



HAL
open science

Evolution et révolution moléculaires

Emmanuelle Renard

► **To cite this version:**

Emmanuelle Renard. Evolution et révolution moléculaires. Evolution [q-bio.PE]. Aix Marseille Université, 2019. tel-02640512

HAL Id: tel-02640512

<https://hal.science/tel-02640512>

Submitted on 28 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Dr RENARD Emmanuelle

Rapport de synthèse en vue de l'obtention de l'
Habilitation à Diriger des Recherches

Evolution et révolution moléculaires

Soutenance :

le 18 juillet 2019, Marseille

Membres du jury :

Dr Aurelle Didier, MNHN, Paris/MIO, Marseille, tuteur

Dr Escriva Hector, observatoire océanologique de Banyuls ^{s/mer}, rapporteur

Pr Furla Paola, Université de Nice, examinateur

Dr Pasini Andrea, IBDM Marseille, rapporteur initial

Pr Queinnec Eric, Sorbonne Université Paris, rapporteur

Dr Tiozzo Stefano, LBDV, Villefranche ^{s/mer}, rapporteur



SOMMAIRE

Dédicaces	2
Remerciements	3
Introduction Partie I : La biologie évolutive : une discipline de la biologie	5
Introduction Partie II : Le grand tournant moléculaire : aspects techniques et conceptuels	8
Chapitre I : Secouer l'arbre du vivant	12
Chapitre II: Evo-Dévo : La super synthèse/ A quoi ressemblaient les premiers animaux ?	24
Chapitre III : l' « hyper-synthèse » Eco-Evo-Devo/perspectives en environnement, écologie et santé	48
Conclusion et discussion générale	57
Références	60
Annexes	79
Rapport soutenance de thèse	80
CV détaillé	84
Liste des publications	89
Liste des communications	92
Liens vers les publications en ligne	97
Résumé des manuscrits en cours	98
Bilan des activités d'enseignement	103
Bilan des encadrements	106
Bilan des financements de projets sollicités ou acquis	107

Nota bene :

- Les publications/chapitres en **rouge** dans le texte sont celles-dont je suis co-auteur.
- Les chapitres I et II intègrent mes résultats de recherche passés ou actuels, une partie des projets à venir dans le chapitre II
- Le chapitre III correspond aux projets en cours de développement

DEDICACES

A mon Père

qui m'a transmis son intérêt pour l'évolution au travers de la collecte de fossiles

A ma mère et ma grand-mère maternelle

qui m'ont transmis leur goût pour l'observation des nuages, des animaux et des plantes

A ma soeur et mon conjoint

qui ne comprennent pas toujours mon travail et me font progresser en vulgarisation

A mes enfants, Gaëlle et Thomas,

à qui j'ai envie de transmettre à mon tour que :

- 1) la curiosité n'est pas un vilain défaut !*
- 2) La phrase précieuse de Confucius « Choisissez un travail que vous aimez et vous n'aurez pas à travailler un seul jour de votre vie. »*

REMERCIEMENTS

Par facilité, j'ai choisi d'écrire mes remerciements par ordre chronologique.

Mes premiers remerciements vont donc à ma famille qui m'a toujours accompagnée et soutenue. Même s'il m'a fallu le temps de me construire pour m'en apercevoir, travailler dans le domaine de l'évolution était pour moi une évidence : « je suis tombée dedans quand j'étais petite ». En effet, les choix de nos destinations de vacances étaient effectués par mon père, guide géologique en main, en fonction des sites fossilifères. Je passais donc une à deux semaines par an à chercher et dégager des fossiles, et bien souvent quelques semaines au retour de vacances à participer au tri, nettoyage, identification des pièces trouvées. L'autre événement marquant qui m'avait fasciné du haut de mes douze ans était la rencontre avec le professeur de Lumley pour une visite privée de la grotte de Tautavel et un cours sur les pierres taillées trouvées à même le sol d'un champ. Voilà pour le côté évolutif. Même si jusqu'en seconde j'avais encore juré ne jamais vouloir faire de biologie tant les programmes du collège me rebutaient, il faut croire que je me suis laissée rattrapée par les observations de fourmis, cloportes et araignées avec ma grand-mère, les dissections de fleurs de pomme de terre du jardin avec ma mère qui m'a aussi encouragée à la confection de mon herbier à partir du lycée et la macrophotographie d'insectes et de plantes à partir de la 3^e. Voilà pour mon penchant naturaliste et la biologie des organismes.

Je tiens à remercier tous les enseignants et encadrants passionnés, patients, enthousiastes qui m'ont donné envie d'apprendre, qui par leur exigence m'ont permis de progresser et m'ont transmis leur goût de la transmission : Mme Geslin (CP), Mme Saint Martin (CE1, CE2), Mr Rebelle (anglais, 6^e, 5^e), Mme Peyreigne (français, latin, 2nde, 1^{ère}), Pr Daribert (embryologie DEUG), Pr Périquet (génétique, licence-DEA), Pr Pouzat (entomologie, licence, maîtrise), ML Cariou (encadrante de thèse), l'équipe enseignante de zoologie C. Briançon, D. Marschal, Josiane, M. Vervoort auprès de qui je me suis formée à la pédagogie et aux travaux pratiques de biologie animale à Orsay.

Je remercie les étudiants du L1 au M2 qui me « subissent » tous les ans et grâce auxquels la préparation et la remise à jour de mes cours m'obligent à garder l'esprit ouvert et une culture biologique assez large, les stagiaires co-encadrés du BTS au M2 (plus d'une vingtaine donc difficile de les lister) pour m'avoir aidée à dégrossir quelques « manip » tests, en espérant qu'ils gardent un bon souvenir de mes enseignements et encadrements malgré mon exigence. Je remercie bien sûr les doctorants de l'équipe, par ordre chronologique : Pascal Lapébie, Eve Gazave, Quentin Schenkelaars, Laura Fierro-Constain et Amélie Vernale pour leur investissement fructueux dans nos thématiques et avec qui des liens forts ce sont créés au cours de ces années de persévérance, joies et déceptions communes, et sans qui, bien entendu, mon dossier ne serait pas ce qu'il est aujourd'hui.

Je remercie mes collègues actuels et passés pour leur confiance, le partage de bons et mauvais moments, la progression technique et scientifique conjointe. Particulièrement merci à F. Chartois-Maczkowiak, M. Lesbats-Chabalière, C. Borchiellini, C. Rocher pour ne citer que les plus opiniâtres à me supporter et qui sont devenues de véritables amies. Merci à tous les collègues de l'équipe Origine et Evolution de la Biodiversité (IMBE) et de l'équipe « polarité des épithéliums » (IBDM) pour les échanges scientifiques fructueux et

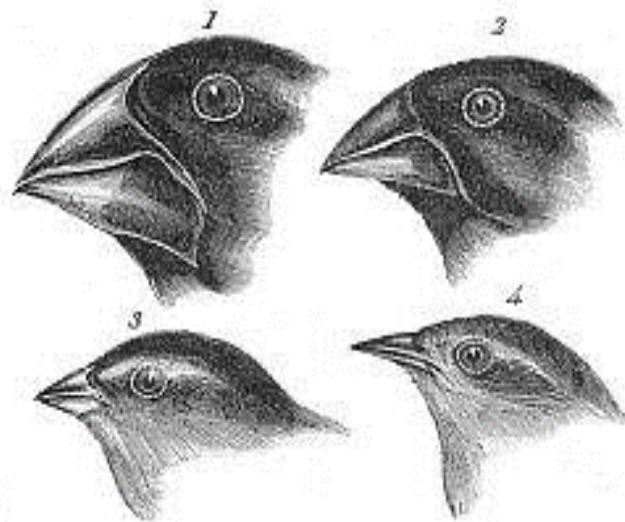
Renard Emmanuelle- Habilitation à diriger des recherches

les projets conjoints excitants qui donnent l'envie de se lever tous les matins pour satisfaire sa curiosité scientifique. Je remercie Didier Aurelle qui a accepté d'être mon tuteur pour m'aider dans les démarches administratives liées à la préparation de ce diplôme, ainsi que les collègues qui ont accepté d'être rapporteurs ou membres du jury.

Enfin merci à mes collègues qui conservent leur bon sens, leur humanité, leur honnêteté et leur simplicité malgré les pressions qui poussent au carriérisme trop d'entre nous.

INTRODUCTION PARTIE I

La biologie évolutive : une discipline de la biologie



« Rien n'a de sens en biologie, si ce n'est à la lumière de l'évolution. »

T. Dobzhansky

Si l'on interroge un étudiant de 1^{ère} année¹ sur l'auteur de la pensée évolutionniste en biologie, la réponse est invariablement : Charles Darwin. Conséquemment, l'évolution est souvent réduite au seul mécanisme de sélection naturelle, magistralement illustré par le cas (devenu « d'école ») du mélanisme industriel observé chez *Biston betularia*² (Majerus, 2009), mais curieusement souvent compris par les étudiants avec un raisonnement plutôt Lamarckiste³.

Il va sans dire que l'ouvrage conséquent de C. Darwin « De l'origine des espèces » (1859) a été un élément fondateur et déclencheur formidable pour réviser en profondeur les interprétations biologiques. Il est néanmoins dommage que le grand public ignore dans beaucoup de cas que l'idée d'évolution biologique est ancienne et s'est construite, étayée, amendée grâce à de nombreux penseurs, observateurs, expérimentateurs, et ce, de l'antiquité jusqu'à aujourd'hui. Bien qu'ils soient particulièrement intéressants, je choisis ici de ne pas me lancer dans ces aspects d'histoire des sciences (traités dans des ouvrages récents, par exemple Buican & Grimoult, 2011). Néanmoins on peut estimer qu'à partir de cette parution majeure, où l'évolution des organismes est étudiée avec la même méthodologie que toute autre science⁴, une nouvelle discipline de la biologie appelée **biologie évolutive** ou **biologie de l'évolution** était née (Lefevre, Raymond, & Thomas, 2016).

De la fin du XIX^{ème} siècle jusqu'à aujourd'hui, l'évolutionnisme a évolué (Buican & Grimoult, 2011): cette discipline de la biologie a bénéficié comme les autres de nombreuses avancées qui ont permis d'apporter de la matière concrète à certaines intuitions ou hypothèses émises par C. Darwin qu'il n'avait pas les moyens de tester ou d'interpréter⁵. Une autre conséquence de ces progrès est la spécialisation des spécialistes : la biologie de l'évolution s'est diversifiée, et peut aujourd'hui être déclinée en différents champs thématiques qui s'interpénètrent, par exemple, sans ambition d'exhaustivité : génétique des populations, évolution moléculaire, phylogéographie, évo-dévo... Depuis la naissance du Darwinisme, la synthèse néodarwiniste des années 1930-40 (encore appelée « synthèse orthodoxe » (de Ricqlès & Padian, 2009)) a représenté un tournant majeur par l'intégration de données biologiques nouvelles (telles que l'hérédité mendélienne, l'absence de génération spontanée, la découverte de l'ADN). L'autre grand tournant peut-être situé dans les années 1970-80 avec la remise en cause partielle ou le développement de la synthèse néodarwinienne selon différents axes (6 selon (Lecointre, 2009)). Ces réévaluations de la synthèse néodarwinienne sont liées en partie à l'essor des biotechnologies qui ont donné accès à de nouvelles données : les données moléculaires sur les organismes, jusque là inaccessibles, entraînent elles-mêmes la nécessité de définir de nouvelles notions et

¹ Ce que je fais depuis mes différents postes d'enseignant à l'université : en tant que vacataire dans les universités de Tours, Versailles et Orsay (1998-2000), ATER à Orsay (2000-2001) puis maître de conférences à Marseille (2001-): voir CV détaillé en annexe

² Lépidoptère plus connu sous le nom vernaculaire de Phalène du Bouleau. Le mécanisme à l'origine de la modification de coloration a d'ailleurs été élucidé très récemment (Hof et al., 2016)

³ Pour une brève discussion sur la récente réconciliation entre Lamarckisme et Darwinisme : voir chapitre III

⁴ Basée sur scepticisme initial (pas d'idée préconçue), réalisme (observation indépendante de l'observateur), rationalité (expliquer l'observation par un raisonnement logique) et matérialisme méthodologique (démarche expérimentale)(Fortin, Guillot, Le Louarn Bonnet, & Lecointre, 2009)

⁵ Comme par exemple la notion d'allèles neutres (Conférence d'Armand de Ricqlès, congrès international de zoologie, Paris 2008)

d'inventer de nouveaux concepts et outils⁶ (voir chapitres suivants) afin de les exploiter ; elles invitent à comparer autrement les organismes afin d'établir leurs liens de parenté (chapitre I) ; elles interrogent sur le niveau exact sur lequel s'exerce la sélection⁷. Dans les années 80-90 où la mode du tout moléculaire a essayé de balayer d'un revers de main les comparaisons morpho-anatomiques vues comme caduques, débute la prise de conscience, avec comme leader le paléontologiste Stephen J. Gould, que des processus adaptatifs seuls ne permettent d'expliquer des changements morphologiques observés et qu'il est temps de relier évolution génétique et évolution morpho-anatomique (chapitre II). A mon sens, le tournant le plus récent coïncide sans doute avec la prise de conscience du rôle majeur des ARNs dans le fonctionnement cellulaire et la mise en évidence de l'épigénétique, qui nous obligent à réinterpréter les mécanismes adaptatifs et l'hérédité³ (chapitre III). Aujourd'hui certains auteurs parlent de « synthèse synergique » car on s'intéresse à l'évolution aussi bien de systèmes physiques, que chimiques, biologiques ou sociaux (Buican & Grimoult, 2011).

J'ai choisi ici de focaliser mon propos sur le formidable essor des données moléculaires, qui, à partir des années 80, a révolutionné notre façon d'étudier et de comparer les êtres vivants, ainsi que notre compréhension de leurs relations et de mécanismes évolutifs. En effet, les résultats accumulés en moins de 40 ans grâce aux approches moléculaires, utilisées dans un contexte évolutif, ont conduit à repenser/discuter des résultats ou des points de vue antérieurs. Loin d'être la panacée, les approches moléculaires peuvent conduire à d'autres types de biais dans nos interprétations et soulèvent aussi de nombreuses interrogations : j'en évoquerai quelques unes par la suite dans les différents chapitres. J'essaierai également de montrer au fil de ce texte comment mes propres recherches et enseignements se sont inscrits et s'inscrivent dans ce contexte général et participent de quelques gouttes à cet océan de connaissances qu'en tant que biologistes nous avons pour mission de collecter et de tenter d'assembler de manière intelligible et cohérente. Je terminerai mon manuscrit sur mes idées de projets à moyen ou long terme (chapitre II et III) et sur une courte discussion replaçant la biologie évolutive et l'évo-dévo dans des problématiques sociétales.

⁶ Par exemple le concept d'horloge moléculaire (Wilson, Carlson, & White, 1977; Zuckerkandl & Pauling, 1965) la méthode phénétique (qui prend son origine dans la taxonomie numérique de (Michener & Sokal, 1957)

⁷ Gène, individu, population ? (Dawkins, 1989; Gouyon, Henry, & Arnould, 1997)

INTRODUCTION PARTIE II

Le grand tournant moléculaire : Aspects techniques et conceptuels



« Chaque difficulté rencontrée doit être l'occasion d'un nouveau progrès. »

P. de Coubertin

1- De l'ère Sanger aux TGS⁸: bienvenus dans l'ère du séquençage à tout crin !

Les différences moléculaires entre organismes ont d'abord été estimées de manière expérimentale : différences de quantité d'ADN (valeur C, ex. (Mirsky & Ris, 1951)), boucles formées lors de l'hybridation de molécules d'ADN (ex (Entingh, 1970)), différences de migration électrophorétique de protéines (ex (Johnson, 1971)). Ces approches expérimentales avaient permis d'envisager que la comparaison moléculaire pouvait - au même titre que les comparaisons morpho-anatomiques ou tissulaires- permettre d'évaluer la divergence relative des organismes. On sait bien sûr aujourd'hui que ces approches ne permettaient qu'un aperçu très sous-estimé de la variabilité génétique intra- ou interspécifiques (ex : (Navarro-Sabaté, Aguadé, & Segarra, 1999)).

L'idée de « lire » et comparer les séquences des molécules a représenté un tournant majeur dans la manière d'envisager la comparaison des organismes. C'est en 1951 que la première protéine (insuline) est séquencée (Sanger & Tuppy, 1951) et c'est à Zuckerkandl et Pauling (Zuckerkandl & Pauling, 1965) qu'on doit les premières comparaisons de séquences protéiques à des fins phylogénétiques. Dix ans plus tard, la méthode de Sanger (Sanger & Coulson, 1975) permet d'accéder à la lecture de séquences d'ADN. C'est néanmoins seulement vers la fin des années 1980 et le début des années 1990 que les biotechnologies firent des progrès significatifs et devinrent automatisables. Les coûts devenant ainsi moins prohibitifs, beaucoup de laboratoires ont pu s'équiper⁹. A titre d'exemples: si l'invention de la Polymérase Chain Reaction (PCR) date de 1986 (Mullis et al., 1986), son automatisation sur thermocycler attendra seulement deux ans (Saiki et al., 1988); par contre les premiers séquenceurs automatiques ne seront commercialisés qu'à partir de 1991 soit 16 ans après l'invention du séquençage de l'ADN. La démocratisation de l'accès à ces deux techniques est en grande partie à l'origine de la montée en flèche de l'acquisition de séquences à partir de cette période (très visible sur la figure 1)¹⁰.

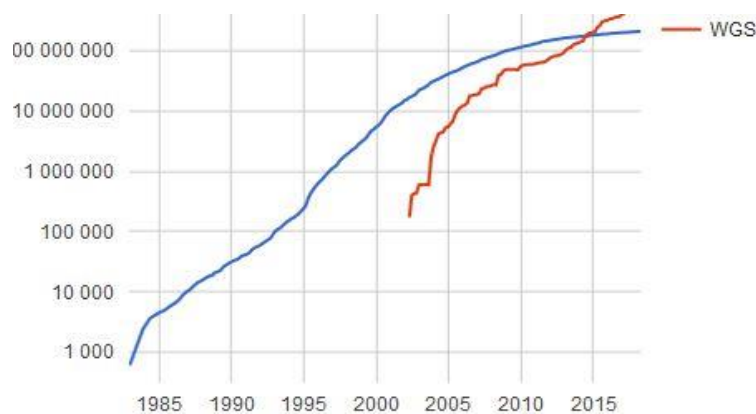


Figure 1 : Croissance des données dans la base de données Genbank et WGS (Whole genome sequences) jusqu'à octobre 2017 d'après les statistiques du site du NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/statistics>)

⁸ Third Generation Sequencing (3^{ème} génération de séquençage)

⁹ C'est certainement en partie pour cette raison que quand, en licence (1993), j'ai indiqué à mon enseignant de génétique (Pr G. Périquet) que je voulais me former aux techniques de biologie moléculaire, il m'y a encouragée.

¹⁰ L'acquisition d'un séquenceur à plaque dans mon laboratoire de thèse (Population génétique et évolution, CNRS Gif sur Yvette) dès 1997 a été vécue comme une réelle innovation, et pas encore si courante dans des laboratoires de cette taille et travaillant dans le domaine de l'écologie évolutive.

La seconde grande révolution technologique dans l'accès aux données moléculaires est l'arrivée sur le marché de la nouvelle génération de techniques de séquençage (NGS) (terme rassemblant la deuxième (SGS) et troisième (TGS) générations). Ces nouvelles techniques, se développant à partir de 2005, ont permis et permettent une rapidité d'exécution très supérieure et l'automatisation croissante permet une baisse des coûts très significative (figure 2).

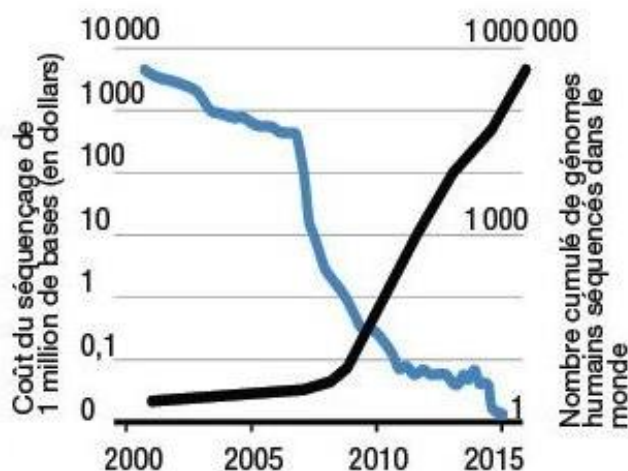


Figure 2: Baisse des coûts de séquençage, notamment depuis 2008 grâce à l'arrivée des NGS. (comme dans la figure 1 on constate une augmentation des efforts de séquençage, ici de génomes humains (Science & vie)

Cela donne l'impression qu'on peut tout séquencer, à coût abordable : en théorie on peut disposer de milliards de caractères¹¹ pour caractériser et comparer des organismes. Reste à être capables de les analyser : le développement des outils informatiques a donc étroitement accompagné cette révolution moléculaire, la conceptualisation de nouvelles méthodes d'analyses dites bioinformatiques est devenue incontournable.

2- Bioinformatique : Quand l'outil devient une discipline à part entière

Le fait que la commercialisation des premiers micro-ordinateurs coïncide avec les débuts du séquençage a sans doute été un élément décisif en faveur de l'équipement des laboratoires en matériel informatique et par conséquent du développement d'outils pour analyser ces informations biologiques d'un nouveau type. Il est également évident que le développement de processeurs de plus en plus performants (exemples illustrés en figure 3) a fourni la puissance de calcul croissante nécessaire au développement d'analyses basées sur des algorithmes de plus en plus complexes. L'arrivée des interfaces graphiques et de la souris par Mac Intosh au milieu des années 80 favoriseront également cette percée en facilitant l'utilisation du matériel par des non-informaticiens.

¹¹ Puisqu'en phylogénie moléculaire (voir chapitre suivant) chaque base de l'ADN est un caractère existant sous 4 états (A, T, G, C), de même que chaque acide aminé est un caractère existant sous 20 états.

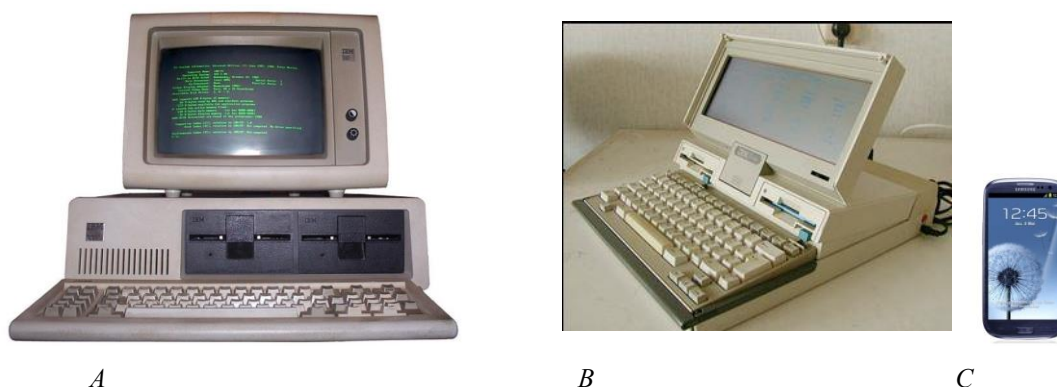


Figure 3 : Illustration du développement des outils informatiques personnels : A : IBM PC 5150 (commercialisé à partir de 1981) taille de l'unité centrale 41x51x14 cm, mémoire jusqu'à 640 ko ; B : l'IBM 5140, premier PC « portable¹²» (5,8kg!) commercialisé par IBM (à partir de 1986), RAM max 512 ko ; C : mon téléphone portable actuel Samsung galaxy S3 (137 x 70,6 x 8,6 mm)16Go !

Le matériel informatique entre donc en force dans les laboratoires à cette même époque, permettant l'émergence des premiers algorithmes d'alignements de séquences, des premières banques de données de séquences¹³ et leur accès facilité *via* le développement d'Internet¹⁴.

L'informatique devient donc le partenaire incontournable des progrès en biotechnologie : les premiers diplômés de double-compétences et les revues spécialisées foisonnent à partir du milieu des années 90 : la bioinformatique (bioinformatics ou computational biology) est devenue une discipline à part entière qui se décline en différentes spécialités et le partenaire indispensable des analyses de séquences, génomes, transcriptomes, protéomes produits. Quelques uns des apports de l'acquisition de séquences et de leur analyse et comparaison *via* des outils bioinformatiques seront évidents dans les chapitres suivants : en matière de classification phylogénétique (chapitre I) et pour des prédictions fonctionnelles des gènes (chapitre II).

¹² Je me souviens du réel étonnement en découvrant ce premier « portable » ramené à la maison par mon père (ingénieur commercial chez IBM et qui le transportait alors pour démonstrations): Cette machine et son étui de protection représentaient le même encombrement et poids qu'une grosse machine à coudre !

¹³ Portées par le NCBI (National Center for Biotechnology Information)

¹⁴ 1983 : adoption du terme internet, 1990 : développement du World Wide Web qui représente le fondement de l'internet actuel

CHAPITRE I

Secouer l'arbre du vivant



« *Nomina si nescis, perit cognitio rerum.* »

E. Coke

1- De la classification Linnéenne à la classification phylogénétique

Aristote (IVème siècle avant notre ère) est considéré comme le père de la classification (Aubert, 2017), néanmoins la classification des organismes a été jusqu'au XIXème siècle extrêmement fluctuante du fait de l'absence de méthodes robustes et reproductibles applicables à tous les taxons. La méthode proposée par Carl von Linné a permis de fournir, pendant plus de cent ans, un contexte taxonomique relativement stable nécessaire à l'archivage et la pérennité des données biologiques accumulées¹⁵. Depuis, on a bien sûr pleinement évalué l'utilité (notamment dans l'établissement de clés de détermination), les limites et défaillances (notion d'homologie des caractères, hiérarchisation arbitraire des caractères...) de cette méthode.

Bien que C. Darwin ait déjà ébauché des schémas arboriformes, puis E. Haeckel dans son sillage (figure 4), il se sera écoulé plus de cent ans après la publication de « L'origine des espèces » pour que les concepts d'évolution et d'ascendance soient pleinement pris en compte pour conceptualiser une méthode de classification.

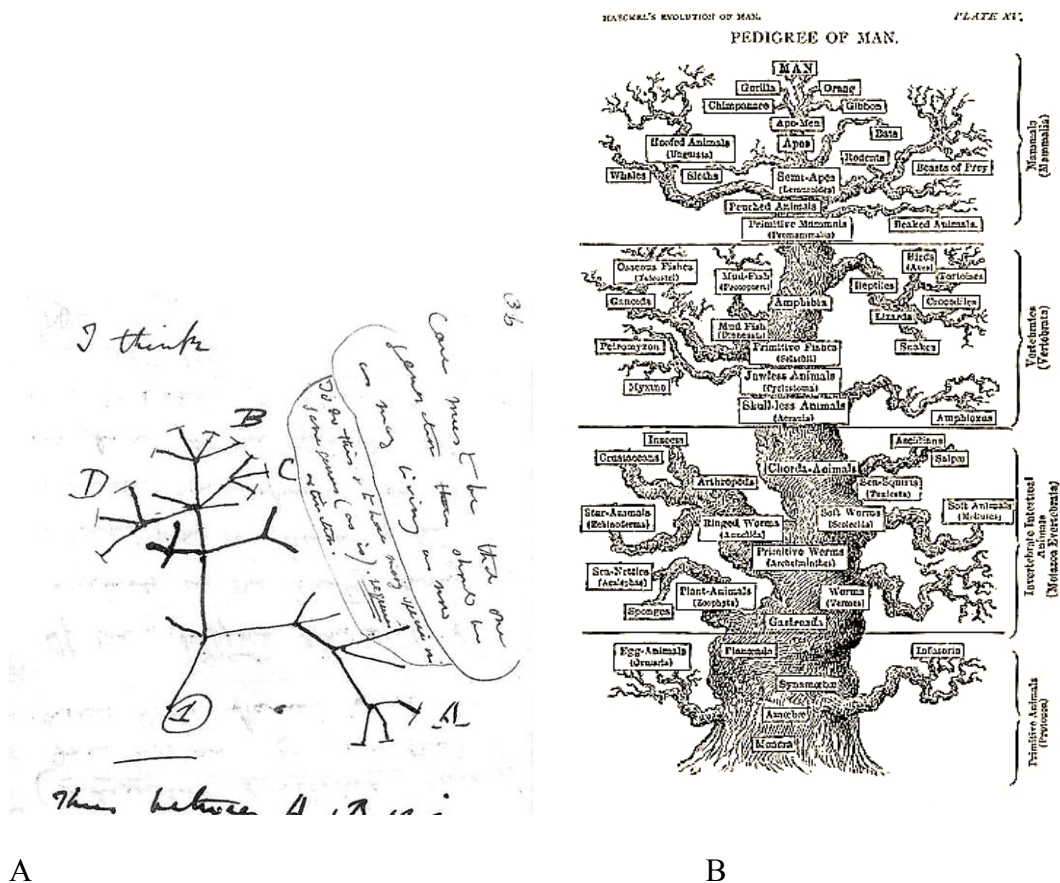


Figure 4 : utilisation de schéma arboriformes pour représenter les relations entre organismes, par A : C. Darwin (en 1837) et B : E. Haeckel (en 1879)¹⁶

¹⁵ D'où le choix de citer E. Coke « Nomina si nescis, perit cognitio rerum. » pour démarrer ce chapitre
¹⁶ On peut remarquer que dans aucun des deux cas, la représentation n'est dichotomique, contrairement au futurs cladogrammes du fait des concepts sous-jacents différents (généalogie vs relations de parenté)

C'est à W. Hennig que l'on doit la première méthode de classification dite phylogénétique (Hennig, 1950): la cladistique, applicable à tous taxons et tous types de caractères (Lecointre & Le Guyader, 2006b). Le développement fulgurant des techniques de biologie moléculaire (voir introduction) a été et est encore un des moteurs importants du développement de nouveaux concepts, méthodes, algorithmes en phylogénie moléculaire. Les phylogénies dites moléculaires (succédées aujourd'hui par des analyses dites phylogénomiques du fait des jeux de données plus conséquents sur lesquels elles sont basées) ont conduit à partir des années 1990 à une véritable refonte de la classification du vivant, que je vais ci-après illustrer par quelques résultats clés en y intégrant mes propres activités de recherche et d'enseignement.

2- Evolution et révolution taxonomique : résultats phares et conséquences

Sur les bancs de l'université¹⁷, j'ai appris que l'on distinguait deux grands types de cellules : Eucaryotes et Procaryotes ; nous avons également des cours de biologie et physiologie « animale » *versus* « végétale ». Même si cela reste correct d'un point de vue structural de distinguer des cellules avec ou sans noyau, et d'un point de vue métabolique de distinguer des organismes photosynthétiques ou hétérotrophes (encore que...¹⁸), je suis effarée de constater que malgré les connaissances acquises en plus de 20 ans, certains collègues persistent à nommer leurs unités d'enseignement « génétique procaryote », « biologie végétale », « diversité microbienne »...autant de termes qui semblent avoir échappé à la grande refonte taxonomique initiée depuis la fin des années 90 et qui rendent flous les contours de l'enseignement attendu : va-t-on parler de génétique bactérienne (probablement !) ou aussi archéenne ? Abordera-t-on uniquement les embryophytes (probablement!) ou également d'autres viridiplantae aquatiques, les straménopiles, rhodophytes ? Aura-t-on un cours sur tous les types d'organismes unicellulaires avec ou sans noyau?

Que ces termes obsolètes perdurent en primaire, c'est sans doute acceptable, dans le secondaire un peu moins...quant à l'université : il me semble que l'on est loin de l'excellence à laquelle on veut prétendre. Loin d'être un « pinaillage » terminologique¹⁹, écartier d'un revers de main les termes actuels revient à gommer le contexte évolutif. En d'autres termes, en continuant d'utiliser ces termes invalidés, on ôte aux étudiants la possibilité d'une comparaison éclairée entre des caractères similaires ou différents rencontrés dans les grandes lignées du vivant (notion d'homologie).

2-1- L'origine archéenne des eucaryotes

Carl Woese a été le premier (Woese & Fox, 1977) à mettre en évidence, grâce à des phylogénies moléculaires basées sur les séquences partielles de l'ARNr16S, que, parmi les procaryotes extrémophiles, certaines cellules étaient très divergentes génétiquement des autres : la distinction Eubactéries/ archaebactéries était née. Il a fallu une meilleure estimation de la diversité de ces dernières pour s'apercevoir qu'elles étaient loin d'occuper uniquement des milieux extrêmes et que leurs relations ambiguës avec les eucaryotes pouvaient remettre en cause leur antériorité initialement supposée sur les autres bactéries :

¹⁷ 1991-1996 : voir CV en annexe

¹⁸ Que faire dans ce cas d'organismes mixotrophes ?

¹⁹ Comme le laissent parfois entendre certains collègues

les deux termes précédents ont donc été abandonnés au profit respectivement des termes bactéries et archées. Point final ? Non : en 2016, de nouvelles analyses rebattent les cartes (Hug et al., 2016): les procaryotes et les archées seraient paraphylétiques²⁰ (figure 5).

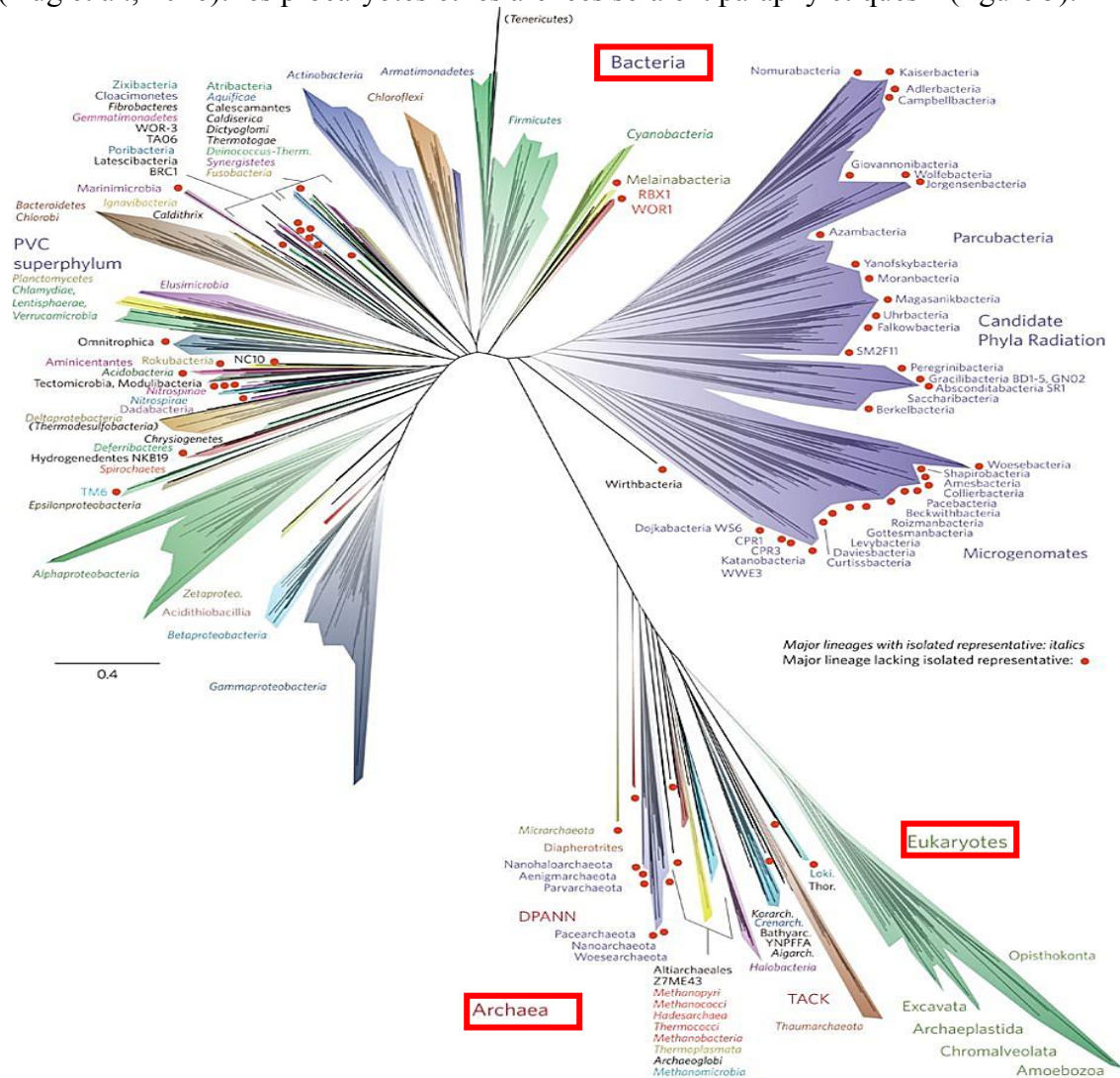


Figure 5 : relations phylogénétiques entre les trois domaines du vivant issues des analyses moléculaires de (Hug et al., 2016)

Ces résultats ont deux conséquences majeures : d'une part, ils rendent caduques ces anciens taxons²¹ et les noms associés, et d'autre part, ils nous offrent un éclairage nouveau sur l'origine des eucaryotes²². En effet, cette nouvelle topologie suggère que les eucaryotes auraient émergé à partir d'un ancêtre archéen, avec tout ce que cela implique sur l'origine des points communs entre eucaryotes et archées au niveau de la machinerie cellulaire²³. La

²⁰ Groupe rassemblant un ancêtre commun et une partie de sa descendance (Lecointre & Le Guyader, 2006b)

²¹ En phylogénie un taxon doit être un groupe monophylétique c'est à dire rassembler un ancêtre commun et l'ensemble de sa descendance. Un taxon est défini par un ensemble d'états dérivés partagés ou synapomorphies.

²² Je discute de ce point important dans l'UE « Diversité et évolution des Eucaryotes » de L2 SVT dont je suis responsable depuis 5 ans

²³ Histones, introns de type tRNA, mécanismes de transcription et traduction, ou encore les topoisomérases VI sur lesquelles j'ai travaillé pendant mon second poste ATER à l'IGM chez P. Forterre.

polyplœdie fréquente de certaines archées aurait pu selon certains auteurs être un moteur important d'innovations (Markov & Kaznacheev, 2016)²⁴.

2-2- Adieu veau, vache cochon, couvée... algues, protistes, champignons, végétaux²⁵

La révision des relations au sein des Eucaryotes a également abouti à la définition de nouvelles lignées, à un grand chambardement terminologique et à une réévaluation profonde de l'interprétation de l'évolution de certains caractères. Les études phylogénomiques les plus récentes suggèrent une dichotomie entre Opimoda et Diphoda (Derelle et al., 2015)(figure 6).

