



IMAGO

PROJET
EXPLORATOIRE

2022-2024

Coordination

Frédéric Jean-Alphonse

UMR PRC

frederic.jean-alphonse@inrae.fr

Béatrice Laroche

UMR MAIAGE

beatrice.laroche@inrae.fr

Mots clés

RCPG

Signalisation cellulaire

Imagerie intracellulaire

Modèle dynamique

Système complexe

Unités INRAE

impliquées

PRC

MaIAGE

Partenaires

Inria

Imperial College London

Explorer le fonctionnement des voies de signalisation des récepteurs hormonaux chez les mammifères

Contexte et enjeux

Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) jouent un rôle primordial dans la communication cellulaire chez les mammifères. Parmi ceux-ci, les récepteurs membranaires des hormones gonadotropes - l'hormone lutéinisante (RLHCG) et de l'hormone folliculo-stimulante (RFSH) - sont essentiels à la reproduction.

La liaison de chaque hormone sur son récepteur aboutit in fine à une réponse biologique adaptée grâce à la transduction de plusieurs voies de signalisation intracellulaires. Ces voies de signalisation sont relativement bien décrites individuellement, mais leur organisation en réseaux est complexe. En effet, les réactions biochimiques qui composent ces voies sont difficiles à capturer, car elles sont non seulement régulées sur le plan cinétique, mais également contraintes dans l'espace intracellulaire. A ce jour, les dynamiques des voies de signalisation ne sont décrites que de manière simplifiée : leurs interactions, leur organisation spatio-temporelle et l'intensité des signaux restent peu accessibles simultanément.

Afin de comprendre comment la cellule décode cette complexité des signaux intracellulaires pour ensuite produire des régulations physiologiques graduées, il est indispensable d'avoir une analyse fine des dynamiques des réseaux de signalisation et de leur organisation. C'est l'ambition du projet IMAGO, qui propose de construire des modèles de l'organisation spatio-temporelle des voies de signalisation associées aux récepteurs des gonadotrophines.



© pikisuperstar - Freepik

Métaprogramme
DIGIT-BIO



digitbio@inrae.fr

www.inrae.fr/digitbio/

Objectifs

Le projet IMAGO propose d'explorer la complexité de l'organisation spatio-temporelle des voies de signalisation et d'en développer des modèles dynamiques, pour en comprendre le fonctionnement, à l'échelle cellulaire et moléculaire.

En premier lieu, le projet prévoit d'interroger plusieurs voies de signalisation distinctes (AMPc, PKA, ERK et Ca²⁺) de façon simultanée, par des approches de microscopie de fluorescence et de biosenseurs adressés sélectivement dans divers compartiments cellulaires (e.g. noyau, mitochondrie, membrane plasmique, endosomes, réticulum endoplasmique, etc.). L'objectif est de révéler les mécanismes de localisation des voies de signalisation en fonction du site d'activation du récepteur, des cinétiques d'activation et des dynamiques spatio-temporelles des réactions biochimiques.

Pour ce faire, le projet IMAGO s'appuiera sur la génération de données issues de biosenseurs des voies de signalisations et d'approches de microscopie de fluorescence.

Ces données permettront :

1. De réaliser une analyse quantitative multiplexée de la compartimentation de différentes voies de signalisation et du trafic des récepteurs ;
2. De développer un modèle dynamique des réseaux de signalisation et du trafic des récepteurs.

À terme, ce travail sur des récepteurs d'intérêt en physiologie de la reproduction pourra amener à revisiter les approches pharmacologiques traditionnelles, qui ciblent essentiellement les récepteurs situés à la membrane plasmique. Ce projet permettra également d'apporter des connaissances nouvelles à la communauté des réseaux de signalisation.

Partenaires

Départements INRAE	Unités INRAE	Expertises
PHASE	<u>PRC</u>	Imagerie cellulaire quantitative, signalisation en temps réel, conception et analyse des modèles spatio-temporels, modélisation déterministe et stochastique
MathNum	<u>MalAGE</u>	Modélisation dynamique (EDO, EDP), analyse de données et estimation
Partenaires		Expertises
Inria	Équipe projet SERPICO	Traitement d'images de microscopie pour l'analyse du transport intracellulaire
	Équipe projet MUSCA	Modélisation dynamique, endocrinologie
Imperial College London		Analyse du trafic et recyclage du RLHCG et RFSH

