

26

DÉVELOPPEMENT, ÉVOLUTION, REPRODUCTION, VIEILLISSEMENT

Président de la section

Alain VINCENT

Membres de la section

Jacques AURIOL

Chantal DAUPHIN-VILLEMANT

Joël DREVET

Sylvie DUFOUR

Dominique DUNON-BLUTEAU

Laurent FASANO

Jean-Luc IMLER

Catherine JESSUS

Vincent LAUDET

Florence LE GAC

Vincent LEGAGNEUX

Jacqueline PIERRE-SIMONS

Claude PRIGENT

Christian SARDET

Philippe SCHATT

Pierre THIEBAUD

Christine THISSE

Christophe TIFFOCHE

Hervé TRICOIRE

Maurice WEGNEZ

PRÉSENTATION GÉNÉRALE

Le champ de recherche « Développement, évolution, reproduction, vieillissement » est issu de la rencontre de l'embryologie classique, la zoologie et la génétique traditionnelles et de l'apport de la biologie moléculaire, de la biologie cellulaire et, plus récemment, de la génomique. Il s'agit donc d'une recherche multidisciplinaire, intégrative de concepts et de méthodologies et impliquant des interactions permanentes entre disciplines. Ses enjeux majeurs, fondamentaux, médicaux et sociétaux, détaillés ci-dessous, sont reflétés par l'existence de sections spécialisées dans les revues multidisciplinaires les plus prestigieuses, *Nature*, *Science* et *PNAS*, le très fort impact des journaux tels que *Nature Genetics*, *Genes and Development* and *Developmental Cell* et la profusion de Conférences et cours internationaux organisés chaque année autour des grands thèmes de biologie du développement et de la reproduction. Les recherches sur les cellules souches, en pleine expansion ces dernières années se situent au centre des préoccupations de la section. Nous proposons ici une présentation de l'état des lieux puis des grandes avancées et de la place de la recherche française des différents domaines couverts par la section 26 en trois grands chapitres scientifiques naturellement partiellement chevauchants :

1. ontogénie et Évolution ; Phylogénies anatomiques et moléculaires ;

2. reproduction/Cellules souches/Vieillesse ;

3. adaptation : interactions et plasticités cellulaires/Neurobiologie/ Immunité, en notant dans chacun de ces chapitres les recouvrements – actuels et stratégiques – avec les domaines de compétence d'autres sections du Comité National.

AVANT-PROPOS

Développement, reproduction, évolution et adaptations du monde animal : une recherche intégrative

Les relations entre les processus du développement et l'évolution sont au centre des interrogations des biologistes pendant la deuxième moitié du XIX^e siècle. Intégrant le postulat que la cellule est l'unité de base et le point de départ de tout corps organisé (C. Schleiden, T. Schwann), il s'agit d'abord d'une analyse descriptive de la morphologie et de l'embryologie comparée des êtres vivants, visant à résoudre les controverses issues des débats de G. Cuvier et G. St Hilaire sur l'organisation du vivant et de la publication de l'origine des espèces par C. Darwin. Suite à cette période purement descriptive marquée par la formulation de la théorie de la récapitulation (E. Haeckel), l'embryologie expérimentale, c'est-à-dire une embryologie qui ne vise plus uniquement à formuler mais à tester des hypothèses, se développe sous l'impulsion en particulier de W. Roux et permet de mettre en évidence les propriétés de plasticité et de régulation du développement embryonnaire, puis les notions de compétence, détermination et différenciation cellulaire et/ou tissulaire. De ces travaux réalisés principalement sur des modèles amphibiens et invertébrés marins vont aussi découler les concepts de centre organisateur, d'induction tissulaire (Horstadius,

Spemann, Mangold) et de déterminants cytoplasmiques et corticaux. C'est largement indépendamment (pour des questions d'école), que la redécouverte des lois de Mendel au début du XX^e siècle, jointe à la démonstration du rôle des noyaux, puis des chromosomes, dans la transmission héréditaire et à la description du processus de mitose, que se développe la génétique – études sur la nature des caractères héréditaires – avec en particulier, les travaux pionniers de T. Morgan sur la drosophile. Les travaux des généticiens mènent rapidement au concept de gène, d'allèles et à l'établissement de cartes chromosomiques. Jusqu'à la fin des années 1960, l'embryologie, la génétique et l'évolution restent des disciplines essentiellement séparées, y compris au niveau des enseignements. L'irruption de la biologie moléculaire au milieu des années 70 et l'intuition de généticiens de génie tels E. Lewis vont permettre de rapprocher génétique et développement avec l'ambition affirmée de comprendre comment l'information contenue dans le génome est interprétée et traduite en termes de forme, taille et fonctions cellulaires et tissulaires au cours de l'embryogenèse (du génotype au phénotype) et quelles stratégies de régulation sont mises en œuvre. Un premier constat majeur s'impose au milieu des années 90, la surprenante universalité des gènes de contrôle du développement et des mécanismes de signalisation dans les différents phyla, contrastant avec la disparité des tailles et morphologies des animaux adultes et des complexités des génomes. Ce constat rend d'autant plus impérieux la nécessité d'une recherche intégrative utilisant à la fois organismes modèles et une grande diversité d'espèces afin de comprendre les mécanismes de l'évolution et de l'adaptation du vivant et l'origine génétique et épigénétique de malformations du nouveau-né et de pathologies humaines. En ce début de XXI^e siècle, grâce au développement des nouvelles technologies d'imagerie, de génomique et de bio-informatique, l'étude des mécanismes moléculaires, cellulaires et physiologiques du développement et de l'évolution reste plus que jamais un enjeu central des recherches en biologie auquel le CNRS se doit de contribuer en première ligne.