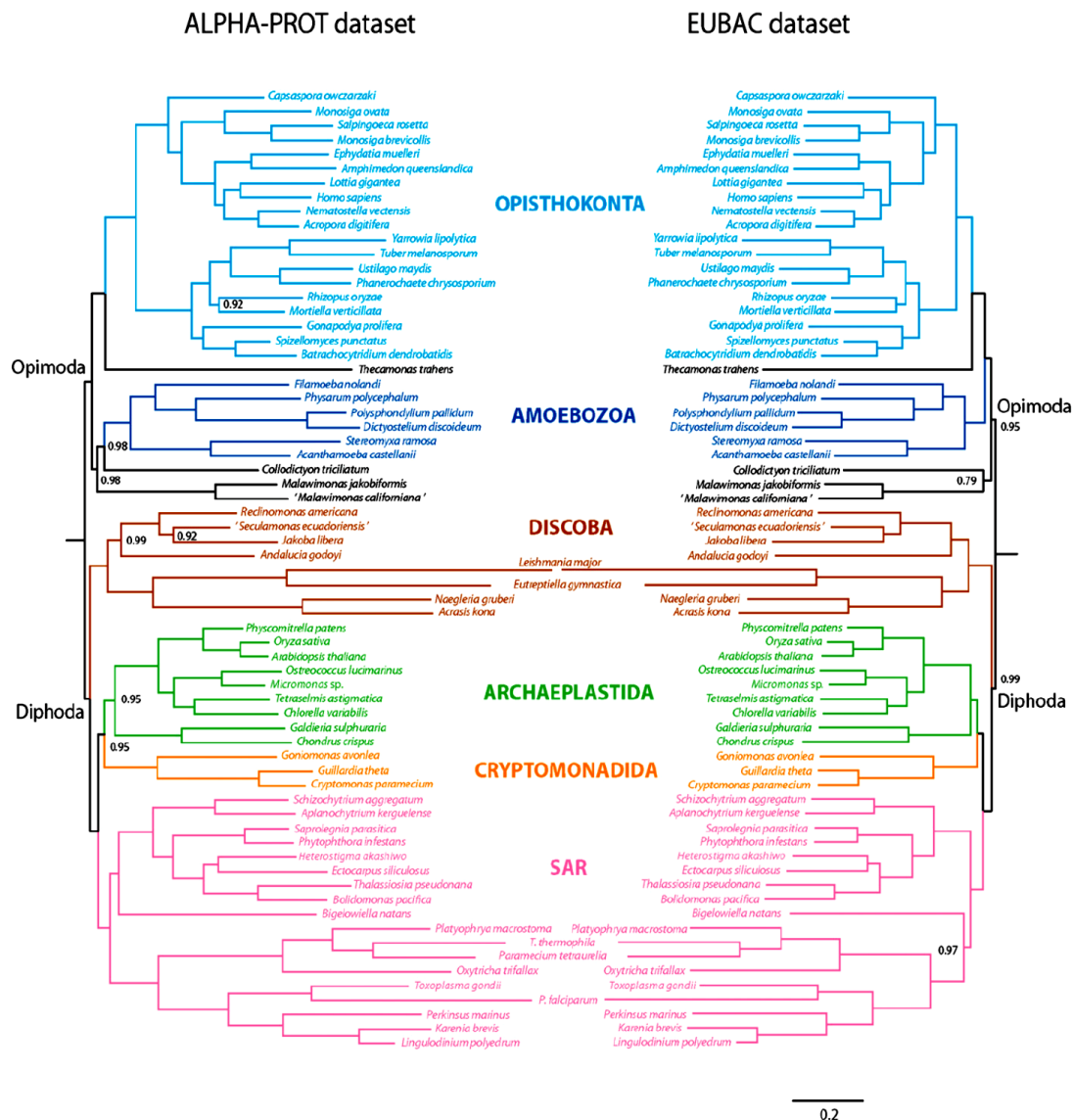


Figure 6 : Relations phylogénétiques au sein des Eucaryotes d'après (Derelle et al., 2015), résultat obtenu par des analyses bayésiennes sur deux jeux de données.
D'après ces analyses, les eucaryotes seraient subdivisés en six taxons majeurs.

²⁴ Cet aspect sera évoqué dans le chapitre III

²⁵ Titre de paragraphe librement inspiré de la « La laitière et le pot au lait » de Jean de la Fontaine

Dans chacun de ces taxons on trouve apparentés des organismes unicellulaires et des organismes pluricellulaires, des organismes photosynthétiques, hétérotrophes ou mixotrophes, des cellules amoeboïdes avec des cellules a-, uni- ou biflagellées, avec ou sans paroi²⁶, ce qui rend caduque la classification de Whittaker aux cinq règnes (Whittaker, 1959)(figure 7)²⁷.

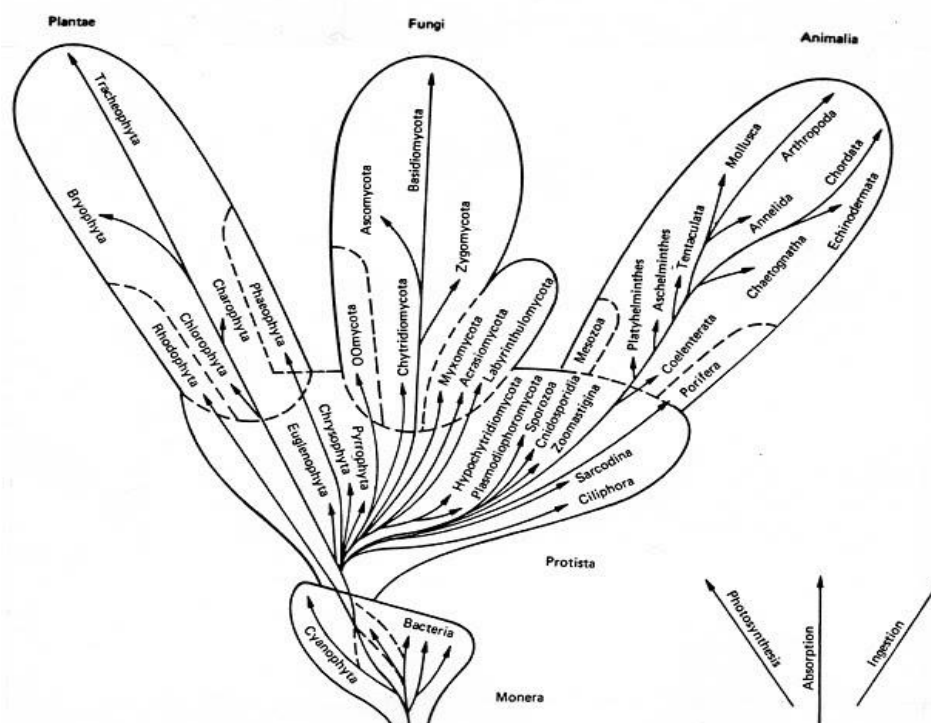


Figure 7 : Relations entre organismes vivants d'après (Whittaker, 1959). On peut noter ici que les animaux n'apparaissent monophylétiques (voir II-3-1)

Des scénarios évolutifs extrêmement complexes faisant intervenir de nombreux événements d'acquisition ou de perte de caractères découlent également de ces nouvelles relations (Blankenship, 2010; King, 2004; Paps, Medina-Chacón, Marshall, Suga, & Ruiz-Trillo, 2013)).

Au milieu de ce rebattement de cartes qui invite à retourner aux observations afin de pouvoir définir les synapomorphies de chaque nouveau taxon²¹, un lien de parenté proposé à la fin du XIXème siècle est remis au goût du jour par les phylogénies moléculaires : la position des choanoflagellés comme groupe frère des animaux (Métazoaires), eux-mêmes formant un groupe monophylétique incluant les porifères²⁸(C. Borchellini et al., 2001; Kent, 1881; W. E. Müller, 1995). Un élément précieux pour choisir un groupe externe plus approprié pour explorer les relations au sein des métazoaires.

2-3- Questionnements sur les relations à la base de l'arbre des métazoaires

²⁶ Les discussions sur l'évolution de caractères tels que photosynthèse, pluricellularité, cycles de vie représente près de la moitié de l'UE « diversité et évolution des eucaryotes » dont je suis responsable depuis 5 ans.

²⁷ D'après (Hagen, 2012) cette classification a néanmoins longtemps persisté, servant de référence à la fin du XXème siècle et encore rencontrée dans certains ouvrages, du fait de sa simplicité la rendant compréhensive au plus grand nombre

²⁸ Précédemment mis au ban sous le terme de parazoaires (littéralement « à côté » des métazoaires)

2-3-1- Un débat sans fin ?

Tout comme les relations profondes entre taxons eucaryotes font encore l'objet de débats, de nombreuses discussions agitent encore les noeuds de l'arbre des métazoaires (y compris au sein des bilatériens (Lu, Kanda, Satoh, & Furuya, 2017; Schiffer, Robertson, & Telford, 2018). Alors que depuis le milieu des années 90 jusqu'à 2008, les phylogénies moléculaires avaient enfin mis fin aux doutes sur la monophylie des métazoaires et la nature animale des éponges (Porifères)(C. Borchiellini et al., 2001; Wainright, Hinkle, Sogin, & Stickel, 1993), voilà que d'autres hypothèses voient le jour : Berndt Schierwater prétend que les placozoaires pourraient représenter la lignée la plus basale (Schierwater et al., 2009)²⁹ et qu'une étude de Casey Dunn suggère (C. W. Dunn et al., 2008) que les Cténophores occuperaient la position de groupe frère de l'ensemble des autres animaux actuels, place traditionnellement occupée par les Porifères et soutenue à la même période par des analyses phylogénomiques concurrentes (Philippe et al., 2009)³⁰(résumé dans la figure 8).

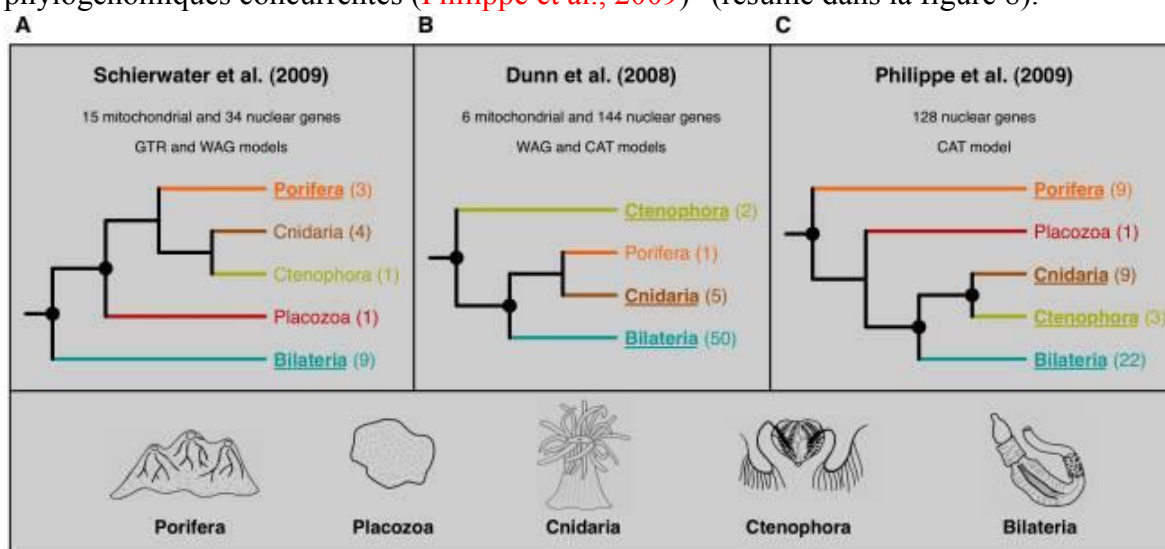


Figure 8 : Figure résumant les différentes hypothèses phylogénétiques proposées en 2008 et 2009, issue de l'article de (Philippe et al., 2011)

Pour ce qui est de la position des Placozoaires, bien que leur diversité soit largement non décrite (Eitel, Osigus, DeSalle, & Schierwater, 2013), les analyses phylogénomiques les plus récentes, qu'elles soient basées sur le génome de *Trichoplax adhaerens* seulement ou qu'elles intègrent celui de la nouvelle espèce décrite récemment, semblent favoriser l'hypothèse selon laquelle les placozoaires seraient le groupe frère du taxon formé par les bilatériens et les cnidaires³¹ (Pett et al., 2018; Pisani et al., 2016; Ryan et al., 2013).

Par contre, pour ce qui est de la position relative des Porifères et des Cténophores, voilà maintenant dix ans que le débat est alimenté par de nombreux articles, à raison d'un à deux par an opposant majoritairement des équipes américaines à des équipes européennes (C. W. Dunn et al., 2008; Feuda et al., 2017; Halanych, 2015; Halanych, Whelan, Kocot, Kohn, & Moroz, 2016; Nosenko et al., 2013a; Philippe et al., 2009; K. S. Pick et al., 2010; Pisani et

²⁹ Affirmation qui n'est pas pourtant pas en accord avec ses propres résultats

³⁰ Article auquel j'ai participé

³¹ Taxon parfois nommé Planulozoa

al., 2015, 2016; Ryan et al., 2013; Simion et al., 2017; Whelan, Kocot, & Halanych, 2015; Whelan et al., 2017).

Il faut dire que trancher entre ces deux hypothèses est de grande importance pour comprendre l'origine, et retracer l'évolution précoce de caractères morpho-anatomiques présents chez les bilatériens (représentant la majorité des animaux actuels) : système nerveux, mésoderme, tube digestif (C. W. Dunn, Giribet, Edgecombe, & Hejnol, 2014; C. W. Dunn, Leys, & Haddock, 2015; Halanych, 2016; King & Rokas, 2017)(voir chapitre III).

Alors pourquoi tant d'incertitudes malgré la puissance des outils à notre disposition actuellement ?

2-3-2- Des limites méthodologiques ?

Tout comme dans le débat qui a fait s'affronter les pro-coelomates/acoelomates et les pro-lophotrochozoaires/ecdysozoaires vers 1995-2005 (Aguinaldo et al., 1997), les relations entre les non-bilatériens sont clairement impactées par un biais d'attraction de longues branches (LBA), comme l'illustrent à la fois les longueurs de certaines branches (cténophores et hexactinellides notamment, voir figure 9), et l'influence importante du choix des groupes externes (discuté dans (Nosenko et al., 2013a; Philippe et al., 2011)). Ce dernier point semble particulièrement déterminant puisque les phylogénies utilisant comme groupe externe des eumycètes privilégient l'hypothèse des « Ctenophores en premier », alors que les analyses utilisant les choanoflagellés comme groupe externe privilégient l'hypothèse « éponges en premier » (King & Rokas, 2017).

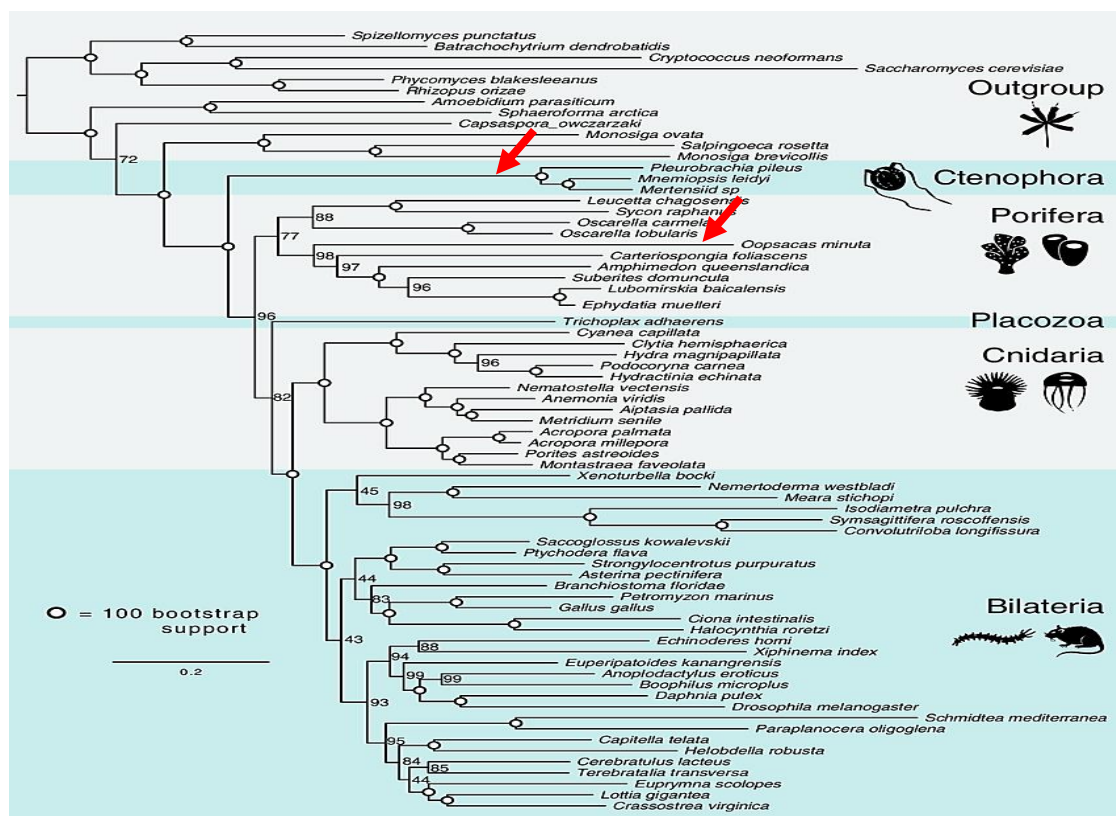


Figure 9 : Analyse en maximum de vraisemblance sur un jeu de données EST issue de l'article de (Ryan et al., 2013), les flèches rouges les branches longues des Ctenophores et éponges hexactinellides pouvant déstabiliser les relations à la base de l'arbre des métazoaires.

Le second écueil de nombreuses études réalisées est également un échantillonnage inapproprié (en lien avec des données disponibles plus limitées pour les non-bilatériens) pour répondre à cette question³², et la difficulté de trouver un modèle d'évolution adapté à la description de jeux de données de plus en plus complexes et hétérogènes (Nosenko et al., 2013b; Philippe et al., 2011). Compte tenu des temps de divergence supérieurs à 700 Ma (Dohrmann & Wörheide, 2017) entre ces grands phylums, on est en droit de s'interroger sur l'adaptation des algorithmes et modèles actuels à une question aussi complexe, pour laquelle les données paléontologiques restent de peu de secours. Néanmoins si l'on compare l'irrésolution à la base de l'arbre des métazoaires à la résolution de certains noeuds plus profonds de l'arbre des eucaryotes il faut admettre que ce n'est sans doute pas seulement un problème de temps de divergence et de modèles d'évolution disponibles. Pour avoir supervisé, réalisé ou participé à l'analyse de plusieurs familles de gènes à cette échelle (Fierro-Constain et al., 2017; Gazave et al., 2009a; Schenkelaars, Fierro-Constain, Renard, & Borchiellini, 2016; Schenkelaars, Fierro-Constain, Renard, Hill, & Borchiellini, 2015; Schenkelaars et al., 2017), il m'apparaît évident qu'au moins deux problèmes méthodologiques importants supplémentaires se posent : 1) la présence de nombreuses duplications géniques qui augmentent le risque d'erreur sur l'hypothèse d'homologie (Pett et al., 2018; Simion et al., 2017) et la quasi impossibilité de trouver un seul et même modèle adapté pour décrire différentes protéines qui évoluent sous différents types de contraintes fonctionnelles (Nosenko et al., 2013b). En effet, au vu par exemple des analyses phylogénétiques réalisées dans le cadre de l'analyse des gènes du Germline Multipotency program (GMP), il apparaît que malgré le choix du groupe externe et du modèle d'évolution le plus pertinent pour chaque famille de gènes, l'obtention de groupes d'orthologie bien soutenus est parfois/souvent un problème du fait de la divergence des séquences trouvées chez les cténophores et les porifères. Compte tenu de la difficulté à trouver un modèle qui décrive idéalement l'évolution d'une famille génique ou d'un gène à l'échelle des animaux ou *a fortiori* des eucaryotes, comment peut-on prétendre trouver un modèle qui conviendrait à des centaines de protéines différentes comparées entre des lignées dont la vitesse d'évolution est très variable³³?

Enfin, il a été montré qu'en plus d'effet de l'échantillonnage et du modèle, s'ajoute le problème de combiner des marqueurs génétiques qui aboutissent à des résultats contradictoires, ceci est particulièrement bien montré sur la figure 10 ((Nosenko et al., 2013b).

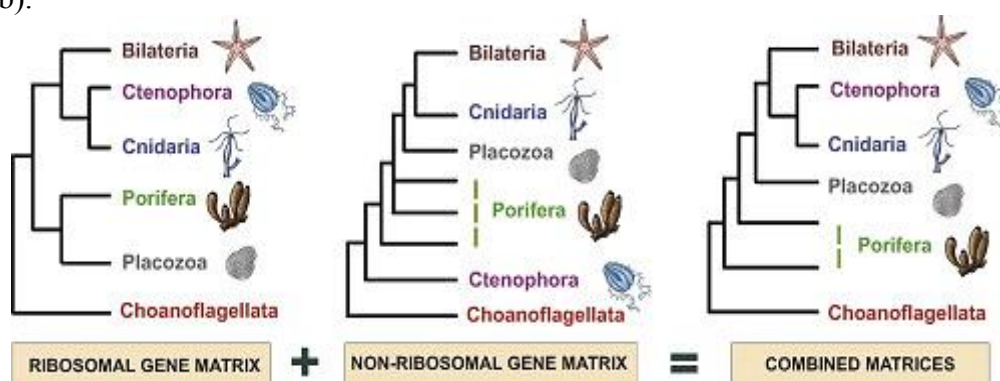


Figure 10 : Effet du choix des marqueurs sur la topologie obtenue (Nosenko et al., 2013b)

³² C'était cruellement le cas pour l'article de (C. W. Dunn et al., 2008) d'ailleurs, l'échantillonnage étant principalement constitué de bilatériens

³³Le modèle CAT, qui permet « un mélange » de modèles, semble mieux gérer cette hétérogénéité, mais cela suffit-il ?

Au vu de l'impasse où ont conduit des jeux de données de plus en plus grands triturés par des algorithmes de plus en plus complexes, devenus une vraie boîte noire (ce qui pose des problèmes pour une évaluation sérieuse des analyses par les lecteurs et reviewers d'article (comme le souligne pertinemment (Wanninger, 2016)), j'aimerais préconiser pour ma part un peu plus de pragmatisme : il vaudrait peut-être mieux, à mon sens 1) un jeu de données limité à des gènes en copie unique (rares malheureusement) ou à défaut à un nombre limité de familles pour lesquelles on aurait au préalable assigné de manière robuste les groupes d'orthologie, en prenant soin non seulement d'utiliser un modèle approprié à chacun(e), mais aussi d'enlever les séquences trop nombreuses de paralogues de vertébrés qui tendent manifestement à largement brouiller le signal ; 2) bannir toute donnée manquante, ce qui signifie probablement redoubler d'efforts de séquençages sur les non-bilatériens (discuté dans une section d'un chapitre qui vient d'être accepté : **Renard et al., accepté**, voir résumé annexe 6).

En attendant un peu plus de retenue de la part des équipes en lice serait bienvenue, car le débat a maintenant débordé sur la place publique (journaux non scientifiques (Davis, 2017) et sites web (C. Dunn, 2017/2018) sans aucune retenue ni objectivité du fait de l'absence du filtre de reviewers.

De l'issue de cette joute dépend notre vision de l'évolution précoce des animaux. En effet, les porifères et les cténophores actuels présentent des caractéristiques morphologiques très différentes (Dunn et al., 2015; King & Rokas, 2017; **Philippe et al., 2009**). En effet, les Porifères ou éponges sont des organismes marins benthiques et filtreurs au stade adulte et dépourvus d'appareil digestif, de système nerveux, de muscles, (**Renard et al., 2013, 2009**) contrairement aux Cténophores. En fonction du groupe qui occupera la position de groupe frère de tous les animaux, l'histoire envisagée pour l'acquisition de ces caractéristiques essentielles des cnidaires et bilatériens serait bien différente (voir chapitre III). En attendant, le débat sur la question n'est pas encore clos, il aura au moins eu l'intérêt majeur de remettre sur le devant de la scène deux phylums trop longtemps méconnus, sous-estimés et sous-étudiés.

2-3-3- Porifères : monophylie et quatre classes bien différentes

En tant qu'ATER à l'université d'Orsay³⁴, en préparant les travaux pratiques de zoologie auxquels j'étais affectée, j'ai appris que les Porifères étaient subdivisés en trois classes : démosponges, hexactinellides et éponges calcaire (Brusca & Brusca, 2003; Lecointre & Le Guyader, 2006a).

Recrutée fin 2001 au Centre d'Océanologie de Marseille, j'ai intégré l'UMR DIMAR qui étudiait les relations phylogénétiques entre éponges. Les études de mes nouveaux collègues basées sur l'analyse de gènes ribosomiaux (C. Borchiellini et al., 2001; Carole Borchiellini et al., 2004) suggéraient alors que non seulement les porifères formeraient un groupe paraphylétique, mais aussi que le taxon des homoscléromorphes précédemment inclus dans les démosponges (subdivisées en deux sous-classes homoscléromorphes et hétéroscléromorphes) en était distinct. Pendant les premières années de mon recrutement, je me suis formée sur ce groupe animal nouveau pour moi³⁵ j'ai donc participé aux

³⁴ Deux demi-postes d'Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche Université Paris-Sud 2000-2001

³⁵ Maîtrise (1994-1995) et DEA (1995-1996) réalisés à Tours donc très axés sur les insectes, thèse de doctorat (1996-2000) réalisée sur les drosophiles

manipulations (extractions d'ADN, PCR, clonage) analyses de séquences et phylogénétiques, formations de stagiaires³⁶ (en biologie moléculaire et phylogénie) visant à mieux comprendre les relations entre éponges et eumétazoaires³⁷, prérequis nécessaire au choix d'un modèle à développer pour l'évo-dévo (voir chap. III).

A l'issue de différentes analyses, bien que séduisante (Sperling, Peterson, & Pisani, 2009), l'hypothèse de paraphylie n'a pas été retenue (Philippe et al., 2009; K. S. Pick et al., 2010), par contre le statut des homoscléromorphes a pu être réévalué par notre équipe, passant du statut de sous-classe des démosponges à celui de 4^e classe à part entière subdivisée en deux taxons : Oscarellidae et Plakinidae (figure 11)(Gazave et al., 2010, 2013).

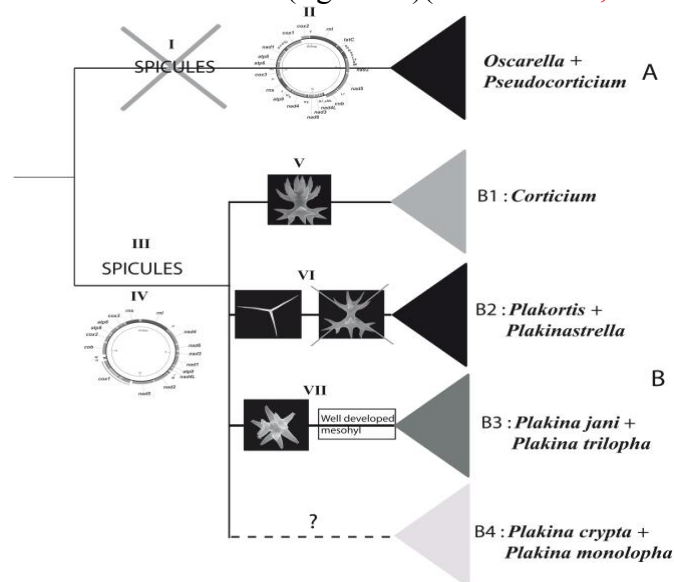


Figure 11 : Subdivision des Homoscléromorphes en 2 taxons soutenus par différents caractères moléculaires (organisation et contenu du génome mitochondrial) et morphologiques (types de spicules) (Gazave et al., 2010)

D'autre part, contre toute attente les homoscléromorphes apparaissent plus proches des éponges calcaires que des démosponges dans lesquelles elles étaient précédemment incluses (relations schématisées dans la figure 12). Ces relations ont été confirmées depuis par différentes études phylogénomiques indépendantes (K. S. Pick et al., 2010; Simion et al., 2017).

Ces quatre lignées d'éponges ont donc, malgré leurs nombreuses différences écologiques, morpho-anatomiques, tissulaires, embryologiques ((Renard et al., 2013), table 2 ci-après) un ancêtre commun.

Nous verrons dans le chapitre suivant que :

- ces relations ont des implications importantes sur les caractéristiques du dernier ancêtre commun des éponges
- les résultats accumulés depuis 2007 dans ces 4 lignées justifient de développer plusieurs modèles éponges
- Les homoscléromorphes présentent plusieurs intérêts (A. V. Ereskovsky et al., 2009a; Renard et al., 2018).

³⁶ Notamment Eve Gazave qui s'est particulièrement investie dans cette problématique au cours de ses stages successifs au laboratoire, du DEUG au master puis pendant son stage de M2 et sa thèse, que j'ai co-encadrés.

³⁷ Terme désignant classiquement l'ensemble des métazoaires en excluant les éponges, terme potentiellement caduque si la position basale des cténophores venait à être confirmée.

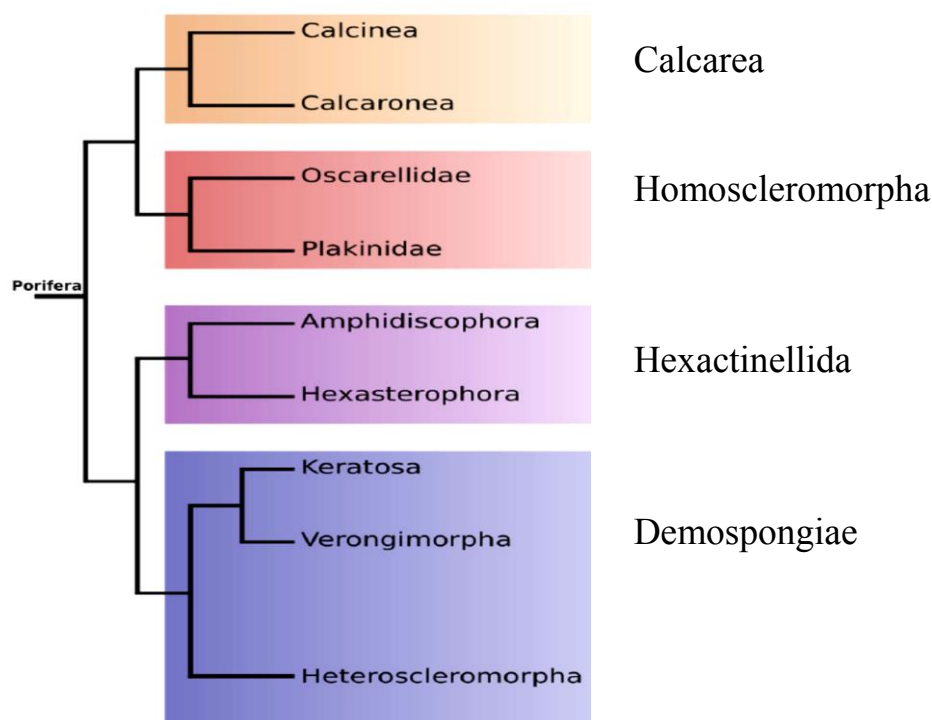


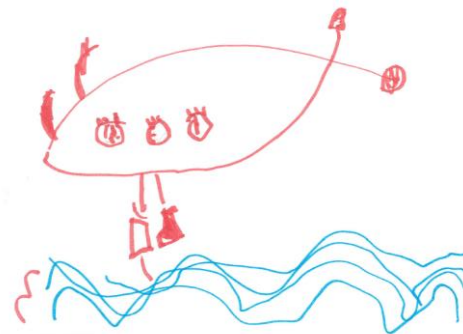
Figure 12 : Cladogramme représentant les relations phylogénétiques au sein des Porifères (modifié de (Renard et al., 2018))

Table 2 : Table résumant les principaux caractères discriminant les quatre classes de porifères (Renard et al., 2013, 2018)

	Hexactinellida	Demospongiae	Calcarea	Homoscleromorpha
Approximate number of accepted species	≈600	≈6800	≈670	≈90
Spicules (when present)	Siliceous, 6 axes	Siliceous, 1-4 axes	Calcium carbonate	Siliceous, 4 axes
Tissues	Mainly syncytial	Cellular, no known basement membrane, atypical adherens junctions and tight junctions	Cellular, no known basement membrane, septate junctions atypical adherens junctions	Cellular, with basement membrane and adherens junctions, no clear septate junctions
Type of symmetry	Radial	Asymmetric or radial	Asymmetric or radial	Asymmetric
Ecology	All marine	Marine, brackish, and fresh water	All marine	All marine
Type of larva	Trichimella	Paremchymella	Coelo- or amphiblastula	Cinctoblastula
Organization of the aquiferous system	Leuconoid	Leuconoid or absent	Asconoid, syconoid or leuconoid	Sylleibid or leuconoid

CHAPITRE II

Evo-Devo : la super synthèse A quoi ressemblaient les premiers animaux ?



Thomas, 4 ans

« For many roads lead to almost any Rome. »

S.J. Gould

1- La super synthèse Evo-Dévo

1-1- contexte historique

Si l'embryologie et l'anatomie sont des disciplines anciennes de la biologie, ce sont curieusement des disciplines qui se sont développées séparément. L'un des premiers à jeter un pont entre les deux disciplines est Geoffroy de Saint Hilaire qui grâce à ses travaux en tératologie défend une vision transformiste (saltationniste) du vivant dans laquelle l'embryogenèse joue un rôle majeur. Charles Darwin, Karl Ernst von Baer et Ernst Haeckel reprendront également ce lien entre évolution et ontogenèse : on peut donc considérer que les bases de l'Evo-Dévo (appelée alors embryologie évolutive) étaient posées. Malheureusement, la remise en cause de la loi de recapitulation proposée par E. Haeckel (discuté dans (Olsson, Levit, & Hossfeld, 2010)) conduira à l'abandon de cette discipline au profit du développement indépendant de l'embryologie expérimentale (qui aborde des aspects mécanistiques) et de la théorie synthétique de l'évolution (portée par des généticiens des populations essentiellement). En d'autres termes, il y eut une séparation conceptuelle entre embryologie et génétique d'une part et entre embryologie et évolution d'autre part. Il faut finalement attendre la fin des années 70, pour que des généticiens s'intéressent à des gènes impliqués dans le développement (Lewis, 1978; McGinnis, Levine, Hafen, Kuroiwa, & Gehring, 1984; Scott & Weiner, 1984; Weiner, Scott, & Kaufman, 1984). Pour la première fois, on relie mutation et changement morpho-anatomique majeur (modification de la métamérie et de l'identité des métamères) : voilà qui répond aux « frustrations » de JS Gould qui reprochait, dès le milieu des années 70, à la vision gradualiste et purement adaptationniste de la théorie néodarwinienne d'échouer à expliquer l'apparition au cours de l'évolution de changements morpho-anatomiques majeurs (Lecointre, 2009).

Dans le « bloc de l'ouest » il est habituellement considéré que c'est finalement la découverte de la conservation des gènes à homéobox entre hexapodes et vertébrés (figure 13) qui fût l'évènement fondateur d'un nouveau domaine : l'Evo-Devo ou Evolutionary developmental Biology, d'après le nom proposé par Hall (1992) (Brian K. Hall, 2012; Olsson et al., 2010; L. Pick, 2016).

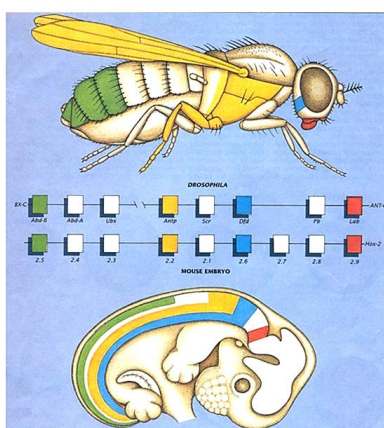


Figure 13: Principe de colinéarité des gènes du complexe Hox: conservation des gènes, de leur organisation chromosomique et leur patron d'expression de long de l'axe antéro-postérieur entre drosophile (arthropode) et souris (mammifère)(De Robertis, Oliver, & Wright, 1990)

Néanmoins, bien que moins retranscrit dans les livres, le lien entre développement et évolution, est resté beaucoup plus présent chez les biologistes russes et allemands dans la lignée de von Baer, Kowaleski et Mescnikoff (Levit, 2007; Olsson et al., 2010). (Figure 14).

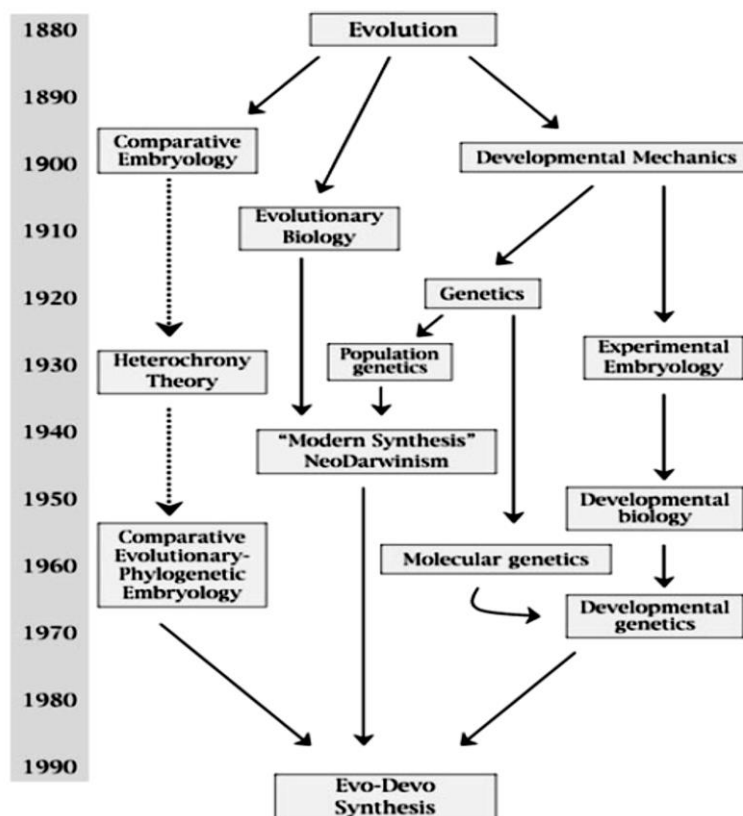


Figure 14 : Schéma illustrant sur la partie droite le développement tardif de liens entre les études en biologie évolutive, génétique et biologie du développement en Europe de l'ouest et aux USA , alors qu'en Allemagne et URSS le lien entre évolution et embryologie hérité de la fin du XIXème ont persisté (la partie gauche du schéma) (Olsson et al., 2010)

On peut considérer que l'évo-dévo devient officiellement une discipline à part entière, reconnue et en vogue de la biologie en 1999 puisqu'une division lui est consacrée dans la société de biologie intégrative et comparative (Goodman & Coughlin, 2000).

1-2- principe, objectif et démarche

Les concepts clés dans cette discipline sont tout naturellement hérités directement des disciplines fondatrices : biologie évolutive, embryologie/biologie du développement, génétique. En d'autres termes, l'évo-dévo est intrinsèquement pluridisciplinaire (figure 15), même si récemment Diogo soulignait sa déception de la dominance des analyses focalisées sur les aspects moléculaires plus que sur l'évolution des morphologies (Diogo, 2016) : Il est vrai que l'approche génétique et mécanistique héritée de la génétique du développement est prédominante, les cas où l'on peut directement relier le changement de fonction ou de

patron d'expression d'un gène à une transition morphologique restent rares (Kramer, 2019; Prud'homme et al., 2011; Saxena, Towers, & Cooper, 2017).

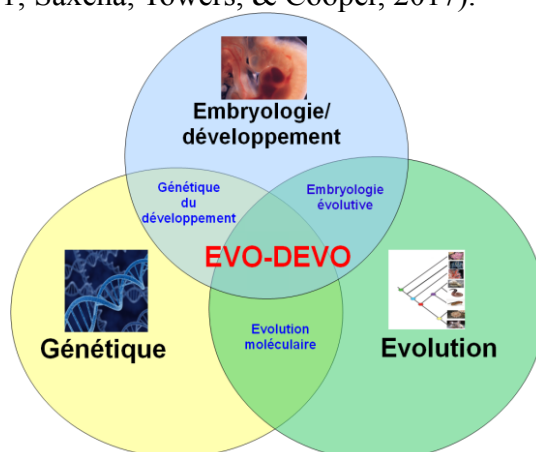


Figure 15 : Schéma illustrant la rencontre des disciplines fondatrices à l'origine de l'Evo-Devo (figure tirée d'une diapositive de mes cours de Master 2)

Par conséquent, les outils mis en œuvre sont également variés : bioinformatique, génomique, transcriptomique et phylogénie pour estimer la conservation, l'orthologie et donc étudier l'évolution des gènes du développement et de leurs séquences régulatrices ; biologie cellulaire et embryologie expérimentale, biotechnologies, analyses biochimiques pour disséquer et comparer le rôle des gènes et donc étudier leur évolution fonctionnelle. Probablement encore plus que dans n'importe quelle autre discipline biologique cela rend les collaborations incontournables³⁸.

Selon Brian Hall (B. K. Hall, 2000; Brian K. Hall, 2012), les 5 objectifs généraux de cette discipline sont de déterminer:

1. l'origine et l'évolution du développement embryonnaire
2. comment les modifications du développement et des processus développementaux conduisent à la production de nouvelles caractéristiques.
3. le rôle de la plasticité adaptative du développement dans l'évolution de la vie
4. comment l'écologie (environnement) agit sur le développement pour moduler les changements évolutifs
5. les bases développementales de l'homologie et de l'homoplasie.

Dans la suite de ce chapitre, j'aborderai essentiellement les points 1 et 2 et en moindre mesure le point 5 qui sont ceux que j'aborde plus précisément au quotidien dans mes activités de recherche. Le point 4 fera l'objet du chapitre suivant.

2- A quoi ressemblait l'ancêtre commun des Bilatériens ?

A l'époque où l'arbre des métazoaires était le reflet de la vision de complexification croissante des plans d'organisation (avant (Aguinaldo et al., 1997)), le portrait de l'ancêtre commun des animaux triploblastiques (ou bilatériens sur la figure 16) était assez aisé à imaginer : pas de coelome, pas de métamérie, pas de membres locomoteurs.

