

Développement, Evolution, Reproduction, Cellules Souches

Présidente

Catherine JESSUS

Membres de la section

Yves COMBARNOUS
 Chantal DAUPHIN-VILLEMANT
 Pascal DOLLE
 Anne DUITTOZ
 Patrick GARIGLIO
 Sophie JARRIAULT
 Christian JAULIN
 Vincent LAUDET
 Gabriel LIVERA
 Jean-Claude LOZANO
 Sylvie MAZAN
 Marc MOREAU
 Stéphane NOSELLI
 Claude PRIGENT
 Julien ROYET
 Sylvie SCHNEIDER-MAUNOURY
 Pierre THIEBAUD
 Christophe TIFFOCHE
 Daniel VAIMAN

Présentation générale

Le champ de recherche « Développement, Evolution, Reproduction, Cellules Souches » est issu de la rencontre de l'embryologie classique avec 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, transversale par essence, intégrative de concepts et de méthodologies. Ses enjeux majeurs, fondamentaux, médicaux et sociétaux sont reflétés par l'existence de sections dédiées à cette thématique dans les revues multidisciplinaires les plus prestigieuses, telles que *Nature*, *Science* ou *PNAS*. Le très fort impact de journaux de la discipline (*Nature Genetics*, *Genes & Development* et *Developmental Cell*) et la profusion de Conférences et cours internationaux organisés autour des grands thèmes de la biologie du développement, de l'évolution, de la reproduction, et des cellules souches, témoignent de la place centrale des thématiques de la section dans la biologie moderne. Nous présentons ici un état des lieux des connaissances dans les domaines couverts par notre section ainsi qu'une revue des avancées les plus marquantes issues des travaux des chercheurs de la section. Cette présentation non exhaustive est scindée en cinq grands chapitres scientifiques partiellement chevauchants :

- I. Ontogénie et Evolution
- II. Reproduction
- III. Cellules souches
- IV. Quelques avancées récentes
- V. Enjeux technologies et organisationnels

C'est pendant la deuxième moitié du 19^{ème} siècle que les relations entre les processus du développement et l'évolution passent au centre des interrogations des biologistes. 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. Cette phase d'effervescence intellectuelle intense, fondatrice de l'Evo-Devo moderne, conduit à la formulation de théories nouvelles quant à l'organisation du vivant (lois de Von Baer, théorie de la récapitulation...) mais connaît ensuite une longue éclipse, qui durera jusqu'à la fin du 20^e siècle. Le début du 20^e siècle est marqué par l'essor de l'embryologie expérimentale, sous l'impulsion en particulier de W. Roux. Cette discipline ne vise plus uniquement à formuler mais à tester des hypothèses 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 (Hörstadius, Spemann, Mangold) et de déterminants cytoplasmiques et corticaux. C'est de manière indépendante (pour des questions d'école) que la redécouverte des lois de Mendel au début du 20ème 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 (comme étude de 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 gènes, 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 comme 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, de taille et de fonctions cellulaires et tissulaires au cours de l'embryogenèse. Le premier constat majeur qui s'impose au milieu des années 90 est la surprenante universalité des gènes de contrôle du développement et des mécanismes de signalisation dans les différents phyla qui contrastent avec la disparité de taille et de morphologie des animaux adultes et avec la complexité de leurs génomes. Ce constat rend d'autant plus impérieux la nécessité de mener une recherche intégrative sur le développement embryonnaire utilisant à la fois des organismes modèles et une grande diversité d'espèces afin de comprendre les mécanismes de l'évolution et de l'adaptation du vivant ainsi que l'origine génétique et épigénétique de malformations du nouveau-né et de pathologies humaines. Les recherches abordent de manière croissante les impacts de l'organisation et du comportement des cellules sur les processus développementaux. Il est donc désormais urgent de développer des approches conduisant à une vision intégrée dans l'espace et dans le temps des processus de prolifération, migration, différenciation et des réseaux de régulation mis en œuvre, qui conditionnent morphogenèse et organogenèse. Le domaine doit bénéficier au plus vite des concepts et des outils de la biologie systémique. En ce début de 21ème siècle, grâce à l'explosion des nouvelles technologies d'imagerie, de génomique et de bio-informatique, et grâce au développement des interfaces avec les mathématiques, la physique et l'ingénierie, 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.

I. Ontogénie et Evolution

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. Les comparaisons entre les organismes modèles issus des travaux d'embryologie

classique et de génétique, principalement sélectionnés sur la base de leur capacité d'élevage en laboratoire, ont conduit dans les années 90 à la conclusion inéluctable (1) que le génome du dernier ancêtre commun à l'ensemble des animaux à symétrie bilatérale apparus depuis l'explosion cambrienne il y a environ 570 millions d'années était du même ordre de complexité que les génomes des bilatériens actuels et (2) que de façon encore plus surprenante, les programmes génétiques issus de cet ancêtre éloigné se retrouvaient étonnamment conservés chez les bilatériens actuels. Depuis lors, les travaux de type Evo-Devo, conduits chez un spectre d'organismes choisis pour leur position phylogénétique et donc beaucoup plus représentatifs de l'arbre des métazoaires dans son ensemble, ont permis d'étendre et d'affiner ces observations. Il est aujourd'hui clair que toutes les grandes familles de facteurs de transcription et de molécules de signalisation, y compris celles qui contrôlent la mise en place des polarités, étaient déjà présentes chez le dernier ancêtre commun des métazoaires, et non seulement des bilatériens. Ces études mettent également en évidence l'évolution complexe, marquée par de multiples pertes et recrutements, des modules génétiques qui contrôlent le développement, soulignant ainsi les difficultés d'interprétation de leur conservation à grande échelle évolutive. Elles démontrent enfin le caractère parfois très divergent de certains organismes modèles traditionnels, qui souligne la nécessité absolue d'élargir l'échantillonnage phylogénétique des espèces modèles.

Actuellement, le développement de nouveaux organismes modèles bénéficie de l'énorme impact des nouvelles technologies de séquençage à haut débit qui permettent l'accès au séquençage génomique et aux données de transcriptome ou ChIP/Seq chez un spectre très large d'organismes. Il devient donc possible d'avoir accès à des informations concernant des espèces chez lesquelles les approches de génétique classique sont inenvisageables mais qui présentent un intérêt du fait de leur position phylogénétique, ou de particularités morphologiques ou physiologiques d'intérêt : capacité à régénérer (ex. ascidies coloniales, corde spinale de lamproie) ; zonation d'organes (ex. testicules de roussette) ; adaptations à des milieux particuliers associées à des phénotypes d'intérêt (ex. longévité, espèces cavernicoles). Le séquençage complet d'un nombre croissant de génomes, les données de transcriptomique, l'exploitation de banques de séquences transcrites, et les approches bio-informatiques jouent actuellement des rôles clefs dans l'essor de la discipline au plan international. Ils rendent accessibles un enjeu majeur de la biologie : comprendre comment l'évolution des génomes et donc celle des réseaux génétiques qui contrôlent l'ontogénie conditionne l'évolution des formes, question qui s'inscrit très précisément dans l'étude des relations entre génotype et phénotype. Par ailleurs, l'Evo-Devo a maintenant acquis les statuts d'une discipline à part entière, qui intègre les données de biologie du développement, de génomique, d'anatomie et de paléontologie par des approches descriptives, expérimentales et bio-informatiques. Deux grandes questions sous-tendent sa démarche. Il s'agit (1) de recenser les innovations génomiques et mécanistiques acquises à chacun des grands nœuds de l'arbre des métazoaires et des plantes afin de rechercher leurs corrélations avec l'évolution morphologique ou physiologique (macroévolution) et

(2) de décrypter les mécanismes moléculaires précis responsables de modifications phénotypiques au sein de populations ou d'espèces très proches (microévolution). Les questions fondamentales sous-tendant cette démarche sont intimement liées à l'identification des contraintes intrinsèques qui imposent une conservation des processus et l'évaluation de leur degré de plasticité en fonction de l'environnement.

Il est également important de noter que plusieurs chercheurs de renommée internationale dans le domaine du cycle cellulaire dépendent de la section 26. En effet, les œufs et les embryons précoces représentent des modèles cellulaires physiologiques extrêmement pertinents pour l'étude des mécanismes moléculaires régulant la division cellulaire (voir l'attribution du Prix Nobel de Physiologie et Médecine en 2001 attribué à Tim Hunt dont l'objet d'étude est l'ovocyte et l'embryon précoce de clam et de xénope). Inversement, le décryptage de ces mécanismes est indispensable à la compréhension de leur ré-utilisation pour la réalisation de cycles de division spécifiques au développement, comme les divisions méiotiques, ou les divisions asymétriques à l'origine des lignages. La présence de chercheurs phares du domaine du cycle voisinant avec des chercheurs plus spécifiquement intéressés par les processus de prolifération liés au développement au sein de la section 26 est donc particulièrement pertinente, enrichissante et encouragée.