1 – ONTOGÉNIE ET ÉVOLUTION; PHYLOGÉNIES ANATOMIQUES ET MOLÉCULAIRES

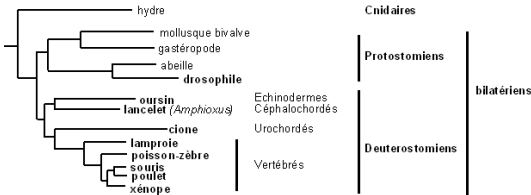


Figure 1

Un des enjeux majeurs des recherches sur la reproduction, le développement animal et l'évolution est de comprendre les bases cellulaires et moléculaires de la diversité anatomique et physiologique du vivant et de son adaptation à l'environnement. Ces recherches passent par l'exploitation d'organismes modèles issus des travaux d'embryologie classique et de génétique (voir ci-dessous) ou sélectionnés plus récemment sur la base de leur place dans l'échelle de l'évolution et de leur capacité d'élevage en laboratoire. La Figure 1 volontairement très simplifiée a pour seul objectif de familiariser des lecteurs non avertis avec la position phylogénique des principaux modèles animaux étudiés par les équipes du CNRS. L'existence d'un ancêtre commun à l'ensemble des animaux à symétrie bilatérale apparus depuis l'explosion cambrienne il y a environ 570 M années (annélides, mollusques, nématodes, insectes, échinodermes, urochordés, céphalochordés et vertébrés), pour ne citer que les grands ensembles de phyla est maintenant admise de même qu'il est probable que le génome de cet ancêtre commun était du même ordre de complexité que les génomes des bilatériens actuels. De plus, des études comparatives entre les bilatériens et des phyla « sœurs », cténaïres et cnidaires, suggèrent une origine ancestrale des gènes de polarité axiale et cascades de signalisation mises en jeu. Nos connaissances actuelles du développement

animal normal et/ou pathologique et de ses bases moléculaires et cellulaires résultent cependant principalement d'expérimentations effectuées sur quelques organismes modèles vertébrés et invertébrés terrestres et marins (voir ci-dessous). Ces modèles « classiques » ne rendent cependant compte que d'une petite fraction de la diversité animale. Cette constatation, appuyée par le séquençage complet d'un nombre croissant de génomes, l'exploitation de banques de séquences transcrites et les approches bio-informatiques est à l'origine de l'essor international de *l'Evo/Dévo*, les recherches en biologie du développement prenant en compte de façon croissante le contexte évolutif.

1.1 LES MODÈLES ACTUELS

Un nombre croissant d'équipes de recherches dans tous les domaines de la biologie utilise des animaux modèles permettant des analyses génétiques, en particulier, la drosophile, la souris, le poisson-zèbre et le nématode. Ces 4 modèles ont bénéficié très tôt du séquençage complet de leur génome, en parallèle au séquençage du génome humain. Deux modèles princes d'embryologie expérimentale, le poulet et le xénope restent très présents en France. Parmi les modèles marins, les ascidies, les oursins, annélides et cnidaires sont étudiés dans et hors des stations marines. S'agissant du rapport de conjoncture, nous avons adopté pour des raisons de simplicité une présentation par modèle animal, en citant sous forme de mots-clés les principales questions abordées sur chacun de ces modèles et les unités CNRS ou associées de réputation internationale impliquées. La présentation des grandes avancées/questionnements actuels qui fait suite à cette description ne tient bien évidemment pas compte de l'organisme modèle. Il faut néanmoins remarquer l'importance de l'effet de communauté. Aux plans national comme international, il existe parallèlement aux colloques et école thématiques – type Gordon Conference/UCLA/Conférences Jac-

ques Monod – des conférences et/ou cours périodiques centrés sur un modèle expérimental qui reflètent et ont un impact non négligeable sur le dynamisme des recherches sur ce modèle.

1.2 DROSOPHILE

Depuis les premières expériences de génétique formelle et de mutagenèse réalisées par T. Morgan, la drosophile n'a cessé d'être un modèle favori des généticiens. Deux éléments décisifs, au début des années 1980 sont à l'origine de l'importance prise par ce modèle : l'identification de très nombreux gènes de contrôle du développement et la formalisation hiérarchique du processus de la segmentation grâce à des cribles génétiques (C. Nusslein-Volhard et E. Wieschaus), et la mise au point de la transgenèse. Dès le début des années 1980 quelques laboratoires français anticipent la puissance d'une analyse couplant biologie moléculaire, génétique et transgenèse et œuvrent pour le rebond de ce modèle en France, (en particulier au CGM Gif-sur-Yvette, IGBMC Strasbourg, IJM Paris, LGPD, Marseille). Depuis 25 ans, les recherches sur la drosophile ont permis de très nombreuses avancées dans les domaines aussi divers que la biologie cellulaire et la biologie du développement, l'immunité, la perception sensorielle, la mémoire, etc. L'archivage et la diffusion systématique des connaissances, la description et la libre circulation des souches mutantes et/ou transgéniques et d'outils moléculaires, qui restent une tradition sur ce modèle permettent à des équipes isolées d'être très performantes, avec pour conséquence un grand nombre d'équipes actives dans de nombreux domaines en France. Le financement (principalement par le NIH, États-Unis) de programmes de séquençage, mutagenèse et de description anatomique et moléculaire du développement à très grande échelle continue d'être assuré, contribuant à l'intérêt du modèle.

