

Génétique et évolution de la plasticité développementale chez le nématode *C. elegans*: induction environnementale du stade *dauer*

Bénédicte Billard, Clotilde Gimond, et Christian Braendle*

Université Côte d'Azur, CNRS, Inserm, IBV, Nice, France

Reçu le 13 juin 2020

Résumé– La plasticité phénotypique est un phénomène très courant au cours duquel des phénotypes différents sont exprimés en fonction de facteurs environnementaux. La plasticité, lorsque qu'elle est dite « adaptative », permet aux organismes de faire face à des habitats hétérogènes. Bien que les mécanismes moléculaires régulant la plasticité développementale soient de mieux en mieux compris, nous n'avons encore que peu d'informations sur les bases moléculaires de la variation naturelle et de l'évolution de la plasticité. Le nématode *C. elegans* présente un exemple emblématique de plasticité adaptative car cette espèce a la capacité d'entrer dans un stade larvaire alternatif appelé « *dauer* » lorsque les conditions environnementales sont défavorables. Durant ce stade de diapause, les larves peuvent survivre pendant environ trois mois en milieu extrême et reprendre leur développement lorsque les conditions s'améliorent. Nous passons ici en revue les mécanismes moléculaires régulant l'entrée en *dauer* ainsi que les récents progrès réalisés dans la caractérisation de la variation naturelle et l'évolution de l'induction de ce stade de résistance chez *C. elegans* comme chez d'autres espèces de nématodes.

Mots clés : Plasticité phénotypique adaptative, interactions gènes-environnements, évolution, *C. elegans*, nématodes

Abstract – Genetics and evolution of developmental plasticity in the nematode *C. elegans*: Environmental induction of the *dauer* stage. Adaptive developmental plasticity is a common phenomenon across diverse organisms and allows a single genotype to express multiple phenotypes in response to environmental signals. Developmental plasticity is thus thought to reflect a key adaptation to cope with heterogenous habitats. Adaptive plasticity often relies on highly regulated processes in which organisms sense environmental cues predictive of unfavourable environments. The integration of such cues may involve sophisticated neuro-endocrine signaling pathways to generate subtle or complete developmental shifts. A striking example of adaptive plasticity is found in the nematode *C. elegans*, which can undergo two different developmental trajectories depending on the environment. In favourable conditions, *C. elegans* develops through reproductive growth to become an adult in three days at 20 °C. In contrast, in unfavourable conditions (high population density, food scarcity, elevated temperature) larvae can adopt an alternative developmental stage, called *dauer*. *dauer* larvae are highly stress-resistant and exhibit specific anatomical, metabolic and behavioural features that allow them to survive and disperse. In *C. elegans*, the sensation of environmental cues is mediated by amphid ciliated sensory neurons by means of G-coupled protein receptors. In favourable environments, the perception of pro-reproductive cues, such as food and the absence of pro-*dauer* cues, upregulates insulin and TGF- β signaling in the nervous system. In unfavourable conditions, pro-*dauer* cues lead to the downregulation of insulin and TGF- β signaling. In favourable conditions, TGF- β and insulin act in parallel to promote synthesis of daifachronic acid (DA) in steroidogenic tissues. Synthesized DA binds to the DAF-12 nuclear receptor throughout the whole body. DA-bound DAF-12 positively regulates genes of reproductive development in all *C. elegans* tissues. In poor conditions, the inhibition of insulin and TGF- β signaling prevents DA synthesis, thus the unliganded DAF-12 and co-repressor DIN-1 repress genes of reproductive development and promote *dauer* formation. Wild *C. elegans* have often been isolated as *dauer* larvae suggesting that *dauer* formation is very common in nature. Natural populations of *C. elegans* have colonized a great variety of habitats across the planet, which may differ substantially in environmental conditions. Consistent with divergent adaptation to distinct ecological niches, wild isolates of *C. elegans* and other nematode species isolated from different locations show extensive variation in *dauer* induction. Quantitative genetic and population-genomic approaches have identified many quantitative trait loci (QTL)

*Auteur correspondant : braendle@unice.fr

associated with differences in *dauer* induction as well as a few underlying causative molecular variants. In this review, we summarize how *C. elegans* *dauer* formation is genetically regulated and how this trait evolves—both within and between species.

Keywords: adaptive phenotypic plasticity, genetic by environmental interactions, evolution, *C. elegans*, nematodes

Introduction : La plasticité phénotypique

La relation entre les génotypes et les phénotypes est complexe car les phénotypes résultent souvent d'interactions entre le génome et l'environnement. Certains phénotypes sont dits robustes s'ils sont relativement insensibles aux variations environnementales (Debat & David, 2001 ; Flatt, 2005) (Figure 1A). Au contraire, certains phénotypes (et les processus développementaux sous-jacents) sont plastiques, ce qui signifie qu'ils sont sensibles à l'environnement. La plasticité phénotypique implique donc que des individus génétiquement identiques peuvent être phénotypiquement différents s'ils sont exposés à des conditions environnementales différentes (Stearns, 1989 ; Scheiner, 1993 ; Pigliucci, 2001 ; Nijhout, 2003 ; Moczek, 2015). Les phénotypes plastiques peuvent être affectés par l'environnement de manière continue (Figure 1B), c'est le cas par exemple de la vitesse de développement et de la taille du corps qui varient graduellement en fonction de la température chez de nombreux insectes (Atkinson, 1994 ; Chown *et al.*, 2002 ; Buckley *et al.*, 2017). Certains phénotypes présentent au contraire des changements plastiques discontinus (Figure 1C), avec différents environnements générant plusieurs phénotypes alternatifs sans états intermédiaires visibles. C'est le polyphénisme (Nijhout, 2003). Parmi les exemples de polyphénisme, on peut citer les insectes eusociaux pour lesquels la nutrition et l'exposition aux phéromones déterminent le sort de la caste (Maleszka, 2018), ou encore la détermination du sexe en fonction de la température chez les reptiles et les poissons téléostéens (Navara, 2018).

La plasticité phénotypique est dite adaptative si elle génère un bénéfice pour l'organisme, généralement pour lui permettre de faire face à la variabilité de son environnement. Dans de nombreux cas de plasticité phénotypique adaptative, des stimuli environnementaux spécifiques sont perçus par l'organisme et régulent les changements développementaux permettant de générer des phénotypes spécialisés et adaptés à différents environnements. Les facteurs environnementaux régulant le changement phénotypique (environnements inductifs) peuvent être identiques ou distincts des facteurs environnementaux qui imposent une pression sélective (environnements sélectifs), mais peuvent avoir une valeur prédictive permettant l'anticipation dans l'adoption de phénotypes particuliers (Stearns, 1989 ; Scheiner, 1993 ; Pigliucci, 2001 ; Nijhout, 2003 ; Moczek, 2015). Par exemple, les polyphénismes saisonniers sont généralement régulés par des variations de photopériodes qui sont

autant de prévisions des faibles températures hivernales et de l'appauvrissement des ressources alimentaires à venir (Nijhout, 1999, 2003). La plasticité phénotypique adaptative implique souvent la mise en place d'une réponse systémique neuro-hormonale, dans laquelle des facteurs chimiques, thermiques, mécaniques, physiologiques ou métaboliques sont perçus par des neurones sensoriels. Ainsi, la perception de l'environnement par l'organisme conduit généralement à une régulation de la synthèse d'hormones ou à une régulation de la sensibilité hormonale des tissus, aboutissant ensuite à des changements transcriptionnels et épigénétiques qui permettent l'expression du phénotype plastique (Nijhout, 1999, 2003).

