



HAL
open science

Revisiter la physiologie des animaux d'élevage à la lumière des interactions entre organes pour comprendre et qualifier les phénotypes

Isabelle Cassar-Malek, Muriel Bonnet

► To cite this version:

Isabelle Cassar-Malek, Muriel Bonnet. Revisiter la physiologie des animaux d'élevage à la lumière des interactions entre organes pour comprendre et qualifier les phénotypes. Journées d'Animation Scientifique du département PHASE-INRAE, May 2022, Poitiers, France. hal-03674659

HAL Id: hal-03674659

<https://hal.inrae.fr/hal-03674659>

Submitted on 20 May 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



➤ Revisiter la physiologie des animaux d'élevage
à la lumière des interactions entre organes
pour comprendre et qualifier les phénotypes

Isabelle Cassar-Malek et Muriel Bonnet
UMR Herbivores

➤ Enjeux de la communication

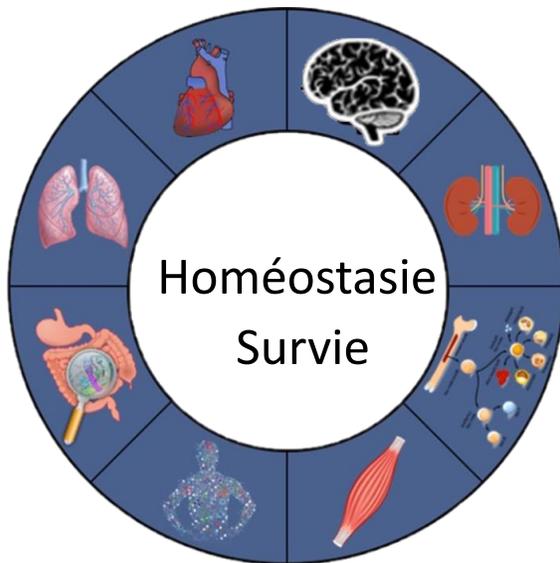


**Echange d'information pour partager de la connaissance/
du sens, être en capacité d'agir, influencer l'action...**

- Individus, groupes d'individus

- Emetteurs et destinataires
- Information plus ou moins complexe et exhaustive
- Spécificité du message, peu de bruitage
- À courte ou longue distance
- Canaux divers, flux, réseaux d'interconnexion...

Physiologie

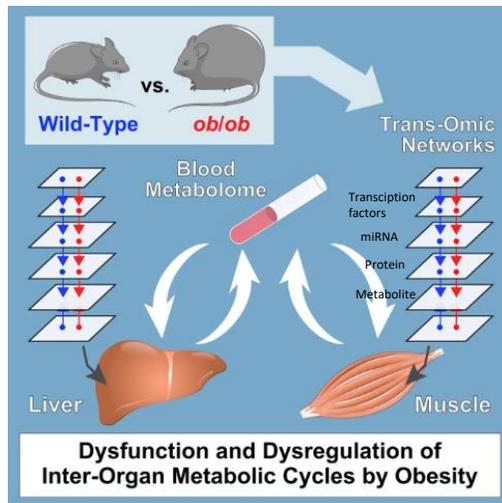


**Fonctionnement optimal des organismes vivants
et leur adaptation à différentes conditions**

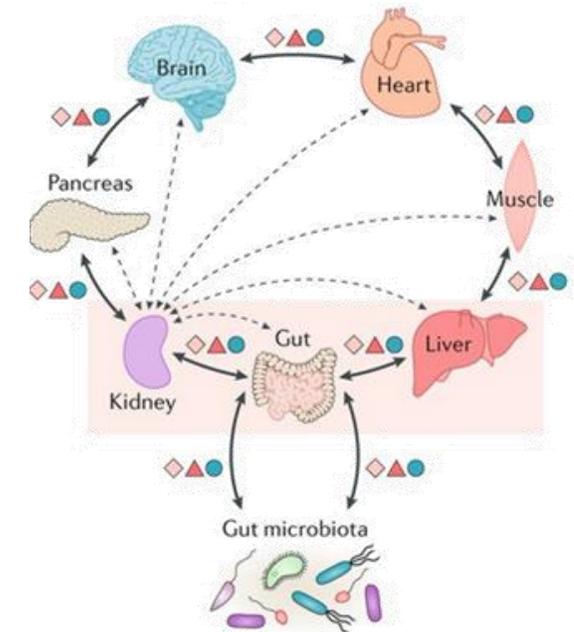
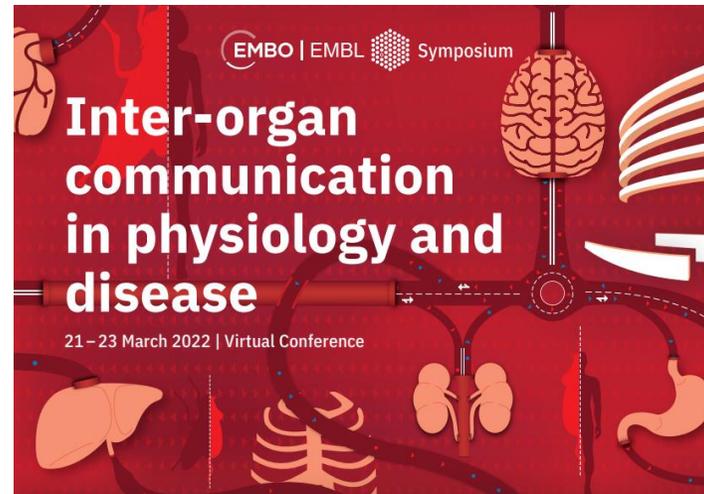
- Systèmes de tissus et d'organes
- Coordination de fonctions complexes
- Action concertée (cellules, tissus, organes, systèmes)
- Échanges via les fluides, au moyen de différents signaux moléculaires et véhicules

