

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 596

Matière, Molécules, Matériaux et Géosciences

Spécialité : Chimie Physique, Chimie théorique

Par

Rémi GOJARD

Vers la compréhension de la toxicité de néonicotinoïdes pour l'abeille *Apis mellifera* : études par modélisation moléculaire

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 23/10/2026

Unité de recherche : CEISAM – UMR CNRS 6230, Faculté des Sciences et Techniques, 2 rue de la
Houssinière, 44322 Nantes Cedex 3

Rapporteurs avant soutenance :

Xiaojing CONG
Stéphanie BAUD

Chargée de recherche au CNRS, Institut de Génomique Fonctionnelle, Montpellier
Professeure, Université de Reims Champagne-Ardenne

Composition du Jury :

Présidente :

Jana SOPKOVA

Professeure, Université de Caen Normandie

Dir. de thèse :

Jean-Yves LE QUESTEL

Professeur, Nantes Université

Co-dir. de thèse :

Nicolas GALLAND

Professeur, Nantes Université

Invité(s)

Steeve THANY

Professeur, Université d'Orléans

Titre : Vers la compréhension de la toxicité de néonicotinoïdes pour l'abeille *Apis mellifera* : études par modélisation moléculaire

Mots clés : néonicotinoïdes, *Apis mellifera*, nAChRs, modélisation moléculaire, docking, dynamique moléculaire

Résumé : Les abeilles *Apis mellifera* (Am), essentielles à la pollinisation, sont menacées par les insecticides néonicotinoïdes. Ces molécules ciblent les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (ACh) (nAChR) des abeilles, impliqués dans la transmission nerveuse. Dans ce travail, nous avons modélisé les interactions de néonicotinoïdes classiques (imidaclopride et thiaclopride), de certains de leurs dérivés récents (sulfoxaflor et flupyradifurone) et de ligands de référence (ACh et nicotine) avec trois isotypes des nAChRs. Notre projet vise à appréhender, à l'échelle atomique, la toxicité de ces molécules pour ces nAChRs à l'aide de méthodes de modélisation moléculaire. En l'absence de données structurales expérimentales de nAChRs d'insectes, nous avons tout d'abord élaboré des modèles 3D de ces récepteurs par modélisation par homologie en utilisant deux programmes bien établis : AlphaFold et SWISS-MODEL. Les analyses de ces résultats nous ont conduit à sélectionner les modèles issus de SWISS-MODEL.

Des études de docking moléculaire avec les six ligands ont ensuite été réalisées. Ces travaux ont mis à jour (i) les isotypes et les interfaces de ces nAChRs les plus stabilisatrices (ii) les acides aminés « clés » impliqués (iii) des « signatures » structurales propres aux différents ligands.

Au cours d'une dernière partie, des simulations de dynamique moléculaire sur deux systèmes de complexes avec l'ACh : le premier avec une AChBP (Acetylcholine Binding Protein), le second avec un isotype modélisé des nAChRs : $(\alpha 4)_3(\beta 2)_2$, nous ont permis d'étudier le comportement de l'ACh dans les différents sites de fixation, en termes de conformation, stabilité et de longévité des différentes interactions. Cette étude a mis à jour des données complémentaires au docking en accord avec des données expérimentales.

Title: Towards an understanding of the toxicity of neonicotinoids to the honeybee *Apis mellifera*: molecular modelling studies

Keywords: neonicotinoids, *Apis mellifera*, nAChRs, molecular modelling, docking, molecular dynamics

Abstract: *Apis mellifera* (Am) bees, which are essential for pollination, are threatened by neonicotinoid insecticides. These compounds target the bees' nicotinic acetylcholine (ACh) receptors (nAChRs), which are involved in nerve transmission. In this study, we modelled the interactions of conventional neonicotinoids (imidacloprid and thiacloprid), some of their recent derivatives (sulfoxaflor and flupyradifurone) and reference ligands (ACh and nicotine) with three nAChRs isotypes. Our project aims to understand, at the atomic level, the toxicity of these molecules to these nAChRs using molecular modelling methods.

In the absence of experimental structural data for insect nAChRs, we first developed 3D models of these receptors via homology modelling using two well-established programmes: AlphaFold and SWISS-MODEL. Analysis of these results led us to select the models generated by SWISS-MODEL.

Molecular docking studies with the six ligands were then carried out. This work revealed (i) the isotypes and the most stabilising interfaces of these nAChRs, (ii) the 'key' amino acids involved, and (iii) structural 'signatures' specific to the different ligands.

In the final part of the study, molecular dynamics simulations were carried on two systems of complexes with ACh: the first with an AChBP (Acetylcholine Binding Protein), the second with a modelled nAChR isotype: $(\alpha 4)_3(\beta 2)_2$, enabled us to study the behaviour of ACh within the different binding sites, in terms of conformation, stability and the duration of the various interactions. This study has revealed additional data on docking consistent with experimental data.