

Proposition de stage de Recherche en Laboratoire - Master 1

Romain Yvinec - INRA Nouzilly

16 novembre 2015

Inférence du biais de signalisation pour des modèles de réseaux de signalisation cellulaire

L'unité Physiologie de la Reproduction et des Comportements (PRC) est une unité mixte de recherches du centre INRA Val de Loire, basée à Nouzilly (20 km de Tours). L'unité PRC comporte 11 équipes de recherche dont les thématiques sont organisées autour de l'axe de contrôle de la reproduction et des comportements, allant de l'analyse comportementale et neurobiologique à l'analyse des mécanismes moléculaires et génétiques liés à la fonction de reproduction et sa régulation. Au sein de l'unité, l'équipe Biologie et Bioinformatique des Systèmes de Signalisation (BIOS) développe une stratégie pluridisciplinaire de biologie systémique combinant des approches expérimentales (aux échelles moléculaire, cellulaire, physiologique), et de modélisation mathématique et informatique, afin d'acquérir un savoir exhaustif et quantitatif des phénomènes biologiques médiés par les récepteurs couplés aux protéines G, en particulier ceux liés à la reproduction.

Les objectifs de l'équipe BIOS sont de comprendre la dynamique des réseaux de signalisation cellulaire induits par la stimulation de ces récepteurs par un ligand donné, en définissant précisément les effets intracellulaires induits et leurs conséquences biologiques. Cette compréhension permet à l'équipe BIOS, en parallèle, de développer de nouvelles approches pharmacologiques afin de contrôler finement l'activité de récepteurs liés à la reproduction et pour réduire les effets néfastes associés à l'utilisation de leur ligand (naturel ou de synthèse) chez les animaux d'élevages et chez l'humain. Des méthodes innovantes de modélisation sont développées, afin de simuler et prédire le comportement des réseaux de signalisation dans de multiples conditions. Le groupe a notamment récemment développé un nouvel algorithme d'estimation de paramètres (telles que des vitesses de réactions, des constantes d'affinité, des concentrations totales) afin de comprendre la dynamique d'un réseau de signalisation induit par une hormone, depuis le récepteur membranaire – l'algorithme HYPE (Bourquard et al., en préparation). Nous avons appliqué ces techniques d'optimisation pour l'inférence du réseau de signalisation de l'angiotensin [Heitzler et al., 2012].

Enjeux sur les calculs de biais de signalisation Le sujet de stage de recherche proposé porte sur la modélisation dynamique de réseaux moléculaires et l'inférence statistique de paramètres.

En particulier, nous nous intéresserons à développer des méthodes permettant le calcul des biais de signalisation et des tests statistiques permettant de conclure de manière rigoureuse à la présence d'un biais ou non. En effet, lorsque qu'un ligand s'attache à un récepteur transmembranaire, celui-ci déclenche dans de nombreux cas plusieurs voies de signalisations associées à différentes réponses cellulaires [Ulloa-Aguirre et al., 2011, Landomiel et al., 2013, Kholodenko et al., 2010, Peterson et al., 2015]. La nature du ligand et du récepteur (avec des mutations éventuelles) sont cruciales pour la balance d'activation de telle ou telle voie de signalisation. Les méthodes actuellement utilisées [Barak and Peterson, 2012, Rajagopal et al., 2011, Kenakin and Christopoulos, 2012, Kenakin, 2014, Namkung et al., 2015] pour calculer les biais de signalisation reposent sur la calibration d'une courbe paramétrique dite "dose-réponse" et nécessitent la mesure de signaux à de nombreuses concentrations de récepteurs et sur des temps longs. Malgré un nombre croissant d'études mettant en évidence la présence de biais de signalisation, les méthodes de calculs et les tests statistiques correspondants pour quantifier le biais sont relativement simplistes.

Nous commencerons par revoir les conditions théoriques de validité des courbes paramétriques de dose-réponse (avec entre autres, des hypothèses d'équilibre stationnaire). Puis, sous ce modèle stationnaire, nous établirons des méthodes d'inférence paramétriques rigoureuses, ainsi que des tests statistiques permettant de conclure à la présence d'un biais significatif ou non, et de le quantifier le cas échéant. Nous nous intéresserons ensuite à des méthodes non-paramétriques. Nous travaillerons sur des données générées au sein de l'équipe.