Les relations phylogénétiques basées sur les données moléculaires (analyses de l'ARN18S) ont entraîné dix ans de débats entre défenseurs de l'hypothèse traditionnelle coelomate

³⁸ Notre équipe a développé et entretient des collaborations avec 8 laboratoires français et 8 laboratoires étrangers. 12 publications sur mes 20 ont été réalisées en collaboration (voir annexe 2 p77-78)

versus acoelomate (figure 17A) et défenseurs de l'hypothèse ecdysozoaires/lophotrochozoaires (figure 17B). Cette seconde vision, consensuellement adoptée depuis (et basée sur de nombreux autres marqueurs génétiques), rend ce portrait bien plus flou : l'origine et l'évolution de la coelomie et de la métamérie chez les bilatériens font encore l'objet de débats (Balavoine, 2014; Onai, 2018; Struck et al., 2014). On peut néanmoins s'accorder dans cette topologie, contrairement à la précédente, sur la présence ancestrale d'un tube digestif, d'une céphalisation marquée, de membres locomoteurs³⁹ et (comme dans la précédente hypothèse) du mésoderme. La question qui se pose alors est : ces caractéristiques présentes ancestralement sont-elles des synapomorphies de bilatériens ou sont-elles apparues avant l'émergence de cette lignée ? C'est dans l'optique de résoudre cette question que la nécessité de développer, étudier et comparer un plus grand nombre de bilatériens (au delà des « big 5 »)(Jenner & Wills, 2007)) et d'étendre ces études aux non-bilatériens (Lanna, 2015; Revilla-I-Domingo & Simakov, 2018; Technau & Steele, 2011) est apparue.

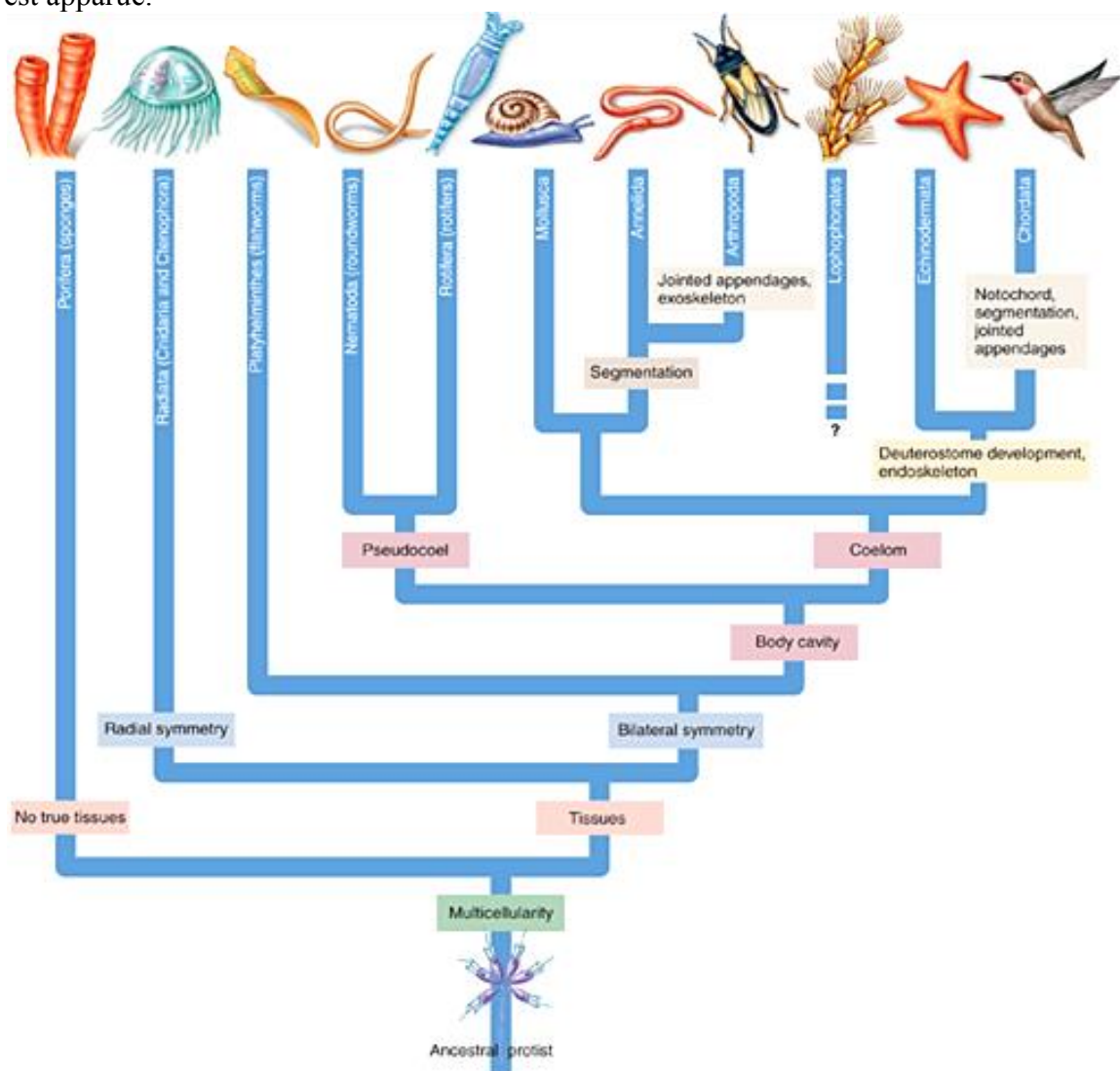


Figure 16 : Vision gradualiste de l'évolution animale jusqu'à la fin des années 90 (<http://www.bio.utexas.edu>)

³⁹ Néanmoins si la position des Xenacoelomorpha à la base des bilatériens, comme groupe frère des Nephrozoa est définitivement adoptée (Hejnal & Pang, 2016), les scénarios envisageables restent plus nombreux.

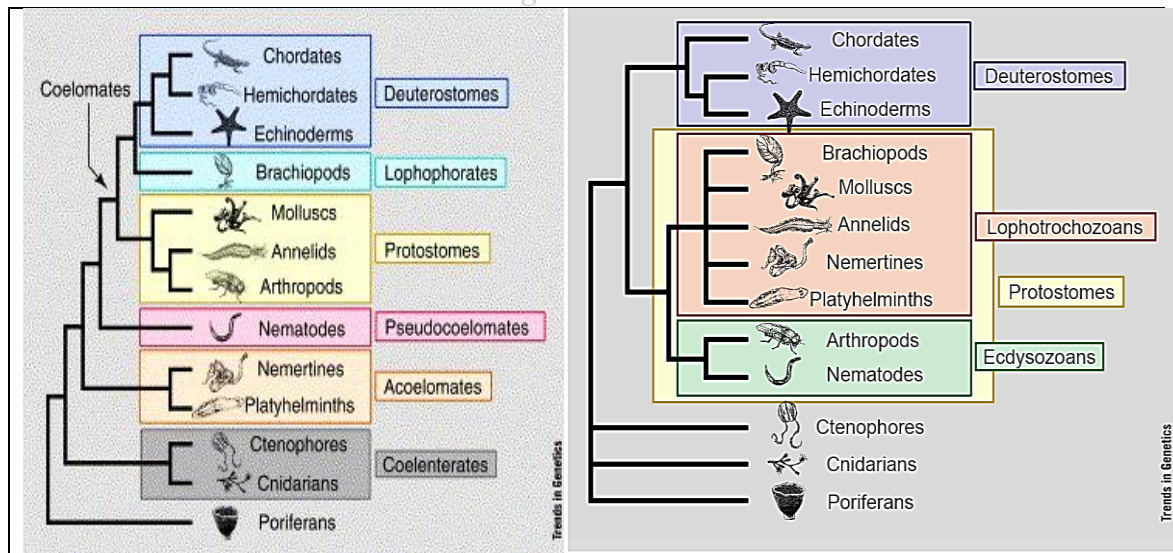


Figure 17 : A- Ancienne vision des relations entre taxons animaux, B- relations issues des analyses phylogénétiques basées sur l'ARN 18S (Adoutte, Balavoine, Lartillot, & de Rosa, 1999)

3- Apport des Cnidaires dans la quête de l'origine des caractéristiques des bilatériens

Les Cnidaires, en tant que groupe frère, aujourd'hui non contesté, des bilatériens représentent un groupe de choix pour s'interroger sur l'émergence de ces caractéristiques considérées le plus souvent comme des synapomorphies définissant les Bilatériens : symétrie bilatérale, mésoderme, système nerveux central⁴⁰, céphalisation, tube digestif (Lecointre & Le Guyader, 2006b). Les trois modèles cnidaires les plus développés en evo-devo actuellement sont deux hydrozoaires : l'hydre d'eau douce (genre *Hydra*, différentes espèces), et l'espèce marine au cycle plus « typique », alternant méduse et polype *Clytia hemisphaerica*, et, parmi les anthozoaires, l'anémone d'eau saumâtre *Nematostella vectensis*. De moins nombreuses études portent sur d'autres genres comme *Acropora*, *Eleutheria* par exemple, appartenant aux mêmes taxons (figure 18).

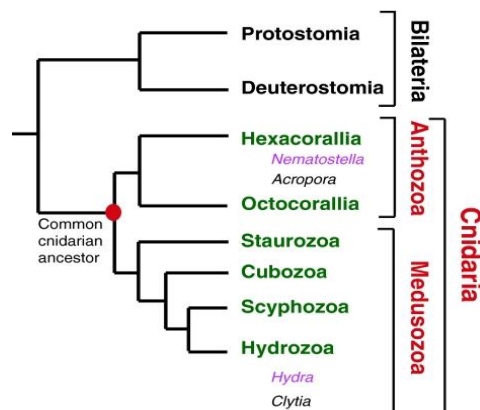


Figure 18 : position phylogénétique des principaux modèles cnidaires actuellement étudiés (Technau & Steele, 2011)

⁴⁰ Pour ce qui du système nerveux central (SNC) néanmoins, une étude très récente semble contredire l'ancestralité de ce caractère puisqu'il semblerait que les mécanismes de patterning du SNC soient apparus indépendamment chez les bilatériens. (Martin-Durán et al., 2018)

De nombreuses études en évo-dévo sur ce phylum se sont focalisées sur la compréhension de l'acquisition par les bilatériens de caractéristiques absentes chez les cnidaires : mésoderme, système nerveux central et bilatéralité.

Les Cnidaires sont habituellement considérés comme ayant deux feuilletts embryonnaires : l'ectoderme et l'endoderme (ou gastroderme) l'endoderme des cnidaires étant habituellement considéré homologue à l'endomesoderme des bilatériens. Pourtant différents auteurs proposent des hypothèses alternatives : certains suggèrent que le mésoderme, feuillet considéré typique des Bilatériens, pourrait être présent chez certains cnidaires, ce qui suggérerait une origine plus ancienne. Ces propositions s'appuient d'une part sur le fait que certains Cnidaires possèdent des muscles striés qui se développent dans la mésoglée (Simmons & Satterlie, 2018), d'autre part que des facteurs de transcription typiques du mésoderme bilatérien sont exprimés dans l'endoderme des cnidaires (Steinmetz, Aman, Kraus, & Technau, 2017). Ces résultats remettent en cause non seulement l'absence de mésoderme chez les cnidaires mais aussi l'homologie des feuilletts entre cnidaires et bilatériens dans la seconde étude. Cette vision n'est néanmoins pas consensuelle (Wijesena, Simmons, & Martindale, 2017). Malgré ces visions contradictoires sur la nature et l'homologie des feuilletts, il semble que le gène *Brachyury* joue un rôle ancestral (au moins chez l'AC des cnidaires et bilatériens) dans la mise en place de la démarcation entre les feuilletts au cours de la gastrulation (Yasuoka, Shinzato, & Satoh, 2016).

Pour ce qui est de l'homologie des axes de polarité, il a toujours semblé tentant d'assimiler l'axe oral-aboral des cnidaires à l'axe antéro-postérieur des Bilatériens⁴¹. Néanmoins si les gènes *Hox* ont bien été décrits chez les Cnidaires, ils ne semblent pas être les seuls impliqués dans l'établissement de cet axe comme chez les bilatériens, puisqu'une interaction étroite entre les gènes *Hox* et la voie de signalisation *wnt* semble être un élément déterminant dans son établissement (DuBuc, Stephenson, Rock, & Martindale, 2018). Pour ce qui est de la présence d'un second axe proposée à la suite de la découverte de l'asymétrie de l'expression de certains gènes (*BMP*, *Chordin*) chez *Acropora*, elle n'a pas été retrouvée (pour l'instant) chez d'autres Cnidaires pour permettre une généralisation.

Enfin en ce qui concerne le système nerveux, il est considéré dans les ouvrages de zoologie que les cnidaires ont un système nerveux diffus (Brusca & Brusca, 2003; Lecointre & Le Guyader, 2006b), néanmoins chez les scyphozoaires il a été montré que les rhopalies représentent des centralisations du système nerveux permettant l'intégration. Ce constat a conduit certains auteurs à suggérer que la centralisation du système nerveux aurait précédé l'émergence des bilatériens, mais, depuis, c'est plutôt l'hypothèse d'une convergence qui semble retenue (Kelava, Rentzsch, & Technau, 2015).

Bref, si la génomique comparée a permis d'avancer sur l'établissement d'une liste de gènes ayant précédé l'origine des bilatériens, les données fonctionnelles restent encore malheureusement incomplètes chez les Cnidaires pour établir si certaines caractéristiques morpho-anatomiques similaires chez Cnidaires et Bilatériens constituent réellement des homologies.

⁴¹ Certains collègues abusent d'ailleurs du terme « tête » pour désigner le pôle oral des cnidaires.

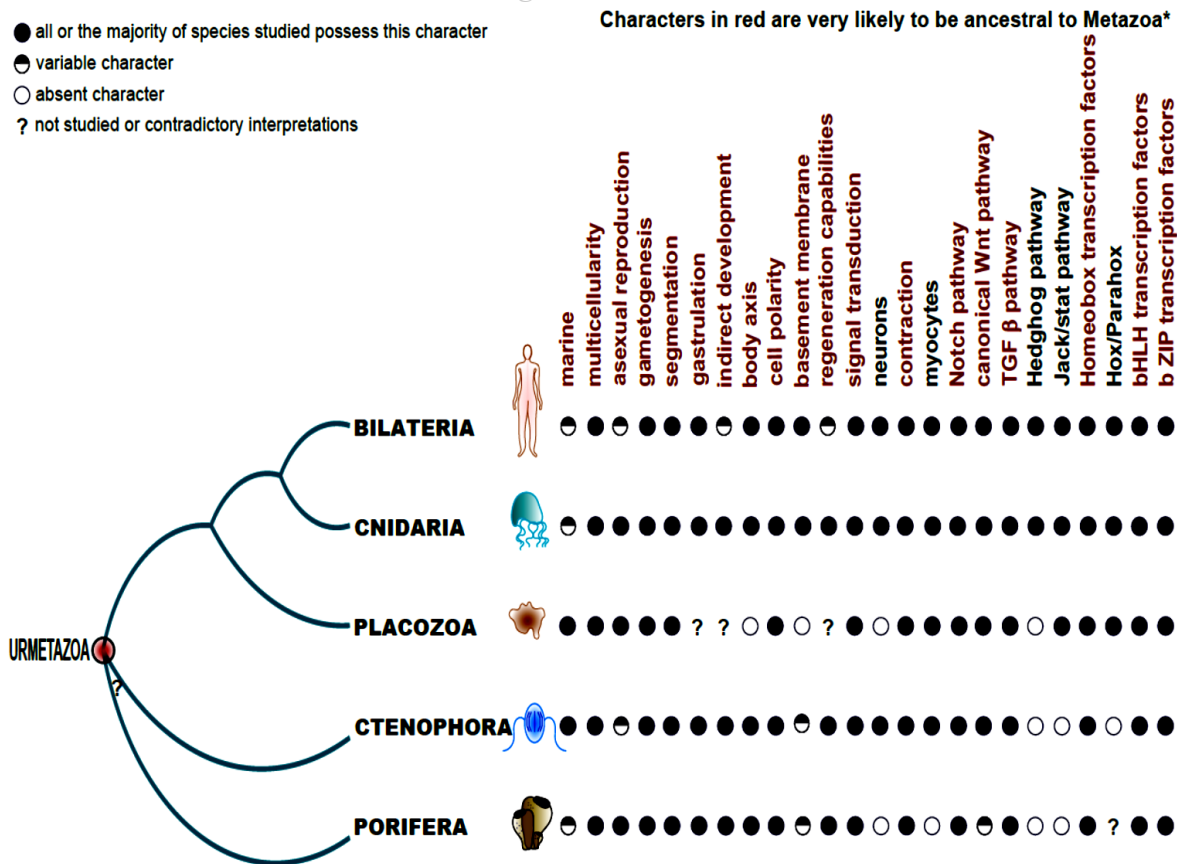
4- Portrait du dernier ancêtre commun des Métazoaires

4-1- Lien avec l'instabilité des branches

Malgré la diversité morpho-anatomique observée entre éponges, coraux, mouches et hommes, tous descendent d'un seul et même ancêtre commun (voir chapitre précédent). Depuis plus d'un siècle les zoologistes s'interrogent sur les caractéristiques de celui-ci, souvent nommé Urmetazoa (W. E. G. Müller et al., 2004; Richter, Fozouni, Eisen, & King, 2018). Afin de retracer les caractéristiques du dernier ancêtre commun des métazoaires, il convient d'être en mesure de retracer l'histoire des caractères sur un arbre phylogénétique fiable. Or, comme indiqué dans le chapitre précédent, les relations phylogénétiques entre les taxons non-bilatériens, et, plus particulièrement, la nature (porifères ou cténophores) du groupe frère du reste des animaux actuels, restent problématiques. Pourtant, en fonction des relations, les scénarios évolutifs et donc les caractéristiques moléculaires, cellulaires et morpho-anatomiques du dernier ancêtre commun des métazoaires sont différents (King & Rokas, 2017). La figure suivante résume quelques caractéristiques qu'on peut raisonnablement supposer présentes chez l'ancêtre commun des métazoaires, en considérant que la position des Placozoaires et cnidaires est relativement stable (voir chapitre précédent) et en précisant les caractères dont l'origine et l'évolution dépendent de la position relative des Porifères et des Cténophores (figure 19). Il est, par exemple, clair que l'ancêtre commun des animaux était pluricellulaire, avec une organisation épithéliale, marin, avec un développement indirect. Il possédait déjà différents outils moléculaires très conservés à l'échelle des animaux (voies de signalisation et diversité de facteurs de transcription) comme nous l'ont révélé les analyses comparées des génomes disponibles (voir section suivante). Par contre certains traits importants restent à déterminer comme la présence ou non d'organes, muscles et neurones, types de jonctions cellulaires ou encore le mode de reproduction (hermaphroditisme ou gonochorisme) (King & Rokas, 2017; Renard Emmanuelle, Le Bivic André, & Borchiellini Carole, *accepté en révision*; Sasson & Ryan, 2017).

4-2- Inventaires génétiques : de grandes surprises

Comme indiqué précédemment (chapitre I), il reste encore beaucoup d'effort de séquençage à fournir sur les phylums non bilatériens pour tenir compte de leur diversité (Eitel et al., 2013; Renard et al., 2018; Whelan et al., 2017): environ 12 génomes et transcriptomes pour les Cténophores (sur la centaine d'espèces décrites) et environ 30 pour les éponges (sur les près de 9000 espèces décrites, avec une représentation très inégale des quatre classes (Renard et al., 2018)). Les transcriptomes et génomes disponibles, s'accumulent petit à petit depuis seulement dix ans. Les génomes du cnidaire *Nemastostella vectensis*, du placozoaire *Trichoplax adhaerens*, du cténophore *Mnemiopsis leydii* et de l'éponge *Amphimedon queenslandica* (Magie, Pang, & Martindale, 2005; Pang et al., 2010; Srivastava et al., 2008, 2010) ont été des génomes pionniers qui ont apporté beaucoup à notre connaissance des animaux non bilatériens. Bien que les données transcriptomiques et génomiques restent encore peu nombreuses ou insuffisamment analysées, elles ont bouleversé notre vision simpliste : non, le dernier ancêtre commun des métazoaires actuels n'avait pas un génome petit et simple!



* whatever the relative relationships between Porifera, Ctenophora and the other metazoan phyla
 Figure 19 : Relations phylogénétiques les plus consensuelles actuellement entre taxons non-bilatériens et présence (cercles noirs)/ variabilité (cercles moitié blanc et noir) /absence (cercles blancs) de quelques caractères cellulaires, moléculaires ou morphologiques dans ces taxons (Schenkelaars Q. et al., accepté)

- 1) **La première surprise est d'ordre quantitatif.** En dehors des placozoaires, les autres non-bilatériens (cnidaires, cténophores et porifères) n'ont pas des génomes beaucoup plus petits et ne contiennent *a priori* pas beaucoup moins de gènes que la plupart des bilatériens non-vertébrés (les vertébrés ayant des génomes beaucoup plus grands puisqu'ils ont ancestralement connu deux duplications de génomes (Dehal & Boore, 2005). Ceci est une bonne illustration des concepts de C- paradox (Elliott & Gregory, 2015) et G-paradox (Hahn & Wray, 2002) qui proposaient effectivement la disjonction entre complexité morpho-anatomique, taille des génomes et nombre de gènes (figure 20).
- 2) **La seconde surprise est qualitative :** des contenus génétiques plus diversifiés qu'attendu. Les plus grandes surprises sont sans doute venues des organismes les plus « simples » d'un point de vue morphologique: éponges et placozoaires. Différents gènes ont été trouvés alors qu'ils étaient inattendus au regard des caractéristiques des fonctions connues de ces gènes chez les bilatériens. J'en donne quelques exemples ci-après.

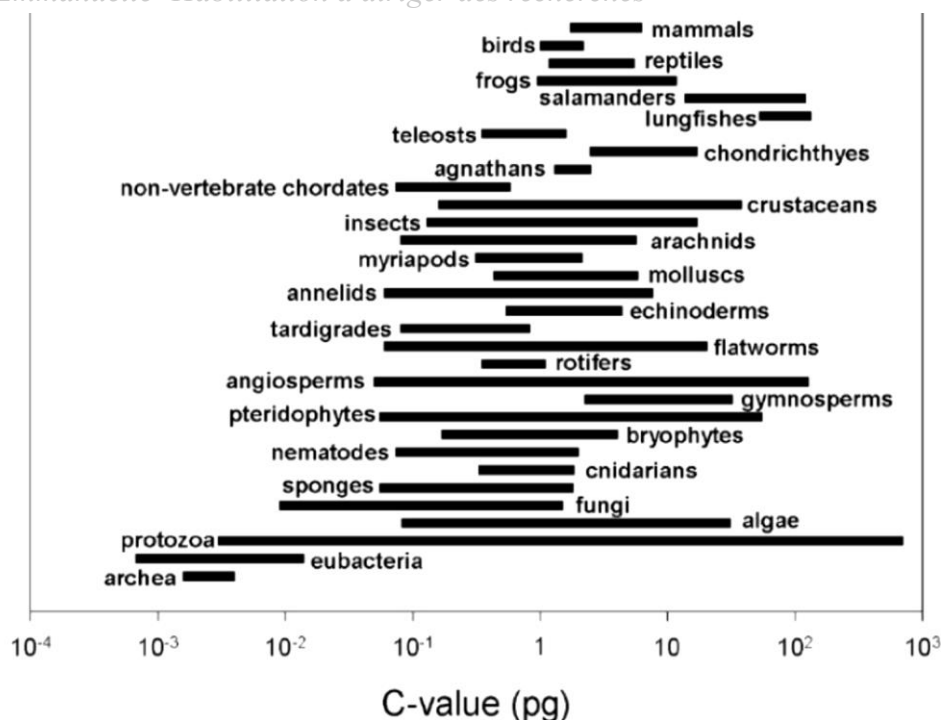


Figure 20 : ordre de grandeur de tailles de génomes de bactéries, archées et différents taxons d'eucaryotes, exprimées en valeur C (d'après(Gregory et al., 2007))

Les placozoaires sont de petits animaux asymétriques dotés de peu de types cellulaires (4 classiquement décrits), sans cavité digestive permanente, sans système nerveux, sans lame basale. A ce jour, seules deux espèces ont été décrites formellement et séquencées. La grande surprise de leurs mini-génomes, entre 30 et 40 Mb (plus petits génomes animaux décrits à ce jour) a été d'y trouver des gènes de la famille ParaHox (proche des GSX) ainsi que d'autres gènes habituellement impliqués chez les cnidaires et bilatériens dans la mise en place du système nerveux (Eitel et al., 2018; Srivastava et al., 2008).

En ce qui concerne les éponges, ce sont des animaux sessiles filtreurs sans organes, ni muscles, ni système nerveux, ni appareil digestif (pour une description plus générale et vulgarisée voir (Renard et al., 2013) et, en français (Renard & Borchiellini, 2018)). Pourtant là encore, des gènes impliqués dans le patterning ou le fonctionnement du système nerveux sont présents (Alié & Manuel, 2010, p.; S. P. Leys, 2015; Mah & Leys, 2017; Renard et al., 2009; Riesgo, Farrar, Windsor, Giribet, & Leys, 2014). De plus, une grande variété de facteurs de transcription (Fortunato, Adamski, & Adamska, 2015; Fortunato et al., 2014; Fortunato, Vervoort, Adamski, & Adamska, 2016) et les membres clés de trois principales voies de signalisations impliquées dans le développement sont retrouvées ((Adamska, Degnan, Green, & Zwafink, 2011; Adamska et al., 2007; Borisenko, Adamski, Ereskovsky, & Adamska, 2016; A. Ereskovsky, Renard, & Borchiellini, 2013; Gazave et al., 2009a; Renard et al., 2018; Riesgo et al., 2014)). Ici aussi, donc, le nombre important (Fernandez-Valverde, Calcino, & Degnan, 2015a; Fernandez-Valverde & Degnan, 2016) et la diversité de gènes décrits (Belahbib et al., 2018; A. Ereskovsky et al., 2013; Gazave et al., 2009a; Renard et al., 2018; Riesgo et al., 2014; Srivastava et al., 2010) reste étonnante et difficile à expliquer à ce jour au vu de la relative simplicité morpho-anatomique. Quelques uns de ces aspects seront plus développés dans le paragraphe suivant.

Ce que nous enseignent ces données accumulées depuis une petite dizaine d'années sur les non-bilatériens est donc que le dernier ancêtre commun avait un génome bien plus grand que ses plus proches parents unicellulaires, les choanoflagellés et les filistarea, ce qui suggère des événements de duplications massives à l'origine de la lignée des métazoaires. D'autre part, la recherche de domaines protéiques chez les Choanoflagellata et Filistarea montre que beaucoup de protéines de métazoaires ont dû se former par des événements de réarrangement de domaines (domain shuffling) à partir de domaines préexistants mais isolés chez les lignées unicellulaires ((Grau-Bové et al., 2017), pour les gènes « épithéliaux » voir (Renard et al., chapitre accepté)). Duplications et réarrangements chromosomiques ont donc sans doute été des événements fondateurs clés de la lignée des métazoaires.

4-3 : Focus sur les éponges

4-3-1 : De la nécessité de comparer les génomes des 4 classes d'éponges

La recherche de gènes conservés chez les éponges a commencé dans les années 80 par des approches d'amplification par PCR (polymerase chain reaction) avec utilisation d'amorces dégénérées. Les résultats, difficiles à obtenir par cette approche⁴², étaient déjà surprenants : par exemple, présence de gènes de la voie Wnt chez une démosponge (Adell, Grebenjuk, Wiens, & Müller, 2003; Adell, Thakur, & Müller, 2007) et de différents facteurs de transcription chez les calcaires, les homoscléromorphes et les démosponges (Biesalski et al., 1992; Gazave et al., 2008; Kruse et al., 1994; M. Manuel & Le Parco, 2000; Michael Manuel, Le Parco, & Borchiellini, 2004). Ces résultats ont été confirmés et complétés ultérieurement par l'acquisition des premières banques EST⁴³ (Adamska et al., 2007; Lapébie et al., 2009; Scott A. Nichols, Dirks, Pearse, & King, 2006) et du premier génome de démosponge *Amphimedon queenslandica*⁴⁴ (Srivastava et al., 2010).

L'accumulation plus récente depuis environ six ans d'autres génomes (drafts) d'éponges des différentes classes (Belahbib et al., 2018; Fortunato et al., 2014; Francis et al., 2017; Scott Anthony Nichols, Roberts, Richter, Fairclough, & King, 2012) ainsi que nombreux transcriptomes (A. V. Ereskovsky, Richter, Lavrov, Schippers, & Nichols, 2017; Fernandez-Valverde, Calcino, & Degnan, 2015b; Riesgo et al., 2014; Schenkelaars et al., 2016, 2015) (pour revue voir (Renard et al., 2018) et la figure 21) permettent aujourd'hui des analyses comparatives plus poussées entre classes et donc d'émettre des scénarios évolutifs plus complets sur l'évolution de familles de gènes ou de réseaux d'interaction. Ces analyses comparatives mettent en lumière des contenus génétiques très contrastés entre les différentes classes d'éponges, ce qui n'est pas si étonnant au vu de leurs caractéristiques différentes (table 2) ainsi que de leur très ancienne divergence (Dohrmann & Wörheide, 2017).

Notre équipe a fait le choix de se focaliser sur une espèce de la classe Homoscleromorpha depuis 2005 : *Oscarella lobularis* (A. V. Ereskovsky et al., 2009). Ce choix était

⁴² Je m'y suis confrontée de 2003 à 2007, en l'absence de transcriptomes disponibles dans l'équipe

⁴³ Expressed sequence tags

⁴⁴ Précédemment nommée *Reniera* sp.

initialement lié d'une part à la -quelques temps- supposée position des homoscléromorphes comme groupe frère des autres animaux non spongiaires (Borchiellini 2004, Sperling 2007), et d'autre part à leurs tissus répondant- contrairement aux trois autres classes d'éponges- à tous les critères habituels de définition d'épithélium (Tyler 2013) : lame basale contenant du collagène de type IV, jonctions cellulaires de type jonction adhérente, et polarité apico-basale cellulaire. (Boute et al., 1996; A. Ereskovsky et al., 2013; A. V. Ereskovsky et al., 2009)

Nos analyses transcriptomiques et génomiques récentes mettent en évidence clairement qu'à la fois au niveau du contenu génétique et de la divergence des séquences les homoscléromorphes sont plus similaires aux autres animaux qu'aux autres classes d'éponges, ce qui confirme *a posteriori* le choix intéressant de cette classe pour des analyses comparées avec les autres métazoaires (Belahbib et al., 2018; Gazave, Guillou, & Balavoine, 2014; Renard et al., 2018; Schenkelaars et al., 2016)⁴⁵.

⁴⁵ Ainsi que différentes analyses en cours.

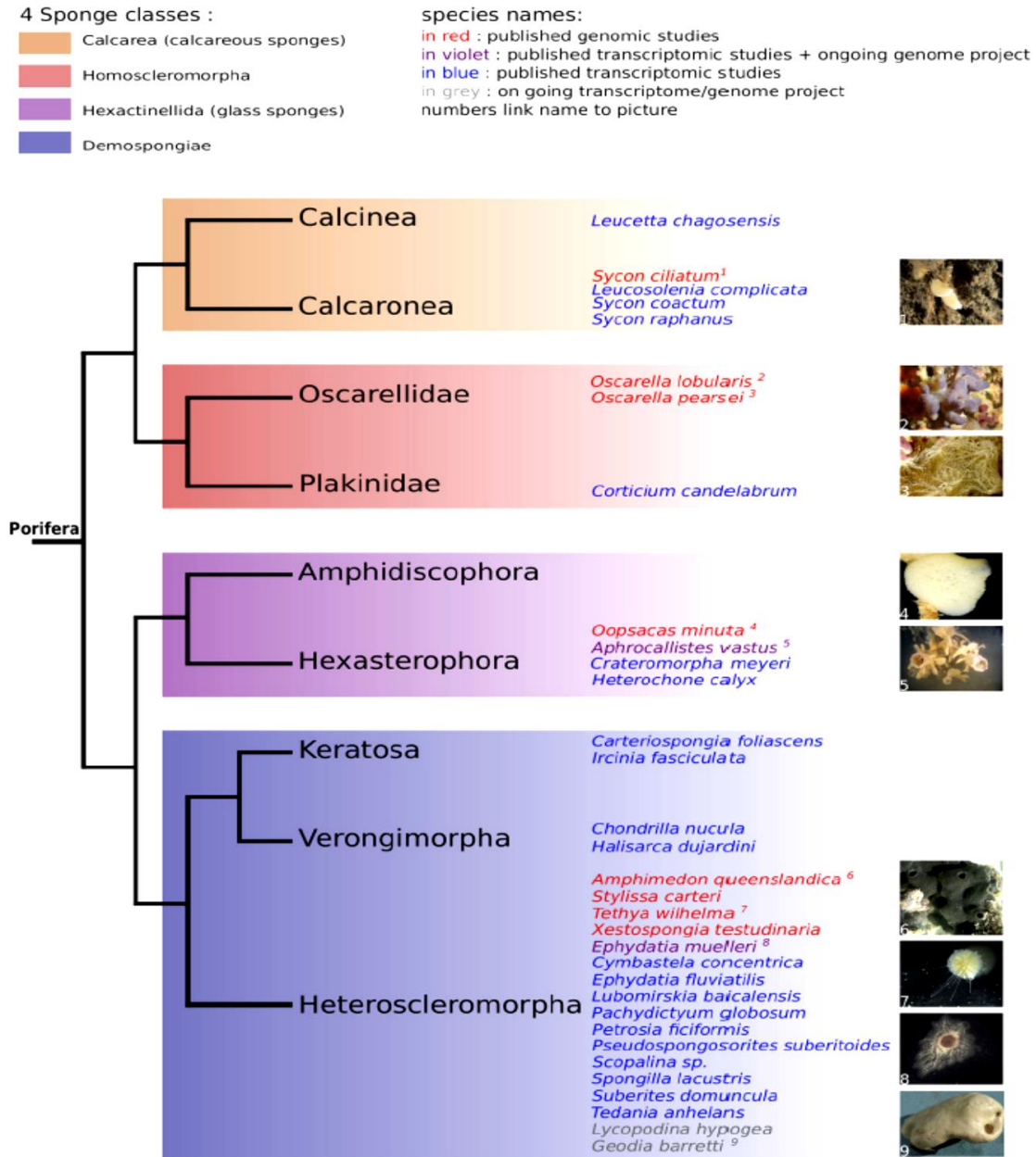


Figure 21 : Répartition au sein des lignées d'éponges des transcriptomes (en bleu) et génomes (en rouge) disponibles : on observe un biais en faveur des démosponges. (Renard et al., 2018)

➔ Les éponges ont tous les gènes pour établir une voie Notch fonctionnelle...y compris une voie canonique chez les homoscléromorphes⁴⁶

La recherche exhaustive, réalisée par E. Gazave, de tous les membres de la voie de signalisation Notch chez la démosponge *Amphimedon queenslandica* et à l'échelle des eucaryotes a permis d'établir que la voie de signalisation Notch est une innovation des métazoaires (figure 22).

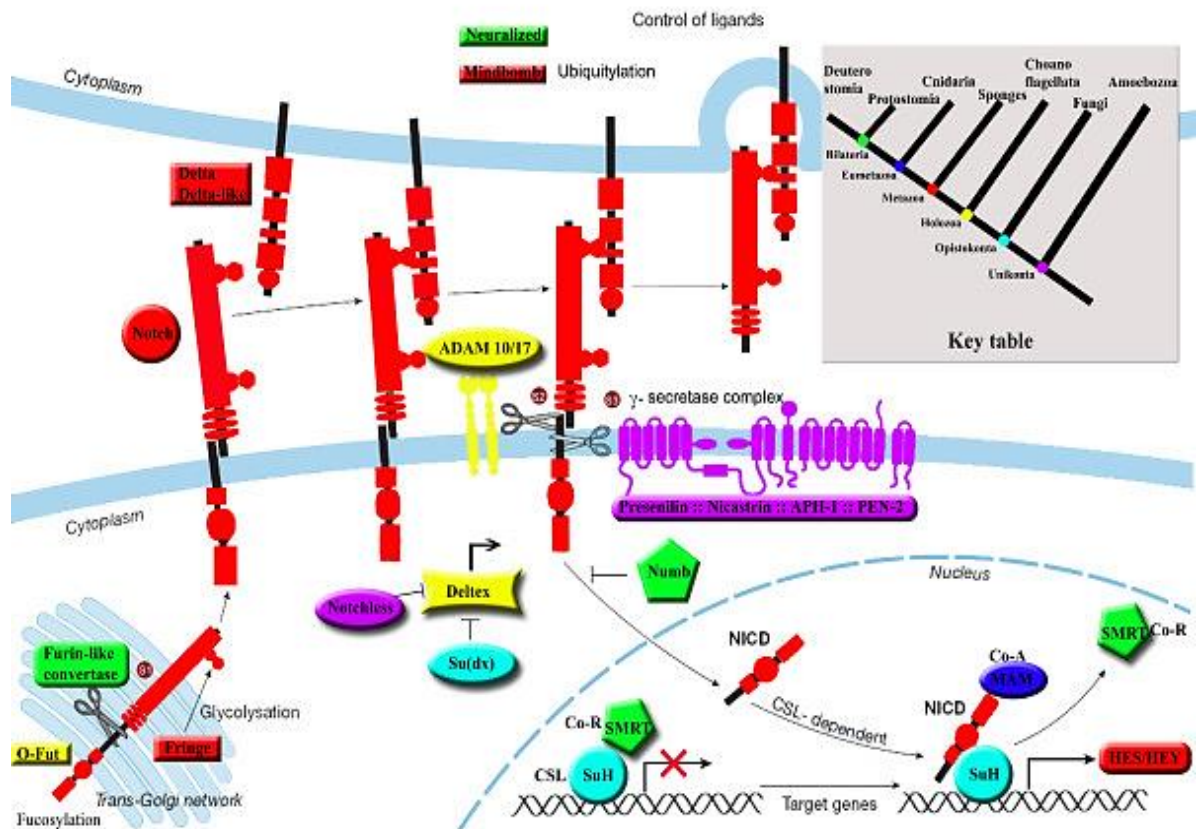


Figure 22 : proposition de scénario évolutif pour l'origine de la voie Notch (Gazave et al., 2009a)

Différents membres (ex : les ligands delta, serrate et jagged) semblent être le résultat d'évènements de réarrangement de domaines, alors que d'autres protéines préexistantes semblent avoir été cooptées pour former des complexes (tel que le complexe clé gamma-sécrétase nécessaire à l'activation de la voie). Au contraire certains domaines clés (ex : NOD et DSL) semblent être des innovations *de novo* chez l'ancêtre commun des métazoaires (Gazave et al., 2009b; Gazave & Renard, 2010).

Eve a cherché en parallèle ces mêmes gènes chez l'homoscléromorphe *Oscarella lobularis*, mais une partie des séquences sont restées partielles du fait de la longueur importante de certains gènes (Notch notamment) non assemblables dans leur intégralité dans notre transcriptome⁴⁷. Néanmoins l'un des résultats importants obtenu par Eve

⁴⁶ La thèse d'Eve Gazave, le stage M1 de Fabian Roger, le sujet de M2 de Laura Fierro-Constain ainsi qu'un stage de BTS et 2 stages de L3 que j'ai co-encadrés ont permis d'avancer sur l'étude de la voie Notch chez *Oscarella lobularis*.

⁴⁷ Séquençage 454 acquis en 2009

Gazave et Fabian Roger en collaboration avec Michel Vervoort a été la mise en évidence dans cette lignée d'éponges seulement de la présence de facteurs de transcription HES (Gazave et al., 2014)⁴⁸, cible de la voie canonique Notch (Le Gall, De Mattei, & Giniger, 2008). Ceci suggère donc que ce facteur de transcription aurait été perdu secondairement chez les autres classes d'éponges. Il reste donc à établir si la voie Notch est effectivement fonctionnelle et si Hes est une cible celle-ci chez ces organismes.

➔ **Les éponges ont tous les gènes pour établir une voie wnt canonique probablement impliquée dans le contrôle de la morphogenèse épithéliale...sauf les hexactinellides.**

Des éléments impliqués dans la voie Wnt canonique ont été mis en évidence tôt chez les démosponges (Adell et al., 2003) et la voie wnt a été largement étudiée dans les différentes classes d'éponges (Adamska et al., 2007; Adell et al., 2007; Borisenko et al., 2016; Lapébie et al., 2009; Leininger et al., 2014a; Scott A. Nichols et al., 2006; Schenkelaars et al., 2015, 2017; Windsor Reid et al., 2018) et notre équipe⁴⁹ a participé à sa caractérisation chez les homoscléromorphes et le hexactinellides.

