

## Stage M2 (ou M1) – Biologie des Systèmes

*Utilisation de la modélisation métabolique par contraintes pour décrypter les points critiques du métabolisme d'un insecte ravageur*

### Structure d'accueil

Laboratoire BF2i, UMR INRAE / INSA Lyon - Équipe SymT (Symbioses Trophiques) <https://bf2i.insa-lyon.fr>

**Durée :** 3 à 6 mois (avec gratification) / **Période :** flexible, début de stage entre janvier et mars 2025

### Encadrants

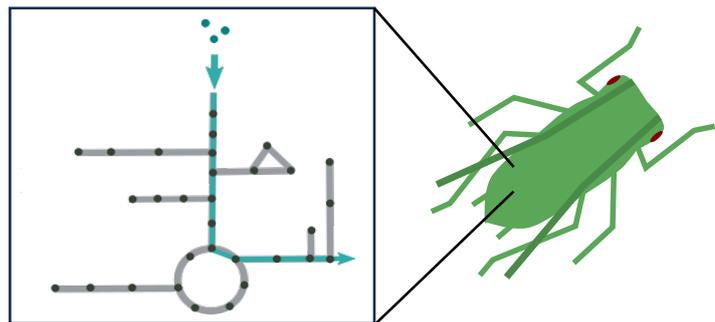
Référent principal : Léo GERLIN, Chargé de Recherche, INRAE, [leo.gerlin@insa-lyon.fr](mailto:leo.gerlin@insa-lyon.fr)

Co-encadrant : Hubert CHARLES, Professeur des Universités, INSA, [hubert.charles@insa-lyon.fr](mailto:hubert.charles@insa-lyon.fr)

Support en bioinformatique : Patrice BAA-PUYOULET, Ingénieur d'Études, INRAE

### Profil souhaité

Le projet est très transversal, il peut convenir à des formations diverses (biologie des systèmes ou biologie/biochimie ou bioinformatique). L'important est d'avoir à la fois un attrait pour des « questions » biologiques (métabolisme, physiologie) et l'envie de découvrir des méthodologies mathématiques permettant de les aborder.



### Présentation du laboratoire

Le laboratoire BF2i développe des recherches en biologie fonctionnelle et systémique sur des insectes d'intérêt agronomique, dans le but de décrypter les bases moléculaires et cellulaires de leurs associations avec des bactéries symbiotiques. L'objectif finalisé est d'identifier des cibles qui nous permettent de déstabiliser l'équilibre symbiotique et ainsi de développer des approches de contrôle des ravageurs alternatives aux pesticides chimiques et respectueuses de la santé de l'Homme et des écosystèmes. Les compétences multidisciplinaires de BF2i (physiologie de l'insecte, biologie moléculaire, bioinformatique, biologie des systèmes) sont centrées autour du bactériocyte, la cellule qui contient les bactéries symbiotiques chez les insectes, que nous étudions en considérant ses relations avec les autres tissus de l'insecte, dans une vision organismique d'étude de la symbiose. Le laboratoire est expert de l'étude des bases trophiques des symbioses chez différents ravageurs, et a réalisé des reconstructions du métabolisme intégré hôtes-bactéries. Le laboratoire a maintenant démarré un projet d'analyse quantitative des flux matière à l'interface plante – insecte – bactérie symbiotique. Ces approches seraient utilisées *in fine* pour développer des modèles prédictifs du comportement et de la physiologie des insectes vis-à-vis de la disponibilité en éléments nutritifs provenant des leurs bactéries symbiotiques et/ou de leur environnement.