Nous avons adopté pour des raisons de simplicité une présentation par modèle animal, et non par question scientifique, même s'il est évident que les modèles ne sont qu'un moyen de répondre aux questions, dans le cadre des limites imposées par chacun d'entre eux. Les principales questions abordées sur chacun de ces modèles et les unités CNRS ou associées de réputation internationale impliquées (voir le développement des acronymes des laboratoires en annexe) sont citées sous forme de mots-clés à la suite de l'exposé du modèle. Cette présentation des grands questionnements et avancées actuelles n'est évidemment pas l'apanage de l'organisme modèle dont la description précède. Il faut néanmoins remarquer l'importance de l'effet de communauté. Aux plans national comme international, il existe parallèlement aux colloques et écoles thématiques - type Gordon Conference / Conférences Jacques 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 le modèle concerné. Il importe que le CNRS soutienne ces initiatives. Il est à noter que depuis quelques années, de nombreuses équipes ne sont plus attachées à l'étude d'un seul modèle, mais abordent leurs questions biologiques sur la base de deux modèles, tirant ainsi profit de leurs avantages respectifs, soit parce qu'elles en ont acquis la maîtrise, soit par le biais de collaborations avec d'autres équipes de la même Unité. Il importe d'encourager cette nouvelle pratique de travail très interactive et de pousser à son prolongement, par la prise en compte d'une dimension phylogénétique, impliquant la reconstruction d'un état ancestral et l'identification des divergences propres à chaque taxon.

Les modèles phares de notre communauté se divisent en deux catégories, distinguées ci-dessous. La première correspond aux organismes modèles dont l'intérêt premier est l'élucidation et la dissection fine, sans données a priori, des mécanismes, aux plans génétique, moléculaire et

cellulaire. Il s'agit principalement (mais pas exclusivement) d'organismes modèles étudiés de longue date et qui permettent des approches fonctionnelles sophistiquées. Ces modèles fournissent des références fonctionnelles incontournables qui justifient l'effort qui leur est consacré. Parmi ceux-ci, quatre animaux modèles permettant des analyses génétiques sont étudiés par nombre d'équipes de biologie : drosophile, nématode, poisson-zèbre et souris. Ces quatre modèles ont bénéficié très tôt du séquençage complet de leur génome, en parallèle au séquençage du génome humain. Deux modèles princeps d'embryologie expérimentale, le poulet et le xénope, restent très présents en France. L'ascidie *Ciona intestinalis* et l'oursin *Strongylocentrotus purpuratus* peuvent également être rangés dans ce groupe compte tenu de la taille de la communauté internationale concernée et la maturité des approches fonctionnelles disponibles, actuellement utilisées par un nombre important de laboratoires. La deuxième catégorie concerne des organismes d'étude généralement plus récente, qui se distinguent par des positions phylogénétiques clefs, dans des taxons généralement non pris en compte par les généticiens mais essentiels pour comprendre des transitions évolutives majeures. Il s'agit donc de modèles dont l'intérêt premier se situe dans une dimension comparative. La communauté française est riche d'expertises dans ce domaine, avec des groupes fortement impliqués dans l'étude de modèles d'un intérêt reconnu au plan international (*Clytia hemisphaerica*, *Platynereis dumerilii*, *Branchiostoma lanceolatum*, *Petromyzon marinus*, *Scyliorhinus canicula*). Il faut noter que la frontière entre ces deux catégories est évidemment poreuse, les organismes émergents aujourd'hui ayant vocation à rejoindre les premiers au fur et à mesure des développements méthodologiques et de l'augmentation des communautés scientifiques concernées, et les organismes modèles traditionnels se prêtant également à des études de type Evo-Devo, via des études de microévolution centrées sur des sous-populations variantes ou des espèces proches.

A. Approches mécanistiques : principaux modèles

1. Drosophile

Depuis les premières expériences de génétique formelle et de mutagenèse réalisées par T. Morgan, la drosophile n'a cessé d'être un des modèles favoris 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 leur hiérarchisation dans le contrôle du processus de segmentation embryonnaire (C. Nusslein-Volhard et E. Wieschaus), et la mise au point de la transgénèse. Dès le début des années 1980, quelques laboratoires français anticipent la puissance d'une analyse couplant biologie moléculaire, génétique et transgénèse et œuvrent pour le rebond de ce modèle en France (en particulier au CGM-Gif/Yvette, IGBMC-Strasbourg, IJM-Paris, ex-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, Etats-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. Les développements génomiques récents chez les drosophilidés permettent enfin des développements d'un intérêt majeur dans le domaine de la microévolution.

Thèmes abordés :

- Divisions cellulaires asymétriques, polarité planaire, transport intracellulaire (recouvrement partiel avec la section 23) : CBD-Toulouse, CDC-Curie Paris, GBD-Curie Paris, CGMC-Villeurbanne, Développement-Pasteur, IBDC-Nice, IBDML-Marseille, IGD-Rennes, IJM-Paris, LBD-Paris
- Croissance, métabolisme, contrôle hormonal : BFA-Paris, CGM Gif/Yvette, IBDC-Nice
- Epigénétique, chromatine, microARN : CGMC-Lyon, Développement-Pasteur, GReD-Clermont-Ferrand, IBDML-Marseille, IGBMC-Strasbourg, IGH-Montpellier, IJM-Paris, LBD-Paris
- Hématopoïèse et immunité: CBD-Toulouse, CGM Gif/Yvette, IBDML-Marseille, RIDI-Strasbourg
- Ontogénie et évolution du système nerveux (certains thèmes sont partagés avec les sections 24 et 27) : CSGA-Dijon, IBDC-Nice, IGBMC-Strasbourg, IGH-Montpellier, LN-ESPCI-Paris, N&D-Gif/Yvette
- Gamétogenèse, embryogenèse, morphogenèse, gènes homéotiques : CBD-Toulouse, GReD-Clermont-Ferrand, IBDC-Nice, IBDML-Marseille, IJM-Paris
- Myogenèse, cardiogenèse : GReD-Clermont-Ferrand, IBDML-Marseille
- Micro-évolution : CBD-Toulouse, IBDML-Marseille, 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 (CBD-Toulouse, IBDML-Marseille, IGBMC-Strasbourg, IGH-Montpellier, IJM-Paris).

La communauté drosophile française organise depuis 20 ans un colloque annuel qui réunit environ 130 participants. En 2010 : <http://www.drosophile2010.meeting.frsv.fr/>

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.

2. 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 P. Sternberg et R. 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. Un nombre croissant d'équipes utilisent *C. elegans* comme leur modèle d'étude principal, avec une forte composante d'imagerie *in vivo* liée à la transparence de cet organisme ; de nombreuses autres l'utilisent en complément d'autres modèles. Le nématode est utilisé par quelques équipes comme modèle d'étude de pathologies humaines (myopathies, pathologies neurodégénératives, vieillissement-longévité). La mise au point de techniques d'identification de mutants basées sur le séquençage à grand débit permet désormais le clonage de mutants en quelques jours et fait de *C. elegans* un modèle génétique puissant. D'autre part, le libre partage des réactifs et des informations, traditionnel dans cette communauté dynamique en pleine croissance (Andy Fire kits, wormbase, wormbooks, wormatlas, worm breeder gazette), ainsi que le constant développement d'outils (ARNi, manipulation du génome, etc.) et de banques (knock-out, protéomes, promoteromes, etc.) sont autant d'avantages de ce modèle en pleine expansion.

Thèmes abordés :

- Morphogenèse, trafic intracellulaire : CGM Gif/Yvette, IGBMC-Strasbourg, IGD-Rennes
- Plasticité cellulaire, épigénétique : IGBMC-Strasbourg, LBD-Paris, LBMC-Lyon
- Division asymétrique et cycle cellulaire : IGBMC-Strasbourg, IJM-Paris
- Myogenèse, étude de pathologies humaines : CGMC-Lyon
- Micro-évolution : IBDC-Nice, IJM-Paris, LBMC-Lyon, MNHN-Paris
- Immunité : CIML-Marseille
- Mémoire sensorielle : IBDML-Marseille
- Programmes de régulation de l'expression génique : IECB-Bordeaux
- Neurobiologie/transmission synaptique : IBENS-ENS Paris

A l'initiative de Jonathan Ewbanks, la communauté *C. elegans* française se retrouve lors d'une réunion annuelle, le « VerMidi », depuis 1997 (VerMidi 2010 : <http://www.ijm.fr/ijm/actualites/colloque-nematode/>).

3. 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 ses 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. La réalisation (par une équipe de l'IGBMC-Strasbourg ayant quitté la France il y a peu pour les USA), d'un crible d'hybridation *in situ* à haut débit financé par le NIH devant permettre d'identifier 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 la recherche dans ce domaine. Autre point fort, le poisson-zèbre est un modèle très bien adapté à l'imagerie *in vivo*. Très récemment, des approches transdisciplinaires de traçage cellulaire *in vivo* en temps réel et d'imagerie cellulaire haute résolution, associant biologistes (N&D-Gif/Yvette), physiciens et mathématiciens, ouvrent la voie de l'analyse quantitative en 4-D des comportements cellulaires lors de l'embryogenèse précoce. En France, un nombre croissant d'équipes de recherche utilisent cet organisme comme modèle principal d'étude des processus du développement (ou de neurobiologie) ; 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 évaluer la conservation des mécanismes. Il faut également 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.). Enfin, il s'agit d'une référence incontournable pour aborder des questions de type Evo-Devo, notamment celles conduites à l'échelle de la microévolution chez des actinoptérygiens présentant des variations phénotypiques importantes entre populations vivant dans des habitats différents (ex : *Astyanax mexicanus*).

