

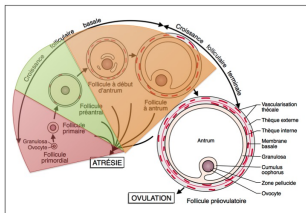
Dynamique de populations cellulaires structures : morphogenèse des follicules ovariens

Romain Yvinec

22 03 2019

Modélisation de la folliculogénèse ovarienne

Croissance d'un follicule



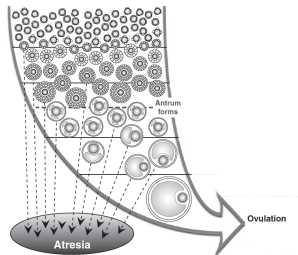
Monniaux et al., M/S. 1999

- Thèse de F. Robin, (co-encadrement. F. Clément)

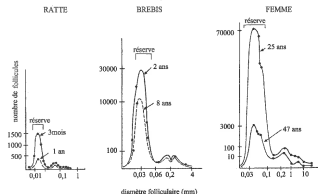
Invia

- Ecole d'été (CEMRACS)
C. Bonnet, K. Chahour

Populations de follicules



Scaramuzzi et al., *Reprod. Fert. Dev.* 2011



Thibault & Tevasseur 2001

Scientific and societal issues

Understanding of a complex process of developmental biology, occurring during the whole lifespan

- Numerous cell types involved, and various interactions
- Many different spatial and temporal scales
- Hormonal feedback (endocrine, paracrine, autocrine)
- Steric and biophysical constraint

Preserve the reproductive ability

- Iatrogenic or physiological alterations
- Sensibility to environmental conditions
- Biodiversity preservation

Control of the reproduction function (in humans and animals)

- Biotechnology of reproduction (*in vivo*, *ex vivo*, *in vitro*)
- Clinical, economical and environmental issues

Multiscale biology and Folliculogenesis

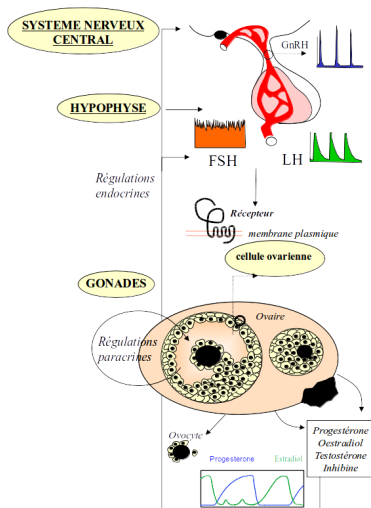
Encoding and decoding **complex neuro-hormonal signals**

Population dynamics : **gametogenesis**

Intra-cellular level : **signaling networks**

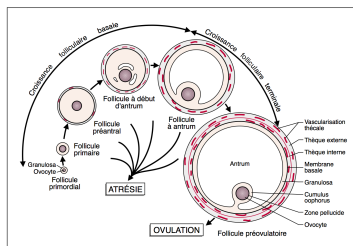
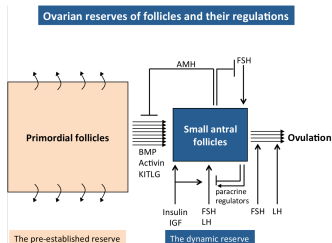


Yvinec et al., *Advances in computational modeling approaches of pituitary gonadotropin signaling*, Expert Opinion on Drug Discovery, 2018.



Gametogenesis : Ovarian folliculogenesis

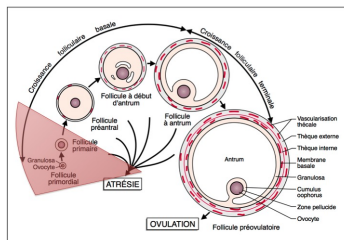
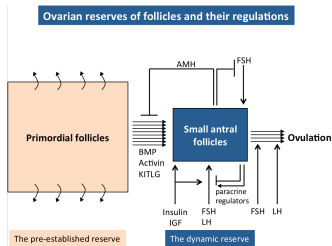
- Morphogenesis and maturation of ovarian follicles
somatic and germ (egg) cells



Monniaux, Theriogenology 2016

Gametogenesis : Ovarian folliculogenesis

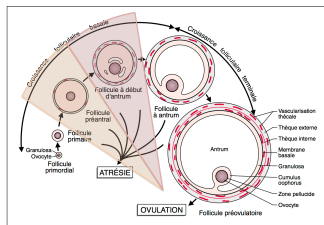
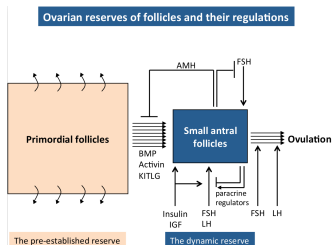
- Morphogenesis and maturation of ovarian follicles
somatic and germ (egg) cells
- Pool of Quiescent follicles
static reserve (perinatal in most mammals)
Slow activation



Monniaux, *Theriogenology* 2016

Gametogenesis : Ovarian folliculogenesis

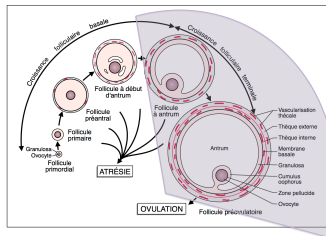
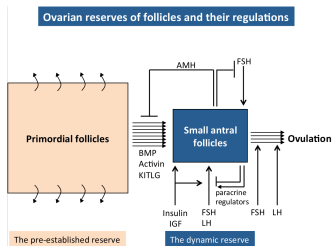
- Morphogenesis and maturation of ovarian follicles
somatic and germ (egg) cells
- Pool of Quiescent follicles
static reserve (perinatal in most mammals)
 Slow activation
- Basal growth
Dynamic reserve (starting at birth)
 Spanning over several ovarian cycles



Monniaux, Theriogenology 2016

Gametogenesis : Ovarian folliculogenesis

- Morphogenesis and maturation of ovarian follicles
somatic and **germ** (egg) cells
- Pool of Quiescent follicles
static reserve (perinatal in most mammals)
 Slow activation
- Basal growth
Dynamic reserve (starting at birth)
 Spanning over several ovarian cycles
- Terminal growth
 After puberty : **ovulation** within an ovarian cycle



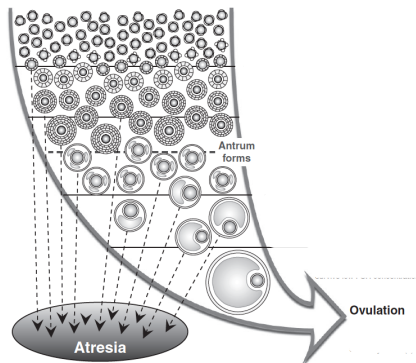
Monniaux, Theriogenology 2016

Order of magnitude

Follicle population in women

- Quiescent follicles

peri-natal	$\approx 5 \cdot 10^6$
At birth	$\approx 1 \cdot 10^6$
At puberty	$10^4 - 10^6$
At menopause	$< 10^3$
Activation rate	"A few per days"



Scaramuzzi et al., *Reprod.Fert. Dev.* 2011

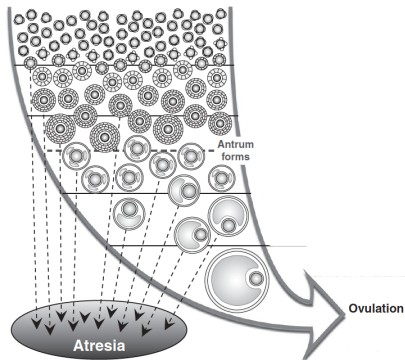
Order of magnitude

Follicle population in women

- Quiescent follicles

peri-natal	$\approx 5 \cdot 10^6$
At birth	$\approx 1 \cdot 10^6$
At puberty	$10^4 - 10^6$
At menopause	$< 10^3$
Activation rate	"A few per days"
- Growing follicles

Maturation time	120 – 180j
Basal follicles	$10^3 - 10^4$
Terminal follicles	10^2
Pre-Ovulatory follicles	a few
Atresia	Most of them !