## Sujet de stage

Les pucerons sont des insectes ravageurs de cultures dont la prolifération est difficile à limiter sans avoir recours aux insecticides<sup>1</sup>. Localisés sur les tiges et les feuilles des plantes, ils se nourrissent de sève phloémienne, et ont leurs besoins nutritionnels complétés par un endosymbiote intracellulaire obligatoire, la bactérie *Buchnera aphidicola*<sup>2</sup>. Ils colonisent ainsi rapidement un champ agricole entier. Nous souhaitons comprendre les mécanismes régissant leurs capacités de croissance et de reproduction exceptionnelles, afin de prédire quels facteurs de la plante et de l'environnement ont le plus d'impact dans le succès de leur colonisation. Afin d'associer les facteurs environnementaux et de la plante à la croissance/reproduction des pucerons, notre approche consiste à reconstruire et exploiter un modèle mathématique simulant les flux matière au sein de l'insecte par FBA (Analyse des Flux à la Balance)<sup>3</sup>.

Un premier modèle « cœur », reprenant le métabolisme central du puceron, a été construit par le laboratoire. Ce modèle ne représente que partiellement certaines fonctions du métabolisme du puceron. La ou le stagiaire devra donc compléter ce modèle en modifiant et complétant différentes voies métaboliques du puceron encore non fonctionnelles, comme le métabolisme des acides aminés soufrés, la biosynthèse des lipides et l'utilisation des vitamines. A l'issue de cette première partie, l'étudiant-e pourra alors intégrer des données physiologiques pour calibrer le modèle métabolique : vitesses de croissance pendant la croissance larvaire et la reproduction asexuée, quantité de nutriments assimilée, composition du miellat. Enfin, le modèle métabolique développé à BF2I pour la bactérie symbiotique primaire *Buchnera aphidicola* sera intégré afin de développer un premier modèle quantitatif de l'interaction hôte – symbiote et avoir une représentation complète des capacités métaboliques de l'insecte. Ce travail permettra de valider ou de moduler nos premières conclusions sur les éléments les plus critiques dans l'interaction trophique plante – insecte – bactérie symbiotique.

Dans une dernière partie, le modèle sera utilisé, grâce à des données existantes, pour comprendre l'adaptation métabolique du puceron et de sa bactérie symbiotique à des perturbations abiotiques ou biotiques, comme par exemple des variations de température<sup>4</sup>. Il deviendra possible d'analyser comment les changements environnementaux et agronomiques peuvent influencer la colonisation d'un champ agricole par un insecte ravageur.

## Pour plus d'informations

<https://bioinfo-fr.net/flux-balance-analysis-ou-la-simulation-du-metabolisme-dune-cellule>

<https://bf2i.insa-lyon.fr/fr/content/thematique-de-recherche>

**Pour candidater**, merci d'envoyer à [leo.gerlin@insa-lyon.fr](mailto:leo.gerlin@insa-lyon.fr) :

- Votre CV (1 à 2 pages)
- Une lettre de motivation détaillant vos intérêts pour ce stage (1 à 2 pages)

## Références

1. Tooker, J. F. & Pearsons, K. A. Newer characters, same story: neonicotinoid insecticides disrupt food webs through direct and indirect effects. *Curr. Opin. Insect Sci.* **46**, 50–56 (2021).
2. Moran, N. A. Microbe Profile: *Buchnera aphidicola*: ancient aphid accomplice and endosymbiont exemplar: This article is part of the Microbe Profiles collection. *Microbiology* **167**, (2021).
3. Orth, J. D., Thiele, I. & Palsson, B. Ø. What is flux balance analysis? *Nat. Biotechnol.* **28**, 245–248 (2010).
4. Iltis, C., Tougeron, K., Hance, T., Louâpre, P. & Foray, V. A perspective on insect–microbe holobionts facing thermal fluctuations in a climate-change context. *Environ. Microbiol.* **24**, 18–29 (2022).