Thèmes abordés et laboratoires français phares :

– Divisions cellulaires asymétriques, Polarité planaire, Transport intracellulaire (recouvrement partiels avec la section 23) : *ENS, Institut Curie, IJM, LBD, Paris, CGMC Lyon, ISDC Nice, IBDML, Marseille* ;

– Croissance, Métabolisme, Contrôle hormonal : *CGM Gif-sur-Yvette, ISDC Nice, FRE 2852 Paris* ;

– Épigenétique, chromatine, microARN : *IGH, Montpellier, IGBMC Strasbourg, U.384 Clermont-Ferrand, IP Paris*, CGMC, Lyon, IBDML, Marseille, IJM Paris* ;

– Hématopoïèse : *IBMC Strasbourg, CGM Gif-sur-Yvette, CBD, Toulouse* ;

– Ontogénie et évolution du système nerveux (certains thèmes sont partagés avec les sections 24 et 27) : *IGBMC Strasbourg, IGH Montpellier, INAF Gif-sur-Yvette, ENS, ESPCI Paris, Dijon* ;

– Gamétogenèse, embryogenèse, morphogenèse, gènes homéotiques : *IJM Paris, ISDC Nice, IBDML Marseille, CBD Toulouse, U.384 Clermont-Ferrand* ;

– Myogenèse, cardiogenèse : *IBDML, Marseille, U384 Clermont-Ferrand* ;

– Micro-évolution : *IBDML, Marseille, CBD Toulouse, IJM Paris*.

La drosophile s'est par ailleurs imposée comme un modèle d'étude de pathologies humaines, en particulier grâce à la puissance des cribles d'interactions génétiques qui peuvent être mis en œuvre. *IGBMC, Strasbourg, IBDML Marseille, CBD Toulouse, IGH Montpellier, IJM, Paris*.

La communauté drosophile française organise depuis 20 ans un colloque annuel qui réunit environ 120 participants. En 2006 : <http://congres.igh.cnrs.fr/DrosoImbours/2006/index.php>.

Enfin il faut noter que le réservoir de jeunes chercheurs talentueux formés à la recherche sur le modèle drosophile est très important, permettant un essaimage fructueux dans de nombreuses disciplines.

1.3 NÉMATODE

Le nématode *Caenorhabditis elegans*, un petit ver terrestre choisi par S. Brenner comme modèle de génétique animale pour le petit nombre et le lignage invariant des cellules de l'individu adulte est devenu un modèle populaire d'Evo/Devo dès le début des années 1980 sous l'impulsion de Sternberg et Horvitz qui ont décidé d'étudier la base génétique des différences morphologiques et de lignages cellulaires entre espèces proches de nématodes (micro-évolution). En France, les nématodes ont été surtout l'objet d'études taxonomiques jusqu'au renouveau de l'intérêt de ce modèle pour aborder des questions fondamentales de biologie cellulaire et de développement, principalement sous l'impulsion de M. Labouesse, IGBMC. Quelques équipes utilisent *C. elegans* comme leur modèle d'étude principal ; de nombreuses autres l'utilisent en complément d'autres modèles.

Thèmes abordés et laboratoires français phares :

- Morphogenèse ; trafic intracellulaire : *IGBMC, Strasbourg, CGM Gif-sur-Yvette* ;
- Myogenèse, Étude de pathologies humaines : *CGMC Lyon* ;
- Micro-évolution : *IJM, MHN Paris* ;
- Immunité : *CIML Marseille* ;
- Mémoire sensorielle : *IBDML, Marseille*.

1.4 POISSON-ZÈBRE

Ce petit poisson originaire des eaux du Gange s'est avéré un modèle d'étude puissant de biologie du développement. En effet, il présente de nombreux avantages sur le plan expérimental, dont l'accessibilité directe aux embryons, pondus en très grande quantité, la transparence de ces œufs permettant une analyse morphologique directe et rapide des phénotypes mutants générés par gain ou perte de

fonction. La genèse de collections de mutants, largement développée et facilitée par le séquençage du génome, est efficacement complétée par la possibilité d'études de perte de fonction grâce à la technologie des morpholinos. En France, un nombre croissant d'équipes de recherche utilisent ce modèle comme modèle principal d'étude des processus du développement ; quelques autres ont adopté le poisson-zèbre comme modèle complémentaire à d'autres modèles vertébrés pour répondre à des questions ponctuelles en s'affranchissant de la lenteur de la génétique des mammifères, ou aborder des questions d'evo/devo. La réalisation, à l'IGBMC, Strasbourg, d'un crible d'hybridation in situ à haut débit financé par le NIH, devant permettre d'identifier, à terme, tous les gènes dont l'expression varie au cours du développement embryonnaire et de suivre leur expression dans l'embryon en 3 dimensions est un atout très important pour le CNRS. Enfin il faut noter que le modèle poisson-zèbre a permis de développer des cribles à grande échelle pour la recherche de molécules d'intérêt pharmacologique en partenariat avec l'industrie (anticancéreux, ligands pour la famille des récepteurs nucléaires, test de molécules lipophiles, etc.).