➤ Les interactions entre organes/tissus: une dimension systémique

- Physiologie: de l'essor des approches moléculaires à la redécouverte de sa nature holistique (corps entier)
- Une dimension supplémentaire à l'étude de la physiologie de l'hôte : Interactions symbiotiques avec les microbes résidents



Egami et al, 2021



adapté de Nigam & Bush, 2019

➤ Renouveler notre approche de la physiologie intégrative des animaux d'élevage

Une large gamme de conditions climatiques et de nouvelles pratiques (agroécologiques), nécessitant la co-adaptation des animaux et de leurs conditions d'élevage

→ Comprendre la dynamique des processus d'élaboration des phénotypes et du développement des tissus et des produits, et leur régulation dans des environnements fluctuants

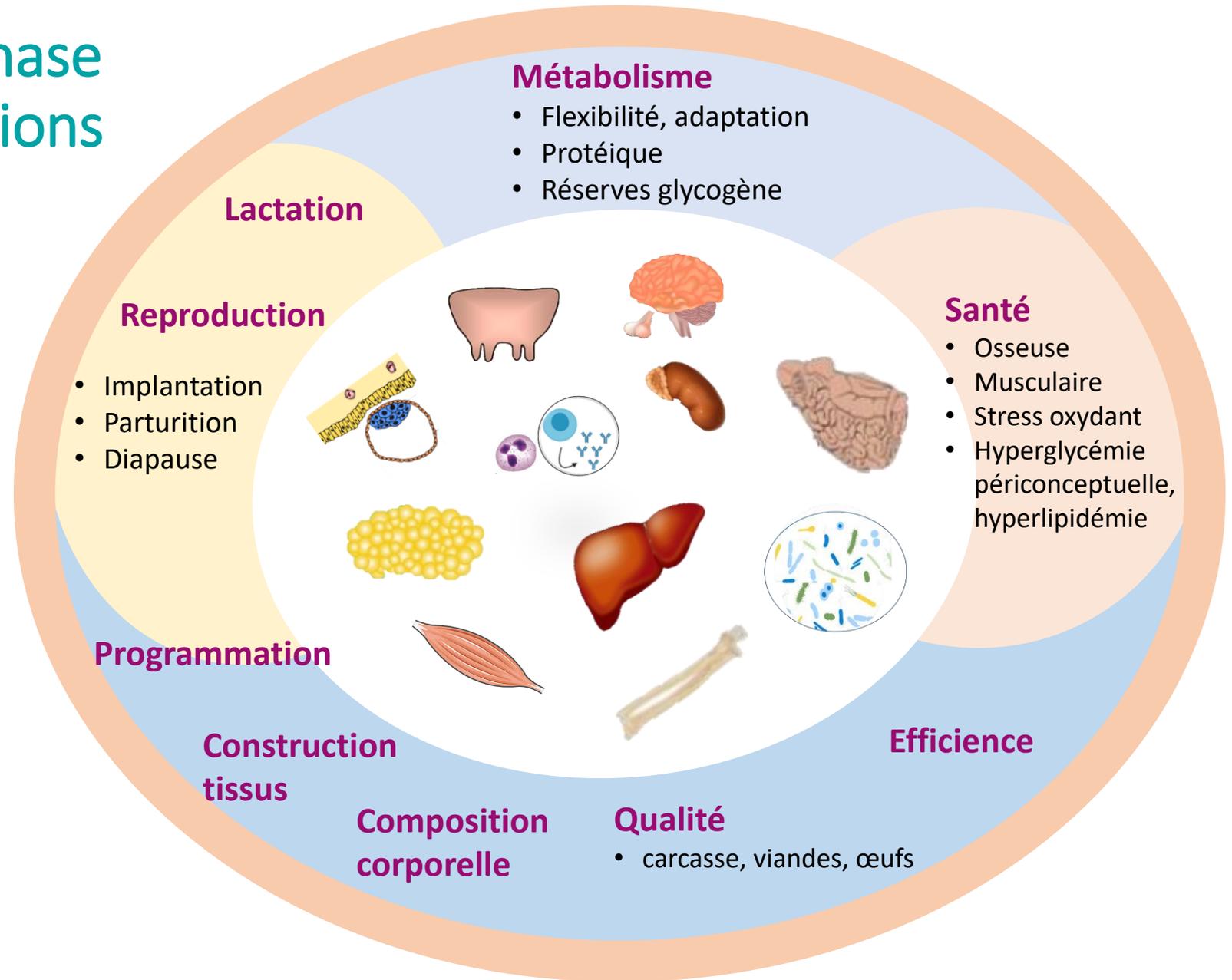
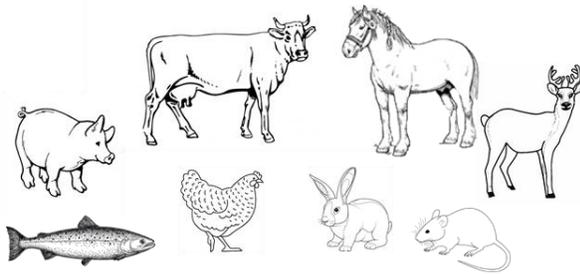
→ Déchiffrer la communication entre compartiments corporels en articulant plusieurs niveaux d'échelle pour :

- Une compréhension fine des phénotypes, en décryptant les mécanismes physiologiques
- La découverte de biomarqueurs dans les fluides corporels (peu invasifs) pour qualifier ces phénotypes et évaluer l'impact des pratiques (ex. ensemble des propriétés des produits)
- Une vision intégrée de l'animal

