

**ÉTUDE DE LA CONSERVATION ET DE LA DIVERGENCE DES RECEPTEURS
OLFACTIFS LIÉS À LA COMMUNICATION SEXUELLE ET À LA
SPÉCIALISATION À L'HÔTE CHEZ LES PAPILLONS DE NUIT, PAR DES
APPROCHES *IN SILICO* ET *IN VITRO***

***UNRAVELING CONSERVATION AND DIVERGENCE OF ODORANT
RECEPTORS ASSOCIATED WITH SEX COMMUNICATION AND HOST
SPECIALIZATION IN MOTHS THROUGH *IN SILICO* AND *IN VIVO*
APPROACHES***

Thèse de Arthur **COMTE**¹

Analysée par Loïc **BRIAND**²

Direction de thèse :

Emmanuelle **JACQUIN-JOLY**¹, Directrice de recherche INRAE, UMR iEES Paris (Sorbonne Université, Université Paris-Est, Université Paris Cité, CNRS, INRAE, IRD)

Sébastien **FIORUCCI**, Maître de conférences (HDR), Institut de Chimie de Nice (CNRS, Université Côte d'Azur)

Objectif :

Le travail de thèse d'Arthur Comte avait pour objectif d'étudier la conservation et la divergence de récepteurs olfactifs liés à la communication sexuelle et à la spécialisation à l'hôte chez trois espèces de papillons de nuit du genre *Spodoptera*, aux régimes alimentaires contrastés (polyphages et oligophages).

La question centrale posée dans cette thèse peut se résumer ainsi : comment les approches combinées *in silico* et expérimentales peuvent-elles être utilisées pour prédire les spectres des agonistes des récepteurs olfactifs (RO) d'insectes orphelins ou mal caractérisés, et comment les modifications de ces récepteurs accompagnent-elles la spécialisation écologique, en particulier l'utilisation des plantes hôtes et la communication à l'aide des phéromones ?

Dans sa thèse, l'auteur a développé de nouvelles approches combinant des méthodes *in silico* et *in vitro* afin d'accélérer la découverte d'agonistes de RO orphelins. Il a apporté de nouvelles connaissances sur l'adaptation des répertoires de RO lors de la spécialisation à l'hôte. Pour conduire ce travail, l'auteur a mis en œuvre avec succès des approches prédictives *in silico* distinctes basées

¹ Thèse de doctorat préparée à l'UMR iEES-Paris (Sorbonne Université, CNRS, IRD, INRAE, Université Paris-Est, Université Paris Cité,) et à l'institut de Chimie de Nice (CNRS, Université Côte d'Azur), au sein de l'École Doctorale n° 581 : agriculture, alimentation, biologie, environnement, santé (ABIES) de l'Université Paris-Saclay présentée et soutenue le 19 décembre 2025.

² Membre de l'Académie d'agriculture de France section 6 « Sciences de la vie ».

sur la structure tridimensionnelle des RO pour caractériser leur fonction, puis il a combiné des prédictions fonctionnelles *in silico* avec des analyses génomiques, transcriptomiques et électrophysiologiques. Ce travail a conduit à identifier trois lignées de RO (OR29, OR36, et OR39) qui, par le biais de mécanismes distincts, tel que la modulation du niveau d'expression ou la divergence fonctionnelle, ont développé une sensibilité accrue aux composés volatils de lys au cours de la spécialisation à l'hôte chez la noctuelle concernée.

Le manuscrit de thèse est rédigé en anglais.

Dans l'introduction, l'auteur présente l'évolution de la chimioréception et la diversité des comportements olfactifs chez les insectes. Il décrit l'organisation des systèmes olfactifs et le complexe RO–Orco, ainsi que les méthodes expérimentales et *in silico* pour la désorphanisation des RO, ainsi que leurs limites. Il explore aussi la dynamique évolutive des gènes RO et leur rôle dans les adaptations écologiques, en prenant *Spodoptera* comme modèle. Riche et bien documentée, l'introduction établit clairement la problématique de la thèse et donne les informations qui sont essentielles pour la compréhension de l'ensemble des résultats.