Scaramuzzi et al., *Reprod.Fert. Dev.* 2011

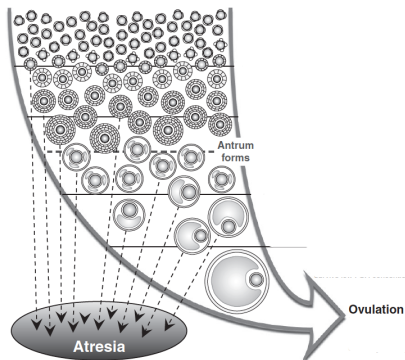
Order of magnitude

Follicle population in women

- Quiescent follicles

peri-natal	$\approx 5 \cdot 10^6$
At birth	$\approx 1 \cdot 10^6$
At puberty	$10^4 - 10^6$
At menopause	$< 10^3$
Activation rate	"A few per days"
 - Growing follicles

Maturation time	120 – 180j
Basal follicles	$10^3 - 10^4$
Terminal follicles	10^2
Pre-Ovulatory follicles	a few
Atresia	Most of them !
- > **Only 400 follicles will ever reach the pre-ovulatory stage**

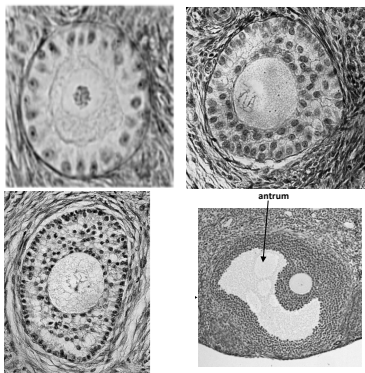


Scaramuzzi et al., *Reprod.Fert. Dev.* 2011

Order of magnitude

- **a single follicle (in women)**
 at different maturation stages

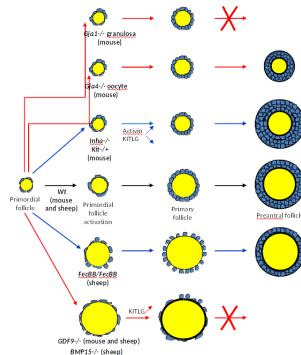
ovocyte (egg cell) diam. :	0.01 – 0.1mm
follicle diam.	0.03 – 20mm
somatic cells diam.	≈ 0.01mm
nb somatic cells	$10^2 - 10^7$



Courtesy of Danielle Monniaux.

Modélisation de la croissance d'un follicule ovarien

- Pourquoi on fait ça ?
- ⇒ Compréhension d'un phénomène complexe ayant un impact sur la fonction de reproduction
- ⇒ Dialogue cellule germinale / cellules somatiques en interaction finement régulé (nombreuses dérégulations connues)
- ⇒ Rôle de la morphologie (contraintes spatiales) dans le processus de l'ovogénèse
- ⇒ **Manque de données cinétiques non-invasives : données essentiellement sous forme de "snapshot"**



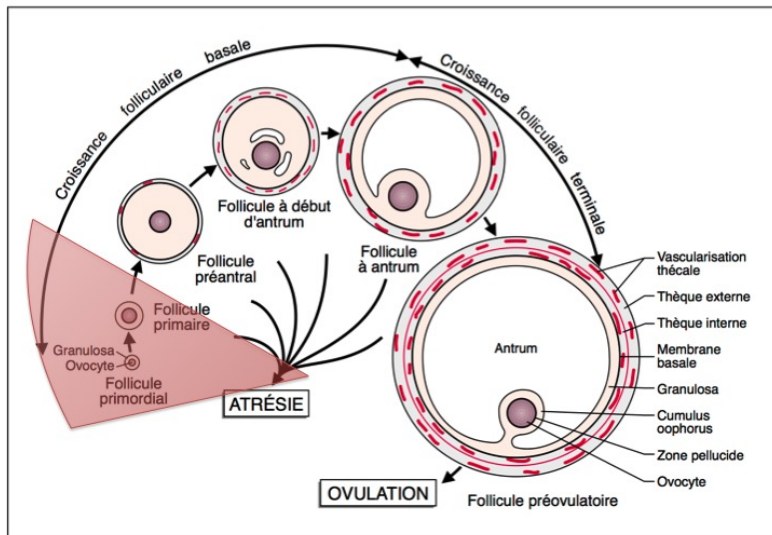
Modélisation de la croissance d'un follicule ovarien

- Pourquoi on fait ça ?
- Comment on fait ça ?
 - ⇒ Modélisation dynamique de populations cellulaires : différents formalismes (stochastiques/déterministes, homogène / spatiale, individu-centré...)
 - ⇒ Études théoriques / Calibration aux données / Interprétation
 - ⇒ **Aller-retour entre théorie et expérimentation**

Modélisation de la croissance d'un follicule ovarien

- Pourquoi on fait ça ?
- Comment on fait ça ?
- Enjeux, objectifs de la modélisation (à long terme).
 - ⇒ Proposer/discriminer des mécanismes de croissance "plausible biologiquement"
 - ⇒ Exploiter l'ensemble des données disponibles et les compléter par des "prédictions"
 - ⇒ **Disposer d'un outil in-silico pour tester différentes façon de modifier la croissance d'un follicule ovarien.**

Modèle d'initiation folliculaire



Points clés de l'initiation d'un follicule

- Sortie de la phase de **quiescence** (réserve statique)
- Une simple couche de cellules somatiques
- Deux types cellulaires : aplaties et cuboïdes
- Transition irréversible des cellules aplaties en cuboïdes
- Le follicule est "activé" lorsque toutes ses cellules sont cuboïdes