Il apparaît là encore que la voie Wnt est une innovation des métazoaires et que trois des classes d'éponges possèdent les gènes nécessaires à l'établissement d'une voie wnt fonctionnelle (Schenkelaars et al., 2017; Windsor Reid et al., 2018). Les quelques patrons d'expression analysés ((Adamska et al., 2010; Lapébie et al., 2009; Leininger et al., 2014a)) et les quelques études fonctionnelles, activations *via* des drogues ou inhibitions RNAi (Lapébie et al., 2009; Windsor Reid et al., 2018), suggèrent que la voie wnt est impliquée dans la morphogenèse épithéliale (figure 23, (Lapébie et al., 2009) et dans la mise en place du système aquifère (Windsor & Leys, 2010; Windsor Reid et al., 2018).

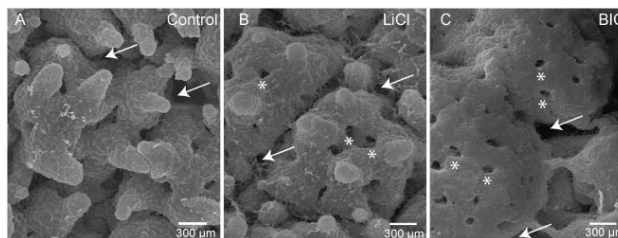


Figure 23 : l'activation de la voie Wnt par LiCl ou Bio conduisent à la formation d'ostia (orifices inhalants) surnuméraires (lapébie et al., 2009)

Seules les hexactinellides, bien qu'étant multicellulaires et ayant un axe de polarité bien marqué ainsi qu'un système aquifère fonctionnel, n'ont pas de gène wnt ((Schenkelaars et al., 2017), figure 24). Le fait que ces éponges soient syncytiales et que les seuls autres animaux dépourvus de wnt, les myxozoaires (Chang et al., 2015), le soient aussi, semble confirmer que la voie wnt a un rôle primordial dans l'établissement des épithéliums.

On peut donc envisager que la perturbation de l'établissement d'un système aquifère, constitué de 2 épithéliums (choanoderme, endopinacoderme), pourrait être interprétée comme la conséquence la plus visible d'un point de vue phénotypique de la perturbation de la mise en place et l'organisation d'un épithélium. Compte tenu des outils mis au

⁴⁸ Et présentation d'un poster Roger F. et al., 2011

⁴⁹ Via des thèses de Pascal Lapébie et de Quentin Schenkelaars (j'ai co-encadré la seconde)

point récemment dans l'équipe pour étudier les épithéliums (voir après), nous pourrions refaire des études d'activation/inhibition de la voie Wnt focalisées sur l'observation des épithéliums des bourgeons d'*Oscarella lobularis*.

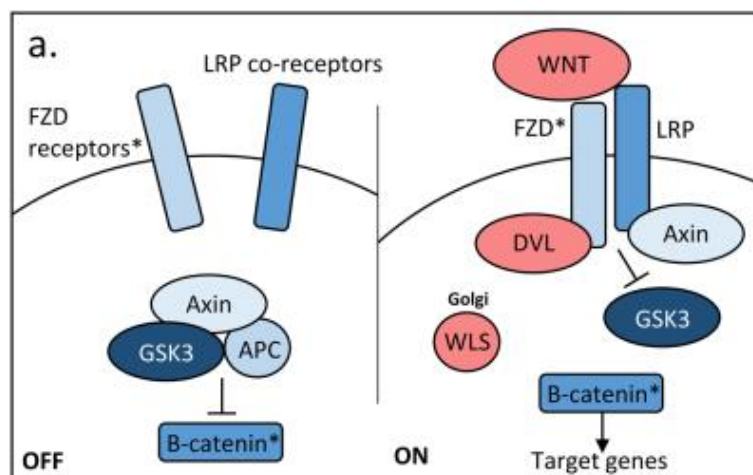


Figure 24 : en bleu, gènes de la voie wnt canonique retrouvés chez toutes les éponges, en rouge gènes de la voie wnt canonique retrouvés chez toutes les éponges SAUF les hexactinellides (Schenkelaars et al., 2017)

→ Le double rôle des ribonucléoprotéines piwi, vasa, nanos, Pl10 (...) dans la gamétogenèse et la multipotence est ancestral

Les gènes piwi, vasa, nanos ont été décrits initialement comme des gènes impliqués dans la gamétogenèse via la formation de complexes ribonucléiques dans la région périnucléaire des cellules de la lignée germinale (figure 25) (plasme germinatif ou nuage)(Eddy, 1975). Pourtant la mise en évidence plus récente de l'expression de ces gènes dans d'autres types cellulaires de la lignée somatique a conduit à renommer cet ensemble de gènes le Germline Multipotency Program (Juliano, Swartz, & Wessel, 2010).

Afin de déterminer si ce double rôle précède l'émergence des bilatériens, la caractérisation de ces gènes et de leur expression chez des non-bilatériens était nécessaire.

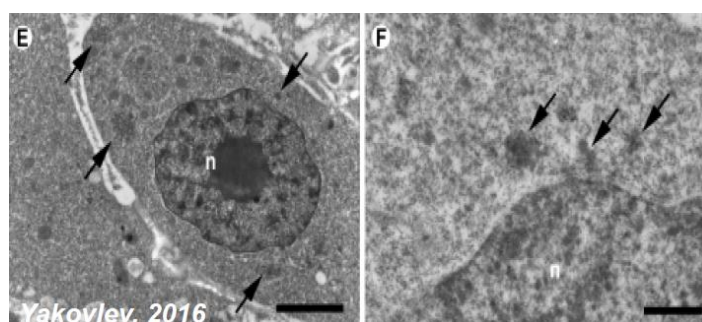


Figure 25 : Les flèches signalent les complexes ribonucléotidiques formant des structures denses aux électrons nommées « plasme germinatif » (Yakovlev, 2016). Ces RNP sont observées dans les cellules de la lignée germinale ainsi que dans cellules multipotentes de la lignée somatique.

Les données obtenues chez les cténophores (Alié et al., 2011) et les éponges (Alié et al., 2015; Leininger et al., 2014b), notre étude⁵⁰ étant de loin la plus exhaustive réalisée sur des non-bilatériens, montrent d'une part qu'au moins neuf gènes du GMP étaient déjà présents ancestralement chez les métazoaires ET avec des expressions compatibles avec le double rôle présumé dans la gamétogenèse et la multipotence ((Fierro-Constain et al., 2017) figure 26).

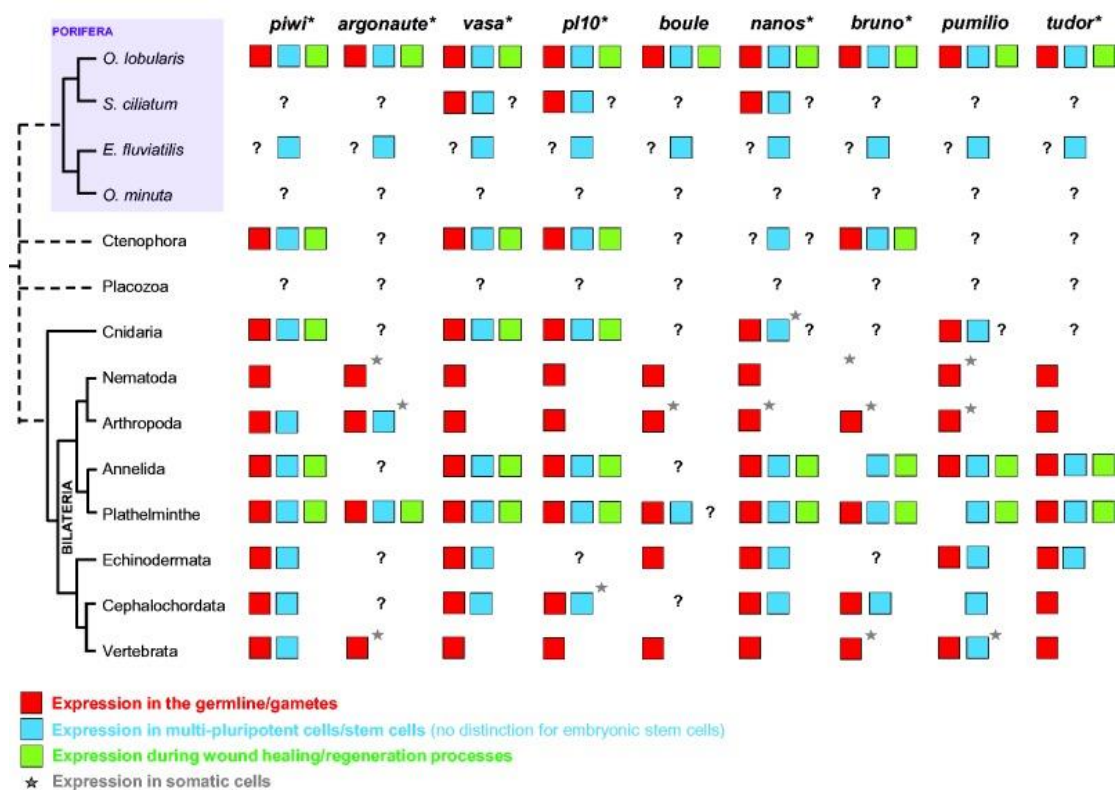


Figure 26 : Schéma résumant la présence et les domaines d'expression des principaux gènes du GMP dans les différentes lignées animales (Fierro-Constain et al., 2017)

Compte tenu du fait que certaines familles de gènes sont très anciennes (conservées à l'échelle des eucaryotes comme les gènes argonautes, bruno et tudor par exemple) et que la gamétogenèse des métazoaires (faisant intervenir la méiose) n'est pas homologue à la gamétogenèse des autres eucaryotes (faisant intervenir la mitose) (figure 27), nous avons élaboré une hypothèse selon laquelle d'une part les gamètes animaux devraient être considérés comme homologues des spores et que certains de ces gènes anciens pourraient être liés au contrôle de « switches » importants dans les cycles cellulaires et biologiques notamment via la régulation des cyclines⁵¹.

⁵⁰ Thèse de Doctorat de Laura Fierro-Constain que j'ai co-encadrée.

⁵¹ Cette hypothèse a fait l'objet de deux présentations orales et d'un manuscrit Renard et al. "Revisiting animal sex cell stemness in the light of life cycle evolution" En cours de revision majeure pour Bioessays

Cette idée fournit de nouvelles hypothèses de travail pour l'étude plus précise du rôle de ces gènes et du gène codant pour la kinase c-Mos⁵². Reste à convaincre les reviewers de l'intérêt de cette idée originale...

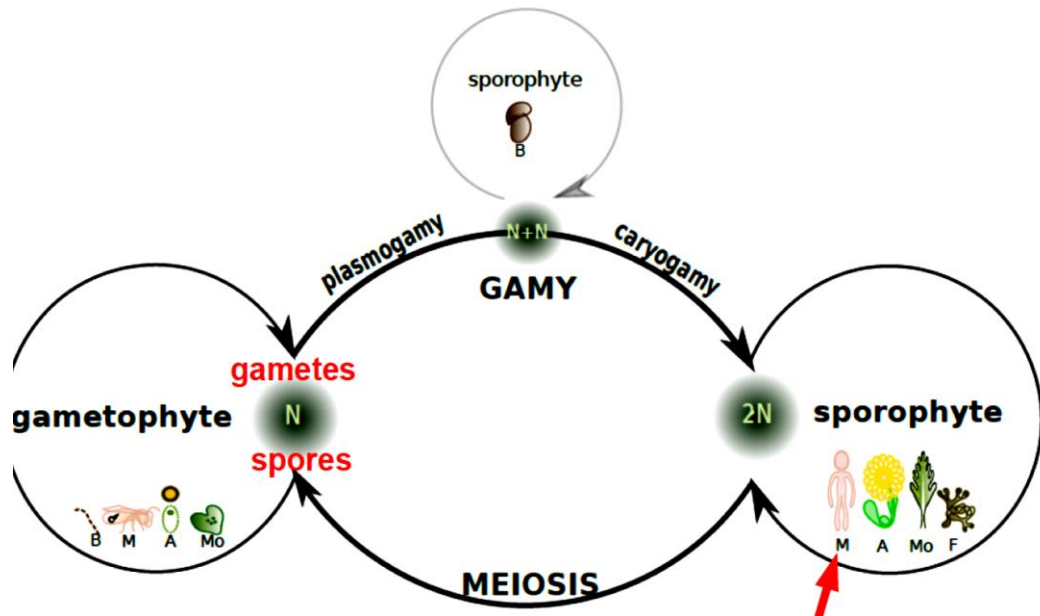


Figure 27 : Comparaison du cycle biologique de différents eucaryotes (métazoaires dont hyménoptères sociaux, basidiomycètes, monilophytes, angiospermes, fucales) mettant en évidence l'homologie supposée des gamètes animaux avec les spores des autres eucaryotes du fait de l'intervention de la méiose et non de la mitose dans leur formation. (Renard et al., en révision)

➔ Toutes les éponges possèdent tous les gènes pour établir polarité épithéliale et jonctions adhérentes⁵³

Les épithéliums sont des couches de cellules organisées et jointives qui sont apparues indépendamment dans différentes lignées eucaryotes. Chez les métazoaires, les épithéliums ont été définis⁵⁴ par la présence de trois caractéristiques : polarité apico-basale des cellules, présence de jonctions cellulaires et présence d'une lame basale contenant du collagène de type IV (Le Bivic, 2013; Tyler, 2003) (figure 28).

Il est néanmoins intéressant de noter qu'en dehors des bilatériens, les cnidaires sont le seul phylum chez qui ces trois critères sont systématiquement concomitants (si l'on ne précise pas le type de jonction). En effet, chez les placozoaires décrits jusqu'ici il n'y a pas de lame basale et chez les cténophores et les porifères, ces

⁵² C-Mos étant responsable du contrôle de l'arrêt de la méiose au cours de l'ovogenèse et évitant l'entrée en division avant fécondation. La mutation du gène c-Mos est responsable de développement parthénogénétique. (Colledge, Carlton, Udy, Evans, & others, 1994)

⁵³ Travail initié en 2010 avec Thomas Sorger, malheureusement l'incomplétude des séquences identifiées dans le transcriptome ne permettait pas toujours une identification fiable des protéines. Depuis, l'obtention du financement Amidex projet exploratoire Spongex (2013-2016) a permis, grâce à l'association de trois équipes aux compétences complémentaires (IGS, IBDM et IMBE), de réaliser une étude comparative plus complète. En plus de l'article dont je suis second auteur, ce travail a fait l'objet de deux présentations orales.

⁵⁴ Sur la base de l'observation de modèles animaux bilatériens. (Renard et al., chapitre accepté en révision)

caractères sont variables d'une espèce à l'autre (figure 29). Parmi les porifères, seules les homoscléromorphes répondent à l'ensemble de ces trois critères ce qui a amené certains auteurs à les nommer « épithéliosponges » (A. V. Ereskovsky et al., 2009a; Sperling et al., 2009)(figure 28B).

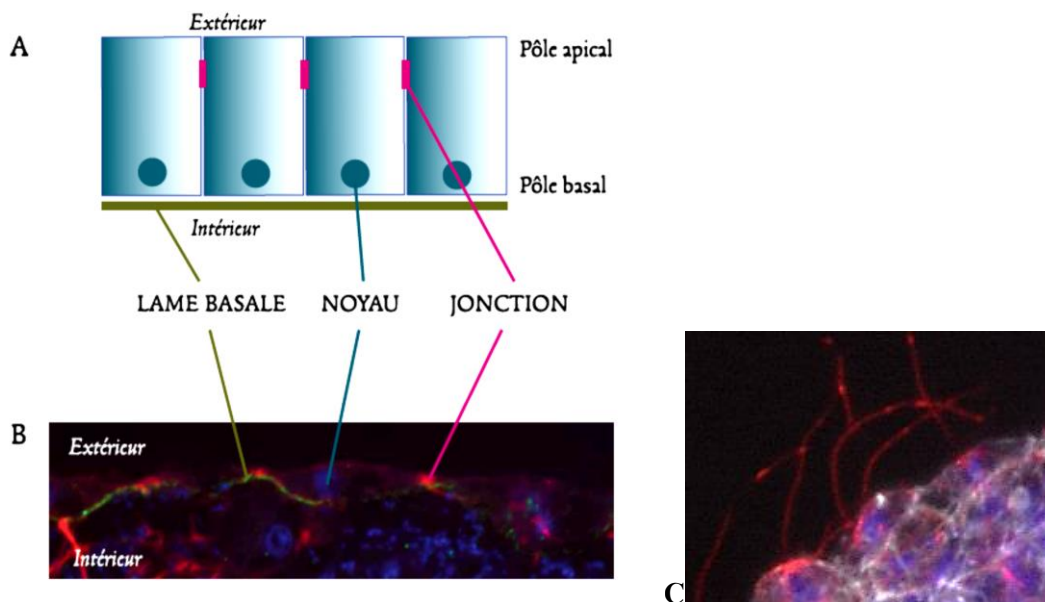


Figure 28 : A, schéma des caractéristiques histologiques des épithéliums des bilatériens tels que défini par (Tyler, 2003); B, Immunomarquage de l'exopinacoderme d'un bourgeon d'Oscarella lobularis mettant en évidence la lame basale (marquage anti-collagène IV) en vert décrite par (Boute et al., 1996), une accumulation d'actine aux jonctions (marquage phalloïdine) en rouge. C, les flagelles de surfaces (marquage anti- alpha tubuline acétylée) attestent de la présence d'une polarité cellulaire chez cette espèce. (marquages réalisés par moi-même, figures A et B publiées dans (Renard & Borchiellini, 2018)).

	BILATERIA	CNIDARIA	PLACOZOA	CTENOPHORA	PORIFERA	Cell	Basement	Junctions		
						Polarity	membrane	Seal.	Adh.	Comm.
						✓	✓	✓	✓	✓
						✓	✓	✓	✓	✗
						✓	✗	✗	✓	✗
						✓	✗	?	?	✓
						✓	✗	?	✓	?

✓ presence ✗ absence
 ? Unlikely homologous

Figure 29 : Schéma résumant les caractéristiques histologiques des épithéliums des animaux non-bilatériens (Renard et al., chapitre accepté en révision)

La présence ancestrale d'un épithélium assurant une protection physique du corps et le contrôle des échanges ioniques entre milieu externe et milieu interne ne fait plus de doute (Sally P. Leys & Riesgo, 2012) non plus que la présence ancestrale d'une lame basale (Fidler et al., 2017) et d'une polarité. Néanmoins le constat précédent (figure 29) pose la question des caractéristiques présentes ancestralement : notamment, les jonctions adhésives ressemblant à des jonctions adhérentes trouvées chez les homoscléromorphes (A. V. Ereskovsky, 2010; A. V. Ereskovsky et al., 2009a; A. V. Ereskovsky, Tokina, Bézac, & Boury-Esnault, 2007) sont-elles homologues de celles non classiques trouvées chez les cténophores et les placozoaires (Smith & Reese, 2016; Tamm & Tamm, 1987) ? Autrement dit les mêmes protéines sont-elles impliquées dans la formation de structures similaires ? La polarité cellulaire est-elle régulée par les mêmes mécanismes génétiques chez tous les animaux ?

Pour répondre à cette question, nous avons réalisé⁵⁵ un inventaire des gènes codant pour les protéines des jonctions adhésives (E-cadhérine, alpha-béta-,delta-caténines) ainsi que des trois complexes de polarité Crumbs, Par, Scribble (figure 30) dans les génomes de non-bilatériens disponibles actuellement.

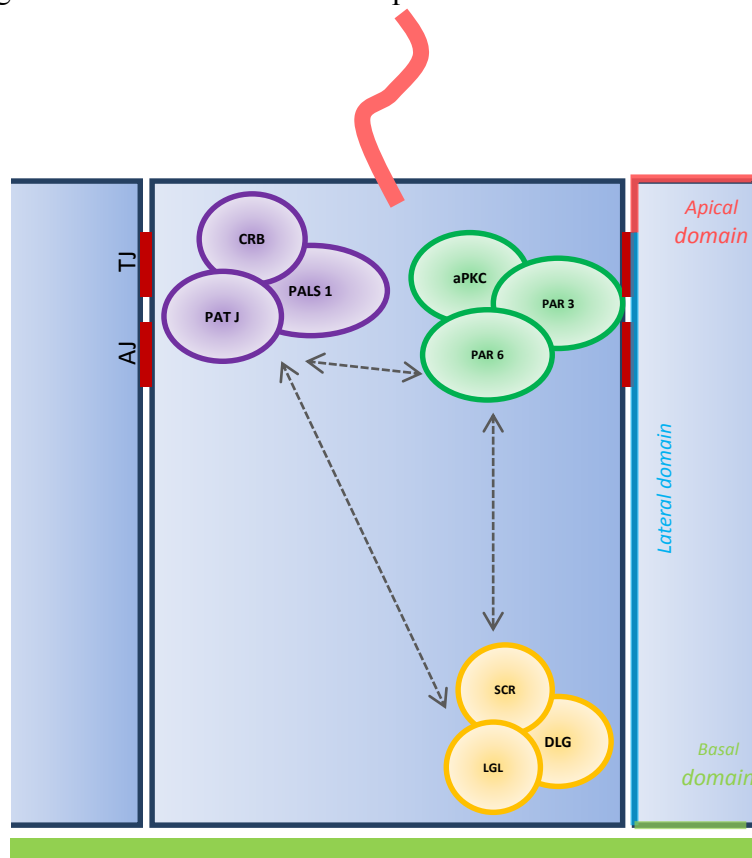


Figure 30 : Schéma représentant la localisation respective des jonctions serrées (TJ) et adhésives (AJ) et des 3 complexes de polarités impliqués dans leur mise en place. (Renard E. et al., chapitre accepté en révision)

⁵⁵ Projet Amidex Spongex associant IBDM, IMBE, IGS et qui va être poursuivi par le Projet JUNE Amidex international qui vient d'être acquis (collaboration IMBE, IBDM, EMBL, Université de Floride)

Les résultats clés de cette analyse (Belahbib et al., 2018) sont:

- Toutes les éponges qu'elles aient ou non des jonctions de type jonctions adhérentes possèdent tous les gènes nécessaires pour en établir. Néanmoins la conservation des motifs nécessaires à l'interaction des protéines est variable : incontestable chez les homoscléromorphes (*O. lobularis*), questionnable chez les hexactinellides (*O. minuta*) (figure 31).
- La E-cadhérine des quatre lignées d'éponges possède un domaine surnuméraire constitué de répétitions EGF (Figure 31), ceci peut laisser envisager des interactions avec d'autres protéines
- La E-cadhérine des cténophores (*M. leidy*) ne semble pas capable d'interagir avec la beta-caténine (motif JMD non prédit, voir figure 31), ce qui implique que les jonctions des cténophores n'impliqueraient pas ces deux protéines. Ces prédictions *in silico* semblent confirmées par l'article tout récent suggérant que la beta-caténine n'interviendrait que dans la signalisation chez *Mnemiopsis leydii* (Salinas-Saavedra, Wikramanayake, & Martindale, 2019).



Figure 31 : comparaison des domaines et motifs composant les E-cadhérines dans les phylums non-bilatériens par rapport aux modèles bilatériens (souris et drosophile). Les flèches attirent l'attention sur le domaine supplémentaire des éponges dans la partie extracellulaire de la protéine; l'astérisque attire l'attention sur les motifs d'interaction aux caténines (JMD et CBD) plus divergents chez les hexactinellides et non prédits chez les cténophores. (Belahbib et al., 2018)

- Les cténophores n'ont pas les gènes nécessaires à l'établissement du complexe crumbs, ce qui suggère que la polarité apico-basale est gouvernée par d'autres mécanismes moléculaires.

Ces résultats et d'autres (Fidler et al., 2017) questionnent sur le rôle des E-cadhérines et caténines chez les 2 classes d'éponges n'ayant pas de jonctions adhérentes, et le rôle du collagène IV chez les éponges calcaires qui n'ont pas de lame basale, ainsi que sur la nature des jonctions présentes chez les non-bilatériens.

Les études fonctionnelles récentes chez *Ephydatia muelleri* et *Oscarella pearsei* (Schippers & Nichols, 2018) suggèrent la colocalisation des beta-caténines et vinculine avec les fibres d'actine et leur implication dans les interactions intercellulaires et cellule-matrice. Néanmoins aucune étude ne montre aujourd'hui que la E-cadhérine des éponges représente l'élément constitutif des jonctions observées : il n'est donc pas encore établi que les jonctions des éponges et en particulier des homoscléromorphes soient réellement des jonctions adhérentes. C'est le principal objectif des études menées actuellement en collaboration IMBE/IBDM⁵⁴.

D'autre part, la littérature actuelle semble faire ressortir que la constitution et le contrôle des épithéliums tels que décrits chez les bilatériens soit le fruit de d'évènements d'émergence, de co-optation ou de néofonctionnalisation successives au cours de l'évolution des holozoaires (figure 32).

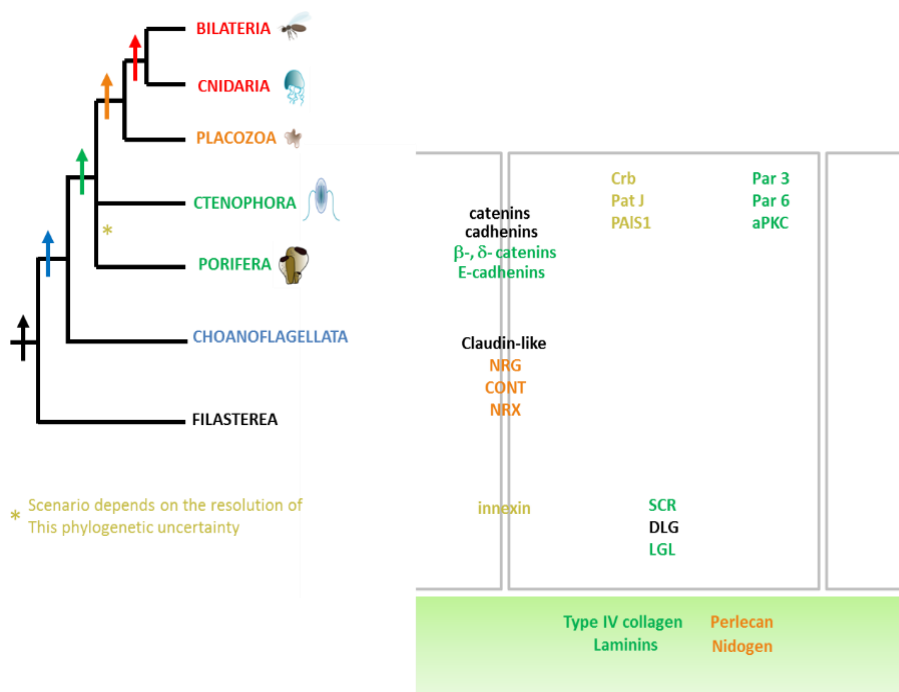


Figure 32 : Emergence des gènes impliqués dans les trois types de jonctions, les trois complexes de polarité et la lame basale, d'après les données génomiques disponibles actuellement chez les Holozoa. (Renard et al., accepté en révision)

➔ Seules les homoscléromorphes ont les gènes pour établir une voie PCP⁵⁶

La voie de signalisation appelée « planar cell polarity » a été décrite comme étant responsable de l'orientation latérale des épithéliums, et ce de manière conservée des cnidaires aux vertébrés (Momose, Kraus, & Houlston, 2012). L'étude exhaustive réalisée par Q. Schenkelaars (Schenkelaars et al., 2016) a permis de montrer que parmi les quatre classes de porifères seules les homoscléromorphes présentent un jeu complet des gènes codant pour les protéines nécessaires à l'établissement d'une voie PCP (Figure 33).

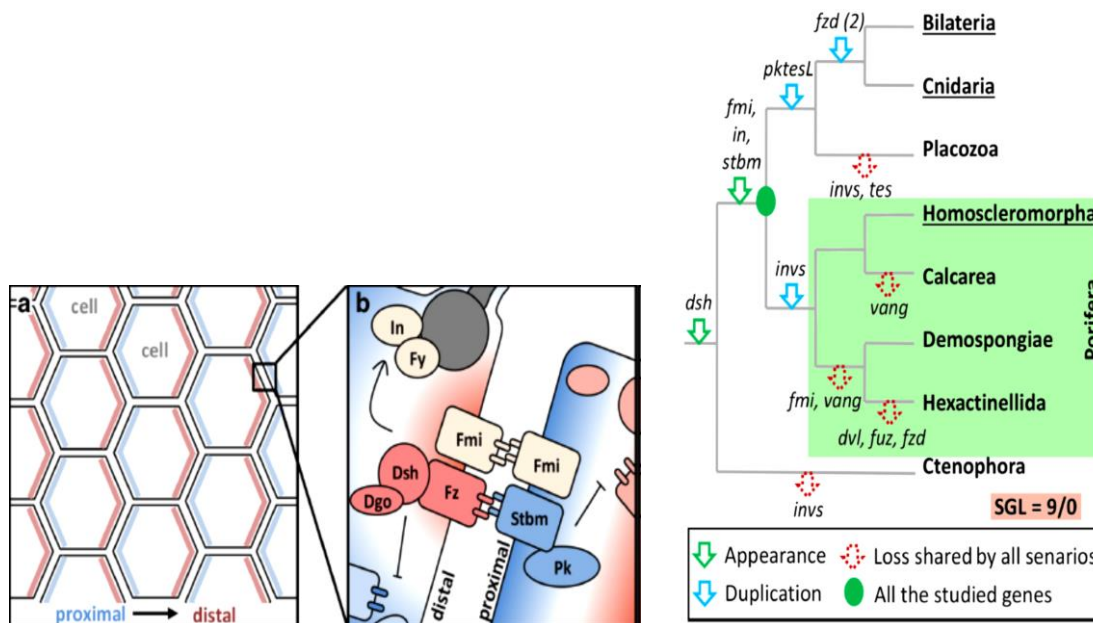


Figure 33 : Schéma de la voie PCP et scénario évolutif retraçant l'histoire possible des gènes impliqués dans cette voie (Schenkelaars et al., 2016)

Ce résultat montre une fois de plus l'intérêt particulier d'étudier cette lignée d'éponges⁵⁷. Comme d'autres de nos résultats le suggèrent, selon l'hypothèse de monophylie des porifères, les autres lignées auraient perdu secondairement de nombreux gènes, ce qui souligne une fois de plus le rôle important des simplifications secondaires au cours de l'évolution des organismes (O'Malley, Wideman, & Ruiz-Trillo, 2016).

5- Conclusion et perspectives: le gouffre actuel entre gènes et fonctions

Comme je viens de le souligner (pour revue plus complète voir (Renard et al., 2018)):

- Compte tenu de contenus génétiques très différents entre phylums non-bilatériens d'une part et entre classes d'éponges d'autre part, les études comparatives (aujourd'hui devenues possibles du fait de l'accumulation depuis une dizaine d'années de transcriptomes et génomes) représentent une étape incontournable pour retracer l'histoire des gènes et de leur fonction. L'époque où l'on affirmait qu'un gène

⁵⁶ Thèse de Quentin Schenkelaars, co-encadrée

⁵⁷ D'autres analyses en cours suggèrent que les homoscléromorphes possèdent plus de gènes commun avec les autres animaux que les autres classes d'éponges (hes déjà cité, iGluR en collaboration avec l'ENS Paris).

était absent ancestralement lorsqu'il n'était pas trouvé chez une espèce d'éponge est belle et bien révolue

- Ces analyses mettent aussi en évidence ce qui semble être des incohérences. La présence de gènes sans la fonction attendue associée est très troublante : voir exemples cités précédemment pour collagène IV/lame basale et CCC/jonction adhérente. On peut envisager plusieurs scénarios pour expliquer ce constat : a) de mauvaises annotations (annotations automatiques sans phylogénies ou analyses de domaines associées) de certains gènes non-bilatériens peuvent brouiller notre interprétation ; b) la fonction décrite chez les bilatériens est ancestrale mais a été perdue au cours de l'évolution des lignées de non-bilatériens (pseudogénéisation) ; c) ces gènes ont d'autres fonctions chez les non-bilatériens, dans ce cas elle restent à être déterminées, dans ce cas on peut envisager que la fonction ancestrale était tout autre⁵⁸, avec une co-optation secondaire ou une néofonctionnalisation chez les cnidaires-bilatériens.

Identifier et comparer les fonctions de ces gènes chez les non-bilatériens est donc nécessaire pour nous renseigner sur leurs fonctions ancestrales. Malheureusement les techniques permettant d'étudier l'expression des gènes, la localisation des protéines ou mieux de modifier l'expression de gènes ne sont pas encore toutes maîtrisées chez l'ensemble des modèles animaux non-bilatériens actuellement développés.

A ce jour, en dehors des cnidaires, aucune espèce de non-bilatérien n'offre l'ensemble des facilités actuellement attendues d'un « organisme modèle » au sens moderne du terme (Russell et al., 2017, [Schenkelaars et al., chapitre accepté](#)). Sans l'ensemble de ces outils chez au moins un représentant de chaque phylum, la quête des fonctions présentes ancestralement restera réduite à des extrapolations à partir des annotations plus ou moins fiables des génomes disponibles.

Imaginer la morpho-anatomie du dernier ancêtre commun des métazoaires et comprendre comment l'évolution des mécanismes développementaux a pu conduire à la diversité animale actuelle, dont l'homme fait partie, est une quête purement fondamentale, qui m'anime au quotidien, et j'en ai fait le coeur de mon métier depuis 17 ans. Pourtant, la persévérance est nécessaire pour garder ce cap, car, essayer des échecs pour développer de nouveaux outils, répondre à une question par une autre question, essayer de convaincre des instances de financer nos projets⁵⁹, fait aussi partie de notre quotidien. Aujourd'hui, nous sommes loin d'avoir à notre disposition les outils appropriés pour établir la fonction des gènes chez notre modèle d'étude et donc décrypter le contenu de leurs génomes : quel challenge !

Dans ce contexte, mes projets prioritaires pour les cinq à dix prochaines sont :

- La mise en place d'outils fonctionnels chez *O. lobularis* via l'encadrement d'AI et d'IE.
- Participer à la détermination de la fonction des gènes de la voie PCP (thématique portée par C. Borchiellini) *via* le co-encadrement de stagiaires de master à la
- Finaliser la caractérisation moléculaire des jonctions d'*O. lobularis* (thématique co-portée IBDM/IMBE).
- Continuer à explorer la/les fonctions de la voie Notch qui reste inexploré actuellement chez les éponges

⁵⁸ C'est ce que suggèrent actuellement nos résultats sur la E-cadhérine qui sont en cours de finalisation.

⁵⁹ Voir annexe 9

CHAPITRE III

L' « hyper »-synthèse Eco-Evo-Devo et perspectives en environnement, écologie et santé



« Seulement après que le dernier arbre aura été coupé, que la dernière rivière aura été empoisonnée, que le dernier poisson aura été capturé, alors seulement vous découvrirez que l'argent ne se mange pas. »

P. Rabhi

1- La réintégration de l'environnement

Si la « super synthèse » Evo-Devo a hérité du bagage conceptuel et technique de ses trois disciplines fondatrices, force est de constater qu'elle a, jusqu'à 2007 (Sultan, 2007), oublié largement l'environnementalisme extrêmement présent dans le néodarwinisme au profit de l'aspect mécanistique hérité de la biologie du développement. Pourtant une fois le constat de la grande conservation de multiples processus cellulaires et moléculaires fait par l'évo-devo, reste l'évidence que cela n'explique pas tout. Autrement dit, le contexte (Abouheif et al., 2014)⁶⁰ modifie ces mécanismes « codifiés ». L'aspect environnemental d'abord écarté est donc revenu en force, notamment *via* l'épigénétique. D'autre part, une fois qu'on a pris conscience de la grande conservation de mécanismes génétiques et voies de signalisation clés, le concept « un environnement, une santé » (One environment- one health concept, (Buttke, 2011)), prend tout son sens.

Je vais illustrer ces deux aspects *via* des projets à peine initiés qu'il me tiendrait à cœur de pouvoir développer dans les prochaines années de ma carrière.

2- Epigénétique et changement global

2-1- Brève introduction à l'épigénétique

Un développement embryonnaire harmonieux, une cicatrisation efficace d'une plaie, la régénération d'un membre ou tout simplement le maintien de l'homéostasie d'un corps reposent sur la régulation quantitative, temporelle et spatiale de l'expression de gènes. Les organismes disposent pour cela de plusieurs modes non exclusifs de contrôles transcriptionnels, post transcriptionnels, traductionnels et post-traductionnels :

- La transcription d'un gène, synthèse d'un ARN *via* une ARN polymérase ADN dépendante, est connue depuis longtemps pour être régulée par des séquences régulatrices en amont des gènes sur lesquelles des facteurs de transcription viennent interagir pour initier ou inhiber cette synthèse.

- La possibilité de transcrire un gène dépend aussi de son accessibilité. En microscopie électronique la différence entre ADN relâché (euchromatine) et hautement condensé (hétérochromatine) est facilement repérable par la différence de densité aux électrons. Cette différence d'état et donc d'accessibilité est directement liée à des modifications (acétylations ou méthylations) des histones. Ces modifications chromatiniennes peuvent bien sûr intervenir à un instant T pour permettre l'adaptation à des modifications environnementales, mais elles peuvent également se transmettre d'une génération à une autre, rendant ainsi transmissible un caractère acquis, ce qui réconcilie quelque peu Darwin et Lamarck (Balter, 2000; Penny, 2015). Les marques épigénétiques dans un génome peuvent donc modifier durablement l'expression d'un gène.

- La régulation post transcriptionnelle intervient une fois l'ARN synthétisé. C'est en quelque sorte la « gestion des stocks » d'ARN par la polyadénylation ou l'épissage les rendant fonctionnels pour une traduction, le contrôle de la durée de vie de l'ARNm, sa

⁶⁰ que ce soit l'environnement d'une cellule dans l'organisme, la niche, ou l'environnement extérieur dans lequel l'organisme se développe, parfois maternel, et *vit*

dégradation par ARN interférence, sa séquestration dans des complexes (Riboncléoprotéiques ou RNP par exemple). L'ensemble de ces processus est qualifié en anglais de manière générique d'RNA processing.

2-2- ARP6 et réchauffement climatique⁶¹.

Le changement climatique actuel se traduit dans la plupart des cas par une augmentation de la température et de la fréquence des événements extrêmes. Bien que la liste des différents effets chez les organismes vivants s'allonge, aux niveaux comportemental (migration/changement d'aires de répartition), physiologique, ontogénique et phénologique (floraison, fructification précoces), moléculaire (HSP)... La compréhension des mécanismes moléculaires sous-jacents à la réponse au stress thermique reste néanmoins très incomplète. Nous souhaiterions, dans ce cadre, explorer la conservation fonctionnelle d'un gène clé, ARP6, dans la réponse et l'adaptation à la température à l'échelle des eucaryotes.

Le gène ARP 6 (actin-related protein 6) appartient à une famille Actin-Related Protein diversifiée et dont les gènes ont des rôles variés: ARP1 est un composant du complexe dynactine et contribue au trafic vésiculaire intracellulaire, le complexe ARP2-3 est un nucléateur d'actine alors que ARP4-9 sont majoritairement nucléaires et correspondent à des éléments de complexes de modification de la structure chromatinienne. Il a été montré que la séquence et la fonction moléculaire de ce gène ARP6 sont conservées à l'échelle des eucaryotes : ARP6 est un élément régulateur du complexe de remodelage chromatinien SWR1 (*Saccharomyces cerevisiae*), Domino (*Drosophila melanogaster*), SRCAP (*Homo sapiens*) ou PIE1 (*Arabidopsis thaliana*). Sa fonction a été particulièrement étudiée chez la plante à fleur *Arabidopsis thaliana*. Chez cette plante, il a été mis en évidence qu'ARP6 intervient de manière thermodépendante dans la régulation chromatinienne (intégration de variants d'histone H2A.Z au nucléosome) de l'expression de gènes cibles et que son expression est elle-même un très bon marqueur des variations de températures *in natura*. Parmi les gènes cibles, on compte par exemple les gènes codant pour les Heat Shock Proteins (HSP), protéines largement mises en évidence dans les réponses aux stress thermiques et des gènes clés de la transition florale. En d'autres termes, cela signifie que, chez les plantes à fleur, ARP6 est un gène majeur dans la régulation épigénétique des cycles de vie en fonction de la température.