Thèmes abordés et laboratoires français phares :

- Hématopoïèse, Myogénèse : *IP Paris* ;
- Ontogénie et évolution du système nerveux : *IP Paris, INAF Gif-sur-Yvette, LBD, Paris, CBD Toulouse, LBD Paris* ;
- Organogenèse : *ENS Paris* ;
- Embryogenèse précoce : *IGBMC Strasbourg, ENS Paris, OOV Villefranche/mer* ;
- Génomique : *IGBMC Strasbourg, ENS Lyon*.

1.5 SOURIS

Le modèle souris s'est imposé au fil des ans comme le modèle mammifère incontournable

nable de génétique du développement, malgré des contraintes et des coûts d'élevage qui restent très importants et qui doivent absolument être pris en compte. Un élément clef à l'origine des investissements considérables dans la génétique de la souris a été, au début des années 80, l'isolement et la culture de cellules embryonnaires pluripotentes (souches, cellules ES) à partir d'embryons, 20 ans après la première mise en évidence de cellules souches hématopoïétiques capables de reconstituer l'hématopoïèse de souris irradiées. La culture de cellule ES a ouvert la possibilité de créer des souris mutantes par recombinaison homologue et l'analyse dite génétique inverse de gènes du développement. En France, F. Jacob et ses collaborateurs à l'Institut Pasteur, ont joué un rôle primordial dans le rapprochement entre génétique cellulaire et génétique du développement en partant de l'analyse d'antigènes de surface communs aux tératocarcinomes embryonnaires et aux cellules germinales dès le début des années 70. Cependant, contrairement à d'autres modèles, la nature et le coût des investissements et méthodologies nécessaires a longtemps ralenti en France la progression de la génétique inverse de la souris et la mise en œuvre de cribles génétiques requis pour identifier des modificateurs de phénotypes. Depuis quelques années, grâce à l'appui initial de fonds issus de compagnies pharmaceutiques et de programmes européens de grande envergure et à la politique de regroupement des investissements sur site unique (IFR), ce retard français est en passe de se combler. On doit actuellement distinguer 2 types de laboratoires utilisant le modèle souris :

- i) les centres de transgénèse et génétique de dimension et à vocation européenne à Strasbourg (clinique de la souris) et Orléans ;

- ii) les plateformes ou services de transgénèse à vocation régionale sinon locale qui jouent un rôle essentiel dans la formation des utilisateurs et le suivi des projets.

Les investissements nécessaires à l'analyse des phénotypes mutants, y compris les animaleries, et la nécessité de comités de pilo-

tage scientifique doivent être absolument pris en compte.

Thèmes abordés et laboratoires français phares :

- Cellules souches, Divisions cellulaires asymétriques, Polarité planaire : *IP, Paris, CGMC Lyon, ISDC Nice* ;

- Gamétogenèse, embryogenèse précoce, Cycle cellulaire : *LBD, IJM, Paris* ;

- Croissance/métamorphose, Métabolisme, Contrôles hormonaux : *UMR 5515, Lyon* ;

- Épигénétique, chromatine, microARN : *ENS, Institut Curie, IP Paris, ENS Lyon, CBD Toulouse* ;

- Hématopoïèse : *Institut Pasteur, LBD Paris, IRSC Villejuif* ;

- Ontogénie et évolution du système nerveux : *IBDML Marseille, ENS, IJM Paris, U583 Montpellier, Institut Curie Orsay, CGMC, Lyon** ;

- Organogenèse, Gènes homéotiques : *IGBMC Strasbourg, IBDML Marseille* ;

- Myogenèse, cardiogenèse : *IP Paris, IBDML Marseille*.

1.6 POULET/CAILLE

Le modèle oiseau, modèle princeps d'embryologie expérimentale, a énormément contribué aux connaissances du développement embryonnaire. On ne peut omettre de citer la découverte de l'origine et du développement des lymphocytes B et T, ni bien sûr les expériences de lignage cellulaire réalisées sur des embryons chimères caille-poulet à l'Institut d'Embryologie Expérimentale de Nogent sous la direction de N Le Douarin ayant permis de réaliser l'importance, sur le plan évolutif et fonctionnel des crêtes neurales dont l'apparition coïncide avec l'émergence des vertébrés. Actuellement, le modèle oiseau est largement utilisé en parallèle aux modèles vertébrés auto-

risant une analyse génétique, telles que la souris et le poisson zèbre, au sein d'équipes/instituts disposant des élevages nécessaires. Alors que le génome du poulet est en passe d'être complètement séquencé, il est essentiel que les compétences et concepts issus en particulier de l'école Nogent sur Marne continuent d'être exploités et transmis.