## Stage M2 (ou M1) – Biologie des Systèmes

### Modélisation métabolique de l'émergence du caractère altruiste chez les bactéries endosymbiotiques.

#### Structure d'accueil

Laboratoire BF2I, UMR INRAE / INSA Lyon - Équipe SymT (Symbioses Trophiques) <https://bf2i.insa-lyon.fr>

**Durée** : 3 à 6 mois (avec gratification) / **Période** : flexible, début de stage entre janvier et mai 2025

#### Encadrants

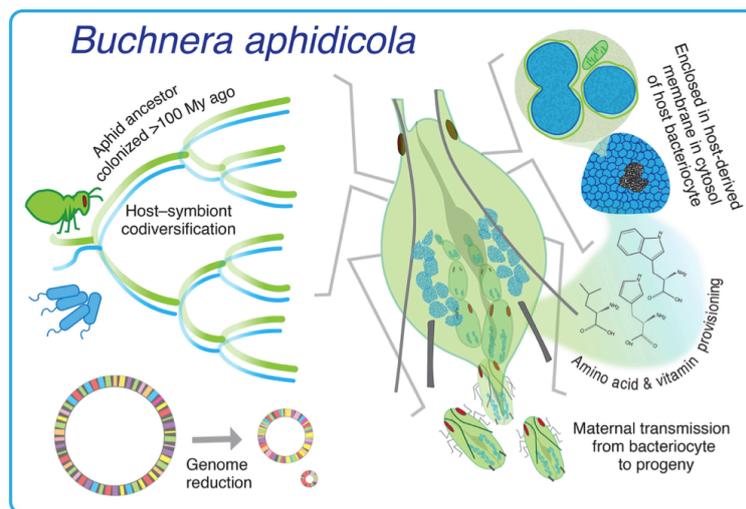
Référent principal : Léo GERLIN, Chargé de Recherche, INRAE, [leo.gerlin@insa-lyon.fr](mailto:leo.gerlin@insa-lyon.fr)

Co-encadrant : Hubert CHARLES, Professeur des Universités, INSA, [hubert.charles@insa-lyon.fr](mailto:hubert.charles@insa-lyon.fr)

Support en bioinformatique : Patrice BAA-PUYOULET, Ingénieur d'Études, INRAE

#### Profil souhaité

Le projet est très transversal, il peut convenir à des formations diverses (biologie des systèmes ou biologie/biochimie/écologie ou bioinformatique). L'important est d'avoir à la fois un attrait pour des « questions » biologiques (métabolisme, évolution) et l'envie de découvrir des méthodologies mathématiques permettant de les aborder.



D'après Moran, 2021<sup>1</sup>

#### Présentation du laboratoire

Le laboratoire BF2I développe des recherches en biologie fonctionnelle et systémique sur des insectes d'intérêt agronomique, dans le but de décrypter les bases moléculaires et cellulaires de leurs associations avec des bactéries symbiotiques. L'objectif finalisé est d'identifier des cibles qui nous permettent de déstabiliser l'équilibre symbiotique et ainsi de développer des approches de contrôle des ravageurs alternatives aux pesticides chimiques et respectueuses de la santé de l'Homme et des écosystèmes. Les compétences multidisciplinaires de BF2I (physiologie de l'insecte, biologie moléculaire, bioinformatique, biologie des systèmes) sont centrées autour du bactériocyte, la cellule qui contient les bactéries symbiotiques chez les insectes, que nous étudions en considérant ses relations avec les autres tissus de l'insecte, dans une vision organismique d'étude de la symbiose. Le laboratoire est expert de l'étude des bases trophiques des symbioses chez différents ravageurs, et a réalisé des reconstructions du métabolisme intégré hôtes-bactéries. Le laboratoire a maintenant démarré un projet d'analyse quantitative des flux matière à l'interface plante – insecte – bactérie symbiotique. Ces

approches seraient utilisées *in fine* pour développer des modèles prédictifs du comportement et de la physiologie des insectes vis-à-vis de la disponibilité en éléments nutritifs provenant des leurs bactéries symbiotiques et/ou de leur environnement.

