



Université Claude Bernard



## HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **12 juillet 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame AYCIRIEX Sophie**

Titre de la thèse : *De la lipidomique vers la multi-omique : Applications de la spectrométrie de masse en biologie »*

### Résumé



Les lipides sont des composés essentiels pour la cellule. Outre leurs rôles dans la structuration et la dynamique des membranes biologiques, les lipides sont impliqués dans de nombreux processus biologiques fondamentaux comme le stockage d'énergie, la signalisation cellulaire ou bien dans le développement de maladies métaboliques ou neurodégénératives. Afin de recenser la diversité structurale des lipides, la spectrométrie de masse est rapidement devenue la technique analytique incontournable, permettant d'accéder de manière très précise au lipidome c'est-à-dire à la mesure des différentes classes des lipides ainsi qu'à leurs espèces moléculaires et à des niveaux de concentration très faible, que ce soit dans une cellule, un tissu ou bien à l'échelle d'un organisme.

Mes travaux de recherche pendant mon doctorat à l'université de Bordeaux, se sont orientés sur l'apport de la lipidomique pour la caractérisation lipidique par spectrométrie de masse de plusieurs souches de levures délétées pour des lysophospholipide acyltransférases. Les lysophospholipide acyltransférases sont des acteurs clés dans la synthèse *de novo* des phospholipides ou le remodelage des phospholipides membranaires. L'analyse comparative des lipidomes par spectrométrie de masse haute résolution (approche Shotgun Lipidomics) de la souche sauvage de levure et de la souche de délétion du gène d'intérêt a permis d'identifier les modifications dans la composition des lipides à l'échelle de l'espèce moléculaire et de prédire la fonction catalytique de l'acyltransférase étudiée. Par cette approche, nous avons caractérisé sans ambiguïté l'activité de deux acyltransférases impliquées (i) dans le remodelage du phosphatidylinositol (PI), et responsable spécifiquement de l'enrichissement en acide stéarique en position *sn*-1 de PI, (ii) dans le remodelage de l'acide phosphatidique (PA) avec une forte affinité pour l'acide oléique en position *sn*-2 de PA.

La maladie d'Alzheimer (MA) est la forme la plus connue de démence caractérisée par une perte mnésique progressive. Des études génétiques et épidémiologiques ont mis en évidence certains facteurs de risque de la MA liés au métabolisme des lipides. C'est dans ce contexte que je me suis intéressée aux rôles des lipides

dans la pathogénèse de la MA pendant mon post-doctorat à l'Université Paris Descartes – Faculté de Pharmacie. Nous avons développé des méthodes analytiques innovantes par couplage chromatographie liquide ultraperformante-spectrométrie de masse-haute résolution pour des études lipidomiques appliquées à l'étude de tissus cérébraux murins et de prélèvements humains post-mortem cryopréservés ou conservés dans du formol de patients en vue d'une meilleure compréhension de la neurodégénérescence associée à la MA. Nous avons mis en évidence des dérégulations lipidiques majeures et décrit les voies métaboliques affectées.

Ensuite, lors d'un second stage postdoctoral à l'Institut Max Planck de Dresde, je me suis intéressée aux interactions lipides – protéines membranaires en décrivant l'environnement lipidique associé à deux complexes membranaires ayant des rôles biologiques bien distincts, à savoir la  $\gamma$ -Secrétase, complexe transmembranaire qui catalyse la dernière réaction de la synthèse de peptides A $\beta$  et la pompe Na,K-ATPase maintenant le potentiel membranaire.

Depuis mon recrutement, j'effectue mes recherches à l'Institut des Sciences Analytiques, au sein de l'équipe ANABIO-MS, experte dans le dosage multiplexé des biomolécules comme les protéines, par spectrométrie de masse ciblée. L'analyse de biomolécules en santé ou en environnement nécessite l'utilisation d'outils analytiques de grande précision ainsi que des méthodes d'acquisition de données adaptées. De nombreux verrous scientifiques peuvent être rencontrés comme le suivi limité d'un grand nombre de molécules en spectrométrie de masse ciblée ou bien l'analyse simultanée de biomolécules de propriétés physico-chimiques différentes. C'est dans ce contexte que je développe des approches multi-omiques innovantes (lipidomique, protéomique, métabolomique) permettant d'améliorer les capacités de multiplexage *via* un nouveau mode d'acquisition hautement multiplexée en spectrométrie de masse ciblée tout en permettant de s'affranchir du fenêtrage en temps de rétention. De plus je m'intéresse à l'intégration des données multi-omiques par des approches chimiométriques. Ces développements sont déployés à l'heure actuelle dans le cadre d'un projet financé par l'ANR pour mieux comprendre la plasticité moléculaire du métabolisme énergétique et identifier les acteurs impliqués dans les changements et les réponses physiologiques liés à l'exposition de résidus pharmaceutiques chez un amphipode d'eau douce.