



**HAL**  
open science

**Effets directs, multi et trans-générationnels de perturbateurs endocriniens chez *Xenopus tropicalis*: désordres développementaux, reproducteurs et métaboliques**

Marie Usal

► **To cite this version:**

Marie Usal. Effets directs, multi et trans-générationnels de perturbateurs endocriniens chez *Xenopus tropicalis*: désordres développementaux, reproducteurs et métaboliques. Biodiversité. Université Grenoble Alpes [2020-..], 2020. Français. NNT : 2020GRALV021 . tel-03154498

**HAL Id: tel-03154498**

**<https://theses.hal.science/tel-03154498>**

Submitted on 1 Mar 2021

**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.

## THÈSE

Pour obtenir le grade de

### DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

Spécialité : **Biodiversité Écologie Environnement**

Arrêté ministériel : 25 mai 2016

Présentée par

**Marie USAL**

Thèse dirigée par **Stéphane Reynaud, Professeur des universités, Université Grenoble Alpes**, et codirigée par **Muriel Raveton, Maître de Conférences, Université Grenoble Alpes**

préparée au sein du **Laboratoire d'Écologie Alpine**  
dans l'**École Doctorale Chimie et Science du Vivant**

## **Effets directs, multi- et trans-générationnels de perturbateurs endocriniens chez *Xenopus tropicalis* : désordres développementaux, reproducteurs et métaboliques**

Thèse soutenue publiquement le **10 septembre 2020**,  
devant le jury composé de :

**Mme Marie-Agnès COUTELLEC**

Chargée de recherche, INRAE Rennes, Rapporteur

**Mr Jérôme CACHOT**

Professeur des universités, Université de Bordeaux, Rapporteur

**Mme Anne-Laure BULTEAU**

Coordinatrice scientifique, LVMH Recherche, Membre

**Mme Nathalie MONDY**

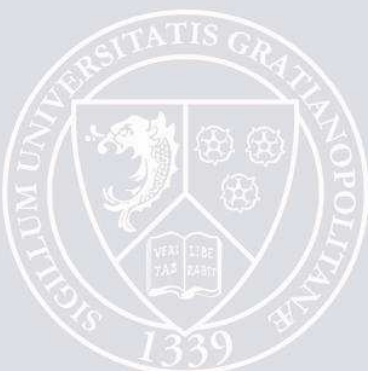
Maître de conférences, Université de Lyon 1, Membre

**Mr Olivier GEFFARD**

Directeur de recherche, INRAE Villeurbanne, Membre

**Mr Uwe SCHLATTNER**

Professeur des universités, Université Grenoble Alpes, Président





Effets directs, multi- et trans-générationnels de  
perturbateurs endocriniens chez *Xenopus tropicalis* :  
désordres développementaux, reproducteurs et  
métaboliques

---

Marie Usal



Thèse codirigée par Stéphane Reynaud et Muriel Raveton







# Remerciements

---

Je tiens à remercier sincèrement **Stéphane Reynaud** et **Muriel Raveton** de m'avoir fait découvrir l'écotoxicologie, de m'avoir fait confiance pour mener à bien ce projet et sans qui je ne serai sûrement pas en train d'écrire ces quelques lignes aujourd'hui. Je me rappellerai de nos discussions scientifiques (et non scientifiques) et des « alors là manip' a donné quoi ? » au détour d'un couloir. Merci également pour votre implication dans la relecture de ce manuscrit. Un grand chemin a été parcouru depuis la première ébauche ! Enfin, un merci également pour votre disponibilité et votre bonne humeur qui m'ont accompagné tout au long de cette thèse. Ah non, je n'ai pas tout à fait fini ! Je tiens à l'écrire noir sur blanc : « Non Stéphane, je te promets que je ne me suis pas encore noyée dans une flaque d'eau ».

Je tiens à remercier **Marie-Agnès Coutellec** et **Jérôme Cachot** d'avoir accepté de rapporter cette thèse ainsi qu'**Anne-Laure Bulteau**, **Nathalie Mondy**, **Olivier Geffard** et **Uwe Schlattner** d'avoir accepté de l'examiner.

Je tiens également à remercier les collaborateurs des projets annexes à cette thèse. Un grand merci à **Jean-Baptiste Fini** pour ton énorme coup de main lors des sessions « dissection » ainsi que nos discussions scientifiques autour d'un bon repas (et après une bonne journée...). Merci également à **Aurélié Bonin** pour ton savoir sur le metabarcoding ainsi que pour toutes les analyses effectuées !

Je ne pouvais pas écrire ces remerciements sans mentionner **Sylvie Veyrenc**. Et dire que quand je t'ai rencontré j'étais encore toute petite<sup>1</sup>. Je te dois tout mon savoir technique ! Et oui, rien que ça... Merci de ton aide précieuse, de ta générosité, de nos discussions sur nos projets mais également de celles non professionnelles ! Je te souhaite sincèrement toute la réussite que tu mérites !

Merci également à **Sophie Sroda** de m'avoir fait découvrir l'« autre côté » de l'Université, celui d'être enseignante ! J'ai réellement apprécié partager tous ces Travaux Pratiques avec toi (bon, toi j'en doute car il est vrai que je n'ai pas la

---

<sup>1</sup> Bien sûr, je parle de mon âge hein...



main verte... mais n'empêche les champignons étaient quand même super beaux... ;)). Merci également pour toutes les discussions autour d'une tasse de thé et de tes « Oula je crois que j'ai une idée » qui m'ont souvent bien fait rigoler !

Je souhaite également remercier toutes les personnes des plateaux techniques. Plus spécifiquement, merci à **Nelly Reymond Laruinaz** pour ton gigantesque aide pour la maintenance des animaux en deuxième année, à **Christian Miquel** et **Delphine Rioux** pour votre expertise sur les techniques moléculaires, les échanges de gâteaux ET de chocolat et pour nos discussions, ainsi qu'à **Cindy Arnoldi** et **Frédéric Laporte** pour nos discussions le midi (et oui encore...) ainsi que les dépannages de matériel de dernières minutes !

Évidemment un grand merci aux pôles administratif (**Florence Sagnimorte**, **Delphine Bourlier**, **Agnès Agarla**, **Agnès Pinel** et **Nathalie Foulon**) et informatique (**Olivier Lontin** et **Florent Barbault**).

Je tiens également à remercier **Nina Grandrémy** et **Marie Darracq-Ghitalla-Ciock** pour votre implication dans vos projets de stage de Master 1 et 2. Votre motivation, votre dynamisme et votre bonne humeur ont fait que j'ai réellement pris plaisir à travailler avec vous ! Cela restera pour moi une période très enrichissante. Je vous souhaite une très belle continuation à toutes les deux !

Je tiens également à remercier très chaleureusement **Christophe Regnauld** pour avoir toujours répondu à mes (nombreux) mails de façon efficace et joviale ! Je te remercie également pour tes (nombreux) conseils en début de thèse. Sache que je suis d'accord avec toi ! La thèse fait grandir et c'est une expérience fort enrichissante. Je suis sincèrement très contente d'avoir pris la suite de ton travail de thèse et je te laisse découvrir la fin de l'« histoire » que tu as commencée il y a maintenant six ans.

Merci également à **tous les thésards** qui ont été là pendant ces trois ans et sans qui tout aurait été sûrement bien différent. Plus particulièrement, **Laure Denoyelle**, nous avons débuté la thèse ensemble et j'ai pu découvrir au cours de celle-ci une personne avec un grand cœur. Merci pour nos échanges autour des jeux de société et des « alors t'en es où avec Fitz ? ». Un grand merci aussi à mes deux compatriotes de bureau, **Adeline Stewart** et **Joaquim Germain**, de m'avoir fait rigoler pour relâcher la pression ! Je pense que l'on devrait demander un deuxième tableau blanc car un seul ne suffit pas pour écrire toutes nos bêtises dans

les parties « jeu de grot », le « coin coin dico » ainsi que nos phrases « magiques » (ou pas ?). Enfin, merci à **Charlotte Her** pour nos discussions autour du café du matin ou durant les pauses de midi. Sache que je rêve toujours de rencontrer Pierrot (ouï ceci est encore un appel, Laure, tu vois j'essaie encore, je ne perds pas espoir ;) ! En tout cas, je vous souhaite une belle dernière année de thèse à tous ! Et, j'espère sincèrement que l'on continuera de se voir après.

Enfin, je tiens à remercier de tout mon cœur **ma famille** qui m'a soutenu durant toutes ces années. Merci à **ma belle-famille** d'avoir pris des nouvelles des xénopes (et de moi bien évidemment...) durant ces trois années. Merci également à **mes parents** et à **ma sœur** de m'avoir soutenu dans mes études ainsi que de m'avoir écouté et rassuré dans les moments difficiles... **Manon**, mille mercis (tu me diras s'il y a bien un « s » hein !) pour la relecture de tout le manuscrit ! Et un **ÉNORME** merci à mon futur mari, **Damien Massy** ! Tu as eu la confiance qui me manquait, tu as eu les mots pour me rassurer et me faire rigoler et tu as été présent pour tous les moments compliqués<sup>2</sup>. Si j'en suis là aujourd'hui c'est aussi grâce à toi et je crois que je ne t'en remercierai jamais assez...

---

<sup>2</sup> Ouï ouï je n'oublierai jamais les soirées à écrire des tubes (4000 ???), les changements d'eau des aquariums en ayant les pieds trempés ou ton temps passé à relire les 400 pages du manuscrit pour corriger l'orthographe...



# Table des matières

---

Liste des sigles et abréviations.....	9
Avant-propos.....	23
Chapitre I : Introduction générale .....	27
1. Extinction massive des espèces : le cas particulier des amphibiens.....	29
1.1 Diversité des amphibiens .....	29
1.2 Les amphibiens au cours des extinctions de masse .....	31
1.3 Statut global des amphibiens .....	33
1.4 Causes du déclin des amphibiens.....	34
1.4.1 Changement climatique global .....	36
1.4.2 Destruction et fragmentation des habitats .....	36
1.4.3 Surexploitation .....	37
1.4.4 Introduction d'espèces invasives .....	38
1.4.5 Émergence de pathogènes .....	38
1.4.6 Pollution chimique .....	39
2. Effets d'une exposition chimique : le cas des perturbateurs endocriniens .	42
2.1 Définition des perturbateurs endocriniens .....	42
2.2 Une révolution dans le domaine de la toxicologie .....	44
2.3 Les effets directs et générationnels des perturbateurs endocriniens.....	47
2.3.1 Les effets directs chez les amphibiens .....	47
2.3.2 Les effets multi- et trans-générationnels chez d'autres espèces aquatiques .....	63