### Sujet de stage

Le métabolisme bactérien est majoritairement dédié à convertir des ressources nutritives en biomasse et donc à permettre une croissance optimale de la bactérie<sup>1</sup>. Seule une faible fraction des ressources est utilisée pour produire d'autres composés (métabolites secondaires, co-produits du métabolisme...)<sup>2</sup>. Pourtant, chez des bactéries symbiotiques intracellulaires, comme *Buchnera aphidicola*<sup>1</sup>, symbiote nutritionnel du puceron, une analyse des flux carbonés montre que seule une faible proportion du carbone assimilé est dédiée « égoïstement » à la biomasse bactérienne. La majeure partie de ce carbone est relarguée de manière altruiste pour fournir au puceron des éléments essentiels (vitamines, acides aminés essentiels ou leurs précurseurs) ou des métabolites que le puceron saurait assimiler (acétate, acides du cycle de Krebs). Ce phénomène est contre-intuitif d'un point de vue évolutif et est inexplicable d'un point de vue quantitatif. La modélisation métabolique quantitative de la bactérie symbiotique *Buchnera aphidicola* a permis de formuler de nouvelles hypothèses permettant d'expliquer ce comportement altruiste, et de le relier à l'érosion très marquée du génome de la bactérie. Des pistes similaires émergent chez une bactérie symbiotique de l'aleurode, un insecte au mode de vie proche du puceron<sup>3</sup>.

L'étudiant-e aura pour projet d'étudier ces hypothèses en construisant et modélisant des scénarios de réduction métabolique. Comme point de départ, une bactérie aux capacités métaboliques versatiles (*Escherichia coli*) sera utilisée<sup>4</sup>. L'étudiant-e appliquera à cette bactérie les contraintes qu'une internalisation dans les cellules d'un insecte implique, et analysera de manière quantitative leur impact sur l'émergence d'un comportement altruiste. Le projet de stage comprendra donc : i) une prise en main des modèles métaboliques d' *Escherichia coli* et de *Buchnera aphidicola*, ii) une adaptation de celui d' *E. coli* à un environnement intracellulaire, iii) une construction d'un scénario *in silico* de réduction métabolique, iv) une rédaction et optimisation du code, v) la réalisation des simulations et vi) des analyses statistiques et quantitatives des solutions obtenues.

Le sujet permettra à l'étudiant-e d'acquérir des compétences solides en modélisation métabolique, et des connaissances sur la structure du métabolisme bactérien, précieuses dans de nombreux domaines (biotechnologies, environnement, santé). Le thème abordé est fondamental, mais s'inscrit dans un projet plus large de modélisation des flux à l'interface plante – puceron – symbiote lié à des questions environnementales. Il constitue pour le laboratoire un prérequis pour la modélisation fine de l'interaction puceron – symbiote.

### Pour plus d'informations

<https://bioinfo-fr.net/flux-balance-analysis-ou-la-simulation-du-metabolisme-dune-cellule>  
<https://bf2i.insa-lyon.fr/fr/content/thematique-de-recherche>

**Pour candidater**, merci d'envoyer à [leo.gerlin@insa-lyon.fr](mailto:leo.gerlin@insa-lyon.fr) :

- Votre CV (1 à 2 pages)
- Une lettre de motivation détaillant vos intérêts pour ce stage (1 à 2 pages)

### Références

1. Moran, N. A. Microbe Profile: *Buchnera aphidicola*: ancient aphid accomplice and endosymbiont exemplar: This article is part of the Microbe Profiles collection. *Microbiology* **167**, (2021).
2. Kayser, A., Weber, J., Hecht, V. & Rinas, U. Metabolic flux analysis of *Escherichia coli* in glucose-limited continuous culture. I. Growth-rate-dependent metabolic efficiency at steady state. *Microbiology* **151**, 693–706 (2005).
3. Calle-Espinosa, J. *et al.* Nature lessons: The whitefly bacterial endosymbiont is a minimal amino acid factory with unusual energetics. *J. Theor. Biol.* **407**, 303–317 (2016).
4. Monk, J. M. *et al.* iML1515, a knowledgebase that computes *Escherichia coli* traits. *Nat. Biotechnol.* **35**, 904–908 (2017).