La plasticité phénotypique est variable d'une espèce à l'autre et au sein d'une même espèce. Les changements génétiques et développementaux responsables de l'évolution de la plasticité phénotypique ont été étudiés dans divers taxons, tant au niveau micro- que macro-évolutif (Stearns, 1989 ; Scheiner, 1993 ; Pigliucci, 2001 ; Nijhout, 2003 ; Moczek, 2015 ; Gibert, 2017). À l'échelle micro-évolutive, des approches d'association pangénomique (GWAS) et d'analyses QTL ont permis de découvrir des régions génétiques, et parfois même des gènes et des variants moléculaires contribuant à la variation de la plasticité, c'est-à-dire aux interactions gènes-environnements (GxE).

Le stade *dauer* chez *Caenorhabditis elegans*

Caenorhabditis elegans est un nématode transparent long d'un centimètre et demi, couramment utilisé en biologie. Il présente lors de son développement larvaire un exemple exceptionnel de plasticité développementale adaptative, que nous détaillons ici.

Lorsque les conditions environnementales sont favorables (nourriture abondante, faible densité de population et température modérée), *C. elegans* passe par quatre stades larvaires successifs pour atteindre l'âge adulte en trois à quatre jours à 20 °C (développement reproductif). Si les jeunes larves sont exposées aux stades L1 ou L2 à une forte densité de population, à une température élevée ou à une faible concentration de nourriture, qui sont à la fois des conditions de stress et des facteurs prédictifs de conditions défavorables imminentes, elles peuvent adopter un stade larvaire alternatif de diapause appelé *dauer*. En stade *dauer*, le développement est arrêté et les larves peuvent survivre pendant plusieurs mois en environnement défavorable. Le stade *dauer* est réversible et lorsque les conditions s'améliorent, les larves pré-*dauers* (L2d) ou les *dauers* reprennent leur croissance reproductrice (Figure 2).

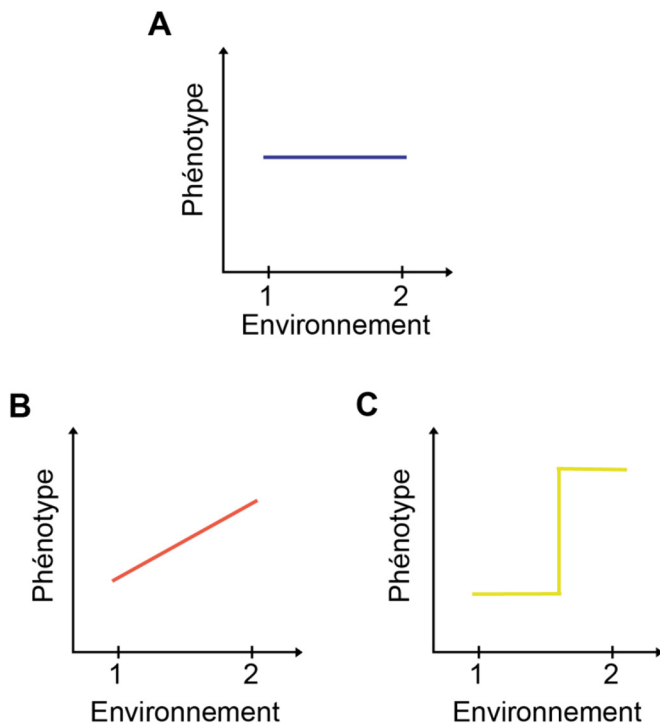


Figure 1. Robustesse et plasticité phénotypique. Valeurs phénotypiques en fonction des conditions environnementales, dans le cas d'un système (A) robuste, (B) plastique de manière continue et (C) plastique de manière discontinue ou discrète (polyphénisme).

Les *dauers* sont visuellement différentes des larves L3 non *dauer* : elles apparaissent tout d'abord plus sombres et plus minces en raison de la constriction radiale du corps. Les *dauers* possèdent une cuticule épaisse avec des crêtes longitudinales appelées *alae*, qui faciliteraient une locomotion rapide. L'épaisseur de cette cuticule et les ouvertures corporelles fermées sur l'extérieur les rendent par ailleurs plus résistantes à l'exposition à des agents chimiques et pathogènes (White *et al.*, 2019). Le développement de la lignée germinale est interrompu, ce qui permet de préserver la fertilité en reportant la production de gamètes au retour de conditions environnementales favorables (Colella *et al.*, 2016). Les changements les plus impressionnants au cours du développement des *dauers* concernent probablement le système nerveux, qui subit un remodelage neuronal et glial important (Wolkow & Hall, 2012). Cependant, on comprend encore mal comment ces changements neuroaux se traduisent en termes de comportements et de physiologie spécifiques des *dauers*.

Pour pouvoir résister plusieurs mois à des conditions hostiles, les *dauers* cessent de se nourrir et consomment moins d'oxygène grâce à l'utilisation de voies métaboliques alternatives, mettant à profit les ressources énergétiques accumulées sous forme de triglycérides et de glycogène dans l'hypoderme pendant la phase d'entrée en *dauer* (stade L2d pré-*dauer*) (Burnell *et al.*, 2005). Lors de leur utilisation pendant la phase *dauer*, les triglycérides

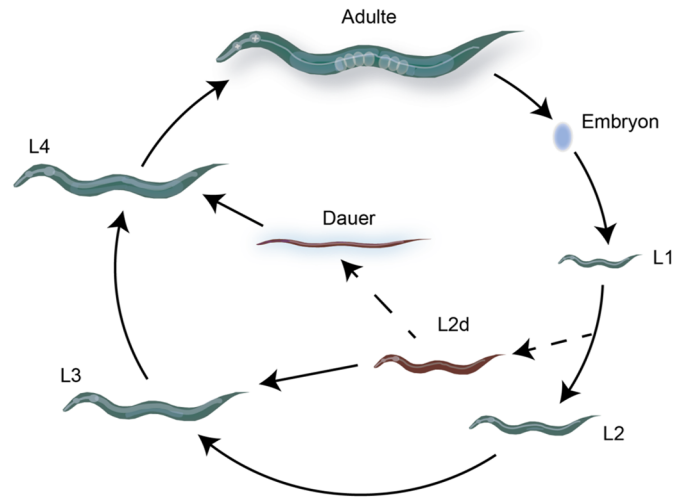


Figure 2. Le cycle de vie de *C. elegans*. Dans des conditions favorables (faible densité de population, température modérée, alimentation *ad libitum*), *C. elegans* poursuit un développement reproductif lui permettant d'atteindre sa maturité en trois jours (à 20 °C). Dans des conditions au contraire défavorables (densité de population élevée, température élevée ou nourriture rare), *C. elegans* peut se développer en un autre stade larvaire résistant appelé « *dauer* ». Les larves *dauers* reprennent leur développement reproductif lorsque les conditions environnementales s'améliorent.

sont métabolisés par la voie de la bêta-oxydation et le glycogène par la glycolyse. Les *dauers* font un usage préférentiel d'un transport de chaîne d'électrons qui ne nécessite pas d'oxygène et la fermentation est augmentée (Burnell *et al.*, 2005). En outre, les *dauers* semblent avoir une défense anti-radicaux libres (ROS, pour *Reactive Oxygen Species*) augmentée (Vanfleteren & De Vreese, 1996; Houthoofd *et al.*, 2002). On pense que leur métabolisme aérobie réduit, associé à une activité de détoxification accrue des ROS pourraient prévenir les lésions oxydatives, contribuant à une extension de leur longévité (Burnell *et al.*, 2005).