<b>3. Modèles chimiques et biologique .....</b>	<b>68</b>
<b>3.1 Le benzo[a]pyrène.....</b>	<b>68</b>
3.1.1 Caractéristiques physico-chimiques.....	68
3.1.2 Origine et concentrations environnementales .....	69
3.1.3 Écotoxicité sur les amphibiens.....	70
3.1.4 Mode d'action.....	73
<b>3.2 Le triclosan.....</b>	<b>73</b>
3.2.1 Utilité et caractéristiques physico-chimiques.....	73
3.2.2 Origine et concentrations environnementales .....	75
3.2.3 Écotoxicité sur les amphibiens.....	76
3.2.4 Mode d'action potentiel.....	81
<b>3.3 Modèle de l'étude : <i>Xenopus tropicalis</i>.....</b>	<b>81</b>
<b>4. Problématique et objectifs .....</b>	<b>83</b>
<b>Chapitre II : Matériel et méthodes .....</b>	<b>87</b>
<b>1. Maintenance des xénopes .....</b>	<b>89</b>
<b>2. Exposition des xénopes .....</b>	<b>90</b>
2.1 Conditions d'exposition.....	90
2.2 Dépuration des xénopes F0 .....	91
<b>3. Suivi des traits d'histoire de vie .....</b>	<b>91</b>
3.1 Suivi du développement.....	91
3.2 Suivi de la reproduction .....	92
<b>4. Analyses physiologiques.....</b>	<b>94</b>
4.1 Analyses transcriptomiques .....	95
4.1.1 Séquençage des ARN totaux hépatiques (RNAseq) .....	95

4.1.2 Réaction en chaîne par polymérase quantitative (RT-qPCR).....	98
4.2 Metabarcoding des bactéries intestinales.....	104
4.3 Régulation de la glycémie.....	109
4.3.1 Glycémie basale .....	109
4.3.2 Test de tolérance au glucose .....	109
4.3.3 Test de tolérance à l'insuline .....	109
4.3.4 Réponse physiologique au glucose .....	110
4.4 Rapports anatomiques .....	110
4.4.1 Rapport hépato-somatique .....	110
4.4.2 Rapport adipeux-somatique.....	110
4.4.3 Rapport gonado-somatique.....	111
4.4.4 Rapport pancréato-somatique .....	111
4.5 Observations histologiques .....	111
4.5.1 Coloration hématoxyline/érythrosine .....	112
4.5.2 Coloration au trichrome de Gomori.....	112
4.5.3 Coloration à l'huile rouge .....	113
4.5.4 Coloration à l'acide périodique de Schiff .....	114
4.5.5 Immuno-marquage de l'insuline.....	114
4.6 Activités mitochondriales hépatiques.....	115
4.6.1 Activité de la citrate synthase .....	115
4.6.2 Respiration mitochondriale .....	115
4.6.3 Activité du protéasome.....	116
4.6.4 Activité de l'aconitase .....	116
4.7 Analyses plasmatiques .....	117

4.7.1	Activité de l'alanine aminotransférase sérique .....	117
4.7.2	Quantification des triglycérides totaux.....	118
4.7.3	Quantification du cholestérol total.....	118
4.7.4	Quantification de l'insuline .....	119
4.8	Quantification des protéines musculaires.....	120
4.9	Quantification des réserves ovocytaires .....	121
5.	Analyses statistiques .....	123
<b>Chapitre III : Effets directs du Benzo[a]pyrène et du Triclosan seuls</b>		
<b>ou en mélange sur le métabolisme énergétique, la reproduction et</b>		
<b>le développement de <i>Xenopus tropicalis</i> et leurs conséquences</b>		
<b>multigénérationnelles sur le développement et la reproduction..</b>		
		<b>125</b>
1.	Introduction .....	129
2.	Effets directs et multigénérationnels du benzo[a]pyrène et du triclosan .	131
2.1	An unexpected metabolic syndrome induced by endocrine disruptors in <i>Xenopus tropicalis</i> : a new lead for understanding amphibian decline (Regnault C., Usal M., Veyrenc S., Couturier K., Batandier C., Bulteau A-L, Lejon D., Sapin A., Combourieu B., Chetiveaux M., Le May C., Lafond T., Raveton M. and Reynaud S., 2018, Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) 115, E4416–E4425, doi : 10.1073/pnas.1721267115) .....	131
2.2.	Analyses complémentaires des impacts des perturbateurs endocriniens ...	143
2.2.1	Effets directs sur le métabolisme énergétique des femelles F0 .....	143
2.2.2	Effets multigénérationnels sur le développement et la reproduction de la descendance F1 .....	149
3.	Effets directs et multigénérationnels du mélange benzo[a]pyrène/triclosan .....	154

3.1 Concomitant exposure to benzo[a]pyrene and triclosan at environmentally relevant concentrations induces metabolic syndrome with multigenerational consequences in Silurana ( <i>Xenopus</i> ) tropicalis (Usal M., Regnault C., Veyrenc S., Couturier K., Batandier C., Bulteau A-L, Lejon D., Combourieu B., Lafond T., Raveton M. and Reynaud S., 2019, Science of the Total Environment (STOTEN) 689, 149–159, doi : 10.1016/j.scitotenv.2019.06.386) .....	154
3.2 Analyses complémentaires des impacts du mélange de perturbateurs endocriniens .....	168
3.2.1 Effets directs sur le métabolisme énergétique des femelles F0 .....	168
3.2.2 Effets multigénérationnels sur le développement et la reproduction de la descendance F1 .....	172
4. Discussion .....	175
4.1 Effets directs et multigénérationnels sur le développement des individus F0 et F1 .....	175
4.2 Effets directs et multigénérationnels sur la reproduction des individus F0 et F1 .....	179
4.3 Effets directs sur le métabolisme énergétique des femelles F0 .....	181
<b>Chapitre IV : Effets multigénérationnels du Benzo[a]pyrène et du Triclosan seuls ou en mélange sur le métabolisme énergétique de <i>Xenopus tropicalis</i> et leurs conséquences transgénérationnelles sur le développement.....</b>	<b>187</b>
1. Introduction .....	191
2. Résultats .....	192
2.1 Effets multigénérationnels sur le métabolisme énergétique des femelles F1 .....	192
2.1.1 Effets du benzo[a]pyrène .....	192



2.1.2 Effets du mélange benzo[a]pyrène/triclosan .....	205
2.2 Effets transgénérationnels sur le développement des individus F2 .....	218
2.2.1 Effets sur les individus F2 issus de grands-parents F0 exposés au benzo[a]pyrène .....	218
2.2.2 Effets sur les individus F2 issus de grands-parents F0 exposés au triclosan .....	223
2.2.3 Effets sur les individus F2 issus de grands-parents exposés au mélange benzo[a]pyrène/triclosan .....	229
3. Discussion .....	233
3.1 Développement d'un syndrome métabolique chez les femelles F1 .....	233
3.2 Effets transgénérationnels sur le développement des individus F2 .....	239
3.2.1 Mortalité au cours du développement .....	239
3.2.2 Métamorphose .....	239
3.2.3 Maturité sexuelle .....	240
3.2.4 Croissance post-métamorphique .....	241
<b>Chapitre V : Effets transgénérationnels du Benzo[a]pyrène et du Triclosan seuls ou en mélange sur le métabolisme énergétique de <i>Xenopus tropicalis</i> et leurs conséquences transgénérationnelles sur la reproduction .....</b>	<b>243</b>
1. Introduction .....	245
2. Résultats .....	246
2.1 Effets transgénérationnels sur le métabolisme énergétique des femelles F2	246
2.1.1 Effets du benzo[a]pyrène .....	246
2.1.2 Effets du triclosan .....	259

2.1.3 Effets du mélange benzo[a]pyrène/triclosan .....	272
2.2 Effets transgénérationnels sur la reproduction des individus F2 .....	290
2.2.1 Effets sur les individus F2 issus de grands-parents F0 exposés au benzo[a]pyrène .....	290
2.2.2 Effets sur les individus F2 issus de grands-parents F0 exposés au triclosan .....	293
2.2.3 Effets sur les individus F2 issus de grands-parents F0 exposés au mélange benzo[a]pyrène/triclosan .....	295
3. Discussion .....	297
3.1 Apparition de désordres métaboliques chez les femelles F2 .....	297
3.2 Effets transgénérationnels sur la reproduction des individus F2 .....	303
<b>Chapitre VI : Synthèse générale .....</b>	<b>307</b>
1. Rappel des objectifs de la thèse .....	309
2. Effets directs, multi- et trans-générationnels des perturbateurs endocriniens sur <i>Xenopus tropicalis</i> .....	309
2.1 Développement des individus .....	309
2.2 Reproduction des individus .....	312
2.3 Métabolisme énergétique des femelles .....	314
3. Conséquences des perturbateurs endocriniens sur le déclin des amphibiens .....	317
4. Perspectives de la thèse .....	321
4.1 Vers une validation des phénotypes de désordres métaboliques .....	321
4.2 Vers une compréhension des perturbations du système reproducteur .....	323
4.3 Hypothèses sur la transmission des effets des perturbateurs endocriniens.	324

4.3.1 Implication des perturbations des réserves ovocytaires.....	324
4.3.2 Implication des mécanismes épigénétiques.....	324
4.4 Projet annexe : implication du microbiote intestinal dans les perturbations métaboliques.....	326
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>331</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>379</b>

# Liste des sigles et abréviations

---

**ABCA1** *ATP binding cassette subfamily A member 1*

**ABCD1** *ATP binding cassette subfamily D member 1*

**ABCF1** *ATP binding cassette subfamily F member 1*

**ABHD4** *Abhydrolase domain containing 4*

**ACAA2** *Acetyl-CoA acyltransferase 2*

**ACAD10** *Acyl-CoA dehydrogenase family member 10*

**ACLY** *ATP citrate lyase*

**ACMSD** *Aminocarboxymuconate semialdehyde decarboxylase*

**ACOT11** *Acyl-CoA thioesterase 11*

**ACP5** *Acid phosphatase 5*

**ACVR1C** *Activin A receptor type 1C*

**ACVR2B** *Activin A receptor type 2B*

**ADAM15** *ADAM metallopeptidase domain 15*

**ADARB1** *Adenosine deaminase B1*

**ADN** *Acide DésoxyriboNucléique*

**ADNc** *Acide DésoxyriboNucléique complémentaire*

**ADP** *Adénosine Diphosphate*

**ADSL** *adenylosuccinate lyase*

**AG** *Acide gras*

**AGMO** *Alkylglycerol Monooxygenase*

**AGPAT1** *1-Acyl-sn-Glycerol-3-Phosphate AcylTransferase alpha*

**AGPAT3** *Acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 3*

**AGPAT5** *1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 5*

**AhR** *Aryl hydrocarbon Receptor*

**AKAP13** *A-kinase anchoring protein 13 like*

**AKR1D1** *Aldo-Keto Reductase Family 1, Member D1*

**Akt** *Protéine kinase B*

**ALAT** *ALanine aminoTransférase*

**ALDH18A1** Aldehyde dehydrogenase 18 family member A1  
**ALDH1A1** Aldehyde dehydrogenase 1 family member A1  
**ANKHD1** Ankyrin repeat and KH domain containing 1  
**ANXA1** Annexin A1  
**APOA1** Apolipoprotein A-I  
**APOA5** Apolipoprotein A5  
**AQP 9** Aquaporin 9  
**ARHGAP5** Rho GTPase activating protein 5  
**ARMC8** Armadillo repeat containing 8  
**ARN** Acide RiboNucléique  
**ARNm** Acide RiboNucléique messenger  
**ARNT** Translocateur nucléaire du récepteur aryle hydrocarboné  
**ARRDC4** Arrestin domain containing 4  
**ATAD3A** ATPase family, AAA domain containing 3A  
**ATF5.2** Activating transcription factor 5, gene 2  
**ATP** Adénosine-TriPhosphate  
**ATP5G1** ATP synthase membrane subunit c locus 1  
**B3GAT1** beta-1,3-glucuronyltransferase 1  
**BaP** Benzo[a]pyrène  
**BCL2L13** BCL2-like 13  
**BCLAF1** BCL2 associated transcription factor 1  
**BDE-47** 2,2',4,4'-tétraobromodiphényl éther  
**BMF** Bcl2 modifying factor  
**BNIP3** BCL2/adenovirus E1B 19kDa interacting protein 3  
**BNIP1** BCL2/adenovirus E1B 19kD interacting protein like  
**BSA** Bovine serum albumine  
**BTG2** BTG family member 2  
**C14ORF1** Ergosterol biosynthesis 28 homolog  
**CA2** Carbonic anhydrase 2

