

## Offres de stage de Master – LBMC – ENS Lyon (Gerland)

L'équipe « génomique comparative et intégrative du développement des organes », dirigée par Marie Sémon et Sophie Pantalacci au LBMC, propose d'accueillir un à deux stagiaires de master 1 ou master 2 en 2017-2018 autour de nos différents projets mêlant évo-dévo et transcriptomique comparative. De façon générale, ces projets s'intéressent à l'évolution du développement en relation avec l'évolution des formes, en utilisant un modèle idéal pour cette question : la dent de rongeur. Nos projets reflètent aussi la double compétence de l'équipe : biologie du développement/évo-dévo et bioinformatique/évolution moléculaire. L'analyse de transcriptomes développementaux est une méthode phare dans l'équipe pour comparer et comprendre les programmes de développement. Ci-dessous sont présentés 3 projets possibles.

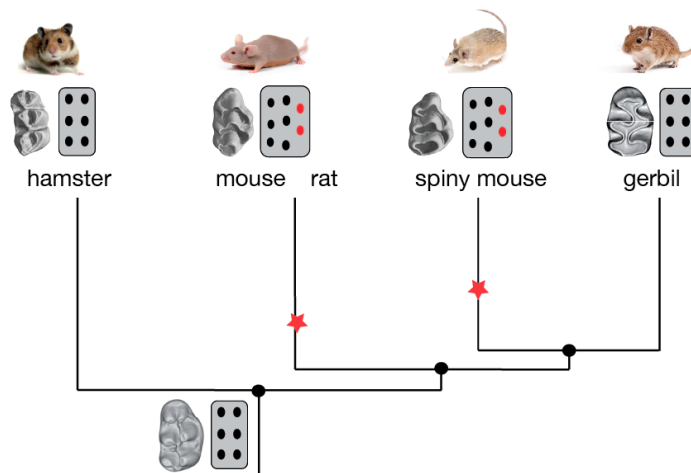
Voir notre site web :

<http://www.ens-lyon.fr/LBMC/equipes/comparative-and-integrative-genomics-of-organ-development>

Tuteurs: Sophie Pantalacci et/ou Marie Sémon

Contact : [sophie.pantalacci@ens-lyon.fr](mailto:sophie.pantalacci@ens-lyon.fr) , [marie.semon@ens-lyon.fr](mailto:marie.semon@ens-lyon.fr)

### Offre 1 : L'évolution convergente d'une morphologie repose-t-elle sur l'évolution convergente des processus et des régulations moléculaires du développement ? Approche par la transcriptomique comparative du développement.



#### Convergence de la morphologie de la première molaire entre la souris et la souris épineuse.

Ces deux espèces ont acquis au cours de leur évolution deux cuspidés supplémentaires (symbolisées en rouge dans le domino), de façon indépendante (étoile rouge). Le hamster et la gerbille ont conservé un nombre de cuspidé ancestral.

L'évolution convergente, c'est à dire l'acquisition d'un même trait par des lignées indépendantes, est un phénomène fréquent. Il est commun d'étudier ces « répliqués » de l'évolution pour comprendre si celle-ci utilise toujours les mêmes recettes (par exemple les mêmes gènes), ou si les possibilités d'évolution des systèmes biologiques sont au contraire peu contraintes. Mais peu d'études se sont intéressées à des traits développementalement

complexes comme la morphologie, et à des échelles plus intégrées que celle du gène, comme celle des voies et des processus du développement. Qu'en est-il alors ?

Nous étudions un cas de convergence de la morphologie des molaires chez les rongeurs (chez la souris et la souris épineuse). Nous comparons le développement des molaires chez des espèces convergentes (souris et souris épineuses) et des espèces « contrôle » (hamster et gerbille), à la fois par des approches classiques de biologie du développement (gènes marqueurs), et une approche de transcriptomique comparative développée à façon au laboratoire. Ceci nous permet de comparer de façon globale les processus du développement tout en ayant accès à la régulation des voies clés du développement de la dent.