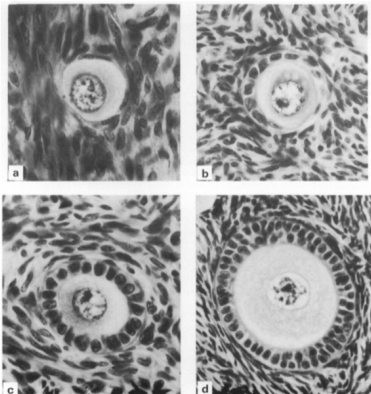
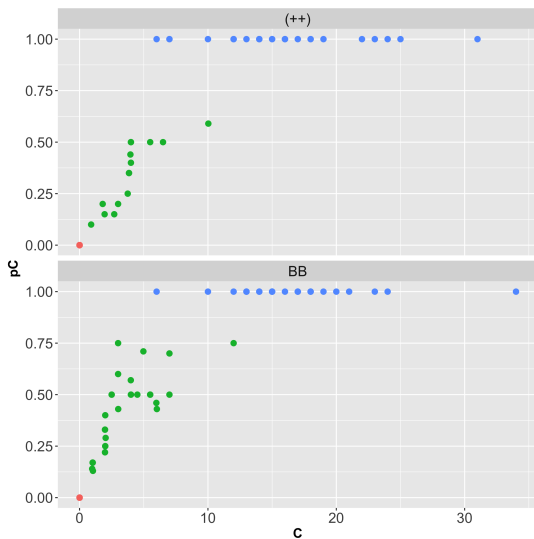


Fig. 1. Illustrations of follicle types: (a) Type B, $\times 570$; (b) Type B/C, $\times 570$; (c) Type C, $\times 570$; (d) Type D, $\times 410$.

Coupes Histologiques de follicules ovariens humains, Gougeon et al, 1987

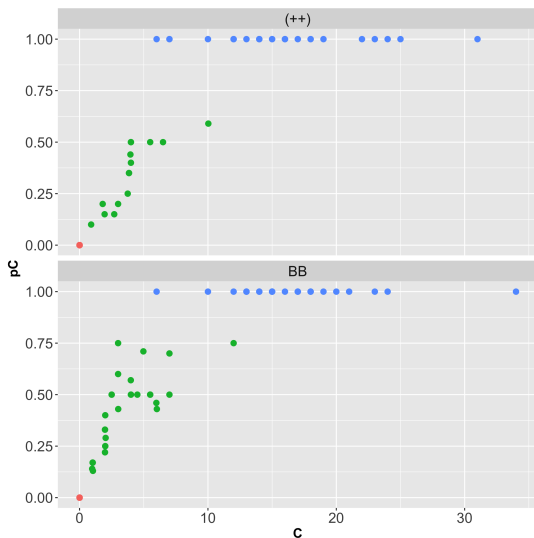
Comparaison de deux phénotypes – données *ex vivo*



- Ex vivo data in sheep fetus (Courtesy of K. McNatty) : WT (++) vs Boroola (BB)

⇒ **Proportion de cellules cuboïdes vs le nombre de cellules cuboïdes.**

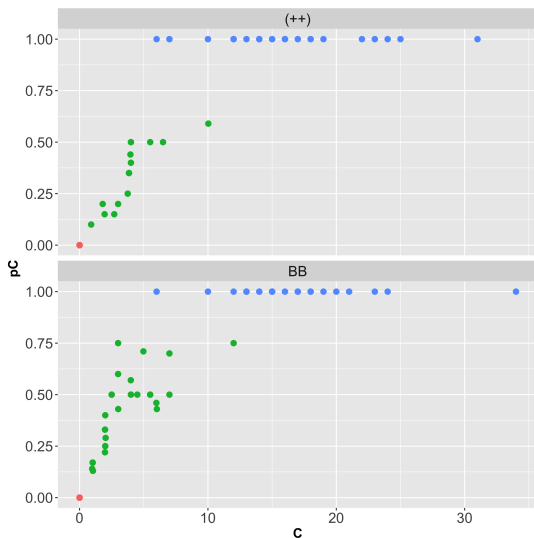
Comparaison de deux phénotypes – données *ex vivo*



- Ex vivo data in sheep fetus WT vs BB
- Les follicules activé ont "rapidement" un nombre plus important de cellules somatiques.

⇒ **Est-ce qu'il y a juxtaposition des deux processus de différenciation et de prolifération ?**

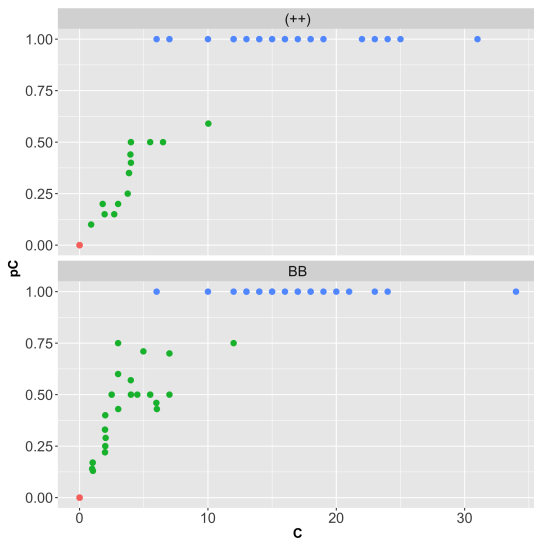
Comparaison de deux phénotypes – données *ex vivo*



- Ex vivo data in sheep fetus WT vs BB
- La proportion de cellules cuboïdes semble plus élevé chez les BB, pour un même nombre de cellules cuboïdes.

⇒ **Est-ce que cela vient d'une différence de cinétique ?**

Comparaison de deux phénotypes – données *ex vivo*



- Ex vivo data in sheep fetus WT vs BB
- Les mécanismes de régulations du processus d'initiations sont peu connues.

⇒ **Au sein d'un follicule, est-ce que la cinétique de différenciation des cellules est progressive ou "abrupte"?**

Modèle dynamique

- ↪ Deux populations cellulaires : F (flattened) and C (cuboidal)
- ↪ Petit nombre de cellules : modèle stochastique, événements ponctuels ayant lieu à des "fréquences" qui dépendent de la population
- ↪ Condition initiale : $F = F_0$ (paramètre), $C = 0$;
Condition finale : $F = 0$, $C(F = 0) \geq F_0$ (output)

Events	Reaction	Intensity function
differentiation	$F \rightarrow C$	$\alpha F + \beta \frac{FC}{F+C}$
prolifération	$C \rightarrow C + C$	γC

Modèle dynamique

- ↔ Deux populations cellulaires : F (flattened) and C (cuboidal)
- ↔ Petit nombre de cellules : modèle stochastique, événements ponctuels ayant lieu à des "fréquences" qui dépendent de la population
- ↔ Condition initiale : $F = F_0$ (paramètre), $C = 0$;
Condition finale : $F = 0$, $C(F = 0) \geq F_0$ (output)

Events	Reaction	Intensity function
differentiation	$F \rightarrow C$	$\alpha F + \beta \frac{FC}{F+C}$
prolifération	$C \rightarrow C + C$	γC

- ↔ Rétro-action des cellules cuboïdes sur le taux de différentiation : est-elle significative ?

Modèle dynamique

- ↔ Deux populations cellulaires : F (flattened) and C (cuboidal)
- ↔ Petit nombre de cellules : modèle stochastique, événements ponctuels ayant lieu à des "fréquences" qui dépendent de la population
- ↔ Condition initiale : $F = F_0$ (paramètre), $C = 0$;
Condition finale : $F = 0$, $C(F = 0) \geq F_0$ (output)

Events	Reaction	Intensity function
differentiation	$F \rightarrow C$	$\alpha F + \beta \frac{FC}{F+C}$
prolifération	$C \rightarrow C + C$	γC

- ↔ Rétro-action des cellules cuboïdes sur le taux de différenciation : est-elle significative ?