Les larves *dauers* présentent également des comportements uniques et facilement identifiables : elles gisent généralement immobiles et droites, seules ou regroupées en amas, mais sont néanmoins capables de déplacements rapides lorsque qu'elles sont stimulées. Les *dauers* ont également la particularité d'adopter un phénotype étonnant appelé *nictation*, au cours duquel elles se redressent et agitent leurs corps (Cassada & Russell, 1975; Lee *et al.*, 2013). Ce comportement repose probablement sur des modifications musculaires et neurologiques spécifiques de cet état de diapause et favorise vraisemblablement leur dispersion par d'autres organismes vivants se déplaçant à proximité et pouvant leur servir de vecteurs vers de nouveaux habitats à coloniser. La découverte régulière de *dauers* sur des invertébrés est en faveur de cette hypothèse (Félix & Braendle, 2010).

À l'état naturel, *C. elegans* est présent dans le monde entier, avec néanmoins une préférence marquée pour les zones tempérées. *C. elegans* a été isolé à partir de différents

types de substrats, tels que des fruits en décomposition, de l'humus ou du compost. C'est justement le stade *dauer* qui est le plus souvent isolé lors des campagnes d'échantillonnage (Barrière & Félix, 2005, 2007 ; Félix & Braendle, 2010 ; Frézal & Félix, 2015), suggérant qu'il est prédominant dans les populations naturelles. Dans les fruits en décomposition et le compost, les populations de *C. elegans* atteignent généralement un pic de croissance en automne avant de décliner à nouveau en hiver. À la suite d'une forte réduction de la population, quelques individus fondateurs, probablement des larves *dauers*, sont capables de migrer vers un nouveau substrat pour y générer une nouvelle population. Mais ils peuvent également attendre sur place le retour de conditions plus favorables (Kiontke & Sudhaus, 2006 ; Félix & Braendle, 2010).

Régulation de l'entrée en *dauer* chez *C. elegans*

Au cours du premier stade larvaire, *C. elegans* est confronté à une importante décision : poursuivre sa croissance reproductive ou entrer en *dauer*. Cette décision nécessite une perception précise des informations environnementales et leur intégration au niveau de l'organisme tout entier, afin d'adopter la trajectoire développementale appropriée aux conditions. Des cribles génétiques ont permis d'identifier plusieurs dizaines de mutants défectueux pour la formation de *dauer*, appelés *daf* (formation anormale de *dauer*) : *Daf-c* désigne les mutants entrant en *dauer* de manière constitutive, indépendamment des conditions environnementales, tandis que *Daf-d* désigne les mutants qui, au contraire, ne parviennent pas à entrer en *dauer* même en présence de facteurs inducteurs (Riddle & Albert, 1997). L'identification des composants principaux du réseau de régulation de l'entrée en *dauer* révèle un processus neuroendocrinien, impliquant principalement les voies de signalisation GMPc, de l'insuline, du TGF- β et des stéroïdes (Fielenbach & Antebi, 2008) (Figure 3).

Les phéromones, la température, la quantité et la qualité de la nourriture ont été identifiées comme les facteurs clés dans l'induction de *dauer* (Golden & Riddle, 1982, 1984). Les phéromones produites et sécrétées par *C. elegans* semblent être les stimuli induisant le plus fortement l'entrée en *dauer*, en permettant aux nématodes d'évaluer leur densité de population et de prédire l'épuisement imminent des ressources nutritives dans le milieu (Golden & Riddle, 1982 ; Butcher *et al.*, 2007). Les phéromones de *C. elegans* sont composées d'un mélange d'ascarosides, des molécules composées d'un sucre (ascarylose) lié à une chaîne dérivée d'acide gras (Jeong *et al.*, 2005 ; Butcher *et al.*, 2007 ; Ludewig *et al.*, 2013). Il a été démontré que six ascarosides (*ascr#1*, *ascr#2*, *ascr#3*, *ascr#5*, *ascr#8* et *icas#9*) induisent l'entrée en *dauer*, l'*ascr#5* ayant l'effet le plus fort. La perception des phéromones est médiée par des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) exprimés à la surface des neurones sensoriels de l'amphide, la région de la tête où la cuticule

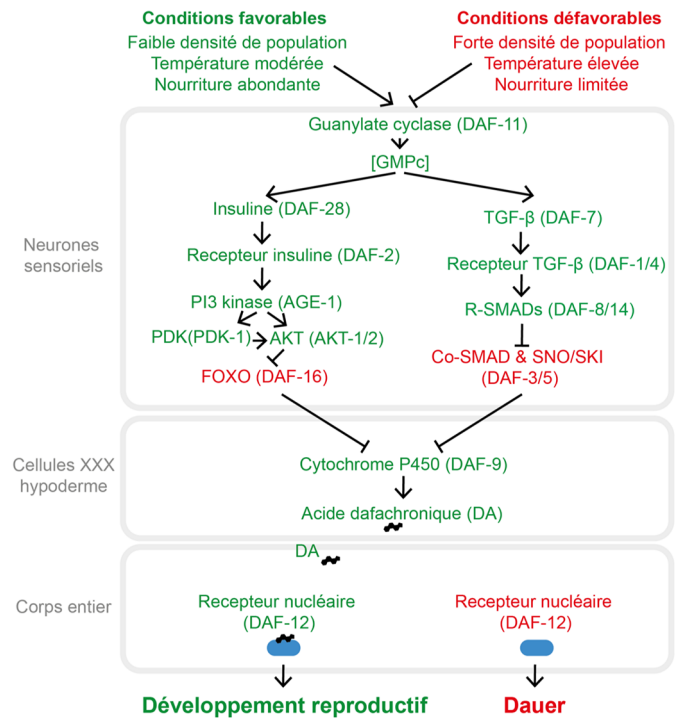


Figure 3. Réseau de régulation de l'induction du stade *dauer* chez *C. elegans*. La perception de conditions environnementales favorables conduit à la synthèse de GMPc dans les neurones sensoriels. Une concentration élevée de GMPc intracellulaire régule la signalisation TGF- β et insuline dans le système nerveux. Par une étape intermédiaire inconnue, l'insuline et la signalisation TGF- β permettent la synthèse de l'acide dafachronique (DA) dans les tissus stéroïdogènes. La DA synthétisée se lie au récepteur nucléaire DAF-12 dans tous les tissus de l'organisme. Le complexe DA-DAF-12 permet le développement reproductif et inhibe la formation de *dauer*. Dans des conditions défavorables, la perception de stimuli pro-*dauer* comme les phéromones inhibe les signalisations insuline et TGF- β , empêchant ainsi la synthèse de DA. En absence de DA, DAF-12 induit l'entrée en *dauer* et inhibe le développement reproductif.