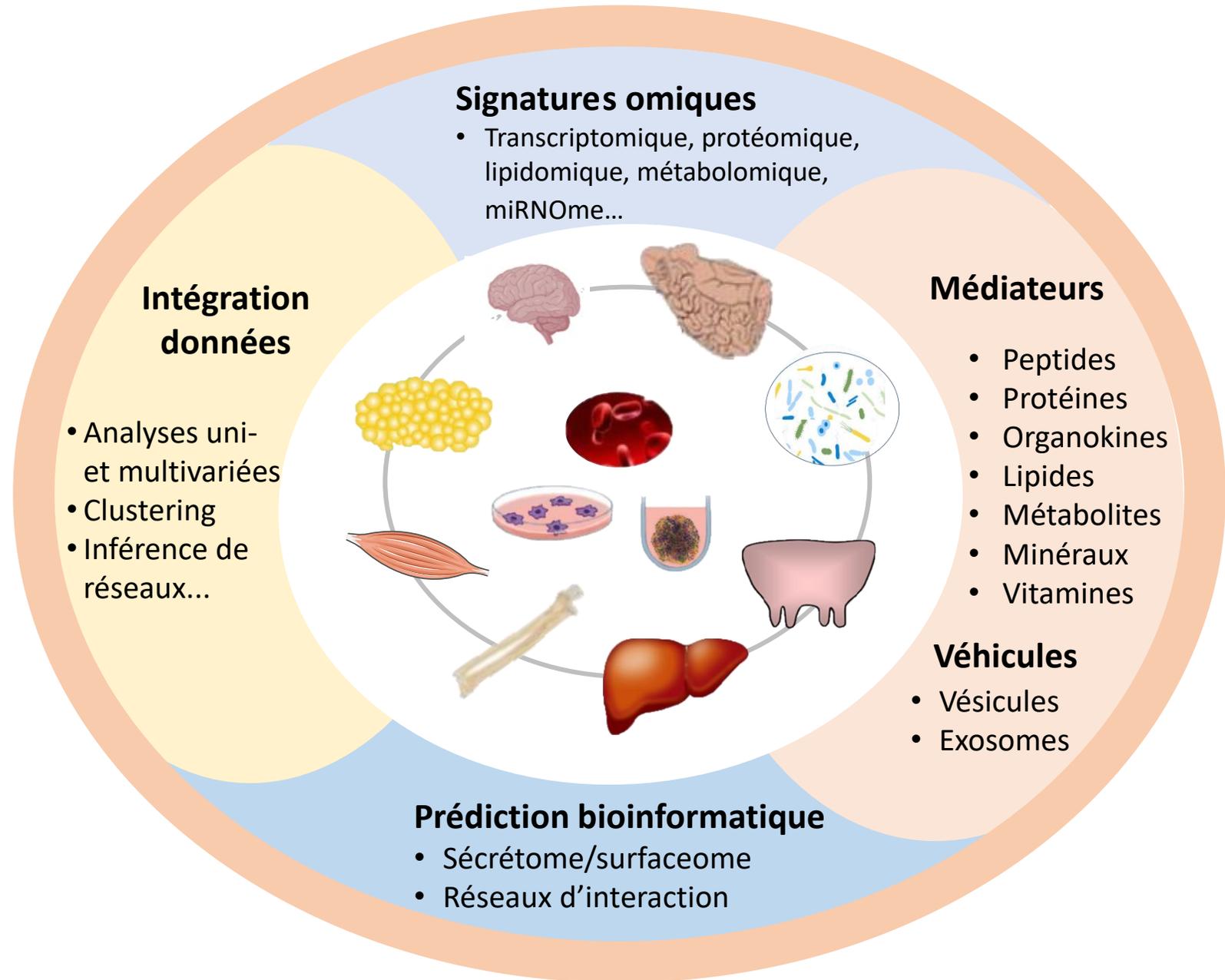
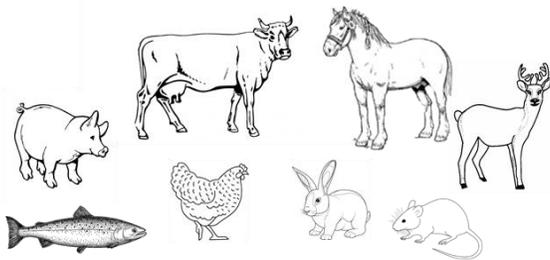


Pas une question nouvelle, cependant de nouvelles opportunités

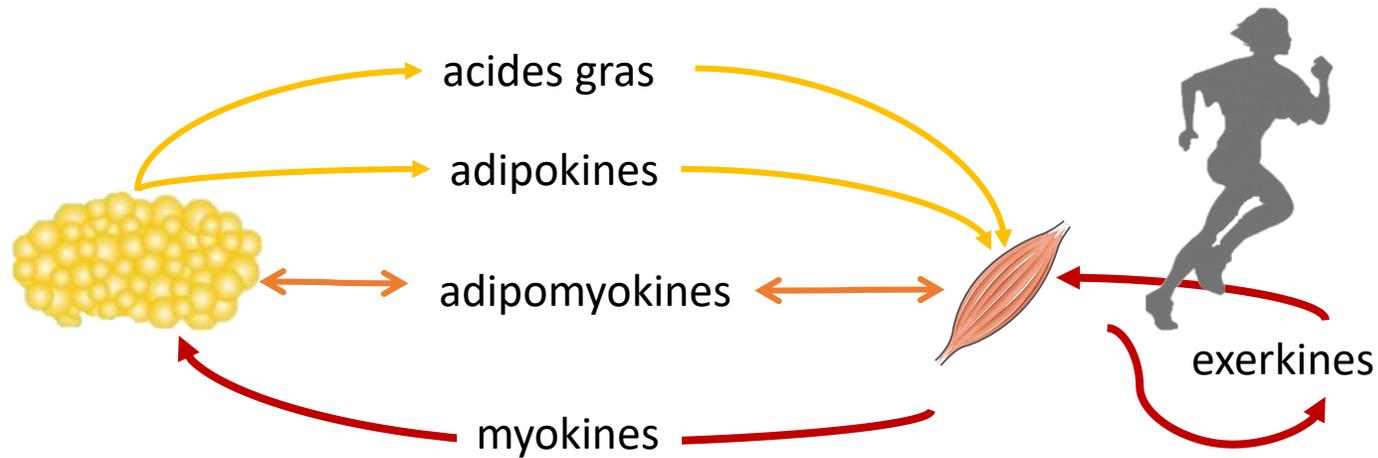
➤ Thématiques dans Phase abordant les interactions entre organes