**CAD** Carbamoyl-phosphate synthetase 2, aspartate transcarbamylase, and dihydroorotase

**CADM1** Cell adhesion molecule 1-like

**CASP3** Caspase 3

**CAT** Catalase

**CAV1** Caveolin 1

**CBX1** Chromobox protein homolog 1

**CDC42** Cell division cycle 42

**CDH10** Cadherin 10

**CDH17** Cadherin 17

**CEBPA** Ccaat/Enhancer binding protein alpha

**CHAC1** ChaC glutathione-specific gamma-glutamylcyclotransferase 1

**CHD1** chromodomain helicase DNA binding protein 1

**CLDN15.1** Claudin 15 (gene 1)

**CLN6** Ceroid-lipofuscinosis neuronal protein 6

**CLU** Clusterin

**CRB Xénopes** Centre de Ressources Biologiques Xénopes de Rennes

**CRH** Corticolibérine

**CRIM1** Cysteine rich transmembrane BMP regulator 1

**CRIP1** Cysteine-rich protein 1

**CRKL** V-crk avian sarcoma virus CT10 oncogene homolog-like

**CRP** C-reactive protein pentraxin-related

**CRY2** Cryptochrome circadian regulator 2

**CTGF** Connective tissue growth factor

**CTSH** Cathepsin H

**CYB5R3** Cytochrome b5 reductase 3

**CYP2D6** Cytochrome P450 family 2 subfamily D member 6

**CYP3A4** Cytochrome P450 family 3 subfamily A member 4

**CYP3A5** Cytochrome P450 family 3 subfamily A member 5

**CYP51A1** Cytochrome P450 family 51 subfamily A member 1

**CYP7B1** Cytochrome P450 family 7 subfamily B member 1

**CYR61** Cysteine rich angiogenic inducer 61

**DAPK2** Death-associated protein kinase 2

**DAVID** Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery

**DAXX** Death-associated protein 6

**DDIT3** DNA damage inducible transcript 3

**DDIT4** DNA damage inducible transcript 4

**DDX3X** DEAD-box helicase 3 X-linked

**DDX58** DEXD/H-box helicase 58

**DGAT2** Diacylglycerol O-acyltransferase 2

**DHCR24** Dehydrocholesterol reductase

**DHCR7** 7-Dehydrocholesterol Reductase

**DJA** Dose Journalière Acceptable

**DL<sub>50</sub>** Dose létale pour 50% des individus exposés

**DNase** Désoxyribonucléase I

**DSC3** Desmocollin 3

**DUSP1** Dual specificity phosphatase 1

**DYRK2** Dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 2

**E2F1** E2F transcription factor 1

**ECHDC2** Enoyl-CoA hydratase domain containing 2

**ECOD** Éthoxycoumarine-O-dééthylase

**EDTA** Éthylènediaminetétraacétique

**EEF1A2** Eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 2

**EGR1** Early growth response 1

**EIF6** Eukaryotic translation initiation factor 6

**ELOVL1** ELOVL fatty acid elongase 1

**EMILIN1** Elastin microfibril interfacier 1

**EMP2** Epithelial membrane protein 2

**EPHA2** EPH receptor A2

**ERCC3** *Excision repair cross-complementation group 3*

**ERLIN2** *ER lipid raft associated 2*

**EROD** *Éthoxyrésorufine-O-dééthylase*

**ESAM** *Endothelial cell adhesion molecule*

**F0.BaP** Individu exposé au benzo[*a*]pyrène de la génération parentale 0

**F0.Mix** Individu exposé au mélange de polluants de la génération parentale 0

**F0.TCS** Individu exposé au triclosan de la génération parentale 0

**F0.Témoin** Individu témoin de la génération parentale 0

**F1.BaP** Descendant des individus exposés au benzo[*a*]pyrène

**F1.Mix** Descendant des individus exposés au mélange de polluants

**F1.TCS** Descendant des individus exposés au triclosan

**F1.Témoin** Descendant des individus témoins

**F2.BaP** Descendant des grands-parents exposés au benzo[*a*]pyrène

**F2.Mix** Descendant des grands-parents exposés au mélange de polluants

**F2.TCS** Descendant des grands-parents exposés au triclosan

**F2.Témoin** Descendant des grands-parents témoins

**FABP1** *fatty acid binding protein 1*

**FABP4** *Fatty Acid-Binding Protein 4*

**FAF2** *Fas associated factor family member 2*

**FAM32A** *Family with sequence similarity 32 member A*

**FASN** *Fatty Acid Synthase*

**FBP2** *Fructose-bisphosphatase 2*

**FBXO32** *F-box protein 32*

**FCN1** *Ficolin1*

**FDPS** *Farnesyl diphosphate synthase*

**FDX1** *Ferredoxin 1*

**FITM2** *Fat storage-inducing transmembrane protein 2*

**FLCN** *Folliculin*

**FNIP1** *Folliculin interacting protein 1*



**FNIP2** *Folliculin interacting protein 2*

**FOS** *FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog*

**FPGS** *Folypolyglutamate synthase*

**FRMD8** *FERM domain containing 8*

**FSH** *Hormone folliculo-stimulante*

**G6PC** *Glucose-6-Phosphatase, Catalytic Subunit*

**GADD45A** *Growth arrest and dna-damage-inducible alpha*

**GAS6** *Growth arrest specific 6*

**GATA6** *GATA binding protein 6*

**GBE1** *Glucan (1,4-alpha-), branching enzyme 1*

**GC-MS** *Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse*

**Génération F0** *Génération des individus exposés directement aux polluants*

**Génération F1** *Génération des individus issus de l'exposition parentale aux polluants*

**Génération F2** *Génération des individus issus de l'exposition des grands-parents aux polluants*

**GGPS1** *Geranylgeranyl diphosphate synthase 1*

**GIGYF1** *GRB10 interacting GYF protein 1*

**GIGYF2** *GRB10 interacting GYF protein 2*

**GLS2** *Glutaminase 2*

**GM2A** *GM2 ganglioside activator*

**GNAO1** *G protein subunit alpha o1*

**GnRH** *Hormone gonadolibérine*

**GO** *Gene Ontology*

**GPNMB** *Glycoprotein nmb*

**GRB10** *Growth factor receptor bound protein 10*

**GRINA** *Glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate-associated protein 1*

**GST** *Gluthatione-S-transférase*

**GYG1** *Glycogenin 1*

**H6PD** *Hexose-6-phosphate dehydrogenase*

**HAO1** *Hydroxyacid Oxidase 1*

**HAP** Hydrocarbure aromatique polycyclique

**hCG** Hormone chorionique gonadotrope

**HDLBP** *High density lipoprotein binding protein*

**HE** Hématoxyline-érythrosine

**HMG-CoA** *Hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase*

**HMGCS1** *3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 1*

**HNF1A** *HNF1 homeobox A*

**HNF4A** *Hepatocyte nuclear factor 4 alpha*

**HPLC** Chromatographie en phase liquide à haute performance

**HSD17B7** *Hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 7*

**HSI** *Hepatic somatic index*

**HSP** *Heat Shock Protein*

**HYAL2** *Hyaluronidase 2*

**IDI1** *Isopentenyl-diphosphate delta isomerase 1*

**IGF1** *Insulin like growth factor 1*

**IGF-1** *Insulin-like growth factors*

**IGF2** *Insulin like growth factor 2*

**IGFBP1** *Insulin like growth factor binding protein 1*

**IHH** *Indian hedgehog*

**IL13RA2** *Interleukin 13 receptor subunit alpha 2*

**IL6ST** *Interleukin 6 signal transducer*

**INHBA** *Inhibin subunit beta A*

**INSIG1** *Insulin induced gene 1*

**INSR** *Insulin receptor*

**IRS1** *Insulin Receptor Substrate 1*

**IRS2** *Insulin receptor substrate 2*

**ITGA2** *Integrin subunit alpha 2*

**ITGA3** *integrin subunit alpha 3*

**ITGB2** *integrin subunit beta 2*

**IUCN** *International Union for Conservation of Nature*

**JUN** *Jun proto-oncogene*

**JUNB** *Jun B proto-oncogene*

**JUND** *Jun D proto-oncogene*

**KEGG** *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*

**LAMTOR2** *Late endosomal/lysosomal adaptor, MAPK and MTOR activator 2*

**LAMTOR5** *Late endosomal/lysosomal adaptor, MAPK and MTOR activator 5*

**LCAT** *Lecithin-cholesterol acyltransferase*

**LCLAT1** *Lysocardiolipin acyltransferase 1*

**LEF1** *Lymphoid enhancer binding factor 1*

**LH** *Hormone lutéinisante*

**LIPC** *Hepatic triacylglycerol lipase*

**LIPE** *Lipase hormone sensitive*

**LOEC** *Lowest Observed Effects*

**LPGAT1** *Lysophosphatidylglycerol acyltransferase 1*

**LPIN1** *Lipin 1*

**LPIN2** *Lipin 2*

**LPIN3** *Lipin 3*

**LPS** *Lipopolysaccharides*

**LRP5** *LDL receptor related protein 5*

**LSS** *Lanosterol synthase*

**LURAP1** *Leucine rich adaptor protein 1-like*

**MAGI3** *Membrane associated guanylate kinase WW and PDZ domain containing 3*

**MAMDC2** *MAM domain containing 2*

**MAP2K6** *Mitogen-activated protein kinase kinase 6*

**MAP3K2** *Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 2*

**MAP3K8** *Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 8*

**MAPK** *Mitogen-activated protein kinases*

**MAPKBP1** *Mitogen-activated protein kinase binding protein 1*

**MDH2** Malate Dehydrogenase 2

**MECR** Mitochondrial trans-2-enoyl-CoA reductase

**MeDIP-Seq** Methylated DNA immunoprecipitation sequencing

**MEF2C** MADS box transcription enhancer factor 2, polypeptide C

**MMP14** Matrix metalloproteinase 14

**MMR** Marc's Modified Ringer's

**MOTU** Molecular Operational Taxonomic Unit

**MRPS30** Mitochondrial ribosomal protein S30

**MSMO1** Methylsterol monooxygenase 