

Découverte parcimonieuse de modèles de signalisation compartimentalisée des récepteurs aux gonadotrophines

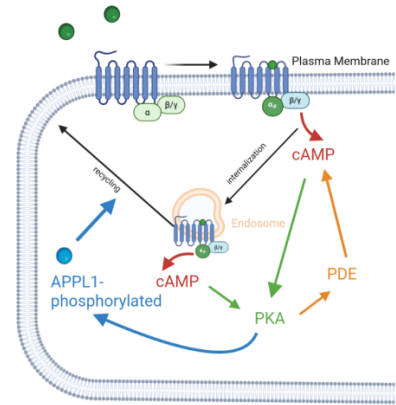
Encadrant: Romain Yvinec, romain.yvinec@inrae.fr
Equipe BIOS: umrprc-bios.val-de-loire.hub.inrae.fr/
Equipe MUSCA: team.inria.fr/musca/

September 21, 2026

Contexte scientifique

Les récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) intègrent des signaux hormonaux en combinant une dynamique de trafic (endocytose, recyclage, maturation endosomale) et une signalisation compartimentalisée depuis la membrane plasmique et différents types d'endosomes, comme démontré pour les récepteurs aux gonadotrophines et d'autres GPCR [1, 2, 3, 4]. Des travaux récents de l'équipe ont montré que la production d'AMPc depuis des endosomes très précoces ou précoces contrôle la réponse cellulaire, en particulier pour les récepteurs FSHR et LHR [2, 5, 6, 7].

En parallèle, des approches de modélisation par réseaux de réactions chimiques (CRN) formulés en équations différentielles ordinaires (EDO) ont été développées pour relier structures de modèles et profils cinétiques observés dans des expériences de BRET (Bioluminescence Resonance Energy Transfer) [8, 9, 16]. Cependant, l'exploration manuelle de nombreuses architectures devient rapidement limitante, et les stratégies actuelles de sélection de modèles sont coûteuses en temps de calcul [10]. Les développements récents en identification parcimonieuse de dynamiques (SINDy) et en réseaux de neurones informés par la physique (PINNs) [11, 12, 13, 14] ouvrent la possibilité d'explorer de grands espaces de modèles tout en conservant des structures interprétables.



Objectifs & Méthodologie du stage

L'objectif du stage est de mettre en place une stratégie hybride PINN/SINDy exploitant nos jeux de données internes afin de proposer des ensembles de modèles EDO interprétables qui reproduisent de façon cohérente les cinétiques de signalisation et de trafic observées pour les récepteurs aux gonadotrophines, puis d'analyser leur comportement qualitatif (temps long, bifurcations). Le stage M2 aura pour objectifs principaux :

- Mettre en forme et sélectionner des jeux de données BRET (seconds messagers, biosenseurs de trafic) à partir de la base de données interne pour l'identification parcimonieuse de modèles dynamiques.
- Implémenter, avec `jnn` et `PySINDy` (ou des variantes), une procédure d'inférence de systèmes d'EDO interprétables décrivant l'activation, la désensibilisation et le trafic effectif des récepteurs aux gonadotrophines à partir des cinétiques expérimentales.

- Comparer les modèles obtenus à des CRN existants dans l'équipe (projet de thèse en cours sur la calibration d'EDO à partir de données BRET [16]) et analyser leur capacité à reproduire différents régimes dynamiques (durée de la réponse, effets des inhibiteurs d'endocytose, dépendance à la dose de ligand).

Environnement scientifique et Profil recherché

Le stage se déroulera au sein de l'équipe interdisciplinaire BIOS (UMR PRC), qui réunit biologistes, mathématiciens et informaticiens autour de la signalisation des GPCR, avec un fort ancrage en modélisation dynamique et analyse quantitative de données BRET. Le ou la stagiaire bénéficiera d'interactions régulières avec une doctorante travaillant sur la modélisation EDO des voies de signalisation, ainsi qu'avec les expérimentateurs. Nous recherchons un(e) étudiant(e) de Master 2 en mathématiques appliquées, modélisation, physique ou informatique avec intérêt pour (i) l'analyse de données temporelles et la modélisation de systèmes dynamiques; (ii) l'optimisation, l'apprentissage parcimonieux ou les méthodes de machine learning interprétables; (iii) le travail interdisciplinaire à l'interface biologie-mathématiques.

Des connaissances préalables en EDO, statistiques et Python (NumPy/SciPy, `scikit-learn`) sont souhaitées. Aucune connaissance en biologie n'est requise mais une curiosité pour les systèmes vivants est importante.

References

- [1] M. Birtwistle, B. Kholodenko. Endocytosis and signalling: a meeting with mathematics. *Mol. Oncol.*, 2009.
- [2] A. D. White et al. Spatial bias in cAMP generation determines biological responses to PTH type 1 receptor activation. *Sci. Signal.*, 2021.
- [3] B. Klauer et al. Functional diversification of cell signaling by GPCR localization. *J. Biol. Chem.*, 2024.
- [4] A. Bock et al. Chemical biology approaches to resolve the subcellular GPCR signaling landscape. *Nat. Chem. Biol.*, 2025.
- [5] S. Sposini, F. G. Jean-Alphonse et al. Integration of GPCR signaling and sorting from very early endosomes via opposing APPL1 mechanisms. *Cell Rep.*, 2017.
- [6] J. Gourdon et al. LHR and $G_{\alpha s}$ trafficking drive sustained cAMP signalling from endosomes to control steroidogenesis. *bioRxiv*, 2025.
- [7] P. Raynaud et al. A single-domain intrabody targeting the follicle-stimulating hormone receptor impacts FSH-induced G protein-dependent signalling. *FEBS Lett.*, 2024/2025.
- [8] F. De Pascali et al. Pharmacological characterization of low molecular weight biased agonists at the follicle-stimulating hormone receptor. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021.
- [9] C. Alamichel et al. Modeling compartmentalization within intracellular signaling pathway. *ESAIM ProcS*, 2024.
- [10] J. Banga, A. Villaverde. Mechanistic dynamic modelling of biological systems: The road ahead. *Curr. Opin. Syst. Biol.*, 2025.
- [11] S. L. Brunton, J. L. Proctor, J. N. Kutz. Discovering governing equations from data by sparse identification of nonlinear dynamical systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2016.
- [12] E. Kaiser, J. N. Kutz, S. L. Brunton. Sparse identification of nonlinear dynamics for systems with control (SINDYc). *Proc. Roy. Soc. A*, 2018.
- [13] B. M. de Silva et al. PySINDy: A comprehensive Python package for robust sparse system identification. *J. Open Source Softw.*, 2020.
- [14] Y. Champion et al. Data-driven discovery of chemical reaction networks with sparse learning. In: *Proc. IEEE CDC*, 2023.
- [15] S. R. Hoare et al. Analyzing kinetic signaling data for G-protein-coupled receptors. *Sci. Rep.*, 2020.
- [16] C. Weckel et al. Spatiotemporal Modeling of GPCR Signaling: The Role of Endosomal Dynamics and Receptor Recycling. To appear in *Plos. Comp. Biol*