

Stage de M2 : Modélisation de réseaux métaboliques pour analyser l'impact de gènes régulateurs de p53 sur le métabolisme tumoral

Contexte :

Le métabolisme est un ensemble de processus étroitement coordonnés impliquant des milliers d'enzymes, de réactions, de métabolites et de gènes, dont les interactions permettent aux organismes d'adapter leurs fonctions énergétiques et leurs besoins de croissance à une grande variété de conditions. Le dysfonctionnement de ces mécanismes joue un rôle central dans le développement de nombreuses maladies, mais plus particulièrement dans le cancer, où les cellules cancéreuses exploitent la reprogrammation métabolique à leur propre avantage pour maintenir un taux de prolifération rapide et survivre dans des conditions d'hypoxie, d'épuisement des nutriments, voire développer une résistance aux traitements. Pouvoir détecter avec précision ces changements ou dérégulations du métabolisme serait bénéfique non seulement pour une meilleure compréhension des systèmes biologiques, mais aussi pour la mise au point de thérapies et de traitements plus ciblés pour de nombreuses maladies.

Une façon de détecter des changements importants dans les fonctions métaboliques est d'utiliser des techniques de calcul basées sur les réseaux métaboliques [1]. La modélisation des réseaux métaboliques est une technique qui permet d'obtenir des informations globales et fonctionnelles sur les états métaboliques potentiels d'une cellule à partir de données expérimentales telles que la transcriptomique. Ce type de technique intègre les données d'expression de gènes mesurées expérimentalement dans des réseaux métaboliques à l'échelle du génome (plus de 10.000 réactions dans le réseau humain [2]) pour prédire quelles réactions sont probablement actives dans l'état étudié. Pour ce faire, l'objectif est d'obtenir le sous-réseau métabolique le plus cohérent avec les données expérimentales, en respectant les contraintes physico-chimiques du métabolisme.

Les techniques les plus fréquemment utilisées intègrent ces données transcriptomiques de façon qualitative, en définissant des seuils d'activité pour différencier les gènes faiblement ou fortement exprimés dans chaque condition expérimentale. Notre but est de pouvoir intégrer des informations plus quantitatives permettant de dresser de meilleures comparaisons entre différentes conditions expérimentales. Une piste pour atteindre cet objectif est l'utilisation de données issues du calcul d'expression différentielle sur les gènes, qui donnent des informations quantitatives sur les variations de l'expression des gènes d'une condition à une autre.

Sujet/Objectif du stage :

Les objectifs du stage sont l'implémentation en python d'une méthode de reconstruction de réseaux métaboliques à partir de données d'expression différentielle, et l'intégration de cette méthode avec le workflow actuel de modélisation de réseaux métaboliques utilisé dans l'équipe. Ces méthodes seront appliquées sur des données transcriptomiques obtenues dans le cadre d'une collaboration avec l'Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier (équipe de Laurent Le Cam), avec un projet étudiant l'impact de régulateurs du gène p53 sur le métabolisme de cellules cancéreuses.

La réalisation de ce projet nécessitera le développement de plusieurs compétences méthodologiques et techniques selon les étapes suivantes :

- Utiliser les bases de la modélisation et l'optimisation sous contraintes pour la simulation de flux métaboliques, en particulier avec la bibliothèque python *cobra.py*
- Établir un état des lieux des méthodes existantes de reconstruction de réseaux métaboliques à partir de données d'expression différentielle
- Implémenter en python une méthode de reconstruction choisie
- Comprendre et interpréter des données biologiques produites sur des cellules de souris afin d'élucider le rôle de P53 dans le métabolisme du cancer

- S'assurer de la pérennité du code (versioning, documentation, tests)

Compétences recherchées :

Nous recherchons un·e étudiant·e en master 2 de bioinformatique, de biologie computationnelle, ou équivalent, avec les compétences suivantes :

- Programmation en python
- Connaissances en biochimie/biologie des systèmes
- Anglais scientifique

Les compétences suivantes seront un plus :

- Expérience avec des données de type RNA-seq
- Connaissances en réseaux métaboliques
- Utilisation de solvers d'optimisation tels que cplex, gurobi etc.

Environnement de travail :

Le stage sera réalisé au sein de l'équipe Métabolisme et Xénobiotiques, de l'unité INRAE Toxalim, qui inclut des bioinformaticiens (5 permanents et 8 contractuels/doctorants/post-doc) et des toxicologues. Il sera encadré par Maximilian Stingl (Ingénieur d'études contractuel INRAE) et Nathalie Poupin (Chargée de Recherche INRAE). La réalisation du projet sera menée en collaboration étroite avec l'équipe du Dr L. Le Cam, experte dans l'étude de la physiologie des cellules cancéreuses.

Contacts :

Merci de postuler en envoyant un CV et une lettre de motivation à : maximilian.stingl@inrae.fr et nathalie.poupin@inrae.fr

Références et liens utiles :

[1] Oberhardt MA, Palsson BØ, Papin JA. Applications of genome-scale metabolic reconstructions. Mol Syst Biol. 2009;5:320. doi: 10.1038/msb.2009.77.

[2] Robinson JL, et al. An atlas of human metabolism. Sci Signal. 2020 Mar 24;13(624):eaaz1482. doi: 10.1126/scisignal.aaz1482.

<https://opencobra.github.io/cobrapy/>