

## Rôles physio-pathologiques d'un lipide méconnu de la myéline

Encadrantes : Hélène Barelli & Hélène Marie (IPMC)

La démyélinisation est depuis peu considérée comme un des événements précoces de la maladie d'Alzheimer (MA). En effet, la myéline, qui joue un rôle crucial pour la conduction nerveuse, est essentielle aux fonctions neuronales. Cette myéline est fabriquée par des cellules spécialisées nommées oligodendrocytes. Elle est constituée de plusieurs couches de membranes étroitement empilées autour des axones. Parmi les lipides caractéristiques qui composent la myéline, nous avons mis en évidence un lipide polyinsaturé (ADA-pPE) aux fonctions inconnues dont les niveaux diminuent chez les patients MA. Or les lipides polyinsaturés peuvent favoriser l'interaction de certaines protéines contenant des hélices amphipatiques comme la MBP (myelin basic protein ; constituant essentiel de la myéline) avec les membranes. Ainsi, nous formons l'hypothèse que le déficit en ADA-pPE, que nous avons identifié dans la substance blanche humaine chez les patients MA, pourrait altérer l'empilement correct des couches de membranes qui constituent la myéline et avoir des conséquences sur la conduction nerveuse et les tâches cognitives associées. Par ailleurs, en RNAseq et immunomarquage quantitatif sur les mêmes coupes de substance blanche humaine, nous avons aussi observé chez les patients MA une expression réduite d'une enzyme acyltransférase nommée AGPAT4 qui pourrait être impliquée dans la synthèse d'ADA-pPE. Le lien fonctionnel entre AGPAT4 et ADA-pPE reste à démontrer, ainsi que leur implication potentielle dans la démyélinisation observée dans la MA.

Les objectifs du projet de stage sont

- De démontrer qu'AGPAT4 favorise la synthèse d'ADA-pPE et régule la fonction de MBP. Pour cela, nous allons transfecter des oligodendrocytes murins (Oli-neu) avec un siRNA pour diminuer les niveaux d'AGPAT4 et analyser la quantité d'ADA-pPE en lipidomique et le trafic intracellulaire de MBP en immunohistochimie.
- De démontrer l'interaction d'ADA-pPE et MBP dans un système *in vitro*. Pour cela, nous allons purifier de la MBP recombinante pour des expériences de liaison sur membrane artificielle afin de définir l'interaction spécifique MBP-ADA-pPE.
- De démontrer la corrélation entre niveaux AGPAT4/ADA-pPE et l'intégrité de la myéline. Pour cela, nous allons utiliser deux modèles animaux, les souris AGPAT4-KO et un modèle de souris Alzheimer (APP-PS1), sur lesquelles nous analyserons les niveaux d'AGPAT4 et MBP (immunohistochimie), les niveaux d'ADA-pPE (lipidomique) et la structure de la myéline (microscopie électronique).

Ce projet permettra à l'étudiant.e une analyse multi-techniques combinant biologie moléculaire, biochimie, biologie cellulaire et imagerie.

Cette étude est une collaboration entre deux équipes de l'IPMC (équipe MARIE-BARIK et équipe ANTONNY) et l'étudiant.e sera amené à travailler en interaction avec les deux encadrantes.

Ces articles démontrent l'importance des lipides polyinsaturés pour la dynamique des membranes dans les cellules et les déficits de myélinisation dans la MA :

- Pinot M, S. Vanni, S. Pagnotta, S. Lacas-Gervais, S. Payet, T. Ferreira, R. Gautier, B. Goud, B. Antonny, H. Barelli. 2014 Lipid Cell Biology: Polyunsaturated phospholipids facilitate membrane deformation and fission by endocytic proteins. *Science*. 345, 693-697. DOI: 10.1126/science.1255288.
- Barelli H, Antonny B. 2016 Lipid unsaturation and organelle dynamics. *Curr Opin Cell Biol*. 7;41:25-32.
- Papuč , Rejdak K (2020) The role of myelin damage in Alzheimer's disease pathology. *Arch Med Sci* 16, 345-341.2020 A. *Med Sci* 16, 345-341. DOI: 10.5114/aoms.2018.76863

- Chen et al., 2021, Enhancing myelin renewal reverses cognitive dysfunction in a murine model of Alzheimer's disease. *Neuron* 109, 2292–2307. July 21, 2021  
DOI.org/10.1016/j.neuron.2021.05.012.

**Mots clés :** myéline, myelin basic protein (MBP), plasmalogènes polyinsaturés, maladie d'Alzheimer, métabolisme des lipides, microscopies confocale, multispectrale et électronique, immunohistofluorescence.