**Proposition de stage 2021 niveau Master 2**

Analyse et intégration de données multi-omiques et multi-tissus pour modéliser les interactions fœto-maternelles en fin de gestation (modèle porc)

Co-encadrement :

Laurence Liaubet laurence.liaubet@inrae.fr

Agnès Bonnet agnes.bonnet@inrae.fr, cecile.bonnefont@inrae.fr

Laboratoire INRAE GenPhySE, Castanet

Equipe Genorobust

 <https://genphyse.toulouse.inra.fr/>

**Sujet de stage** :

L’augmentation substantielle de la mortalité des porcelets avant le sevrage est une préoccupation majeure en production porcine. La période la plus critique est la période périnatale, essentiellement les 24 premières heures après la naissance. La forte mortalité des porcelets représente une perte économique importante ainsi qu’un problème éthique au regard du bien-être animal. La mortalité précoce des porcelets dépend grandement de leur maturité à la naissance, maturité qui s’acquiert en fin de gestation. En particulier, les interactions fœto-maternelles régulent la répartition des ressources entre la mère et le fœtus, impactant son développement et sa santé future.

L'objectif de ce projet est d’analyser les données transcriptomiques et metabolomiques obtenues sur deux tissus en contact direct, l’endomètre (tissu maternel) et le placenta (tissu fœtal) provenant de 224 fœtus. Le dispositif expérimental comprend des échantillons prélevés à deux stades de fin de gestation, 90 jours et 110 jours, la naissance étant à 114 jours chez le porc. Les foetus sont classés en 3 catégories de maturité et une vingtaine de mesures phénotypiques leur sont associées. Les truies sont de deux génotypes différents, des Large White (LW) dont les porcelets sont plus sujets à une forte mortalité néonatale et des Meishan (MS) dont les porcelets plus robustes présentent peu ou pas de mortalité à la naissance. Parmi les 224 fœtus, sont aussi présents des fœtus croisés de mère LW et de père MS (MSLW) ou de mère MS et de père LW (LWMS).

**Objectif du stage :**

Grace à ce modèle expérimental original et à partir des données RNAseq et de spectres RMN du proton, l’étudiant participera aux objectifs suivants :

* Etudier les corrélations entre les gènes exprimés, les métabolites produits et les phénotypes des fœtus pour chacun des tissus.
* Etudier les covariations entre les deux tissus afin de caractériser des groupes de gènes et métabolites pouvant décrire les échanges d’information entre les deux tissus maternel et fœtal
* Identifier les spécificités de ce dialogue fœto-maternel en fonction des génotypes.

**Méthodologie** :

Traitement statistique : Dans un premier temps des explorations des données de façon non supervisée (ACP, classification, CAH) et supervisée (PLS-DA) seront réalisées. Ensuite, il s’agira d’utiliser des méthodes d’intégration de données cherchant à mettre en évidence des relations entre les différents jeux de données (méthodes PLS (exemple DIABLO)) ainsi que des méthodes d’inférence de réseaux. Les modules de co-expression seront ensuite caractérisés par enrichissement significatifs des processus biologiques, fonctions moléculaires et constituants cellulaires dans différentes bases de données (Gene Ontologies, KEGG, …) pour aider l’interprétation biologique. Des méthodes supervisées ainsi qu’une fouille bibliographique permettront enfin de cibler des molécules ou voies de signalisation participant aux interactions tissulaires. Toutes les analyses se feront avec le logiciel R ou via une interface web (logiciels web sous licence libre ou payante (Webgestalt, Genecodis4, String, Ingenuity). Une attention particulière devra être apportée à la réalisation de codes R lisibles et commentés en vue d’une ré-utilisation postérieure à la fin du stage.

**Niveau**: master M2 en statistique, ingénierie mathématique, bio-informatique.

**Compétences** : statistique, bio-informatique, maîtrise du logiciel R (R markdown), biologie des systèmes

**Durée et période** : 6 mois

**Quelques références :**

Lefort G, Servien R, Quesnel H, Billon Y, Canario L, Iannuccelli N, Canlet C, Paris A, Vialaneix N, Liaubet L. The maturity in fetal pigs using a multi-fluid metabolomic approach. Sci Rep. 2020 Nov 16;10(1):19912. doi: 10.1038/s41598-020-76709-8.

Gondret F, Guével B, Père MC, Quesnel H, Billon Y, Com E, Canario L, Louveau I, Liaubet L. Proteomic analysis of adipose tissue during the last weeks of gestation in pure and crossbred Large White or Meishan fetuses gestated by sows of either breed. J Anim Sci Biotechnol. 2018 Apr 3;9:28. doi: 10.1186/s40104-018-0244-2.

Voillet V, San Cristobal M, Père MC, Billon Y, Canario L, Liaubet L, Lefaucheur L. Integrated Analysis of Proteomic and Transcriptomic Data Highlights Late Fetal Muscle Maturation Process. Mol Cell Proteomics. 2018 Apr;17(4):672-693. doi: 10.1074/mcp.M116.066357.

Yao Y, Voillet V, Jegou M, SanCristobal M, Dou S, Romé V, Lippi Y, Billon Y, Père MC, Boudry G, Gress L, Iannucelli N, Mormède P, Quesnel H, Canario L, Liaubet L, Le Huërou-Luron I. Comparing the intestinal transcriptome of Meishan and Large White piglets during late fetal development reveals genes involved in glucose and lipid metabolism and immunity as valuable clues of intestinal maturity. BMC Genomics. 2017 Aug 22;18(1):647. doi: 10.1186/s12864-017-4001-2.

Voillet V, SanCristobal M, Lippi Y, Martin PG, Iannuccelli N, Lascor C, Vignoles F, Billon Y, Canario L, Liaubet L. Muscle transcriptomic investigation of late fetal development identifies candidate genes for piglet maturity. BMC Genomics. 2014 Sep 17;15(1):797. doi: 10.1186/1471-2164-15-797.