➤ Une diversité d'approches



➤ Tissus adipeux et muscle: des tissus sécréteurs...



Adaptation métabolisme + partage des nutriments

Gonzales-Gil et al, 2020

Molecular BioSystems

ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY

PAPER

View Article Online
View Journal | View Issue

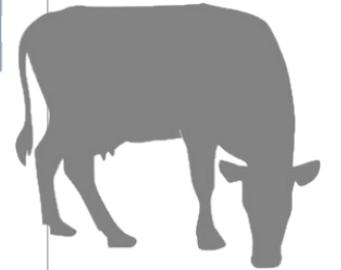
CrossMark
click for updates

Cite this: *Mol. BioSyst.*, 2016, 12, 2722

Integrated data mining of transcriptomic and proteomic datasets to predict the secretome of adipose tissue and muscle in ruminants†

M. Bonnet,^{*ab} J. Tournayre^{ab} and I. Cassar-Malek^{ab}

In silico

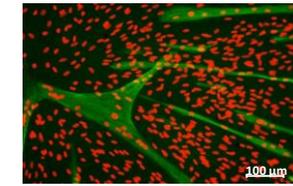
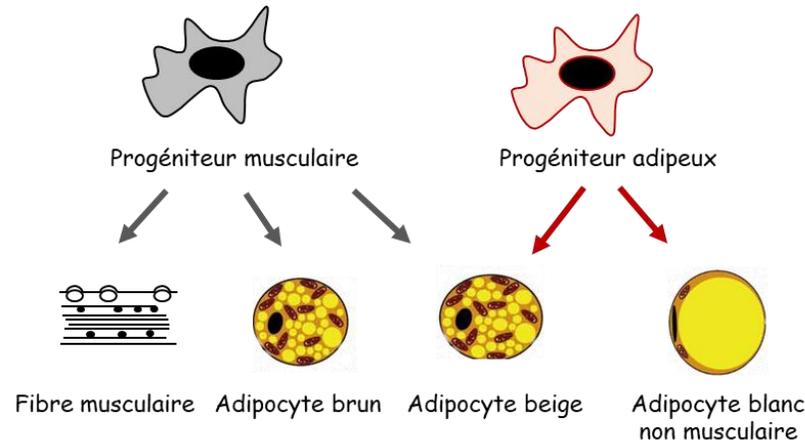


> ... qui dialoguent

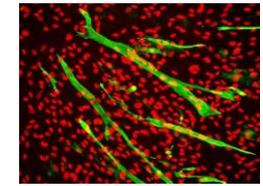
pour moduler la composition musculaire ou corporelle

In vitro

PEGASE, LPGP, UMRH,
DMEM, BOA



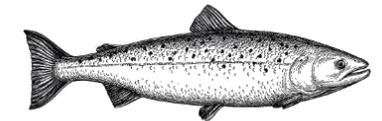
myoblastes
+ adipocytes
différenciés



myoblastes
+ adipocytes
prolifératifs



Co-cultures/milieus conditionnés



Porc : nutrition, environnement

- Des populations de cellules souches communes entre les deux tissus
- Modification du rapport masse maigre/masse grasse: modifications inverses de certaines populations cellulaires

(Perruchot et al., 2013; 2022; Quéméner et al., 2022)

Poisson : lignées de truites grasses/maigres

Cultures et co-cultures cellulaires 2D

- Prolifération et la différenciation des cellules souches musculaires et adipeuses
- Impact des adipocytes issus de différents dépôts ou animaux sur prolifération/diff des cellules satellites?

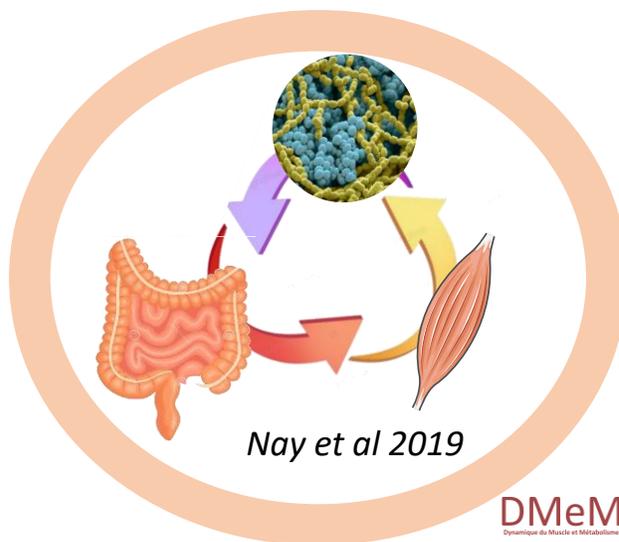
Perspectives : Cultures cellulaires 3D
Organoïdes; profil CR LPGP

➤ Dialogue microbiote intestinal – muscle squelettique

Preuve de concept d'un dialogue critique pour une fonction musculaire optimale, établie chez la souris