1

**MSRA** Methionine sulfoxide reductase A

**MVD** Mevalonate diphosphate decarboxylase

**MYO10** Myosin 10

**NAFLD** Non alcoholic fatty liver disease ; Stéatopathie non alcoolique

**NASH** Non-alcoholic steatohepatitis ; Stéato-hépatite non alcoolique

**NCOA1** Nuclear receptor coactivator 1

**NEK11** NIMA-related kinase 11

**NENF** Neudesin neurotrophic factor

**NFKB2** Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 2

**NFKBIZ** NFKB inhibitor zeta

**NF- $\kappa$ B** Nuclear factor-kappa B

**NGF** Nerve growth factor

**NNT** Nicotinamide nucleotide transhydrogenase

**NOEC** No Observed Effect Level

**NOX5** NADPH oxidase, EF-hand calcium binding domain 5

**NR4A1** Nuclear Receptor subfamily 4 group A member 1 (appelé également **NUR77**)

**NR4A2** Nuclear Receptor Subfamily 4 Group A Member 2

**NSDHL** NAD(P) dependent steroid dehydrogenase-like

**OGT** O-linked N-acetylglucosamine

**OLFM4** Olfactomedin 4

**OPCML** *Opioid binding protein/cell adhesion molecule-like*

**ORO** *Oil red O ; Huile rouge*

**PAK1** *P21 Protein (Cdc42/Rac)-Activated Kinase 1*

**PARD3B** *Par-3 family cell polarity regulator beta*

**PARP9** *Poly(ADP-ribose) polymerase family member 9*

**PAS** *Periodic Acid Schiff*

**PBDE** *Polybromodiphényl éther*

**PBS** *Phosphate buffered saline*

**PCB** *Polychlorobiphényles*

**PCDD** *Polychlorodibenzo-p-dioxines*

**PCDF** *Polychlorodibenzo-furanes*

**PCID2** *PCI domain containing 2*

**PCK1** *Phosphoenolpyruvate Carboxykinase 1*

**PCoA** *Principal Coordinates Analysis*

**PDGFB** *Platelet derived growth factor subunit B*

**PKD4** *Pyruvate Dehydrogenase lipoamide Kinase isozyme 4*

**PGC-1 $\alpha$**  *Peroxisome proliferator-activated receptor-Gamma Coactivator 1 alpha*

**PGGT1B** *Protein geranylgeranyltransferase type I, beta subunit*

**PHGDH** *Phosphoglycerate dehydrogenase*

**PI3K** *Phosphoinositide 3-kinase*

**PLA2R1** *Phospholipase A2 receptor 1*

**PLCB1** *Phospholipase C beta 1*

**PLK2** *Polo-like kinase 2*

**PLXNB1** *Plexin B1*

**PNN** *Pinin desmosome associated protein*

**PNPLA3** *Patatin-like phospholipase domain containing 3*

**PP1R3A** *Protein Phosphatase 1*

**PPARGC1A** *PPARG coactivator 1 alpha*

**PPP1R13B** *Protein phosphatase 1 regulatory subunit 13B*

**PPP1R13L** *Protein phosphatase 1 regulatory subunit 13 like*

**PPT1** *Palmitoyl-protein thioesterase 1*

**PRKAG1** *Protein kinase, AMP-activated, gamma 2 non-catalytic subunit*

**PTP4A3** *Protein tyrosine phosphatase type IVA, member 3*

**PTPRN** *Protein tyrosine phosphatase, receptor type N*

**RAB30** *Ras-related protein Rab-30*

**RAB4B** *Ras-related protein Rab-4B*

**RAF1** *Raf-1 proto-oncogene, serine/threonine kinase*

**RAG1** *Recombination activating gene 1*

**RALA** *V-ral simian leukemia viral oncogene homolog A*

**RBM25** *RNA binding motif protein 25*

**RBM5** *RNA binding motif protein 5*

**RCI** *Respiratory Control Index*

**REST** *RE1 silencing transcription factor*

**RFK** *Riboflavin kinase*

**RGN** *Regucalcin*

**RNAseq** *RNA sequencing ; Séquençage des ARN totaux*

**ROS** *Reactive oxygen species*

**RT** *Ratio de transcription*

**RT-qPCR** *Reverse transcription - quantitative polymerase chain reaction*

**RYBP** *RING1 and YY1 binding protein*

**S1PR3** *Sphingosine-1-phosphate receptor 3*

**SALL4** *Spalt-like transcription factor 4*

**SARM1** *Sterile alpha and TIR motif containing 1*

**SCN4B** *Sodium voltage-gated channel beta subunit 4*

**SEM** *Standard error of the mean ; Erreur type*

**SESN3** *Sestrin 3*

**SFRP2** *Secreted frizzled-related protein 2*

**SGK1** *Serum and Glucocorticoid-regulated Kinase 1*

**SIAH2** Siah E3 ubiquitin protein ligase 2

**SIDT2** SID1 transmembrane family member 2

**SIK2** Salt inducible kinase 2

**SKIL** SKI-like proto-oncogene

**SLC27A4** Solute Carrier family 27 member 4

**SLC27A6** Solute Carrier family 27 member 6

**SLC2A4** Solute Carrier Family 2 Member 4

**SMPD3** Sphingomyelin phosphodiesterase 3

**SOCS3** Suppressor of cytokine signaling 3

**SPPL2A** Signal peptide peptidase like 2A

**SRC** SRC proto-oncogene, non-receptor tyrosine kinase

**SRSF4** Serine/arginine-rich splicing factor 4

**SRSF6** Serine/arginine-rich splicing factor 6

**STAT1** Signal transducer and activator of transcription 1

**STAT4** Signal transducer and activator of transcription 4

**STK11** Serine/threonine kinase 11

**T3** Hormone triiodothyronine

**T4** Hormone thyroxine

**TCF7L2** Transcription factor 7 like 2

**TCS** Triclosan

**TG** Triglycéride

**TGFBR2** Transforming growth factor beta receptor II

**TLR2** Toll like receptor 2

**TLR4** Toll Like Receptor 4

**TM4SF18** Transmembrane 4 L six family member 18

**TNF** Tumor necrosis factor

**TNIP2** TNFAIP3 interacting protein 2

**TP53** Tumor protein p53

**TP53INP1** Tumor protein p53 inducible nuclear protein 1

**TPPP3** *Tubulin polymerization-promoting protein family member 3*

**TRAF3** *TNF receptor associated factor 3*

**TRAF4** *TNF receptor associated factor 4*

**TRAF7** *TNF receptor associated factor 7*

**TRH** *Thyrotropin-releasing hormone*

**TSH** *Thyroid stimulating hormone*

**TTC39B** *Tetratricopeptide repeat domain 39B*

**TXNDC17** *Thioredoxin domain containing 17*

**UGP2** *UDP-glucose pyrophosphorylase 2*

**UPR** *Unfolded protein response*

**USEPA** *US Environmental Protection Agency*

**VLDL** *Very Low Density Lipoprotein*

**WASF3** *WAS protein family member 3*

**WHO** *World Health Organization*

**XRE** *Éléments de réponses xénobiotiques*





# Avant-propos

---

Cette thèse, déposée à l'École Doctorale Chimie et Science du Vivant (EDCSV) de l'Université de Grenoble-Alpes (UGA), décrit les travaux effectués au sein de la thématique Pressions Xénobiotiques : Adaptation et Dysfonctionnement des Écosystèmes (XPADE) du Laboratoire d'Écologie Alpine (LECA). Elle a été soutenue par la Région Auvergne-Rhône-Alpes pour la partie salaire tandis que les expérimentations ont été cofinancées par un projet soumis à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), par un projet interface au LECA, par un projet Initiatives de Recherche Stratégiques (IRS) de l'IDEX de la Communauté d'Universités et Établissements (ComUE) de l'Université Grenoble-Alpes et par un projet CNRS-INSU EC2CO (Initiative Structurante Ecosphère Continentale et Côtière). Les expérimentations de la première génération F0 (exposition aux perturbateurs endocriniens) décrites dans ce manuscrit ont été initiées par la société de services en écotoxicologie Rovaltain Research Company (Alixan, France).

Les travaux ont donné lieu à la publication de deux articles<sup>1,2</sup>, à quatre communications orales lors d'un congrès international en écotoxicologie aquatique (EcoBIM, 2018), d'un congrès national (Fédération de Recherche en Écologie et Environnement (FREE), 2018), d'un séminaire au LECA (2019) et lors de la journée annuelle du Groupement de Recherche en Écotoxicologie Aquatique (GDR EA, 2018) ainsi qu'à une communication par affiche lors de la journée scientifique des doctorants de l'EDCSV (2018). En parallèle de cette thèse, une activité complémentaire d'enseignement à l'UFR de chimie et de biologie de l'UGA a été réalisée dans le cadre du label Recherche et Enseignement Supérieur (RES). Cette thèse a également été l'occasion d'encadrer deux stagiaires : une stagiaire de première année de master en Biodiversité Écologie Environnement (BEE) ainsi qu'une stagiaire en deuxième année de master Ingénierie pour la Santé et le Médicament (ISM) de l'UGA.



---

<sup>1</sup> Regnault, C.\*, Usal, M.\*, Veyrenc, S., Couturier, K., Batandier, C., Bulteau, A.-L., Lejon, D., Sapin, A., Combourieu, B., Chetiveaux, M., May, C.L., Lafond, T., Raveton, M., Reynaud, S., 2018. Unexpected metabolic disorders induced by endocrine disruptors in *Xenopus tropicalis* provide new lead for understanding amphibian decline. *PNAS* 115, E4416–E4425 (doi : 10.1073/pnas.1721267115) ; \*equal contribution.

<sup>2</sup> Usal, M.\*, Regnault, C.\*, Veyrenc, S., Couturier, K., Batandier, C., Bulteau, A.-L., Lejon, D., Combourieu, B., Lafond, T., Raveton, M., Reynaud, S., 2019. Concomitant exposure to benzo[a]pyrene and triclosan at environmentally relevant concentrations induces metabolic syndrome with multigenerational consequences in *Silurana (Xenopus) tropicalis*. *Science of The Total Environment* 689, 149–159 (doi : 10.1016/j.scitotenv.2019.06.386) ; \* equal contribution.