Thèmes abordés :

- Hématopoïèse, myogénèse : Développement-Pasteur, IGBMC-Strasbourg
- Ontogénie et évolution du système nerveux: CBD-Toulouse, Développement-Pasteur, LBD-Paris, N&D-Gif/Yvette, PMSNC-Paris
- Organogenèse : IBENS-ENS Paris
- Embryogenèse précoce : IBENS-ENS Paris, N&D-Gif/Yvette
- Génomique et évolution : IGBMC Strasbourg, IGFL-Lyon, N&D-Gif/Yvette
- Développement cardiaque et influence des flux : IGBMC-Strasbourg

4. Souris

Le modèle souris s'est imposé au fil des ans comme le modèle mammifère incontournable de génétique du développement, malgré des contraintes et des coûts d'élevage qui sont de plus en plus 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 (cellules souches embryonnaires 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 cellules 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 aux autres modèles, la nature et le coût des investissements et méthodologies nécessaires ralentissent 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, malgré 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, structures cependant amenées à disparaître), ce retard français ne se comble pas. On doit actuellement distinguer deux types de supports aux laboratoires utilisant le modèle souris : i) Les centres de transgénèse et génétique de dimension et à vocation européenne à Strasbourg (Clinique de la Souris, ICS) et Orléans (CDTA, malheureusement non-adossé à un centre de recherche performant sur le système murin) ; ii) Les plateformes ou services de transgénèse à vocation régionale voire locale qui jouent un rôle essentiel dans la formation des utilisateurs et le suivi des projets, mais qui souffrent de faiblesses en termes d'infrastructure et de moyens humains et financiers. Les investissements nécessaires aux animaleries et à l'analyse des phénotypes mutants, et la nécessité de comités de pilotage scientifique doivent être absolument pris en compte.

Thèmes abordés :

- Cellules souches, divisions cellulaires asymétriques, polarité planaire: CGMC Lyon, CIRID-Bordeaux, Développement-Pasteur, IBDC-Nice, IGBMC-Strasbourg
- Gamétogenèse, embryogenèse précoce, cycle cellulaire : CBD-Toulouse, Développement-Pasteur, IGBMC-Strasbourg, IJM-Paris, LBD-Paris
- Epigénétique, chromatine, microARN : CBD-Toulouse, CEDC-Paris, CGMC-Villeurbanne, Développement-Pasteur, GBD-Curie Paris, IBENS-ENS-Paris, IGBMC-Strasbourg, LBMC-Lyon
- Hématopoïèse : Développement-Pasteur, IAL-Villejuif, IGBMC-Strasbourg, LBD-Paris
- Ontogénie et évolution du système nerveux: CEDC-Paris, CGMC-Lyon, IBDM-L-Marseille, IBENS-ENS Paris, IJM-Paris, INM-Montpellier, LBD-Paris, SNM-Curie-Orsay
- Organogenèse, gènes homéotiques : IGBMC-Strasbourg, IBDM-L-Marseille, LBD-Paris
- Myogénèse, cardiogénèse: Développement-Pasteur, IBDM-L-Marseille, IGBMC-Strasbourg, LBD-Paris

5. 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/Seine 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 de manière complémentaire aux modèles vertébrés qui autorisent une analyse génétique, comme la souris et le poisson zèbre. Alors que le génome du poulet est maintenant complètement séquencé, il est essentiel que les compétences et concepts issus en particulier de l'école de Nogent/Seine continuent d'être exploités et transmis.

Thèmes abordés :

Cellules souches : IGFL-Lyon, LBD-Paris, U3B-Nantes
Hématopoïèse: LBD-Paris, IAF-Villejuif
Ontogénie et évolution du système nerveux: CBD-Toulouse, CDC-Curie Paris, IBENS-ENS Paris, LBD-Paris, N&D-Gif/Yvette, SNM-Curie-Orsay
Organogenèse : LBD-Paris, IAB-Grenoble
Myogenèse : IBDML-Marseille, IGBMC-Strasbourg, LBD-Paris, U3B-Nantes

6. Xénope

L'amphibien est un autre modèle princeps d'embryologie expérimentale. Il a permis l'émergence des grandes questions de base de l'embryologie, comme la notion d'induction neurale mise en évidence en 1924 par H. Spemann et H. Mangold. Le xénope (*Xenopus laevis*), incontournable pour la facilité de manipulation qu'offrent l'œuf et l'embryon précoce, est un modèle d'étude de nombreuses équipes du CNRS. Les approches de perte-de-fonction par la technologie des morpholinos anti-sens ou de surexpression sont aisées à réaliser via la micro-injection dans des blastomères individuels à différents stades des premières étapes de segmentation. Une caractéristique originale à ce modèle réside dans la technique des « animal cap », basée sur l'excision et la mise en culture du toit du blastocœle de la blastula. La force de l'animal cap réside dans sa possibilité d'être diverti de son destin épidermique spontané vers d'autres destinées suite à des traitements appropriés. On peut ainsi provoquer l'organogenèse *in vitro* de dérivés ectodermiques, mésodermiques ou endodermiques, qui sont physiologiquement fonctionnels et greffables, autorisant une analyse intégrative non-limitée à l'apparition de quelques marqueurs. Plus récemment, le développement de l'espèce *Xenopus tropicalis* (diploïde contrairement à *X. laevis*, 5 mois pour l'acquisition de la maturité sexuelle contre 2 ans pour *X. laevis*) ouvre la perspective d'approches de génétique et de génomique fonctionnelle. Il est primordial que les équipes françaises continuent d'être associées à l'analyse et l'assemblage de son génome (dont la première version de séquençage a été publiée dans la revue Science en 2010, incluant la participation d'une équipe CNRS du Génomus de Evry) ainsi qu'au développement de la transgenèse chez cette espèce dont le temps de génération et la carte chromosomique permettent d'envisager l'établissement de collections de souches mutantes. 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 :

- Gamétogenèse, embryogenèse précoce, cycle cellulaire : CBD-Toulouse, CRBM-Montpellier, IGD-Rennes, LBD-Paris
- Organogenèse, métamorphose, contrôle hormonal : CDC-Curie Paris, CIRID-Bordeaux, IJM-Paris, IAL Villejuif, LBD-Paris, MNHN-Paris, ICM-Rennes, IGD-Rennes, SNM-Curie-Orsay
- Epigénétique, chromatine: IGH-Montpellier, DNPG-Curie Paris
- Ontogénie du système nerveux : CBD-Toulouse, N&D-Gif/Yvette
Génomique fonctionnelle, Centre de ressources génomiques et d'animaux transgéniques : Orsay (<http://www.ifr144.u-psud.fr/Transgenese-Amphibiens>) et Rennes (<http://xenopus.univ-rennes1.fr/>). Réunions scientifiques : La communauté « amphibiens » française organise tous les deux ans un colloque qui réunit une soixantaine de participants. Un « Club amphibien Ile-de-France » avec des réunions mensuelles a été créé en 2004 : Xénop'arisien (<http://www.umr8080.u-psud.fr/xenoparisien.html>).

7. Ascidiés (Urochordés)

Depuis les expériences pionnières d'embryologie expérimentale de Chabry au 19^{ème} siècle, les embryons d'ascidiés ont représenté un matériau de choix des embryologistes de par la simplicité (un têtard de 3000 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 six tissus de l'embryon et la production d'animaux transgéniques et mutants témoignent de l'intérêt grandissant des laboratoires pour ce modèle. Les équipes françaises (Villefranche/Mer, Marseille, Gif/Yvette) occupent une excellente place sur le plan international, à côté des universités japonaises. Le « 4th International Tunicate Meeting » a été organisé à Villefranche/Mer en 2007 (<http://biodev.obs-vlfr.fr/tunicatemeeting/>). 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. Documents d'imagerie : <http://biodev.obs-vlfr.fr/recherche/biomarcell/>

Thèmes abordés :

Gamétogenèse, Embryogenèse précoce, cycle cellulaire, apoptose : BioDev-Villefranche/Mer, ISE-Montpellier
Ontogénie du système nerveux : IBDML-Marseille, IBENS-ENS Paris, N&D-Gif/Yvette

8. 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 19^{ème} 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 entièrement séquencé. Notons qu'après une période très fructueuse et en dépit d'une situation très adaptée à son utilisation (stations marines de Banyuls et Roscoff), l'utilisation de l'ovocyte d'Etoile de mer, un modèle approprié à l'étude du contrôle de la méiose, complémentaire des modèles souris et xénope, a été abandonné en France (alors qu'il est en pleine expansion au Japon et aux USA, et que le génome est en cours de séquençage).

Thèmes abordés :

Gamétogenèse, embryogenèse précoce, cycle cellulaire : BioDev-Villefranche/Mer, BIOM-Banyuls, MS-Roscoff, N&D-Gif/Yvette

B. Approches Evo-Devo : principaux modèles

1. *Clytia hemisphaerica*

L'étude des éponges, cténaïres et cnidaires s'avère actuellement d'un intérêt majeur pour comprendre l'origine des grandes caractéristiques des bilatériens (polarités) et celle de leurs grands types cellulaires. Ce domaine est actuellement marqué par la percée spectaculaire du modèle *Clytia hemisphaerica* (BioDev-Villefranche/Mer, SAE-Paris) pour les études de biologie du développement et d'évolution. Contrairement aux deux espèces dont le génome est séquencé (*Nematostella* et *Hydra*), *Clytia* possède une phase méduse libre dotée d'une organisation complexe (muscles striés, système nerveux, organes sensoriels et reproducteurs). L'investissement de deux équipes (BioDev-Villefranche/Mer, SAE-Paris) a permis d'établir que ce modèle d'intérêt pour sa position phylogénétique est approprié à l'expérimentation (microinjections, imagerie, cultures en aquarium...) et a déjà livré des données concernant l'origine de la polarité embryonnaire, des cellules neurosensorielles (nématocystes) et le contrôle des divisions méiotiques. Ce modèle a donc des atouts considérables pour s'imposer comme référence dans le taxon. Le séquençage de son génome est actuellement engagé au Génoscope. D'autres modèles actuellement moins avancés du point de vue expérimental mais présentant également un intérêt majeur pour leur position phylogénétique (*Pleurobrachia pileus*, cténaire ; *Oscarella lobularis*, spongiaire) pourraient également contribuer de façon significative à la caractérisation moléculaire et cellulaire du dernier ancêtre commun des métazoaires.