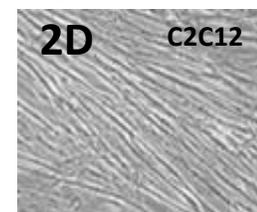
Signature du microbiote intestinal et phénotypes musculaires particuliers

Phénotype hypermusclé (KO myostatine) ou modèle de dystrophie (MDX)



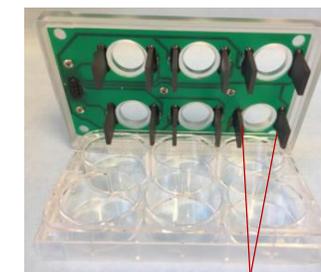
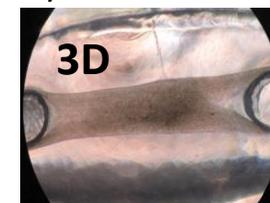
Métabolites dérivés des bactéries intestinales et fonctionnalité musculaire

Approche *in vitro* : cultures 2D ou 3D de muscle myotubes murins



Exercice Endurance
Electrostimulation *in vitro*
24h , 2Hz, 5ms, 20V

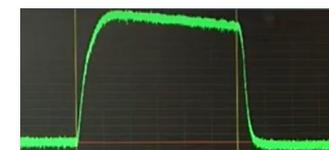
myotubes humains



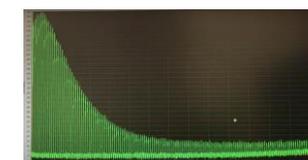
Electrodes

Approche *ex vivo* : propriétés contractiles de muscle squelettique isolé

Mesure de la force

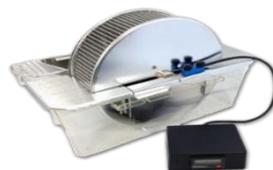


Endurance



Microbiote intestinal, Exercice/sédentarité et Santé musculaire

Activité physique spontanée sur roues



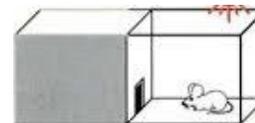
Programme Best (ACI 2020)

Effet du stress et Monitoring

Labyrinthe en croix surélevé



Boîte clair/obscur



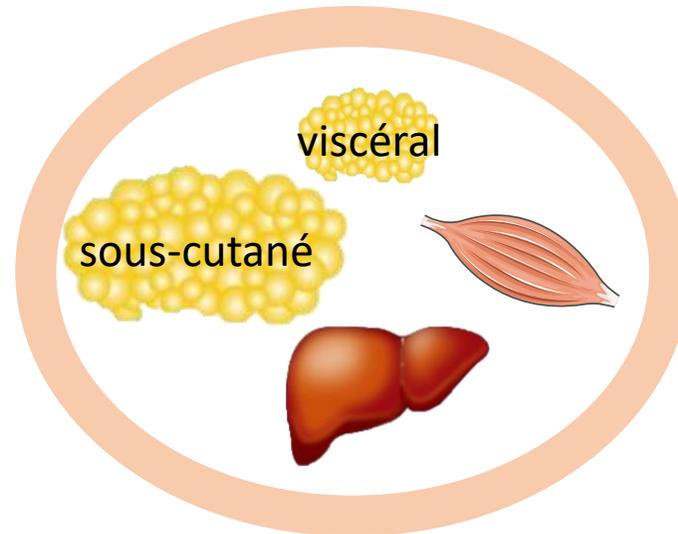
Dosage de corticostérone plasmatique

➤ Reconstruire les dialogues par l'analyse conjointe de l'expression des gènes dans les compartiments corporels

Identifier des gènes/protéines co-exprimés dans les tissus et fluides et construire des réseaux : application à l'étude des voies biologiques impliquées dans l'efficacité alimentaire

Processus tissulaires spécifiques

Stress oxydant ↘
en réponse à un challenge sanitaire
dans le TA des animaux les plus efficaces



Le sang = reflet d'un fonctionnement concerté
Source de biomarqueurs et prédicteurs de l'efficacité

Chez le Porc (PEGASE: Gondret et al., 2017; Sierzant et al., 2019; Messad et al., 2021)

Processus « communs » aux tissus

Similaires:

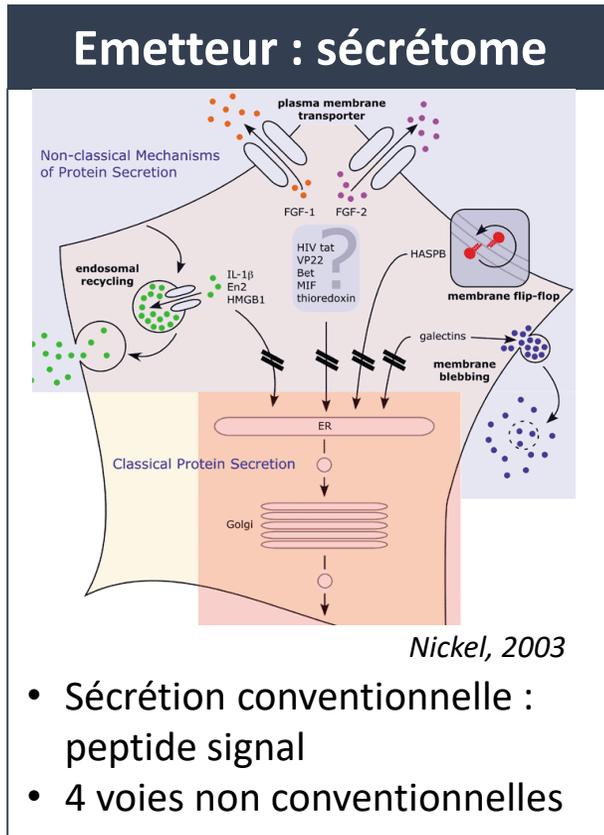
- Immunité
 - Fonctions de défense
- sous exprimées pour les animaux plus efficaces
(= métabolisme d'entretien ↘)

