

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement :
Titre de la thèse : Approches en bioinformatique pour comprendre l'olfaction chez les moustiques		3 mots-clés : olfaction, moustique, bioinformatique
Unité/équipe encadrante : UFIP UMR CNRS 6286 / Conception de Protéines In-Silico		
Directeur de thèse : Bernard OFFMANN		N° de tél : 0251125721 Mail : bernard.offmann@univ-nantes.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> La prolifération des moustiques dans le monde représente un enjeu majeur de santé publique car ces insectes sont des vecteurs de maladies graves comme le paludisme ou la dengue, la fièvre jaune, le Zika ou le chikungunya. Les moustiques transmettent les agents pathogènes à l'Homme par piqûres des femelles fécondées qui se nourrissent de sang chaud. Du fait du réchauffement climatique et de la globalisation des échanges, cette prolifération s'étend et s'accélère. La lutte contre le moustique passe principalement par des mesures de lutte préventive pour contrôler la population des moustiques (éradication des gîtes larvaires, insecticides, piépages, lâché de mâles stériles) ou pour éviter les piqûres de moustiques par des barrières physiques (moustiquaires, ultrasons) ou chimiques (agents répulsifs). On observe en France une extension massive d'une espèce de moustique dit « moustique tigre » (<i>Aedes albopictus</i>) depuis 2008. C'est un moustique très rustique, on parle de moustique urbain, et s'adapte à une grande variété de niches écologiques. Présente uniquement au niveau de la côte d'Azur en 2008, elle s'est définitivement sédentarisée dans toute la partie sud Loire de la France en l'espace de 10 ans. Un grand nombre d'espèces de moustiques est connu. Faisant partie de l'ordre des diptères, les 2 principales familles connues sont les Anophelinae et les Culicinae. A ce jour, le génome de 21 espèces de moustiques ont été séquencés, 18 d'espèces du genre <i>Anopheles</i> et 2 du genre <i>Aedes</i> et 1 du genre <i>Culex</i>. Les moustiques sont attirés par les animaux à sang chaud, dont l'homme, principalement par leurs odeurs. Le système olfactif des moustiques est très développée et sophistiquée. Les principaux organes de perception des molécules odorantes sont les antennes qui sont recouvertes de poils appelées sensilles. Ces sensilles sont poreuses (permettent un échange avec l'air) et hébergent des neurones olfactifs qui baignent dans une lymphe aqueuse. De nature principalement hydrophobes, les molécules odorantes sont d'abord pris en charge par des protéines qui les solubilisent, les odorant binding proteins (OBP) et qui les transportent vers la surface des neurones olfactifs où elles seront relarguées sans doute du fait d'une acidification de la lymphe au voisinage de la membrane neuronale. Ce transport est le premier évènement moléculaire dans la perception d'une odeur chez un insecte.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Dans le cadre d'une précédente étude, par des approches d'analyse de séquences, nous avons répertorié tous les gènes codant pour les OBPs dans le génome des 3 espèces de moustiques que sont <i>Anopheles gambiae</i>, <i>Aedes aegypti</i> et <i>Culex quinquefasciatus</i>. Au total, 69, 109 et 111 OBPs ont été respectivement répertoriées (Manoharan et al, 2013, Genome Biology and Evolution). Ces OBPs se répartissent en 3 grandes familles : les <i>Classic</i>, les <i>PlusC</i> et les <i>two-domains</i>. Par l'analyse de leur génome, nous venons tout juste d'étendre cet inventaire à 18 autres espèces du genre <i>Anopheles</i> et avons mis en place une base de données dédiée (http://www.bo-protscience.fr/mobpdb/). Un total de plus de 1500 OBPs est ainsi répertorié. Avec ces données, l'une des grandes questions qui se pose dans le domaine de la biologie de l'olfaction des moustiques est la nature des molécules odorantes transportées par ces OBPs. Sont ils spécifiques de certaines molécules odorantes ou sont ils des navettes généralistes ? Pour répondre à cette question, nous envisageons de conduire des études de relation structure-fonction. Nous souhaitons connaître la spécificité de reconnaissance des molécules odorantes reconnues par les OBPs. Pour cela, nous utiliserons des approches de bioinformatique structurale et de modélisation moléculaire combinées à des approches expérimentales.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> Les principales étapes consisteront à modéliser les structures 3D des toutes les odorant binding proteins répertoriées par des approches de modélisation moléculaire et de simulation de dynamique moléculaire. Nous effectuerons ensuite des expériences de simulation de docking moléculaire massives en partant d'une librairie de 125 molécules odorantes connues pour être des répulsifs ou attractifs vis-à-vis du moustique. Avec les résultats de docking moléculaire, nous établirons les profils de spécificité des OBP en matière de reconnaissance des molécules odorantes. Nous choisirons quelques exemples clés que nous testerons expérimentalement après clonage et expression de protéines recombinantes et évaluation de leurs interactions afin de valider les résultats obtenus par docking moléculaire. Ces résultats nous permettront d'avoir une meilleure compréhension des mécanismes à la base de l'olfaction chez le moustique et d'envisager de nouvelles stratégies de prévention de piqûres de moustiques via la mobilisation de leur système olfactif.</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> L'étudiant/e aura une formation de base en bioinformatique structurale et en modélisation moléculaire. Il/elle devra avoir des compétences en langages de script (bash, python par exemple) et devra avoir une bonne maîtrise de l'anglais scientifique.</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> 1. Liu, G., Arnaud, P., Offmann, B., & Picimbon, J. (2019). Pheromone, natural odor and odorant reception suppressing agent (orsa) for insect control. In <i>Olfactory concepts of insect control-alternative to insecticides</i> (pp. 311–345). Springer, cham. 2. Liu, G., Arnaud, P., Offmann, B., & Picimbon, J.. (2017). Genotyping and bio-sensing chemosensory proteins in insects. <i>Sensors</i> (basel), 17(8). doi:10.3390/s17081801 3. Manoharan M, Ng Fuk Chong M, Vaitinadapoulé A, Frumence E, Sowdhamini R, Offmann B. Comparative genomics of odorant binding proteins in <i>Anopheles gambiae</i>, <i>Aedes aegypti</i>, and <i>Culex quinquefasciatus</i>. <i>Genome Biol Evol.</i> 2013;5(1):163-80.</p>		
<p><u>Collaborations nationales et internationales :</u> Prof R. Sowdhamini, National Center for Biological Sciences (NCBS), Bangalore, Inde Dr Jean-François Picimbon, Biotechnology Research Center, Shandong Academy of Agricultural Sciences, Jinan, Chine</p>		