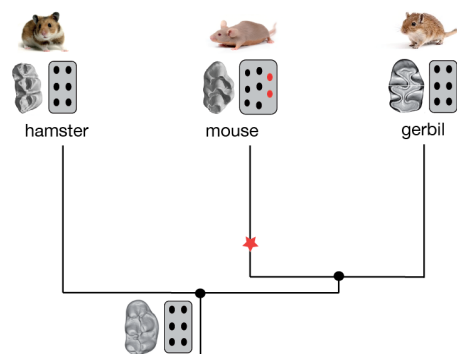
Nous disposons d'une série développementale de transcriptomes (RNAseq), couvrant de façon fine la période de morphogenèse de la molaire dans les quatre espèces (8 stades en réplikat), d'une analyse complète de la séquence de formation des cuspides par des gènes marqueurs, mais aussi d'échantillons de dent pour de futures analyses histologiques (hybridation in situ, morphologie 3D du germe dentaire). Le stagiaire pourra prendre part à l'analyse bioinformatique des transcriptomes pour rechercher les processus et les régulations convergentes, et/ou à l'analyse histologique complétant les résultats bioinformatiques (analyse de processus/voies candidates, de la morphologie embryonnaire...).

#### **Publications du laboratoire sur le sujet :**

Pantalacci S, Guéguen L, Petit C, Lambert A, Peterková R, Sémon M. **Genome Biol.** 2017 18:29 *Transcriptomic signatures shaped by cell proportions shed light on comparative developmental biology.*

Pantalacci S, Sémon M. **J Exp Zool B Mol Dev Evol.** 2015 324:363-71. *Transcriptomics of developing embryos and organs: A raising tool for evo-devo.*

#### **Offre 2 : Transcriptomique de l'innovation morphologique**



#### **Innovation morphologique de la molaire supérieure de la souris**

La souris a acquis au cours de son évolution deux cuspides supplémentaires (symbolisées en rouge dans le domino). Le hamster et la gerbille ont conservé un nombre de cuspidé ancestral.

La molaire est une innovation morphologique phare des mammifères. Depuis leur origine, molaires inférieures et molaires supérieures ont des morphologies distinctes. Cette indépendance morphologique a été attribuée à un code homéotique partagé avec la mâchoire et porté par les gènes *Dlx*, les molaires inférieures et supérieures partageant par ailleurs un même réseau génétique pour leur développement. Il y a moins de 20 millions d'année, des rongeurs de la lignée de la souris ont de nouveau innové, en ajoutant une troisième rangée de cuspides à leur molaire supérieure – mais pas à la molaire inférieure.

Des résultats préliminaires obtenus au laboratoire suggèrent que les molaires de souris ont co-opté des gènes de la différenciation mâchoire inférieure/mâchoire supérieure, bien au delà des

seuls gènes Dlx, pour assurer leur indépendance morphologique. Mais lesquels sont-ils ancestraux à l'innovation morphologique de la lignée de la souris ? Lesquels pourraient-ils y être associés ?

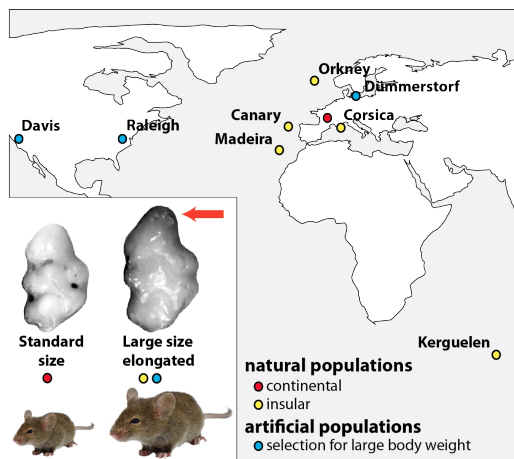
Nous disposons de transcriptomes de germe dentaire complet couvrant la période de morphogenèse de la molaire inférieure et supérieure, pour la souris et deux espèces « contrôle » : le hamster et la gerbille, ainsi que de transcriptomes tissu-spécifiques (épithélium, mésenchyme). Par l'analyse bioinformatique de ces transcriptomes (e.g analyses dans R, DEseq2) complétée par des expériences d'hybridation in situ dans la mâchoire précoce et au cours de la morphogenèse dentaire (e.g. préparation d'embryons, préparation de sondes, hybridation in situ), le stagiaire contribuera à définir les sets de gènes qui caractérisent l'identité inférieure et supérieure chez les rongeurs muridés, mais aussi recherchera si des gènes ont pu être plus récemment co-optés spécifiquement chez la souris, en relation avec l'évolution d'une troisième rangée de cuspide spécifiquement à la molaire supérieure.