Thèmes abordés et laboratoires français phares :

- Cellules souches : UMR 5515, Lyon, UMR 5164 Bordeaux ;
- Hématopoïèse : LBD Paris, IRSC Villejuif ;
- Ontogénie et évolution du système nerveux : CBD Toulouse, INAF Gif-sur-Yvette, Institut Curie Orsay, ENS Paris ;
- Organogenèse : LBD, Paris, Grenoble ;
- Myogenèse : IBDML Marseille, LBD Paris.

1.7 XÉNOPE

L'amphibien est un autre modèle princeps d'embryologie expérimentale. Le xénope (*Xenopus laevis* et *Xenopus tropicalis*), incontournable pour la facilité de manipulation qu'offrent l'œuf et l'embryon précoce, est un modèle d'étude de nombreuses équipes du CNRS. Il est primordial que ces équipes continuent d'être associées au séquençage du génome et au développement de la transgenèse sur le modèle *Xenopus tropicalis* dont le temps de génération et la carte chromosomique permettent d'envisager l'établissement de collections de souches mutantes. L'étude chez *Xenopus tropicalis* des orthologues de gènes humains impliqués dans diverses pathologies devrait fortement se développer dans les prochaines années. Le xénope est également utilisé comme modèle d'étude des cellules souches neurales, et en particulier des cellules souches neurales rétiniennes. En outre, l'ovocyte de Xénope demeure un modèle de référence pour l'étude du contrôle moléculaire des divisions méiotiques, un processus charnière entre

reproduction et développement qui, outre son intérêt intrinsèque, sert de paradigme à l'étude du cycle mitotique.

Thèmes abordés et laboratoires français phares :

- Gamétogenèse, embryogenèse précoce, Cycle cellulaire : CRBM Montpellier, GD IFR140 Rennes, LBD Paris, CBD Toulouse ;
- Organogenèse, métamorphose, Contrôle hormonal : LBD Paris, Institut Curie, IJM, Paris, IAL Villejuif, MHN Paris, LEME Orsay, IFR140 Rennes ;
- Épigenétique, chromatine : IGH, Montpellier, Institut Curie Paris ;
- Ontogénie du système nerveux, LEME, Orsay ;
- Génomique fonctionnelle, Centre de ressources génomiques et d'animaux transgéniques : Orsay (<http://indigene.ibaic.u-psud.fr/>) et Rennes (<http://xenopus.univ-rennes1.fr/liens/liens.html>).

Réunions scientifiques : La communauté « amphibiens » française organise tous les deux ans un colloque annuel qui réunit une soixantaine de participants. Un « Club amphibien Île-de-France » a été créé en 2004 : *Xénop'arisien* (<http://www.umr8080.u-psud.fr/xenoparisien.html>).

1.8 MODÈLES MARINS

Ascidies (urochordés)

Depuis les expériences pionnières d'embryologie expérimentale de Chabry au XIX^e siècle les embryons d'ascidies ont été un matériau de choix des embryologistes de par la simplicité (un têtard de 3 000 cellules se développe en douze heures) et l'aspect « mosaïque » du développement (les 24 cellules musculaires sont déjà prédéterminées dans l'œuf). Le séquençage du génome de l'espèce *Ciona intestinalis* en 2003, la description des réseaux de gènes impliqués dans la différenciation des

6 tissus de l'embryon et la production des premiers animaux transgéniques et mutants témoignent de l'intérêt grandissant des laboratoires pour ce « modèle émergent ». Les équipes françaises (Villefranche-sur-Mer, Marseille, Gif-sur-Yvette) occupent une excellente place sur le plan international, à côté des universités japonaises. Il est à noter que parmi les appendiculaires, urochordés qui constituent une partie importante de la biomasse océanique, l'espèce *Oikopleura dioica* (cycle de vie complet 6 jours) dont le génome de taille réduite est en passe d'être entièrement séquencé, fait l'objet d'un nombre croissant d'études. Le congrès mondial (3rd Urochordate meeting) a été organisé à Villefranche-sur-Mer en 2006. <http://crfb.univ-mrs.fr/aniseed/>. Documents d'imagerie : <http://biodev.obs-vlfr.fr/recherche/biomarcell/>.

Thèmes abordés et laboratoires français phares :

– Gamétogenèse, embryogenèse précoce, Cycle cellulaire : *OOV Villefranche-sur-Mer* ;

– Ontogénie du système nerveux : *ENS, Paris, INAF Gif-sur-Yvette, IBDML Marseille, OOV Villefranche-sur-Mer*.

Oursins

De par l'abondance de ses œufs et leur facilité à être fécondés et à se développer de façon synchrone, l'oursin a contribué depuis le XIX^e siècle à nos connaissances sur les concepts d'information chromosomique, de polarité embryonnaire et d'induction, d'activation du développement par le spermatozoïde, de réseaux de gènes et des composants du cycle cellulaire. Le génome de l'espèce *Strongylocentrotus purpuratus* est maintenant entièrement séquencé. Notons qu'après une période très fructueuse, l'utilisation de l'ovocyte d'Étoile de mer, un modèle adapté à l'étude du contrôle de la méiose, complémentaire des modèles souris et xénope, est actuellement en déclin en France.

Thèmes abordés et laboratoires français phares :

– Gamétogenèse, embryogenèse précoce, Cycle cellulaire : *Stations marines de Banyuls, Roscoff et Villefranche-sur-Mer*.