*« Lorsque la dernière goutte d'eau sera polluée, le dernier animal chassé et le dernier arbre coupé, l'Homme comprendra que l'argent ne se mange pas »*

*Sitting Bull, chef de tribu et médecin (1831-1890)*



# Chapitre I

---

## Introduction générale

<b>1. Extinction massive des espèces : le cas particulier des amphibiens .....</b>	<b>29</b>
<b>1.1 Diversité des amphibiens.....</b>	<b>29</b>
<b>1.2 Les amphibiens au cours des extinctions de masse .....</b>	<b>31</b>
<b>1.3 Statut global des amphibiens .....</b>	<b>33</b>
<b>1.4 Causes du déclin des amphibiens .....</b>	<b>34</b>
<b>1.4.1 Changement climatique global.....</b>	<b>36</b>
<b>1.4.2 Destruction et fragmentation des habitats.....</b>	<b>36</b>
<b>1.4.3 Surexploitation.....</b>	<b>37</b>
<b>1.4.4 Introduction d'espèces invasives .....</b>	<b>38</b>
<b>1.4.5 Émergence de pathogènes .....</b>	<b>38</b>
<b>1.4.6 Pollution chimique .....</b>	<b>39</b>
<b>2. Effets d'une exposition chimique : le cas des perturbateurs endocriniens. 42</b>	<b>42</b>
<b>2.1 Définition des perturbateurs endocriniens .....</b>	<b>42</b>
<b>2.2 Une révolution dans le domaine de la toxicologie .....</b>	<b>44</b>
<b>2.3 Les effets directs et générationnels des perturbateurs endocriniens .....</b>	<b>47</b>
<b>2.3.1 Les effets directs chez les amphibiens .....</b>	<b>47</b>
<b>2.3.1.1 Le système thyroïdien .....</b>	<b>47</b>
<b>2.3.1.1.1 L'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien .....</b>	<b>47</b>
<b>2.3.1.1.2 Les effets des perturbateurs endocriniens.....</b>	<b>50</b>
<b>2.3.1.2 Le système reproducteur .....</b>	<b>52</b>
<b>2.3.1.2.1 L'axe gonadotrope.....</b>	<b>52</b>

2.3.1.2.2	<i>Les effets des perturbateurs endocriniens</i> .....	53
2.3.1.3	<i>Le métabolisme énergétique</i> .....	56
2.3.1.3.1	<i>Sa régulation chez les amphibiens</i> .....	56
2.3.1.3.2	<i>Les effets des perturbateurs endocriniens</i> .....	62
2.3.2	<b>Les effets multi- et trans-générationnels chez d'autres espèces aquatiques</b> .....	<b>63</b>
<b>3.</b>	<b>Modèles chimiques et biologique</b> .....	<b>68</b>
3.1	<b>Le benzo[a]pyrène</b> .....	<b>68</b>
3.1.1	<b>Caractéristiques physico-chimiques</b> .....	<b>68</b>
3.1.2	<b>Origine et concentrations environnementales</b> .....	<b>69</b>
3.1.3	<b>Écotoxicité sur les amphibiens</b> .....	<b>70</b>
3.1.4	<b>Mode d'action</b> .....	<b>73</b>
3.2	<b>Le triclosan</b> .....	<b>73</b>
3.2.1	<b>Utilité et caractéristiques physico-chimiques</b> .....	<b>73</b>
3.2.2	<b>Origine et concentrations environnementales</b> .....	<b>75</b>
3.2.3	<b>Écotoxicité sur les amphibiens</b> .....	<b>76</b>
3.2.4	<b>Mode d'action potentiel</b> .....	<b>81</b>
3.3	<b>Modèle de l'étude : <i>Xenopus tropicalis</i></b> .....	<b>81</b>
<b>4.</b>	<b>Problématique et objectifs</b> .....	<b>83</b>

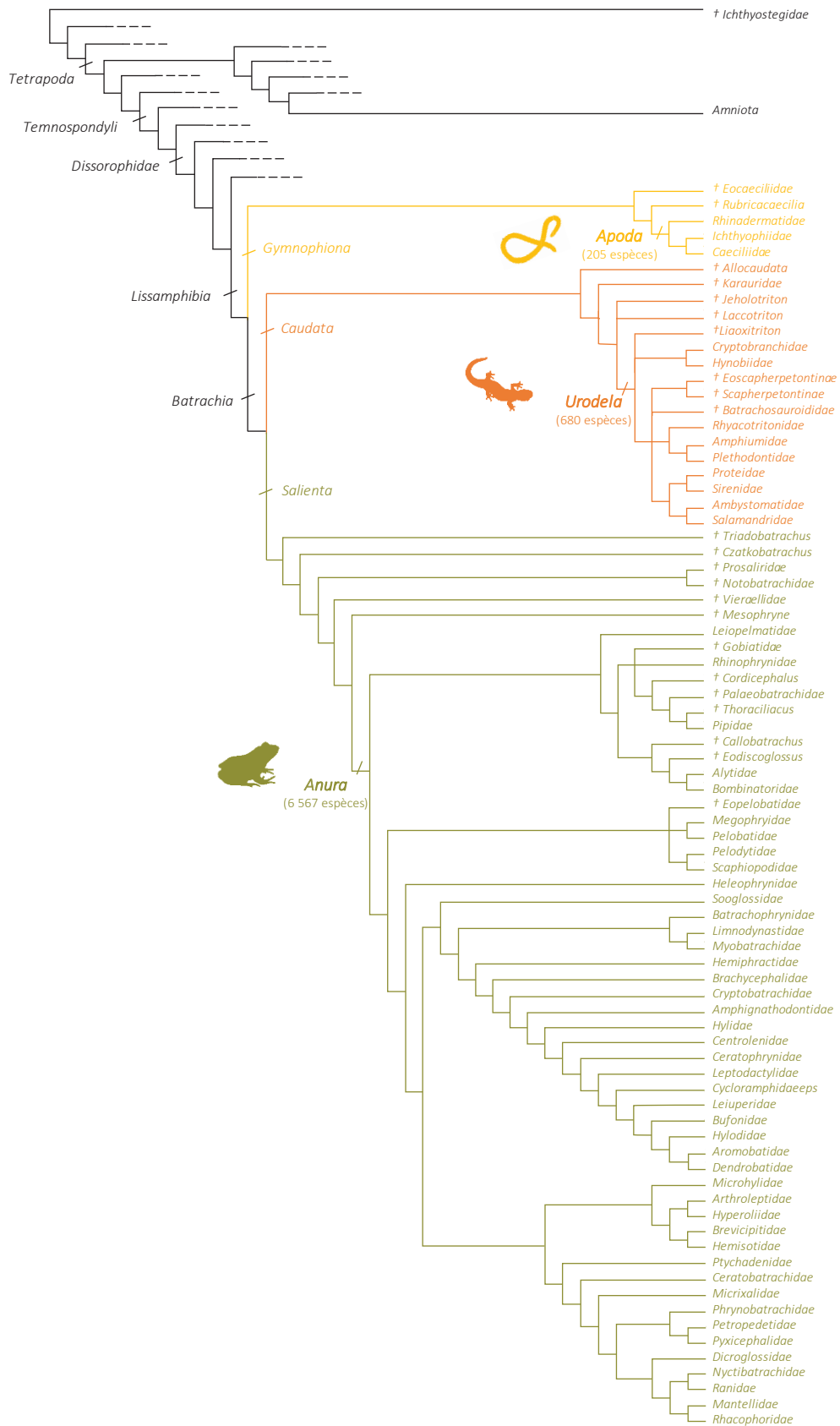
# 1. Extinction massive des espèces : le cas particulier des amphibiens

## 1.1 Diversité des amphibiens

Les amphibiens, vertébrés tétrapodes, sont aujourd'hui représentés par une seule sous-classe, les Lissamphibiens (Haeckel, 1866), comprenant trois sous-ordres : les *Anura* (Fisher Von Waldheim, 1813), les *Urodela* (ou *Caudata*) (Latreille, 1825) et les *Apoda* (ou *Gymnophiona*) (Müller, 1832). La sous-classe des Lissamphibiens comporte 7454 espèces (*Figure 1.1*).

Le sous-ordre des Anoures est composé de 6569 espèces différentes définies comme des espèces possédant une queue qui régresse après la métamorphose (San Mauro, 2010; AmphibiaWeb, 2015). La métamorphose se traduit par la transition du stade têtard au stade « grenouillette », par l'apparition des membres supérieurs et inférieurs et par la régression de la queue du têtard (*Figures 1.10 et 1.11*). La plupart des espèces ont des longs membres supérieurs repliés sous leur corps et une colonne vertébrale courte (une dizaine de vertèbres) leur permettant d'être adaptés à la locomotion par saut (San Mauro, 2010). Une majorité des espèces possède une phase larvaire aquatique et une phase terrestre post-métamorphose. Ce sous-ordre comprend les crapauds, les rainettes et les grenouilles (*Figure 1.2A*). Le sous-ordre des Urodèles comporte des espèces qui gardent leur queue à la fin du stade larvaire, qui possèdent un corps allongé et quatre petites pattes (San Mauro, 2010). Les Urodèles possèdent des caractéristiques d'amphibiens primitifs et vivent dans des milieux humides et frais. Ce sous-ordre contient 680 espèces dont les espèces de salamandres et de tritons (AmphibiaWeb, 2015) (*Figure 1.2B*). Enfin, les Apodes sont des amphibiens au corps allongé et aux pattes atrophiées possédant des yeux de petite taille. Ce sont généralement des animaux fouisseurs grâce à leur crâne développé et leur museau pointu (San Mauro, 2010). Les apodes vivent dans différents types de substrats et peuvent être soit terrestres soit aquatiques. Ce sous-ordre est le moins connu mais comporte 205 espèces (AmphibiWeb, 2015) (*Figure 1.2C*).





**Figure 1.1 : Arbre phylogénétique illustrant les trois sous-ordres d'amphibiens.** Issu de Regnault (2016) et modifié d'après Frost et al., (2006). Les familles précédées d'une croix sont des familles éteintes.



**Figure 1.2 : Diversité de la sous-classe des Lissamphibiens.** (A) Anoures : *Atelopus certus* (Photographie : B. Gratwike). (B) Urodèles : *Ensatina eschscholtzii* (Photographie : T. Pierson). (C) Apodes : *Demorphis mexicanus* (Photographie : S. Michael Rovito).

## 1.2 Les amphibiens au cours des extinctions de masse

Les scientifiques caractérisent des extinctions de masse comme une perte de plus de 75% des espèces présentes sur la Terre sur un temps géologique court. Cinq grandes extinctions d'espèces sont aujourd'hui connues et ont été causées par divers événements (Barnosky et al., 2011).

La première extinction massive s'est produite à la fin de l'ordovicien, soit il y a plus de 445 millions d'années. À cette période, aucun animal ou végétal terrestre n'était présent, ainsi la biodiversité se résumait principalement à celle des océans. Durant cette extinction, une perte de 86% des espèces a été estimée et causée par le début de périodes alternatives : les épisodes glaciaires et interglaciaires (Sutcliffe et al., 2000; Sheehan, 2001). La seconde extinction de masse s'est déroulée pendant la période du Dévonien tardif (360 millions d'années) au cours de laquelle 75 % des espèces ont disparu. Les causes de cette crise seraient dues aux changements climatiques (d'abord refroidissement suivi d'un réchauffement global) liés potentiellement à la diversification des plantes (diminution du dioxyde de carbone atmosphérique) et à une anoxie des océans (McGhee, 1996; Murphy et al., 2000; Bambach, 2006). Les espèces marines ont été une nouvelle fois fortement touchées mais certains animaux et certains végétaux ont fait leur apparition dans le biotope terrestre. En effet, c'est au cours de cette période que les amphibiens ont été les premiers animaux à coloniser le milieu terrestre (Wake and Vredenburg, 2008). La plus importante des crises mais pas forcément la plus connue est l'extinction de la fin du Permien soit il y a

environ 248 millions d'années. Au cours de cette crise, 90% des espèces (océaniques et terrestres) auraient disparu. Les causes de cette diminution drastique de la biodiversité seraient liées à un volcanisme Sibérien accru provoquant un réchauffement global de la planète, une augmentation des concentrations en sulfure d'hydrogène et en dioxyde de carbone et une anoxie des océans (Erwin, 1994; Berner, 2002; Knoll et al., 2007; Payne et al., 2010). Parmi les espèces d'amphibiens, trois ordres ont survécu : les *Apoda*, les *Urodela* et les *Anura* (Marjanović and Laurin, 2007) (Figures 1.1 et 1.2). La crise de fin du Trias (206 millions d'années) a provoqué l'extinction de 80% des espèces vivantes sur terre. Les organismes marins ont été les plus impactés avec plus de 90% de perte d'espèces contre 70% de perte chez les vertébrés terrestres (Erwin, 2001). Malgré une perte importante de biodiversité, les trois sous-ordres d'amphibiens ont survécu (Wake and Vredenburg, 2008). Les causes de cette quatrième extinction seraient d'origine volcanique ce qui a provoqué une augmentation de la concentration en dioxyde de carbone conduisant à un réchauffement global et à l'acidification des océans (Ward et al., 2001; Hesselbo et al., 2007). La dernière et cinquième extinction de masse, la plus connue, est la crise créacé-tertiaire qui s'est déroulée il y a 65 millions d'années. Durant cette crise, 76% des espèces ont disparu dont celles des dinosaures, mais étonnamment, un certain nombre de familles et de genres des trois sous-ordres d'amphibiens ont survécu (Vieites et al., 2008) (Figures 1.1 et 1.2). Les causes sont encore discutées mais l'impact probable d'une météorite dans la péninsule du Yucatán conjointement lié à un volcanisme important dans la région de Deccan en Inde quelques temps auparavant sont mises en avant. Les variations de température (réchauffement et refroidissement global de la planète) contribuant à l'eutrophisation et à l'anoxie des océans peuvent expliquer la perte massive de certaines espèces (Alvarez et al., 1980; Royer, 2006; Keller, 2008; Archibald et al., 2010; Schulte et al., 2010). La disparition des dinosaures a favorisé la prolifération et l'évolution des mammifères conduisant, il y a 200 000 ans, à la naissance de notre espèce *Homo sapiens*, espèce impliquée indirectement et directement dans la sixième extinction de masse en cours.