En miroir:

- Oxydation des AG ↘ dans le muscle, et utilisation glycogène ↗
- Oxydation des AG ↗ dans les TA des animaux les plus efficaces
(= stratégie énergétique court terme)

➤ Le sécrétome et le surfacéome : prédiction et fouille de données

Des algorithmes de prédiction (réseaux de neurones) pour prédire à partir de la séquence peptidique les sites de clivage, la localisation cellulaire ou la conformation des protéines



Protéome tissu adipeux foetal bovin

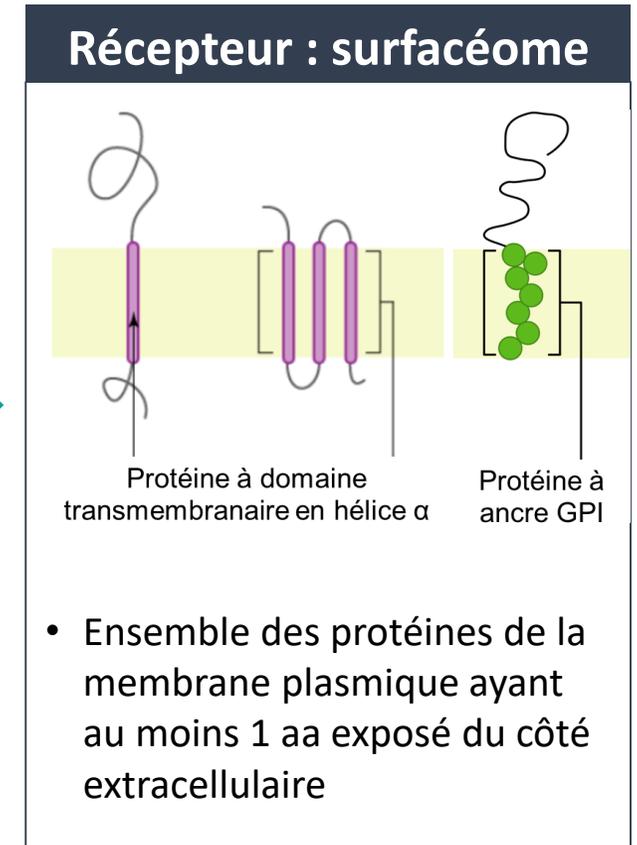
Interaction protéine - protéine



Kaspric et al, 2015
Connault et al, 2021

13 interactions prédites, ex. une adipokine potentielle régulatrice de la myogenèse via α -énolase

Bonnet et al, 2020

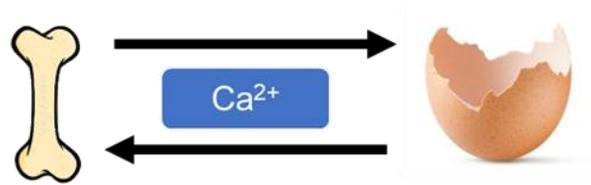


Protéome muscle foetal bovin



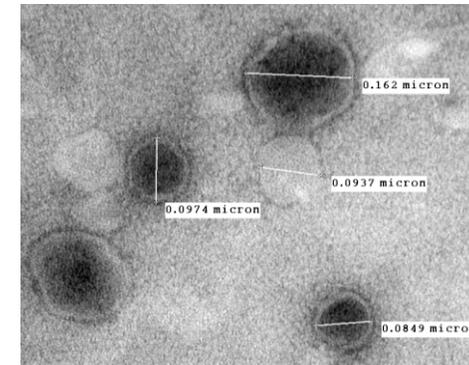
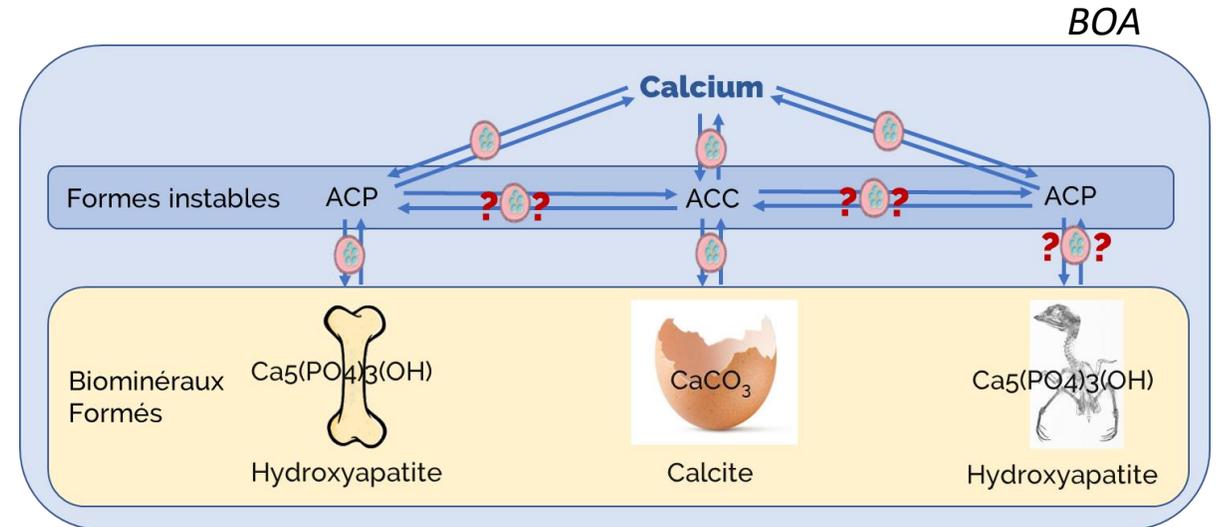
➤ Le sécrétome : les molécules médiatrices « libres » ou véhiculées

Le transfert du calcium de l'os à la coquille implique des transports vésiculaires, de nombreux organes (SNC, Rein, Intestin, Oviducte, Os, Hypothalamus etc...) et de nombreuses molécules (hormones, métabolites, transporteurs, échangeurs ions...)