- Pré-supposé : α est (très) lent, β et γ + rapides.

Events	Reaction	Intensity function
differentiation	$F \rightarrow C$	$\alpha F + \beta \frac{FC}{F+C}$
prolifération	$C \rightarrow C + C$	γC

- Modèle cinétique sans données cinétiques

⇒ Adimensionner les paramètres ($\alpha = 1$, $\beta \leftarrow \beta/\alpha$,
 $\gamma \leftarrow \gamma/\alpha$)

⇒ Reformulation : le nombre de cellules cuboïdes augmente de 1 à chaque événement -> il peut servir de "compteur" à la place du temps physique.



Robin et al. *Stochastic nonlinear model for somatic cell population dynamics during ovarian follicle activation*, (submitted) arXiv :1903.01316

Events	Reaction	Intensity function
differentiation	$F \rightarrow C$	$\alpha F + \beta \frac{FC}{F + C}$
prolifération	$C \rightarrow C + C$	γC

- Modèle cinétique sans données cinétiques
- Etude théorique : temps d'atteinte, propriétés "simples"
 - ⇒ Statistiques du temps d'atteinte de l'état $F = 0$ (follicule initié) en fonction des paramètres du modèles
 - ⇒ Variabilité du nombre de cellules cuboïdes final
 - ⇒ Propriétés transitoire (progressif vs abrupt)



Robin et al. *Stochastic nonlinear model for somatic cell population dynamics during ovarian follicle activation*, (submitted) arXiv :1903.01316

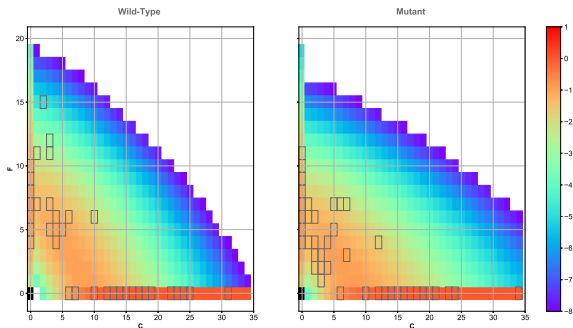
Events	Reaction	Intensity function
differentiation	$F \rightarrow C$	$\alpha F + \beta \frac{FC}{F + C}$
prolifération	$C \rightarrow C + C$	γC

- Modèle cinétique sans données cinétiques
- Etude théorique : temps d'atteinte, propriétés "simples"
- Calibration de paramètres et interprétation



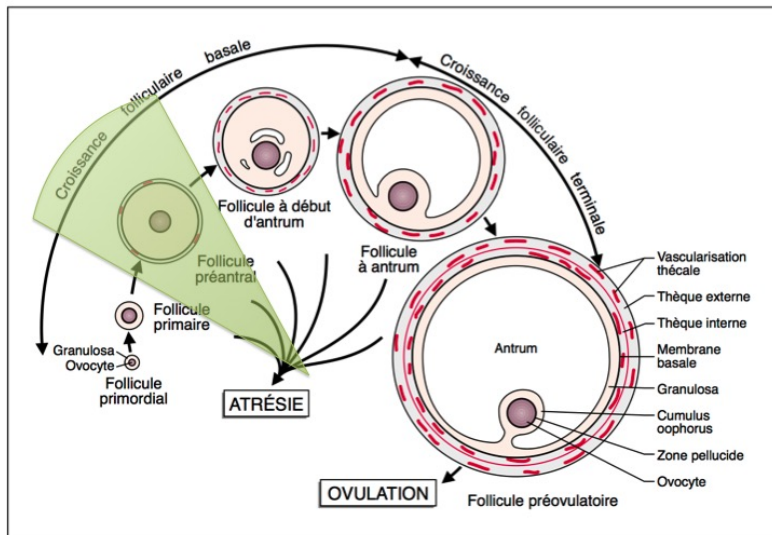
Robin et al. *Stochastic nonlinear model for somatic cell population dynamics during ovarian follicle activation*, (submitted) arXiv :1903.01316

Adéquation aux données et identifiabilité



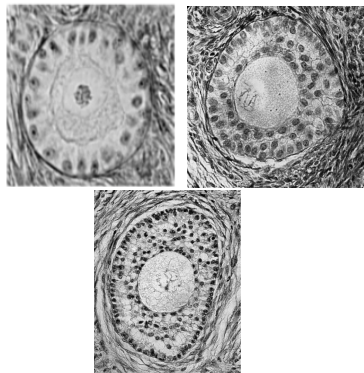
- ⇒ Le modèle peut capturer les deux jeux de données
- ⇒ Difficulté d'identifiabilité des paramètres (non-conclusif sur l'importance de la rétro-action)
- ⇒ Wild-type : différenciation puis prolifération
Mutant : différenciation et prolifération concomittante

Modèle de croissance basale



Points clés de la croissance basale d'un follicule

- Croissance d'un follicule primaire après initiation
- **Symétrie Sphérique**
- Structure spatiale en couche concentrique
- Dynamique jointe
Croissance ovocytaire (central)
Prolifération cellule somatique



Courtesy of Danielle Monniaux.

Données et questions

- On a ici des données de comptage des cellules somatiques, données morphologiques (diamètres) et *un ordre de grandeur des temps de transit*

	$t = 0$	$t = 20$	$t = 35$
#Data points	34	10	18
Total cell number	113.89 ± 57.76	885.75 ± 380.89	2241.75 ± 786.26
Oocyte diameter (μm)	49.31 ± 8.15	75.94 ± 10.89	88.08 ± 7.43
Follicle diameter (μm)	71.68 ± 13.36	141.59 ± 17.11	195.36 ± 23.95

Données et questions

- On a ici des données de comptage des cellules somatiques, données morphologiques (diamètres) et *un ordre de grandeur des temps de transit*

	$t = 0$	$t = 20$	$t = 35$
#Data points	34	10	18
Total cell number	113.89 ± 57.76	885.75 ± 380.89	2241.75 ± 786.26
Oocyte diameter (μm)	49.31 ± 8.15	75.94 ± 10.89	88.08 ± 7.43
Follicle diameter (μm)	71.68 ± 13.36	141.59 ± 17.11	195.36 ± 23.95

⇒ Peut-on expliquer la prolifération en couches concentriques par un modèle de division et migration "simple"? Ou est-ce que les contraintes physiques jouent un rôle important ?