Cette sixième extinction aurait débuté il y a une dizaine de milliers d'années et se nommerait l'extinction de l'Holocène (Ceballos et al., 2015). Elle se définit comme un déclin drastique du nombre et de la taille de certaines populations sur des temps géologiques courts expliqué par un réchauffement climatique global. Pour certains scientifiques, une nouvelle époque

géologique succédant à l'Holocène est apparue et participerait à cette sixième extinction de masse : l'Anthropocène. L'Anthropocène est provoqué par l'anthropisation (Thomas et al., 2004). L'Homme par ses activités anthropiques (industrialisation, transports, urbanisation, ...) serait responsable directement de changements globaux. Face à une telle accélération du réchauffement climatique terrestre global, certaines espèces montreraient une faible capacité d'adaptation à ces changements. Par exemple, le taux d'extinction des espèces de vertébrés serait cent fois supérieur au taux d'extinction naturel (Ceballos et al., 2015). En parallèle du réchauffement climatique global, une perte d'habitat, une surexploitation de certaines espèces, l'invasion biologique et la pollution sont également des causes impliquées dans le déclin des espèces (Hughes et al., 1997; Hobbs and Mooney, 1998; Gaston and Fuller, 2008). Aujourd'hui, 28 000 espèces sont menacées d'extinction dont 40% pour les amphibiens, 33% pour les espèces associées aux récifs coralliens, 30% pour les requins et les poissons et 25% pour les mammifères, ce qui témoigne d'un risque d'extinction plus élevé chez les amphibiens par rapport aux autres taxons (IUCN, 2015; Stuart et al., 2005).

### 1.3 Statut global des amphibiens

Bien que les amphibiens aient résisté aux différentes extinctions de masse, il semblerait qu'ils soient plus sensibles à l'actuelle sixième extinction comparativement aux autres taxons (Stuart et al., 2005; Ceballos et al., 2015). En effet, le taux d'extinction des différentes espèces d'amphibiens est 211 fois supérieur à celui des autres espèces (Roelants et al., 2007). L'Union Internationale pour la Conservation de la Nature (IUCN) a initié la première évaluation de l'état de conservation des espèces d'amphibiens (*Global Amphibian Assessment*) en 2001 ; étude finalisée en 2004 puis mise à jour en 2008 (IUCN, 2008). Le *tableau 1.1* montre le nombre d'espèces issues des trois sous-ordres présent dans chaque catégorie de la liste rouge de l'IUCN. Nous remarquons que 20% des *Anura* et 30% des *Urodela* sont en danger d'extinction et que 17% des *Anura* et 28% des *Urodela* sont vulnérables ou quasi menacées. Le sous-ordre des Urodèles semble être celui le plus préoccupant avec plus de 60% des espèces présentes au moins dans la catégorie « Quasi menacée » alors que cela ne concerne qu'un tiers des espèces d'*Anura*. Le sous-ordre le moins préoccupant mais surtout le moins connu à ce jour est celui des *Apoda* avec 3% des

espèces faisant partie au moins de la catégorie « Quasi menacée ». Cependant, plus d'un tiers des espèces n'ont pas encore été dénombrées et ainsi classées.

Pour avoir une vision plus globale de l'impact de cette sixième extinction de masse sur les amphibiens, 0,6% des espèces d'amphibiens sont éteintes, 0,02% des espèces sont éteintes à l'état sauvage, 7,8% des espèces sont en danger critique, 12,6% sont en danger, 11,4% sont vulnérables, 6,1% des espèces sont dans la catégorie « Quasi menacée », 37% sont en préoccupation mineure et 24,5% des espèces n'ont pas encore de données suffisantes pour être classées (IUCN, 2008).

Catégories Liste rouge IUCN	Nombre d'espèces parmi les Ordres		
	<i>Anura</i>	<i>Urodela</i>	<i>Apoda</i>
Éteinte	36	2	0
Éteinte à l'état sauvage	1	0	0
En danger critique	412	76	1
En danger	682	104	1
Vulnérable	618	93	4
Quasi menacée	320	61	0
Préoccupation mineure	2105	159	52
Données insuffisantes	1358	57	118

**Tableau 1.1 : Nombre d'espèces parmi les sous-ordres *Anura*, *Urodela* et *Apoda* présentes dans chaque catégorie de la liste rouge de l'IUCN pour les espèces d'amphibiens d'après le *Global Amphibian Assessment* (IUCN, 2008).**

## 1.4 Causes du déclin des amphibiens

L'intérêt des scientifiques pour le déclin des amphibiens est récent et a débuté en 1989 au premier congrès mondial d'herpétologie (Stuart et al., 2005). Plusieurs rapports ont mentionné un déclin important dans certaines zones, notamment au Costa Rica (40% des amphibiens ont disparu dans les années 1980), au Venezuela et dans l'Équateur (Pounds and Crump, 1994; Pounds et al., 1997; Young et al., 2001; Ron et al., 2003). Ces rapports ont reçu peu d'attention étant donné que la densité des populations d'amphibiens fluctue (Pechmann and Wilbur, 1994) mais Pounds et ses collaborateurs (1997) ont développé un

modèle démontrant que le déclin est plus sévère qu'attendu sous des variations démographiques normales. La prise en compte des variables environnementales auxquelles sont exposés les amphibiens montre que plusieurs facteurs tels que l'émergence de pathogènes, la pollution chimique, les changements climatiques globaux, la modification des habitats en lien avec l'exploitation humaine et l'introduction d'espèces invasives agissent en interaction et contribuent à impacter le développement et la reproduction des individus, à favoriser l'émergence de maladies, à déséquilibrer la quantité de nourriture ou la prédation et à augmenter la mortalité des individus. Cette mortalité associée aux perturbations du système de reproduction diminue le recrutement<sup>1</sup> et provoque ainsi le déclin des populations d'amphibiens (Figure 1.3).

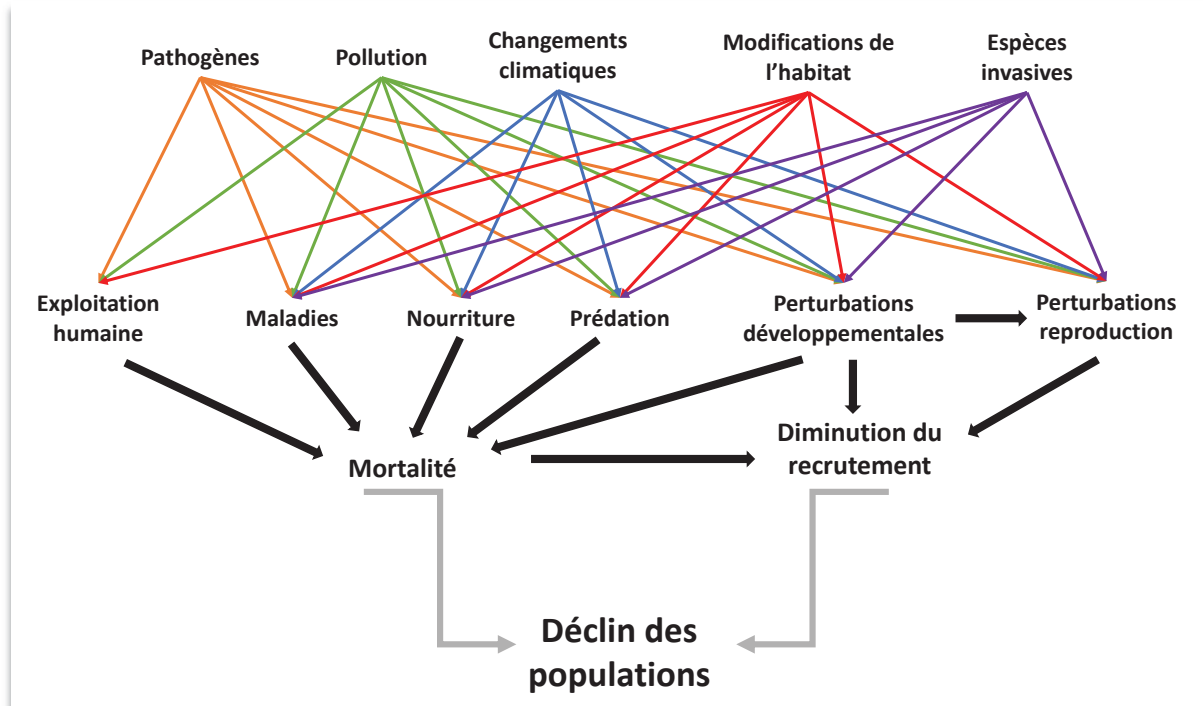


Figure 1.3 : Facteurs contribuant au déclin des amphibiens. Adapté de Hayes et al. (2010a).

<sup>1</sup> Le terme « recrutement » désigne le repeuplement d'une population par les juvéniles issus de la reproduction qui atteignent une maturité sexuelle (Ricklefs and Relye, 2019).

### 1.4.1 Changement climatique global

Le changement climatique a été identifié comme une des causes impliquées dans les disparitions de populations d'amphibiens observées au Costa Rica (Pounds et al., 1999; Still et al., 1999). Notamment l'augmentation des températures de l'air et de l'eau associée aux événements El Niño dans les années 1970 et 1980 expliquerait le déclin de ces populations. Effectivement, ces perturbations climatiques ont impacté les conditions favorables des forêts (humidité, fraîcheur) pendant la saison sèche (Pounds et al., 2006). Pounds et ses collaborateurs (2006) ont également montré qu'environ 80 espèces ont disparu après une année de réchauffement. Enfin, la température annuelle moyenne dans les Andes équatoriennes a augmenté de 2°C au cours du dernier siècle expliquant potentiellement les disparitions d'espèces d'amphibiens dans cette zone durant les années 1987 et 1988 (Ron et al., 2003). De plus, Hayes et ses collaborateurs (2010a) supportent l'hypothèse que les perturbations de température et de précipitations impacteraient directement la reproduction des amphibiens (retard de développement et de maturité sexuelle, perturbation du comportement reproducteur et diminution du nombre et de la taille des œufs). Par ailleurs, les conditions climatiques peuvent également déterminer la qualité ou la disponibilité d'un habitat de reproduction ; impact qui peut pondérer la reproduction des amphibiens (Juráni et al., 1973).