Chez des modèles d'animaux bilatériens (drosophile et souris), il a été montré que comme chez les plantes, ARP6 intervient dans les mécanismes de régulation chromatinienne. Cependant, à ce jour l'effet de paramètres environnementaux, et notamment de la température, sur l'expression du gène ARP6 chez les animaux n'a pas été étudié. Il serait intéressant de combler cette lacune et d'étudier l'expression du gène ARP6 dans des conditions thermiques différentes chez différents modèles animaux.

Nous avons déjà obtenu des résultats préliminaires sur deux métazoaires marins sessiles et poïkilothermes de Méditerranée : le cnidaire anthozoaire *Corallium rubrum* et l'éponge homoscléromorphe *Oscarella lobularis*. En effet, grâce aux transcriptomes et génomes de ces deux espèces nous avons pu identifier le gène ARP6 de ces organismes et designer des

⁶¹ Projet PEPS déposé en 2017 avec mes collègues Didier Aurelle (MIO) et Manuel Le Bris (IMBE), non retenu. Faute de financement et de recrutement il est difficile de développer cette thématique toute nouvelle. Je reste persuadée que cette idée reste intéressante à creuser.

amorces. M. Selva et A. Haguenauer ont ainsi pu réaliser des premiers essais de stress thermique sur des individus de ces deux espèces (stade bourgeons et fragments d'adultes pour *Oscarella*, et polypes de *Corallium*), puis l'expression d'ARP6 a été comparée entre les différentes conditions de stress et les témoins. Cet essai préliminaire a montré une surexpression du gène ARP6 chez ces deux organismes en condition de stress thermique.

Ces deux espèces ont un rôle structurant important dans les écosystèmes marins méditerranéens, et ces espèces présentent des populations localisées à des profondeurs différentes (au-dessus et sous la thermocline), ceci nous permettrait donc de comparer la réponse d'individus soumis à des régimes thermiques plus ou moins stables ou stressants. Chez ces deux espèces, comme chez beaucoup de métazoaires marins, l'augmentation printanière de la température de l'eau (probablement en association avec le passage à une photopériode positive) semble être un paramètre déclenchant le passage d'une reproduction asexuée à une reproduction sexuée. Comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans l'expression thermodépendante de gènes impliqués dans la reproduction est donc un élément clé pour comprendre le contrôle, l'adaptation et l'évolution des cycles de vie de ces organismes.

3- Conservation de mécanismes cellulaires et moléculaires et pollutions⁶²

3-1 Voies de signalisation

Les voies de signalisation sont des cascades d'interactions moléculaires qui permettent d'assurer la transduction d'un signal entre cellules, c'est donc un mode de communication intercellulaire. On distingue habituellement différents types de voies de signalisation en fonction du mode d'activation impliqué (contact cellulaire nécessaire ou non à la reconnaissance récepteur-ligand, diffusion du ligand...) (figure 34, (Gazave & Renard, 2010)).

Parmi les voies de signalisation classiquement décrites chez les animaux, au moins sept semblent avoir été présentes ancestralement : oxyde nitrite (NO) ; Hippo ; Wnt ; Notch ; TGFbeta ; Rho/Rock, PCP (voir citations précédentes + (Hilman & Gat, 2011; Sebé-Pedros, Zheng, Ruiz-Trillo, & Pan, 2012; Ueda et al., 2016)).

L'équipe, *via* les thèses d'Eve Gazave⁶³, Pascale Lapébie et Quentin Schenkelaars⁵³ a participé à l'étude de certaines de celles-ci chez les éponges (Adamska et al., 2010, 2010, 2007; A. Ereskovsky et al., 2013; Gazave et al., 2009b; Hilman & Gat, 2011; Schenkelaars et al., 2016, 2017). Si la conservation des gènes est évidente chez les homoscléromorphes, la conservation mécanistique reste à montrer. **SI** l'on suppose une conservation fonctionnelle et mécanistique à l'échelle des métazoaires (evo-devo) comme hypothèse de travail, cela ouvrirait, une fois validée, des perspectives en écologie (éco-evo-devo) à l'échelle de la faune.

⁶² Projets 2019 «IPOMEE» financé par la fédération de recherche Eccorev (dont je suis co-porteur), et « POMIER » financé par le labex DRIIHM en collaboration de 4 laboratoires marseillais IMBE, IBDM, MIO et CEREGE, déposé en 2019 ; projet ANR (dont je suis porteur) « IPOMAE » collaboration de 5 laboratoires marseillais IMBE, MIO, LCE, CEREGE, et BIAM déposé fin 2018 refusé; projet « IMPOMED » (dont je suis co-porteur) déposé à l'appel à projet de la région Sud PACA, non retenu en 2018, redéposé en 2019. (voir annexe 9)

⁶³ Thèses et M2 co-encadrés

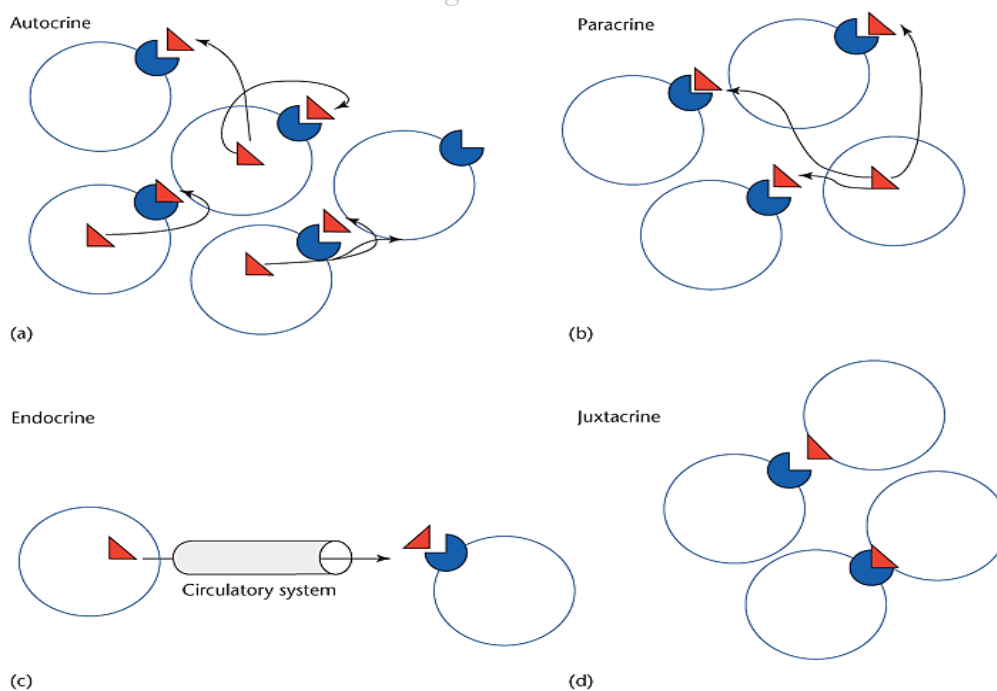


Figure 34 : différents modes d'action de voies de signalisation (tiré de *Gazave et renard 2010*)

3.2. Pollutions métalliques en milieu marin

Les **pollutions métalliques** (aluminium, arsenic, chrome, cobalt, cuivre, manganèse, molybdène, nickel, zinc... ou les métaux dits lourds : cadmium, mercure et plomb) sont le **résultat de multiples activités humaines** (rejets d'usines, épandages agricoles, carburants, incinération des déchets, ruissellement des eaux de pluies sur les toitures et les routes...). N'étant pas biodégradables, ils **s'accumulent** le long de la chaîne alimentaire et peuvent atteindre des taux élevés dans certaines espèces en fin de chaîne alimentaire, consommées par l'homme (« poissons »)(Biton-Porsmoguer et al., 2018). Les **effets toxiques sur les vertébrés** sont bien documentés dont les tristement célèbres effets du plomb et du mercure sur la santé humaine. Sur le littoral méditerranéen français, Marseille est la plus grande agglomération et possède la station d'épuration enterrée la plus grande d'Europe, avec une façade ouverte sur la Méditerranée. L'impact de cette zone urbaine et industrialisée sur la zone côtière reste mal compris, de par la multiplicité des sources (apports directs vs. apports diffus, comme par exemple les friches industrielles côtières ou les aérosols). Alors que des recherches ont tenté d'évaluer cet impact sur quelques espèces commerciales, **l'impact de ces contaminations sur la composition des communautés marines et le fonctionnement des écosystèmes est moins bien évalué.**

Pourtant, les écosystèmes marins, étant les réceptacles finaux des eaux continentales, sont des milieux particulièrement vulnérables aux contaminants métalliques, en accumulant les contaminants issus des différents bassins versants. Les études des effets toxiques des métaux sur des organismes marins disponibles actuellement sont le plus souvent focalisées sur des espèces à intérêt commercial (moules, crevettes, poissons consommés par l'homme), d'autre part ces études visent souvent à évaluer les concentrations de métaux dans les organismes consommés et/ou leurs effets délétères susceptibles de limiter la productivité des élevages ou les stocks naturels (léthalité, efficacité du métabolisme, de la croissance ou de la reproduction). **Il existe donc un besoin d'étudier l'impact des métaux**

chez d'autres animaux sans intérêt économique mais constituant des maillons essentiels du fonctionnement des écosystèmes marins (tels que les Eponges). La toxicité des métaux est généralement attribuée au déclenchement d'un stress oxydatif, pouvant conduire à des mutations, une perte de l'intégrité des membranes plasmiques et des phénomènes histopathologiques (figure 35).

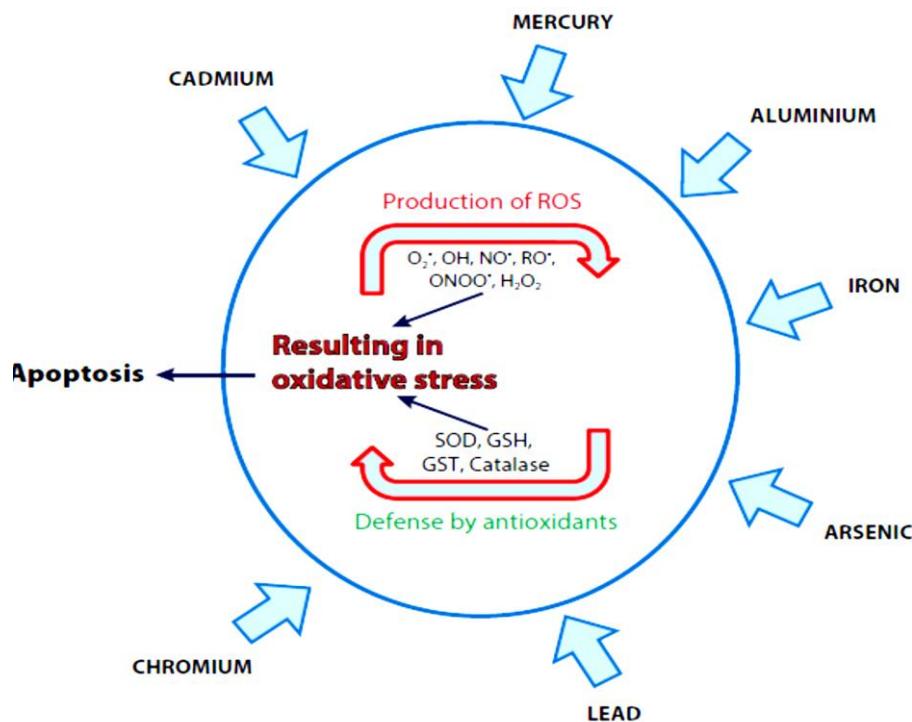


Figure 35 : Schéma récapitulant le stress oxydatif induit par les métaux lourds (Jaishankar et al., 2014)

Les mécanismes cellulaires et moléculaires précis affectés par ces différents métaux sont néanmoins encore incomplètement décrits (Jaishankar, Tseten, Anbalagan, Mathew, & Beeregowda, 2014). Au vu de ce qui a déjà été montré chez quelques modèles animaux, il serait intéressant d'évaluer l'impact de certains polluants sur des mécanismes cellulaires et moléculaires conservés à l'échelle des métazoaires.

3.3. Mercure, Voie Notch et infertilité⁶⁴

La toxicité du mercure est une cause majeure d'empoisonnement (+ de 3500 cas dans l'année 1997 aux USA). Le mercure est connu pour ses effets neurotoxiques majeurs, et pourtant les émissions mondiales laissent penser que près de 10% des femmes américaines ont bioaccumulé des concentrations de mercure telles que les enfants portés ont de grands risques de présenter des désordres neurologiques (Jaishankar et al., 2014).

Pourtant il est fort à parier que compte tenu de 1) la forte conservation du complexe gamma-sécrétase à l'échelle des métazoaires (figure 22 (Gazave et al., 2009b)) ;et 2) l'effet inhibiteur du mercure montré chez la drosophile sur la gamma-sécrétase (Alattia et

⁶⁴ Sujet que j'aimerais pouvoir développer en collaboration avec l'équipe BES de l'IMBE, dans le cadre du Pôle identifiant « Reproduction et environnement » dont je suis co-animatrice avec Jeanne Perrin.

al., 2011); il ne faille pas se focaliser uniquement sur l'effet neurotoxique du mercure sur les animaux. En effet la gamma-sécrétase est l'enzyme nécessaire au clivage et donc à l'activation de la voie Notch (Figure 36).

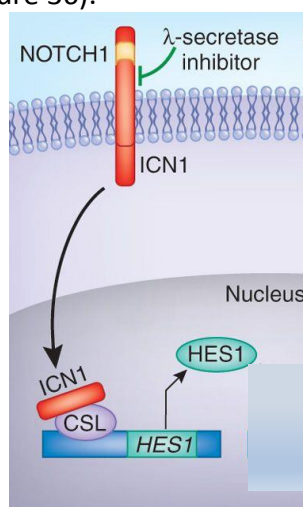


Figure 36 : Schéma montrant le principe simplifié du fonctionnement de la voie Notch et le niveau d'action d'un inhibiteur (perturbation du clivage par la γ -secretase) (Grosveld, 2009).

Or on sait aujourd'hui que la voie de signalisation Notch n'intervient pas uniquement dans la neurogenèse, mais plus largement dans différents processus impliquant le contrôle d'un équilibre entre différenciation cellulaire et maintien d'un état indifférencié (Ho & Artavanis-Tsakonas, 2016), comme par exemple la gamétogenèse (Hayashi et al., 2001). Je n'ai trouvé dans la littérature aucune étude étudiant l'effet du mercure sur la fertilité *via* la perturbation de la voie Notch. La gamétogenèse étant un élément clé nécessaire au succès reproducteur de la majorité des animaux, étudier le lien entre les polluants, ces mécanismes et les questions posées actuellement sur l'érosion de la biodiversité me semble une perspective intéressante.

L'effet du mercure sur l'inhibition de la voie Notch pourrait également avoir un lien avec l'intégrité épithéliale⁶⁵: voir point suivant.

3.4. Mercure, lithium et intégrité épithéliale⁵⁵.

Les épithéliums sont des couches de cellules jointives, définies par la présence d'une polarité cellulaire, de jonctions cellulaires assurant leur cohésion et d'une lame basale conférant soutien et cohésion lors des mouvements épithéliaux (Le Bivic, 2013; Tyler, 2003). Ces couches cellulaires assurent le contrôle de bon nombre de fonctions physiologiques vitales en régulant les échanges milieu externe/milieu interne et entre différents compartiments du corps. Par conséquent une perte d'intégrité de ces structures clés se traduit par différentes pathologies voire une létalité.

Au cours de processus morphogénétiques (au cours du développement, de la croissance ou de processus régénératifs par exemple), les épithéliums peuvent être remodelés par

⁶⁵ En lien avec les sujets de stages M2 de Laura Fierro-Constain (2010) et de Cassandra de Pao (actuellement) dont j'ai été/je suis co-encadrante et les projets POMIER et IPOMEE.

différents processus cellulaires : invagination, évagination, extensio-convergence, transition épithélio-mésenchymateuse (figure 37) ou transition mésenchymo-épithéliale.



Figure 37 : schéma représentant la transition épithélio-mésenchymateuse.

Si ces processus de morphogénèse épithéliale sont activés de manière anarchique, en dehors de processus morphogénétiques normaux, cela peut conduire à une perte d'intégrité épithéliale et des pathologies.

Concernant la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM), elle a été montrée comme étant principalement sous le contrôle de quatre voies de signalisation (Figure 38) dont trois sont probablement ancestrales aux animaux : Notch, Wnt et TGF beta (voir chapitre précédent).

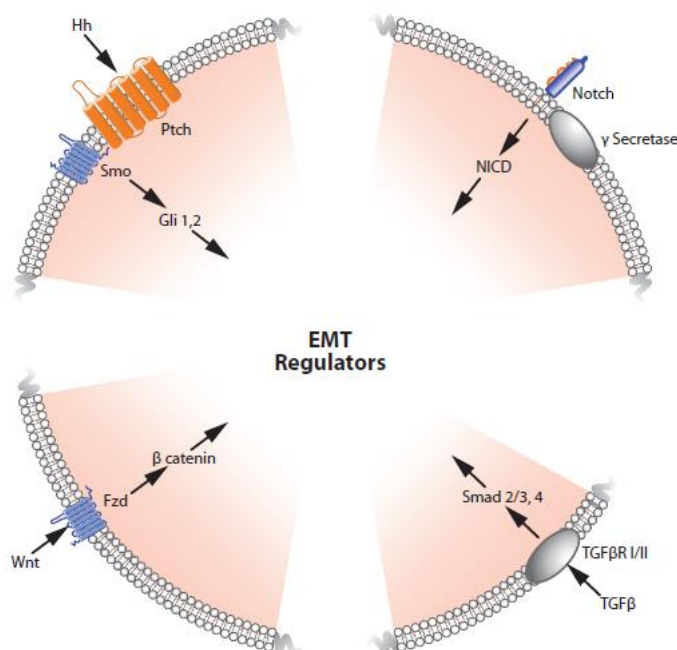


Figure 38 : Quatre voies de signalisation contrôlent la TEM.

Certaines cellules épithéliales, notamment celles impliquées dans des échanges avec le milieu externe (nutrition ou respiration) sont particulièrement exposées aux contaminants présents dans l'environnement.

Le lithium du fait de son utilisation accrue ces dix dernières années (batteries) est considéré comme un polluant émergent dont l'impact sur les écosystèmes terrestres et aquatiques commence à peine à être évalué (Robinson, Yalamanchali, Reiser, & Dickinson, 2018)

Le rôle du LiCl comme inhibiteur de la GSK3 (glycogen synthase kinase 3), élément clé de la voie de signalisation Wnt canonique (figure 24) est quant à lui bien décrit depuis 1996 (Klein & Melton, 1996; Medić et al., 2018). Quand on connaît l'importance de la voie Wnt canonique dans le contrôle de processus cellulaires clés comme la TEM (qui peut conduire à des métastases) ou la gastrulation (étape primordiale du développement embryonnaire de tous les animaux), il y a de quoi être inquiet sur l'effet de ce polluant émergent sur la santé de la faune.

3.5. Ces idées sont des perspectives à plus long terme... chez les éponges.

Il va de soi que les idées précédentes visant à lier qualité environnementale, perturbation de processus cellulaires et moléculaires et compréhension de l'érosion de la biodiversité animale seraient aujourd'hui tout à fait réalisable sur des métazoaires pour lesquels le fonctionnement des voies sus-citées a déjà été bien décrit. Pour ce qui est de le réaliser sur les porifères, cela ne sera sérieusement envisageable et réalisable une fois les objectifs fixés au chapitre II atteints, à savoir la caractérisation fonctionnelle des voies de signalisation chez les éponges. J'espère donc avoir les éléments nécessaires pour pouvoir entamer ce tournant évo-devo/ éco-évo-devo dans 5 à 10 ans.

En attendant, mon rapprochement avec des collègues chimistes environnementaux (du MIO et du CEREGE) et écotoxicologues (IMBE, équipe BES)⁶⁶ permet de poser les jalons nécessaires : en évaluant la bioaccumulation de polluants métalliques chez *O. lobularis*, en estimant l'effet de certains (mercure dans un premier temps) sur l'animal (test écotoxicologique classique EC50/LC50), et en caractérisant la réponse de gènes classiquement impliqués dans la détoxification métallique (méthionéines et phytochélatine synthases) et la réponse au stress oxydant (superoxyde dismutases, catalases et glutathione peroxydases), données qui sont peu nombreuses voire absentes chez les porifères.

⁶⁶ Master 2 de Cassandra de Pao, financement CNRS de thèse transversale obtenu, projets POMIER et IPOMEE

CONCLUSION et DISCUSSION GENERALE

*Remettre l'homme à sa place
...pour protéger la biodiversité*



*«100000 ans seulement [...] que l'homme s'est hissé en haut de la chaîne alimentaire »
Yuval Noah Harari*

1- Bilan de cursus et carrière

Comme beaucoup, j'ai entamé la rédaction de mon manuscrit d'HDR un peu comme une obligation statutaire. *A posteriori*, je tire de cet exercice un regard neuf sur mon parcours. Ma carrière a confirmé les choix progressifs fait pendant mon cursus : étudier l'évolution animale et la relier à l'évolution moléculaire reste mon intérêt premier, et l'évo-dévo est le domaine idéal pour aborder cela.

Aujourd'hui je mesure le chemin parcouru sur la connaissance des génomes d'éponges en partie grâce aux études auxquelles j'ai participé dans l'équipe, et le chemin qui reste à parcourir pour comprendre pleinement d'un point de vue fonctionnel ce que signifie les résultats obtenus (chapitre II). L'essor pris par l'équipe est visible au travers de quelques indicateurs : obtention d'un nombre croissant de financements de projets (annexe 9), développement et consolidation de collaborations nationales et internationales (page 72), augmentation progressive des impacts factors des journaux dans lesquels nous publions depuis 2012 (p.104-105). Cette dynamique, à laquelle je pense avoir contribué, devrait nous permettre de concrétiser ce passage de la description génomique à la compréhension fonctionnelle.

2- Sciences fondamentale et question sociétale

Etre biologiste de l'évolution, tout comme être paléontologue ou archéologue, c'est fouiller notre plus ou moins lointain passé pour comprendre d'où l'on vient... une quête naturelle depuis l'antiquité, avant qu'elle ne soit confisquée par des dogmes religieux.

L'homme s'est placé depuis près de 100000 ans dans les plus hauts maillons des chaînes trophiques (Harari & Dauzat, 2015), s'est inventé des mythes et des machines asseyant ou s'inventant une supériorité sur les autres organismes, et s'est octroyé unilatéralement une « légitimité » pour les exploiter et détruire son environnement à tour de bras.

Pourtant j'espère avoir montré dans ce manuscrit que, grâce aux analyses moléculaires comparatives récentes inscrites dans une démarche Evo-Devo, on sait aujourd'hui que nombreux gènes et mécanismes moléculaires sont conservés entre « des animaux inférieurs⁶⁷ » (comme par exemple les éponges) et nous, « sommet » des « animaux supérieurs »⁶⁶, bien qu'étant membres de lignées séparées depuis plus de 750 millions d'années. Certes nous, êtres humains, avons des spécificités (des synapomorphies qui définissent le taxon *Homo sapiens*), mais sans doute pas plus que d'autres lignées ont connu leurs propres innovations et présentent donc un ensemble de caractères qui leurs sont particuliers.

Voilà qui me semble essentiel pour faire descendre l'homme de son piédestal et le remettre à sa place au sein des animaux et de la biodiversité.

Cette prise de conscience est, je pense, nécessaire pour s'appropriier, en tant que scientifiques et citoyens, le concept « un environnement » ; en effet comme l'écrit Buttke (Buttke, 2011) « les instances officielles de santé publique devraient être vigilantes en reconnaissant que les maladies animales peuvent être indicatives de dangers potentiels pour la santé humaine », et, pour ma part, je serais tentée d'y ajouter que l'inverse est

⁶⁷ Termes bien sûr impropres utilisés jusqu'au XXème siècle mais qui subsistent encore dans certains esprits, puisque pas plus tard qu'au congrès EFOR de mai 2019 j'ai entendu parler de « modèles plus perfectionnés » pour désigner des primates.

certainement vrai également : tout ce qu'on sait déjà être toxique pour l'homme et les vertébrés, sur lesquelles nombreuses recherches ont été focalisées, l'est sans doute aussi pour l'ensemble de la faune et participe à l'érosion massive à laquelle on assiste.

Voilà qui me semble conférer, si nécessaire, une justification sociétale concrète aux études en évo-devo et éco-évo-dévo souvent considérées comme « trop » fondamentales.

REFERENCES CITEES

- Abouheif, E., Favé, M.-J., Ibarrarán-Viniegra, A. S., Lesoway, M. P., Rafiqi, A. M., & Rajakumar, R. (2014). Eco-evo-devo: The time has come. In *Ecological Genomics* (p. 107–125). Consulté à l'adresse http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-007-7347-9_6
- Adamska, M., Degnan, B. M., Green, K., & Zwafink, C. (2011). What sponges can tell us about the evolution of developmental processes. *Zoology (Jena, Germany)*, *114*(1), 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.zool.2010.10.003>
- Adamska, M., Larroux, C., Adamski, M., Green, K., Lovas, E., Koop, D., ... Degnan, B. M. (2010). Structure and expression of conserved Wnt pathway components in the demosponge *Amphimedon queenslandica*. *Evolution & Development*, *12*(5), 494-518. <https://doi.org/10.1111/j.1525-142X.2010.00435.x>
- Adamska, M., Matus, D. Q., Adamski, M., Green, K., Rokhsar, D. S., Martindale, M. Q., & Degnan, B. M. (2007). The evolutionary origin of hedgehog proteins. *Current Biology*, *17*(19), R836-R837. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.08.010>
- Adell, T., Grebenjuk, V. A., Wiens, M., & Müller, W. E. G. (2003). Isolation and characterization of two T-box genes from sponges, the phylogenetically oldest metazoan taxon. *Development Genes and Evolution*, *213*(9), 421-434. <https://doi.org/10.1007/s00427-003-0345-5>
- Adell, T., Thakur, A. N., & Müller, W. E. G. (2007). Isolation and characterization of Wnt pathway-related genes from Porifera. *Cell Biology International*, *31*(9), 939-949. <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2007.03.003>
- Adoutte, A., Balavoine, G., Lartillot, N., & de Rosa, R. (1999). Animal evolution. The end of the intermediate taxa? *Trends in Genetics: TIG*, *15*(3), 104-108.
- Aguinaldo, A. M., Turbeville, J. M., Linford, L. S., Rivera, M. C., Garey, J. R., Raff, R. A., & Lake, J. A. (1997). Evidence for a clade of nematodes, arthropods and other moulting animals. *Nature*, *387*(6632), 489-493. <https://doi.org/10.1038/387489a0>
- Alattia, J.-R., Kuraishi, T., Dimitrov, M., Chang, I., Lemaitre, B., & Fraering, P. C. (2011). Mercury is a direct and potent γ -secretase inhibitor affecting Notch processing and development in *Drosophila*. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *25*(7), 2287-2295. <https://doi.org/10.1096/fj.10-174078>

- Alié, A., Hayashi, T., Sugimura, I., Manuel, M., Sugano, W., Mano, A., ... Funayama, N. (2015). The ancestral gene repertoire of animal stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 201514789. <https://doi.org/10.1073/pnas.1514789112>
- Alié, A., Leclère, L., Jager, M., Dayraud, C., Chang, P., Le Guyader, H., ... Manuel, M. (2011). Somatic stem cells express Piwi and Vasa genes in an adult ctenophore: Ancient association of “germline genes” with stemness. *Developmental Biology*, 350(1), 183-197. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2010.10.019>
- Alié, A., & Manuel, M. (2010). The backbone of the post-synaptic density originated in a unicellular ancestor of choanoflagellates and metazoans. *BMC Evolutionary Biology*, 10, 34. <https://doi.org/10.1186/1471-2148-10-34>
- Aubert, D. (2017). *Classer le vivant ; les perspectives de la systématique évolutionniste moderne* (Ellipses à marketing). Consulté à l'adresse <https://www.chapitre.com/BOOK/aubert-damien/classer-le-vivant-les-perspectives-de-la-systematique-evolutionniste-moderne,75579559.aspx>
- Balavoine, G. (2014). Segment formation in Annelids: patterns, processes and evolution. *The International Journal of Developmental Biology*, 58(6-8), 469-483. <https://doi.org/10.1387/ijdb.140148gb>
- Balter, M. (2000). Was Lamarck Just a Little Bit Right? *Science*, 288(5463), 38-38. <https://doi.org/10.1126/science.288.5463.38>
- Belahbib, H., Renard, E., Santini, S., Jourda, C., Claverie, J.-M., Borchiellini, C., & Bivic, A. L. (2018). New Genomic Data and Analyses Challenge the Traditional Vision of Animal Epithelium Evolution. *BMC Genomics*, 228452. <https://doi.org/10.1101/228452>
- Biesalski, H. K., Doepner, G., Tzimas, G., Gamulin, V., Schröder, H. C., Batel, R., ... Müller, W. E. (1992). Modulation of myb gene expression in sponges by retinoic acid. *Oncogene*, 7(9), 1765-1774.
- Biton-Porsmoguer, S., Bănar, D., Boudouresque, C. F., Dekeyser, I., Bouchoucha, M., Marco-Miralles, F., ... Harmelin-Vivien, M. (2018). Mercury in blue shark (*Prionace glauca*) and shortfin mako (*Isurus oxyrinchus*) from north-eastern Atlantic: Implication for fishery management. *Marine Pollution Bulletin*, 127, 131-138. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2017.12.006>
- Blankenship, R. E. (2010). Early evolution of photosynthesis. *Plant Physiology*, 154(2), 434-438. <https://doi.org/10.1104/pp.110.161687>

- Borchiellini, C., Manuel, M., Alivon, E., Boury-Esnault, N., Vacelet, J., & Le Parco, Y. (2001). Sponge paraphyly and the origin of Metazoa. *Journal of Evolutionary Biology*, 14(1), 171-179. <https://doi.org/10.1046/j.1420-9101.2001.00244.x>
- Borchiellini, Carole, Chombard, C., Manuel, M., Alivon, E., Vacelet, J., & Boury-Esnault, N. (2004). Molecular phylogeny of Demospongiae: implications for classification and scenarios of character evolution. *Molecular phylogenetics and evolution*, 32(3), 823–837.
- Borisenko, I., Adamski, M., Ereskovsky, A., & Adamska, M. (2016). Surprisingly rich repertoire of Wnt genes in the demosponge *Halisarca dujardini*. *BMC Evolutionary Biology*, 16. <https://doi.org/10.1186/s12862-016-0700-6>
- Boute, N., Exposito, J.-Y., Boury-Esnault, N., Vacelet, J., Noro, N., Miyazaki, K., ... Garrone, R. (1996). Type IV collagen in sponges, the missing link in basement membrane ubiquity*. *Biology of the Cell*, 88(1-2), 37-44. [https://doi.org/10.1016/S0248-4900\(97\)86829-3](https://doi.org/10.1016/S0248-4900(97)86829-3)
- Brusca, R. C., & Brusca, G. J. (2003). *Invertebrates*. Sinauer Associates.
- Buican Denis, & Grimoult Cédric. (2011). *L'Evolution - Histoire et controverses*. Consulté à l'adresse <http://www.cnrseditions.fr/histoire-des-sciences-et-des-techniques/6487-l-evolution-denis-buican-.html>
- Buttke, D. E. (2011). Toxicology, Environmental Health, and the “One Health” Concept. *Journal of Medical Toxicology*, 7(4), 329-332. <https://doi.org/10.1007/s13181-011-0172-4>
- Chang, E. S., Neuhof, M., Rubinstein, N. D., Diamant, A., Philippe, H., Huchon, D., & Cartwright, P. (2015). Genomic insights into the evolutionary origin of Myxozoa within Cnidaria. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 201511468. <https://doi.org/10.1073/pnas.1511468112>
- Colledge, W. H., Carlton, M. B. L., Udy, G. B., Evans, M. J., & others. (1994). Disruption of c-mos causes parthenogenetic development of unfertilized mouse eggs. *Nature*, 370(6484), 65–68.
- Davis, N. (2017, novembre 30). Evolution row ends as scientists declare sponges to be sister of all other animals. *The Guardian*. Consulté à l'adresse <https://www.theguardian.com/science/2017/nov/30/evolution-row-ends-as-scientists-declare-sponges-to-be-sister-of-all-animals>
- Dawkins, R. (1989). *Le gène égoïste* (2nd edition). paris: Armand Colin éditeur.

- de Ricqlès, A., & Padian, K. (2009). Quelques apports à la théorie de l'Évolution, de la «Synthèse orthodoxe» à la «Super synthèse évo-dévo» 1970–2009 : un point de vue. *Comptes Rendus Palevol*, 8(2-3), 341-364.
<https://doi.org/10.1016/j.crpv.2008.09.006>
- De Robertis, E. M., Oliver, G., & Wright, C. V. (1990). Homeobox genes and the vertebrate body plan. *Scientific American*, 263(1), 46-52.
- Dehal, P., & Boore, J. L. (2005). Two Rounds of Whole Genome Duplication in the Ancestral Vertebrate. *PLoS Biol*, 3(10), e314. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030314>
- Derelle, R., Torruella, G., Klimeš, V., Brinkmann, H., Kim, E., Vlček, Č., ... Eliáš, M. (2015). Bacterial proteins pinpoint a single eukaryotic root. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(7), E693-E699. <https://doi.org/10.1073/pnas.1420657112>
- Diogo, R. (2016). Where is the Evo in Evo-Devo (evolutionary developmental biology)? *Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution*, 326(1), 9-18. <https://doi.org/10.1002/jez.b.22664>
- Dohrmann, M., & Wörheide, G. (2017). Dating early animal evolution using phylogenomic data. *Scientific Reports*, 7(1), 3599. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03791-w>
- DuBuc, T. Q., Stephenson, T. B., Rock, A. Q., & Martindale, M. Q. (2018). Hox and Wnt pattern the primary body axis of an anthozoan cnidarian before gastrulation. *Nature Communications*, 9(1), 2007. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04184-x>
- Dunn, C. (2018). *Contribute to caseywdunn/feuda_2017 development by creating an account on GitHub* [Python]. Consulté à l'adresse https://github.com/caseywdunn/feuda_2017 (Original work published 2017)
- Dunn, C. W., Giribet, G., Edgecombe, G. D., & Hejnol, A. (2014). Animal Phylogeny and Its Evolutionary Implications. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 45(1), 371-395. <https://doi.org/10.1146/annurev-ecolsys-120213-091627>
- Dunn, C. W., Hejnol, A., Matus, D. Q., Pang, K., Browne, W. E., Smith, S. A., ... Giribet, G. (2008). Broad phylogenomic sampling improves resolution of the animal tree of life. *Nature*, 452(7188), 745-749. <https://doi.org/10.1038/nature06614>
- Dunn, C. W., Leys, S. P., & Haddock, S. H. D. (2015). The hidden biology of sponges and ctenophores. *Trends in Ecology & Evolution*, 30(5), 282-291. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2015.03.003>

- Eddy, E. M. (1975). Germ plasm and the differentiation of the germ cell line. *Int. Rev. Cytol*, 43, 229–280.
- Eitel, M., Francis, W. R., Varoqueaux, F., Daraspe, J., Osigus, H.-J., Krebs, S., ... Wörheide, G. (2018). Comparative genomics and the nature of placozoan species. *PLoS Biology*, 16(7), e2005359. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2005359>
- Eitel, M., Osigus, H.-J., DeSalle, R., & Schierwater, B. (2013). Global Diversity of the Placozoa. *PLoS ONE*, 8(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057131>
- Entingh, T. D. (1970). DNA hybridization in the genus *Drosophila*. *Genetics*, 66(1), 55–68.
- Ereskovsky, A., Renard, E., & Borchiellini, C. (2013). Cellular and molecular processes leading to embryo formation in sponges: evidences for high conservation of processes throughout animal evolution. *Development Genes and Evolution*, 223(1–2), 5–22. <https://doi.org/10.1007/s00427-012-0399-3>
- Ereskovsky, A. V. (2010). *The Comparative Embryology of Sponges*. Consulté à l'adresse <http://link.springer.com/10.1007/978-90-481-8575-7>
- Ereskovsky, A. V., Borchiellini, C., Gazave, E., Ivanisevic, J., Lapébie, P., Perez, T., ... Vacelet, J. (2009a). The Homoscleromorph sponge *Oscarella lobularis*, a promising sponge model in evolutionary and developmental biology. *BioEssays*, 31(1), 89–97. <https://doi.org/10.1002/bies.080058>
- Ereskovsky, A. V., Borchiellini, C., Gazave, E., Ivanisevic, J., Lapébie, P., Perez, T., ... Vacelet, J. (2009b). The Homoscleromorph sponge *Oscarellalobularis*, a promising sponge model in evolutionary and developmental biology. *BioEssays*, 31(1), 89–97. <https://doi.org/10.1002/bies.080058>
- Ereskovsky, A. V., Richter, D. J., Lavrov, D. V., Schippers, K. J., & Nichols, S. A. (2017). Transcriptome sequencing and delimitation of sympatric *Oscarella* species (*O. carmela* and *O. pearsei* sp. nov) from California, USA. *PLoS ONE*, 12(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183002>
- Ereskovsky, A. V., Tokina, D. B., Bézac, C., & Boury-Esnault, N. (2007). Metamorphosis of cinctoblastula larvae (Homoscleromorpha, porifera). *Journal of Morphology*, 268(6), 518–528. <https://doi.org/10.1002/jmor.10506>
- Fernandez-Valverde, S. L., Calcino, A. D., & Degnan, B. M. (2015a). Deep developmental transcriptome sequencing uncovers numerous new genes and enhances gene annotation in the sponge *Amphimedon queenslandica*. *BMC Genomics*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12864-015-1588-z>

- Fernandez-Valverde, S. L., Calcino, A. D., & Degnan, B. M. (2015b). Deep developmental transcriptome sequencing uncovers numerous new genes and enhances gene annotation in the sponge *Amphimedon queenslandica*. *BMC Genomics*, *16*(1). <https://doi.org/10.1186/s12864-015-1588-z>
- Fernandez-Valverde, S. L., & Degnan, B. M. (2016). Bilaterian-like promoters in the highly compact *Amphimedon queenslandica* genome. *Scientific Reports*, *6*, 22496. <https://doi.org/10.1038/srep22496>
- Feuda, R., Dohrmann, M., Pett, W., Philippe, H., Rota-Stabelli, O., Lartillot, N., ... Pisani, D. (2017). Improved Modeling of Compositional Heterogeneity Supports Sponges as Sister to All Other Animals. *Current Biology*, *0*(0). <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.11.008>
- Fidler, A. L., Darris, C. E., Chetyrkin, S. V., Pedchenko, V. K., Boudko, S. P., Brown, K. L., ... Hudson, B. G. (2017). Collagen IV and basement membrane at the evolutionary dawn of metazoan tissues. *ELife*, *6*. <https://doi.org/10.7554/eLife.24176>
- Fierro-Constain, L., Schenkelaars, Q., Gazave, E., Haguenaer, A., Rocher, C., Ereskovsky, A., ... Renard, E. (2017). The Conservation of the Germline Multipotency Program, from Sponges to Vertebrates: A Stepping Stone to Understanding the Somatic and Germline Origins. *Genome Biology and Evolution*, *9*(3), 474-488. <https://doi.org/10.1093/gbe/evw289>
- Fortin, C., Guillot, G., Le Louarn Bonnet, M.-L., & Lecointre, G. (2009). *Guide critique de l'évolution*. Consulté à l'adresse <http://www.belin-education.com/guide-critique-de-levolution>
- Fortunato, S. A. V., Adamski, M., & Adamska, M. (2015). Comparative analyses of developmental transcription factor repertoires in sponges reveal unexpected complexity of the earliest animals. *Marine Genomics*, *24 Pt 2*, 121-129. <https://doi.org/10.1016/j.margen.2015.07.008>
- Fortunato, S. A. V., Adamski, M., Ramos, O. M., Leininger, S., Liu, J., Ferrier, D. E. K., & Adamska, M. (2014). Calcisponges have a ParaHox gene and dynamic expression of dispersed NK homeobox genes. *Nature*, *514*(7524), 620-623. <https://doi.org/10.1038/nature13881>
- Fortunato, S. A. V., Vervoort, M., Adamski, M., & Adamska, M. (2016). Conservation and divergence of bHLH genes in the calcisponge *Sycon ciliatum*. *EvoDevo*, *7*, 23. <https://doi.org/10.1186/s13227-016-0060-8>

- Francis, W. R., Eitel, M., R. S. V., Adamski, M., Haddock, S. H., Krebs, S., ... Wörheide, G. (2017). The Genome Of The Contractile Demosponge *Tethya wilhelma* And The Evolution Of Metazoan Neural Signalling Pathways. *BioRxiv*, 120998. <https://doi.org/10.1101/120998>
- Gazave, E., Guillou, A., & Balavoine, G. (2014). History of a prolific family: the Hes/Hey-related genes of the annelid *Platynereis*. *EvoDevo*, 5, 29. <https://doi.org/10.1186/2041-9139-5-29>
- Gazave, E., Lapébie, P., Renard, E., Bézac, C., Boury-Esnault, N., Vacelet, J., ... Borchiellini, C. (2008). NK homeobox genes with choanocyte-specific expression in homoscleromorph sponges. *Development Genes and Evolution*, 218(9), 479-489. <https://doi.org/10.1007/s00427-008-0242-z>
- Gazave, E., Lapébie, P., Renard, E., Vacelet, J., Rocher, C., Ereskovsky, A. V., ... Borchiellini, C. (2010). Molecular Phylogeny Restores the Supra-Generic Subdivision of Homoscleromorph Sponges (Porifera, Homoscleromorpha). *PLOS ONE*, 5(12), e14290. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014290>
- Gazave, E., Lapébie, P., Richards, G. S., Brunet, F., Ereskovsky, A. V., Degnan, B. M., ... Renard, E. (2009a). Origin and evolution of the Notch signalling pathway: an overview from eukaryotic genomes. *BMC Evolutionary Biology*, 9, 249. <https://doi.org/10.1186/1471-2148-9-249>
- Gazave, E., Lapébie, P., Richards, G. S., Brunet, F., Ereskovsky, A. V., Degnan, B. M., ... Renard, E. (2009b). Origin and evolution of the Notch signalling pathway: an overview from eukaryotic genomes. *BMC Evolutionary Biology*, 9, 249. <https://doi.org/10.1186/1471-2148-9-249>
- Gazave, E., Lavrov, D. V., Cabrol, J., Renard, E., Rocher, C., Vacelet, J., ... Ereskovsky, A. V. (2013). Systematics and molecular phylogeny of the family oscarellidae (homoscleromorpha) with description of two new oscarella species. *PloS One*, 8(5), e63976. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063976>
- Gazave, E., & Renard, E. (2010). Evolution of Notch Transmembrane Receptors. *Encyclopedia of Life Sciences*. Consulté à l'adresse <http://doi.wiley.com/10.1002/9780470015902.a0022893>
- Goodman, C. S., & Coughlin, B. C. (2000). The evolution of evo-devo biology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(9), 4424-4425.
- Gouyon, P.-H., Henry, J.-P., & Arnould, J. (1997). Les avatars du gène. *La théorie néodarwinienne de l'évolution*. Editions Belin.