#### **Publications du laboratoire sur le sujet :**

Pantalacci S, Guéguen L, Petit C, Lambert A, Peterková R, Sémon M. *Genome Biol.* 2017 18:29 *Transcriptomic signatures shaped by cell proportions shed light on comparative developmental biology.*

Pantalacci S, Sémon M. *J Exp Zool B Mol Dev Evol.* 2015 324:363-71. *Transcriptomics of developing embryos and organs: A raising tool for evo-devo.*

### **Offre 3 : Bases développementales et transcriptomiques d'une variabilité morphologique intraspécifique**



#### **Variabilité morphologique de la molaire supérieure de la souris**

De façon récurrente, dans certaines populations de souris, en particulier de grandes souris insulaires, mais aussi dans des souches de souris sélectionnées en laboratoire pour leur grande taille, on retrouve la même variation morphologique : la première molaire de souris s'allonge dans sa partie antérieure et peut montrer une petite cuspide accessoire.

Pourquoi certaines morphologies évoluent-elles de façon répétée, alors même qu'elles ne semblent pas pouvoir procurer d'avantage adaptatif ? Une possibilité est que cette variation soit générée automatiquement par les mécanismes de développement, en réponse à un autre changement, par exemple, l'accroissement de taille corporelle. Nous étudions un tel cas au laboratoire, avec l'évolution répétée de l'allongement de la première molaire. En comparant deux souches de souris, l'une à dent courte, et l'autre à dent allongée, nous avons validé l'hypothèse des mécanismes de développement favorisant l'évolution répétée (Hayden et al, en préparation).

Pour mieux comprendre pourquoi et comment le développement de la première molaire supérieure de souris favorise cette variation, nous disposons de transcriptomes de germes dentaires de dent courte/ de dent longue, et d'un modèle *in silico* de développement des dents. Nous disposons aussi d'échantillons de ces deux souches pour valider des hypothèses issues du modèle *in silico* et/ou de l'analyse transcriptomique, mais aussi d'échantillons de souris sauvages insulaires à dent longue, pour valider nos hypothèses sur des populations naturelles.

En fonction de la durée du stage et de ses affinités, le candidat pourra réaliser l'analyse bioinformatique des transcriptomes (dans R : analyse différentielle, analyse multivariée) et/ou des analyses de biologie du développement (hybridation in situ, immunomarquage, reconstruction 3D) qui seront orientées par les résultats du modèle *in silico*. Il contribuera ainsi à comprendre les ressorts du système de développement et les voies moléculaires qui permettent l'allongement répété de la molaire chez les souris.

**Publications du laboratoire en lien direct avec le sujet :**

Pantalacci S, Guéguen L, Petit C, Lambert A, Peterková R, Sémon M. **Genome Biol.** 2017 18:29 *Transcriptomic signatures shaped by cell proportions shed light on comparative developmental biology.*

Pantalacci S, Sémon M. **J Exp Zool B Mol Dev Evol.** 2015 324:363-71. *Transcriptomics of developing embryos and organs: A raising tool for evo-devo.*

Renaud S, **Pantalacci S**, Auffray JC. PLoS One. 2011 6(5):e18951 *Differential evolvability along lines of least resistance of upper and lower molars in island house mice* Prochazka J, **Pantalacci S**, Churava S, Rothova M, Lambert A, Lesot H, Klein O, Peterka M, Laudet V, Peterkova R. PNAS 2010 107(35):15497-502. *Patterning by heritage in mouse molar row development*