

Stage de Master 2 - Modélisation de l'ovogenèse de poisson

Contact : Frédérique CLÉMENT et Romain YVINEC, EPC MUSCA, INRIA–Saclay Île-de-France
Frederique.Clement@inria.fr, Romain.Yvinec@inrae.fr
<https://team.inria.fr/musca/>

Contexte et objectifs

Les poissons modèles (e.g. zebrafish, medaka, vairon à tête-de-boule) sont très utilisés pour étudier les conséquences sur la fonction de reproduction de perturbations environnementales, telles que le changement climatique ou l'exposition à des polluants, que ce soit à l'échelle de l'individu ou de la population (éco-physiologie et/ou éco-toxicologie). Le processus de maturation des gamètes femelle (ovocytes) est en effet particulièrement sensible aux facteurs environnementaux internes (e.g. statut métabolique) ou externes (température, salinité, perturbateurs endocriniens). Par ailleurs, ce processus est un paramètre central pour les performances de reproduction (reproductive fitness). Cependant, les indicateurs utilisés sont assez rudimentaires, et ne tiennent souvent compte que du résultat final du processus de gamétogenèse, comme les performances de ponte.

Dans le cadre d'une collaboration entre l'équipe-projet MUSCA et le Laboratoire de Physiologie et Génétique des Poissons (Centre INRAE Rennes), nous avons pour objectif de développer un modèle de l'ovogenèse de poisson prenant en compte les étapes-clés de contrôle physiologique et environnemental, et permettant de représenter toute la dynamique ovocytaire depuis les phases les plus précoces, et non uniquement la taille et la fréquence des pontes.

Programme de travail

Le stage sera dédié à la formulation, à la simulation et à l'estimation des paramètres de modèles de dynamique des populations ovocytaires.

Jusqu'ici, les modèles développés chez différentes espèces de poissons [6, 3] ne représentaient que la croissance de l'ovocyte (variable scalaire correspondant au diamètre ou au volume) avec un taux de croissance uniforme ou modulé à la marge par une entrée extérieure.

Le travail de stage consistera à développer un modèle compartimental du processus d'ovogenèse chez les poissons modèles, dans lequel chaque compartiment représente un stade de maturité ovocytaire : un ovocyte progresse d'un stade à l'autre au cours de sa maturation (migration), ou dégénère au sein d'un compartiment (mort). La dynamique des populations d'ovocytes sera représentée par un système d'équations différentielles ordinaires, l'un des formalismes déjà mis en œuvre pour modéliser l'ovogenèse chez les mammifères [1]. Une première étape consistera à identifier le nombre et la nature des compartiments, en se basant sur des critères histologiques [4, 8] et endocrinologiques [7] de classification, ainsi que sur les classes de taille représentées dans les dénombrements expérimentaux d'ovocytes. Nous nous appuierons en particulier sur les données obtenues dans le cadre de l'ANR *Dynamo* [5].

Une première version du modèle, linéaire, sera implémentée numériquement et les taux de migration et de mort seront calibrés à gros grain pour que les sorties du modèle respectent l'ordre de grandeur en effectifs des ovocytes dans la population totale et au cours des phases majeures de maturation. Une seconde étape consistera à identifier les transitions (migration et mort) soumises à un contrôle hormonal, qui sont le témoin d'interactions au sein de la population d'ovocytes. Ces

interactions ont soit un caractère direct (action locale via les hormones ovariennes comme l’AMH –anti-Müllerian hormone–), soit un caractère indirect (action à distance via les hormones hypophysaires comme FSH–follicle-stimulating hormone– et LH– luteinizing hormone– ou la vitellogénine d’origine hépatique). Une deuxième version du modèle, nonlinéaire et multi-échelle, sera développée pour incorporer ces interactions. La formulation des termes d’interaction, sous la forme d’une réponse fonctionnelle, se basera sur les connaissances disponibles dans la littérature : conséquence d’une inactivation ciblée de l’AMH [10], des gonadotropines FSH et LH [11] ou de leurs récepteurs [9], relations dose-effets caractérisant les rétro-contrôles (e.g. estradiol/vitellogénine [2]).