présente des invaginations latérales (Bargmann & Horvitz, 1991 ; Schackwitz *et al.*, 1996 ; McGrath *et al.*, 2011 ; Park *et al.*, 2012). Les RCPG régulent la synthèse de GMPc via la guanylate cyclase DAF-11. La concentration intracellulaire en GMPc semble avoir un rôle essentiel dans la transduction des signaux régulant l'entrée en *dauer* : une concentration élevée permet le développement reproductif, alors qu'une faible concentration induit l'entrée en *dauer*.

L'entrée en *dauer* est également directement régulée par la disponibilité de nourriture, de sorte qu'une forte concentration de nourriture inhibe le passage en *dauer* (Golden & Riddle, 1982, 1984). Si sa diminution ne suffit en revanche pas à induire la formation de *dauer* à elle seule, elle peut néanmoins augmenter l'effet d'autres signaux régulateurs. Contrairement aux phéromones, dont les caractéristiques sont à présent bien documentées, la nature exacte des composants actifs de l'alimentation qui régulent l'entrée en *dauer* reste floue. Il pourrait s'agir

à la fois d'une perception directe de molécules olfactives et d'une perception de l'état nutritionnel interne de l'animal par le biais de la signalisation TORC2 (O'Donnell *et al.*, 2018). Il convient de noter que non seulement la quantité mais aussi le type d'aliments peuvent avoir un effet sur l'induction de *dauer*. Par exemple, l'ingestion de certaines souches bactériennes pathogènes peuvent induire la formation de *dauers* (Palominos *et al.*, 2017). La température est un autre facteur critique régulant l'entrée en *dauer*. Ainsi, l'exposition à une température élevée (25 °C) avant la première mue augmente l'effet inducteur des phéromones (Golden & Riddle, 1984; Karp, 2018). Une température légèrement plus élevée (27 °C) peut même induire la formation d'une petite fraction de *dauer* indépendamment des phéromones (Ailion & Thomas, 2000). Les mécanismes par lesquels la température est détectée et influence l'induction du stade *dauer* sont encore mal compris.

La neuroperception des signaux environnementaux et physiologiques aboutit à la régulation de deux voies de signalisation importantes, insuline et TGF- β , dans le système nerveux. En conditions favorables, les signalisations insuline et TGF- β sont activées et permettent le développement reproductif, tandis que les signaux pro-*dauer* répriment ces deux voies, ce qui conduit à l'entrée en *dauer* (Fielenbach & Antebi, 2008).

L'expression du ligand insuline DAF-28 est régulée positivement dans les neurones ASI et ASJ de l'amphide par la perception de signaux alimentaires et est réprimée par la perception de phéromone (Li *et al.*, 2003; O'Donnell *et al.*, 2018). L'insuline induit alors l'activation du récepteur membranaire DAF-2 et une cascade de phosphorylation des kinases AGE-1, PDK-1, AKT-1 et AKT-2, régulant finalement la localisation subcellulaire du facteur de transcription DAF-16/FOXO (Morris *et al.*, 1996; Kimura *et al.*, 1997; Paradis & Ruvkun, 1998; Paradis *et al.*, 1999). Lorsque la signalisation insuline est active, DAF-16 est réprimé par phosphorylation et séquestré à l'extérieur du noyau. En absence d'activation de la voie insuline, en conditions défavorables, DAF-16 est déphosphorylé et transloqué dans le noyau, permettant ainsi la régulation de ses cibles transcriptionnelles et l'entrée en *dauer* (Ogg *et al.*, 1997; Lin *et al.*, 1997; Lee *et al.*, 2001; Hertweck *et al.*, 2004).

Le ligand DAF-7/TGF- β est uniquement exprimé dans le neurone ASI. Il est régulé positivement par une présence abondante de nourriture et réprimé par une forte concentration de phéromones ou des températures élevées (Schackwitz *et al.*, 1996; Ren *et al.*, 1996; O'Donnell *et al.*, 2018). La liaison du ligand DAF-7/TGF- β aux récepteurs tyrosines kinases de type I et II, DAF-1 et DAF-4 (Georgi *et al.*, 1990; Estevez *et al.*, 1993; Schackwitz *et al.*, 1996; Ren *et al.*, 1996) entraîne la phosphorylation des protéines SMAD DAF-8 et DAF-14 et l'inhibition des facteurs de transcription DAF-3/SMAD et DAF-5/SNO-SKI (Patterson *et al.*, 1997). Bien qu'il y ait quelques interférences entre la signalisation insuline et TGF- β (Vowels & Thomas, 1992; Inoue & Thomas, 2000; Liu *et al.*, 2004; Shaw *et al.*, 2007), les deux voies agissent principalement

en parallèle pour réguler la synthèse de l'acide dafachronique (DA), une hormone stéroïdienne ayant un rôle pivot dans la régulation d'entrée en *dauer* (Fielenbach & Antebi, 2008).

En conditions favorables, la signalisation TGF- β et insuline régulent positivement la synthèse de DA dans les tissus stéroïdogènes, principalement dans les cellules XXX et l'hypoderme (Antebi, 2013). Il faut noter que la régulation de la production de DA par l'insuline et le TGF- β semble indirecte et passe probablement par un intermédiaire hormonal sécrété par le système nerveux vers les tissus stéroïdogènes.

Le DA, analogue à la vitamine D des mammifères, est synthétisé à partir du cholestérol alimentaire (Motola *et al.*, 2006). Sa fixation au récepteur nucléaire DAF-12 permet la transcription des gènes du développement reproductif dans tous les tissus de l'organisme. Lorsque les conditions environnementales sont défavorables, l'inhibition des voies insuline et TGF- β empêche la synthèse de DA. En son absence, le récepteur DAF-12 s'associe alors avec un répresseur, DIN-1, pour réprimer les gènes dirigeant le développement reproductif, induisant ainsi la formation de *dauer* (Antebi *et al.*, 1998; Gerisch & Antebi, 2004; Ludewig *et al.*, 2004; Mak & Ruvkun, 2004; Wagner & Zhang, 2011).

Évolution de la formation du stade *dauer* chez *C. elegans*

C. elegans a colonisé une grande variété d'habitats dans le monde, avec des conditions environnementales très différentes. Par conséquent, on peut s'attendre à trouver une variation génétique naturelle pour différents phénotypes, y compris dans la formation de *dauer*, en raison de l'adaptation différentielle à ces conditions environnementales divergentes.

