

# DEMETER

Bio-olfacticides: vers une solution innovante en biocontrôle des insectes ravageurs

> Projet de recherche et développement

## RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

**Emmanuelle Jacquin-Joly**

INRAE

emmanuelle.joly@inrae.fr

## FINANCEMENTS

**Coût total du projet** : 2 596 744€

**Montant de la subvention OFB** : 295 500€

[Appel ANR générique \(2016\)](#)

## PARTENAIRES

- ◇ INRAE IEES
- ◇ Centre de Ressources Biologiques Xénope (Université de Rennes I),
- ◇ Institut de Chimie de Nice (Université de Nice Côte d'Azur-CNRS)

## En bref

L'écologie chimique inverse computationnelle est une approche d'écologie chimique innovante qui consiste à partir des protéines olfactives elles-mêmes pour accélérer l'identification de nouveaux sémiocimiques actifs sur le comportement des insectes ravageurs, par crible virtuel in silico suivi de tests expérimentaux. Elle peut ainsi mener à des solutions de biocontrôle, en perturbant de grandes fonctions liées à l'olfaction comme la recherche de nourriture, d'un site de ponte ou d'un partenaire sexuel.

Noctuelles

Olfaction

Récepteurs olfactifs

Modélisation moléculaire

Machine learning

Médiateurs chimiques

Biocontrôle



**Les noctuelles comprennent des bioagresseurs polyphages parmi les plus dévastateurs. Nombre de comportements impliqués dans les ravages causés aux cultures (reproduction, reconnaissance et choix de la plante hôte et des sites de ponte,...) sont étroitement liés aux capacités olfactives de ces insectes. Cette modalité sensorielle apparait ainsi comme une cible privilégiée pour développer des stratégies innovantes de biocontrôle.**

Les acteurs clés impliqués dans la reconnaissance des signaux chimiques sont les récepteurs olfactifs (OR, protéines qui détectent les odorants). Ces récepteurs apparaissent comme des cibles pertinentes pour la mise au point de méthodes de lutte sélectives et sans danger, de type « bio-olfacticides » (agonistes, antagonistes ou bloquants olfactifs):

- 1) les **OR des insectes sont différents des ceux des vertébrés**, ce qui permet d'éviter des effets néfastes pour l'homme ou d'autres mammifères ;
- 2) ils sont également **très divergents entre insectes**, ce qui permet d'agir de manière sélective et de préserver les insectes bénéfiques ;
- 3) ils présentent une structure à 7 domaines

transmembranaires, semblable à celle des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR), pour lesquels la pharmacologie a **développé un savoir-faire unique** pour perturber leur fonctionnement.

L'objectif de ce projet a été de mener une étude pilote sur un organisme modèle en agronomie, la noctuelle du coton *Spodoptera littoralis*, qui consiste à **identifier les récepteurs olfactifs impliqués dans des comportements clefs comme l'attraction ou la répulsion par leur caractérisation fonctionnelle**, puis à prédire des agonistes ou antagonistes par modélisation moléculaire, et enfin les tester expérimentalement sur les OR et in fine sur le comportement des insectes. ➤





Ce projet multidisciplinaire a mobilisé une diversité d'approches : le séquençage haut-débit, la bioinformatique, la biologie moléculaire, l'édition du génome, l'électrophysiologie, l'apprentissage automatique ou machine learning, et l'étude du comportement.

Des méthodes de séquençage modernes combinant Illumina et PacBio, associées à de puissants outils bioinformatiques, nous ont permis de réaliser l'assemblage du premier génome complet de *S. littoralis* et d'établir par annotation manuelle experte le répertoire complet d'OR de cette espèce (~80 OR). Nous y avons également identifié les récepteurs gustatifs, tout aussi importants que les OR pour la prise de décision alimentaire par les insectes, **mettant en évidence des expansions très importantes (plus de 300 gènes !) qui seraient liées au régime polyphage des herbivores.**