Les microvésicules extracellulaires

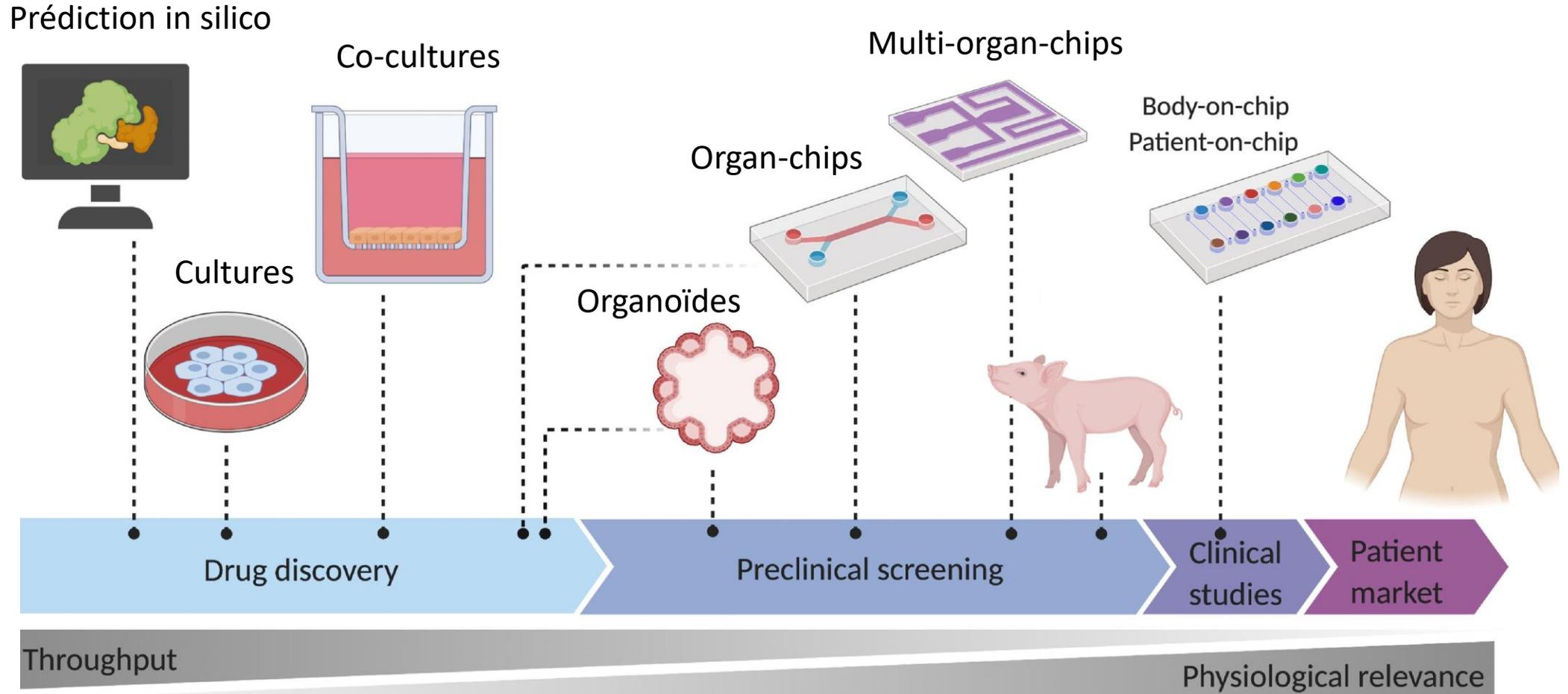
- **Approche intégrée du transfert des différentes formes du calcium**
- **Qualité sanitaire** : Intégrité de la coquille et risques microbiologiques: toxi-infections alimentaire (œufs de consommation) et mortalité embryonnaire (œuf à couver)
- **Bien-être et santé en élevage** : Intégrité osseuse des poules et des poussins



Microvésicules isolées de plasma ou lait bovins → des organites clés du dialogue le Bovin en croissance (API Exoconverse 2021, UMRH)

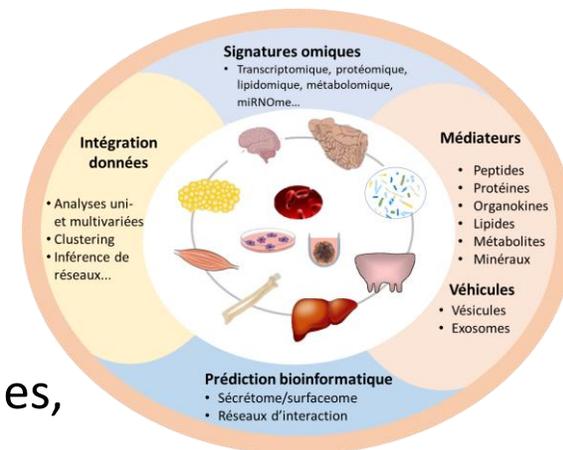
➤ De nouvelles perspectives en humaine

Vers une modélisation du corps humain pour contourner les problèmes éthiques et translationnels des modèles animaux



➤ Défis pour les animaux

- Acquérir des données plus exhaustives: plusieurs compartiments, multi-omiques, en dynamique
- Intégrer de nombreuses données, d'origine hétérogène (signatures multi-omiques, caractéristiques phénotypiques...)
- Passer de l'échelle des compartiments (tissus et organes) à l'échelle corps entier, en prenant en compte la complexité des acteurs (incl. microbiome) et des connexions
- Aller vers moins d'invasivité : mécanismes (organs- on- chip), biomarqueurs (fluides)



➔ Opportunités permises par les recherches chez les animaux modèles et chez l'homme

➤ Comment y arriver?