Thèmes abordés :

Origine des polarités, origine des cellules neurosensorielles, contrôle de la méiose : BioDev-Villefranche/Mer, DIMAR-Marseille, SAE-Paris

2. *Platynereis dumerilii*

L'annélide *P. dumerilii* s'est imposé comme modèle d'Evo-Devo de référence chez les lophotrochozoaires (qui comprennent également les mollusques et les plathelminthes). L'intérêt de cette espèce est qu'elle

a conservé un nombre important de caractéristiques anatomiques, développementales et génomiques perdues chez les modèles traditionnels des protostomiens (*Drosophila* et nématode). Son étude contribue donc de façon significative à notre compréhension des caractéristiques du dernier ancêtre commun des bilatériens. Ce modèle est actuellement porté par une collaboration de haut niveau entre une équipe française (*IJM-Paris*) et une équipe de l'EMBL, qui ont résolu les problèmes d'élevage et développé une batterie d'approches fonctionnelles dont la génération de morphants. D'autres modèles annélides méritent également d'être cités, comme la sangsue (*LNA-Lille*) ainsi que des modèles plus atypiques d'annélides des grands fonds permettant d'apprécier les effets de fortes pressions sur le développement (*SAE-Paris*). Notre compréhension de l'origine des bilatériens pourrait enfin bénéficier de modèles actuellement en développement, comme l'acoèle *Symsagittifera roscoffensis* (*SBR-Roscoff*) ou la seiche *Sepia officinalis* (*MNHN-Paris*).

3. *Amphioxus* (Céphalochordés)

De par sa place phylogénétique, l'amphioxus, un céphalochordé proche parent des vertébrés et considéré comme un ancêtre des chordés, est le maillon essentiel pour comprendre l'évolution des chordés. Son plan d'organisation et son génome (séquencé) sont de type « vertébré », mais en version simplifiée (peu de duplications par exemple, par rapport aux gènes vertébrés). Jusqu'à 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 (*Branchiostoma floridae*). Un élevage d'amphioxus (*Branchiostoma lanceolatum*) unique au plan international a été installé à la station marine de Banyuls. Il permet d'étudier toutes les étapes du développement de l'oeuf à la métamorphose. Cet élevage a permis à plusieurs équipes du CNRS de contribuer aux études sur ce modèle clef de l'évolution. De nombreux verrous technologiques ont été levés ces dernières années sur l'espèce méditerranéenne : possibilité d'induire les pontes en aquarium et de collecter des embryons quotidiennement pendant les quatre mois de la saison de reproduction, microinjections, hybridation *in situ*, immunolocalisation et imagerie *in vivo*... Ceci explique le plein essor du modèle, pour lequel plusieurs équipes du CNRS exercent un leadership à l'échelle internationale.

Thèmes abordés :

Embryogenèse précoce, évolution des réseaux de signalisation : BIOM-Banyuls, Développement-Pasteur, N&D-Gif/yvette

Evolution des récepteurs nucléaires : IGFL-Lyon
Ontogénie du système nerveux : N&D-Gif/yvette

4. *Petromyzon marinus*

La lamproie *Petromyzon marinus* est actuellement l'organisme modèle de référence chez les cyclostomes, groupe frère des vertébrés à mâchoires. Sa position phylogénétique et ses caractéristiques morphologiques et physiologiques considérées comme primitives chez les vertébrés en font une espèce d'un intérêt majeur pour

comprendre l'origine des grandes caractéristiques de ce taxon clef. Avec un développement de type amphibien, elle se prête aux approches moléculaires et fonctionnelles (hybridation *in situ*, immunohistochimie, microinjections) et elle suscite un fort intérêt au plan international. Plusieurs équipes du CNRS ont joué un rôle pionnier dans son établissement. De par les développements en cours, notamment ceux qui visent à s'affranchir du caractère saisonnier de la reproduction, ces équipes sont actuellement les mieux placées pour s'imposer comme leaders à l'échelle européenne.

Thèmes abordés :

Embryogenèse précoce, latéralisation du cerveau antérieur : MS-Roscoff

Evolution des acteurs de la voie acide rétinoïque : IGFL-Lyon

Evolution du patterning du cerveau antérieur : N&D-Gif/Yvette

5. *Scyliorhinus canicula*

La petite roussette *S. canicula* appartient à la plus grande famille de requins vivant actuellement. Elle présente toutes les grandes caractéristiques morphologiques des gnathostomes (vertébrés à mâchoire) et possède des organes sensoriels et des systèmes physiologiques remarquablement élaborés. En tant que chondrichthyen, elle détient une position phylogénétique clef pour caractériser l'état ancestral des gnathostomes et comprendre les changements moléculaires associés à leurs innovations, ainsi que pour identifier les divergences génomiques et mécanistiques intervenues aux nœuds clefs du taxon. Les efforts pionniers réalisés par les équipes et services du CNRS pour développer les productions d'œufs, des bases de données moléculaires ainsi que des approches expérimentales ou fonctionnelles font de cette espèce le seul modèle expérimental chondrichthyen et les mettent en position de leader international dans le domaine.

Thèmes abordés :

Embryogenèse précoce, évolution du cerveau antérieur : MS-Roscoff

Evolution des gènes Hox, origine des dents et des appendices pairs : LEGS-Gif/Yvette

Reconstruction du génome ancestral des gnathostomes : MS-Roscoff, IBENS-ENS-Paris

6. Autres modèles en émergence : plantes, algues, protistes

La génétique du développement est également en plein essor chez des modèles de mousse et macro-algues impliquant des équipes (*VMB-Roscoff*, *BVME-Marseille*) en position de leader au plan international (algue rouge *Chondrus crispus* ; mousse *Physcomitrella patens* ; algue brune *Ectocarpus siliculosus* avec des collections de mutants disponibles et des approches fonctionnelles en cours de développement chez ces deux dernières espèces). Des équipes du CNRS (*BIOM-Banyuls*) sont également fortement impliquées dans l'étude d'organismes unicellulaires (protistes, choanoflagellés, pico-algues comme *Ostreococcus*). L'étude de ces espèces est

fondamentale pour notre compréhension de l'origine et de l'évolution précoce des eucaryotes en général et/ou des métazoaires ou plantes vertes, celle par exemple de l'origine de la multicellularité.

II. Reproduction

Les recherches sur la reproduction sont au centre des préoccupations de la section 26. La reproduction sexuée assure la perpétuation de l'espèce et constitue le «moteur» de l'évolution, par le brassage des allèles et l'émergence d'individus adaptables aux nouvelles conditions de leur environnement. Il existe cependant un décalage entre l'importance fondamentale de cette fonction pour le vivant et l'état des connaissances et le niveau d'organisation de la recherche française dans ce secteur. Les progrès importants réalisés dans le domaine de la reproduction au cours des cinquante dernières années, aussi bien au niveau fondamental (contrôles neuro-endocriniens et endocriniens du fonctionnement des gonades, déterminisme du sexe, différenciation des gamètes), qu'au niveau des applications, ne doivent pas masquer les lacunes importantes qu'il reste à combler. La biologie de la reproduction mérite d'être mieux soutenue par le CNRS, dans la mesure où elle aborde de grandes questions biologiques fondamentales et non-résolues et représente un enjeu socio-économique important.

1. Domaines de recherches

1.1. Détermination du sexe, développement gonadique et régulation

L'identification des gènes dont l'expression s'effectue en amont et en aval du/des gène(s) de détermination sexuelle et qui assurent la mise en œuvre de la cascade moléculaire responsable du développement gonadique ainsi que le contrôle éventuel de leur expression par les facteurs du milieu extérieur font l'objet d'une forte compétition internationale et représentent un objectif de toute première importance. Une meilleure connaissance de l'évolution phylogénétique des déterminants génétiques du sexe aidera à mieux comprendre le mécanisme de cette détermination.

La physiologie des gonades embryonnaires, très différente de celle des gonades adultes, nécessite des études spécifiques. Alors que la gamétogenèse foetale ou larvaire constitue une étape cruciale pour la mise en place des cellules germinales souches, cette fonction reste très peu connue. Les progrès dans le domaine dépendront de la caractérisation moléculaire des cellules germinales embryonnaires et de leur environnement somatique, en privilégiant la variété des modèles utilisés, vertébrés ou invertébrés, et le développement de méthodes d'étude spécifiques. Les caractéristiques de certains modèles particuliers sont intéressantes à prendre en compte : hermaphrodisme simultané (*C. elegans*), ou successif (mollusques, poissons), rôle physiologique majeur des stéroïdes sexuels par rapport au sexe génotypique (poissons, reptiles), influence des facteurs naturels ou xénobiotiques de l'environnement (poissons). Certains

de ces modèles peuvent aussi, par l'obtention d'individus gynogénétiques ou androgénétiques viables et féconds, permettre des expérimentales originales potentiellement riches d'enseignements.

