



HAL
open science

Effet dose-dépendant du di-n-butyl phtalate sur le développement embryo-larvaire du poisson zèbre (*Danio rerio*): Intérêt de l'intégration de gradients de concentration dans les analyses transcriptomiques

Elise Billoir, Bénédicte Sohm, C. Cossu-Leguille, Sophie Prud'Homme

► To cite this version:

Elise Billoir, Bénédicte Sohm, C. Cossu-Leguille, Sophie Prud'Homme. Effet dose-dépendant du di-n-butyl phtalate sur le développement embryo-larvaire du poisson zèbre (*Danio rerio*): Intérêt de l'intégration de gradients de concentration dans les analyses transcriptomiques. Ecobim 2022, May 2022, Namur, Belgique. hal-03777388

HAL Id: hal-03777388

<https://hal.science/hal-03777388>

Submitted on 14 Sep 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.

Effet dose-dépendant du di-n-butyl phtalate sur le développement embryo-larvaire du poisson zèbre (*Danio rerio*) : Intérêt de l'intégration de gradients de concentration dans les analyses transcriptomiques

Elise Billoir¹, Bénédicte Sohm¹, Carole Cossu-Leguille¹, Sophie M. Prud'homme¹.

¹Université de Lorraine, CNRS, LIEC, F-57000, Metz, France

Contexte & Objectifs

Bien que la question de la dose soit primordiale en écotoxicologie, les approches moléculaires « omiques » incluant des gradients de concentration sont encore rares.

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'intérêt d'intégrer un gradient de concentration dans une étude transcriptomique visant à identifier le mécanisme d'action d'un contaminant. Notre cas d'étude s'intéresse plus spécifiquement au di-n-butyl phtalate (DBP), un des phtalates les plus couramment identifiés dans les eaux de surface mondiales.

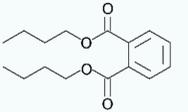
Notre approche repose sur les hypothèses que (1) les gènes dérégulés via un même mécanisme de perturbation seront affectés à partir d'une même concentration et (2) les cohortes de transcrits présentant un évolution d'abondance similaire le long du gradient sont sous l'influence d'un même mécanisme de perturbation.

Considérer des gradients de concentration pourrait ainsi apporter de précieuses informations concernant le mécanisme d'action d'un contaminant, mais également permettre de mieux identifier les concentrations auxquelles la physiologie des organismes peut être affectée par un contaminant.

Dispositif expérimental

Exposition au DBP - Sans solvant

- 0 µg.L⁻¹
- 5 µg.L⁻¹ → Concentration mesurable dans les eaux de surface env.
- 10 µg.L⁻¹
- 50 µg.L⁻¹
- 100 µg.L⁻¹ → NOEC – toxicité à long - ECHA



Extraction ARN 3 réplicats/condition
10 larves/réplicats

Séquençage mRNA 75 pb single-read
4 millions de reads

Traitement des données Galaxy

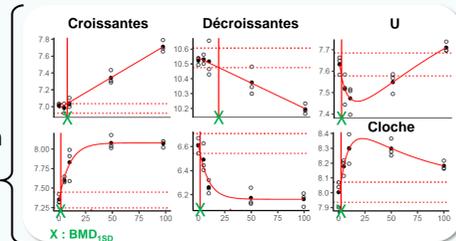
- ▶ Nettoyage des données brutes – Trimmomatic Galaxy Version 0.38.1
- ▶ Quasi-mapping + compte des transcrits – Salmon Galaxy Version 1.5.1

Les données de séquençages ont été traitées et analysées grâce aux outils et ressources de calcul et stockage mis en libre accès par l'Institut Français de Bioinformatique (IFB core) <https://www.france-bioinformatique.fr/cluster-ifb-core/>

Analyse des données



- ▶ Normalisation des comptes de transcrits
- ▶ Sélection des transcrits influencés par la concentration
- ▶ Modélisation des courbes associées → tendances
- ▶ Calcul des « benchmark doses » – BMD_{1SD} = dose d'effet critique à partir de laquelle la réponse étudiée diffère de la réponse témoin

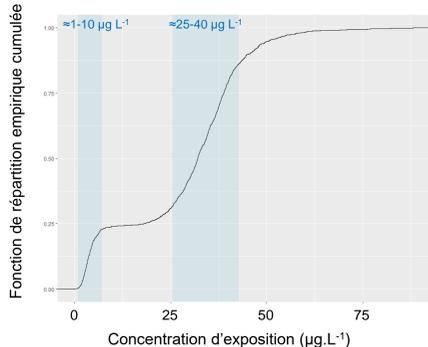


Résultats

Transcrits influencés		1611
Tendance	Courbe en U	43
	Cloche	51
	Croissante	771
	Décroissante	749

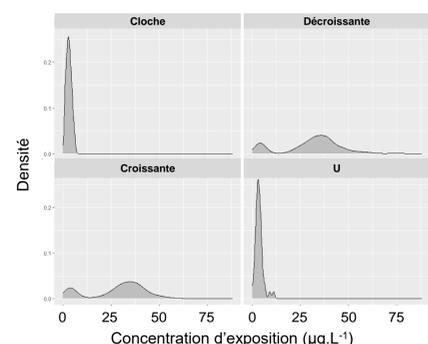
- ▶ 3,4% de transcrits impactés par l'exposition
- ▶ dont 6% influencés de façon non monotone