Données et questions

- On a ici des données de comptage des cellules somatiques, données morphologiques (diamètres) et *un ordre de grandeur des temps de transit*

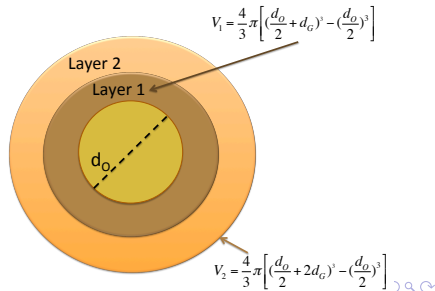
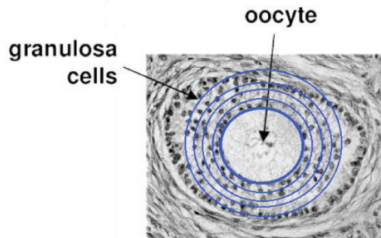
	$t = 0$	$t = 20$	$t = 35$
#Data points	34	10	18
Total cell number	113.89 ± 57.76	885.75 ± 380.89	2241.75 ± 786.26
Oocyte diameter (μm)	49.31 ± 8.15	75.94 ± 10.89	88.08 ± 7.43
Follicle diameter (μm)	71.68 ± 13.36	141.59 ± 17.11	195.36 ± 23.95

- ⇒ Peut-on alors caractériser le taux de croissance du follicule et la répartition spatiale des cellules somatiques ?
- ⇒ Quel est l'impact de la position spatiale d'une cellule somatique sur sa cinétique ?

Modèle Géométrique : répartition en couche

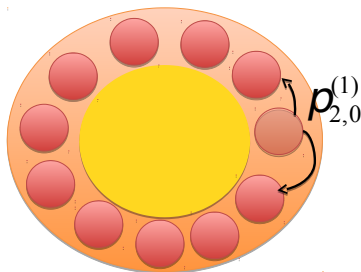
- Cellules somatiques sphériques (d_G)
- Ovocyte sphérique (d_O)
- J Couches
- Follicule sphérique (d_f)
 $\hookrightarrow d_f = d_O + 2Jd_G$

Les cellules somatiques sont supposées incompressibles et occupent successivement le volume de chaque couche concentrique.



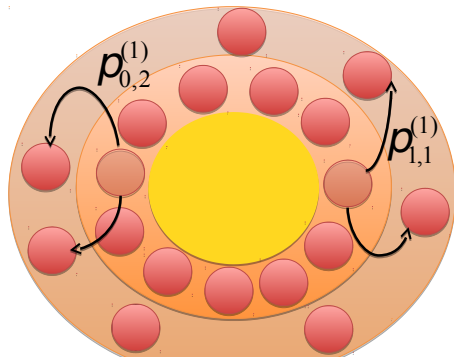
Modèle dynamique

- Taux de division **âge** et **position** dépendant (cycle cellulaire régulé par l'ovocyte)
- A la division, déplacement **concentrique**
- Les Cellules sont **indépendantes** entre elles



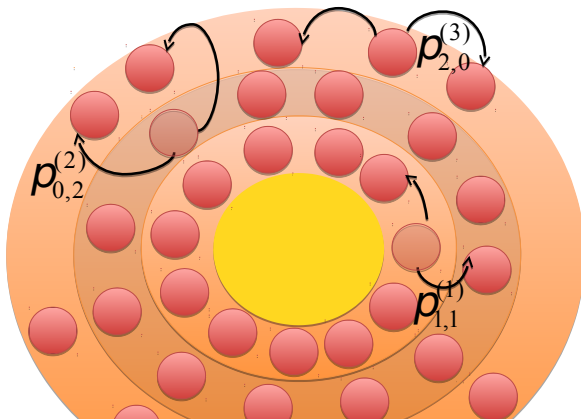
Modèle dynamique

- Taux de division **âge** et **position** dépendant (cycle cellulaire régulé par l'ovocyte)
- A la division, déplacement **concentrique**
- Les Cellules sont **indépendantes** entre elles

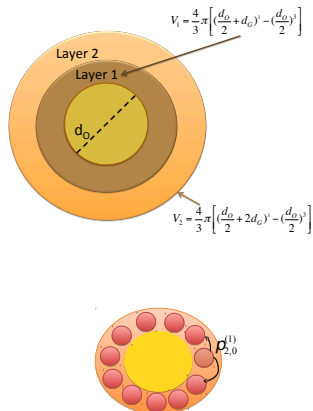


Modèle dynamique

- Taux de division **âge** et **position** dépendant (cycle cellulaire régulé par l'ovocyte)
- A la division, déplacement **concentrique**
- Les Cellules sont **indépendantes** entre elles

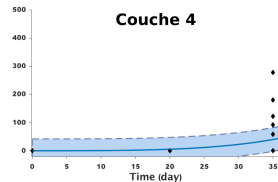
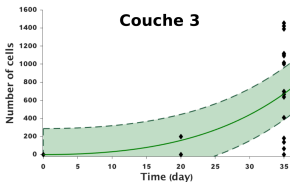
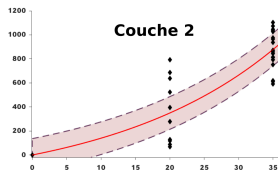
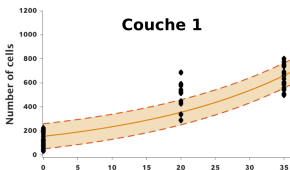


- Le modèle géométrique permet d'obtenir une répartition spatiale "compacte"
- Le modèle dynamique permet de faire évoluer dans le temps cette répartition spatiale
- Le modèle est linéaire : on s'attend (et on prouve) à une croissance exponentielle, avec un profil spatiale (asymptotiquement) stable



Résultats théoriques et adéquation aux données ex vivo

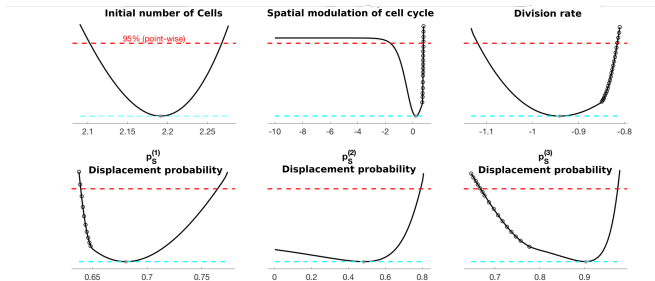
⇒ Croissance **exponentielle** dominée par la première couche cellulaire



Clément et al. *Analysis and Calibration of a Linear Model for Structured Cell Populations with Unidirectional Motion : Application to the Morphogenesis of Ovarian Follicles*, SIAM App. math, 2019

Résultats théoriques et adéquation aux données ex vivo

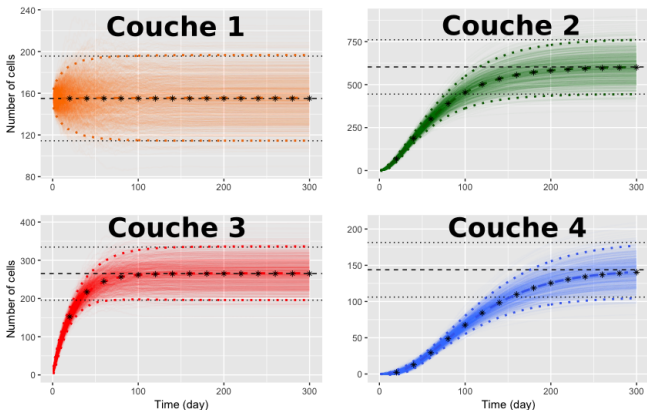
⇒ Identification des paramètres et Quantification du temps de doublement (≈ 16 j) : Temps de cycle \nearrow avec la distance à l'ovocyte