Une analyse phylogénétique des OR combinée à des approches de RNAseq (séquençage de transcriptomes) sur différents tissus, stades développementaux (chenilles/papillons) et sexes (mâles/femelles) a permis la **sélection d'OR prometteurs en terme d'applications en protection des cultures car potentiellement importants dans des comportements clés** (récepteurs aux phéromones sexuelles, récepteurs aux odeurs de plantes). La **caractérisation fonctionnelle de ces OR cibles** (ie l'identification des odorants qu'ils reconnaissent) a été menée par des approches de génomique fonctionnelle que nous avons mises au point sur cet insecte: expression hétérologue chez un insecte hôte (la drosophile) ou in vitro (en cellules), et édition du génome par CRISPR/Cas9 pour inactiver un OR in vivo. Ainsi, **nous avons**

**mené la première étude fonctionnelle d'envergure d'OR chez un insecte ravageur des cultures.**

Par cette approche systématique, et guidés par les analyses RNAseq et phylogénétiques, nous avons **identifié les récepteurs à la phéromone sexuelle de cette espèce**, cibles particulièrement pertinentes de « phérocides ». D'un point de vue évolutif, nous avons démontré que **les récepteurs aux phéromones sexuelles des papillons de nuit sont apparus au moins deux fois au cours de l'évolution**, révolutionnant l'idée couramment admise que les récepteurs phéromonaux ont une origine évolutive unique.

Notre crible fonctionnel a également permis d'**identifier des récepteurs impliqués dans le comportement d'attraction olfactive des chenilles vers les plantes**, sur lesquels nous avons construits et appliqué des modèles de prédictions computationnelle d'agonistes et/ou d'antagonistes (modèles quantitatifs de relation structure à activité, ou QSAR). Nos cribles in silico de banques virtuelles de molécules ont proposé de nouveaux ligands, dont l'action sur les OR et le comportement des insectes a ensuite été vérifiée expérimentalement. C'est la première fois qu'une telle combinaison de chimie-informatique et d'expérimentation est menée sur un Lépidoptère, et les taux de succès (30 à 90%) se sont révélés très prometteurs, **démontrant concrètement l'efficacité de cette approche in silico pour identifier de nouveaux sémiocimiques actifs sur les insectes.** ➤



## Du côté du transfert

Les expériences de ce projet ont été menées sur un nombre limité de récepteurs olfactifs, et en condition de laboratoire. Des tests à plus grande échelle sont nécessaires avant de concevoir l'applicabilité des nouveaux médiateurs chimiques identifiés.

Les modèles *in silico* ont un fort potentiel générique : ils pourraient être théoriquement appliqués à tout type de récepteurs olfactifs et d'espèces diverses. Il est cependant à noter que pour les OR à spectre étroit, les prédictions ne sont pas efficaces car les modèles ne sont pas alimentés avec suffisamment de données. Une approche basée sur la structure de l'OR prendrait dans ce cas tout son sens.

Enfin, on peut tout aussi bien imaginer exploiter les récepteurs gustatifs pour compléter la panoplie de bio-olfacticides par des « bio-gustatocides ».

## Du côté de la recherche

Le projet DEMETER a permis d'ouvrir de nouvelles voies de recherches qui font l'objet de nouveaux projets en cours, dont les principaux sont :

- ◆ les projets CryOR (ANR-20-CE20-0003) et RevorIA (MITI CNRS), qui visent au développement d'une approche guidée par la structure même des OR de *Spodoptera* pour le design de nouveaux bio-olfacticides
- ◆ le projet investissement d'avenir PherosensOR (PPR-CPA, ANR-20-PCPA-0007), qui vise à la détection précoce des insectes ravageurs à l'aide de capteurs olfactifs utilisant les récepteurs phéromonaux identifiés dans DEMETER
- ◆ le projet AncestOR (ANR-22-CE13-0013), qui vise à reconstruire l'histoire évolutive des OR de *Spodoptera* caractérisés dans DEMETER

## Livrables, valorisation et transfert

CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES ET TECHNIQUES, AVEC ET SANS ACTES

Ce projet a mené à plus de 40 communications scientifiques dans des congrès internationaux (France, Italie, Hongrie, Autriche, Suède, Iran, Kenya, Chine, Inde, Australie, USA), dont une

trentaine en tant qu'invité (keynote, plenary, etc).