Des isolats sauvages de *C. elegans* prélevés dans divers endroits du monde et testés dans des environnements contrôlés en laboratoire ont effectivement révélé une variation importante de capacité à entrer en *dauer* (Viney *et al.*, 2003; Diaz *et al.*, 2014; Diaz & Viney, 2015). Viney *et al.* (2003) ont quantifié la variation naturelle de l'induction de *dauer* en réponse à différentes concentrations de phéromones. Ce test a révélé non seulement une variation génétique de l'induction moyenne de *dauers* dans un environnement donné, mais aussi des interactions gènes-environnement significatives, c'est-à-dire des différences d'amplitude de réponse à des concentrations croissantes de phéromones. Plus récemment, le développement de tests automatisés a permis de quantifier à haut-débit l'induction de *dauer* chez 157 isolats sauvages de *C. elegans*, en réponse à un seul ascarioside synthétique inducteur de *dauer* (ascr#5), révélant à nouveau une variation naturelle significative de la capacité à entrer en *dauer* (Lee *et al.*, 2019). Cette variation naturelle dans l'induction de *dauers* chez *C. elegans* se retrouve également en réponse à d'autres facteurs que la phéromone, telle qu'une température élevée (27 °C) (O'Donnell *et al.*, 2018). De façon intéressante, la même étude montre qu'il

n'existe aucune corrélation entre la variation d'induction de *dauer* en réponse à la température et celle observée en réponse à l'ascaroside *ascr#5*, suggérant que les bases moléculaires de ces variations sont différentes.

Il faut noter que les isolats sauvages de *C. elegans* diffèrent non seulement par leur sensibilité aux phéromones mais également par la production de phéromones elles-mêmes dans leur aspect quantitatif et qualitatif (Choe *et al.*, 2012). Des analyses en chromatographie HPLC-MS ont ainsi montré que les cocktails de phéromones extraits de plusieurs isolats sauvages contenaient des concentrations significativement différentes de certains ascarosides (*ascr#3*), alors que d'autres semblent être produits à des concentrations relativement constantes (*ascr#2*) d'un isolat à l'autre. De façon intéressante, les cocktails de phéromones produits par différentes souches sauvages n'ont pas la même efficacité à induire la formation de *dauers*.

Plusieurs études de génétiques quantitatives ont permis d'identifier des loci à caractères quantitatifs (QTL) expliquant les différences d'induction de *dauer* en réponse à des facteurs individuels ou combinés, comme la phéromone ou des températures élevées Harvey *et al.*, 2008; Green *et al.*, 2013, 2014; O'Donnell *et al.*, 2018). Toutes ces études ont détecté des QTL multiples, en faveur d'une base polygénique de cette variation phénotypique. Bien que les régions QTL découvertes contiennent des variants candidats, ces études n'avaient pas identifié ou démontré leur implication. Toutefois, très récemment, une étude d'association pangénomique (GWAS) sur 157 isolats sauvages de *C. elegans* a identifié quatre QTL associés à une variation de la sensibilité à l'ascaroside *ascr#5* et a démontré l'implication de deux variants affectant les gènes *srg-36* et *srg-37* (Lee *et al.*, 2019), codant deux récepteurs de l'ascaroside *ascr#5* (McGrath *et al.*, 2011). Les deux délétions représentent des allèles de perte de fonction présumés, réduisant ainsi la sensibilité à la phéromone (Lee *et al.*, 2019). La délétion *srg-37* a été trouvée dans divers isolats naturels, parfois génétiquement éloignés. Il est intéressant de noter que les mêmes populations locales présentaient à la fois l'allèle de référence et l'allèle variant de *srg-37*, suggérant qu'une sélection d'équilibre a maintenu ce polymorphisme. L'étude a aussi montré que les substrats très nutritifs tels que les fruits en décomposition étaient enrichis en isolats portant la délétion de *srg-37*, suggérant une association entre ce polymorphisme et les niches écologiques favorisant le développement reproductif (Lee *et al.*, 2019).

De manière intéressante, des modifications au niveau des récepteurs SRG-36 et SRG-37 ont également joué un rôle important dans l'évolution de la formation de *dauer* en laboratoire (McGrath *et al.*, 2011). Deux souches de *C. elegans*, LSJ2 et CC1, dérivées indépendamment de la souche de laboratoire de référence N2, ont été cultivées en liquide à haute densité et sans limitation alimentaire pendant environ 50 ans et quatre ans, respectivement (McGrath *et al.*, 2011). LSJ2 et CC1 présentent toutes les deux une délétion de *srg-36* et *srg-37*, rendant ainsi ces souches résistantes à l'induction de *dauer* par la phéromone

(McGrath *et al.*, 2011). Dans cet environnement artificiel, une concentration élevée de phéromones n'est plus prédictive d'un épuisement de nourriture et l'entrée en *dauer* serait donc mal adaptative. Par conséquent, la perte de ces deux récepteurs de phéromones peut avoir conféré un avantage sélectif important dans cet environnement de laboratoire très particulier et le caractère adaptatif de la perte de ces récepteurs est fortement suggéré par l'acquisition indépendante de ces délétions dans ces deux souches indépendantes, toutes deux cultivées dans des conditions similaires. Les études de McGrath *et al.* (2011) et Lee *et al.* (2019) indiquent qu'une sensibilité réduite à des signaux spécifiques induisant le stade *dauer* chez *C. elegans* pourrait évoluer de préférence au niveau de la chimioréception. En revanche, nous manquons d'exemples de variants naturels susceptibles d'accroître la sensibilité aux signaux pro-*dauer*.

Homologies et divergences entre les *dauers* et les larves infectieuses des nématodes parasites

Le stade *dauer* présente de nombreuses homologies avec le stade larvaire infectieux des nématodes parasites et pourrait représenter une préadaptation des nématodes au parasitisme (Crook, 2014). Alors que le véritable stade *dauer* semble être limité au sous-ordre des Rhabditina (De Ley, 2006), les nématodes parasites Rhabditida produisent des larves dont le troisième stade infectieux (iL3) est semblable au stade *dauer*. En effet, les iL3 sont arrêtées dans leur développement, ne se nourrissent pas et résistent à des conditions environnementales défavorables. Les iL3 présentent également des similitudes morphologiques avec les *dauers* tels qu'un corps filiforme et une constriction radiale (Crook, 2014). L'entrée en stade iL3 est, elle aussi, régulée par des facteurs environnementaux similaires à ceux régulant la formation de *dauers*, tels que la température chez *Strongyloides ratti* (Harvey *et al.*, 2000) ou des composés de type phéromone chez *Parastromyloides trichosuri* (Grant *et al.*, 2006; Stasiuk *et al.*, 2012). Au niveau cellulaire et moléculaire, l'induction d'iL3 implique des mécanismes de contrôle neuroendocrinien homologues à ceux de *C. elegans*. Par exemple, l'ablation au laser de neurones analogues aux neurones de *C. elegans* impliqués dans la régulation du stade *dauer* provoque une entrée ou une sortie inappropriée de l'iL3 chez *Strongyloides stercoralis* et *Heterorhabditis bacteriophora* (Ashton *et al.*, 1998; Hallem *et al.*, 2007). Au niveau moléculaire, l'induction et la sortie du stade iL3 montrent, selon les espèces, des conservations mais aussi des divergences par rapport à la régulation du stade *dauer* chez *C. elegans*. Si la signalisation GMPc semble jouer un rôle dans la sortie du stade iL3 chez *Ancylostoma caninum*, *H. bacteriophora* et *S. stercoralis*, de manière similaire à *C. elegans* (Hawdon & Datu, 2003; Hallem *et al.*, 2007; Stoltzfus *et al.*, 2012), elle n'a aucun effet chez *Nippostrongylus brasiliensis* (Huang *et al.*, 2010). L'inhibition ou l'activation de la signalisation de l'insuline et des