Clément et al. *Analysis and Calibration of a Linear Model for Structured Cell Populations with Unidirectional Motion : Application to the Morphogenesis of Ovarian Follicles*, SIAM App. math, 2019

Résultats théoriques et adéquation aux données ex vivo

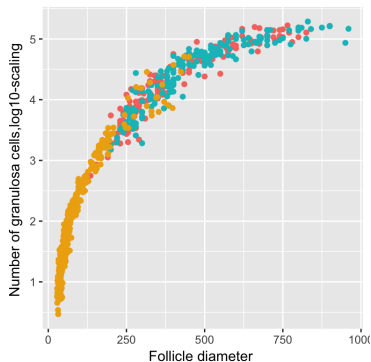
⇒ Prédiction d'une répartition spatiale "asymptotiquement" stable (non observée dans les données)



Clément et al. *Analysis and Calibration of a Linear Model for Structured Cell Populations with Unidirectional Motion : Application to the Morphogenesis of Ovarian Follicles*. SIAM App. math. 2019

Etude comparative (en cours)

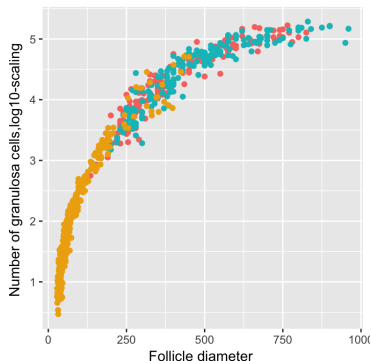
- wild-type VS mutations (Lundy et al. 1999)
- *Ex vivo* VS *In vitro* (Cadoret et al. 2017)



gold : McNatty's data (coupes histologiques), cyan (FSH treated) and pink : V. Cadoret's *in vitro* and *ex vivo* data

Etude comparative (en cours)

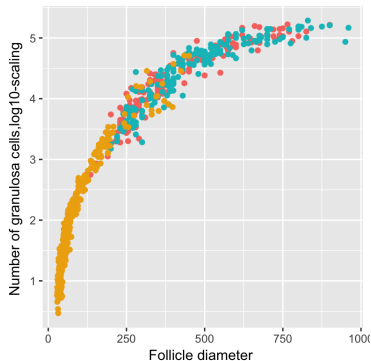
- wild-type VS mutations (Lundy et al. 1999)
 - *Ex vivo* VS *In vitro* (Cadoret et al. 2017)
- ⇒ Hypothèse : plusieurs jeux de données peuvent coïncider au niveau morphologique mais se différencier par la cinétique



gold : McNatty's data (coupes histologiques), cyan (FSH treated) and pink : V. Cadoret's *in vitro* and *ex vivo* data

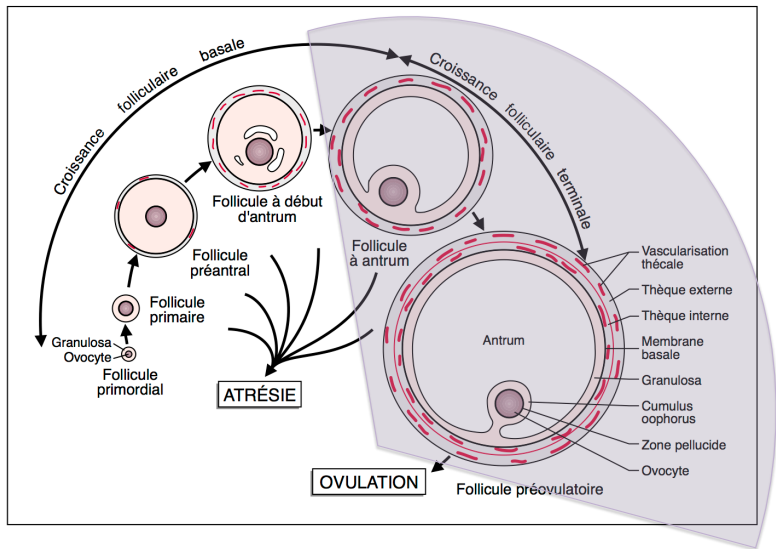
Etude comparative (en cours)

- wild-type VS mutations (Lundy et al. 1999)
 - *Ex vivo* VS *In vitro* (Cadoret et al. 2017)
- ⇒ Raffinement du modèle : dynamique de croissance de l'ovocyte, de l'antrum, contraintes physique et spatiales...



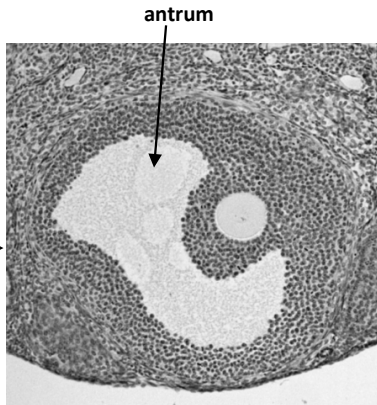
gold : McNatty's data (coupes histologiques), cyan (FSH treated) and pink : V. Cadoret's *in vitro* and *ex vivo* data

Modèle de croissance antrale



Modèle de croissance antrale (en cours)

- Perte de symétrie sphérique
- Dynamique jointe
croissance de l'antrum
Prolifération des cellules du
Cumulus/Mural
Gradient de "morphogènes"
- **Explication morphodynamique de la formation de l'antrum ?**
- **Différentiation vs prolifération : quel(s) mécanisme(s) de contrôle ?**
- **Rôle de l'Antrum ?**



Tertiary (antral) follicle

Rôle de l'antrum ?

Species	Oocyte radius (μm)	Follicle radius when antrum first appears (μm)	Reference	Estimated voidage
Rat	32	100	Parke (1931)	0.09
Mouse	35	100	Parke (1931)	0.09
Horse	36	110	Duncan (1979)	0.14
Pig	38	200	Parke (1931)	0.46
Human	40	200	McNatty (1978) and Peters & McNatty (1980)	0.46
Raboon	42	155	Parke (1931)	0.33
Rabbit	42	125	Parke (1931)	0.20
Sheep	47	150	Tambill et al. (1977)	0.30
Buffalo	53	300	Kumar et al. (1997)	0.65
Ferret	54	115	Parke (1931)	0.13
Range	32-54	100-300		0.09-0.65

Redding et al, *Mathematical modelling of oxygen transport-limited follicle growth*, Reproduction, 2007

- Antrum formation is driven by oxygen (and nutriment) accessibility of the oocyte
- Antrum size is driven by the need to increase the number of Granulosa cells (without increasing the thickness of the Granulosa layer) to supply estrogen production in agreement with body mass

Table 1 The diameter of the mature follicle and characteristic weight in different mammalian species.

