

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 596

Matière, Molécules, Matériaux et Géosciences

Spécialité : Chimie Physique, Chimie Théorique

Par

Zakaria BOUCHOUIREB

Navigating Molecular Complexity: A Comprehensive Molecular Modeling Study on Neonicotinoids, Sulfoxaflor, and Flupyradifurone Interacting with the Human $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor.

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 03/07/2024

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 Chargé de Recherche CNRS, Institut de Génomique Fonctionnelle, Montpellier
Manuel Dauchez Professeur, Université de Reims Champagne-Ardenne

Composition du Jury :

Président : Manuel Dauchez Professeur, Université de Reims Champagne-Ardenne
Examineurs : Antoine Taly Chargé de Recherche CNRS, IPBC, Université de Paris Diderot
 Adèle Laurent Directeur de Recherches CNRS, CEISAM, Nantes Université
Dir. de thèse : Jean-Yves Le Questel Professeur, CEISAM, Nantes Université

Invité(s)

Titre : Navigating Molecular Complexity: A Comprehensive Molecular Modeling Study on Neonicotinoids, Sulfoxaflor, and Flupyradifurone Interacting with the Human $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor.

Mots clés : nAChR, Néonicotinoïdes, Dynamique moléculaire, Docking, Champ de forces

Résumé : Les néonicotinoïdes, pesticides ciblant les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAChRs), largement utilisés depuis les années 1990, sont reconnus comme toxiques pour des espèces non ciblées, telles que les pollinisateurs et les mammifères. Leur interdiction complète est prévue pour 2025. Cette étude modélise les interactions de néonicotinoïdes classiques et de nouveaux composés, comme le sulfoxaflor et le flupyradifurone, avec le récepteur humain $\alpha 7$. Utilisant le docking avec ajustement induit et le rescoring MM/GGBSA, les interactions ont été comparées à des données expérimentales obtenues par voltage-clamp. Nos analyses ont mis en lumière les limites des champs de force actuels, conduisant à la réalisation d'un benchmark comparatif des logiciels de docking

populaires. Un biais constant sous-estimant les interactions a été identifié. En réponse, une paramétrisation basée sur des données *ab initio* a été employée avec le champ de force CHARMM/CGenFF, améliorant la précision des paramètres. Ces paramètres ont été utilisés dans des simulations de dynamique moléculaire avec le flupyradifurone et le récepteur $\alpha 7$ humain et ont permis de calculer l'énergie de liaison et d'évaluer les contributions des acides aminés à cette dernière. Les résultats suggèrent que les logiciels de docking traditionnels sont insuffisants pour capturer avec précision les interactions pesticides-nAChRs et que le flupyradifurone montre une liaison instable, ce qui pourrait expliquer sa faible toxicité.

Title : Navigating Molecular Complexity: A Comprehensive Molecular Modeling Study on Neonicotinoids, Sulfoxaflor, and Flupyradifurone Interacting with the Human $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor.

Keywords : nAChR, Neonicotinoids, Molecular dynamic, Docking, Parameterization, Force field

Abstract : Neonicotinoid pesticides, primarily targeting nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs), were extensively used since the 1990s for crop protection but have since been recognized as harmful to non-target species, including pollinators and mammals. They are anticipated to be fully banned by 2025. Despite their widespread use, there remains a significant lack of biostructural data on how these compounds interact with human nAChRs. This study models the interactions of classical neonicotinoids and newer compounds, such as Sulfoxaflor and Flupyradifurone, with the recently resolved human $\alpha 7$ nAChR. Interactions were explored through Induced Fit Docking enhanced by MM/GGBSA rescoring, and findings were compared with voltage clamp experimental data. The results revealed limitations in the force field parameters used for modeling, prompting a benchmark study of popular docking software

against a dataset of all available nAChR and AChBP structures co-crystallized with neonicotinoids and related compounds. This highlighted a consistent bias in underestimating the interactions and binding energies of these compounds specifically. Consequently, a parameterization from *ab initio* data was conducted using the CHARMM/CGenFF force field. The latter was used in a molecular dynamics study of Flupyradifurone with human $\alpha 7$ nAChR, calculating the binding energy and evaluating the contribution of the binding site amino acids. To conclude, this work indicates that (i) common docking software inadequately models the interactions between nAChRs and pesticides, (ii) for type I force fields, *ab initio* based parameterization yields more accurate results, and (iii) our data suggest that Flupyradifurone has an unstable binding with human $\alpha 7$ nAChR, which may explain its low toxicity.