Amphioxus (lancelet)

L'amphioxus, un céphalochordé proche parent des vertébrés est un maillon essentiel pour comprendre l'évolution des chordés (voir figure 1). Jusqu'à très récemment, les études sur l'amphioxus étaient rendues difficiles par la disponibilité uniquement saisonnière des embryons, dont l'origine était l'océan atlantique au large de la Floride. Un élevage d'amphioxus « unique » au plan international a été récemment installé à la station marine de Banyuls et permet d'étudier toutes les étapes du développement de l'œuf à la métamorphose. Cette élevage, encore fragile, a déjà permis à plusieurs équipes du CNRS de contribuer aux études sur ce modèle clef de l'évolution.

Mollusques, annélides, cnidaires, cténaires, cnidaires

Ces organismes qui ont beaucoup contribué à nos connaissances de l'embryologie classique et qui sont les plus « ancestraux » restent d'importance phylogénique majeure. Les études de mollusques et vers plats connaissent un regain d'intérêt dans le monde, en particulier quelques espèces modèles pour lesquelles le nombre critique de laboratoires s'est stabilisé. Ces espèces représentent un potentiel incontestable pour la compréhension des grandes transitions évolutives, de même que les recherches pionnières menées dans les stations marines sur des organismes « primitifs » (pré-bilatériens) que sont les hydres (méduses) et cténaires. En France, on peut citer pour les annélides le modèle « *Plateneis* » (CGM, Gif-sur-Yvette) et des modèles plus atypiques d'annélides des grands fonds permettant d'apprécier les effets de fortes pressions sur le développement (UMR 7138, Paris), et pour les cnidaires les modèles « *Chyibia* » (Villefranche-sur-Mer et MHN, Paris). Enfin, l'étude d'organismes unicellulaires (protistes, choanoflagel-

lés) est fondamentale pour nos connaissances de l'origine et de l'évolution des métazoaires – *concertation avec la section 23.*

2 – REPRODUCTION/ CELLULE SOUCHES/ VIEILLISSEMENT

Les recherches sur la reproduction, gamétogénèse/fécondation, les cellules souches et le vieillissement, y compris la modification de la capacité répliquative des cellules progéniteurs avec l'âge ou dans des cas de maladies dégénératives, sont au centre des préoccupations de la section 26.

2.1 REPRODUCTION

La gamétogénèse représente une étape de différenciation cellulaire extrêmement conservée dans ses processus les plus fondamentaux. Pourtant, la reproduction est riche d'une grande variété de modes de régulation, avec pratiquement autant de modes de contrôle (à tous niveaux : détermination du sexe, gamétogénèse, mode de reconnaissance des gamètes, comportements, régulation endocrine et neuroendocrine, etc.) que d'espèces. Il s'agit d'une fonction intégrée du vivant qui doit donc être abordée selon une approche longitudinale (des gamètes à l'organisme reproducteur) en prenant en compte la diversité de ses modalités dans le monde du vivant. En France, les recherches dans le domaine de la Reproduction sexuée sont dispersées entre les organismes de recherche fondamentale (CNRS, Universités, INSERM, Muséum) ou plus finalisée (INRA, CEA ou encore IFREMER). Des compétences fortes dans les domaines du contrôle de la reproduction sont présentes à l'INSERM (détermination du sexe, pathologies de la reproduction et reproduction médicalement assistée) et INRA (axe gonadotrope et clonage

reproductif). Les forces du CNRS dans ce domaine de la Reproduction sont assez inégales. Il existe des équipes de pointe ou/et reconnues internationalement en ce qui concerne :

- la détermination du sexe sur des modèles mammifères (souris, ovins : IGH Montpellier, Unité Mixte INRA/CNRS Jouy en Josas) ;

- les événements de la maturation de l'œuf et l'étude du contrôle de la méiose dans différents animaux modèles dont la souris et le xénope » qui offre une excellente accessibilité à l'expérimentation, *voir chapitre précédent*) ;

- les événements tardifs de la maturation gamétique mâle (CNRS/INRA Nouzilly, CNRS UMR6547 Clermont-Ferrand) ;

- les événements de la différenciation placentaire (Institut Cochin Paris) ;

- les contrôles neuroendocrines et endocrines de la gamétogénèse (pôle émergent à Paris VII ; Unité INRA/CNRS de Nouzilly).

Le contrôle endocrinien de la fonction de reproduction fait l'objet d'études par des Unités dont ce n'est pas le thème majeur affiché, d'où un déficit de visibilité (contrairement à l'INRA ou l'INSERM). D'une manière générale, la biologie de la reproduction mérite d'être mieux soutenue par le CNRS, dans la mesure où elle représente un enjeu socio-économique important et aborde de grandes questions biologiques fondamentales. Dans ce sens, les opérations en cours ou en projet visant à la création et au regroupement de plusieurs bonnes équipes dans ce domaine, à Clermont-Ferrand et à l'Université Paris VII, devraient être appuyées par le CNRS.

