

Approche multi-omique pour la compréhension des mécanismes de toxicité en lien avec l'altération du métabolisme lipidique chez l'espèce sentinelle *Gammarus fossarum*.

Multi-omics approach to improve the understanding of toxicity mechanisms linked to lipid metabolism alterations in the sentinel species *Gammarus fossarum*.

Contexte et enjeux

Pour mieux comprendre l'impact des polluants dans les milieux aquatiques et avancer vers la construction d'une écotoxicologie holistique, l'incorporation d'approches interdisciplinaires alliant notamment compréhension moléculaire et physiologique des espèces est aujourd'hui abordable. En effet, les progrès en biologie moléculaire et en chimie analytique nous permettent aujourd'hui d'investiguer quantitativement des centaines des gènes et métabolites (e.g. lipides) par échantillon. Quand ces informations moléculaires sont associées à des paramètres physiologiques ou pathologiques clairement déterminés, dans le cadre d'expositions à la contamination (laboratoire ou milieu naturel), elles doivent pouvoir aider à décrire sur les mécanismes sous-jacents de la toxicité s'exprimant au niveau individuel et compromettant ainsi potentiellement le maintien des populations.

L'intégration des niveaux physiologiques et moléculaires (e.g. stades de reproduction et transcriptome) est donc aujourd'hui possible et offre de nouvelles perspectives en écotoxicologie prédictive dans l'évaluation et le diagnostic de la qualité des milieux aquatiques.

Etat de l'art

Un des verrous majeurs pour la prédiction des effets toxiques des substances chimiques sur les communautés aquatiques est l'absence d'approches pour acquérir les connaissances des voies métaboliques impliquées dans les processus clés pour le maintien des populations, notamment pour des espèces de pertinence environnementale.

Notre laboratoire a montré l'utilité du crustacé *Gammarus fossarum* comme organisme sentinelle pour l'évaluation des perturbations énergétiques et endocrines via des approches physiologiques et biochimiques (Geffard et al. 2010, Coulaud et al. 2015), notamment dans le cadre de la biosurveillance des milieux aquatiques. Récemment, notre laboratoire a également montré le fort potentiel des approches -omiques, notamment protéomique, pour identifier les protéines clés du système reproductif et l'identification de biomarqueurs de toxicité aux métaux et à certains pesticides chez cette espèce (Trapp et al. 2015, Gouveia et al. 2017).

Le métabolisme lipidique est une des voies métaboliques fondamentales pour l'homéostasie énergétique de tous les animaux. Chez les crustacés, les lipides jouent un rôle essentiel dans des processus tels que la mue, la reproduction, la croissance, la synthèse des hormones (e.g. ecdystéroïdes) (Tessier et al. 1983). Récemment, il a été montré que des substances chimiques interférentes avec le métabolisme lipidique des vertébrés, connus comme obésogènes (e.g. tributylétain) peuvent affecter la distribution et la synthèse des lipides chez le crustacé modèle *Daphnia magna* (Jordao et al. 2015 ; Jordao et al. 2016). De plus, certains médicaments utilisés chez l'homme pour traiter les dyslipidémies, comme les fibrates ou les statines ont été détectés dans les eaux effluentes des stations d'épuration à des concentrations de l'ordre du ng/l (Jelic et al. 2011). Notamment, les statines agissent en inhibant l'enzyme responsable de l'étape limitante la synthèse du mévalonate, l'HMG-CoA réductase, une protéine très conservée chez les eucaryotes (Istvan, 2001).

Le métabolisme lipidique peut donc être la cible de toxicité d'un grand nombre de molécules chez différentes espèces. Pourtant, il existe un manque crucial des connaissances, notamment chez les espèces aquatiques, au niveau des interactions moléculaires entre l'abondance de certaines espèces lipidiques, l'activation/inhibition des voies de signalisation et/ou de synthèse associées et les phénotypes ou traits de vie observés.

Objectifs

Pour répondre à ces lacunes, ce projet de thèse propose une approche multi-omique innovante en écotoxicologie, qui consiste en l'obtention des profils transcriptomiques et lipidomiques chez l'espèce sentinelle *Gammarus fossarum* et leurs analyses intégrées grâce à l'utilisation d'approches statistiques basées sur l'analyse des réseaux, notamment au niveau génique (Degli Esposti et al. 2016), et des méthodes d'analyse multivariée spécifiquement développées pour l'intégration de larges bases de données (Rohart et al. 2017).

L'objectif général du projet consiste dans la **caractérisation des voies métaboliques impliquées dans la biosynthèse/transport/dégradation des lipides via une approche multi –omique** (transcriptomique et lipidomique) chez le crustacé *Gammarus fossarum*. Cette approche sera développée dans un contexte physiologique bien caractérisé par les précédents travaux du laboratoire (Geffard et al. 2010), notamment les différents stades reproductifs du mâle et de la femelle du gammar. Cette démarche permettra de **comprendre la plasticité moléculaire du métabolisme énergétique**, identifiant les gènes et les lipides clés impliqués **dans les changements physiologiques liés à la reproduction et la modulation de leur abondance** en lien avec ces modifications.

Le travail proposé dans ce projet s'organisera autour de trois axes principaux :

1 : Caractérisation moléculaire du métabolisme lipidique en lien avec le stade reproductif des organismes.

2 : Modulation du métabolisme lipidique lors de privation alimentaire

3 : Identification des cibles moléculaires de la perturbation du métabolisme lipidique suite à l'exposition aux statines.

L'intégration de l'étudiant(e) dans le projet est prévue lorsque l'acquisition des données –omiques sera complète pour l'axe 1 et en cours d'acquisition pour les axes 2 et 3. Cela permettra à l'étudiant(e) de pouvoir bénéficier dès le début de la thèse d'un nombre important de jeux de données auxquels seront appliqués les outils d'analyse proposés.

Organisation

Encadrement et contact: Davide Degli Esposti davide.degli-esposti@irstea.fr

Equipe : Laboratoire d'écotoxicologie, UR Liverly, Irstea Centre de Lyon-Villeurbanne, 5 rue de la Doua, Villeurbanne

Profil du candidat : bioinformaticien(ne) ou biochimiste avec une expérience certifiée (e.g. stage Master 2) en analyses bioinformatique (e.g. RNA-seq) et statistique.

Références essentielles

Coulaud R, et al. 2015. Environ Toxicol Chem 34 : 1031-1038.

Degli Esposti D, et al. 2016. Oncotarget 7 : 31862-31877.

Geffard O, et al. 2010. Environ Toxicol Chem 29(10):2249-59.

Gouveia D, et al. 2017. Aquatic Tox 190:199-209.

Istvan ES. 2001. Curr Opin Struct Biol 11:746-751.

Jordao R, et al. 2015. Env Health Perspect 123: 813-819.

Langfelder R, Horvath S. 2008. BMC Bioinformatics doi: 10.1186/1471-2105-9-559.

Rohart F, et al. 2017. bioRxiv 108597.

Trapp J, et al. 2015. J Proteome Res 2 : 292-303.