### 1.4.2 Destruction et fragmentation des habitats

De manière générale, la transformation d'un milieu naturel en milieu anthropisé modifie les équilibres écologiques et influence fortement les espèces qui sont présentes (Alford, 2010). La destruction des habitats est la première cause du déclin des amphibiens (Alford and Richards, 1999). D'après Ash (1988), la modification voire même la suppression de zones de végétation ont des effets néfastes sur certains amphibiens. Le nombre d'habitats disponibles pour la reproduction est diminué et a ainsi un impact négatif sur le recrutement des individus. En effet, en Floride, la dégradation de refuges pour la saison sèche et la modification des sites de reproduction ont diminué la taille des populations de certaines espèces d'amphibiens (Guyer and Bailey, 1993). La construction de routes, véritables

barrières écologiques, cloisonne les milieux de vie des amphibiens et impacte la dynamique des populations et leur viabilité (Elzanowski et al., 2009; Gu et al., 2011). Dans le nord du Portugal, sur 631 kilomètres de routes surveillées, 18% des individus *Bufo bufo* ont été trouvés vivants contre 82% d'individus morts (Matos et al., 2012). Ces barrières sont des obstacles entre les sites de reproduction, d'hibernation et de nutrition des amphibiens. Comme présentés dans la *figure 1.3*, les différents facteurs cités au cours de ce chapitre ne sont pas indépendants les uns des autres, ainsi au cours d'un réchauffement climatique, les espèces peuvent réagir en se déplaçant dans des zones dites plus froides ou plus favorables à leur survie. Face à ces changements climatiques, les amphibiens sont particulièrement sensibles puisqu'ils ont une faible capacité de dispersion (Root and Schneider, 2002). Par ailleurs, les déplacements de ces espèces sont souvent entravés par le morcellement de l'espace lié aux infrastructures humaines (routes, villes, aménagements divers, ...), découpant le paysage en fragments de taille, de degré d'isolation et de fréquences variables (Halpin, 1997). Enfin, la réduction des zones humides s'explique également par le réchauffement climatique mondial, avec des prédictions statistiques d'aggravation dans le futur (Poiani and Johnson, 1991; Halpin, 1997) compromettant la survie de certaines espèces d'amphibiens.

### 1.4.3 Surexploitation

L'impact humain sur certaines populations d'amphibiens est également lié à l'exploitation des individus pour l'alimentation, aux trafics d'animaux et aux nouveaux animaux de compagnie (Dodd, 1997). Par exemple, dès la fin du XIX siècle en Californie, ce sont des dizaines de milliers de grenouilles qui ont été récoltées chaque année dans des zones humides pour des raisons alimentaires (Jennings and Hayes, 1985). En Inde, l'exportation illégale d'amphibiens, également pour des fins alimentaires, a été estimée à 70 millions chaque année provoquant un déclin sévère de certaines espèces d'amphibiens comme *Rana tigrina* ou *Rana hexadactyla* (Oza, 1990).



#### 1.4.4 Introduction d'espèces invasives

Une invasion biologique est l'accroissement de l'aire de répartition d'un taxon. Les espèces dites invasives sont des espèces non indigènes et des agents de perturbation qui nuisent à la biodiversité. Elles sont ainsi de bonnes colonisatrices et de bonnes compétitrices (Williamson and Griffiths, 1996). Les espèces invasives sont en compétition pour la nourriture et les habitats de reproduction (Adams, 1999; Boone et al., 2007; D'Amore et al., 2009). Cette compétition peut amener à inhiber la croissance, le développement et la reproduction des espèces natives et ainsi diminuer leur recrutement. L'introduction d'espèces invasives est une cause avérée d'impact sur la survie des amphibiens. L'espèce *Lithobates castebeiana*, aussi appelé grenouille taureau, a réduit la taille de certaines populations d'amphibiens comme *Rana aurora* ou *Rana pretiosa* (Kiesecker and Blaustein, 1997; Pearl et al., 2004; Boone et al., 2007; Laufer et al., 2008; D'Amore et al., 2009). Cette espèce invasive a des effets négatifs sur les autres communautés tels qu'une forte pression de prédation, de compétition pour la nourriture et une meilleure résistance à certaines maladies locales. Elle a été introduite en Europe, en Amérique (États-Unis, Amérique du Sud et Canada) ou en Asie provoquant le déclin de certaines populations d'amphibiens (Alford and Richards, 1999; Blaustein and Kiesecker, 2002; Détaint and Coïc, 2006; Palen, 2006; Greenspan et al., 2012; Preston et al., 2012). Bien que moins étudiées, d'autres espèces aquatiques invasives telles que certaines espèces d'écrevisses, de chilopodes ou de serpents aquatiques ont également des effets néfastes sur les populations d'amphibiens par une forte pression de prédation (Anthony et al., 2007; Bucciarelli et al., 2014; Nunes et al., 2014; Rose and Todd, 2014).

#### 1.4.5 Émergence de pathogènes

Un lien potentiel entre les changements climatiques (e.g. augmentation des températures) et la croissance de champignons infectieux a été proposé par Pounds et ses collaborateurs (2006) pour expliquer le déclin de certaines populations. De façon générale, les pathogènes ont des impacts sur les fonctions développementales et reproductrices (Hayes et al., 2010a). Le chytridiomycète *Batrachochytrium dendrobatidis*, champignon affectant les amphibiens

et pouvant causer leur mort, a d'abord été trouvé en Australie, en Amérique du Sud et Central et aux États-Unis (Berger et al., 1998; Daszak et al., 1999; Pessier et al., 1999). Ce champignon décompose la peau des amphibiens particulièrement au niveau du ventre et des membres (Piotrowski et al., 2004). Les autres symptômes décrits de cette maladie fongique sont également l'anorexie (dû à de l'inappétence), la léthargie, le développement d'ulcères et d'hémorragies cutanées, musculaires ou oculaires (Berger et al., 1999). Ce champignon peut également être transmis par l'espèce *Lithobates catesbeiana* qui est porteuse saine (Garner et al., 2006) et ainsi le disperser aux États-Unis, en Amérique du sud, au Canada ou en Europe (Hanselmann et al., 2004; Ouellet et al., 2005; Fisher and Garner, 2007). D'autres pathogènes tels que les trématodes (vers parasites) provoquent des malformations des membres et de la colonne vertébrale, des modifications de pigmentations cutanées et de la mortalité chez différentes espèces d'amphibiens (Johnson et al., 1999, 2007; Rajakaruna et al., 2008). Certaines altérations comme celles des membres pourraient impacter le comportement copulatoire des mâles nécessaire pour la formation d'un amplexus<sup>2</sup>. D'autres pathogènes connus sont les ranavirus qui provoqueraient des œdèmes, des hémorragies, de la nécrose de certains tissus (Miller et al., 2007) et pourraient induire une mortalité sévère chez les amphibiens (Brunner et al., 2004; Collins et al., 2004; Fox et al., 2006; Harp and Petraska, 2006). D'autres facteurs environnementaux comme la pollution chimique pourraient altérer le système immunitaire et permettre aux pathogènes de proliférer et de décimer certaines populations d'individus devenus vulnérables (Alford and Richards, 1999).

#### 1.4.6 Pollution chimique

Les amphibiens peuvent vivre dans différents habitats, terrestre et aquatique, selon leurs stades de vie et possèdent une peau perméable qui les amène à être sensibles à la pollution (Blaustein and Wake, 1990). Vivants dans des zones humides, milieux de récupération de nombreux polluants (*Figure 1.4*), les amphibiens sont exposés à des concentrations plutôt faibles de polluants mais sur du long terme. L'origine de cette pollution est double, il existe

---

<sup>2</sup> L'amplexus se définit comme le processus d'accroche des pattes supérieures masculines à la taille de la femelle lors de la reproduction des amphibiens.

des émissions anthropiques et naturelles (*Figure 1.4*). Les polluants d'origine anthropique proviennent du trafic routier, des industries, de l'agriculture et du chauffage urbain tandis que les polluants d'origine naturelle sont issus du volcanisme et des feux de forêts causés par des processus naturels. Ces polluants directement émis dans l'atmosphère à partir de leurs sources sont appelés polluants primaires (dioxyde de carbone, méthane, oxyde d'azote, aérosols, composés organiques volatils,...) tandis que les polluants secondaires (ozone, acide sulfurique, ...) sont issus de réactions entre des polluants primaires (Daly and Zannetti, 2007). Ces polluants primaires et secondaires sont dispersés par les vents pour ensuite être redéposés sous forme de dépôts secs (par gravité, sédimentation, condensation, ...) ou humides (par précipitation) dans les écosystèmes comme les zones humides (*Figure 1.4*). La conservation de ces zones humides et ainsi de leur biodiversité est primordiale car elles offrent des services écosystémiques<sup>3</sup> tels que des services d'approvisionnement<sup>4</sup> (eau, nourriture, ressources médicales,...) (Finlayson et al., 1999; IUCN, 2008), des services de régulation (régulation climatique, purification de l'eau, régulation de maladies,...) (Ranvestel et al., 2004; Mohneke and Rödel, 2009), des services culturels (bénéfiques pour la réflexion, récréation, esthétisme,...) (Hocking and Babbitt, 2014) et des services de soutiens (nécessaires aux trois services cités précédemment) (Gibbons et al., 2006; Hocking and Babbitt, 2014). Par ailleurs, des polluants typiquement agricoles tels que des herbicides (pesticides...) ou des fertilisants (Savci, 2012) ainsi que des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) se retrouvent dans ces zones humides par écoulement des eaux de surface de la terre les entraînant par ruissellement jusqu'aux retenues d'eaux (rivières, lacs, mares, ...) et par infiltration d'eau dans les sols par lessivage les entraînant dans les eaux souterraines. Toujours liés aux activités anthropiques, des déchets toxiques tels que des composés pharmaceutiques (ibuprofène, diclofénac) ou des molécules antimicrobiennes (triclosan) peuvent également être retrouvés dans les milieux aquatiques après le traitement des eaux usées urbaines et des eaux de pluie au niveau des stations d'épuration (Petrovic, 2003) (*Figure 1.4*).

Cette pollution peut être impliquée dans l'extinction de certaines populations d'amphibiens. Par exemple, des pesticides employés dans une zone de Californie ont contribué à une disparition des populations d'amphibiens locales (*Rana aurora* et *Rana muscosa*) (Bradford

---

<sup>3</sup> Les services écosystémiques sont les bienfaits que l'homme retire directement et indirectement de la nature.

