

**FICHE SUJET DE THESE**

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	<b>FINANCEMENT :</b> <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	<b>Origine du financement :</b>
Titre de la thèse : Plasticité phénotypique, où comment les microARNs régulent le succès reproducteur chez les poissons - PlasticmiR		3 mots-clés :      miARN génomique reproductions
Unité/équipe encadrante : <b>Sexe Ovogenèse et Comportements</b>		
Directrice ou Directeur de thèse : <b>Julien Bobe</b>		N° de tél : 02 23 48 70 07 Mail : julien.bobe@inrae.fr
<p>Résumé de la thèse (2000 caractères) :</p> <p><b>La plasticité phénotypique peut être définie comme la capacité d'un même génotype/individu à exprimer différents phénotypes dans des contextes ou environnements différents. A cet égard, les microARNs (miARNs), qui sont des petits ARN non codants capables de réguler l'expression des gènes au niveau post-transcriptionnels sont des acteurs clés de la plasticité phénotypique. En théorie les miARNs peuvent réguler des centaines, voire des milliers de gènes. Pourtant, il n'existe que quelques exemples avérés d'identification de cibles phénotypiques (cibles dont la suppression de la fixation du miARN reproduit le phénotype obtenu en invalidant le miARN) <i>in vivo</i>. De fait, l'identification <i>de novo</i> de cibles fonctionnelles des miARNs est un enjeu majeur pour comprendre les bases de la plasticité phénotypique. Notre hypothèse de travail globale sera que les miARNs impliqués dans la plasticité phénotypique agirait via un nombre limité de cibles. Forts de résultats préliminaires encourageants, nous nous proposons d'identifier de façon systématique les cibles fonctionnelles de miR-202, un miARN spécifique des gonades dont l'invalidation conduit à des phénotypes de reproduction mâles et femelles majeurs, grâce à 2 modèles KO chez des espèces modèles éloignées phylogénétiquement. Ces travaux feront appel une approche novatrice incluant la prise en compte de la variabilité de l'expression des cibles potentielles et son importance au regard de l'amplitude de la répression post-transcriptionnelle par le miARN, ainsi que la conservation de l'interaction miARN/ARNm au cours de l'évolution. Les attendus du projet sont la compréhension de la régulation des phénotypes de reproduction par miR-202 chez les poissons et son évolution en fonction des espèces et de leurs spécificités de reproduction.</b></p>		
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u></p> <p>Les miARN sont capables de se fixer dans la région 3'UTR (UnTranslated Region) des ARNm pour induire leur répression en reconnaissant une séquence courte de 6-8 nucléotides (nt). La faible taille de cette séquence fait qu'elle est présente dans les ARNm de nombreux gènes. Ainsi, pour chaque miARN, il existe des centaines (voire des milliers) de cibles potentielles. Pourtant, il n'existe que quelques exemples avérés d'identification de cibles phénotypiques (cibles dont la suppression de la fixation du miARN reproduit le phénotype obtenu en invalidant le miARN) <i>in vivo</i>. Dans ce contexte, l'identification <i>de novo</i> de cibles fonctionnelles des miARN est un enjeu majeur pour comprendre les bases de la plasticité phénotypique. Chez le médaka (un poisson téléostéen modèle) nous disposons d'un modèle génétique d'invalidation (KO) d'un miARN, miR-202, débouchant sur un phénotype majeur de défaut de reproduction à la fois mâle et femelle se traduisant par une baisse de la quantité et de fécondabilité des gamètes femelle et une baisse de la qualité des gamètes mâles. Nous avons mis à profit ce modèle pour identifier des cibles phénotypiques de miR-202.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u></p> <p>L'hypothèse de travail globale est que seuls certains ARNm sont sensibles à l'action des miARNs, au moins pour ceux capables de réguler les phénotypes à l'échelle de l'organisme. Le corollaire de cette hypothèse est que les miARNs impliqués dans la plasticité phénotypique agirait via un nombre limité de cibles, voire une cible unique, pour réguler un phénotype spécifique. Pour identifier les cibles phénotypiques, nous utiliserons une stratégie prenant en compte la faible variabilité d'expression interindividuelle, la conservation de l'appariement miARN/cible au cours de l'évolution et la colocalisation cellulaire.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u></p> <p><b>Tâche 1 : Recherche de nouvelles cibles phénotypique chez le médaka</b>          Cette tâche visera à poursuivre la recherche de cibles phénotypiques dans le modèle médaka KO miR-202.</p> <p><b>Tâche 2 : Identification de gènes cibles de miR-202 peu variables dans le follicule ovarien (ou le testicule) chez différentes espèces de poissons téléostéens dont le zebrafish et la truite.</b></p> <p><b>Tâche 3 : Recherche de cibles phénotypiques à l'aide du modèle miR-202 KO zebrafish</b></p> <p><b>Tâche 4 : Edition de génome et phénotypage chez le médaka</b>          Une fois les cibles phénotypiques potentielles de miR-202 chez le médaka (tâche 1), la délétion de la zone fixation dans la région 3'UTR de ces gènes sera obtenue par édition de génome (CRISPR/Cas9). Ces approches sont réalisées en routine au</p>		

laboratoire et nécessitent environ 6 mois pour obtenir des animaux homozygotes (F2) qui peuvent être phénotypés. Dans ce contexte, 5-10 cibles phénotypiques potentielles peuvent raisonnablement être testées si nécessaire.

Tâche 5 : Edition de génome et phénotypage chez le zebrafish

La tâche 5 sera réalisée comme décrit ci-dessus pour le médaka en tâche 4 et selon les mêmes modalités.

Tâche 6 : Métaanalyse, rédaction d'articles scientifiques et du manuscrit de thèse

Compétences scientifiques et techniques requises par le/la candidat-e (2 lignes) :

Des compétences en biologie cellulaire et moléculaires sont requise. Une expérience en analyses de données de génomique (ex RNA-seq) serait un plus. Un intérêt pour la reproduction animale et l'évolution serait apprécié.

3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :

- Looking for a needle in a haystack: de novo phenotypic target identification reveals Hippo pathway-mediated miR-202 regulation of egg production. S Janati-Idrissi, M Roza de Abreu, C Guyomar, F de Mello, T Nguyen, N Mechkouri, S Gay, J Montfort, AA Gonzalez, M Abbasi, J Bugeon, **V Thermes, H Seitz, J Bobe** (under review)
- FishmiRNA: An Evolutionarily Supported MicroRNA Annotation and Expression Database for Ray-Finned Fishes. Desvignes T, Bardou P, Montfort J, Sydes J, Guyomar C, George S, Postlethwait JH, **Bobe J**. *Mol Biol Evol*. 2022 Feb 3;39(2):msac004. doi: 10.1093/molbev/msac004.
- Evolution after Whole-Genome Duplication: Teleost MicroRNAs. Desvignes T, Sydes J, Montfort J, **Bobe J**, Postlethwait JH. *Mol Biol Evol*. 2021 Jul 29;38(8):3308-3331. doi: 10.1093/molbev/msab105

Collaborations nationales et internationales :

Herve Seitz, CNRS Montpellier (co-directeur de thèse)