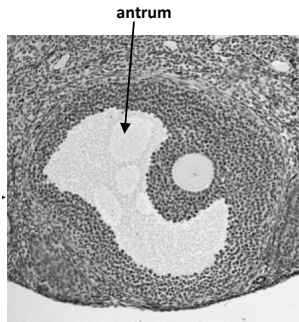
Follicle (mm)	Weight (kg)	Species	Ref.
0.42	0.03	Mouse	Griffin et al. (2006)
0.55	0.2–0.25	Albino rat	Sangha and Guraya (1989)
0.64	0.2	Hamster	Griffin et al. (2006)
2.8	2.7	Rabbit	Osteen and Mills (1980)
4	3	Cat	Izumi et al. (2012)
6	9–10	Beagle (dog)	Reynaud et al. (2009)
6	23	Sheep	Aurich (2011)
7.5	35	Serrana goat	Simões et al. (2006)
8	150	Gilt	Chiou et al. (2004)
7–12	48–84	Alpaca	Bravo et al. (1991)
7–12	130–200	Llama	Bravo et al. (1991)
16	250–800	Water buffalo	Taneja et al. (1996)
20	700	Cow	Evans (2003)
20	2700	Elephant	Lueders et al. (2011)
23	60	Human	Evans (2003)
20–25	800	Summatran rhinoceros	Hermes et al. (2007)
27–38	300–550	Camel dromedarius	Manjunatha et al. (2012)
30–34	1800	White rhinoceros	Hermes et al. (2007)
50	1000	Black rhinoceros	Hermes et al. (2007)
55	450	Horse	Aurich (2011)
120	1900	Indian rhinoceros	Hermes et al. (2007)

Bächler et al, *Species-specific differences in follicular antral sizes result from diffusion-based limitations on the thickness of the granulosa cell layer*, MHR, 2014

Modèle de croissance antrale (1^{ère} approche)

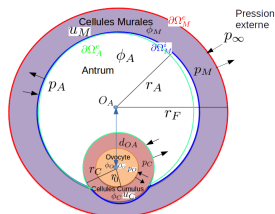
- Perte de symétrie sphérique
- Dynamique jointe
 - croissance de l'antrum
 - Prolifération des cellules du Cumulus/Mural
 - Gradient de "morphogènes"

⇒ Equations aux dérivées partielles de type "Advection-Diffusion-Reaction".



$$\begin{aligned} \frac{\partial \phi_A}{\partial t} + D\Delta\phi_A &= 0, x \in \Omega_A(t), \\ \frac{\partial u_M}{\partial t} + \text{div}(\vec{v}_M u_M) &= R_M(u_M), x \in \Omega_M(t), \\ \frac{\partial u_C}{\partial t} + \text{div}(\vec{v}_C u_C) &= R_C(u_C), x \in \Omega_C(t), \end{aligned}$$

+ Boundary conditions and constitutive laws



Tertiary (antral) follicle

work in progress...

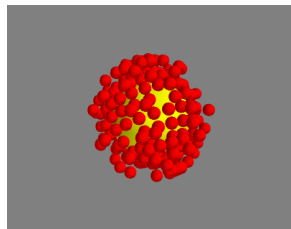
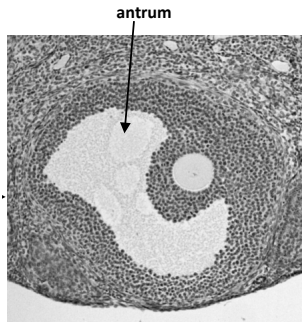
Modèle de croissance antrale (2^e approche)

- Perte de symétrie sphérique
- Dynamique jointe
 - croissance de l'antrum
 - Prolifération des cellules du Cumulus/Mural
 - Gradient de "morphogènes"

⇒ Modèle individu-centré.

- Interaction mécanique (forces physiques)
- Interaction biologique (signalisation, potentiel osmotique)
- Chaste software

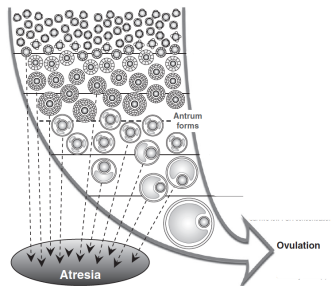
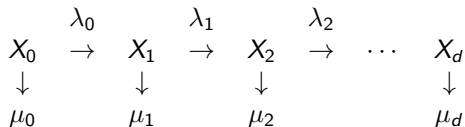
work in progress...



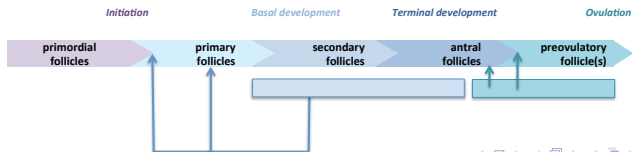
Modélisation "des primordiaux à l'ovulation"

⇒ Interactions non-linéaires entre populations folliculaires (endocrine et paracrine)

- Formalisme par compartiments / continu
- Séparation d'échelle de temps (initiation lente)

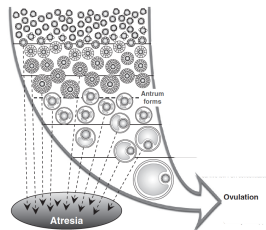


Scaramuzzi et al., *Reprod. Fert. Dev.* 2011

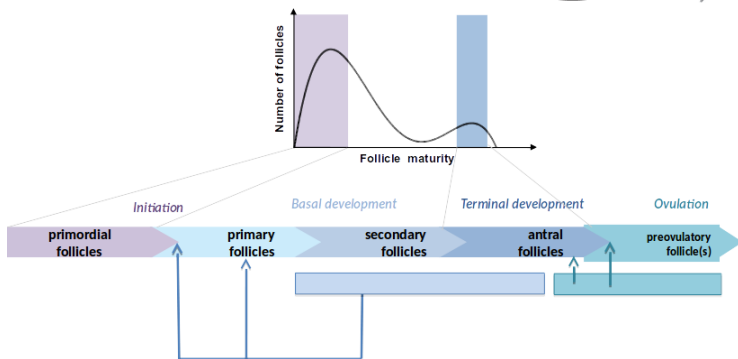


Modèle de l'ovogenèse tout au long de la vie reproductive

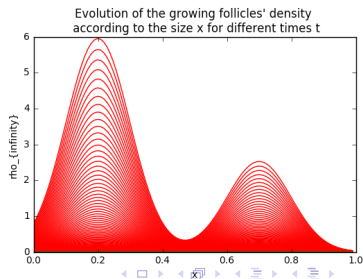
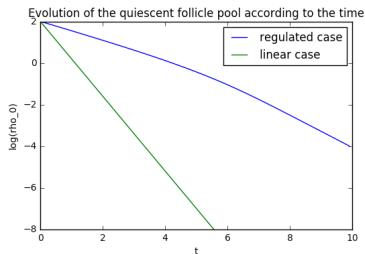
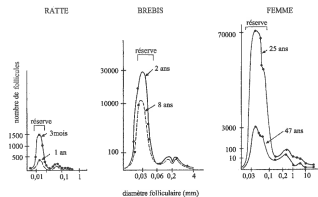
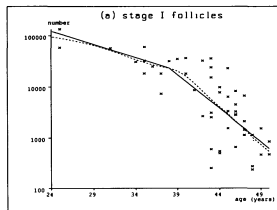
- ⇒ Interactions non-linéaires entre populations folliculaires (endocrine et paracrine)
- ⇒ Répartition "stables" en maturité



v. 2011



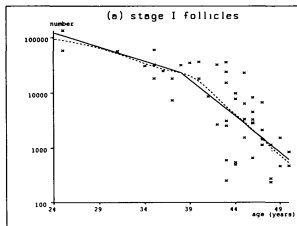
Etude théorique et adéquation qualitative aux données



