

## Stage de Master 2 - Dynamiques spatio-temporelles des réseaux de signalisation

Contact : Frédérique CLÉMENT et Romain YVINEC, EPC MUSCA, INRIA–Saclay Île-de-France

Frederique.Clement@inria.fr, Romain.Yvinec@inrae.fr

<https://team.inria.fr/musca/>

### Contexte et objectifs

Les réseaux de signalisation intracellulaires sont des systèmes complexes, orchestrés par des signaux extracellulaires tels que les hormones. La compréhension des événements de signalisation cellulaire, et de leurs dynamiques spatio-temporelles est une étape-clé pour le développement d’approches pharmacologiques, et donc thérapeutiques, innovantes. C’est notamment le cas pour les réseaux de signalisation induits par les récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs), qui sont des cibles privilégiées pour les agents pharmacologiques.

Les propriétés dynamiques des réactions biochimiques à l’œuvre dans les réseaux de signalisation sont difficiles à capturer. Elles sont à la fois régulées sur le plan cinétique, et contraintes dans l’espace intracellulaire. Les RCPGs transduisent des mécanismes de signalisation non seulement à partir de la membrane plasmique, mais également depuis des vésicules intracellulaires dans lesquelles ils sont transportés, ce qui n’a été mis à jour que très récemment [4, 2]. Ces vésicules sont elles-mêmes sujettes à une évolution dynamique, qui détermine leurs nombres, leurs tailles et leurs fonctionnalités.

La découverte d’une régulation dynamique des voies de signalisation par des récepteurs actifs dans l’intérieur-même de la cellule est d’une importance capitale car elle permet d’envisager des régulations physiologiques graduées [5]. À terme, elle incite à reconsidérer les approches pharmacologiques traditionnelles qui ciblent uniquement les récepteurs situés à la membrane plasmique.

Les approches de modélisation/analyse ont un intérêt évident en complément des approches expérimentales, pour décortiquer les différentes voies et mécanismes impliqués à partir d’un nombre limité de mesures, et pour tester différentes hypothèses fonctionnelles (constantes cinétiques, nature des transferts et transports moléculaires, abondances relatives. . .) [8, 6, 9].

L’objectif du stage est de caractériser les dynamiques spatiales et temporelles des RCPGs et de leurs voies de signalisation, à partir de données expérimentales sur les événements de signalisation, qui peuvent être recueillies simultanément au niveau de la membrane plasmique et des vésicules intracellulaires (endosomes).

### Programme de travail

Le stage sera dédié à la formulation, à l’étude mathématique et à la simulation numérique de modèles spatio-temporels du trafic intracellulaire des RGPCs et des voies de signalisation induites.

Le travail consistera à développer un modèle dynamique de la population des endosomes et de leur contenu moléculaire, couplé à un modèle de réseaux de réactions biochimiques représentant les cascades de signalisation induites par les RCPGs.

Au cours du stage, nous utiliserons un formalisme de type équations différentielles ordinaires (EDO) pour représenter des compartiments discrets correspondant aux différents types d’endosomes (early endosome, late endosome...) et leur activité de signalisation [7]. Ce modèle représentera les phénomènes d’internalisation et de répartition spatiale des récepteurs dans la cellule, ainsi que leur

recyclage à la membrane plasmique. Au sein de chaque compartiment, les réactions biochimiques seront formulées par des EDO s'appuyant sur la loi d'action-masse. Nous chercherons à caractériser l'influence des constantes cinétiques en jeu (trafic des récepteurs, cascade de signalisation...) et du profil temporel du stimulus agissant sur le récepteur (e.g. continu, intermittent, périodique). L'objectif sera d'étudier comment les échelles de temps des différentes étapes du trafic des récepteurs influencent la dynamique spatio-temporelle d'activation des voies de signalisation, et, *in fine*, de relier ces dynamiques avec des événements cellulaires plus intégrés comme la prolifération ou la différenciation. Les sorties du modèle donneront des informations sur la durée d'un cycle de recyclage des récepteurs, depuis leur stimulation jusqu'à leur retour à la membrane, sur les temps de transit au sein des compartiments, et sur l'importance de l'hétérogénéité fonctionnelle entre compartiments.

Ce travail de stage débouchera sur un sujet de thèse dont l'objectif sera de caractériser plus finement la distribution des compartiments endosomaux. Pour ce faire, nous utiliserons un formalisme d'équations aux dérivées partielles de type coagulation-fragmentation avec une structuration en taille/contenu et en espace des endosomes [3]. Ce formalisme permettra d'analyser l'existence de gradients de concentration pour les molécules diffusibles et d'exploiter pleinement des données expérimentales de pointe, en particulier celles obtenues par imagerie quantitative de microscopie intracellulaire [1].

## References

- [1] Kervrann C Vimond M. Briane, V. Statistical analysis of particle trajectories in living cells. *Phys Rev E.*, 97(6):062121, 2018.
- [2] N. Caengprasath and A.C. Hanyaloglu. Hardwiring wire-less networks: spatially encoded GPCR signaling in endocrine systems. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 57:77–82, 2019.
- [3] Lionel Foret, Jonathan E. Dawson, Roberto Villaseñor, Claudio Collinet, Andreas Deutsch, Lutz Brusch, Marino Zerial, Yannis Kalaidzidis, and Frank Jülicher. A general theoretical framework to infer endosomal network dynamics from quantitative image analysis. *Current biology: CB*, 22(15):1381–1390, 2012.
- [4] F. Jean-Alphonse and A. C. Hanyaloglu. Regulation of GPCR signal networks via membrane trafficking. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 331(2):205–214, 2011.
- [5] Frederic Jean-Alphonse, Shanna Bowersox, Stanford Chen, Gemma Beard, Manojkumar A. Puthenveedu, and Aylin C. Hanyaloglu. Spatially Restricted G Protein-coupled Receptor Activity via Divergent Endocytic Compartments. *The Journal of Biological Chemistry*, 289(7):3960–3977, 2014.
- [6] Boris N. Kholodenko, John F. Hancock, and Walter Kolch. Signalling ballet in space and time. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 11(6):414–426, 2010.
- [7] Jared C. Weddell and Princess I. Imoukhuede. Integrative meta-modeling identifies endocytic vesicles, late endosome and the nucleus as the cellular compartments primarily directing RTK signaling. *Integrative Biology*, 9(5):464–484, 2017.
- [8] Lukas Andreas Widmer and Jörg Stelling. Bridging intracellular scales by mechanistic computational models. *Current Opinion in Biotechnology*, 52:17–24, 2018.
- [9] Romain Yvinec, Pascale Crépieux, Eric Reiter, Anne Poupon, and Frédérique Clément. Advances in computational modeling approaches of pituitary gonadotropin signaling. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 13(9):799–813, 2018.