- Grau-Bové, X., Torruella, G., Donachie, S., Suga, H., Leonard, G., Richards, T. A., & Ruiz-Trillo, I. (2017). Dynamics of genomic innovation in the unicellular ancestry of animals. *ELife*, 6. <https://doi.org/10.7554/eLife.26036>
- Gregory, T. R., Nicol, J. A., Tamm, H., Kullman, B., Kullman, K., Leitch, I. J., ... Bennett, M. D. (2007). Eukaryotic genome size databases. *Nucleic Acids Research*, 35(Database issue), D332-D338. <https://doi.org/10.1093/nar/gk1828>
- Grosveld, G. C. (2009). γ -secretase inhibitors: Notch so bad. *Nature Medicine*, 15(1), 20-21. <https://doi.org/10.1038/nm0109-20>
- Hagen, J. B. (2012). Five Kingdoms, More or Less: Robert Whittaker and the Broad Classification of Organisms. *BioScience*, 62(1), 67-74. <https://doi.org/10.1525/bio.2012.62.1.11>
- Hahn, M. W., & Wray, G. A. (2002). The g-value paradox. *Evolution & Development*, 4(2), 73-75. <https://doi.org/10.1046/j.1525-142X.2002.01069.x>
- Halanych, K. M. (2015). The ctenophore lineage is older than sponges? That cannot be right! Or can it? *Journal of Experimental Biology*, 218(4), 592-597. <https://doi.org/10.1242/jeb.111872>
- Halanych, K. M. (2016). How our view of animal phylogeny was reshaped by molecular approaches: lessons learned. *Organisms Diversity & Evolution*, 16(2), 319-328. <https://doi.org/10.1007/s13127-016-0264-8>
- Halanych, K. M., Whelan, N. V., Kocot, K. M., Kohn, A. B., & Moroz, L. L. (2016). Miscues misplace sponges. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(8), E946-E947. <https://doi.org/10.1073/pnas.1525332113>
- Hall, B. K. (2000). Evo-devo or devo-evo--does it matter. *Evolution & Development*, 2(4), 177-178.
- Hall, Brian K. (2012). *Evolutionary Developmental Biology*. Springer Science & Business Media.
- Harari, Y. N., & Dausat, P.-E. (2015). *Sapiens: Une brève histoire de l'humanité*. Albin Michel.
- Hayashi, T., Kageyama, Y., Ishizaka, K., Xia, G., Kihara, K., & Oshima, H. (2001). Requirement of Notch 1 and its ligand jagged 2 expressions for spermatogenesis in rat and human testes. *Journal of Andrology*, 22(6), 999-1011.
- Hejnol, A., & Pang, K. (2016). Xenacoelomorpha's significance for understanding bilaterian evolution. *Current Opinion in Genetics & Development*, 39, 48-54. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2016.05.019>
- Hennig, W. (1950). *Grundzüge einer Theorie der phylogenetischen Systematik* (Deutscher Zentralverlag. Berlin.).

- Hilman, D., & Gat, U. (2011). The Evolutionary History of YAP and the Hippo/YAP Pathway. *Molecular Biology and Evolution*, 28(8), 2403-2417. <https://doi.org/10.1093/molbev/msr065>
- Ho, D. M., & Artavanis-Tsakonas, S. (2016). Chapter Two - The Notch-Mediated Proliferation Circuitry. In P. M. Wassarman (Éd.), *Current Topics in Developmental Biology* (p. 17-33). <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2015.12.016>
- Hof, A. E. van't, Campagne, P., Rigden, D. J., Yung, C. J., Lingley, J., Quail, M. A., ... Saccheri, I. J. (2016). The industrial melanism mutation in British peppered moths is a transposable element. *Nature*, 534(7605), 102-105. <https://doi.org/10.1038/nature17951>
- Hug, L. A., Baker, B. J., Anantharaman, K., Brown, C. T., Probst, A. J., Castelle, C. J., ... others. (2016). A new view of the tree of life. *Nature Microbiology*, 1, 16048.
- Jaishankar, M., Tseten, T., Anbalagan, N., Mathew, B. B., & Beeregowda, K. N. (2014). Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdisciplinary Toxicology*, 7(2), 60-72. <https://doi.org/10.2478/intox-2014-0009>
- Jenner, R. A., & Wills, M. A. (2007). The choice of model organisms in evo-devo. *Nature Reviews Genetics*, 8(4), 311-314.
- Johnson, G. B. (1971). Analysis of enzyme variation in natural populations of the butterfly *Colias eurytheme*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 68(5), 997-1001.
- Juliano, C. E., Swartz, S. Z., & Wessel, G. M. (2010). A conserved germline multipotency program. *Development*, 137(24), 4113-4126. <https://doi.org/10.1242/dev.047969>
- Kelava, I., Rentsch, F., & Technau, U. (2015). Evolution of eumetazoan nervous systems: insights from cnidarians. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 370(1684). <https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0065>
- Kent, W. S. (1881). *A manual of the infusoria, including a description of all known flagellate, ciliate, and tentaculiferous protozoa, British and foreign and an account of the organization and affinities of the sponges*. Consulté à l'adresse <https://www.biodiversitylibrary.org/bibliography/1243>
- King, N. (2004). The unicellular ancestry of animal development. *Developmental Cell*, 7(3), 313-325. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2004.08.010>

- King, N., & Rokas, A. (2017). Embracing Uncertainty in Reconstructing Early Animal Evolution. *Current Biology*, 27(19), R1081-R1088. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.08.054>
- Klein, P. S., & Melton, D. A. (1996). A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(16), 8455-8459.
- Kramer, E. M. (2019). Plus ça change, plus c'est la même chose: The developmental evolution of flowers. *Current Topics in Developmental Biology*, 131, 211-238. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2018.11.015>
- Kruse, M., Mikoc, A., Cetkovic, H., Gamulin, V., Rinkevich, B., Müller, I. M., & Müller, W. E. (1994). Molecular evidence for the presence of a developmental gene in the lowest animals: identification of a homeobox-like gene in the marine sponge *Geodia cydonium*. *Mechanisms of Ageing and Development*, 77(1), 43-54.
- Lanna, E. (2015). Evo-devo of non-bilaterian animals. *Genetics and Molecular Biology*, 38(3), 284-300. <https://doi.org/10.1590/S1415-475738320150005>
- Lapébie, P., Gazave, E., Ereskovsky, A., Derelle, R., Bézac, C., Renard, E., ... Borchiellini, C. (2009). WNT/ β -Catenin Signalling and Epithelial Patterning in the Homoscleromorph Sponge *Oscarella*. *PLOS ONE*, 4(6), e5823. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005823>
- Le Bivic, A. (2013). Evolution and Cell Physiology. 4. Why invent yet another protein complex to build junctions in epithelial cells? *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 305(12), C1193-C1201. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00272.2013>
- Le Gall, M., De Mattei, C., & Giniger, E. (2008). Molecular separation of two signaling pathways for the receptor, Notch. *Developmental Biology*, 313(2), 556-567. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2007.10.030>
- Lecointre, G. (2009). Après la théorie synthétique, quelle biologie? *Textes et Documents pour la Classe*, (981).
- Lecointre, G., & Le Guyader, H. (2006a). *Classification phylogénétique du vivant. Tome 1* (Vol. 3). Consulté à l'adresse <http://afrilib.odinafrica.org/handle/0/24073>
- Lecointre, G., & Le Guyader, H. (2006b). *Classification phylogénétique du vivant. Tome 1* (Vol. 3). Consulté à l'adresse <http://afrilib.odinafrica.org/handle/0/24073>
- Lefevre, T., Raymond, M., & Thomas, F. (2016). *Biologie évolutive*. De Boeck Supérieur.

- Leininger, S., Adamski, M., Bergum, B., Guder, C., Liu, J., Laplante, M., ... Adamska, M. (2014a). Developmental gene expression provides clues to relationships between sponge and eumetazoan body plans. *Nature Communications*, 5. <https://doi.org/10.1038/ncomms4905>
- Leininger, S., Adamski, M., Bergum, B., Guder, C., Liu, J., Laplante, M., ... Adamska, M. (2014b). Developmental gene expression provides clues to relationships between sponge and eumetazoan body plans. *Nature Communications*, 5, ncomms4905. <https://doi.org/10.1038/ncomms4905>
- Levit, G. S. (2007). The roots of Evo-Devo in Russia: Is there a characteristic “Russian Tradition”? *Theory in Biosciences*, 126, 131-148. <https://doi.org/10.1007/s12064-007-0013-9>
- Lewis, E. B. (1978). A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*. *Nature*, 276(5688), 565-570.
- Leys, S. P. (2015). Elements of a « nervous system » in sponges. *Journal of Experimental Biology*, 218(4), 581-591. <https://doi.org/10.1242/jeb.110817>
- Leys, Sally P., & Riesgo, A. (2012). Epithelia, an Evolutionary Novelty of Metazoans. *Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution*, 318(6), 438-447. <https://doi.org/10.1002/jez.b.21442>
- Lu, T.-M., Kanda, M., Satoh, N., & Furuya, H. (2017). The phylogenetic position of dicyemid mesozoans offers insights into spiralian evolution. *Zoological Letters*, 3. <https://doi.org/10.1186/s40851-017-0068-5>
- Magie, C. R., Pang, K., & Martindale, M. Q. (2005). Genomic inventory and expression of Sox and Fox genes in the cnidarian *Nematostella vectensis*. *Development Genes and Evolution*, 215(12), 618-630. <https://doi.org/10.1007/s00427-005-0022-y>
- Mah, J. L., & Leys, S. P. (2017). Think like a sponge: The genetic signal of sensory cells in sponges. *Developmental Biology*, 431(1), 93-100. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2017.06.012>
- Majerus, M. E. N. (2009). Industrial Melanism in the Peppered Moth, *Biston betularia*: An Excellent Teaching Example of Darwinian Evolution in Action. *Evolution: Education and Outreach*, 2(1), 63-74. <https://doi.org/10.1007/s12052-008-0107-y>
- Manuel, M., & Le Parco, Y. (2000). Homeobox gene diversification in the calcareous sponge, *Sycon raphanus*. *Molecular Phylogenetics and Evolution*, 17(1), 97-107. <https://doi.org/10.1006/mpev.2000.0822>

- Manuel, Michael, Le Parco, Y., & Borchiellini, C. (2004). Comparative analysis of Brachyury T-domains, with the characterization of two new sponge sequences, from a hexactinellid and a calcisponge. *Gene*, 340(2), 291-301. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2004.07.021>
- Markov, A. V., & Kaznacheev, I. S. (2016). Evolutionary consequences of polyploidy in prokaryotes and the origin of mitosis and meiosis. *Biology Direct*, 11, 28. <https://doi.org/10.1186/s13062-016-0131-8>
- Martín-Durán, J. M., Pang, K., Børve, A., Lê, H. S., Furu, A., Cannon, J. T., ... Hejnol, A. (2018). Convergent evolution of bilaterian nerve cords. *Nature*, 553(7686), 45-50. <https://doi.org/10.1038/nature25030>
- McGinnis, W., Levine, M. S., Hafen, E., Kuroiwa, A., & Gehring, W. J. (1984). A conserved DNA sequence in homoeotic genes of the *Drosophila* Antennapedia and bithorax complexes. *Nature*, 308(5958), 428-433.
- Medić, B., Stojanović, M., Štimec, B., Divac, N., Vujović, K. S., Stojanović, R., ... Prostran, M. (2018). Lithium - pharmacological and toxicological aspects: the current state of the art. *Current Medicinal Chemistry*. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180904124733>
- Michener, D., & Sokal, R. R. (1957). A quantitative approach to a problem of classification. *Evolution*, p. 130-162.
- Mirsky, A. E., & Ris, H. (1951). THE DESOXYRIBONUCLEIC ACID CONTENT OF ANIMAL CELLS AND ITS EVOLUTIONARY SIGNIFICANCE. *The Journal of General Physiology*, 34(4), 451-462.
- Momose, T., Kraus, Y., & Houliston, E. (2012). A conserved function for Strabismus in establishing planar cell polarity in the ciliated ectoderm during cnidarian larval development. *Development (Cambridge, England)*, 139(23), 4374-4382. <https://doi.org/10.1242/dev.084251>
- Müller, W. E. (1995). Molecular phylogeny of Metazoa (animals): monophyletic origin. *Die Naturwissenschaften*, 82(7), 321-329.
- Müller, W. E. G., Wiens, M., Adell, T., Gamulin, V., Schröder, H. C., & Müller, I. M. (2004). Bauplan of Urmetazoa: Basis for Genetic Complexity of Metazoa. In *International Review of Cytology* (Vol. 235, p. 53-92). [https://doi.org/10.1016/S0074-7696\(04\)35002-3](https://doi.org/10.1016/S0074-7696(04)35002-3)
- Mullis, K., Faloona, F., Scharf, S., Saiki, R., Horn, G., & Erlich, H. (1986). Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 51 Pt 1, 263-273.

- Navarro-Sabaté, A., Aguadé, M., & Segarra, C. (1999). The relationship between allozyme and chromosomal polymorphism inferred from nucleotide variation at the AcpH-1 gene region of *Drosophila subobscura*. *Genetics*, *153*(2), 871-889.
- Nichols, Scott A., Dirks, W., Pearse, J. S., & King, N. (2006). Early evolution of animal cell signaling and adhesion genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(33), 12451-12456. <https://doi.org/10.1073/pnas.0604065103>
- Nichols, Scott Anthony, Roberts, B. W., Richter, D. J., Fairclough, S. R., & King, N. (2012). Origin of metazoan cadherin diversity and the antiquity of the classical cadherin/ β -catenin complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(32), 13046-13051. <https://doi.org/10.1073/pnas.1120685109>
- Nosenko, T., Schreiber, F., Adamska, M., Adamski, M., Eitel, M., Hammel, J., ... Wörheide, G. (2013a). Deep metazoan phylogeny: When different genes tell different stories. *Molecular Phylogenetics and Evolution*, *67*(1), 223-233. <https://doi.org/10.1016/j.ympev.2013.01.010>
- Nosenko, T., Schreiber, F., Adamska, M., Adamski, M., Eitel, M., Hammel, J., ... Wörheide, G. (2013b). Deep metazoan phylogeny: When different genes tell different stories. *Molecular Phylogenetics and Evolution*, *67*(1), 223-233. <https://doi.org/10.1016/j.ympev.2013.01.010>
- Olsson, L., Levit, G. S., & Hossfeld, U. (2010). Evolutionary developmental biology: its concepts and history with a focus on Russian and German contributions. *Die Naturwissenschaften*, *97*(11), 951-969. <https://doi.org/10.1007/s00114-010-0720-9>
- O'Malley, M. A., Wideman, J. G., & Ruiz-Trillo, I. (2016). Losing Complexity: The Role of Simplification in Macroevolution. *Trends in Ecology & Evolution*, *31*(8), 608-621. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2016.04.004>
- Onai, T. (2018). The evolutionary origin of chordate segmentation: revisiting the enterocoel theory. *Theory in Biosciences = Theorie in Den Biowissenschaften*, *137*(1), 1-16. <https://doi.org/10.1007/s12064-018-0260-y>
- Pang, K., Ryan, J. F., NISC Comparative Sequencing Program, Mullikin, J. C., Baxevanis, A. D., & Martindale, M. Q. (2010). Genomic insights into Wnt signaling in an early diverging metazoan, the ctenophore *Mnemiopsis leidyi*. *EvoDevo*, *1*(1), 10. <https://doi.org/10.1186/2041-9139-1-10>

- Paps, J., Medina-Chacón, L. A., Marshall, W., Suga, H., & Ruiz-Trillo, I. (2013). Molecular phylogeny of unikonts: new insights into the position of apusomonads and ancyromonads and the internal relationships of opisthokonts. *Protist*, *164*(1), 2-12. <https://doi.org/10.1016/j.protis.2012.09.002>
- Penny, D. (2015). Epigenetics, Darwin, and Lamarck. *Genome Biology and Evolution*, *7*(6), 1758-1760. <https://doi.org/10.1093/gbe/evv107>
- Pett, W., Adamski, M., Adamska, M., Francis, W. R., Eitel, M., Pisani, D., & Woerheide, G. (2018). The role of homology and orthology in the phylogenomic analysis of metazoan gene content. *BioRxiv*, 341115. <https://doi.org/10.1101/341115>
- Philippe, H., Brinkmann, H., Lavrov, D. V., Littlewood, D. T. J., Manuel, M., Wörheide, G., & Baurain, D. (2011). Resolving difficult phylogenetic questions: why more sequences are not enough. *PLoS Biology*, *9*(3), e1000602. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000602>
- Philippe, H., Derelle, R., Lopez, P., Pick, K., Borchellini, C., Boury-Esnault, N., ... Manuel, M. (2009). Phylogenomics Revives Traditional Views on Deep Animal Relationships. *Current Biology*, *19*(8), 706-712. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.02.052>
- Pick, K. S., Philippe, H., Schreiber, F., Erpenbeck, D., Jackson, D. J., Wrede, P., ... Wörheide, G. (2010). Improved Phylogenomic Taxon Sampling Noticeably Affects Nonbilaterian Relationships. *Molecular Biology and Evolution*, *27*(9), 1983-1987. <https://doi.org/10.1093/molbev/msq089>
- Pick, L. (2016). Hox genes, evo-devo, and the case of the fitz gene. *Chromosoma*, *125*(3), 535-551. <https://doi.org/10.1007/s00412-015-0553-6>
- Pisani, D., Pett, W., Dohrmann, M., Feuda, R., Rota-Stabelli, O., Philippe, H., ... Wörheide, G. (2015). Genomic data do not support comb jellies as the sister group to all other animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *112*(50), 15402-15407. <https://doi.org/10.1073/pnas.1518127112>
- Pisani, D., Pett, W., Dohrmann, M., Feuda, R., Rota-Stabelli, O., Philippe, H., ... Wörheide, G. (2016). Reply to Halanych et al.: Ctenophore misplacement is corroborated by independent datasets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *113*(8), E948-949. <https://doi.org/10.1073/pnas.1525718113>

- Prud'homme, B., Minervino, C., Hocine, M., Cande, J. D., Aouane, A., Dufour, H. D., ... Gompel, N. (2011). Body plan innovation in treehoppers through the evolution of an extra wing-like appendage. *Nature*, 473(7345), 83-86.
<https://doi.org/10.1038/nature09977>
- Renard, E., & Borchiellini, C. (2018, décembre). Les éponges : l'une des plus anciennes lignées animales. *Espèces, revue d'histoire naturelle*, (30).
- Renard, E., Gazave, E., Fierro-Constain, L., Schenkelaars, Q., Ereskovsky, A., Vacelet, J., & Borchiellini, C. (2013). Porifera (Sponges): Recent Knowledge and New Perspectives. *ELS*. Consulté à l'adresse <http://doi.wiley.com/10.1002/9780470015902.a0001582.pub2>
- Renard, E., Leys, S. P., Wörheide, G., & Borchiellini, C. (2018). Understanding Animal Evolution: The Added Value of Sponge Transcriptomics and Genomics. *BioEssays*, 40(9), 1700237. <https://doi.org/10.1002/bies.201700237>
- Renard, E., Vacelet, J., Gazave, E., Lapébie, P., Borchiellini, C., & Ereskovsky, A. V. (2009). Origin of the neuro-sensory system: new and expected insights from sponges. *Integrative Zoology*, 4(3), 294-308.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-4877.2009.00167.x>
- Renard Emmanuelle, Le Bivic André, & Borchiellini Carole. (soumis). The epithelial cell type. In *Evolutionary cell biology. Origin and Evolution of metazoan cell types*. Brian Hall and Sally Moody CRC Press.
- Revilla-I-Domingo, R., & Simakov, O. (2018). The Diversification of Early Emerging Metazoans: A Window into the Evolution of Animal Multicellularity. *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*, 40(5), e1800029. <https://doi.org/10.1002/bies.201800029>
- Richter, D. J., Fozouni, P., Eisen, M. B., & King, N. (2018). Gene family innovation, conservation and loss on the animal stem lineage. *ELife*, 7. <https://doi.org/10.7554/eLife.34226>
- Riesgo, A., Farrar, N., Windsor, P. J., Giribet, G., & Leys, S. P. (2014). The analysis of eight transcriptomes from all Porifera classes reveals surprising genetic complexity in sponges. *Molecular Biology and Evolution*, msu057.
<https://doi.org/10.1093/molbev/msu057>
- Robinson, B. H., Yalamanchali, R., Reiser, R., & Dickinson, N. M. (2018). Lithium as an emerging environmental contaminant: Mobility in the soil-plant system. *Chemosphere*, 197, 1-6.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.01.012>

- Russell, J. J., Theriot, J. A., Sood, P., Marshall, W. F., Landweber, L. F., Fritz-Laylin, L., ... Brunet, A. (2017). Non-model model organisms. *BMC Biology*, *15*(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s12915-017-0391-5>
- Ryan, J. F., Pang, K., Schnitzler, C. E., Nguyen, A.-D., Moreland, R. T., Simmons, D. K., ... Baxevanis, A. D. (2013). The Genome of the Ctenophore *Mnemiopsis leidyi* and Its Implications for Cell Type Evolution. *Science*, *342*(6164), 1242592-1242592. <https://doi.org/10.1126/science.1242592>
- Saiki, R. K., Gelfand, D. H., Stoffel, S., Scharf, S. J., Higuchi, R., Horn, G. T., ... Erlich, H. A. (1988). Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science (New York, N.Y.)*, *239*(4839), 487-491.
- Salinas-Saavedra, M., Wikramanayake, A., & Martindale, M. (2019). *β -catenin has an ancestral role in cell fate specification but not cell adhesion*. Consulté à l'adresse <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/520957v2>
- Sanger, F., & Coulson, A. R. (1975). A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *Journal of Molecular Biology*, *94*(3), 441-448.
- Sanger, F., & Tuppy, H. (1951). The amino-acid sequence in the phenylalanyl chain of insulin. I. The identification of lower peptides from partial hydrolysates. *The Biochemical Journal*, *49*(4), 463-481.
- Sasson, D. A., & Ryan, J. F. (2017). A reconstruction of sexual modes throughout animal evolution. *BMC Evolutionary Biology*, *17*. <https://doi.org/10.1186/s12862-017-1071-3>
- Saxena, A., Towers, M., & Cooper, K. L. (2017). The origins, scaling and loss of tetrapod digits. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *372*(1713). <https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0482>
- Schenkelaars, Q., Fierro-Constain, L., Renard, E., & Borchellini, C. (2016). Retracing the path of planar cell polarity. *BMC Evolutionary Biology*, *16*. <https://doi.org/10.1186/s12862-016-0641-0>
- Schenkelaars, Q., Fierro-Constain, L., Renard, E., Hill, A. L., & Borchellini, C. (2015). Insights into Frizzled evolution and new perspectives. *Evolution & Development*, *17*(2), 160-169. <https://doi.org/10.1111/ede.12115>
- Schenkelaars, Q., Pralong, M., Kodjabachian, L., Fierro-Constain, L., Vacelet, J., Le Bivic, A., ... Borchellini, C. (2017). Animal multicellularity and polarity without Wnt signaling. *Scientific Reports*, *7*(1), 15383. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15557-5>

- Schierwater, B., Eitel, M., Jakob, W., Osigus, H.-J., Hadrys, H., Dellaporta, S. L., ... Desalle, R. (2009). Concatenated analysis sheds light on early metazoan evolution and fuels a modern « urmetazoon » hypothesis. *PLoS Biology*, 7(1), e20. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000020>
- Schiffer, P. H., Robertson, H. E., & Telford, M. J. (2018). Orthonectids Are Highly Degenerate Annelid Worms. *Current Biology: CB*, 28(12), 1970-1974.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.04.088>
- Schippers, K. J., & Nichols, S. A. (2018). Evidence of signaling and adhesion roles for β -catenin in the sponge *Ephydatia muelleri*. *Molecular Biology and Evolution*. <https://doi.org/10.1093/molbev/msy033>
- Scott, M. P., & Weiner, A. J. (1984). Structural relationships among genes that control development: sequence homology between the Antennapedia, Ultrabithorax, and fushi tarazu loci of *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 81(13), 4115-4119.
- Sebé-Pedrós, A., Zheng, Y., Ruiz-Trillo, I., & Pan, D. (2012). Premetazoan origin of the hippo signaling pathway. *Cell Reports*, 1(1), 13-20. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2011.11.004>
- Simion, P., Philippe, H., Baurain, D., Jager, M., Richter, D. J., Di Franco, A., ... Manuel, M. (2017). A Large and Consistent Phylogenomic Dataset Supports Sponges as the Sister Group to All Other Animals. *Current Biology*, 27(7), 958-967. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.02.031>
- Simmons, S. L., & Satterlie, R. A. (2018). Tentacle Musculature in the Cubozoan Jellyfish *Carybdea marsupialis*. *The Biological Bulletin*, 235(2), 91-101. <https://doi.org/10.1086/699325>
- Smith, C. L., & Reese, T. S. (2016). Adherens Junctions Modulate Diffusion between Epithelial Cells in *Trichoplax adhaerens*. *The Biological Bulletin*, 231(3), 216-224. <https://doi.org/10.1086/691069>
- Sperling, E. A., Peterson, K. J., & Pisani, D. (2009). Phylogenetic-signal dissection of nuclear housekeeping genes supports the paraphyly of sponges and the monophyly of Eumetazoa. *Molecular biology and evolution*, 26(10), 2261-2274.
- Srivastava, M., Begovic, E., Chapman, J., Putnam, N. H., Hellsten, U., Kawashima, T., ... Rokhsar, D. S. (2008). The *Trichoplax* genome and the nature of placozoans. *Nature*, 454(7207), 955-960. <https://doi.org/10.1038/nature07191>

- Srivastava, M., Simakov, O., Chapman, J., Fahey, B., Gauthier, M. E. A., Mitros, T., ... Rokhsar, D. S. (2010). The Amphimedon queenslandica genome and the evolution of animal complexity. *Nature*, *466*(7307), 720-726. <https://doi.org/10.1038/nature09201>
- Steinmetz, P. R. H., Aman, A., Kraus, J. E. M., & Technau, U. (2017). Gut-like ectodermal tissue in a sea anemone challenges germ layer homology. *Nature Ecology & Evolution*, *1*(10), 1535-1542. <https://doi.org/10.1038/s41559-017-0285-5>
- Struck, T. H., Wey-Fabrizius, A. R., Golombek, A., Hering, L., Weigert, A., Bleidorn, C., ... Hankeln, T. (2014). Platyzoan paraphyly based on phylogenomic data supports a noncoelomate ancestry of spiralia. *Molecular Biology and Evolution*, *31*(7), 1833-1849. <https://doi.org/10.1093/molbev/msu143>
- Sultan, S. E. (2007). Development in context: the timely emergence of eco-devo. *Trends in Ecology & Evolution*, *22*(11), 575-582. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2007.06.014>
- Tamm, S. L., & Tamm, S. (1987). Massive actin bundle couples macrocilia to muscles in the ctenophore Beroë. *Cell Motility and the Cytoskeleton*, *7*(2), 116-128. <https://doi.org/10.1002/cm.970070204>
- Technau, U., & Steele, R. E. (2011). Evolutionary crossroads in developmental biology: Cnidaria. *Development (Cambridge, England)*, *138*(8), 1447-1458. <https://doi.org/10.1242/dev.048959>
- Tyler, S. (2003). Epithelium—The Primary Building Block for Metazoan Complexity¹. *Integrative and comparative biology*, *43*(1), 55-63.
- Ueda, N., Richards, G. S., Degnan, B. M., Kranz, A., Adamska, M., Croll, R. P., & Degnan, S. M. (2016). An ancient role for nitric oxide in regulating the animal pelagobenthic life cycle: evidence from a marine sponge. *Scientific Reports*, *6*. <https://doi.org/10.1038/srep37546>
- Wainright, P. O., Hinkle, G., Sogin, M. L., & Stickel, S. K. (1993). Monophyletic origins of the metazoa: an evolutionary link with fungi. *Science (New York, N.Y.)*, *260*(5106), 340-342.
- Wanninger, A. (2016). Twenty years into the “new animal phylogeny”: Changes and challenges. *Organisms Diversity & Evolution*, *16*(2), 315-318. <https://doi.org/10.1007/s13127-016-0277-3>
- Weiner, A. J., Scott, M. P., & Kaufman, T. C. (1984). A molecular analysis of fushi tarazu, a gene in Drosophila melanogaster that encodes a product affecting embryonic segment number and cell fate. *Cell*, *37*(3), 843-851.

- Whelan, N. V., Kocot, K. M., & Halanych, K. M. (2015). Employing Phylogenomics to Resolve the Relationships among Cnidarians, Ctenophores, Sponges, Placozoans, and Bilaterians. *Integrative and Comparative Biology*, 55(6), 1084-1095. <https://doi.org/10.1093/icb/icv037>
- Whelan, N. V., Kocot, K. M., Moroz, T. P., Mukherjee, K., Williams, P., Paulay, G., ... Halanych, K. M. (2017). Ctenophore relationships and their placement as the sister group to all other animals. *Nature Ecology & Evolution*. <https://doi.org/10.1038/s41559-017-0331-3>
- Whittaker, R. H. (1959). On the Broad Classification of Organisms. *The Quarterly Review of Biology*, 34(3), 210-226.
- Wilson, A. C., Carlson, S. S., & White, T. J. (1977). Biochemical Evolution. *Annual Review of Biochemistry*, 46(1), 573-639. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.46.070177.003041>
- Windsor, P. J., & Leys, S. P. (2010). Wnt signaling and induction in the sponge aquiferous system: evidence for an ancient origin of the organizer. *Evolution & Development*, 12(5), 484-493. <https://doi.org/10.1111/j.1525-142X.2010.00434.x>
- Windsor Reid, P. J., Matveev, E., McClymont, A., Posfai, D., Hill, A. L., & Leys, S. P. (2018). Wnt signaling and polarity in freshwater sponges. *BMC Evolutionary Biology*, 18. <https://doi.org/10.1186/s12862-018-1118-0>
- Woese, C. R., & Fox, G. E. (1977). Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: the primary kingdoms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 74(11), 5088-5090.
- Yakovlev, K. V. (2016). Localization of germ plasm-related structures during sea urchin oogenesis. *Developmental Dynamics*, 245(1), 56-66. <https://doi.org/10.1002/dvdy.24348>
- Yasuoka, Y., Shinzato, C., & Satoh, N. (2016). The Mesoderm-Forming Gene brachyury Regulates Ectoderm-Endoderm Demarcation in the Coral *Acropora digitifera*. *Current Biology: CB*, 26(21), 2885-2892. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.08.011>
- Zuckerklund, E., & Pauling, L. (1965). Evolutionary Divergence and Convergence in Proteins. In *Evolving Genes and Proteins* (p. 97-166). <https://doi.org/10.1016/B978-1-4832-2734-4.50017-6>

ANNEXES

- 1- Rapport de soutenance de thèse**
- 2- CV détaillé**
- 3- Valorisation : Liste des publications**
- 4- Valorisation : Liste des communications orales et affichées**
- 5- Liens vers les publications accessibles en ligne**
- 6- Résumés des manuscrits soumis, en révision ou en préparation**
- 7- Bilan des Activités d'enseignement**
- 8- Bilan des encadrements**
- 9- Bilan des financements de projets sollicités ou acquis**

1- Rapport de soutenance de thèse et diplôme

UNIVERSITÉ DE TOURS
3, rue des Tanneurs
37041 Tours Cédex
Tel.47.36.66.00
3ème Cycle : 47.36.66.75
ou 47.36.64.50

RAPPORT de SOUTENANCE de THESE

Diplôme de Doctorat

Jury Président :

M. Wegnez

Membres :

Mme Marie-Louise CARIOU

M. Jean-Luc DA LAGE

M. Georges PERIQUET

Absent

M. Jeffrey POWELL

M. Alain VAN WORMHOUDT

M. Maurice WEGNEZ

Soutenance de thèse de Mme Emmanuelle RENARD

Date de la soutenance : VENDREDI 25 FEVRIER 2000 à 15 heures

Sujet :

EVOLUTION DE LA FAMILLE AMYLASE CHEZ LES
DROSOPHILES DU GROUPE OBSCURA :
CARACTERISATION DU NOUVEAU GENE AMYREL.

Madame Emmanuelle RENARD a exposé avec une grande rigueur ses résultats expérimentaux sur la famille des gènes *Amylase* des *Drosophiles* du groupe *obscura*. Les enzymes spécifiés par ces gènes, qui jouent un rôle majeur dans le métabolisme des glucides par leur capacité d'hydrolyser l'amidon, ont été caractérisées chez de nombreuses espèces de *Drosophiles*. Les α -amylases, objet de la thèse d'Emmanuelle Renard, sont des endoamylases qui clivent les liaisons glucosidiques internes des molécules d'amidon. La régulation transcriptionnelle des gènes *amylase* se caractérise évidemment par un contrôle temporel et spatial. Cette famille de gènes constitue une petite famille multigénique qui comporte chez les *Drosophiles* de une à six copies selon les espèces. Un nouveau gène de la famille, nommé *Amyrel* (*Amylase-related gene*), spécifie

une amylase qui ne présente que 40% d'identité de séquence avec l'amylase classique. C'est l'étude de ce gène qui constitue l'essentiel du travail présenté très clairement par Emmanuelle Renard dans son exposé. Elle a ainsi décrit les résultats qu'elle a obtenus sur ce nouveau gène pour le groupe *Drosophila obscura*, fort de 37 espèces présentes dans les principales zones biogéographiques.

L'étude approfondie menée par E. Renard sur les gènes *Amy* et *Amyrel* de 22 espèces de drosophiles du groupe *obscura* a porté sur leur expression et sur leur structure (séquençage et analyse des séquences). Tous ces résultats montrent que la divergence des gènes *Amy* et *Amyrel* est très ancienne et suggèrent que les protéines AMY et AMYREL joueraient des rôles distincts. Une tentative d'étude fonctionnelle de la protéine AMYREL a aussi été présentée par E. Renard. L'idée de départ était de mettre au point un système permettant de produire cette protéine afin d'en étudier les propriétés enzymatiques et structurales. Un système cellulaire homologue ayant été choisi, les premiers essais de transfection des cellules S2 par les vecteurs d'expression ont donné des résultats encourageants. E. Renard, dans sa présentation, a montré l'intérêt de poursuivre ce type de recherche.

Dans la dernière partie de son exposé, E. Renard a présenté les implications phylogénétiques des données moléculaires qu'elle a accumulées pendant tout son travail de Thèse. Les phylogénies obtenues en utilisant différentes méthodes de reconstruction phylogénétique confirment l'existence de deux lignées au sein du groupe *obscura* : l'une englobant les espèces américaines et l'autre les espèces eurasiennes. Il faut souligner cependant que certains résultats contradictoires ont été obtenus. E. Renard a clairement argumenté sur la difficulté de résoudre ces contradictions.

Emmanuelle RENARD a donc présenté de manière très complète et critique le travail considérable qu'elle a réalisé sur le système des gènes *amylase* du groupe *Drosophila obscura*. Elle a discuté de manière approfondie les perspectives futures qui ressortent de son travail. Ses réponses aux questions du Jury ont prouvé sa parfaite maîtrise de son domaine de recherche. Il faut enfin souligner la clarté et la qualité pédagogique de sa présentation. Madame Renard a donc confirmé, au cours de son exposé, qu'elle possède toutes les qualités requises pour continuer une carrière scientifique, et qu'elle ferait un excellent Enseignant-Chercheur.

Yale University

Department of Ecology and Evolutionary Biology
427 Osborn Memorial Laboratories
165 Prospect Street
New Haven, CT 06520-8106

Jeffrey R. Powell, Professor
Telephone: 203-432-3887
FAX: 203-432-6066
email: jeffrey.powell@yale.edu

29 February 2000

Professor Marie Louise CARIOU
Directeur de recherche
Populations, genétique et Evolution-UPR9034
CNRS - 91198 Gif-sur-Yvette cedex
FRANCE

Re: Thesis Pour Obtenir le Grade de Docteur de l'Université de Tours
Title: Evolution de la Famille Amylase Che les Drosophiles du Groupe Obscura:
Characterisation du Nouveau Gene Amyrel
By: Emmanuelle RENARD

Dear Professor Cariou:

I have read with great interest the thesis of Ms Renard. I am very enthusiastic about the work and recommend it very highly, indeed. I have no hesitation stating that it is deserving of the "Grade de Docteur" (which I assume is equivalent to our Ph. D.). It meets or surpasses the standards of my own University. Let me outline some specific aspects of the thesis that warrant this evaluation.

First, let me start by making the following observation: Unlike 20 years ago, a modern evolutionary geneticist must be well-trained in a great variety of fields spanning practically the entire biological spectrum: molecular biology and evolution, cell biology, developmental biology, organismal biology, ecology, populations genetics, and phylogenetics. This thesis demonstrates that Ms Renard has a good grasp of all these fields, from both an experimental and conceptual perspective. Very impressive, and you can be proud that you have developed a program that allows your students to master such a broad range of subjects. This thesis confirms my conviction that France has developed the strongest molecular evolutionary genetics program in all of Europe, as particularly represented by the groups in Gif, Paris, and Tours.

The thesis starts with a succinct, yet comprehensive, review of the *obscura* group of *Drosophila*. This chapter demonstrate a good understanding of the organisms to be studied and an ability to synthesize this knowledge.

Next, three major research projects are presented. The first is a broad study of 22 species on the number, nature, and localization of the amylase gene, *Amy*. While this gene had been studied in a few species previously, this work is much broader than any previous work and substantially increases our knowledge of this model

system. Several molecular technologies were employed: cloning, DNA sequencing, *in situ* hybridization, etc. It also presents an extensive molecular evolution analysis of the resulting data. Then, to cap off the broadness of this chapter, the findings are related to the ecological niches of the species.

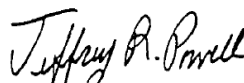
The next chapter describes a new gene related to *Amy*, called *Amyrel*. This was a unique finding in the Cariou lab (with Ms Renard as part of the group). The work employs many of the same broad range of techniques as the previous one, with some additional ones: cell culturing and transfection, reverse PCR, and developmental studies of gene expression. The importance of this work is that, previously, there had been only one other model system for studying a gene and a related duplicate (*Adh* and *Adhr*) and this new system provides an important comparison. While having been described previously (*PNAS*, 1998), the work in the thesis greatly expands the knowledge of this gene across many more species.