stéroïdes a montré que leurs fonctions de régulation de l'arrêt et du rétablissement des larves de type *dauer* sont conservées chez de multiples espèces de nématodes (Crook, 2014). Alors que chez *C. elegans*, l'activation de la voie du TGF- β , nécessaire pour contourner l'entrée de la larve en *dauer*, est régulée à la baisse par les signaux pro-*dauers*, la signalisation du TGF- β chez les nématodes parasites semble avoir des fonctions opposées puisque le ligand du TGF- β est fortement exprimé pendant le stade iL3 (Crook, 2014). Ainsi, si la conservation du stade *dauer*-like chez des espèces éloignées souligne l'importance de ce stade larvaire, l'exemple de la voie du TGF- β montre que l'architecture moléculaire sous-jacente a fait l'objet de remodelages évolutifs majeurs.

Conclusion

Le nématode *C. elegans* a la capacité de percevoir avec précision les conditions environnementales et de les intégrer en un choix de développement lui permettant soit de s'engager dans une croissance reproductive, soit d'entrer dans un stade larvaire arrêté et résistant appelé *dauer*, si les conditions sont défavorables. Dans la nature, *C. elegans* se trouve dans de nombreuses régions géographiques et occupe divers types de substrats dont les conditions environnementales sont considérablement différentes. Les différents habitats fournissent ainsi des ressources inégales et imposent des stress spécifiques, pouvant façonner des histoires de vie différentes. Les isolats sauvages de *C. elegans* collectés à différents endroits de la planète varient considérablement dans leur capacité à entrer en *dauer* et la base moléculaire de ces différences a pu être parfois identifiée par des approches de génétique quantitative et de génomique des populations. Le caractère adaptatif de ces différences est suggéré par des convergences évolutives à l'échelle moléculaire et par une corrélation entre la présence de certains variants affectant l'entrée en *dauer* et des habitats spécifiques. L'étude du stade *dauer* (et du stade iL3) chez les nématodes illustre ainsi la manière dont les organismes peuvent subir des ajustements de leurs systèmes plastiques en fonction des différents habitats qu'ils occupent et à différentes échelles évolutives, leur permettant la meilleure adéquation entre leur développement et leur milieu de vie.

Références

- Ailion, M., Thomas, J.H. (2000). *dauer* formation induced by high temperatures in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*, 156, 1047-1067.
- Antebi, A. (2013). Steroid regulation of *C. elegans* diapause, developmental timing, and longevity. *Curt Top Dev Biol*, 105, 181-212.
- Antebi, A., Culotti, J.G., Hedgecock, E.M. (1998). Daf-12 regulates developmental age and the *dauer* alternative in *Caenorhabditis elegans*. *Development*, 125, 1191-1205.
- Ashton, F.T., Bhopale, V.M., Holt, D., Smith, G., Schad, G.A. (1998). Developmental switching in the parasitic nematode *Strongyloides stercoralis* is controlled by the ASF and ASI amphidial neurons. *J Parasitol*, 84, 691.
- Atkinson, D. (1994). Temperature and organism size— A biological law for Ectotherms? *Adv Ecol Res*, 25, 1-58.
- Bargmann, C.I., Horvitz, H.R. (1991). Control of larval development by chemosensory neurons in *Caenorhabditis elegans*. *Science*, 251, 1243-1246.
- Barrière, A., Félix, M.A. (2005). Natural variation and population genetics of *Caenorhabditis elegans*. *WormBook*, 26, 1-19.
- Barrière, A., Félix, M.A. (2007). Temporal dynamics and linkage disequilibrium in Natural *Caenorhabditis elegans* populations. *Genetics*, 176, 999-1011.
- Buckley, L.B., Arakaki, A.J., Cannistra, A.F., Kharouba, H.M., Kingsolver, J.G. (2017). Insect development, thermal plasticity and fitness implications in changing, seasonal environments. *Integr Comp Biol*, 57, 988-998.
- Burnell, A.M., Houthoofd, K., O'Hanlon, K., Vanfleteren, J.R. (2005). Alternate metabolism during the *dauer* stage of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Exp Gerontol*, 40, 850-856.
- Butcher, R.A., Fujita, M., Schroeder, F.C., Clardy, J. (2007). Small-molecule pheromones that control *dauer* development in *Caenorhabditis elegans*. *Nat Chem Biol*, 3, 420-422.
- Cassada, R.C., Russell, R.L. (1975). The *dauer*larva, a post-embryonic developmental variant of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Dev Biol*, 46, 326-342.
- Choe, A., Von Reuss, S.H., Kogan, D., Gasser, R.B., Platzer, E. G., Schroeder, F.C., Sternberg, P.W. (2012). Ascaroside signaling is widely conserved among nematodes. *Curr Biol*, 22, 772-780.
- Chown, S.L., Addo-Bediako, A., Gaston, K.J. (2002). Physiological variation in insects: Large-scale patterns and their implications. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 131, 587-602.
- Colella, E., Li, S., Roy, R. (2016). Developmental and cell cycle quiescence is mediated by the nuclear hormone receptor coregulator DIN-1S in the *Caenorhabditis elegans dauer* larva. *Genetics*, 203, 1763-1776.
- Crook, M. (2014). The *dauer* hypothesis and the evolution of parasitism: 20 years on and still going strong. *Int J Parasitol*, 44, 1-8.
- Debat, V., David, P. (2001). Mapping phenotypes: Canalization, plasticity and developmental stability. *Trends Ecol Evol*, [https://doi.org/10.1016/S0169-5347\(01\)02266-2](https://doi.org/10.1016/S0169-5347(01)02266-2).
- Diaz, S.A., Viney, M. (2015). The evolution of plasticity of *dauer* larva developmental arrest in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Ecol Evol*, 5, 1343-1353.
- Diaz, S.A., Brunet, V., Lloyd-Jones, G.C., Spinner, W., Wharam, B., Viney, M. (2014). Diverse and potentially manipulative signalling with ascarosides in the model nematode *C. elegans*. *BMC Evol Biol*, 14, 1-8.
- Estevez, M., Attisano, L., Wrana, J.L., Albert, P.S., Massagué, J., Riddle, D.L. (1993). The *Daf-4* gene encodes a bone morphogenetic protein receptor controlling *C. elegans dauer* larva development. *Nature*, 365, 644-649.
- Félix, M.A., Braendle, C. (2010). The natural history of *Caenorhabditis elegans*. *Curr Biol*, 20, R965-R969.
- Fielenbach, N., Antebi, A. (2008). *C. elegans dauer* formation and the molecular basis of plasticity. *Genes Dev*, 22, 2149-2165.
- Flatt, T. (2005). The evolutionary genetics of canalization. *Q Rev Biol*, 80, 287-316.
- Frézal, L., Félix, M.A. (2015). *C. elegans* outside the Petri dish. *ELife* 4, 068849.