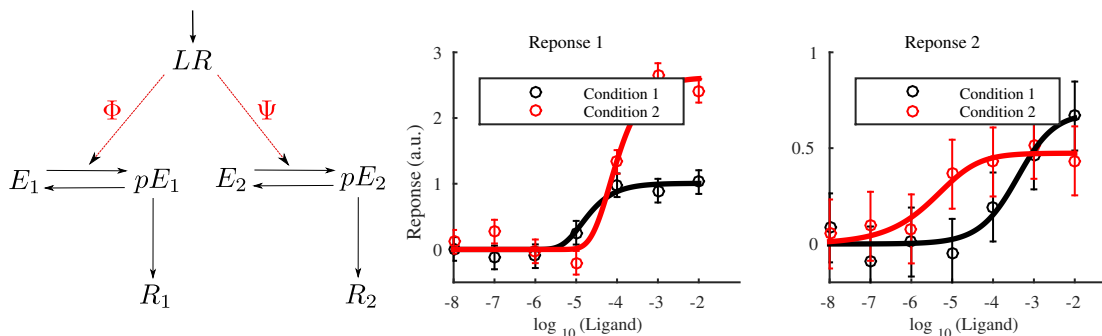


FIGURE 1 – A gauche, schéma des biais de signalisation, suite à une stimulation d’un récepteur par un ligand. Deux voies de signalisation sont déclenchées après stimulation par un même complexe Ligand-Récepteur. A droite, exemples de courbe dose-réponse typique, pour les deux réponses dans deux conditions différentes.

Si le temps le permet, nous explorerons d’autres définitions du biais de signalisation, qui permettent de prendre en compte l’aspect quantitatif et temporel de l’activation biaisée des différentes voies de signalisation, en utilisant une modélisation dynamique des réseaux de signalisation.

L’objectif de ce stage est d’utiliser les outils d’analyse mathématique et d’inférence statistique pour trouver quelles mesures sont nécessaires au calcul effectif et robuste des biais de signalisation, d’abord à l’aide de modèles simplifiés (modèle statique de dose-réponse, modèle dynamique simplifié – cf figure 1) puis en complexifiant pour obtenir des modèles réalistes du point de vue biologique.

Références

- [Barak and Peterson, 2012] Barak, L. S. and Peterson, S. (2012). Modeling of bias for the analysis of receptor signaling in biochemical systems. *Biochemistry*, 51(6) :1114–1125.
- [Heitzler et al., 2012] Heitzler, D., Durand, G., Gallay, N., Rizk, A., Ahn, S., Kim, J., Violin, J. D., Dupuy, L., Gauthier, C., Piketty, V., Crépieux, P., Poupon, A., Clément, F., Fages, F., Lefkowitz, R. J., and Reiter, E. (2012). Competing g protein coupled receptor kinases balance g protein and beta arrestin signaling. *Molecular Systems Biology*, 8(1).
- [Kenakin, 2014] Kenakin, T. (2014). *Quantifying biased beta-arrestin signaling*. In *Arrestins- Pharmacology and Therapeutic Potential*, volume 57-83. Springer.
- [Kenakin and Christopoulos, 2012] Kenakin, T. and Christopoulos, A. (2012). Signalling bias in new drug discovery : detection, quantification and therapeutic impact. *Nature Reviews Drug Discovery*, 12(3) :205–216.
- [Kholodenko et al., 2010] Kholodenko, B. N., Hancock, J. F., and Kolch, W. (2010). Signalling ballet in space and time. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 11(6) :414–426.
- [Landomiel et al., 2013] Landomiel, F., Gallay, N., Jégot, G., Tranchant, T., Durand, G., Bourquard, T., Crépieux, P., Poupon, A., and Reiter, E. (2013). Biased signalling in follicle stimulating hormone action. *Molecular and Cellular Endocrinology*.
- [Namkung et al., 2015] Namkung, Y., Radresa, O., Armando, S., Devost, D., Beutrait, A., Le Gouill, C., and Laporte, S. A. (2015). Quantifying biased signaling in GPCRs using BRET-based biosensors. *Methods*.
- [Peterson et al., 2015] Peterson, S. M., Pack, T. F., and Caron, M. G. (2015). Receptor, Ligand and Transducer Contributions to Dopamine D2 Receptor Functional Selectivity. *PLoS ONE*, 10(10) :e0141637.
- [Rajagopal et al., 2011] Rajagopal, S., Ahn, S., Rominger, D. H., Gowen-MacDonald, W., Lam, C. M., DeWire, S. M., Violin, J. D., and Lefkowitz, R. J. (2011). Quantifying ligand bias at seven-transmembrane receptors. *Molecular Pharmacology*, 80(3) :367–377.
- [Ulloa-Aguirre et al., 2011] Ulloa-Aguirre, A., Crépieux, P., Poupon, A., Maurel, M.-C., and Reiter, E. (2011). Novel pathways in gonadotropin receptor signaling and biased agonism. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 12(4) :259–274.