Finally, the results are used to analyze the phylogenetic relationships among members of the *obscura* group. Considerable previous work on this subject had been done (see Appendix 5), but many key issues are not resolved. It is a very complex group from a phylogenetic perspective and we will need multiple genes and other data to come to firm conclusions about all details. The chapter presents a major contribution to this unsolved problem. Some of the results confirm previous work, while other results raise surprising questions. One surprise was the placement of *helvetica*, an European species: it falls into the American clade. Interestingly, Burla (1951, *Rev. Suisse Zool.* 58:23-175) had speculated that *helvetica* may represent a back-migration from the New World to the Old. No one had previously tested this hypothesis; the data here are the first to confirm this. A second surprise was the placement of the African species. Most previous work placed them basal to the group, consistent with Africa being the origin of the *obscura* group. The two genes analyzed here place them as being highly derived. Most interesting and perplexing. So, new challenges have been raised by this work.

Let me again apologize for being unable to attend the defense. I was greatly looking forward to it for many reasons and, had it not been for unforeseen health problems, I would have come with great pleasure.

Lastly, please send on my hardest CONGRATULATIONS to Emmanuelle Renard in producing a very fine thesis! And congratulations to you and all the others who directed this work.

Best wishes,


Jeffrey R. Powell

2- Curriculum vitae détaillé

Dr Emmanuelle Renard, 45 ans, 2 enfants

3 ans à temps partiel (60, 70 et 90%) ; **délégation CNRS 100%** (depuis sept. 2017)

Maître de conférences, classe normale, échelon 7

Spécialiste en évolution moléculaire et Evo-Devo

PARCOURS PROFESSIONNEL

2001(nov.) - aujourd'hui : maître de conférences

Classe normale Aix-Marseille Université, échelon 7 (Marseille, 13)

2017-2019 : **délégation CNRS**, Institut de Biologie du Développement de Marseille UMR7288, équipe « polarité des épithéliums » (A. Le Bivic)

Co-encadrement d'un stage M2

2011-2017: OSU Institut Pythéas- Institut Méditerranéen de Biologie et Ecologie UMR 7263

Equipe « Eco-Evo-Dévo » (M. Le Bris)

puis équipe « Origine et Evolution de la Biodiversité » (C. Borchiellini/ A. Baumel)

Co-Encadrement de 2 thèses

Prime d'Excellence Scientifique obtenue en 2012

2001-2011 : OSU Centre d'Océanologie de Marseille, UMR Diversité Evolution et Ecologie fonctionnelle marine (C.F. Bourdoursque, puis J.P. Féral)

Co-Encadrement d'1 thèse et 4 stages de M2

Domaine d'expertise scientifique: évolution, évolution moléculaire, évo-dévo

Thématique de Recherche : Caractérisation des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la morphogenèse des porifères et implications sur la compréhension de l'évolution des plans d'organisation des métazoaires.

Compétences techniques et méthodologiques mises en œuvre en routine:
biologie moléculaire (extractions acides nucléiques, PCR, ligation/clonage);
biologie cellulaire (coupes histologiques, hybridations *in situ*, immunomarquages, dissociations/réagrégation cellulaires, régénération); bases de **bioinformatique** (BLAST, prédictions d'ORF et de domaines protéiques, analyses phylogénétiques),
imagerie (microscopie optique à épifluorescence et confocale), bases de biochimie en cours d'acquisition.

Enseignements : Conception, organisation et enseignement de CM, TD et TP de biologie des organismes, évolution, développement, phylogénie, bioinformatique, évo-dévo du L1 au L3 en licence Sciences de la Vie et de la Terre, en M2 Océanographie et M2 Santé et Environnement (service annuel \geq 192 ETD en présentiel)

Encadrement d'étudiants (hors M2 et thèses): ~20 étudiants encadrés ou co-encadrés du BTS au M1.

2000 (sept.)–2001 (août): Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

Demi-poste, Université Paris sud (Orsay,91)

Institut de Génétique Microbienne, Orsay (P. Forterre)

Thématiques de Recherche : caractérisation fonctionnelle de gènes d'*Arabidopsis thaliana* homologues à ceux codant pour la Topoisomérase VI chez les Archées.

Enseignement : TP et TD de biologie animale en DEUG B et en licence (96h)

2000(mars)-2000(août) : Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

Demi-poste, Université Paris sud (Orsay,91)

Laboratoire Population génétique et évolution, Gif sur Yvette (M.L. Cariou)

Thématiques de Recherche: caractérisation génétique de bivalves invasifs du genre *Corbicula*

Enseignements : TP et TD de biologie animale en DEUG B et en licence (96h)

1997– 2000 (fév.) Vacataire enseignement pendant la thèse

Université François Rabelais (Tours, 37) et Université Versailles-St Quentin (78)

Enseignements: TD de biologie générale en DEUG de psychologie, TP de biodiversité et TP d'histologie en DEUG SV (137h au total)

Co-encadrement de stagiaires: 4 (BTS, DEUG, Licence), PGE, Gif sur Yvette

CURSUS

2019: Autorisation à s'inscrire pour l'HDR

2001: Qualifications aux fonctions de MC sections 67 et 68 du CNU et MNHN

2000: DOCTORAT sciences de la vie spécialité évolution moléculaire

Université F. Rabelais (Tours, 37), *mention très honorable avec félicitations du jury*
directeur: M-L. Cariou DR CNRS Gif/yvette

Titre de la thèse: Evolution de la famille alpha-amylase chez les drosophiles du groupe obscura : caractérisation du nouveau gène *Amyrel*.

1996: DEA biologie des populations, génétique et éco-éthologie

Université F. Rabelais (Tours, 37), *mention bien, (3^{ème} /40)*

1995: Maîtrise biologie animale

Université F. Rabelais (Tours, 37) *mention bien,, major de promotion*

1994: Licence biologie cellulaire et physiologie

Université F. Rabelais (Tours, 37) *mention assez bien (17ème/320)*

1993: DEUG biochimie/chimie

Université Versailles-St Quentin, *mention assez bien*

1991: Baccalauréat série D, Versailles (78), mention Assez bien

FORMATION CONTINUE

2019 : Formation **qPCR** (1 jour, IMBE, Marseille)

2017 : Formation **Imagerie confocale** (LSM 780, 880, apotomes ;1.5 jour, IBDM, Marseille)

2016 : Formation **bioinformatique** (trier des bases de données sous python, 2 jours ; O. Chabrol, I2M Marseille)

2015 : Formation **imagerie confocale** (LSM 510) et logiciel **image J** (1j., IBDM)

Formation **bioinformatique** (lignes de commande sous Python, 2 jours ; O. Chabrol LATP Marseille)

2014 : Formation **cryo-coupes** (1 jour), D. Massey- Harroche IBDM Marseille

Notions de bases aquariologie (0.5 jour), CoralBiome

2013 : Formation **SPIP** (système de publication pour internet, 1 jour, formation interne)

2012 : Formation **Management** (élaboration d'objectifs dans le cadre de l'entretien professionnel", 1 jour, AMU)

Formation **bioinformatique** (annotation de génomes par Appolo, 3 jours, Sponge genomics international workshop, Split, Croatie)

2007 : Formation **coalescence** (1 jour, M. Veuille et Leblois, PFU de l'UMR DIMAR)

Formation **communication** (1 jour, PFU de l'UMR DIMAR)

RESPONSABILITES

PEDAGOGIQUES :

- 2018-2023 :**
- Co-responsable d'une UE de L2 Sciences de la Vie et de la Terre (SVT)
 - Co-responsable d'une UE de L3 Sciences de la Vie et de la Terre (SVT)
 - Co-responsable d'une UE de M1 Sciences de la mer
 - **Représentante de l'école doctorale** ED251 dans le comité de thèse de L. Reynes (MIO)
- 2012-2017 :**
- Co-responsable d'une UE obligatoire en L1 SVT « diversité du monde vivant » (300 à 350 étudiants sur 3 sites) : organisation de réunions pédagogiques annuelles, assurer la mise à jour du cours en ligne, assurer la cohérence intersites
 - Responsable d'une UE obligatoire en L2SVT parcours mer « diversité et évolution des eucaryotes » (45 à 50 étudiants)
 - Responsable d'une UE du master recherche 2 Océanographie « Evolution des Génomes, outils bioinformatiques » (9 à 14 étudiants)
 - **Enseignant référent** en L1
 - **Représentante de l'école doctorale** ED251 dans 3 comités de thèse: L. Reynes (MIO), L. Préaubert et J. Gadréaud (IMBE)
 - **Membre du comité enseignement** de l'OSU Pytheas
 - **Président de jury de baccalauréat** série S, Lycée Fabre Carpentras , juin 2012
- 2004-2011 :**
- Responsable de l'UE obligatoire en L1 Sciences de la vie (SV) et L2 Sciences de la Mer et de l'environnement (SME) « diversité et évolution du monde vivant » (effectif >200 étudiants)
 - Responsable de l'UE obligatoire en L2 SME « Observation de la diversité du monde vivant » (effectif > 40 étudiants)
 - Co-responsable d'1 UE Master 1 océanographie « Diversité des organismes marins »
 - **Membre de la commission de spécialiste** 67ème section du Centre d'océanologie de Marseille de 2003 à 2006
 - **Président de jury de baccalauréat**, Lycée Michelet 2^{ème} session.
- 2001-2004 :**
- Responsable d'1 UE obligatoire du tronc commun des DEUG1 SV, STU, MASS, MIAS et SM « classification du vivant » (200-300 étudiants)
 - Responsable de 3 UEs des DEUG SV et STU (faune/flore, TP de biologie des organismes)
 - Co-Responsable d'1 UE de licence biologie des organismes marins « Anatomie comparée »

SCIENTIFIQUES :

- 2018-2023 :**
- Membre élue collègue B au **Conseil Consultatif de l'UMR IMBE**
 - Membre élue collègue B au **Comité Scientifique de l'OSU Pythéas**
- 2012-2017 :**
- Membre invité et suppléante élue collègue B au **Conseil Consultatif de l'IMBE**
 - Membre invité du **Comité de Pilotage de l'UMR**
 - Membre élue collègue B au **Comité Scientifique de l'OSU Pythéas**
 - Co-responsable scientifique du service commun** de biologie moléculaire

2008-2011 : Membre élue collège B du conseil scientifique de l'OSU COM

ADMINISTRATIVES :

2012-2017 : en tant que co-responsable du Service commun de biologie moléculaire :
- n+1 de 3 ITAs CNRS, chargée des entretiens annuels et organisation des tâches
- Membre suppléant à la **commission Maintenance et réparation** IMBE

2010-2011 : Membre suppléant de la **section locale Hygiène et sécurité** du centre d'Océanologie de Marseille

2004-2011 : **Correspondante de formation** de l'UMR Dimar

RAYONNEMENT SCIENTIFIQUE

ORGANISATION/COORDINATION d'ÉVÉNEMENTS:

2019 : **Co-organisatrice** des sessions «marine metazoans» et «regeneration» **congrès national EFOR** Paris, 6-7 mai 2019

2017 : **Co-organisatrice** de la session «marine metazoans»
Congrès national EFOR Paris, 2-3 mai 2017

2016 : **Co-organisatrice** de la session «marine metazoans»
congrès national EFOR Paris, mars 2016

2015 : **Membre du comité scientifique et du comité d'organisation**
workshop international « The origin of Metazoans », Presqu'île de Giens, 24-26 octobre 2015

Membre du comité d'organisation
congrès de l'école doctorale 251 Sciences de l'Environnement, Cassis, avril 2015

2009 : **Coordinatrice** des 9èmes rencontres Chercheurs-Enseignants du secondaire, organisées par l'académie Aix-Marseille, Station Marine d'Endoume.

IMPLICATION DANS DES PROGRAMMES SCIENTIFIQUES

2019 : **PORTEUSE** du projet POMIER déposé à l'AAP du labex DRIHM (4 UMRs marseillaises: IMBE, CEREGE, IBDM, MIO)

2019 : **CO-PORTEUSE** du projet Eccorev IPOMEE (4 UMRs marseillaises: IMBE, CEREGE, IBDM, MIO)

2019-2021 : Responsable relations internationales pour le projet Amidex international JUNE (3 partenaires : IMBE, IBDM, EMBL, Université de Floride)

2018-2021 : **PORTEUSE du projet STraS**, Programme de Collaboration Scientifique (PICS) Franco-Australien, coordinateur australien : B. Degnan (Université de Brisbane), 3 UMR françaises impliquées (IMBE, IBDM, ISEM)

2013-2015 : **Membre actif du projet Amidex "Spongex"**. coordinateur: A. Le Bivic (IBDM)

2010-2012 : **Membre du Programme International de Collaboration Scientifique (PICS) Franco-Russe** coordinateurs: A. Ereskovsky (Univ. St Petersburg)/ C. Borchiellini (DIMAR, Université de la Méditerranée)

COLLABORATIONS ayant abouti à une communication ou publication scientifique, ou formalisées par des projets financés:

Nationales :

Marseille : J-M. Claverie (IGS); A. Le Bivic et L. Kodjabachian (IBDM)

Paris : Michel Vervoort et Eve Gazave (IJM), Romain Derelle

Renard Emmanuelle- Habilitation à diriger des recherches

Lyon : Frédéric Brunet (IGFL)

Villefranche : Evelyn Houliston (LBDV)

Montpellier : Stefen Baghdiguian (ISEM)

Internationales:

USA: April Hill (Richmond), Dennis Lavrov (Iowa), Thomas Sorger (Roger Williams University), L. Moroz (U. Floride)

Allemagne: Gert worheide (LMU); D. Arendt (EMBL)

Australie: Bernard Degnan, Gemma Richards (U. Queensland)

Canada : Sally Leys (U. Alberta)

TRAVAUX D'EXPERTISE

- 2019** : **Reviewer** pour « life and environment »
Reviewer d'un chapitre pour Evolutionary biology books
- 2017-** : **Expert pour le Pôle stratégique** de recherche et de formation
« continuum terre-mer » Univ. Caen
- 2017-** : **Comité de thèse** de Lauris Reynes (Aix-Marseille univ.)
- 2017-** : **Rapporteur** pour le Comité scientifique de l'OSU (dossiers FIR colloque)
- 2017** : **Comité de thèse** de Lise Préaubert (Aix-Marseille univ.)
Rapporteur de la thèse de Shunsuke Sogabe (Queensland Univ., Australie)
- 2014** : **Reviewer** pour BMC Research Notes
- 2014-2017** : **Comité de thèse** de Justine Gadreaud (Aix-Marseille univ.)
- 2012** : **Reviewer** pour BMC Evolutionary Biology

3- Valorisation : publications

(étudiants et doctorants co-encadrés; collaborations nationales* et internationales **, moi)

PUBLICATION DANS JOURNAUX ACLI

**20 articles dont 18 post-thèse (en noir) = >1/an en moyenne depuis mon recrutement
h index: 14 ; 1215 citations ; IF moyen=3.98**

3 en 1^{er} auteur, 4 en 2^e auteur, 3 en dernier auteur, 3 en avant-dernier-auteur, 4 corresponding author

En préparation: 4

Jourda C.*, **Renard E.** et al. "A new member of the thaumarcheotal lineage evidenced as the major symbiot of the glass sponge *Oopsacas minuta*."

Renard E. et al. "The neofunctionalization of E-cadherin during animal evolution"

Santini *(et al.) **Renard E.** "The first genome of a glass sponge reveals drastic losses" soumission prévue en septembre

Rocher C. (et al.), **Renard E.** « Oscarella buds: a new convenient biological model for sponge cell biology" soumission prévue avant fin juillet

En révision: 1

Renard E., Fierro-Constain L., Schenkelaars Q., Borchiellini C., Le Bris M. "Revisiting animal sex cell stemness in the light of life cycle evolution"

2018 Renard E.°, Leys S.**°, Worheide G.**°, Borchiellini C. « Understanding Animal Evolution: The Added Value of Sponge Transcriptomics and Genomics" *BioEssays* 2018, 40, 170023. DOI: [10.1002/bies.201700237](https://doi.org/10.1002/bies.201700237) IF: 4.419 ° **corresponding author**

2018 Belahbib H.* **Renard E.**, Santini S.*, Jourda C.*, Claverie JM*, Borchiellini C., Le Bivic A.* « New genomic data and analyses challenge the evolution of epithelia » *BMC genomics* doi: <https://doi.org/10.1101/228452> IF: 3.729

2017 Schenkelaars Q., Pratloug M., Kodjabachian L.*, Fierro-Constain L., Vacelet J., Le Bivic A.*, **Renard E.***, Borchiellini C*. "Animal multicellularity and polarity without Wnt signaling".-*Scientific Report* IF: 4.259 * **equivalent contribution**

2017 Fierro-Constain L.°, Schenkelaars Q., Gazave E.*, Haguenaer A., Rocher C., Ereskovsky A., Borchiellini C., **Renard E.**° A stepping stone to retracing the soma and germline origin. *Genome Biology and Evolution* 9(3):474-488. doi: 10.1093/gbe/evw289. IF: 4.098 ° **corresponding authors**
Highlighed paper <https://academic.oup.com/gbe/article/9/3/489/3076113>

2016 Schenkelaars Q., Fierro-Constain L., **Renard E.**, Borchiellini C. Retracing the Path of Planar Cell Polarity. *BMC Evolutionary Biology* 16(1):69. doi: 10.1186/s12862-016-0641-0 IF: 3.368

2016 Schenkelaars Q., Fierro-Constain L., **Renard E.**, Borchiellini C., Hill A.L.**. ROCK inhibition abolishes the establishment of the aquiferous system in *Ephydatia muelleri* (Porifera, Demospongiae). *Developmental Biology* 412(2):298-310. doi: 10.1016/j.ydbio.2016.02.026 IF: 3.547

2015- Schenkelaars Q., Fierro-Constain L., **Renard E.**, Hill A.**°, Borchiellini C. 'Insights into Frizzled evolution and new perspectives'. *Evolution and Development*. 17(2):160-9. doi: 10.1111/ede.12115. IF: 2,716

2013- Gazave E., Lavrov DV**, Cabrol J., **Renard E.**, Rocher C, Vacelet J, Adamska M**, Borchiellini C, Ereskovsky AV. Systematics and molecular phylogeny of the family oscarellidae (Homoscleromorpha) with description of two new Oscarella species. *PLoS One*. DOI: 10.1371/journal.pone.0063976 IF: 3,234

2013- Ereskovsky A., **Renard E.**, Borchiellini C. Cellular and molecular processes leading to embryo formation in sponges: evidences for high conservation of processes throughout animal evolution. *Dev Genes Evol.* DOI 10.1007/s00427-012-0399-3. **IF: 2.441**

2012- Gazave E., Lapébie P., Ereskovsky A.V., Vacelet J., **Renard E.**, Cárdenas P.** , Borchiellini C.: No longer Demospongiae: Homoscleromorpha formal nomination as a fourth class of Porifera. *Hydrobiologia* DOI 10.1007/s10750-011-0842-x **IF: 2.275**

2010- Gazave E., Lapébie P., **Renard E.**, Vacelet J., Rocher C., Ereskovsky A.V., Lavrov D.V.** , Borchiellini C. Molecular Phylogeny Restores the Supra-Generic Subdivision of Homoscleromorph Sponges (Porifera, Homoscleromorpha). *PLoS One.* 5(12): e14290. **IF: 3,234**

2009- Gazave E., Lapébie P., Richards G.S.** , Brunet F.* , Ereskovsky A.V., Degnan B.M.** , Borchiellini C., Vervoort M.* , **Renard E.**° . Origin and evolution of the Notch signalling pathway: an overview from eukaryotic genomes. *BMC Evolutionary Biology*, Oct 13;9:249.**IF: 3.368** “high accessed paper”. ° **corresponding authors**

2009- Philippe, H., Derelle, R.* , Lopez, P., Pick, K., Borchiellini, C., Boury-Esnault, N., Vacelet, J., **Renard, E.**, Houliston, E.* , Queindec, E.* , Da Silva, C., Wincker, P., Le Guyader, H., Leys, S., Jackson, D. J., Schreiber, F., Erpenbeck, D., Morgenstern, B., Worheide, G.** , and Manuel, M.* Phylogenomics Revives Traditional Views on Deep Animal Relationships. *Curr. Biol.* 19 (8):706-712.**IF: 9,571**

2009- Ereskovsky, A. V., Borchiellini, C., Gazave, E., Ivanisevic, J., Lapébie, P., Perez, T., **Renard, E.**, Vacelet, J. The Homoscleromorph sponge *Oscarella lobularis*, a promising sponge model in evolutionary and developmental biology. *Bioessays* 31 (1):89-97.**IF: 4.838**

2009- Lapébie, P., Gazave, E., Ereskovsky, A. V., Derelle, R.* , Bezac, C., **Renard, E.**, Houliston, E.* , and Borchiellini, C. WNT/beta-catenin signalling and epithelial patterning in the homoscleromorph sponge *Oscarella*. *PLoS One* 4 (6):e5823. **IF: 3,234**

2009- **Renard E.**°, Vacelet J., Gazave E., Lapébie P., Borchiellini C., Ereskovsky A.V., Origin of the neuro-sensory system: new and expected insights from sponges. *Integrative Zoology* 4: 294-308.**IF: 1.288** ° **corresponding author**

2008- Gazave E., Lapébie P., **Renard E.**, Bézac C., Boury-Esnault N., Vacelet J., Pérez T., Manuel M.* and Borchiellini C., A novel family of NK homeobox genes with choanocyte-specific expression in homoscleromorph sponges. *Dev. Gene Evol.* 218 (9):479-89.**IF: 2.441**

2003- Prigent S, **Renard E**, Cariou ML. Electrophoretic mobility of amylase in Drosophilids indicates adaptation to ecological diversity. *Genetica.* Oct;119(2):133-45. **IF: 1,4**

2000- **Renard E**, Bachmann V, Cariou ML, Moreteau JC. Morphological and molecular differentiation of invasive freshwater species of the genus *Corbicula* (Bivalvia, corbiculidea) suggest the presence of three taxa in French rivers. *Mol Ecol.* Dec;9(12):2009-16. **IF: 6.494**

1998- Da Lage JL, **Renard E**, Chartois F, Lemeunier F, Cariou ML. *Amyrel*, a paralogous gene of the amylase gene family in *Drosophila melanogaster* and the *Sophophora* subgenus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Jun 9;95(12):6848-53. **IF: 9.674**

CHAPITRES D'OUVRAGES

In prep. (sur invitation) soumission prévue avant fin juin:

Borchiellini C. (...) **Renard E.** “Staining and tracking methods for studying sponge cells dynamics.” *Methods in Molecular Biology*

Fierro-Constain L. Rocher C. (...) **Renard E.** “*In situ* hybridization techniques in the homoscleromorph sponge *Oscarella lobularis*” *Methods in Molecular Biology*

Accepté en révision (sur invitation)

Renard E. , Le Bivic A., Borchiellini Carole « The origin and evolution of animal cell types . Chapter 6: The Epithelial cell types”

Accepté (sur invitation):

Schenkelaars Q., Vernale A., Fierro-Constain L., Borchiellini C & **Renard E.** "A look back over 20 years of evo-devo studies on sponges : a challenged view of Urmetazoa."—Evolutionary Biology Books Ed. Springer Nature

2013 : **Renard E.**, Gazave E., Fierro-Constain L., Schenkelaars Q., Ereskovsky A., Vacelet J., Borchiellini C. (2013). Porifera (version 2,0). In: *Encyclopedia of Life Sciences (ELS)*. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester. DOI: 10.1002/9780470015902.a0001582.pub2

2010 : Gazave E. & **Renard E.** Evolution of Notch transmembrane receptor. In: *Encyclopedia of Life Sciences (ELS)*. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester. DOI: 10.1002/9780470015902.a0022893

PROCOLES

2014 : Hill A.** L., Schenkelaars Q., Gomez F.** , Hall C.** , Fierro-Constain L., **Renard E.**, Borchiellini C. *How to pick, wash and hatch freshwater sponge gemmules.* En ligne sur le serveur de l'Evo-Devo-Eco Network (<http://edenrcn.com/protocols/#invertebrate>)

Schenkelaars Q., Hill A.** L., Gomez F.** , Hall C.** , Fierro-Constain L., **Renard E.**, Borchiellini C. Y27632 *Treatment of freshwater sponge gemmules.*
En ligne sur le serveur de l'Evo-Devo-Eco Network (<http://edenrcn.com/protocols/#invertebrate>)

Hill A.** L., Schenkelaars Q., Gomez F.** , Hall C.** , Fierro-Constain L., **Renard E.**, Borchiellini C. *RNAi on freshwater sponge gemmules.*
En ligne sur le serveur de l'Evo-Devo-Eco Network (<http://edenrcn.com/protocols/#invertebrate>)

VULGARISATION

2018: Renard E. & Borchiellini C. « Les éponges : l'une des plus anciennes lignées animales » Espèces, revue d'histoire naturelle, N°30, decembre 2018

4- Valorisation : communication

(étudiants et doctorants co-encadrés; collaborations nationales* et internationales **, orateur, moi)

COMMUNICATIONS ORALES congrès/workshops internationaux:20

2018 : Renard E., Fierro-Constain L., Schenkelaars Q., Le Bris Manuel, Borchiellini C. "The Germline Multipotency Program & the origin of animal sex cells". 22nd Evolutionary Biology meeting (sept.,Marseille)

2017 : Renard E., Fierro-Constain L., Schenkelaars Q., Borchiellini C., Le Bris Manuel "Revisiting animal sex cell stemness at the light of life cycle evolution". International workshop ITMO Cell biology, development and evolution "origins of Metazoans" (nov., Paris)

Le Bivic A.*, Belahbib H.*, Renard E., Borchiellini C. « Sponges versus ctenophores : the evolution of epithelial proteins ». Sponge World Conference (juin, Galway, Irlande)

2016 : Renard E., Le Bivic A.*, Borchiellini C. « *How can sponges can help us to get insights into Human health ?* ». Congrès international de la Société Française d'Ecologie (Oct, Marseille)

Renard E. "Development of sponge "models" in Evo-devo: a state of the art. Available tools, interests and limits of *Oscarella lobularis*(Porifera *Homoscleromorpha*)". 6th annual meeting of the EFOR network. Paris, FRANCE. **Conf. invitée.**

Schenkelaars Q., Pratlong M., Fierro-Constain L., Kodjabachian L.*, Le Bivic A.*, Renard E. & Borchiellini C. *Poriferan databases provide a new perspective of the evolution of the Wnt pathways*. 6th annual meeting of the EFOR network. Paris, FRANCE. Conf. invitée.

Hill, A.**, Schenkelaars Q., Hall, C.**, Quintero, O.** , Fierro-Constain, L., Renard, E., Borchiellini, C. Role of the Rho/Rock pathway in sponge morphogenesis. In Integrative and comparative biology (Vol. 56, pp. E91-E91). (ACT)

2015: Schenkelaars Q., Quintero O.** , Hall C.** , Fierro-Constain L., Renard E., Borchiellini C. a Hill A. L. *ROCK inhibition abolishes the establishment of aquiferous system in Ephydatia muelleri (Porifera, Demospongiae)*. International Workshop Spongex 'The origin of metazoans', Hyères, France.

2014: Fierro-Constain L., Schenkelaars Q., Borchiellini C., Ereskovsky A., Renard E. "Stem cell genes characterization in *Oscarella lobularis* (Porifera): the stepping stone towards understanding somatic and germlines origin", Euro EvoDevo, Juil.2014, Vienne, Autriche.

2013: Schenkeelars Q., Fierro L., Renard E., Borchiellini C. "*Rho/Rock: an evolutionary conserved pathway of metazoans for epithelial morphogenesis*". 17th Evolutionary Biology Meeting, 17-20 Sept.. Marseille, France.

2011: Gazave E., Renard E., Ereskovsky A., Borchiellini C. "*Homoscleromorpha sponges: molecular phylogeny and morphological characters evolution*". 2nd international congress on Invertebrate Morphology- 20-23juin Harvard University.

Nickel M**, Arnold C**, Hammel JU**, Renard E, Borchiellini C, Ereskovsky A & Beckmann F. "*Evolution of body contractility in early branching Metazoa – what morphology of Porifera and Placozoa tells us*". International conference "Deep Metazoan Phylogeny 2011 – new data, new challenges?". 11-14 Oct.. Munich, Allemagne.

Renard Emmanuelle- Habilitation à diriger des recherches

2010: Ereskovsky A.V., Lapébie P., **Renard E.**, Gazave E., Borchiellini C.. "Epithelial morphogenesis in homoscleromorph sponges: evidence from regeneration". III meeting of the European society for Evolutionary Developmental biology (EED), 6-9 Jul., Paris

Gazave E., Lapébie P., Richards G.S.**, Brunet F.*, Ereskovsky A.V., Degnan B.M.**, Borchiellini C., Vervoort M.* and **Renard E.** "Origin and evolution of the Notch signalling pathway: an overview from eukaryotic genomes". III meeting of the European society for Evolutionary Developmental biology (EED), 6-9 Jul. Paris

Ereskovsky A., Lapébie P., Adamska M.**, Borisenko I.**, Gazave E., **Renard E.**, Borchiellini C. « Morphogenesis in sponges: regeneration as a model". VIII world sponge conference, 20-24 sept., Girona, Espagne.

Nickel M.**, Scheer C.**, Arnold C.**, Hammel J.**, Herzen J.**, **Renard E.**, Borchiellini C., Ereskovsky A.V., Beckmann F**."The contractile pinacoderm – new insights from 2D- and 3D- imaging and quantitative image analysis". VIII world sponge conference, 20-24 sept., Girona, Espagne.

Borchiellini C., Lapébie P., Gazave E., Ereskovsky A.V., **Renard E.**«The helpfulness of homoscleromorph sponge *Oscarella lobularis* to better understand early evolution of animal development". VIII world sponge conference, 20-24 sept. Girona, Espagne.

Gazave E., Lapébie P., **Renard E.**, Vacelet J., Adamska M.**, Rocher C., Cabrol J., Ereskovsky A.V., Lavrov D.**, Borchiellini C.« Molecular phylogeny restores the supra-generic subdivision of Homoscleromorph (*Dendy, 1905*) sponges". VIII world sponge conference, 20-24 sept. Girona, Espagne,

Ereskovsky A., Lapébie P., Adamska M.**, **Renard E.**, Gazave E., C. Borchiellini. «Reparative regeneration as a model of morphogenesis investigation in Sponges". VIII world sponge conference, 20-24 sept. Girona, Espagne,.

2008: **Renard E.**, Gazave E., Ereskovsky A., Vacelet J., Lapébie P., Borchiellini C. "How can sponges bring new insights on the origin of neuro-sensory cells ?" XX International Congress of Zoology, 26-29 Août 2008, Paris, France.

COMMUNICATIONS AFFICHEES

CONGRÈS INTERNATIONAUX: 23

2018: Rocher C. [...], **Renard E.** "STUDYING SPONGE CELL BEHAVIOR DURING MORPHOGENETIC PROCESSES Thanks to AN INTERNATIONAL PROGRAM FOR SCIENTIFIC COOPERATION (PICS)" 22nd Evolutionary Biology meeting (sept.,Marseille)

2017 : Schenkelaars Q., Pratlong M., Kodjabachian L.* , Fierro-Constain L., Vacelet J., Le Bivic A.*, **Renard E.**, Borchiellini C. "Animal multicellularity and polarity without Wnt signaling" International workshop ITMO Cell biology, development and evolution "origins of Metazoans" (novembre, Paris)

Fierro L., Schenkelaars Q., Borchiellini C., Ereskovsky A., **Renard E.** "An ancestral stemness toolkit is shared by germ and somatic cell lines." International workshop ITMO Cell biology, development and evolution "origins of Metazoans" (novembre, Paris)

Vernale A. Schenkelaars Q., Bazellières E.* , Rocher C., Le Bivic A.* , **Renard E.**, Borchiellini C. « What about PCP pathway in sponges » Evolutionary Biology Meeting (sept. 2017, Marseille, France)

Renard Emmanuelle- Habilitation à diriger des recherches

- Vernale A. Schenkelaars Q., Bazellières E. Rocher C., Le Bivic A., **Renard E.**, Borchiellini C.
« What about PCP pathway in sponges » Sponge World Conference (juin 2017, Galway, Irlande)
- 2016:** **Renard E.**, Fierro L., Schenkelaars Q., LeBivic A.*, Borchiellini C. “*Shaping strange animalbodies...such as those of sponges*”. Shaping Life - SFBD Meeting. 24-27 Mai, Marseille, France.
- 2015:** Fierro L., Schenkelaars Q., Borchiellini C., Ereskovsky A., **Renard E.** “*An ancestral stemness toolkit is shared by germ and somatic cell lines.*” Spongex International workshop. “The origin of metazoans”. October 14th-16th, Hyères, France.
- Rocher C., Nina S., Le Bivic A.*, Fierro-Constain L., **Renard E.** and Borchiellini C. *Oscarella lobularis bud: a new experimental model.* International workshop. “The origin of metazoans”. 14-16 Oct., Hyères, France.
- 2014:** Schenkelaars Q., Fierro-Constain L., **Renard E.**, Borchiellini C. and Hill A.** L. “*Effects of ROCK inhibitor on Ephydatia muelleri development (Porifera, Demospongiae)*”. Euro EvoDevo Meeting, juillet, Vienne, Autriche.
- Schenkelaars Q., Fierro-Constain L., **Renard E.**, Borchiellini C. and Hill A.** L. “*Effects of ROCK inhibitor on Ephydatia muelleri development (Porifera, Demospongiae)*.” Evolutionary Biology Meeting, Marseille, France.
- Fierro-Constain L., Schenkelaars Q., Borchiellini C., Ereskovsky A., **Renard E.** “*Stem cell genes characterization in Oscarella lobularis (Porifera): the stepping stone towards understanding somatic and germlines origin*”, 18 th Evolutionary Biology Meeting, Sept. 2014, Marseille, France
- Fierro-Constain L., Schenkelaars Q., Borchiellini C., Ereskovky A., **Renard E.** *Stem cell genes characterization in Oscarella lobularis(Porifera Homscleromorpha): the stepping stone towards understanding somatic and germ lines origin.* Join meeting SFBD/EFOR, Fev., Paris, France.
- Fierro-Constain L., Schenkelaars Q., Borchiellini C., Ereskovky A., **Renard E.** *Stem cell genes characterization in Oscarella lobularis (Porifera Homscleromorpha): the stepping stone towards understanding somatic and germ lines origin.* Biology 14th Swiss conference on organismal biology, Fev., Geneve, Suisse.
- 2013:** Fierro L., Schenkelaars Q., Borchiellini C., Ereskovsky A., **Renard E.** “*Genetic mechanisms controlling gametogenesis in Oscarella lobularis (Porifera - Homoscleromorpha)*”. 17th Evolutionary Biology Meeting at Marseilles, 17-20 Sept., Marseille, France.
- Schenkelaars Q., Fierro-Constain L., **Renard E.**, Borchiellini C. *Rho/Rock: a metazoan evolutionary conserved pathway for epithelial morphogenesis.* Evolutionary Biology Meetings, Marseille, FRANCE.
- 2012:** Sorger T.**, Borchiellini C., **Renard E.**, Ereskovsky A. “*Near-eumetazoan epithelial genes in a homoscleromorph sponge.* IV meeting of the European society for Evolutionary Developmental biology (EED), juillet, Lisbonne, Portugal.
- Ereskovsky A., Lapebie P., Gazave E., Tokina D., **Renard E.**, Borchiellini C. “*Morphogenesis in sponges and their phylogenetic significance*”. International conference “Deep Metazoan Phylogeny 2011 – new data, new challenges?”. 11-14 Oct., Munich, Allemagne.
- 2010:** T. Sorger**, **E. Renard**, C. Borchiellini, A.V. Ereskovsky. «*Molecular components of epithelia predate the emergence of Eumetazoa: Evidence from the sponge Oscarella lobularis*». The EMBO Meeting, 4-7 Sept. Barcelone, Espagne,.

2008: Gazave E., Lapébie P., Richards GS.**, Borchiellini C., **Renard E.** *Origin and evolution of the Notch signalling pathway*. ICREA conference on the Origin and Early Evolution of Metazoans, 24-25 Oct. 2008 Barcelone, Espagne.

2007 : Gazave E., Lapébie P., **Renard-Deniel E.**, Boury-Esnault N., Perez T., Bézac C., Borchiellini C. NK5/6/7 related genes in Homoscleromorph sponges: characterization and expression pattern. Evo-devo meets Marine Genomics, 2-13 Juil. 2007, Naples, Italie.

Lapébie P., Gazave E., Derelle R.*, **Renard-Deniel E.**, Bézac C. and Borchiellini C. Wnt, a common signalling pathway in metazoan development. Putative function in the most basal metazoan lineage. Wnt signalling in development and disease, 12-15 Sept 2007, Berlin, Allemagne.

2006: Gazave E., Lapébie P., **Renard-Deniel E.**, Boury-Esnault N., Perez T., Bézac C., Borchiellini C. *Toward the understanding of the NK2 class diversification in Metazoa: a new model Oscarella lobularis (Porifera, Demospongiae, Homoscleromorpha)*. 10th Evolutionary Biology Meeting at Marseilles, 20-22 Sept. 2006, Marseille, France.