- Georgi, L.L., Albert, P.S., Riddle, D.L. (1990). Daf-1, a *C. elegans* gene controlling dauer larva development, encodes a novel receptor protein kinase. *Cell*, 61, 635-645.
- Gerisch, B., Antebi, A. (2004). Hormonal signals produced by DAF-9/cytochrome P450 regulate *C. elegans* dauer diapause in response to environmental cues. *Development*, 131, 1765-1776.
- Gibert, J.M. (2017). The flexible stem hypothesis: Evidence from genetic data. *Dev Genes Evol*, 227, 297-307.
- Golden, J.W., Riddle, D.L. (1982). A pheromone influences larval development in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Science*, 218, 578-580.
- Golden J.W., Riddle, D.L. (1984). The *Caenorhabditis elegans* dauer larva: Developmental effects of pheromone, food, and temperature. *Dev Biol*, 102, 368-378.
- Grant, W.N., Stasiuk, S., Newton-Howes, J., Ralston, M., Bisset, S.A., Heath, D.D., Shoemaker, C.B. (2006). *Parastrongyloides trichosuri*, a nematode parasite of mammals that is uniquely suited to genetic analysis. *Intl J Parasitol*, 36, 453-466.
- Green, J.W.M., Snoek, L.B., Kammenga, J.E., Harvey, S.C. (2013). Genetic mapping of variation in dauer larvae development in growing populations of *Caenorhabditis elegans*. *Heredity*, 111, 306-313.
- Green, J.W.M., Stastna J.J., Orbicans, H.E., Harvey, S.C. (2014). Highly polygenic variation in environmental perception determines dauer larvae formation in growing populations of *Caenorhabditis elegans*. *PLoS ONE*, 9, 11.
- Hallam, E.A., Rengarajan, M., Ciche, T.A.A., Sternberg, P.W. (2007). Nematodes, bacteria, and flies: A tripartite model for nematode parasitism. *Curr Biol*, 17, 898-904.
- Harvey, S.C., Gemmill, A.W., Read, A.F., Viney, M.E. (2000). The control of morph development in the parasitic nematode *Strongyloides ratti*. *Proc Royal Soc B: Biol Sci*, 26, 1457.
- Harvey, S.C., Shorto, A., Viney, M.E. (2008). Quantitative genetic analysis of life-history traits of *Caenorhabditis elegans* in stressful environments. *BMC Evol Biol*, 8, 15.
- Hawdon, J.M., Datu, B. (2003). The second messenger cyclic GMP mediates activation in *Ancylostoma caninum* infective larvae. *Intl J Parasitol*, 33, 787-793.
- Hertweck, M., Göbel, C., Baumeister, R. (2004) *C. elegans* SGK-1 is the critical component in the Akt/PKB kinase complex to control stress response and life span. *Dev Cell*, 6, 577-588.
- Houthoofd, K., Braeckman, B.P., Lenaerts, I., Brys, K., De Vreese, A., Van Eygen, S., Vanfleteren, J.R. (2002). Ageing is reversed, and metabolism is reset to young levels in recovering dauer larvae of *C. elegans*. *Exp Gerontol*, 37, 1015-1021.
- Huang, S.C.C., Chan, D.T.Y., Smyth, D.J., Ball, G., Gounaris, K., Selkirk, M.E. (2010). Activation of *Nippostrongylus brasiliensis* infective larvae is regulated by a pathway distinct from the hookworm *Ancylostoma caninum*. *Int J Parasitol*, 40, 1619-1628.
- Inoue, T., Thomas, J.H. (2000). Targets of TGF- β signaling in *Caenorhabditis elegans* dauer formation. *Dev Biol*, 217, 192-204.
- Jeong, P.Y., Jung, M., Yim, Y.H., Kim, H., Park, M., Hong, E., Lee, W., Kim, Y.H., Kim, K., Paik, Y.K. (2005). Chemical structure and biological activity of the *Caenorhabditis elegans* dauer-inducing pheromone. *Nature*, 433, 541-545.
- Karp, X. (2018). Working with dauer larvae. *WormBook*, 1-19.
- Kimura, K.D., Tissenbaum, H.A., Liu, Y., Ruvkun, G. (1997). Daf-2, an insulin receptor-like gene that regulates longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Science*, 277, 942-946.
- Kiontke, K., Sudhaus, W. (2006). Ecology of *Caenorhabditis* species. *WormBook*, 1-14.
- Lee, D., Zdraljovic, S., Cook, D.E., Frézal, L., Hsu, J.C., Sterken, M.G., Riksen, J.A.G., Wang, J., Kammenga, J.E., Braendle, C., Félix, M.-A., Schroeder, F.C., Andersen, E.C. (2019). Selection and gene flow shape niche-associated variation in pheromone response. *Nat Ecol Evol*, 3, 1455-463.
- Lee, H., Choi, M.K., Lee, D., Kim, H.S., Hwang, H., Kim, H., Park, S., Paik, Y.K., Lee, J. (2013). Erratum: Nictation, a dispersal behavior of the nematode *Caenorhabditis elegans* is regulated by IL2 neurons (*Nat Neurosci*, 2012,15,107-112). *Nat Neurosci*, 16, 1906.
- Lee, R.Y.N., Hench, J., Ruvkun, G. (2001). Regulation of *C. elegans* DAF-16 and its human ortholog FKHL1 by the Daf-2 insulin-like signaling pathway. *Curr Biol*, 11, 1950-1957.
- Ley, P. de. (2006). A quick tour of nematode diversity and the backbone of nematode phylogeny. *WormBook*. <https://doi.org/10.1895/wormbook.1.41.1>.
- Li, W., Kennedy, S.G., Ruvkun, G. (2003). Daf-28 encodes a *C. elegans* insulin superfamily member that is regulated by environmental cues and acts in the DAF-2 signaling pathway. *Genes Dev*, 17, 844-858.
- Lin, K., Dorman, J.B., Rodan, A., Kenyon, C. (1997). Daf-16: An HNF-3/forkhead family member that can function to double the life-span of *Caenorhabditis elegans*. *Science*, 278, 1319-1322.
- Liu, T., Zimmerman, K.K., Patterson, G.I. (2004). Regulation of signaling genes by TGF β during entry into dauer diapause in *C. elegans*. *BMC Dev Biol*, 4, 11.
- Ludewig, A.H., Kober-Eisermann, C., Weitzel, C., Bethke, A., Neubert, K., Gerisch, B., Hutter, H., Antebi, A. (2004). A novel nuclear receptor/coregulator complex controls *C. elegans* lipid metabolism, larval development, and aging. *Genes Dev*, 18, 2120-2133.
- Ludewig, A.H., Izrayelit, Y., Park, D., Malik, R.U., Zimmermann, A., Mahanti, P., Fox, B.W., Bethke, A., Doering, F., Riddle, D.L., Schroeder, F.C. (2013). Pheromone sensing regulates *Caenorhabditis elegans* lifespan and stress resistance via the deacetylase SIR-2.1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 110, 5522-5527.
- Mak, H.Y., Ruvkun, G. (2004). Intercellular signaling of reproductive development by the *C. elegans* DAF-9 cytochrome P450. *Development*, 131, 1777-1786.
- Maleszka, R. (2018). Beyond royalactin and a master inducer explanation of phenotypic plasticity in honey bees. *Commun Biol*, 1, 8.
- McGrath, P.T., Xu, Y., Ailion, M., Garrison, J.L., Butcher, R. A., Bargmann, C.I. (2011). Parallel evolution of domesticated *Caenorhabditis* species targets pheromone receptor genes. *Nature*, 477, 321-325.
- Moczek, A.P. (2015). Developmental plasticity and evolution – Quo Vadis? *Heredity*, 115. Oxford: Oxford University Press.
- Morris, J.Z., Tissenbaum, H.A., Ruvkun, G. (1996). A phosphatidylinositol-3-OH kinase family member regulating longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 382, 536-539.
- Motola, D.L., Cummins, C.L., Rottiers, V., Sharma, K.K., Li, T., Li, Y., Suino-Powell, K., Xu, H.E., Auchus, R.J., Antebi, A., Mangelsdorf, D.J. (2006). Identification of ligands for DAF-12 that govern dauer formation and reproduction in *C. elegans*. *Cell*, 124, 1209-1223.
- Navara, K.J. (2018). Mechanisms of environmental sex determination in fish, amphibians, and reptiles, in: Choosing sexes. Fascinating life sciences, Springer, Cham, pp. 213-340.
- Nijhout, H.F. (1999). Control mechanisms of polyphenic development in Insects. *BioScience*, 49, 181-192.
- Nijhout, H.F. (2003). Development and evolution of adaptive polyphenisms. *Evol Dev*, 5, 9-18.
- O'Donnell, M.P., Chao, P.H., Kammenga, J.E., Sengupta, P. (2018). Rictor/TORC2 mediates gut-to-brain signaling in the regulation of phenotypic plasticity in *C. elegans*. *PLoS Genetics*, 14, e1007213.
- Ogg, S., Paradis, S., Gottlieb, S., Patterson, G.I., Lee, L., Tissenbaum, H.A., Ruvkun, G. (1997). The fork head