Ce travail de stage débouchera sur un sujet de thèse, dont le premier objectif sera d’étendre la formulation du modèle compartimental et de développer un modèle de dynamique de populations structurées par une ou plusieurs variables continues (e.g taille) dans un formalisme de type équations aux dérivées partielles ou modèle stochastique individu-centré. Ce formalisme sera plus directement connecté aux données expérimentales récentes (distribution continue en taille obtenue par imagerie microscopique 3D) et permettra de représenter plus finement les interactions entre ovocytes et leur conséquences sur le comportement du modèle.

References

- [1] C. Bonnet, K. Chahour, F. Clément, M. Postel, and R. Yvinec. Multiscale population dynamics in reproductive biology: singular perturbation reduction in deterministic and stochastic models. *ESAIM Proc. Surveys*, 67:72–99, 2020.
- [2] J.A. Doering, D.L. Villeneuve, S.T. Poole, B.R. Blackwell, K.M. Jensen, M.D. Kahl, A.R. Kittelson, D.J. Feifarek, C.B. Tilton, C.A. LaLone, and G.T. Ankley. Quantitative response-response relationships linking aromatase inhibition to decreased fecundity are conserved across three fishes with asynchronous oocyte development. *Environ. Sci. Technol.*, 53(17):10470–10478, 2019.
- [3] K. Ganas, S.K. Lowerre-Barbieri, and W. Cooper. Understanding the determinate–indeterminate fecundity dichotomy in fish populations using a temperature dependent oocyte growth model. *J. Sea Res.*, 96:1–10, 2015.
- [4] T. Iwamatsu, T. Ohta, E. Oshima, and N. Sakai. Oogenesis in the medaka *oryzias latipes* : Stages of oocyte development : Developmental biology. *Zool. Sci.*, 5:353–373, 1988.
- [5] M. Lesage, M. Thomas, J. Bugeon, A. Branthonne, S. Gay, E. Cardona, M. Haghebaert, F. Mahé, J. Bobe, and V. Thermes. C-ECi: a CUBIC-ECi combined clearing method for three-dimensional follicular content analysis in the fish ovary. *Biol. Reprod.*, 103(5):1099–1109, 2020.
- [6] Z. Li, D.L. Villeneuve, K.M. Jensen, G. Ankley, and K.H. Watanabe-Sailor. A computational model for asynchronous oocyte growth dynamics in a batch-spawning fish. *Can. J. Fish. Aquat. Sci.*, 68(9):1528–1538, 2011.
- [7] A. Rodríguez-Marí, Y.-L. Yan, R.A. BreMiller, C. Wilson, C. Cañestro, and J.H. Postlethwait. Characterization and expression pattern of zebrafish anti-müllerian hormone (amh) relative to *sox9a*, *sox9b*, and *cyp19a1a*, during gonad development. *Gene Expr. Patterns*, 5(5):655–667, 2005.
- [8] K. Selman, R.A. Wallace, S. Andrew, and X. Qi. Stages of oocyte development in the zebrafish, *Brachydanio rerio*. *J. Morphol.*, 218(2):203–224, 1993.
- [9] Z. Zhang, S.-W. Lau, L. Zhang, and W. Ge. Disruption of zebrafish follicle-stimulating hormone receptor (*fshr*) but not luteinizing hormone receptor (*lhcg*) gene by TALEN leads to failed follicle activation in females followed by sexual reversal to males. *Endocrinology*, 156(10):3747–3762, 2015.
- [10] Z. Zhang, B. Zhu, W. Chen, and W. Ge. Anti-Müllerian hormone (*Amh/amh*) plays dual roles in maintaining gonadal homeostasis and gametogenesis in zebrafish. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 517:110963, 2020.
- [11] Z. Zhang, B. Zhu, and W. Ge. Genetic analysis of zebrafish gonadotropin (FSH and LH) functions by TALEN-mediated gene disruption. *Mol. Endocrinol.*, 29(1):76–98, 2015.