinoids. Cockroach and rat  $\alpha 7$  receptors which are included in the same cluster have distinct pharmacological properties. We then studied the pharmacological properties of native receptors, in particular, the modulatory effect of permethrin on dinotefuran-induced currents. This work was included in the study of Vectra 3D. We also evaluated the use of insect central nervous system membrane extraction as a strategy to study the pharmacological properties of insect native nAChRs.

To conclude, this PhD contribute to the study of the pharmacological properties of insect nAChRs and the study of the mode of action of neonicotinoids insecticides.

**Keywords**: nicotinic acetylcholine receptor (nAChR), acetylcholine, neonicotinoid insecticides, *Periplaneta americana*