- transcription factor DAF-16 transduces insulin-like metabolic and longevity signals in *C. elegans*. *Nature*, 389, 994-99.
- Palominos, M.F., Verdugo, L., Gabaldon, C., Pollak, B., Ortiz-Severín, J., Varas, M.A., Chávez, F.P., Calixto, A. (2017). Transgenerational diapause as an avoidance strategy against bacterial pathogens in *Caenorhabditis elegans*. *MBio*, 8, 5.
- Paradis, S., Ruvkun, G. (1998). *Caenorhabditis elegans* Akt/PKB transduces insulin receptor-like signals from Age-1 PI3 kinase to the DAF-16 transcription factor. *Genes Dev*, 12, 2488-2498.
- Paradis, S., Ailion, M., Toker, A., Thomas, J.H., Ruvkun, G. (1999). A PDK1 homolog is necessary and sufficient to transduce AGE-1 PI3 kinase signals that regulate diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Genes Dev*, 13, 1438-1452.
- Park, D., O'Doherty, I., Somvanshi, R.K., Bethke, A., Schroeder, F.C., Kumar, U., Riddle, D.L. (2012). Interaction of structure-specific and promiscuous G-protein-coupled receptors mediates small-molecule signaling in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 109, 9917-9922.
- Pigliucci, M. (2001). Phenotypic plasticity: Beyond nature and nurture, Johns Hopkins University Press, vol. 89.
- Ren, P., Lim, C.S., Johnsen, R., Albert, P.S., Pilgrim, D., Riddle, D. L. (1996). Control of *C. elegans* larval development by neuronal expression of a TGF- β homolog. *Science*, 274, 1389-1391.
- Riddle, D.L., Albert, P.S. (1997). Genetic and environmental regulation of *dauer* larva development. *C. elegans* II. Chapter 26. Cold Spring Harbor Laboratory Press (NY).
- Schackwitz, W.S., Inoue, T., Thomas, J.H. (1996). Chemosensory neurons function in parallel to mediate a pheromone response in *C. elegans*. *Neuron*, 17, 719-728.
- Scheiner, S.M. (1993). Genetics and evolution of phenotypic plasticity. *Ann Rev Ecol System*, 24, 35-68.
- Shaw, W.M., Luo, S., Landis, J., Ashraf, J., Murphy, C.T. (2007). The *C. elegans* TGF- β *dauer* pathway regulates longevity via insulin signaling. *Curr Biol*, 17, 1635-1645.
- Stasiuk, S.J., Scott, M.J., Grant, W.N. (2012). Developmental plasticity and the evolution of parasitism in an unusual nematode, *Parastrongyloides trichosuri*. *Evo Devo*, 3, 1.
- Stearns, S.C. 1989. The evolutionary significance of phenotypic plasticity. *BioScience*, 39, 436-445.
- Stoltzfus, J.D., Massey, H.C., Nolan, T.J., Griffith, S.D., Lok, J. B. (2012). *Strongyloides stercoralis* Age-1: A potential regulator of infective larval development in a parasitic nematode. *PLoS ONE*, 7, 6.
- Vanfleteren, J.R., De Vreese, A. (1996). Rate of aerobic metabolism and superoxide production rate potential in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *J Exp Zool*, 274, 93-100.
- Viney, M.E., Gardner, M. P., Jackson, J.A. (2003). Variation in *Caenorhabditis elegans* *dauer* larva formation. *Dev Growth Differ*, 45, 389-396.
- Vowels, J.J., Thomas, J.H. (1992). Genetic analysis of chemosensory control of *dauer* formation in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*, 130, 105-123.
- Wagner, G.P., Zhang, J. (2011). The pleiotropic structure of the genotype-phenotype map: The evolvability of complex organisms. *Nat Rev Genet*, 12, 204-213.
- White, P.S., Penley, M.K.J., Tierney, A.R.P., Soper, D.M., Morran, L.T. (2019). *dauer* life stage of *Caenorhabditis elegans* induces elevated levels of defense against the parasite *Serratia marcescens*. *Scientific Reports*, 9, 11575.
- Wolkow, C., Hall, D.H. (2012). WormAtlas *dauer* Handbook – The *dauer* Nervous System – Neuroanatomy. *WormAtlas*. <https://doi.org/10.3908/wormatlas.3.4>.

Citation de l'article : Billard, B., Gimond, C., et Braendle, C. (2020). Génétique et évolution de la plasticité développementale chez le nématode *C. elegans* : induction environnementale du stade *dauer*. *Biologie Aujourd'hui*, 214, 45-53