COMPÉTENCES

- Socle de compétences en physiologie et en biologie moléculaire et cellulaire (à maintenir)
- Nouvelles compétences en biostatistiques (intégration de données de natures diverses), bioinformatique



COLLABORATIONS

- AlimH (microbiote)
- CEA (+ autres à identifier): nanotechnologies, minicapteurs; (Projets smartrepro, PEPR Wait4)
- Mathématiques : Mathnum , IMT Toulouse
- INRIA: Inférence réseaux (Réseaux d'interactions avec parcours optimisé)
- Partenaires internationaux : partage de données et méthodes complémentaires aux nôtres

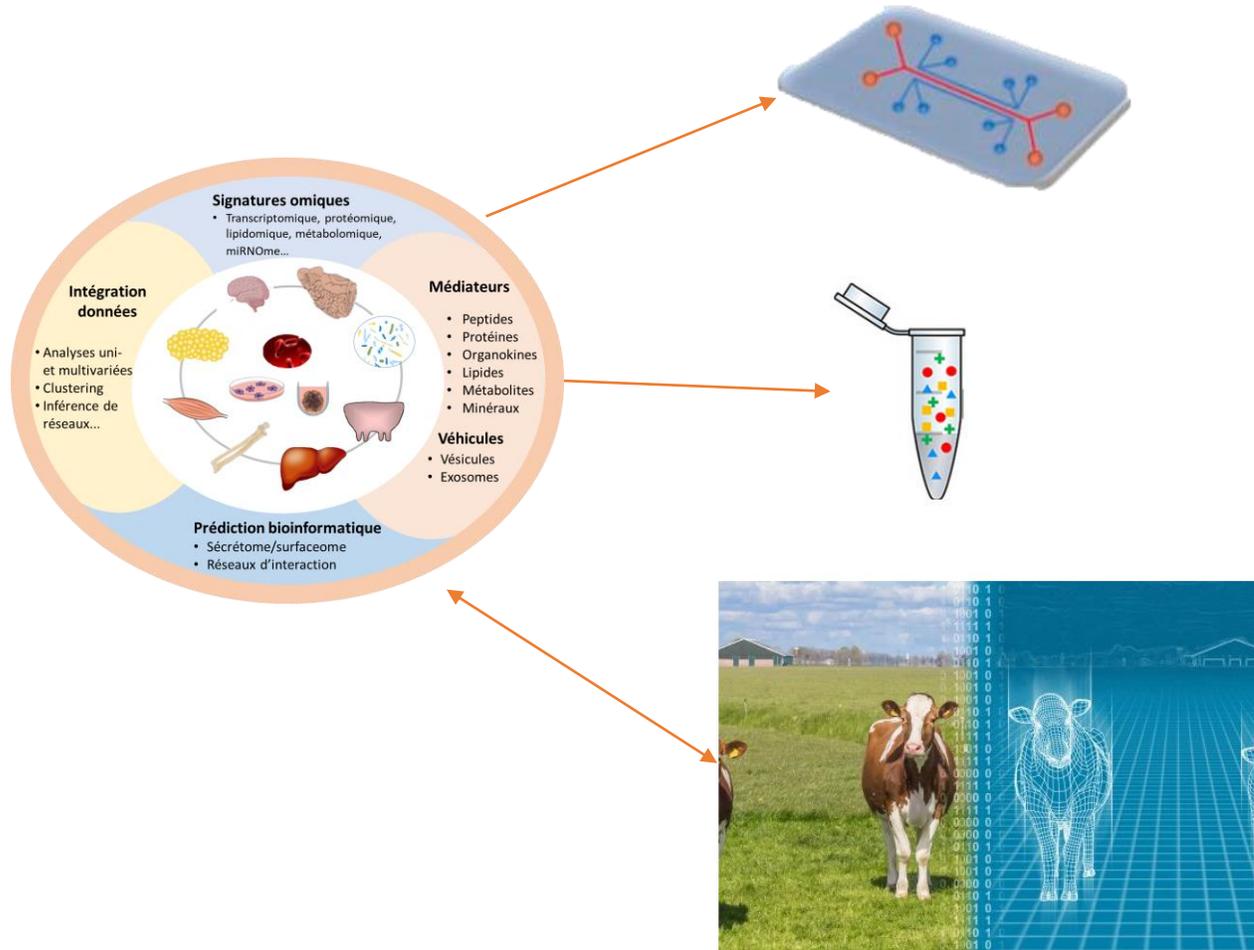


GROUPES DE TRAVAIL

- Sur l'étude des réseaux de communication interorganes
- Atelier échanges sur organoïdes et cultures cellulaires (dont 3D)
- Ateliers sur vésicules extracellulaires/exosomes

➤ Conclusion

Un virage conceptuel et technologique à prendre + fédérer des communautés complémentaires pour



- décrypter la physiologie intégrée tout en réduisant le recours à l'expérimentation animale (organs-on-chip)
- découvrir de nouveaux biomarqueurs (incl. la source « exosomes ») et développer des outils de phénotypage performants et peu invasifs
- modéliser les animaux, simuler des conditions et en prédire l'impact chez les animaux (jumeau numérique)

Digital Future Farm
WUR Strategic Theme Flagship, 2020-2022

➤ Merci pour votre attention

Nos remerciements tout particuliers à....