Laboratoires liés au CNRS développant ces thèmes : BDR-Jouy, GDNP-Nice, IGFL-Lyon, IGH-Montpellier

1.2. Contrôles cellulaires et moléculaires de la gamétogenèse et de la fécondation

L'élaboration des ovocytes et des spermatozoïdes et leur aptitude à se rencontrer pour générer un embryon puis *in fine* un adulte viable et fécond, sont des éléments fondamentaux de la fonction de reproduction. Les efforts développés doivent inclure des recherches sur la compréhension des mécanismes initiaux de constitution et de renouvellement des stocks de cellules souches, de la différenciation des cellules germinales, de la méiose et de la maturation finale des cellules germinales et des follicules.

Il existe un continuum entre différenciation de la gonade, première gamétogenèse (puberté chez les mammifères), et gamétogenèse adulte : les cellules germinales souches et les cellules somatiques spécialisées mises en place durant l'ontogenèse de la gonade conditionnent la gamétogenèse future. Chez les mammifères, la phase pré-pubertaire est aussi critique avec la multiplication, chez le mâle, des cellules de Sertoli qui vont supporter la gamétogenèse. Il est donc important d'avoir une approche incluant des modèles variés et un continuum temporel « embryon, larve/foetus, adulte » pour mieux appréhender les régulations de la survie, du renouvellement et de la différenciation des cellules germinales. Dans l'état actuel, cette recherche reste trop fragmentée au sein de laboratoires distants, dépendant souvent de tutelles distinctes, ce qui ne facilite pas forcément leur mise en réseau.

L'étude des divisions méiotiques de la cellule germinale femelle reste un domaine actif développé par plusieurs équipes du CNRS. Le processus est central en physiologie de la reproduction, puisqu'il assure la genèse d'un gamète fécondable et détermine la « qualité » du futur embryon : localisation appropriée de déterminants maternels, contrôle de la ploïdie... Les divisions méiotiques utilisent les acteurs moléculaires de la division mitotique, mais des voies de régulation originales à la cellule germinale divertissent ces acteurs de leur fonction habituelle dans la cellule somatique mitotique pour produire l'enchaînement particulier des deux divisions méiotiques. C'est pourquoi l'étude des divisions ovocytaires est également poursuivie par nombre de chercheurs pour les enseignements qu'elle livre sur les mécanismes de la mitose. L'étude de ce processus bénéficie de l'utilisation de modèles complémentaires : souris, xénope, ascidie, oursin (sur le plan de l'activation ovocytaire et de la fécondation) et récemment la méduse *Clytia* (à noter l'arrêt des études sur le modèle Etoile de mer, malgré l'intérêt du modèle et le succès des travaux). Cette petite communauté, dispersée dans différents laboratoires du CNRS, est soudée comme en témoignent des publications communes régulières, et très visible internationalement.

L'étude des processus conditionnant le développement

précoce post-fécondation ne doivent pas occulter la contribution maternelle présente dans l'ovocyte sous forme d'ARN messagers qui vont conditionner le bon déroulement des phases très précoces de l'embryogenèse. A ce titre, l'étude des processus d'accumulation/dégradation et d'adénylation/déadénylation des ARN maternels de l'ovocyte et des mécanismes régulant leur localisation intracellulaire, méritent d'être soutenues. Les vertébrés (souris, xénope, poisson-zèbre ...) et plusieurs invertébrés (drosophile, nématode...) constituent des modèles expérimentaux utiles pour ces analyses fonctionnelles.

Les contrôles paracrines de la gamétogenèse, incluant les dialogues entre cellules germinales et cellules somatiques, constituent également un point essentiel des études à mener dans le domaine, et là encore, le recours à des modèles variés, souvent plus propices à l'expérimentation que les modèles murins, est essentiel.

Laboratoires liés au CNRS développant ces thèmes : BioDev-Villefranche/Mer, BIOM-Banyuls, CGM-Gif/Yvette, CRBM-Montpellier, GReD-Clermont-Ferrand, IAB-Grenoble, IBDC-Nice, IGBMC-Strasbourg, IGH-Montpellier, IJM-Paris, ING-Grenoble, LBD-Paris, MS-Roscoff

1.3. Contrôles endocrines

Chez les vertébrés, les hormones glycoprotéiques hypophysaires, FSH et LH, contrôlent les fonctions gamétogénétiques et les fonctions endocrines des gonades. Leurs sécrétions coordonnées sont elles-mêmes sous le contrôle de GnRHs et de facteurs endocrines gonadiques. L'origine et la régulation de la sécrétion des GnRHs hypothalamiques ainsi que les réceptivités des cellules gonadotropes à ceux-ci sont mal connues chez de nombreux taxons alors qu'elles interviennent de façon déterminante à plusieurs stades de la reproduction (puberté et arrêts saisonniers ou *post-partum*, ovulation, gamétogenèse...). Les systèmes neuronaux centraux responsables du contrôle de l'activité des neurones à GnRH, et assurant l'intégration des signaux environnementaux (photopériode, facteurs sociaux...) ou endogènes impliqués dans la régulation de la reproduction sont encore très mal connus. La connaissance des mécanismes moléculaires régulant la synthèse des hormones gonadotropes dans l'hypophyse, la compréhension des relations entre la structure de ces hormones et leurs propriétés biologiques et immunologiques, de même que les mécanismes moléculaires de leur action sur les cellules cibles gonadiques, demeurent également des objectifs cruciaux. Les mécanismes de rétro-contrôles assurés par les stéroïdes d'origine gonadique sont également encore loin d'être connus. Enfin, les recherches dans le domaine sont largement focalisées sur les vertébrés supérieurs. L'étude du contrôle endocrine de la fonction gonadique chez les vertébrés inférieurs ou dans différents modèles invertébrés (drosophile, nématode par exemple) serait pourtant une source enrichissante quant aux différents scénarios mis en place dans le vivant pour assurer la pérennité de cette fonction essentielle.

Laboratoires liés au CNRS développant ces thèmes : BIOM-Banyuls, BFA-Paris, BOREA-Paris, GReD-Clermont-Ferrand, IGBMC-Strasbourg, PMSNC-Paris,

1.4. Le contrôle épigénétique de la reproduction et la reprogrammation des génomes.

Les processus épigénétiques impliqués dans la reprogrammation des génomes, tels que le remodelage de la chromatine, la méthylation de l'ADN et l'empreinte parentale, les modifications des histones et les processus macroépigénétiques (organisation et localisation nucléaires des gènes) ont un rôle important, voire essentiel, dans le contrôle de l'expression génique. Ces modifications épigénétiques prennent place principalement au cours de deux périodes critiques : l'élaboration des gamètes et le développement embryonnaire et foetal/larvaire. Différents modèles tels la souris, le xénope ou la drosophile sont appropriés à l'étude de ces processus.

Laboratoires liés au CNRS développant ces thèmes : BDR-Jouy, Cochin-Paris, DNP-G-Curie Paris, GBD-Curie, GDNP-Nice, IGBMC-Strasbourg, IGH-Montpellier

2. Atouts et faiblesses

- Existence d'équipes de pointe ou/et reconnues internationalement.
- Existence de réseaux thématiques pluridisciplinaires et multi-organismes.
- Trop grande dispersion des équipes compromettant leur lisibilité et leur attractivité. Le contrôle de la fonction de reproduction fait l'objet d'études par des Unités CNRS dont ce n'est pas le thème majeur affiché, d'où un déficit de visibilité par rapport à l'INRA ou l'INSERM.
- Absence de continuité dans les orientations stratégiques et dans le soutien des programmes de recherche alors que certains d'entre eux traitent de problématiques à long terme.
- Dispositions législatives et réglementaires limitant trop strictement la recherche sur les cellules embryonnaires et l'embryon humain.

3. Orientations et priorités

3.1. Assurer une étude longitudinale et confronter les modèles.

La gamétogenèse 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, gamétogenèse, mode de reconnaissance des gamètes, comportements, régulation endocrine et neuroendocrine...) 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. Le développement récent des outils d'analyse liés à la connaissance des génomes et de leur expression

(transcriptome, protéome, métabolome, bio-informatique) incite à identifier plusieurs approches inter-espèces dans le champ de la reproduction de manière à créer des synergies fondamentales et appliquées.

3.2. Assurer une meilleure visibilité aux équipes travaillant dans le domaine.

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 : *GDNP-Nice*, *IGH-Montpellier*, *BDR-Jouy*),
- les événements de la maturation de l'oeuf et l'étude du contrôle de la méiose dans différents animaux modèles dont la souris, le xénope et certains invertébrés marins qui offrent une excellente accessibilité à l'expérimentation (*BioDev-Villefranche/Mer*, *CRBM-Montpellier*, *LBD-Paris*),
- les événements tardifs de la maturation gamétique mâle (*GReD-Clermont-Ferrand*, *IGBMC-Strasbourg*, *PRC-Nouzilly*),
- les événements de la différenciation placentaire (*Institut Cochin-Paris*),
- les contrôles neuro-endocrines et endocrines de la fonction gonadique (*BFA-Paris*, *BOREA-Paris*, *GReD-Clermont-Ferrand*, *IGBMC-Strasbourg*, *PRC-Nouzilly*).

Curieusement, de nombreuses équipes CNRS étudiant l'ontogenèse des gonades, l'organisation intracellulaire des ovocytes ou le contrôle des divisions méiotiques dans une grande variété de modèles ne perçoivent pas leurs travaux comme émergeant à la physiologie de la reproduction et se sont spontanément intégrées aux communautés des biologistes du développement ou des biologistes cellulaires. Sans remettre en question ces interactions fructueuses ni déraciner culturellement ces chercheurs, il serait particulièrement enrichissant qu'ils se maillent davantage avec les physiologistes de la reproduction, plutôt regroupés sur des questionnements de contrôles endocrines de la fonction étudiés chez les vertébrés supérieurs, tant le continuum scientifique est évident. Il faut identifier les équipes travaillant dans le domaine, promouvoir leurs interactions et soutenir celles qu'elles ont pu développer ainsi que les encourager à adopter un intitulé « reproduction » visible. Dans ce sens, les opérations en cours ou en projet visant à la création et au regroupement de plusieurs bonnes équipes dans ce domaine (Clermont-Ferrand, Université Paris VII par exemple), devraient être appuyées par le CNRS.