Lapébie P., Gazave E., **Renard-Deniel E.**, Boury-Esnault N., Perez T., Bézac C., Borchiellini C. *Wnt pathway putative functions in the metazoan common ancestor. Contribution of a sponge model: Oscarella lobularis (Homoscleromorpha)*. 10th Evolutionary Biology Meeting at Marseilles, 20-22 Sept. 2006, Marseille, France

COMMUNICATIONS ORALES OU AFFICHEES

HORS CONGRES INTERNATIONAUX

- 2018 :** **Présentation Lab meeting** IBDM équipe Polarité : « Understanding Animal Evolution: The Added Value of Sponge Transcriptomics and Genomics” (oct)
Présentation Lab meeting IBDM équipe Polarité : “Sponges and the evolution of epithelia” (mai)
Présentation meeting projet PICS Stras (mai)
Présentation Réunion d'équipe OEB, IMBE: Revisiting stemcell stemness at the light of life cycle evolution (mai)
- 2017 :** **Poster Journée scientifique de l'OSU :** Rocher C., Nina S., Le Bivic A.*, Fierro-Constain L., **Renard E.** and Borchiellini C. *Oscarella lobularis bud : a new experimental model.* (LAM, sept.2017)
Présentation au comité HCERES du pôle identifiant « reproduction et environnement »
- 2016 :** **Flash Présentation + Poster Journée scientifique** « Couple Reproduction Enfant : Environnement et Risques ». Fierro-Constain L., Borchiellini C., **Renard E.** *Gamétogenèse: ce que les éponges peuvent nous apprendre sur l'homme.* **Poster + flash presentation**, 16 Juin 2016 Marseille, France.
Présentation journée thématique PR21 « environnement et santé» Borchiellini C., Le Bivic A.*, **Renard E.** « Comment les recherches en Eco-Evo-Devo sur les éponges peuvent-elles renseigner sur l'effet de polluants sur la faune marine et la santé humaine ? », 29 juin 2016, Marseille, France
- 2015 :** **Comm. Orale 22ème congrès de l'école doctorale sciences de l'environnement.** Fierro-Constain L., Schenkelaars Q., Ereskovky A., Borchiellini C, **Renard E.** *Gametogenesis specific marker genes study in the homoscleromorph sponge Oscarella lobularis.*, Cassis, France
Séminaire ISEM équipe S. Baghdiguian, Renard E., Borchiellini C., « *Oscarella lobularis* : principaux résultats, projets en cours, outils disponibles », Montpellier, France
- 2014 :** **Comm. Orale Journée des doctorants IMBE** Fierro-Constain L., Schenkelaars Q., Borchiellini C., Ereskovky A., **Renard E.** *Stem cell genes characterization in Oscarella lobularis(Porifera Homoscleromorpha): the stepping stone towards understanding somatic and germ lines origin.*, Marseille, France
- 2013 :** **Comm. Orale 3rd Evo Devo summer scholl workshop: from gene networks to organismal systems** Fierro L., Schenkelaars Q., Borchiellini C., Ereskovsky A., **Renard E.** “*Genetic mechanisms controlling gametogenesis in Oscarella lobularis (Porifera - Homoscleromorpha)*”, Venise, Italie

Renard Emmanuelle- Habilitation à diriger des recherches

- 2010: Séminaire meeting PICS franco-russe** Gazave E., Lapébie P., **Renard E.**, Borchiellini C. *Origin and evolution of the Notch signalling pathway.*, mai 2010 Department of Embryology, Faculty of Biology and Soils, St Petersburg University – Russie.
- 2009: séminaire interne** UMR 6540 **Renard E.** « *Ce que les éponges peuvent nous apprendre sur l'origine du système neuro-sensoriel* » avril **2009**, Marseille, France.
- 2008 : Présentation Congrès de l'école doctorale Sciences de l'environnement** Gazave E., Lapébie P., **Renard-Deniel E.**, Boury-Esnault N., Perez T., Bézac C., Borchiellini C. *NK5/6/7 related genes in Homoscleromorph sponges: characterization and expression pattern.* Aix-en-Provence, 18-19 mars 2008.
- Séminaire IGFL** Gazave E., Lapébie P., **Renard E.**, Borchiellini C. *Oscarella lobularis an emerging model in comparative developmental biology.*, fev. 2008, Lyon, France
- séminaire** IBMB-CSIC / IRB Barcelona Biomed Seminars., Gazave E., Lapébie P., **Renard E.**, Borchiellini C. *Oscarella lobularis an emerging model in comparative developmental biology.* Oct. 2008, Barcelone, Espagne.
- 2007 : comm. orale 2ème journée EVOSUD.** **Renard-Deniel E.**, Gazave E., Lapebie P., Vacelet J., Ereskovsky A., Borchiellini C. « *sponge model in evo-devo: what about the Urmetazoa genetic toolkit?* » Nov.2007, Orsay, France
- séminaire interne** UMR 6540 **Renard-Deniel E.** « *Nature et évolution des segments céphaliques chez les arthropodes* » mars **2007**, Marseille, France.
- Présentation comité d'évaluation INSU.** **Renard-Deniel E.** « *Les modèles biologie de l'équipe* »
- 2006 : Présentation au comité d'évaluation HCERES** de l'UMR DIMAR **Renard-Deniel E** 'perspectives de l'équipe 1: origine et diversification des plans d'organisation chez les métazoaires' nov. 2006 Marseille

VULGARISATION

- 2018 :** présentation des éponges à une **classe de CM1** de l'école de la roseraie (13007)
- 2017 : Conférence grand public** « pourquoi appeler un chat, un chat ? », les mercredi d'Endoume OSU Pythéas, nov. station marine d'Endoume <https://www.youtube.com/watch?v=d09wX0dX6pw>
- Animation de surface conférence grand public** « duplex sous-marin. Dans le cadre de « septembre en mer » et « le CNRS fait son live », Station Marine d'Endoume. <https://www.facebook.com/cnrs.fr/videos/1684844198205855/>
- 2016 :** « *Nommer, Classer: une longue histoire, un grand avenir* » **rencontres Chercheurs-Enseignants du secondaire** organisées par l'académie Aix-Marseille, station marine d'Endoume
- 2015 :** « *Nommer, Classer: une longue histoire, un grand avenir* » **rencontres Chercheurs-Enseignants du secondaire** organisées par l'académie Aix-Marseille, station marine d'Endoume
- « *Qu'est ce qu'une éponge ?* », présentation à une **classe de CE2- CM 1** école élémentaire Cabot-les pins (13009)
- 2009** « *Diversité du vivant, écosystèmes: oubliez tout ce que vous pensiez savoir et on repart à zéro* » **9èmes rencontres Chercheurs- Enseignants du secondaire** organisées par l'académie Aix-Marseille, station marine d'Endoume
- 2007** « *Qu'est ce qu'une éponge?* » présentation lors de la **visite d'un groupe d'enfants de l'hôpital Necker**, station marine d'Endoume
- 2004 : Animation** de l'atelier tactile et stand enseignement portes ouvertes du Centre d'Océanologie de Marseille

5- LIENS des publications accessibles en ligne

2018

<https://hal-amu.archives-ouvertes.fr/hal-01951912/document>

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5968619/pdf/12864_2018_Article_4715.pdf

2017

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5381599/pdf/evw289.pdf>

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5684314/pdf/41598_2017_Article_15557.pdf

2016

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4818920/pdf/12862_2016_Article_641.pdf

https://ac.els-cdn.com/S0012160615303821/1-s2.0-S0012160615303821-main.pdf?_tid=db31e123-fec3-440a-a2e8-26278a5220ac&acdnat=1549290967_043c4b3b9f110bd26902a7ec657dd24d

2015

<https://api.istex.fr/document/489E4C4265D7B8C26B0B3FF1C2ACB68F135FA483/fulltext/pdf?sid=hal>

2013

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01456624/document>

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01456636/document>

2012

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01456632/document>

2009

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01793109/document>

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1749-4877.2009.00167.x>

<https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0960-9822%2809%2900805-7>

<https://bmcevolbiol.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2148-9-249>

1998 :

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC22658/>

6- RESUMES des manuscrits soumis, en révision ou en préparation

Chapitre 6 “The epithelial cell type” dans volume “origin and evolution of metazoan cell types” - Evolutionary Cell Biology series (editors Brian Hall , Sally Moody ,Chuck Crumly -CRC Press).

**ACCEPTÉ
En révision**

Origin and Evolution of animal cell types

Chap 6 : The epithelial cell types

Renard Emmanuelle ^{1,2°}

<https://orcid.org/0000-0002-4184-5507>

Le Bivic André¹

<https://orcid.org/0000-0002-6738-1376>

Borchiellini Carole^{2°}

<https://orcid.org/0000-0003-0512-7724>

1 : Aix Marseille Univ, CNRS, Institute of Developmental Biology of Marseille (IBDM), case 907, 13288, Marseille cedex 09, France

2 : Aix Marseille Univ, CNRS, IRD, IMBE UMR 7263, Avignon Université, Institut Méditerranéen de Biodiversité et d'Ecologie marine et continentale, Station Marine d'Endoume, Marseille, France

° corresponding authors

Abstract:

In Metazoa, Epithelia are defined, based on observations of bilaterian tissues, as sheets of polarized and cohesive cells relying on a basement membrane. Whatever the animal group, the differentiation of the epithelial cell type is a crucial step of the early embryological development. Nevertheless, epithelia can harbor diverse features: presence or absence of a basement membrane and different types of junctions, multilayering ... This chapter shows, beyond the consensual definition of animal epithelium found in any textbook, the diversity of features held by the animal epithelial cells, in particular in non-bilaterians. This often overlooked or ignored diversity raises questions concerning the emergence and evolution of epithelial features. This chapter argues that epithelia were already present in the last common ancestor of all extant animals, but explains why the features of this ancestral epithelium still remain uncertain. The efforts of the recent years to characterize the molecular toolkit involved in non-bilaterian epithelia offer new clues and promising perspectives to answer this key question of animal evolution.

FINALISATION
Sera soumis avant fin juin 2019

Title: Staining and tracking methods for studying sponge cells dynamics.

Authors: Borchiellini Carole*¹, Degnan Sandra*², Le Goff Emilie *³, Rocher Caroline*¹, Vernale Amélie^{1,4}, Baghdiguan Stephen ³, Séjourné Nina¹, Matthews Cédric⁴, Marschal Florian¹, Godefroy Nelly **³, Le Bivic André**⁴, Degnan Bernard**², **Renard Emmanuelle**^{1,4}**

* Co first authors

** co last authors

° corresponding author

1: Aix Marseille Univ, Univ Avignon, CNRS, IRD, UMR 7263, Institut Méditerranéen de Biodiversité et d'Ecologie marine et continentale IMBE, Station Marine d'Endoume, Rue de la Batterie des Lions, Marseille, France

2: Centre for Marine Science, School of Biological Sciences, The University of Queensland, Brisbane, Queensland 4072 Australia

3: Institute of Evolutionary Sciences of Montpellier (ISEM), UMR 5554, University of Montpellier, Place Eugène Bataillon, 34095 Montpellier, France

4: Aix Marseille Univ., CNRS, UMR 7288, IBDM, Marseille, France

Abstract: To understand the origin of animal morpho-anatomical features comparative evo-devo approaches are to be performed on non-bilaterian phyla, namely: Cnidaria, Placozoa, Ctenophora and Porifera. There is presently a huge lack of data regarding the biology of the latest three phyla. Because the present knowledge of sponge cell biology mainly relies on classical (static) histological observations, this chapter focuses on the recent cell staining methods that were developed in three sponge species (*Oscarella lobularis*, *Amphimedon queenslandica* and *Lycopodina hypogea*) to describe cellular behaviors and mechanisms involved in morphogenetic processes. We provide the detailed protocols to study cell death, cell proliferation and cell migration in these three sponge species with very contrasted features.

Keywords: cell lability, proliferation, apoptosis, migration, morphogenesis, nutrition, bud, juvenile, porifera, evo-devo

ACCEPTÉ

Title : A look back over 20 years of evo-devo studies on sponges : a challenged view of Urmetazoa.

Authors: Schenkelaars Quentin*, Vernale Amélie*, Fierro-Constain Laura, , Borchiellini Carole**,
Renard Emmanuelle°**

* Co-first authors

** Co- PI

° corresponding authors

Key words : bilaterians, non-bilaterians, body plan evolution, animal evolution, phylogenetic, genomics, model organisms

Abstract: The majority of extant metazoans are animals with a bilateral symmetry, a gut, a central nervous system and a head; they are grouped in a taxon named Bilateria. As a consequence, most of the zoological definitions are based on observations in bilaterian animals. To understand how these anatomical features emerged, it is necessary that evo-devo studies are undertaken on the four extant lineages that emerged earlier, namely, Cnidaria, Placozoa, Ctenophora and Porifera. Being the sister-group of bilaterians, cnidarians have received much attention compared to the other three phyla but, given the disparity of body plans between these four non-bilaterian phyla, comparative analyses are needed not only to trace back the origin and evolution of genetic mechanisms involved in animal development but also to understand the evolutionary processes that gave rise to such a huge animal body plan diversity. This chapter focuses on the evo-devo approaches applied to Porifera and how the data has informed our view of these uncommon animals and how it challenges previous concepts of the last common metazoan ancestor. We discuss the current and future steps that need to be undertaken to ensure that sponges join the laboratory 'model organisms club'.

EN REVISION MAJEURE POUR BIOESSAYS

Title: Revisiting Animal Sex Cell Multipotency.

Subtitle: Let's put back animals in the context of life cycle evolution!

Renard Emmanuelle^{1,3*}, Fierro-Constaín Laura¹, Schenkelaars Quentin^{1,2}, Borchiellini Carole¹
and Le Bris Manuel¹

¹ Aix Marseille Univ, Univ Avignon, CNRS, IRD, UMR 7263, IMBE Institut Méditerranéen de Biodiversité et d'Ecologie marine et continentale, Station Marine d'Endoume, Rue de la Batterie des Lions, 13007 Marseille, France - Avenue Escadrille Normandie-Niemen, F-13397 Marseille, France

² Department of Genetics and Evolution, Institute of Genetics and Genomics in Geneva (IGe3), Faculty of Sciences, University of Geneva.

³ Aix Marseille Univ., CNRS, IBDM, UMR 7288Marseille, France

* corresponding author : emmanuelle.renard@univ-amu.fr

Summary

In all animals, somatic **stem cells** and germ cells express the same genes (**Germline Multipotency Program** (GMP)) considered previously to be exclusive to the **germline**. This recent finding supports the view that this expression pattern would have been inherited from an **ancestral** cell. From an **evolutionary perspective**, animal sex cells, being the product of **meiosis**, are homologous to **spores**. Consequently, their **pluripotency** makes sense: spores are primordial cells that are able to enter **developmental** processes. This paper revisits the role of the GMP, the origin of animal sex cells and of the unusual animal **life cycle**. By doing so, we invite the reader to think again the stem properties of the animal germline and the origins of generative **parthenogenesis** and **teratomas**.

EN PREPARATION
Sera soumis avant fin 2019
Journaux ciblés
1) Development
2) Journal of experimental zoology

Title : The buds of *Oscarella lobularis* (Porifera, Homoscleromorpha): a new convenient biological model for sponge cell and developmental biology.

running title: a new model for sponge cell biology

Rocher Caroline¹, Vernale Amélie^{1,2}, Fierro-Constain Laura¹, Séjourné Nina¹, Chenesseau Sandrine^{1, 2}, Marschal Christian¹, Le Goff Emilie³, Dutilleul Morgan¹, Matthews Cédric², Marschal Florent¹, Brouilly Nicolas², Bazelière Elsa², Massey-Harroche Dominique², Vacelet Jean¹, Ereskovsky Alexander¹, Le Bivic André^{2*}, Borchiellini Carole^{1*°}, **Renard Emmanuelle**^{1,2*°}

*coPI

°co-Corresponding authors : Carole.borchiellini@imbe.fr, Emmanuelle.renard@univ-amu.fr

Key words: Porifera, morphogenesis, staining, imaging, culture

Summary statement : Studying sponges is needed to understand the origin of bilaterians. Their development and cell biology is described mainly by classical microscopy. We developed a new model to access morphogenetic mechanisms.

Abstract: The comparative study of the four non-bilaterian phyla (Cnidaria, Placozoa, Ctenophora, Porifera) should provide insights into the origin of bilaterian traits. Unfortunately, except for Cnidaria, present knowledge on the cell biology and development of these animals mainly relies on classical microscopy. It is needed to develop other non-bilaterian models to get further into cell architecture and molecular mechanisms. The sponges for which the largest diversity of techniques was undergone so far are *Amphimedon queenslandica* and *Ephydatia muelleri*, both members of the Demospongiae Heteroscleromorpha taxa. Given the well-described huge (developmental, histological, ecological and genomic) differences between sponge classes, we are developing another sponge model: the epitheliosponge *Oscarella lobularis* (class Homoscleromorpha). Here, we provide a full description of its buds, a stage naturally produced by asexual reproduction. Budding can be triggered *in vitro* all year long ensuring availability of biological material. Their transparency enables fluorescent and live imaging; their abundance enables experimental replicates. Moreover, their regeneration and cell reaggregation capabilities provide different experimental contexts for studying morphogenetic processes. The numerous techniques now mastered on this stage make it a new suitable and complementary sponge model.

7-BILAN des activités d'enseignement

Pendant mes contrats de vacataire pendant ma thèse et mes postes ATER dans les universités de Tours, Versailles et Orsay, j'ai essentiellement assuré des **travaux pratiques (TP) de biologie animale** (et quelques TP et TD d'histologie et de reproduction) ce qui m'a permis de consolider mon bagage en biologie animale et maîtriser l'enseignement des techniques d'observation et de dessin scientifique. Les 3 premières années de mon recrutement comme maître de conférences à l'université de la Méditerranée mes enseignements se sont également focalisés sur les **enseignements de biologie animale (BA) (CM, TD et TP) pour le DEUG B**. Sur ces trois premières années j'ai **complètement monté les cours magistraux** (120h pour 300 étudiants) afin que les étudiants bénéficient d'un enseignement à la pointe des connaissances du moment intégrant classification phylogénétique, connaissance des plans d'organisation et éléments de réflexion sur l'évolution animale. Ce cours étant très différent de celui de mon prédécesseur, j'ai dès la seconde année **refondu le contenu et l'organisation des TP et TD** correspondant afin d'assurer une réelle complémentarité entre théorie et pratique, ceci a nécessité également de **monter de toutes pièces de nouvelles séances** (comme par exemple des TD de phylogénie ou sur la sélection naturelle pour intégrer pleinement l'aspect évolutif). Les années suivantes j'ai bien sûr continué à **faire évoluer mon cours en fonction des résultats publiés** et pour m'adapter également au mieux au niveau des étudiants, mais j'ai pu diversifier mes interventions : **embryologie, anatomie-comparée et phylogénie, ce qui complétait harmonieusement mon service en accord avec mes compétences** et me permettait donc une complémentarité efficace et un **enrichissement réciproque entre mes activités de recherche et d'enseignement**. Ma collègue enseignante assurant les **TP de biologie végétale (BV)** partant à la retraite et n'ayant personne pour lui succéder, j'ai souhaité **me former** avec elle sur certaines séances (angiospermes, monilophytes et filicophytes) afin que les étudiants de 1^{ère} et 2^{ème} année puissent continuer à être formés sur les plantes. J'ai ensuite fait évoluer les classiques enseignements séparés de biologie animale et biologie végétale vers un enseignement plus intégratif prenant en compte la nouvelle classification des eucaryotes en proposant, montant et organisant une UE de diversité et évolution des eucaryotes qui permettait de **traiter plus exhaustivement la biodiversité et de comparer les grands taxons eucaryotes** (viridiplantae, rhodophytes, straménopiles, rhizaria, opisthochontes). Cela m'a conduit à m'autoformer et à monter de nouvelles séances (CM et/ou TP) sur les eumycètes, les foraminifères, les phaeophycées (« algues brunes ») ainsi que les viridiplantae aquatiques (« algues vertes »). Je continue à faire perdurer cet enseignement (sous d'autres noms parfois) qui permet de transmettre aux étudiants de licence SVT une connaissance large de la biodiversité (ils ont par ailleurs des UE sur les bactéries et archées) en intégrant les apports récents des phylogénies moléculaires et de la biologie évolutive qui gomme les traditionnels clivages disciplinaires « BA versus BV ». Cette approche mise en place progressivement depuis 2005 était clairement **innovante**. Lors des CM comme des TD et TP de licence, même si **ma pédagogie est essentiellement « traditionnelle »** je m'attache à encourager la **réflexion**, en questionnant fréquemment les étudiants, en TP ils sont régulièrement invités à **autoévaluer leur travail** et j'organise ponctuellement des **miniprojets** (en binôme ou trinôme) pour développer de manière différente des aspects complémentaires des cours magistraux (recherche bibliographique et exposé sur un thème proposé). Mes enseignements jusqu'à 2004 ont été limités au DEUG au vu des effectifs et nombre

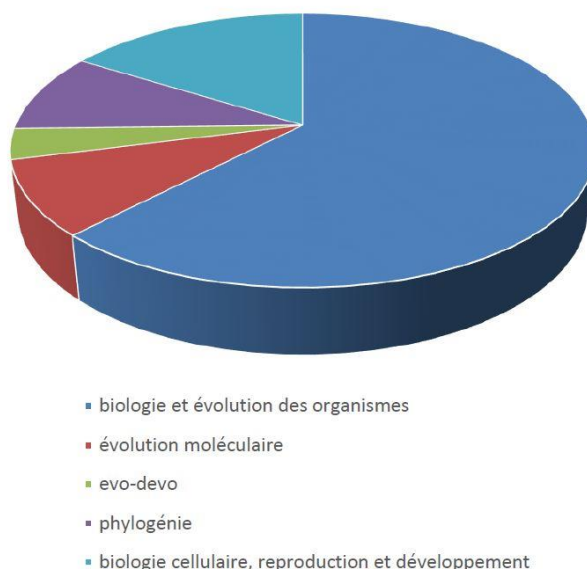
d'heures important que je devais assurer, mais avec la réduction des heures et effectifs en biologie des organismes en licence SVT (passage LMD) **j'ai pu m'investir également dans des UE de master** : j'ai été **co-responsable d'une UE** « diversité des organismes marins » de M1, et j'ai monté une séance sur des bivalves invasifs pour des M2. **En 2012, j'ai initié et fédéré autour de moi 6 collègues pour monter une nouvelle UE** « Evolution des Génomes, outils bioinformatiques », puisqu'il nous apparaissait indispensable que des étudiants travaillant en écologie ou écologie évolutive maîtrise ces concepts et techniques incontournables aujourd'hui en recherche. J'y ai notamment créé 1 TP de 4h sur ordinateur.

Dans la nouvelle maquette, à la fin de ma délégation je serai **co-responsable d'une nouvelle UE de M1** que j'ai également proposée d' « Eco-Evo-Devo et adaptation » en cours de montage.

Au cours de ma carrière, bien qu'ayant conservé **un volume d'enseignement majoritaire en biologie animale** (au sens large), j'ai donc pris à cœur de **diversifier mes enseignements** tout en restant **dans le champ de mes compétences** (évolution de la biodiversité) afin d'être en mesure d'y intégrer et transmettre aux étudiants les développements et questionnements issus des **travaux de recherche récents**. Les connaissances de la diversité des organismes, leurs liens de parenté et leur évolution étant un domaine en perpétuelle évolution, **je remets à jour chacun de mes chapitres** au maximum tous les deux-trois ans.

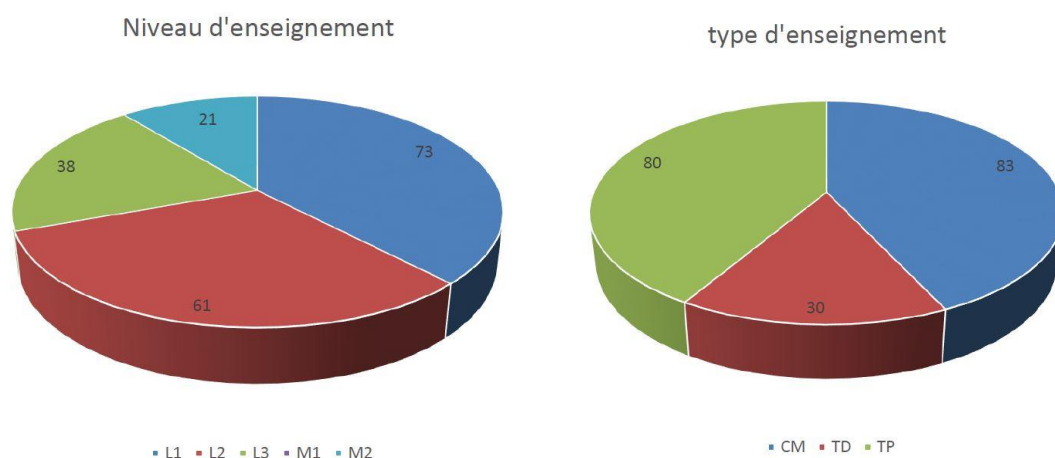
Le schéma ci-dessous résume mes thématiques d'intervention et leur proportion :

thématiques enseignées



En dehors de périodes ponctuelles (maternité en 2005 et 2013, délégation de 2017 à 2019), **j'ai toujours assuré au moins les 192h « en équivalent TD » statutaires** (et plus souvent quelques heures supplémentaires entre 5 et 38 suivant les années) **en présentiel**. **Je suis intervenue de 2001 à 2004 exclusivement en DEUG, puis de 2004 à 2017 dans toutes les années de licence (L1, L2 et L3) et de master (M1 ou M2 suivant les années)**. Dans les UEs (2 à 4 suivant les années) dont je suis responsable j'interviens **à la fois en CM, TP et TD**, dans celles dans lesquelles mes interventions

sont plus ponctuelles j'assure surtout des TD ou des TP. **Les graphiques suivants donnent une répartition de mes enseignements pour l'année 2016-2017 qui est assez bien représentative de leur répartition ces 10 dernières années :**



Et le tableau ci-dessous complète cette information avec les effectifs, les responsabilités et le nombre d'intervenants et de sites (période 2012-2018):

Niveau	Nom de l'UE	Responsable de l'UE	Nature intervention	effectifs	Nb de sites/nb d'intervenants
L1*	Diversité du monde vivant	Oui (co-)	CM, TP, TD	500-600	3/10
L2	Diversité et évolution des eucaryotes	oui	CM, TP, TD, sortie terrain, exposés	40-60	1/4
L3	Reproduction et développement	non	CM, TP, TD	20-30	1/2
L3	Concepts et techniques phylogénétiques	non	TP, TD	20-40	1 /2
M2	Evolution des génomes et outils bioinformatiques	oui	CM, TP, TD	9-15	1/9
M2	Environnement et santé	non	CM	5	1/8

En tant que responsable de 3 UEs, je participe activement aux **réunions pédagogiques** permettant l'évolution des maquettes et les réflexions sur la progression pédagogique dans mon domaine, je participe aux **jurys** de L1, L2 et M2 et je suis régulièrement sollicitée pour **évaluer des rapports de stages**. J'ai également assuré les fonctions **d'enseignant référent** pour les L1 de 2012 à 2015.

Depuis mon recrutement, je me suis aussi engagée à poursuivre la formation des étudiants au laboratoire via **l'encadrement ou le co-encadrement de nombreux stages** : 3 stages BTS 1^{ère} année, 3 stages BTS 2^e année, 1 stage L1, 5 stages L3, 2 stages M1, 5 stages M2, soit en moyenne 1 à 2 étudiants chaque année.

8-BILAN des encadrements

Stages de master :

Nom prénom	année	co-encadrant	Devenir après M2
Bodaine Cécile	M2 2005	C. Borchiellini	?
Gazave Eve	M2 2006	C. Borchiellini	thèse
Hamouda Amine	M2 2009	C. Borchiellini	?
Roger Fabian	M1 2010		thèse
Bordeyne François	M1 2010		thèse
Schenkelaars Quentin	M2 2011	C. Borchiellini	thèse
Fierro-Constain Laura	M2 2011	C. Borchiellini	thèse
De Pao Cassandra	M2 2019	J. Issartel	Bourse de thèse CNRS obtenue sur le projet

• Thèses co-encadrées soutenues :

Nom prénom	financement	début/fin	Taux/ co-encadrant	Publications co-signées	devenir
Gazave Eve	Bourse MESR	2006/2010	50 %/ C. Borchiellini	9	Post-doc puis CR CNRS
Schenkelaars Quentin	Bourse MESR	2011/2015	50 %/ C. Borchiellini	5	Post-doc Université de Genèves puis Post-doc Université Paris
Fierro-Constain Laura	Bourse Région PACA	2012-2016	50 %/ A. Ereskovsky (an. 1 et 2) 50 %/ C. Borchiellini (année 3)	5	Maternité/ congé maternité

9- FINANCEMENTS DE PROJETS SOLLICITES OU ACQUIS

Le tableau ci-dessous résume en quelques lignes l'effort fourni pour trouver des sources de financement et le dynamisme à monter des projets. Les résultats obtenus justifient que l'essentiel de mes recherches et des recherches de l'équipe aient essentiellement été soutenu par les fonds propres des UMR DIMAR et IMBE (fonds accordés par les tutelles CNRS INEE et AMU).

Accepté, refusé, en cours d'évaluation

Acronyme/ Titre court	titre	année(s)	financeur/bu dget	porteur	Mon rôle	Bilan
Mise en évidence des mécanismes du développement chez les éponges du genre <i>Sycon</i> et <i>Oscarella</i>	Mise en évidence des mécanismes du développement chez les éponges du genre <i>Sycon</i> et <i>Oscarella</i>	2003 puis 2004	Institut de la génomique marine	Borchiellini C.	membre	refusé
Recherche des systèmes génétiques de contrôle de la polarité axiale chez une éponge calcaire du genre <i>Leucosolenia</i>	Recherche des systèmes génétiques de contrôle de la polarité axiale chez une éponge calcaire du genre <i>Leucosolenia</i>	2004	Ministère délégué à la recherche et aux nouvelles technologies/ 177 keuros	Borchiellini C.	Membre	refusé
Origin of the nervous system	Emergence of the nervous system: determination of the ancestral genetic toolkit	2007 puis 2008	ANR (blanc)	Manuel M.	Co-rédaction du projet	Refusé les 2 années
ASCOE	Cellules souches animaux: origine et évolution	2009	ANR (JCJC)	Renard E.	Conception co-rédaction	refusé
Developmental control of axial polarity in non-bilaterian animals: a sponge model	Developmental control of axial polarity in non-bilaterian animals: a sponge model	2010-2013	CNRS (PICS)/21000	Borchiellini C.	Co-conception Co-rédaction Membre expérimentation	accepté
Stem cells and differentiation processes in the homoscleromorph sponge <i>O. lobularis</i>	Perspectives on the origin and the evolution of molecular programs of cell renewal throughout life span	2011	Axa research fund (post-doctoral fellowship)	Kuales G.	Démarchage et invitation du candidat Initiation du projet Co-conception Co-rédaction	Refusé classé 2 à l'université
Genfas	Genetic and functional adaptation of sponges to changing habitats	2012	CESAB	Borchiellini C.	Initiation Co-conception Co-rédaction avec les partenaires étrangers	refusé

Renard Emmanuelle- Habilitation à diriger des recherches

Spongex	<i>Oscarella lobularis</i> : a new sponge model to stimulate interdisciplinary studies in evolution-development and ecology at Aix-Marseille University	2013-2016	Fondation Amidex (AMU)/ 560 keuros	Le Bivic A.	Rédaction à 75 % co-conception expérimentations analyses co-organisation workshop valorisation	2 publications 3 posters 2 présentations 1 workshop international
ARéthA	ARP6 et réponse au stress thermique chez les animaux	2017	CNRS (PEPS)/15000	Renard E.	Initiation Co-conception Co-rédaction	refusé
STraS	Staining and tracking sponge cells to study morphogenetic processes	2018-2020	CNRS (PICS)/ 21000 euros	Renard E	Rédaction 90 % du projet coordination organisation des workshops expérimentation coordination de la valorisation gestion du budget rédaction du rapporteur	2 workshops 2 conférences 1 poster 1 chapitre
IPOMAE	Impact des polluants métalliques sur les écosystèmes marins méditerranéens	2018	ANR/ 775 keuros	Renard E.	porteur co-conception co-rédaction	Refusé
EVOLCAD	Characterization and evolution of apico-lateral junctions in metazoan epithelial tissues	2018	ANR	Le Bivic A.	Co-conception co-rédaction	Refusé
IPOMED	Impact des polluants métalliques sur les écosystèmes marins méditerranéens	2017 puis 2018	Région Sud/	Chenuil A. puis Mirleau Pascal	Initiatrice Co-porteur de la 1ere version co-conception co-rédaction	Réfusé en 2018 2019 : classé 1 localement en cours d'évaluation
JUNE	Junction evolution	Fin 2019- fin 2021	fondationAmidex (AMU) 200 keuros	Borchiellini C.	Responsable des relations internes co-conception co-rédaction	
IPOMEE	Impact des polluants métalliques sur l'intégrité épithéliale	2019	FR Eccorev/ 7 keuros	Issartel J. Angeletti B. Renard E.	Co-porteur co-conception rédaction	Stage M2 en cours 1ere réunion en avril
POMIER	Polluants métalliques, Intégrité épithéliale et résilience de la biodiversité animale du littoral méditerranéen	2019	Labex DRIIHM/ 7,45 keuros demandé 3.5 keuros obtenus	Renard E.	Co-porteur co-conception rédaction	Stage M2 en cours 1ere réunion en avril

LabEx DRIIHM

Dispositif de Recherche Interdisciplinaire sur les Interactions

Hommes-Milieus



CNRS - Observatoires Hommes-Milieus - Investissements d'avenir

Votre projet de recherche

Références du projet

Porteur :	Session :	Co-porteur(s) éventuel(s) :
Emmanuelle Renard	2019	Julien Issartel, Bernard Angeletti, Lars-Eric Heimburger

Polluants Métalliques, Intégrité Epithéliale et Résilience de la biodiversité animale du littoral méditerranéen. (PoMIER)

Les épithéliums sont des couches de cellules jointives qui assurent le contrôle de fonctions vitales en régulant les échanges milieu externe/milieu interne. Par conséquent, une perte d'intégrité de ces structures clés se traduit par différentes pathologies (ex: cancers). Ces épithéliums en tant que premières barrières de protection contre les agressions du milieu extérieur sont donc particulièrement exposées aux polluants présents dans l'environnement. L'impact de certains polluants métalliques sur l'intégrité des épithéliums de vertébrés a été montrée mais elle reste à évaluer chez d'autres animaux. Les épithéliums étant composés de protéines communes à tous les animaux (des éponges à l'homme), on peut craindre que certains polluants affectent également l'intégrité des épithéliums de nombreux animaux et soient une des causes de l'érosion de la diversité animale. Notre projet propose d'évaluer l'impact du mercure et du lithium, un contaminant émergent du fait de l'usage croissant des batteries, sur l'intégrité et les capacités de régénération d'éponges, animaux filtreurs jouant un rôle clé dans les écosystèmes marins du littoral méditerranéen.

Résumé du projet JUNE - Amidex International, fin 2019-fin 2021**Call for Proposals "International" 2018****APPLICATION FORM (EN)**

Action 1: Research, development & innovation projects with a strong strategic potential

I. IDENTIFICATION

Project identification	
Project title	Cell Junction Evolution
Project acronym	JUNE
Discipline(s)	Sciences du Vivant
A*Midex corresponding theme area ¹	Life and health sciences
Theme(s)	Evo-Devo
Date of start of project (<i>expected</i>)	01/04/2019
Date of end of project	31/03/2021
Project duration (<i>months</i>)	24 months
Requested funding to A*Midex (€)	200 000€

Principal investigator (PI)	
Principal investigator (project coordinator)	Carole BORCHIellini
Function ²	MCF hors classe
Organisation ³	AMU
Telephone	+33 (0)617098643
E-mail	carole.borchiellini@imbe.fr
PI's research unit	IMBE UMR 7263

Partner institutions in the project (incl. international partners)	
Partner 1	IMBE (France-AMU)
Partner 2	IBDM (France-AMU)
Partner 3	EMBL (Germany)
Partner 4	Whitney Laboratory for Marine Bioscience(University of Florida-USA)

English version:

Epithelia are cell sheets playing a seminal role in body integrity of all animals. Because they control physiological processes, any defect in epithelial integrity causes major diseases in vertebrates (cancer, ciliopathies, homeostasis lethal diseases ...). Understanding how this fundamental cell organization emerged during early animal evolution is therefore an exciting question. According to studies focused on bilaterian models, epithelia were defined by three criteria: a basement membrane composed of Type IV collagen, Apical-basal cell polarity and cell-cell junctions. Recent studies on other animals (Cnidaria, Placozoa, Ctenophora and Porifera), do not allow the identification of the ancestral type of cell-cell junctions, since too little is known about ctenophore and sponge biology, the most ancient animal lineages to date. The major objective of our study is to identify the proteins involved in junction formation in ctenophores and sponges: this is a decisive prerequisite to embrace epithelial diversity and to propose an evolutionary scenario. The present project brings together 1 German (EMBL) team expert in evo-devo, 1 American team expert in ctenophores, 1 French (IMBE, AMU) team expert in sponges, 1 French team (IBDM, AMU) expert in bilaterian epithelia. We aim at determining genes specific of sponge and ctenophore epithelial layers by combining one of the latest technologies Chromium single cell transcriptomics with immunolocalisation and proteomics.

Le tableau ci-avant rassemblant toutes les demandes de financement émises, qui me semblait indispensable dans un dossier HDR pour justifier mes efforts en termes d'initiation et de montage de projets, vient un peu de me décourager. Je viens de mesurer le temps et l'énergie dépensés pour peu : du temps en moins à la paillasse et à écrire des articles...Je ne suis manifestement pas la seule au vue de la tribune parue dans le supplément du journal Le Monde ces jours-ci (6 mars 2019) :

Le financement de la recherche fondamentale ne doit pas être une loterie

TRIBUNE - Pour le généticien Samir Merabet, l'obtention d'un financement de l'Agence nationale de la recherche relève du parcours du combattant. Le faible taux de succès est contre-productif pour la science

Voilà un acronyme qui interpelle dans le monde scientifique : ANR, ou Agence nationale de la recherche. Créée en 2005 sous l'impulsion des chercheurs, cette agence a remplacé le rôle récurrent mais peu important du CNRS pour permettre de donner des financements plus compétitifs à des projets de recherche sélectionnés chaque année. Le principe est louable. La pratique l'est moins...

Avec un budget jonglant entre les 400 et 500 millions d'euros depuis plusieurs années, c'est un taux de succès des demandes de financement entre 10% et 15% qui est globalement constaté. Nous sommes loin des 1,5 milliard d'euros préconisés par le Sénat pour avoir une véritable agence de moyens. Et ce ne sont pas les 7% à 10% d'augmentation budgétaire annoncés pour 2019 qui vont bouleverser la donne... Pis certaines études ont montré que les effets d'un taux de succès des demandes de financement inférieur à 20% sont nocifs pour la recherche (considérant la masse d'efforts inutiles fournie pour la rédaction et l'évaluation de l'ensemble des projets refusés).

Je m'étais « offusqué » il y a quelques années du mode de sélection des propositions de recherche, alors que j'étais un chef d'équipe fraîchement débarqué, naïf et idéaliste. J'ai sincèrement cru que la situation s'améliorerait et qu'il suffisait de s'armer de patience. Mais, les années passant, mes demandes restaient négatives, sans que la qualité scientifique en soit jamais remise en question. Un projet collaboratif pouvait par exemple être

recherche (DFG), mais était ensuite rejeté par l'ANR, qui décidait de ne retenir que la moitié des projets proposés par la DFG, le tout sans explication.

Cette année, j'ai soumis un projet qui avait été présélectionné en 2018 mais jugé trop ambitieux. J'ai donc proposé le même projet, prenant en compte les commentaires de l'année précédente, pour augmenter mes chances de succès. Conclusion : un des évaluateurs a estimé... que le projet manquait d'ambition, et que la période de recherche (quatre ans) était trop longue par rapport au travail à accomplir ! Malgré tout, cet évaluateur estimait que les scientifiques porteurs du projet étaient compétents. L'autre évaluateur était beaucoup plus enthousiaste, soulignant la qualité scientifique du projet et du consortium.

Je ne cherche plus à comprendre... Cela s'apparente de plus en plus à une loterie. Et tout ça pour recevoir un financement qui ne couvrirait qu'un salaire de thésard pour trois ans ou de postdoctorant pour deux ans... Autant dire que, sur le principe, c'est complètement idiot, car un projet de recherche fondamentale prend au moins quatre ans (dans le meilleur des cas). Nous disposons ainsi d'un financement incomplet, qui a donc des chances d'être inutile si on ne parvient pas à le prolonger ou à le renouveler.

Mon équipe publie dans de très bons journaux de manière régulière, sans financement ANR à remercier, et cela fait maintenant six ans que cela dure. Je me pose vraiment la question : doit-on continuer à faire des demandes à l'ANR, et les envahir malgré tout de projets

**DOIT-ON BOYCOTTER
L'AGENCE
NATIONALE
DE LA RECHERCHE
POUR REVENDIQUER
UN FINANCEMENT
MINIMUM
RÉCURRENT POUR
TOUT LE MONDE ?**

pour montrer la dynamique de la recherche française et le taux ridicule de succès de financement qui s'ensuit ? Ou, au contraire, doit-on commencer à boycotter l'ANR pour revendiquer plus fortement un financement minimum récurrent pour tout le monde ? Je n'ai pas la réponse, mais je me doute que pour le prochain appel je présenterai de nouveau un projet en me disant : « Allez, cette fois-ci, ça va passer ! ».

Ce qui me désole le plus, c'est l'atmosphère ambiante. Les collègues vous demandent : « Alors tu es passé toi ? », comme si tout était normal. Plus personne ne remet ouvertement en cause le mode de fonctionnement de l'ANR. C'est devenu la triste routine au sein de nos laboratoires. On doit multiplier les demandes d'argent auprès d'autres appels d'offres, la plupart provenant d'associations caritatives (telles que la FRM, ARC, Ligue ou AFM, etc.) plus sensibles aux aspects pathologiques. Sans ces associations, qui existent grâce à la générosité du grand public, mon équipe

n'existerait plus depuis longtemps. Jusqu'à quand cela peut-il encore durer ?

Le chercheur, au sens large du terme, a un niveau de résistance hors du commun : un salaire minimum par rapport au nombre d'années d'études, une évaluation constante par les tutelles, un combat sans relâche pour publier dans les meilleurs journaux avec parfois des moyens dérisoires, un combat sans relâche pour trouver en même temps un financement... plus la gestion humaine d'une équipe ou d'un institut pour certains d'entre nous ! Le goût, ou plutôt la passion de la recherche, maintient le chercheur en activité dans sa sphère.

Mais quel gâchis humain, quand on pense au nombre d'années investies dans la formation d'un chercheur ! Alors oui, chers experts du gouvernement, continuez à fragiliser le CNRS et à ne pas défendre un véritable budget pour la recherche fondamentale puisque vous n'en comprenez pas la nécessité. Le métier de chercheur est devenu un sacerdoce. Je ne suis pas encore découragé mais simplement triste de constater que nos responsables politiques n'arrivent pas à comprendre qu'une recherche désintéressée est une véritable richesse pour toute société humaine. Et que l'économie de quelques centaines voire quelques dizaines de millions d'euros peuvent faire énormément de dégâts pour le présent et surtout l'avenir de la France. ■

¶ **Samir Merabet**, Institut de génomique fonctionnelle de Lyon (IGFL), UMR 5242 CNRS/ENS Lyon

Je remercie donc encore une fois le CNRS et l'Université Aix-Marseille pour les financements annuels attribués à mon laboratoire de recherche, et au laboratoire d'en reverser une partie aux équipes pour soutenir nos thématiques de recherche fondamentale.