2.2 CELLULE SOUCHES

Outre les cellules souches hématopoïétiques (CSH) issues de la moelle osseuse et les cellules souches embryonnaires pluripotentes (cellules ES), les cellules souches identifiées à partir d'autres tissus embryonnaires ou adultes commencent à être étudiées dans une double

perspective de recherche fondamentale et d'applications thérapeutiques. L'étude de l'origine et des propriétés des cellules souches neurales adultes mobilise un nombre considérable d'équipes au plan national comme international. Des équipes françaises ont récemment apporté des contributions majeures sur l'origine des cellules souches musculaires chez les vertébrés. En parallèle, la caractérisation des cellules souches intestinales a été entrepris par plusieurs équipes du CNRS, sur des modèles vertébrés et invertébrés. Enfin, les débats sur l'origine embryonnaire des CSH chez les vertébrés, un domaine où les équipes du CNRS sont en pointe et sur les modes de communication entre les CSH et leur micro-environnement (niche) ne sont pas clos alors que se dessinent les prémisses d'études de l'origine évolutive des CSH sur des modèles invertébrés.

Le nombre de publications récentes sur les propriétés des cellules souches identifiées dans différents modèles animaux témoigne de l'effervescence des recherches sur ces cellules. Le CNRS doit être attentif à renforcer son potentiel dans ce domaine.

2.3 VIEILLISSEMENT

La biologie du vieillissement intègre des domaines aussi vastes que les modifications physiologiques et le contrôle (épi)génétique de la longévité. Au niveau international, ces dernières années, des avancées considérables ont été obtenues grâce à l'utilisation de modèles invertébrés et ont permis d'identifier des mécanismes de régulation évolutivement conservés (voie insulín, sirtuins). Cependant, malgré l'apport important de la génomique à l'étude de ces processus polygéniques, la compréhension des mécanismes physiologiques responsables du vieillissement et l'identification de moyens d'intervention restent limités. Plusieurs questions fondamentales restent posées :

– quelles sont les modifications physiologiques tissu-spécifiques et leurs liens avec

l'activité de signaux déployés dans d'autres contextes, en particulier au cours du développement embryonnaire ?

– quels sont les mécanismes fondamentaux à l'origine des pathologies du vieillissement (en particulier du système nerveux) ? Quels sont les liens entre vieillissement cellulaire et différents types de cancers ?

– quels sont les mécanismes de régulation du vieillissement aux niveaux de la cellule et de l'organisme entier ? Initiées par des études de génétique et d'analyse de transcriptome ces deux questions intimement liées devront être maintenant abordées aussi à d'autres niveaux (chromatine, ARN non codants, modifications post-traductionnelles) et en termes de relations entre les différents tissus d'un organisme (par exemple via les régulations hormonales) pour comprendre le processus de vieillissement dans sa complexité.

3 – INTERACTIONS ET PLASTICITÉS CELLULAIRES/NEUROBIOLOGIE/IMMUNITÉ

La capacité d'adaptation et de résistance des organismes vivants, programmée au cours du développement et déployée au cours de la vie adulte est *au centre des préoccupations de plusieurs sections du CNRS (recouvrements avec les sections 24 et 27)*. Plusieurs équipes rattachées à la section 26 étudient les bases cellulaires et moléculaires de la réponse/plasticité tissulaire « adaptative » dans un contexte ontogénie et développement :

– adaptabilité au milieu : conditions de croissance, rythme circadien : Colombani *et al.*, 2005 ;

– adaptabilité à l'environnement « social » (réponse interindividuelle) : perception sensorielle, apprentissage et cognition ; comportement sexuel, etc. ;

– adaptabilité à l'agression par des pathogènes (réponse individuelle): hématopoïèse, immunité humorale et cellulaire.

3.1 QUELQUES AVANCÉES RÉCENTES DANS LES DOMAINES DE LA BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT, DE LA REPRODUCTION ET DE L'ÉVOLUTION, ET DES CELLULES SOUCHES

En italiques, articles de référence (originaux ou revues) co-signés par des chercheurs du CNRS (* recrutés en 2005 ou 2006).

Ontogénie et évolution, reproduction

Révisions de l'arbre phylogénique des métazoaires et des eu-métazoaires; données fossiles et génomique comparative. *Adoutte et al., 2000; Delsuc* et al., 2005; Marlétaz et al., 2006.*

Mécanismes de conversion du temps en processus de développement: Horloge de segmentation. *Pourquié 2001; Delfini* et al., 2005.* lignages cellulaires; *Fichelson et al., 2005.*

Anatomie moléculaire du développement embryonnaire du poisson-zèbre. *C. Thisse et B. Thisse* http://zfin.org/zf_info/dbase/cont.html

Contrôle de l'asymétrie gauche-droite: Cils, signalisations et transport intraflagellaire *Bonnafe et al., 2004;* symétrie bilatérale/symétrie radiaire; *Duboc et al., 2004;* morphogénèse et mémoire; *Pascual et al., 2004;* *Speder et al., 2006.*

Micro-évolution des gènes et des formes: *Sucena et al., 2004; Gompel* et al., 2005; Prud'homme* et al., 2006.*

Polarité cellulaire, polarité tissulaire et morphogénèse: *Schweisguth, 2004; Meilbac*

et al., 2004; Pilot et Lecuit, 2005; Fischer et al., 2006, Hudson and Yasuo, 2006.