PRÉSENTATIONS À DES INSTANCES PROFESSIONNELLES OU DE DÉCISION

- ◆ Jacquin-Joly E. (2017) *Les récepteurs olfactifs des insectes : cibles potentielles pour des stratégies innovantes de biocontrôle*, -- Association française de protection des plantes (AFPP), Montpellier, 24 octobre.
- ◆ Jacquin-Joly E *L'édition du génome peut-elle aider à combattre les insectes nuisibles? du knock-out au gene drive*. -- Colloque de l'Académie ►



d'Agriculture : Les nouvelles biotechnologies pour l'agriculture et l'alimentation. Les innovations d'aujourd'hui, des réalités de demain. Paris, 22 nov.

◇ Jacquin-Joly E. (2018) *L'écologie chimique, une voie de biocontrôle*. Séance de l'académie d'agriculture, séminaire invité, Paris, 12 dec.

◇ Jacquin-Joly E. (2019) *L'odorat des insectes, vers de nouvelles solutions de biocontrôle*. -- Les entretiens écologiques, Entre pollutions et protection des cultures : ce que les maires veulent savoir (AMF), Paris, 9 avril.

◇ Jacquin-Joly E. (2017) *Innovative approaches for pest control based on olfactory receptor disruptors*. Journée du consortium Biocontrôle, Maison du végétal, Angers, 23 nov.

◇ Jacquin-Joly E. (2020) *Interactions plantes-insectes, mieux les comprendre pour adapter les stratégies de lutte*, chambre d'agriculture 82, Montauban, 10 décembre.

◇ Jacquin-Joly E. (2020) *Médiateurs chimiques en biocontrôle et perspectives offertes par la connaissance des mécanismes olfactifs*. Réseau INRAE EMBA (Ecological Management of Bioaggressors in Agroecosystems) 13 nov.

## PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

◇ Li Z., Capoduro R., Zhang S., Sun D., Lucas P., Dabir-Moghaddam D., François M.C., Liu Y., Wang G., Jacquin-Joly E., Montagné N., Meslin M. (2023) *A tale of two copies: evolutionary trajectories of moth pheromone receptors*. **Proc Natl Acad Sci USA** 120 (20), e2221166120.

Publication ayant fait l'objet d'un [communiqué de presse INRAE](#) et d'un highlight dans « **Inno- ver avec INRAE** » - N° 27, Juin 2023

◇ Koutroumpa F., Monsempès C., Anton S., François, M.-C., Montagné N., Jacquin-Joly E. (2022) *Pheromone Receptor Knock-Out Affects Pheromone Detection and Brain Structure in a Moth*. *Biomolecules*, 12, 341.

◇ Meslin C., Mainet P., Montagné N., Robin S., Legeai F., Bretaudeau A., Johnston J.S., Koutroumpa F., Persyn E., Monsempès C., François

M.C., Jacquin-Joly E. (2022) *Spodoptera littoralis genome mining brings insights on the dynamic of expansion of gustatory receptors in polyphagous noctuidae*, **G3 Genes|Genomes|Genetics**, jkac131

◇ Caballero-Vidal G, Bouysset C, Gévar J, Mbouzi H, Nara C, Delaroché J, Golebiowski J, Montagné N, Fiorucci S, Jacquin-Joly E. (2021) *Reverse chemical ecology in a moth: machine learning on odorant receptors identifies new behaviorally active agonists*. **Cell. Mol. Life Sci.** 78: 6593–6603

◇ Koutroumpa F., Monsempès C., François M.C., Severac D., Montagné N, Meslin C. and Jacquin-Joly E. (2021) *Description of chemosensory genes in unexplored tissues of the moth Spodoptera littoralis*. **Front. Ecol. Evol.** 9: 678277.

◇ Caballero-Vidal G., Bouysset C., Grunig H., Fiorucci S., Montagné N., Golebiowski J., and Jacquin-Joly E. (2020) *Machine learning decodes chemical features to identify novel agonists of a moth odorant receptor*. **Sci. Reports** 10:1655.