3.3. Promouvoir les interactions entre biologie intégrative et fondamentale d'une part et recherche appliquée d'autre part.

Il est important d'exploiter la capacité des équipes françaises des différents organismes de recherche à développer des projets intégrés en s'appuyant sur la complémentarité des modèles animaux et de l'espèce

humaine. En France, les recherches dans le domaine de la reproduction sexuée sont dispersées entre les organismes de recherche fondamentale (CNRS, Universités, Muséum National d'Histoire Naturelle) ou plus finalisée (INRA, INSERM, 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 l'INRA (axe gonadotrope et clonage reproductif). Au sein de l'Alliance Aviesan, l'ITMO BCDE (Biologie cellulaire, Développement, Evolution) devrait jouer un rôle fédérateur essentiel pour assurer la cohésion des recherches menées aux plans fondamentaux et appliqués au sein des différents organismes.

III. Cellules souches

Les cellules souches sont à la base de l'édification de tout organisme. Elles possèdent la particularité unique de se différencier dans tous les types cellulaires et, dans le même temps, de se renouveler identiques à elles mêmes ce qui en fait une source infinie de cellules. 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 sont étudiées dans une double perspective de recherche fondamentale et d'applications thérapeutiques fondant la médecine régénératrice. Enfin, les recherches sur les mécanismes de la reprogrammation cellulaire, qui permettent de convertir une cellule différenciée en un autre type cellulaire ou même en cellule pluripotente, représentent un autre enjeu fort de la prochaine décennie. Cependant, la biologie des cellules souches reste encore peu comprise et une recherche fondamentale de haut niveau, appuyée sur des organismes modèles, est indispensable si l'on souhaite percer plus avant les mystères de ces cellules si particulières : régulation génétique et épigénétique de leur destin et de leur fonctionnement, localisation intra-tissulaire, interactions avec leur microenvironnement, notion de niche, continuum des stocks embryonnaires et adultes. A la différence de nos voisins européens, la recherche sur les cellules souches en France est peu organisée : peu d'affichage, de regroupements d'équipes sous forme d'Instituts ou de Départements, encore peu de filières universitaires d'enseignement du domaine. Le CNRS doit appuyer les efforts de structuration qui émergent. 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 entreprise 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 prémises 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.

A noter que le CNRS doit veiller à ce que les règles administratives d'utilisation des cellules souches et des vecteurs viraux n'entravent pas le travail des équipes par trop de contraintes stériles.

Thèmes abordés :

Cellules ES : CIRID-Bordeaux, IBDC-Nice, IGBMC-Strasbourg, IGFL-Lyon

Cellules souches hématopoïétiques : CBD-Toulouse, CIRID-Bordeaux, Développement-Pasteur, IAL-Villejuif, Institut-Cochin-Paris, LBD-Paris

Cellules souches musculaires : Développement-Pasteur, IBDM-L-Marseille, IGBMC-Strasbourg

Cellules souches neurales : CEDC-Paris, IBDM-L-Marseille, IGBMC-Strasbourg, N&D-Gif/Yvette

Cellules souches intestinales : CDC-Curie Paris, Développement-Pasteur

Mécanismes de la reprogrammation : IGBMC-Strasbourg

IV. Quelques avancées récentes dans les domaines de la biologie du développement, de l'évolution, de la reproduction et des cellules souches

Quelques articles de référence (originaux ou revues) co-signés par des chercheurs CNRS de la section 26.

Apports des nouvelles technologies d'imagerie et de séquençage à haut débit

Cell lineage reconstruction of early zebrafish embryos using label-free nonlinear microscopy. Olivier N, Luengo-Oroz MA, Duloquin L, Faure E, Savy T, Veilleux I, Solinas X, Débarre D, Bourguin P, Santos A, Peyriéras N, Beaurepaire E. *Science*. 2010 329:967-71.

Lighting up developmental mechanisms: how fluorescence imaging heralded a new era. Mavrakis M, Pourquoié O, Lecuit T. *Development*. 2010 137:373-87.

A strategy for direct mapping and identification of mutations by whole genome sequencing. Zuryn S, Le Gras S, Jamet K, Jarriault S. *Genetics*. 2010 in press.

Nouveaux modèles, Evo-Devo

Clytia hemisphaerica: a jellyfish cousin joins the laboratory. Houlston E, Momose T, Manuel M. *Trends Genet*. 2010 26:159-67.

Insights into spawning behavior and development of the European amphioxus (*Branchiostoma lanceolatum*). Fuentes M, Benito E, Bertrand S, Paris M, Mignardot A, Godoy L, Jimenez-Delgado S, Oliveri D, Candiani S, Hirsinger E, D'Aniello S, Pascual-Anaya J, Maeso I, Pestarino M, Vernier P, Nicolas JF, Schubert M, Laudet V, Geneviere AM, Albalat R, Garcia Fernandez J, Holland ND, Escriva H. *J Exp Zool B Mol Dev Evol*. 2007 308:484-93.

Hedgehog signaling regulates segment formation in the annelid *Platynereis*. Dray N, Tessmar-Raible K, Le Gouar M, Vibert L, Christodoulou F, Schipany K, Guillou A, Zantke J, Snyman H, Béhague J, Vervoort M, Arendt D, Balavoine G. *Science*. 2010 329:339-42.

Genome analysis of the smallest free-living eukaryote *Ostreococcus tauri* unveils many unique features. Derelle E, Ferraz C, Rombauts S, Rouzé P, Worden AZ, Robbens S, Partensky F, Degroeve S, Echeynié S, Cooke R, Saeys Y, Wuyts J, Jabbari K, Bowler C, Panaud O, Piégu B, Ball SG, Ral JP, Bouget FY, Piganeau G, De Baets B, Picard A, Delseny M, Demaille J, Van de Peer Y, Moreau H. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006 103:11647-52.

A screen for neural development genes expressed in embryonic lampreys reveals trends for forebrain evolution in craniates. Guérin, Wincker P, Da Silva C, Mazan S, and Rétaux S. 2009. *PLoS ONE* 4, e5374.

The *Ectocarpus* genome and the independent evolution of multicellularity in brown algae. Cock JM, et al. *Nature*. 2010 465:617-21.

Plasticity and errors of a robust developmental system in different environments. Braendle C, Félix MA. *Dev Cell*. 2008 15:714-24.

Highly divergent gene expression programs can lead to similar chordate larval body plans. Sobral D, Tassy O, Lemaire P. *Curr Biol*. 2009 19:2014-9.

The causes of repeated genetic evolution. Gompel N, Prud'homme B. *Dev Biol*. 2009 332:36-47.

Détermination des axes, induction neurale

BMP inhibition initiates neural induction via FGF signaling and *Zic* genes. Marchal L, Luxardi G, Thomé V, Kodjabachian L. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009 106:17437-42.

Patterning of the dorsal-ventral axis in echinoderms: insights into the evolution of the BMP-chordin signaling network. Lapraz F, Besnardeau L, Lepage T. *PLoS Biol*. 2009 7:e1000248.

Plasticité et destin cellulaires

A *Caenorhabditis elegans* model for epithelial-neuronal transdifferentiation. Jarriault S, Schwab Y, Greenwald I. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 105:3790-5.

Transcriptional control of stem cell maintenance in the *Drosophila* intestine. Bardin AJ, Perdigo CN, Southall TD, Brand AH, Schweisguth F. *Development*. 2010 137:705-14.

JNK signalling controls remodelling of the segment boundary through cell reprogramming during *Drosophila* morphogenesis. Gettings M, Serman F, Rousset R, Bagnerini P, Almeida L, Noselli S. *PLoS Biol*. 2010 8:e1000390.

Polarité cellulaire, polarité tissulaire et morphogénèse

A random cell motility gradient downstream of FGF controls elongation of an amniote embryo. Bénazéraf B, Francois P, Baker RE, Denans N, Little CD, Pourquié O. *Nature*. 2010 466:248-52.

Closing in on mechanisms of tissue morphogenesis. Rauzi M, Lecuit T. *Cell*. 2009 137:1183-5.

Role of E-cadherin in membrane-cortex interaction probed by nanotube extrusion. Tabdanov E, Borghi N, Brochard-Wyart F, Dufour S, Thiery JP. *Biophys J*. 2009 96:2457-65.

A unique Extradenticle recruitment mode in the *Drosophila* Hox protein Ultrabithorax. Merabet S, Saadaoui M, Sambrani N, Hudry B, Pradel J, Affolter M, Graba Y. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007 104:16946-51.

The RhoGAP RGA-2 and LET-502/ROCK achieve a balance of actomyosin-dependent forces in *C. elegans* epidermis to control morphogenesis. Diogon M, Wissler F, Quintin S, Nagamatsu Y, Sookhareea S, Landmann F, Hutter H, Vitale N, Labouesse M. *Development*. 2007 134:2469-79.

Zona pellucida domain proteins remodel the apical compartment for localized cell shape changes. Fernandes I, Chanut-Delalande H, Ferrer P, Latapie Y, Waltzer L, Affolter M, Payre F, Plaza S. *Dev Cell*. 2010 18:64-76.

