


Ecole doctorale Sciences Chimiques et Biologiques pour la Santé

Titre  Modélisation intégrée du métabolisme des lipides chez Plasmodium, parasite causal du paludisme.

Title  Systems biology modelling of lipid metabolism in the malaria parasite Plasmodium.

Directeur de thèse : M. Ovidiu RADULESCU - Tel : 04 67 14 92 21

http de l'offre : <http://www.dimnp.univ-montp2.fr/spip.php?rubrique21>

Unité de recherche [UMR 5235 - DIMNP - Dynamique des Interactions Membranaires Normales et Pathologiques - UMR 5235](#) - Tel : 04 67 14 37 47

Profil candidat : Titulaire master II Recherche ou équivalent

Résumé

Le lipidome de Plasmodium est d'un intérêt certain car il paraît essentiel à la survie de ce parasite et est l'objet d'une nouvelle approche pharmacologique pour le traitement de la maladie dont il est responsable. Plasmodium se prête particulièrement bien à une étude du type *biologie des systèmes* car il comprend une diversité rare de voies métaboliques que le parasite met en œuvre lors de sa répllication. La reconstitution des voies de synthèse dans le métabolisme des lipides chez Plasmodium est un problème crucial pour la compréhension de la biologie de cet agent infectieux. L'identification des intermédiaires et des produits finaux de ces voies, des co-facteurs et des partenaires, ainsi que leurs changements en fonction des stades de développements ou sous l'effet d'effecteurs pharmacologiques dans une approche transcriptomique et métabolomique développées par l'équipe du Dr. Henri Vial (en collaboration avec Dr.Karine Leroy, University of California Riverside, Dr. Isabelle Lefebvre-Tournier, Prof. C Périgaud, UMR CNRS-UM2 5247, département de chimie du CNRS) servira de source d'informations pour la construction de modèles intégrés.

Les méthodes de la biologie des systèmes permettent d'intégrer, dans le cadre du même modèle mathématique, des phénomènes biologiques très différents. L'objectif de cette thèse est de développer et de mettre en pratique une méthodologie pour construire un modèle dynamique du type réseau mixte (métabolique couplé à un réseau génétique) en utilisant l'information contenue dans des données hétérogènes, transcriptomiques et métabolomiques. Cela conduira à élucider les interactions métaboliques, déterminer les régulations et les nœuds de régulations et comprendre les relations métaboliques/ transcriptomiques. Ce modèle servira par la suite pour tester *in silico* l'effet de différentes perturbations sur les étapes importantes du cycle de vie du parasite en différents milieux.

Mot clés : biologie des systèmes, réseaux métaboliques et génétiques

Summary

Studying lipid metabolism of Plasmodium is of great interest as its normal functioning is essential for the survival of the parasite. Targeting this metabolism with drugs represents a

new pharmaceutical approach against malaria. Plasmodium is well suited for systems biology studies because during its life cycle this parasite activates a rare diversity of metabolic pathways. Reconstructing synthesis pathways of lipid metabolism in Plasmodium is crucial for understanding the biology of this agent of disease.

Metabolomic and transcriptomic approaches developed by the team of Dr. Henri Vial (in collaboration with Dr. Karine Leroch, from University of California Riverside, and with Dr. Isabelle Lefebvre-Tournier, and Prof. C Périgaud, from the department of Chemistry of CNRS) will provide information for constructing integrated models.

Systems biology methods allow to integrate within the same mathematical model very diverse biological processes. In the case of Plasmodium, compensatory mechanisms that are responsible for the resistance of the parasite to treatment, can not be fully understood without considering metabolic and transcriptomic interactions altogether.

The objective of this thesis is to develop a methodology for constructing dynamic mixed metabolic and genetic networks by using heterogeneous data. This methodology will be applied to transcriptomic and metabolomic data in order to build a model for lipid metabolism in Plasmodium. This model will be used for *in silico* studies of the life cycle and of the defences against perturbations of the parasite.

Keywords: Systems Biology, Metabolic and Genetic Networks

Encadrement Ovidiu RADULESCU ovidiu.radulescu@univ-montp2.fr

Type de financement PhD Program 2010

Références bibliographiques

- P. Blavy, F. Gondret, H. Guillou, S. Lagarrigue, P.G.P., Martin, J. van Milgen, O. Radulescu and Siegel, A. A minimal model for hepatic fatty acid balance during fasting: Application to PPAR alpha-deficient mice, *Journal of Theoretical Biology*, 261 (2009), pp. 266-278.
- O.Radulescu, A.N.Gorban, A.Zinovyev, A.Lilienbaum. Robust simplifications of multiscale biochemical networks. *BMC Systems Biology*, (2008) 2:86.
- S.Besteiro, S. Vo Duy, C. Perigaud, I.Tournier, and H.J. Vial, The use of mass spectrometry for metabolomic analysis of phospholipid pathways in Plasmodium. *Parasitology*, In press.
- Le Roch KG, JR Johnson, H. Ahiboh, DW Chung, J. Prudhomme, D. Plouffe, K. Henson K, Y. Zhou, W. Witola, JR Yates, C. Ben Mamoun, EA. Winzeler, H Vial, A systematic approach to understand the mechanism of action of the bithiazolium compound T4 on the human malarial parasite, Plasmodium falciparum. *BMC Genomics*, 9, 513, 15p
- Vial H., Wein S, Farenc C, Bressolle F, Kocken C, Thomas A., Calas M. Prodrugs of bithiazolium salts are orally potent antimalarials. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, 101, 15458- 15463