◇ Bastin-Héline L., de Fouchier A., Cao S., Koutroumpa F., Caballero-Vidal G., Robakiewicz S., Monsempès C., François M.C., Ribeyre T., de Cian A., Walker W.B., Wang G., Jacquin-Joly E. & Montagné N. (2019) *A novel lineage of candidate pheromone receptors for sex communication in moths*. **eLife** 8:e49826

Publication ayant fait l'objet d'un [communiqué de presse INRAE](#)

◇ Licon CC, Bosc G, Sabri M, Mantel M, Fournel A, Bushdid C, Golebiowski J, Robardet C, Plantevit M, Kaytoue M, Bensafi M (2019) *Chemical features mining provides new descriptive structure-odor relationships*. **Plos Comput. Biol.** 15(4):e1006945

◇ de Fouchier A., Sun X., Caballero-Vidal G., Travaillard S., Jacquin-Joly E. & Montagné N. (2018) *Behavioral effect of plant volatiles binding to Spodoptera littoralis larval odorant receptors*. **Front. Behav. Neurosci.** 12: 264

◇ Bushdid C., de March C.A., Matsunami H., Golebiowski J. (2018) *Numerical Models and In* ➤



*Vitro Assays to Study Odorant Receptors. Methods in Molec. Biol.* 1820:77-93

◇ Bushdid C., de March C.A., Fiorucci S., Matsunami H., Golebiowski J. (2018) *Agonists of G protein-coupled odorant receptors are predicted from chemical features. The J. Phys. Chem. Letters* 9, 2235-2240

◇ de Fouchier A., Walker W.B., Montagné N., Steiner C., Binyameen M., Schlyter F., Cheretemps T., Maria A., François M.C., Monsempe C., Anderson P., Hansson B.S., Larsson M. C., Jacquin-Joly E. (2017) *Functional evolution of Lepidoptera olfactory receptors revealed by deorphanization of a moth repertoire. Nature Communications* 8: 15709 [lire](#)

Publication ayant fait l'objet d'un communiqué de presse INRAE

#### ARTICLES DE VALORISATION / VULGARISATION

◇ Jacquin-Joly E. (2019) *L'odorat des insectes, vers de nouvelles solutions de biocontrôle des espèces invasives. Valeurs Vertes*, 158, 17-18.

◇ Jacquin-Joly E. and Lucas P. « *Les regards d'Emmanuelle Jacquin-Joly et de Philippe Lucas, Le machine learning et la modélisation 3D accélèrent la découverte de signaux chimiques pour le biocontrôle* ». Dans *Actes du colloque Ecophyto Recherche & Innovation 2021* Page 22.

◇ Jacquin-Joly, E., & Groot, A. T. (2018). *Pheromones, Insects*. In M. K. Skinner (Ed.). In: *Encyclopedia of Reproduction*. vol. 6, pp. 465–471. Academic Press: Elsevier.

◇ Malausa T., Jacquin-Joly E., Frérot B., Marion-Poll F., Thiery D., et al. (2018) *Les conquêtes de l'INRA pour le biocontrôle. France. INRA Sciences & Impact*, 32 p.

◇ Lucas P., Montagné N., Jacquin-Joly E. (2020) *Anatomie et fonctionnement du système chimiosensoriel des insectes*. Chapitre 16. In : **Biocontrôle. Éléments pour une protection agroécologique des cultures**. Fauvergue, X., Rusch, A., Barret, M., Bardin, M., Jacquin-Joly, E., Malausa, T., Lannou, C. (eds.). Savoir Faire

(Quae). Versailles, pp. 209-220.

◇ Anton S. Jacquin-Joly E. (2020). *Médiateurs chimiques et lutte contre les insectes*. Chapitre 17. In : **Biocontrôle. Éléments pour une protection agroécologique des cultures**. Fauvergue, X., Rusch, A., Barret, M., Bardin, M., Jacquin-Joly, E., Malausa, T., Lannou, C. (eds.). Savoir Faire (Quae). Versailles, pp. 221-228.