Dual mechanism controls asymmetric spindle position in ascidian germ cell precursors. Prodon F, Chenevert J, Hébras C, Dumollard R, Faure E, Gonzalez-Garcia J, Nishida H, Sardet C, McDougall A. *Development*. 2010 137:2011-21.

Jaw muscularization requires *Dlx* expression by cranial neural crest cells. Heude E, Bouhali K, Kurihara Y, Kurihara H, Couly G, Janvier P, Levi G. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010 107:11441-6.

Hématopoïèse, cellules souches hématopoïétiques, immunité

Control of blood cell homeostasis in *Drosophila* larvae by the posterior signalling centre. Krzemien J, Dubois L, Makki R, Meister M, Vincent A, Crozatier M. *Nature*. 2007 446:325-8.

Blood stem cells emerge from aortic endothelium by a novel type of cell transition. Kissa K, Herbomel P. *Nature*. 2010 464:112-5.

Decoding the hemogenic endothelium in mammals. Dieterlen-Lièvre F, Jaffredo T. *Cell Stem Cell*. 2009 4:189-90.

The *Drosophila* systemic immune response: sensing and signalling during bacterial and fungal infections. Ferrandon D, Imler JL, Hetru C, Hoffmann JA. *Nat Rev Immunol*. 2007 7:862-74.

Progéniteurs musculaires et cardiaques, cellules souches musculaires, myogénèse

Skeletal muscle stem cells. Buckingham M, Montarras D. *Curr Opin Genet Dev.* 2008 18:330-6.

Bmp signaling at the tips of skeletal muscles regulates the number of fetal muscle progenitors and satellite cells during development. Wang H, Noulet F, Edom-Vovard F, Tozer S, Le Grand F, Duprez D. *Dev Cell.* 2010 18:643-54.

Endogenous retinoic acid regulates cardiac progenitor differentiation. Lin SC, Dollé P, Ryckebusch L, Nosedà M, Zaffran S, Schneider MD, Niederreither K. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 107:9234-9.

Ontogénie et développement du système nerveux, cellules souches neurales

A novel role for Dbx1-derived cajal-retzius cells in early regionalization of the cerebral cortical neuroepithelium. Griveau A, Borello U, Causeret F, Tissir F, Boggetto N, Karaz S, Pierani A. *PLoS Biol.* 2010 8:e1000440.

A cross-disciplinary approach to understanding neural stem cells in development and disease. Henrique D, Bally-Cuif L. *Development.* 2010 137:1933-8.

Stemness or notstemness? Current status and perspectives of adult retinal stem cells. Locker M, Borday C, Perron M. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2009 4:118-30.

Centralization of the deuterostome nervous system predates chordates. Nomaksteinsky M, Röttinger E, Dufour HD, Chettouh Z, Lowe CJ, Martindale MQ, Brunet JF. *Curr Biol.* 2009 19:1264-9.

Glial chain migration requires pioneer cells. Aigouy B, Lepelletier L, Giangrande A. *J Neurosci.* 2008 28:11635-41.

Contrôle traductionnel et épigénétique du développement

Maternal mRNA deadenylation and decay by the piRNA pathway in the early Drosophila embryo. Rouget C, Papin C, Boureux A, Meunier AC, Franco B, Robine N, Lai EC., Pélisson A and Simonelig M. 2010 *Nature*, in press.

Translational control of localized mRNAs: restricting protein synthesis in space and time. Besse F, Ephrussi A. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008 9:971-80.

The endogenous siRNA pathway is involved in heterochromatin formation in Drosophila. Fagegaltier D, Bougé AL, Berry B, Poisot E, Sismeiro O, Coppée JY, Théodore L, Voinnet O, Antoniewski C. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009 106:21258-63.

Ephrin-B1 reverse signaling controls a posttranscriptional feedback mechanism via miR-124. Arvanitis DN, Jungas T, Behar A, Davy A. *Mol Cell Biol.* 2010 30:2508-17.

The DUBle life of polycomb complexes. Schuettengruber

B, Cavalli G. *Dev Cell.* 2010 18:878-80.

RNA-mediated non-mendelian inheritance of an epigenetic change in the mouse. Rassoulzadegan M, Grandjean V, Gounon P, Vincent S, Gillot I, Cuzin F. *Nature.* 2006 441:469-74.

Epigenetic inheritance during the cell cycle. Probst AV, Dunleavy E, Almouzni G. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009 10:192-206.

Contrôle de la méiose

Spindle positioning in mouse oocytes relies on a dynamic meshwork of actin filaments. Azoury J, Lee KW, Georget V, Rassinier P, Leader B, Verlhac MH. *Curr Biol.* 2008 18:1514-9.

Redundant pathways for Cdc2 activation in Xenopus oocyte: either cyclin B or Mos synthesis. Haccard O, Jesus C. *EMBO Rep.* 2006 7:321-5.

Greatwall maintains mitosis through regulation of PP2A. Vigneron S, Brioudes E, Burgess A, Labbé JC, Lorca T, Castro A. *EMBO J.* 2009 28:2786-93.

Conserved functions for Mos in eumetazoan oocyte maturation revealed by studies in a cnidarian. Amiel A, Leclère L, Robert L, Chevalier S, Houlston E. *Curr Biol.* 2009 19:305-11.

Différenciation du sexe

Activation of beta-catenin signaling by Rspo1 controls differentiation of the mammalian ovary. Chassot AA, Ranc F, Gregoire EP, Roepers-Gajadien HL, Taketo MM, Camerino G, de Rooij DG, Schedl A, Chaboissier MC. *Hum Mol Genet.* 2008 17:1264-77.

The PGD2 pathway, independently of FGF9, amplifies SOX9 activity in Sertoli cells during male sexual differentiation. Moniot B, Declosmenil F, Barrionuevo F, Scherer G, Aritake K, Malki S, Marzi L, Cohen-Solal A, Georg I, Klattig J, Englert C, Kim Y, Capel B, Eguchi N, Urade Y, Boizet-Bonhoure B, Poulat F. *Development.* 2009 136:1813-21.

Contrôle endocrine de la reproduction

GnRH and GnRH receptors in metazoa: a historical, comparative, and evolutive perspective. Kah O, Lethimonier C, Somoza G, Guilgur LG, Vaillant C, Lareyre JJ. *Gen Comp Endocrinol.* 2007 153:346-64.

Neuroendocrine control by dopamine of teleost reproduction. Dufour S, Sebert ME, Weltzien FA, Rousseau K, Pasqualini C. *J Fish Biol.* 2010 76:129-60.

Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter. Métivier R, Gallais R, Tiffocche C, Le Péron C, Jurkowska RZ, Carmouche RP, Ibberson D, Barath P, Demay F, Reid G, Benes V, Jeltsch A, Gannon F, Salbert G. *Nature.* 2008 452:45-50.

Conditional inactivation of androgen receptor gene in the nervous system: effects on male behavioral and neuroendocrine responses.

Raskin K, de Gendt K, Duittoz A, Liere P, Verhoeven G, Tronche F, Mhaouty-Kodja S. J Neurosci. 2009 29:4461-70.

V. Enjeux technologiques et organisationnels

Animaleries, modèles animaux émergents

La France, et le CNRS en particulier, a fourni des efforts dans le domaine des structures d'envergure nationale pouvant conduire à la production et au maintien de modèles murins (ICS ou Clinique de la souris à Strasbourg, CDTA à Orléans, SEAT à Villejuif). Cependant, l'utilisation du modèle murin est ralentie en France par l'inadéquation des structures animalières de proximité : faiblesse des infrastructures, et des moyens financiers et humains qui y sont consacrés. Les chercheurs sont confrontés à des difficultés logistiques considérables pour mener leurs recherches sur la souris ou le rat, et font difficilement face aux coûts énormes d'utilisation de ces modèles essentiels. Il est impératif de développer des structures animalières de proximité assurant la réactivité des analyses et des conduites expérimentales, en parallèle au maintien des gros centres qui répondent aux besoins nationaux de génération et de maintien de lignées mutantes.

Le problème du modèle souris ne doit pas occulter le soutien que le CNRS doit impérativement fournir aux laboratoires ayant investi dans le développement de nouveaux modèles d'étude, souvent marins, en matière de biologie du développement ou d'Evo-Devo (exemples : ascidie, plus récemment *Amphioxus*, encore plus récemment : *Clytia*, lamproie, roussette). L'investissement de ces équipes pionnières en termes de prise de risque, temps consacré, multiplicité des verrous à lever, et coût financier, est très élevé, et il est essentiel que le CNRS, seul organisme français missionné dans ce sens, les accompagne dans ce domaine de recherche fondamentale, pionnière et risquée dont les retombées cognitives sont souvent autant inattendues que considérables.

Imagerie, interface avec la physique

Avec le développement de l'imagerie et des modèles animaux permettant de faire de l'imagerie 4D in vivo sur l'embryon, entier ou non, comme le poisson-zèbre, le nématode, l'ascidie, etc..., les biologistes du développement viennent de prendre un tournant majeur consistant à analyser à l'échelle cellulaire, voire subcellulaire, le développement de groupes de cellules, de tissus, d'organes ou même de l'embryon entier aux stades précoces, tournant qu'il convient d'accompagner et d'amplifier. L'interface avec la physique mérite d'être développée, non seulement sur le plan du traitement des signaux et des images, mais aussi sur les plans de la mécanique ou de la matière molle qui sont essentiels pour comprendre les paramètres physiques conditionnant le fonctionnement des systèmes biologiques. La biologie du développement est le domaine par excellence où

la cellule doit être considérée dans son environnement, constitué par d'autres cellules et la matrice extracellulaire, et il convient de développer de nouvelles approches (ingénierie tissulaire, culture en 3D, imagerie 3D) et de prendre en compte les contraintes physiques pour explorer cette troisième dimension qui fait encore défaut dans les études. A ce titre, le dialogue entre physiciens et biologistes se développe mais doit être encouragé, notamment par la mise en place de nouvelles filières de formation et la mise en place de véritables laboratoires d'ingénierie collaborant avec les laboratoires de recherche en biologie.