Modèle de l'ovogénèse tout au long de la vie reproductive

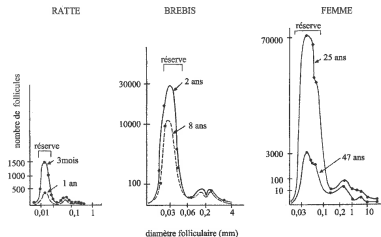
⇒ Comparaison inter-espèces

- Mammifères (Exhaustion lente des follicules)
- Poisson (auto-renouvellement des cellules germinales)



Faddy et al., Hum.Reprod. 1995

Decrease of the quiescent follicle pool



Thibault & Levasseur 2001

Size distribution of ovarian follicle population

Modèle de l'ovogenèse tout au long de la vie reproductive

- ⇒ Etudes des altérations génétiques et environnementales
- ⇒ Couplage de modèles physio et eco-toxicologique. Focus sur des étapes connues pour être la cible de perturbateurs :
 - formation des lignées germinales
 - l'initiation folliculaire (rôle de l'AMH)
 - le recrutement (vitello/antrum) (rôle FSH/stéroïdes)

The logo for Inria, featuring the word "Inria" in a stylized, red, cursive font.The logo for INERIS, consisting of the word "INERIS" in white capital letters on a dark blue rectangular background.

maîtriser le risque
pour un développement durable

The logo for INRA, featuring a green circular icon with horizontal lines to the left of the text "INRA" in green, with "SCIENCE & IMPACT" in smaller green text below it, and "PHYSIOLOGIE ANIMALE ET SYSTEMES D'ÉLEVAGE" in blue text at the bottom.

Modèle de l'ovogenèse tout au long de la vie reproductive

⇒ Résultats préliminaires du consortium :

- Dispositif de culture *in-vitro* (V. Cadoret), rôle FSH/AMH
- Rôle du Bisphenol S *in-vivo* et *in vitro*
- Imagerie 3D d'ovaire chez le Medaka (V. Thermes) + lignées transgéniques
- Modèles éco-toxicologique chez le Zebrafish (R. Beaudouin) + perturbations endocriniennes dans un modèle de sécrétion stéroïdienne (F. Bois)
- Modèles de croissance d'un follicule et de sélection folliculaire (F. Clément + R.Y.), amplification réponse FSH (C.I Phase 2018)
- Modèles de dynamique de population folliculaire en interaction (CEMRACS 2018)




maîtriser le risque
pour un développement durable



INRA
SCIENCES & INNOVATION
PHYSIOLOGIE ANIMALE
ET
SYSTÈMES D'ÉLEVAGE

Remerciements

- ★ Frédérique Clément, Frédérique Robin (INRIA Saclay)
- ★ Céline Bonnet (CMAP, X), Kerloum Chahour (LJAD Université Côte d'Azur)
- ★ PRC : Équipe BIOS, BINGO (D. Monniaux, V. Cadoret, R. Dalbies-Tran)
- ★ LPGP (J. Bobe, V. Thermes)
- ★ INERIS (R. Beaudouin, F. Bois)
- ★ Département phase (Crédit incitatif)

Inria



Remerciements

- ★ Frédérique Clément, Frédérique Robin (INRIA Saclay)
- ★ Céline Bonnet (CMAP, X), Kerloun Chahour (LJAD Université Côte d'Azur)
- ★ PRC : Équipe BIOS, BINGO (D. Monniaux, V. Cadoret, R. Dalbies-Tran)
- ★ LPGP (J. Bobe, V. Thermes)
- ★ INERIS (R. Beaudouin, F. Bois)
- ★ Département phase (Crédit incitatif)

Inria

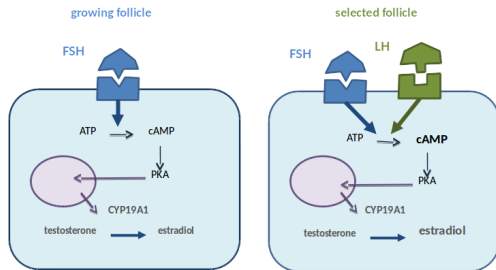


Modélisation de la folliculogénèse et signalisation

Projet : Signalisation et communication cellulaire (crédit incitatif phase 2018)

- ⇒ Mécanisme d'auto-amplification de la signalisation FSH
- ⇒ Couplage d'un modèle de sélection folliculaire (phase terminale) avec un modèle de signalisation cellulaire "bi-stable".

GRANULOSA CELL



PDE system : continuous structuring variable

Variable of interest : $\rho(t, x)$ represents the follicle population density with size x ($x \in (0, 1)$) at time $t \in (0, T)$.

$$\lambda_0(\rho(t, \cdot)) = \frac{c_0}{1 + K_0 \int_0^1 a(y) \rho(t, y) dy}$$

$$\mu_0(\rho(t, \cdot)) = \mu_0$$

$$\lambda(\rho(t, \cdot), x) = \frac{f(x)}{1 + K_1(x) \int_0^1 \omega_1(y) \rho(t, y) dy}, \quad x \in (0, 1)$$

$$\mu(\rho(t, \cdot), x) = g(x) \left(1 + K_2(x) \int_0^1 \omega_2(y) \rho(t, y) dy \right), \quad x \in (0, 1)$$

PDE system : nonlinear transport equation

Let $T > 0$, for all $t \in (0, T)$, for all $x \in (0, 1)$,

$$\frac{d\rho_0(t)}{dt} = -(\lambda_0(\rho(t, \cdot)) + \mu_0)\rho_0(t)$$

$$\varepsilon \partial_t \rho(t, x) = -\partial_x (\lambda(\rho(t, \cdot), x) \rho(t, x)) - \mu(\rho(t, \cdot), x) \rho(t, x),$$

$$\lim_{x \rightarrow 0} \lambda(\rho(t, \cdot), x) \rho(t, x) = \lambda_0(\rho(t, \cdot)) \rho_0(t)$$

For the initial condition :

$$\rho_0(t = 0) = \rho_0^{ini}$$

$$\forall x \in (0, 1), \rho(t = 0, x) = \rho^{ini}(x)$$

PDE system : nonlinear transport equation

Let $T > 0$, for all $t \in (0, T)$, for all $x \in (0, 1)$,

$$\frac{d\rho_0(t)}{dt} = -(\lambda_0(\rho(t, \cdot)) + \mu_0)\rho_0(t)$$

$$\varepsilon \partial_t \rho(t, x) = -\partial_x (\lambda(\rho(t, \cdot), x) \rho(t, x)) - \mu(\rho(t, \cdot), x) \rho(t, x),$$

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \lambda(\rho(t, \cdot), x) \rho(t, x) = \lambda_0(\rho(t, \cdot)) \rho_0(t)$$

Question : Can we understand the limit behavior of (ρ_0, ρ) when $\varepsilon \rightarrow 0$