◇ Calatayud, P-A., Sauvion, N., Thiery D., Rebaudo F., Jacquin-Joly E. (2020) *"Plant-Insect Interactions."* In : **Oxford Bibliographies in Ecology**. Ed. David Gibson. New York: Oxford University Press.

◇ Montagné N., Wanner K., Jacquin-Joly E. (2020) *Olfactory genomics within the Lepidoptera*. Chapter 15, in: **Insect Pheromone, Biochemistry and Molecular Biology**. Eds: Blomquist G., Vogt R. Second Edition, Elseviers. ISBN: 9780128196298

◇ Anton S. Jacquin-Joly E. (2022). *Semiochemicals and Insect Control*. In: **Extended Biocontrol**. Fauvergue, X., Rusch, A., Barret, M., Bardin, M., Jacquin-Joly, E., Malausa, T., Lannou, C. (eds.). Springer-Quae edition pp 197–204. ISBN: 978-94-024-2150-7

◇ Lucas P., Montagné N., Jacquin-Joly E. (2022) *Anatomy and functioning of the insect chemosensory system*. In : **Extended Biocontrol**. Fauvergue, X., Rusch, A., Barret, M., Bardin, M., Jacquin-Joly, E., Malausa, T., Lannou, C. (eds.). Springer Dordrecht, 327 p. ISBN: 978-94-024-2150-7

#### AUTRES VALORISATIONS

##### Média

◇ RFI, 2019 « *Agriculture: le biocontrôle ou lutter contre les insectes sans pesticides* » [écouter](#)

◇ **Huffington post**, 2019 : « *les odeurs pour remplacer les pesticides* » [Lire](#)

◇ **Techniques de l'ingénieur**, 2019 [Lire](#)

◇ **Science et avenir**, 2019 et 2022 - n° mai 2019, P64 « *Vers un monde sans insectes* », article de Loïc Chauveau. -n° 903, mai 2022 « *Odorat des insectes : le comprendre permettra de sauver* » ➤



les cultures » article de Loïc Chauveau [Lire](#)

### Salons >

◇ Utopiales 2019, « *Mignone allons voir si la rose...* », Nantes, France

◇ Salon International de l'Agriculture, 2019, 2020, stand « *insectes et odeurs* », Paris, France

◇ Salon international des techniques de productions végétales (SIVAL) 2024 « *Médiateurs chimiques et biocontrôle* ». Angers, France

### Mediations pédagogiques

◇ intervention dans les écoles, 2019, écoles élémentaires, Trappes

◇ interventions en Universités nationales/internationales

◇ Jacquin-Joly E. (2018) *L'olfaction chez les insectes : des mécanismes moléculaires aux applications en agronomie et santé humaine*. 4 avril, Sorbonne Université, Paris

◇ Jacquin-Joly E. (2023) *Insects, odors, and pest control*. Upsalla University, Suède, 6 octobre.

### Retransmission youtube

◇ [voir la vidéo](#)

### Déclarations d'invention et Brevet

◇ DI-RV-14-0025: FUNCTIONAL EUGENOL AND

RECEPTOR COUPLE USED AS A TOOL FOR THE SCREENING OF OTHER INSECT RECEPTORS, THE RESEARCH AND DEVELOPMENT OF INSECT OLFACTORY ACTIVE MOLECULES IN SPODOPTERA SP. Jacquin-Joly E., De Fouchier A., Montagné N.

◇ DI-RV-15-0010: FUNCTIONAL MAIN PHEROMONE COMPONENT AND RECEPTOR COUPLE USED AS A TOOL FOR THE SCREENING OF OTHER INSECT RECEPTORS, THE RESEARCH AND DEVELOPMENT OF INSECT OLFACTORY ACTIVE MOLECULES IN SPODOPTERA SP. Jacquin-Joly E., De Fouchier A., Montagné N.

◇ Brevet : Jacquin-Joly E., de Fouchier A., Montagné N. (2018) "*Pheromonal receptor of Spodoptera littoralis and identification of natural ligand of said receptor and uses thereof*" INRA. n°16305329.1. Abandonné par l'INRAE en 2021 faute de partenariat industriel. |