Répartition des benchmark doses tous transcrits influencés confondus



- ▶ 2 seuils de concentration influençant deux cohortes de transcrits distinctes

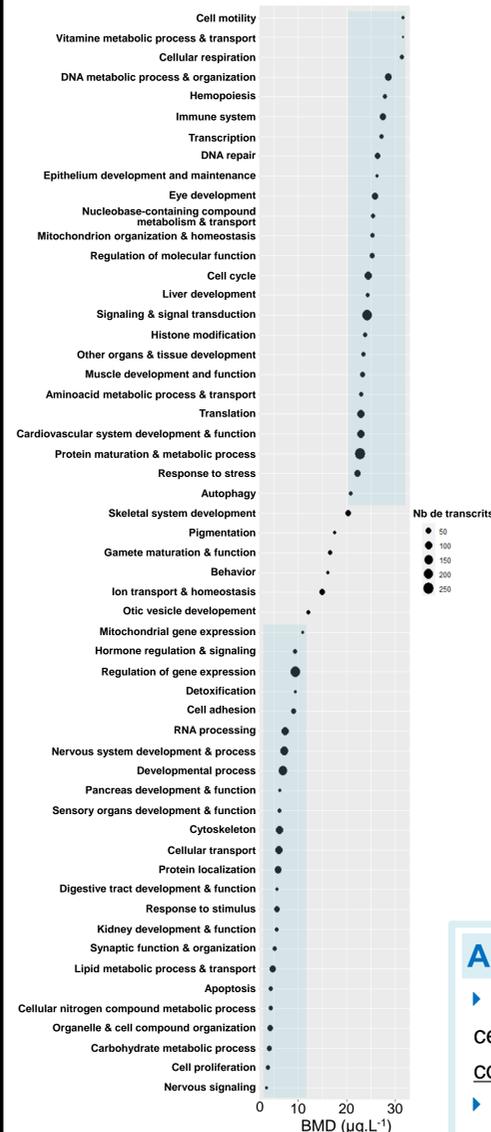
Répartition des benchmark doses selon la tendance de réponse des transcrits



- ▶ Les transcrits répondant de façon non monotone sont influencés aux plus faibles concentrations

Sensibilité des groupes fonctionnels affectés

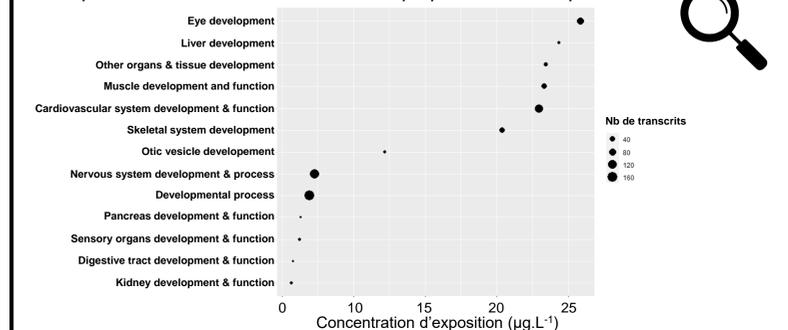
Groupes fonctionnels basés sur les termes GO – Processus biologiques
25^{ème} quantile des BMD des transcrits impliqués dans chaque voie



- ▶ 2 blocs de groupes fonctionnels avec une sensibilité distincte

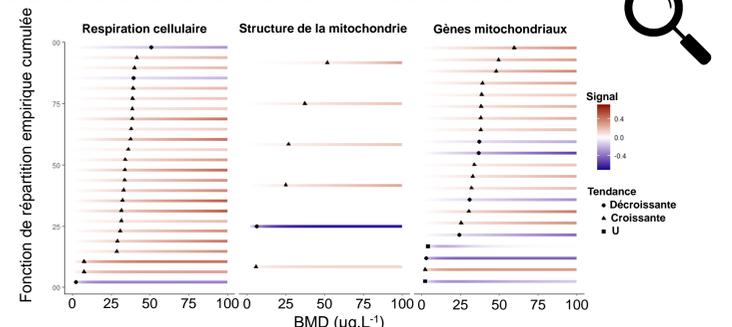
Sensibilité des transcrits impliqués dans le développement

25^{ème} quantile des BMD des transcrits impliqués dans chaque voie



- ▶ 186 transcrits impliqués dans le développement général et spécifique de systèmes et d'organes
- ▶ Le développement des systèmes nerveux et digestif apparaissent particulièrement sensibles

Dérégulation de transcrits impliqués dans la respiration cellulaire et le fonctionnement mitochondrial



- ▶ Acteurs clés de la respiration cellulaire et de l'intégrité structurale et fonctionnelle de la mitochondrie surtranscrits de façon monotone aux plus faibles concentrations

Apports de l'approche

- ▶ L'exposition au DBP affecte l'abondance de transcrits impliqués dans des fonctions cellulaires et physiologiques de base, à des concentrations inférieures aux concentrations considérées comme sans effet chez le poisson.
- ▶ Deux mécanismes initiateurs distincts apparaissent impliqués dans la dérégulation précoce (1-10 µg.L⁻¹) et tardive (25-40 µg.L⁻¹) des gènes.
- ▶ Identifier l'élément commun entre les transcrits avec des BMD proches et/ou des tendances similaires pourrait faciliter la compréhension approfondie des événements moléculaires entraînés par l'exposition au DBP.