Analyse des données haut débit, modélisation

A l'heure du séquençage à haut débit qui permet l'accès au séquençage génomique et aux données de transcriptome ou ChIP/Seq chez un spectre très large d'organismes, la bio-informatique et les systèmes d'analyses à haut débit sont manifestement sous-développés. L'acquisition de données quantitatives de masse devrait conduire à l'éclosion des biomathématiques, mais la mise en place de cette nouvelle frontière de la biologie est encore trop timide.

De même, quelques laboratoires pionniers développent des modèles mathématiques pour modéliser des réseaux de régulation du cycle cellulaire, du développement embryonnaire ou du contrôle des formes (*Développement-Pasteur*, *IDBML-Marseille*, *IGBMC-Strasbourg*, *N&D-Gif/Yvette*, *SAE-Paris*). Cette tendance est encore timide, reflétant la dispersion, en France, des interactions entre bio-informaticiens, modélisateurs et biologistes du développement. Il est impératif de faire évoluer la situation par la mise en place de différents dispositifs : filières d'enseignement permettant la confrontation de la biologie, de l'informatique et des mathématiques, regroupements de laboratoires aux interfaces, création d'hôtels à projets multidisciplinaires, plateformes régionales de grande envergure dans les domaines de la génomique associant séquençage à ultra haut débit, analyse informatique des données et modélisation, etc.

Programmes ATIP et européens

Le programme ATIP développé par le département des Sciences du Vivant depuis près de 20 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 sans que son orientation soit modifiée par la fusion avec le programme AVENIR de l'INSERM.

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

T. Lecuit, IBDMML, Marseille
H. Yasuo, Station marine de Villefranche/Mer
A. McDougall, Station marine de Villefranche/Mer
V. Castellani, CGMC, Lyon
Y. Bellaïche, Institut Curie, Paris
F. Helmbacher, IBDMML, Marseille
F. Parcy, CEA, Grenoble

A.H. Monsoro-Burq (MC) Institut Curie, Orsay
 A.M. Pret (MC) CGM, Gif/Yvette
 S. Jarriault, IGBMC Strasbourg
 A. Mocqrich, IBDMML, Marseille
 L. Vandell, CBD Toulouse
 A. Davy, CBD, Toulouse
 L. Pintard, IJM, Paris
 N. Gompel, IBDMML, Marseille
 R. Le Borgne, IGD, Rennes
 R. Basto, Institut Curie, Paris
 G. Halet, IGD, Rennes
 V. Galy, LBD, Paris
 M. Delattre, LBMC, Lyon
 C. Braendle, IBDC, Nice
 F. Besse, IBDC, Nice
 V. Orgogozo, IJM, Paris
 C. Maurange, IBDMML, Marseille

Chercheurs de la section 26 reconnus par le Programme

Young Investigator Program de l'EMBO

Stéphane Noselli, ISBDC, Nice
 Thomas Lecuit, IBDMML, Marseille
 Elena Levashina, IBMC, Strasbourg
 Carsten Janke, CRBM, Montpellier

Chercheurs de la section 26 reconnus par les programmes de l'ERC

R. Basto, GBD-Curie, Paris
 G. Cavalli, IGH, Montpellier
 O. Pourquié, IGBMC, Strasbourg
 J.M. Reichhart, IBMC, Strasbourg

Structuration des laboratoires

Le caractère intégratif des recherches dans les domaines de la reproduction et 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 ou universitaires, il faut noter la réussite de ces créations (exemples : *IBDMML-Marseille-Luminy*, *GReD-Clermont-Ferrand*, *IGFL-Lyon*). Les appels d'offre récents pour de nouvelles équipes au sein de gros laboratoires de biologie du développement (*BD-Villefranche/Mer*, *GBD-Curie Paris*, *CGM-Gif/Yvette*, *IBDC-Nice*, *IBDMML-Marseille*, *IGFL-Lyon*, *IJM-Paris*, *LBD-Paris...*) se situent dans cette même tendance.

Retombées sociales et économiques

Il faut souligner que les études Evo-Devo, 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 agricole (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, sans oublier sa contribution au progrès des médecines cancéreuse et régénérative. De manière générale, la complémentarité (et non 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. Au sein de l'Alliance Aviesan, l'ITMO BCDE (Biologie cellulaire, Développement, Evolution) devra jouer un rôle fédérateur essentiel pour assurer la cohésion des recherches menées sur les plans fondamentaux et appliqués au sein des différents organismes.

Annexe : Développement des acronymes de laboratoires

BDR : Biologie du Développement et Reproduction (UMR 1198, Jouy-en-Josas)
 BFA : Biologie Fonctionnelle et Adaptative (EAC 4413, Paris)
 BioDev : Biologie du Développement (UMR 7009, Villefranche/Mer)
 BIOM : Biologie Intégrative des Organismes Marins (FRE 3355, Banyuls/Mer)
 BOREA : Biologie des Organismes et Ecosystèmes Aquatiques (UMR 5178, Paris)
 BVME : Biologie Végétale et Microbiologie Environnementale (UMR 6191, Marseille)
 CBD : Centre de Biologie du Développement (UMR 5547, Toulouse)
 CDC : Compartimentation et dynamique cellulaires (UMR 144, Institut Curie Paris)
 CEDC : Centre Epigénétique et Destin Cellulaire (UMR 7216, Paris)
 CGM : Centre de Génétique Moléculaire (FRE 3144, Gif/Yvette)
 CGMC : Centre de Génétique Cellulaire et Moléculaire (UMR 5534, Villeurbanne)
 CIML : Centre d'Immunologie Marseille-Luminy (UMR 6102, Marseille)
 CIRID : Composantes Innées de la Réponse Immunitaire et Différenciation (UMR 5164, Bordeaux)
 CRBM : Centre de Recherche de Biochimie Macromoléculaire (UMR 5237, Montpellier)
 CSGA : Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation (UMR 6265, Dijon)
 DNPG : Dynamique nucléaire et plasticité du génome (UMR 218, Institut Curie Paris)
 GBD : Génétique et Biologie du Développement (UMR 3215, Institut Curie Paris)
 GDNP : Génétique du Développement Normal et

Pathologique (U-636, Nice)

GRéD : Génétique, Reproduction et Développement (UMR 6247, Clermont-Ferrand)

IAB : Institut Albert Bonniot (U-823, Grenoble)

IAL : Institut André Lwoff (IFR 89, Villejuif)

IBDC : Institut de Biologie du Développement et du Cancer (UMR 6543, Nice)

IBDML : Institut de Biologie du Développement de Marseille-Luminy (UMR 6216, Marseille)

IBENS : Institut de Biologie de l'Ecole Normale Supérieure (UMR 8197, ENS Paris)

ICM : Interactions Cellulaires et Moléculaires (UMR 6026, Rennes)

IGBMC : Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (UMR 7104, Strasbourg)

IGD : Institut Génétique et Développement (UMR 6061, Rennes)

IGFL : Institut de Génomique Fonctionnelle (UMR 5242, ENS Lyon)

IGH : Institut de Génétique Humaine (UPR 1142, Montpellier)

IJM : Institut Jacques Monod (UMR 7592, Paris)

ING : Institut des Neurosciences de Grenoble (U-836, Grenoble)

INM : Institut des Neurosciences de Montpellier (U-583, Montpellier)

Institut Cochin : UMR 8104, Paris

ISE : Institut des Sciences de l'Evolution (UMR 5554, Montpellier)

LBD : Laboratoire de Biologie du Développement (UMR 7622, Paris)

LBMC : Laboratoire de Biologie Moléculaire de la Cellule (UMR 5239, ENS Lyon)

LEGS : Laboratoire Evolution, Génomes et Spéciation (UPR 9034, Gif/Yvette)

LN-ESPCI : Laboratoire de Neurobiologie de l'ESPCI (UMR 7637, Paris)

LNA : Laboratoire de Neuroimmunologie des Annélides (ESA 8017, Lille)

MS : Mer et Santé (UMR 7150, Roscoff)

N&D : Neurobiologie et Développement (UPR 3294, Gif/Yvette)

Pasteur : Bases génétiques, moléculaires et cellulaires du développement (URA 2578, Pasteur Paris)

PMSNC : Physiopathologie des maladies du système nerveux central (UMR 7224, Paris)

PRC : Physiologie de la Reproduction et des Comportements (UMR 6175, Nouzilly)

RIDI : Réponse Immunitaire et Développement chez les Insectes (UPR 9002, Strasbourg)

SAE : Systématique, Adaptation, Evolution (UMR 7138, Paris)

SBR : Station Biologique de Roscoff (CNRS-UPMC-INSU, Roscoff)

SNM : signalisation normale et pathologique : de l'embryon aux thérapies innovantes des cancers (UMR 3347, Institut Curie Orsay)

U3B : Unité de Biotechnologie, Biocatalyse et Biorégulation (UMR 6204, Nantes)

VMB : Végétaux Marins et Biomolécules (UMR 7139, Roscoff)