Duplications géniques et nouvelles fonctions chez les vertébrés: *Escriva et al., 2006*

Contrôle de la méiose: *Dumollard et al., 2003; Dumont et al., 2005; Haccard et Jessus, 2006.*

Cellules souches, épigénétique, immunité

Progéniteurs musculaires et cardiaques et cellules satellites. *Monier et al., 2005; Gros et al., 2005; Buckingham, 2006.*

Cellules souches musculaires: *Shinin et al., 2006.*

Ontogénie et évolution du système nerveux: *Dufour et al., 2006; Pasini* et al. 2006, Oury et al., 2006.*

Contrôle épigénétique du développement: *Cavalli, 2006, Heard et al., 2006.*

Contrôle de la taille des tissus adultes: *Colombani et al., 2005.*

Hématopoïèse et cellules souches hématopoïétiques: L'hémangioblaste, mythe ou réalité: *Jaffredo et al., 2005; Bertrand et al., 2005.*

Immunité innée chez les insectes: *Gobert et al., 2003; Leulier* et al., 2003; Royet, 2004; Blandin et al., 2004; Crozatier et al., 2004; Dostert et al., 2005. Labrosse et al., 2005.*

ATIP

Le programme ATIP développé par le département des sciences du vivant depuis 15 ans, et son action spécifique Biologie du développement ont contribué sans nul doute au renouveau et à l'essor de nos disciplines. Il est certain que l'accueil d'équipes ATIP tend de plus en plus à renforcer à la fois la cohésion et la prise de risque des laboratoires ou instituts d'accueil et que le programme ATIP doit être maintenu avec cette orientation.

Créations d'ATIP dans les domaines stratégiques de la section 26 depuis 2001

ATIP Biologie du développement

T. Lecuit, IBDML, Marseille

H. Yasuo, Station marine de Villefranche-sur-Mer

A. McDougall, Station marine de Villefranche-sur-Mer

Y. Bellaïche, Institut Curie, Paris (section 24)

F. Helmbacher, IBDML, Marseille

F. Parcy, CEA, Grenoble (section 28)

A.H. Monsoro-Burq (MC) Institut Curie, Orsay

A.M. Pret (MC) CGM, Gif-sur-Yvette

L. Pintard, IJM, Paris

N. Gompel, IBDML, Marseille, (section 24)

Autres ATIP

V. Castellani, *Neurobiologie*, CGMC, Lyon, (section 24)

S. Jarriault, *Biologie cellulaire*, IGBMC Strasbourg

A. Mocqrigh, *Neurobiologie*, IBDML, Marseille (section 24)

L. Vandell, *Génétique*, CBD Toulouse (section 22)

A. Davy, *Biologie cellulaire*, CBD, Toulouse

Chercheurs de la section 26 reconnus par le Programme Young Investigator Program de l'EMBO

Stéphane Noselli, ISBDC, Nice

Thomas Lecuit, IBDML, Marseille

Elena Levashina, IBMC, Strasbourg

Le caractère intégratif des recherches dans les domaines de la reproduction de la biologie du développement et de l'évolution s'est traduit ces dernières années par une tendance au regroupement de petites unités en instituts ou structures fédératives facilitant l'implantation et l'accès à des équipements performants et à des élevages et/ou services de transgénèse. Bien que des regroupements soient parfois induits, en partie, par l'évolution des écoles doctorales et des politiques régionales, il faut noter la création de l'IBDML, Marseille-Luminy et les projets de grande unité à Clermont-Ferrand et d'Institut Toulousain de Biologie Intégrative. Les appels d'offre récents pour de nouvelles équipes de l'IJM Paris se situent dans cette même tendance. Quelques laboratoires pionniers développent des modèles mathématiques pour modéliser des réseaux de régulation du cycle cellulaire, du développement embryonnaire ou du contrôle des formes (IBDML, Marseille, UMR 7138, Paris), mais force est de constater que cette tendance est encore timide, reflétant la dispersion, en France, des interactions entre bio-informaticiens/modélisateurs et biologistes du développement.

3.2 RETOMBÉES SOCIALES ET ÉCONOMIQUES

Il faut souligner que les études Evo/Dévo, par l'exploration de la richesse du vivant ont souvent des retombées inattendues et prometteuses pour des problèmes de santé publique ou des exploitations biotechnologiques. Un exemple est «l'exploitation» des connaissances accumulées et des stratégies expérimentales développées sur le modèle drosophile pour l'étude d'insectes d'intérêt médical (moustiques) ou agronomique (lépidoptères, abeille). Les questions touchant à l'évolution du parasitisme et des systèmes sensoriels sont deux des domaines pour lesquels les retombées en termes de santé publique sont extrêmement prometteuses. De même les recherches sur la gamétogenèse et la reproduction auront à plus ou moins long terme des répercussions sur le

succès de méthodes de clonage chez les animaux. Enfin le domaine des « cellules souches » est étroitement imbriqué avec nos connaissances des embryons et la capacité à prélever et à contrôler le destin des cellules issues de l'embryon. De manière générale, la complémentarité (pas la compétition) des recherches

effectuées au CNRS et à l'INSERM est essentielle. Les difficultés rencontrées ces dernières années dans les relations entre les deux EPST et leurs répercussions négatives au niveau des unités concernées est certainement contre-productive, en particulier vis-à-vis des relations avec les entreprises.