Le travail personnel de l'auteur est présenté essentiellement dans les trois parties suivantes :

Le chapitre 1 décrit une étude dans laquelle l'auteur utilise une approche rigoureuse basée sur la structure tridimensionnelle des RO. Il modélise l'architecture 3D d'un récepteur phéromonal (RP) putatif et intègre des données évolutives issues de RP orthologues pour guider l'amarrage moléculaire et sélectionner des agonistes potentiels chez *Spodoptera picta*. Ces prédictions *in silico* ont ensuite été validées expérimentalement par expression fonctionnelle dans les neurones « vide » de *Drosophila*, permettant ainsi d'identifier le composant phéromonal majeur de l'espèce. Ce travail constitue une preuve de concept particulièrement élégante, démontrant que la modélisation structurale peut être utilisée de manière prospective pour désorphaniser des RP et établir un lien direct entre la séquence du récepteur, la spécificité de l'agoniste et le comportement médié par les phéromones.

Dans le chapitre 2, l'auteur a étendu la stratégie basée sur la structure, développée précédemment, en un flux de travail complet et généralisé pour le criblage virtuel de ligands à travers les répertoires de RO d'insectes. Il a généré et évalué systématiquement des modèles tridimensionnels de récepteurs - en combinant des outils de prédictions, comme AlphaFold2, et des approches optimisées par homologie de structure - et affiné les protocoles d'amarrage moléculaire pour mieux rendre compte des spécificités des poches de liaison des RO. Ce travail a permis de hiérarchiser des ligands candidats, dont la validation par des enregistrements électrophysiologiques confirme la puissance prédictive de l'approche *in silico*. Au-delà de l'identification de plusieurs nouveaux agonistes, cette étude démontre, de manière convaincante, la capacité du criblage, basé sur la structure, à explorer des régions de l'espace chimique rarement couvertes par les panels de tests conventionnels. La discussion qui l'accompagne propose une analyse critique et réfléchie sur les limites actuelles de l'amarrage moléculaire pour les RO d'insectes, soulignant la nécessité de développer des fonctions de score mieux adaptées à cette famille de récepteurs.

Dans la troisième partie de la thèse, l'auteur élargit son investigation des récepteurs individuels à la logique évolutive de répertoires entiers de récepteurs olfactifs. S'appuyant sur le cadre de criblage virtuel basé sur la structure développée au chapitre 2, il le déploie ici à une échelle plus importante, réalisant un amarrage parallèle de millions de molécules sur des centaines de modèles de RO. Ce criblage structural à haut débit, combiné à des approches de génomique comparative, de transcriptomique et d'essais fonctionnels *in vivo*, lui permet d'explorer la diversification de trois lignées clés de récepteurs - OR29, OR36 et OR39 - chez différentes espèces de *Spodoptera* présentant des gammes de plantes hôtes contrastées.

L'ensemble des travaux présenté en annexes démontrent la capacité du docteur à appliquer le même cadre conceptuel et analytique au-delà des *Spodoptera*, en l'étendant avec succès aux *Coléoptères*, renforçant ainsi la généralité de ses résultats.

Dans son ensemble, la thèse réalisée par Arthur Comte constitue un travail important. Le manuscrit est clairement rédigé, bien structuré et illustré de manière claire. Tant l'introduction que la conclusion témoignent d'une excellente maîtrise de la littérature scientifique et d'une forte capacité à synthétiser des informations interdisciplinaires complexes. Le docteur aborde les limites méthodologiques avec lucidité - qu'il s'agisse de la précision de l'amarrage moléculaire, des connaissances structurales encore incomplètes des complexes RO - Orco, ou des contraintes imposées par les panels de ligands expérimentaux - et propose des perspectives réalistes et constructives pour les recherches futures.

Conclusion :

Cette thèse s'intéresse à un sujet d'importance majeure en termes de lutte contre les ravageurs qui ouvre des perspectives de recherche pour le biocontrôle. Les questions de recherche sont très bien présentées ainsi que le choix des approches méthodologiques et leur finalité.

Le travail expérimental est considérable. Il est présenté clairement et il constitue une suite logique qui donne un éclairage original sur la chimioréception chez les insectes. Ce travail de thèse ouvre une voie de réflexion et des pistes très intéressantes en termes de lutte contre les insectes ravageurs.

Cette thèse a été, par ailleurs, extrêmement bien valorisée et a permis la publication de **six articles dont trois en premier auteur**.

Les résultats originaux de cette thèse s'inscrivent dans le contexte de la thématique « *One Health* », et entrent pleinement dans le champ d'intérêt de l'Académie d'agriculture de France. Ils justifient leur valorisation par la présentation sur le Site et dans le Mensuel de l'Académie.