

MASTER 2 BMC PARCOURS GENOPATH ANNÉE 2021-2022

Titre du sujet de stage :

Régulation hormonale de la croissance par le microbiote intestinal lors de malnutrition chez la drosophile

Nom, adresse de l'Unité d'accueil / Nom du responsable de l'unité :

Institut de Génomique Fonctionnelle de Lyon – ENS Lyon
32-34 Avenue Tony Garnier
69007 Lyon
François Leulier

Nom, adresse de l'Equipe d'accueil / Nom du responsable d'équipe :

Institut de Génomique Fonctionnelle de Lyon – ENS Lyon
32-34 Avenue Tony Garnier
69007 Lyon
François Leulier

Nom, tel, adresse e-mail de l'encadrant de stage :

Cathy Ramos
04 26 73 13 27
cathy.ramos@ens-lyon.fr

Sujet de stage :

Chez *Drosophila melanogaster*, les “*Drosophila* insulin like peptides” ou Dilps (Dilp-1 à -8), et l’hormone Adipokinétique, sont les homologues respectifs de l’insuline et du glucagon chez les mammifères. En se fixant à leur récepteur InR (Insulin Receptor), les Dilps activent la voie Akt qui favorise la croissance systémique larvaire. Cette croissance est étroitement régulée par les Dilps, définissant le taux de croissance, et l’ecdysone (Ecd), une hormone contrôlant la durée de développement. La phase larvaire n’est nécessaire que pour atteindre un état physiologique particulier qui permettra l’entrée en métamorphose de l’animal. Le cycle de vie de la drosophile est influencé par différents facteurs modulant le métabolisme de l’animal.

Parmi ces facteurs, la nutrition est un critère important puisque lors de régimes pauvres en protéines (RPP) l’entrée en métamorphose et l’émergence des adultes sont retardées. En utilisant des animaux axéniques (sans microbes) ou ayant un microbiote intestinal, il a été observé que lors d’un RPP l’ajout d’un microbiote intestinal sauve ce retard développemental. Ainsi, le microbiote intestinal promeut la croissance du juvénile en

condition de sous-nutrition. Cet effet promoteur de croissance du microbiote chez la drosophile peut être récapitulé par la seule présence de la bactérie commensale *Lactiplantibacillus plantarum*^{WJL} (*L.p.*^{WJL}). Dans un contexte de sous-nutrition, *L.p.*^{WJL} module le métabolisme de l'hôte au niveau de l'intestin par 1) l'augmentation de l'activité de peptidases intestinales, favorisant ainsi l'absorption d'acides aminés, et 2) en impliquant une voie de signalisation activée par la D-alanylation des acides teichoïques bactériens.

Afin d'étudier les interactions hôte/ *L.p.*^{WJL} lors de sous-nutrition, le laboratoire a mené une étude globale transcriptomique sur des intestins de larves de drosophile GF et mono-associées à *L.p.*^{WJL}. De manière générale, la présence de *L.p.*^{WJL} augmente l'expression de gènes permettant l'absorption et le transport des acides aminés. L'équipe a aussi observé que *L.p.*^{WJL} module négativement l'expression de certains gènes dont celui de la *limostatine* (*lst*). La *Lst* est une hormone, découverte chez la drosophile adulte, qui est codée par un seul gène et produite par la *corpora cardiaca* (organe homologue du pancréas). À ce jour, une seule publication définit un rôle de décrétine pour la *Lst* chez la drosophile adulte. Les décrétines sont des hormones, aussi présentes chez les mammifères, qui diminuent la quantité d'insuline circulante. Chez la drosophile adulte, la production et la sécrétion de Dilps sont inhibées par la *Lst*.

Le projet de stage est donc de caractériser chez la larve de drosophile dans le cadre d'une malnutrition : 1) par quelles cellules la *Lst* est-elle produite, 2) dans quelles conditions physiologiques ?, 3) quelles sont les répercussions au niveau du métabolisme de l'hôte ?, 4) comment son action/production est-elle régulée par le microbiote intestinal ?

Ce projet s'ancre dans un contexte à la croisée entre régulation hormonale et action du microbiote intestinal sur la croissance du juvénile. Cette étude permettra d'apporter de nouvelles connaissances quant aux interactions hormones/microbiote et aux effets des décrétines sur le métabolisme de l'hôte, notamment par le contrôle de stockage des lipides ou leur mobilisation. Cet aspect métabolique permet d'ancrer ce sujet dans une perspective de santé globale en relation avec les effets délétères de l'obésité, une maladie de plus en plus répandue.

Technologies utilisées :

- Génétique de la drosophile (utilisation de lignées, réalisation de croisements génétiques avec perte (système ARN interférence) ou gain de fonction (surexpression))
- Mesure de temps développementaux
- Dissection des organes
- Réalisation de marquages et immunomarquages fluorescents de protéines et marquages de lipides
- Observation en microscopie épifluorescence et microscopie confocale
- Extractions d'ADN et d'ARN à partir de différents organes de larves de drosophile puis RT-qPCR
- Cytométrie en flux en images (FACS)

Mots clés :

Microbiote intestinal, Croissance, Insuline, Drosophile

Publications d'intérêt :

- *Lactobacillus plantarum* promotes *Drosophila* systemic growth by modulating hormonal signals through TOR-dependent nutrient sensing, Storelli et al., 2011, Cell metabolism
DOI: 10.1016/j.cmet.2011.07.012

- D-Alanylation of teichoic acids contributes to *Lactobacillus plantarum*-mediated *Drosophila* growth during chronic undernutrition, Matos et al., 2017, *Nature Microbiology*
DOI: 10.1038/s41564-017-0038-x

- Suppression of insulin production and secretion by a secretin hormone
Alfa et al., 2015, *Cell Metabolism*
DOI: 10.1016/j.cmet.2015.01.006

- Metabolism and growth adaptation to environmental conditions in *Drosophila*
Koyama et al., 2020 *Review Cell Mol Life Sci*
doi: 10.1007/s00018-020-03547-2