<sup>4</sup> Les services d'approvisionnement sont des produits obtenus d'un écosystème.

et al., 1994; LeNoir et al., 1999; Davidson et al., 2002). Beaucoup d'études qui se sont intéressées au lien entre déclin des amphibiens et pollution se sont orientées sur les effets conduisant à des impacts sur la survie des individus (Rohr et al., 2006; Relyea, 2009; Kerby et al., 2010). Cependant, des perturbations du développement, de la reproduction voire même du métabolisme peuvent être une conséquence d'une exposition à des polluants tels que les perturbateurs endocriniens ; sans provoquer d'effets létaux comme détaillées dans la *partie 2 de ce chapitre*. En impactant la croissance et la reproduction, les perturbateurs endocriniens peuvent ainsi provoquer une diminution des recrutements et ainsi amener au déclin de certaines populations d'espèces d'amphibiens.

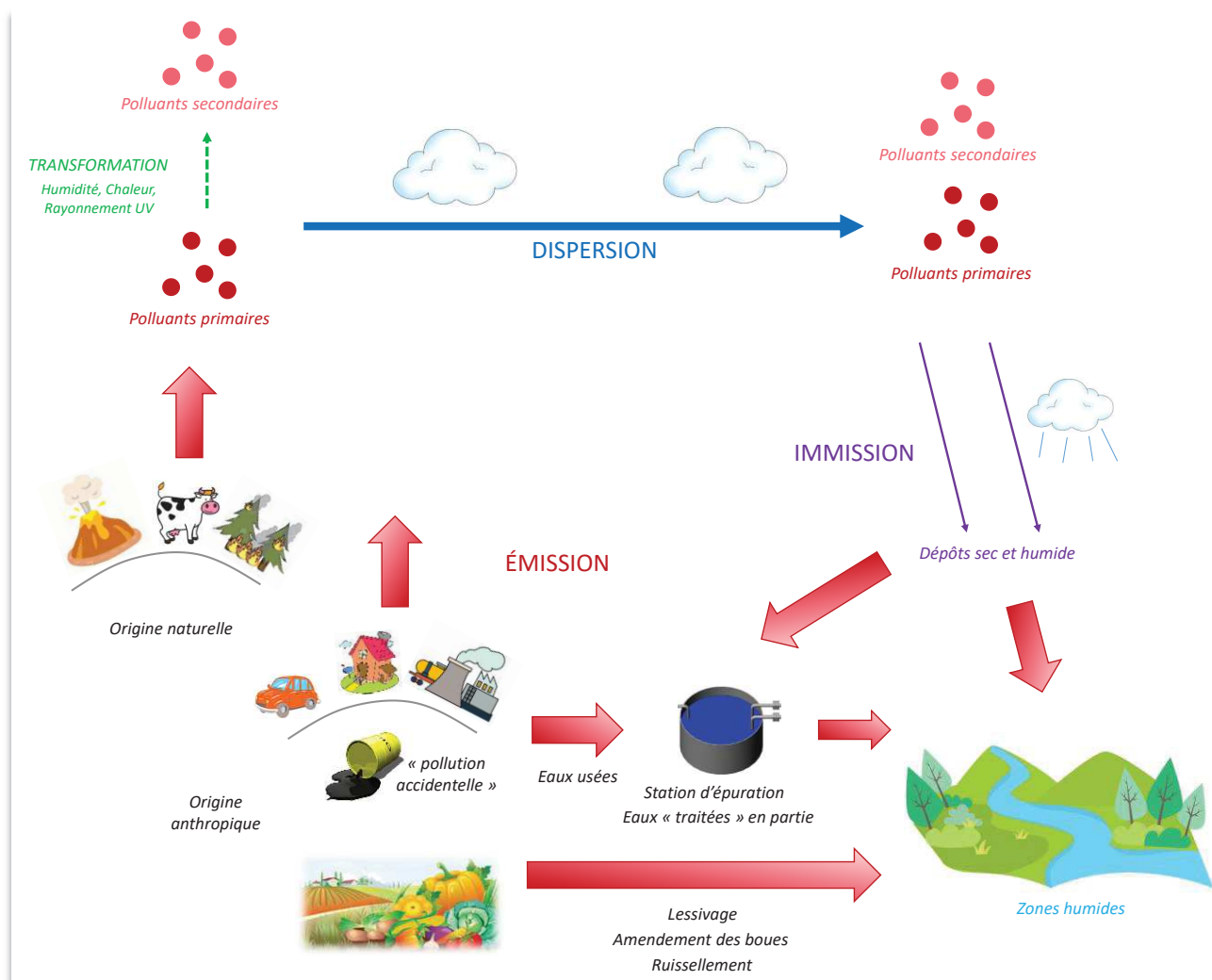


Figure 1.4 : Origines et dispersion des polluants anthropiques et naturels.

## 2. Effets d'une exposition chimique : le cas des perturbateurs endocriniens

### 2.1 Définition des perturbateurs endocriniens

Un perturbateur endocrinien est une substance exogène ou un mélange qui altère la ou les fonction(s) du système endocrinien et causerait des effets sur la santé d'un individu, de sa progéniture ou de la sous-population (WHO, 2012). En revanche, d'après le règlement européen 2018/605 de la commission du 19 avril 2018, une notion est ajoutée à cette définition. Ainsi, une molécule peut être désignée perturbateur endocrinien si les effets observés suite à son exposition sont une conséquence de son mode d'action endocrinien. De façon générale, les perturbateurs endocriniens modifient la synthèse, le stockage/relargage, le transport, la sécrétion et la dégradation, la liaison et la reconnaissance aux récepteurs, et l'activation des hormones. Les organes impliqués dans le système endocrinien sont l'hypothalamus, l'hypophyse, la thyroïde, le pancréas, les glandes surrénales (glandes inter-rénales et supra-rénales) et les gonades (Kloas and Lutz, 2006; Milano and Accordi, 1983) (Figure 1.5).

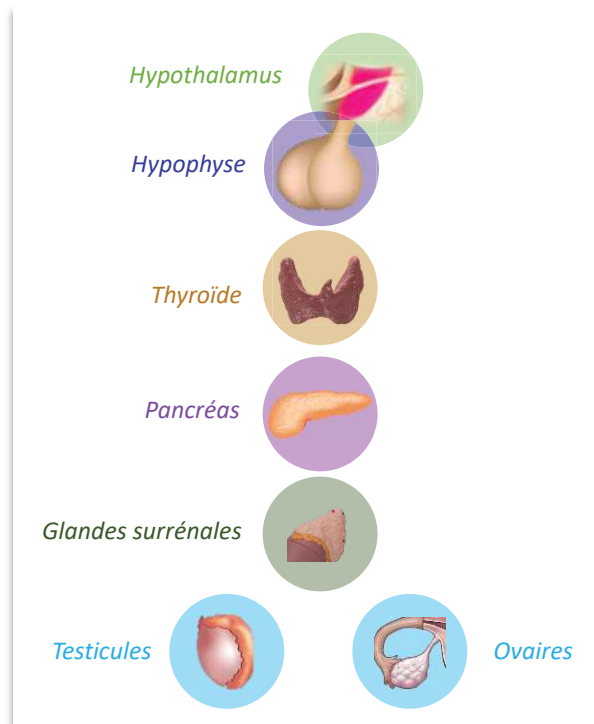
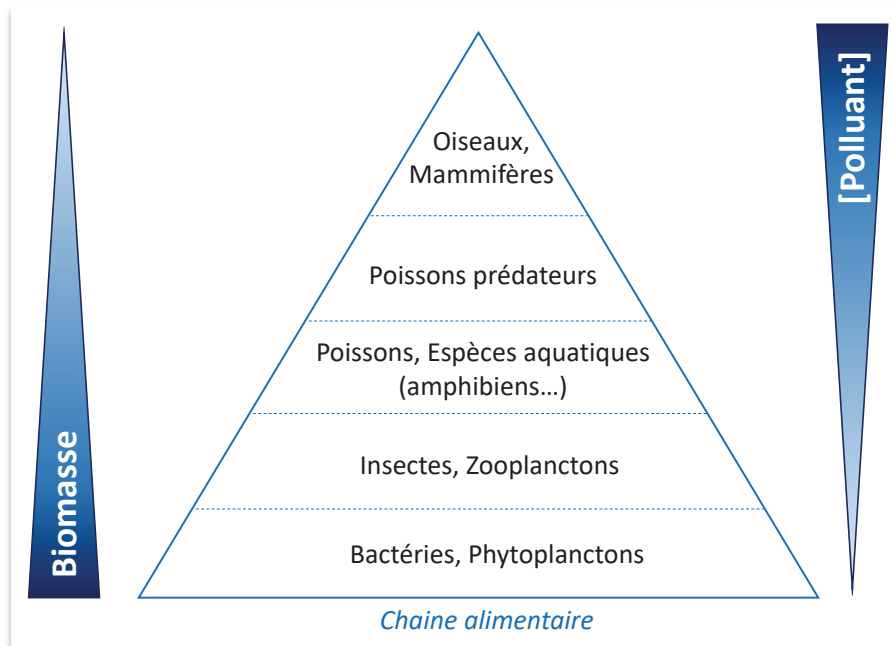


Figure 1.5 : Les organes impliqués dans le système endocrinien.

Les perturbateurs endocriniens, en agissant sur la régulation hormonale, possèdent une grande variété de cibles et l'interconnexion entre les organes implique que des effets sur l'un peuvent conduire à des impacts sur les autres (Damstra, 2002). Une des caractéristiques des perturbateurs endocriniens est qu'ils peuvent provoquer des effets à faibles concentrations sur le système endocrinien qui par la suite peuvent conduire à de forts impacts sur le développement, la croissance, la reproduction ou le comportement des individus. Les effets des perturbateurs endocriniens peuvent également varier en fonction des fenêtres d'exposition, c'est-à-dire en fonction de l'âge des individus ou de leur état physiologique. En effet, il existe des « fenêtres de susceptibilité » durant lesquelles les individus seront plus sensibles à leurs effets. Les individus exposés aux perturbateurs endocriniens durant ces « fenêtres de susceptibilité » (stades précoces, e.g. développement fœtal) peuvent également montrer des effets « différés » à des stades postérieurs voire même chez leurs descendants et cela même à faible concentration (Pechenik, 2006; Debecker et al., 2017). En effet, les stades préliminaires sont des étapes cruciales et déterminantes de la santé future d'un individu (Brumana et al., 2017).

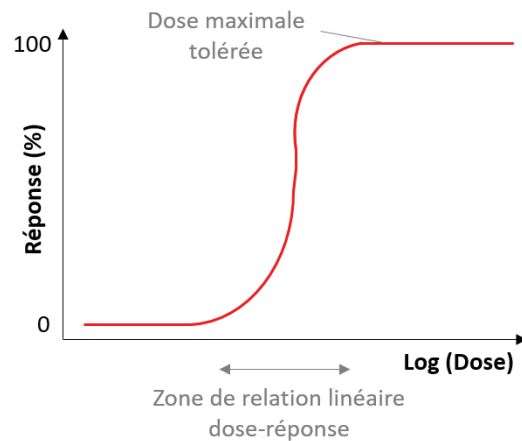
La famille des perturbateurs endocriniens comporte des classes très diversifiées de molécules comme les hormones naturelles et synthétiques, les pesticides, les additifs utilisés dans l'industrie plastique, les métaux, les détergents et certains polluants organiques persistants tels que les polychlorobiphényles (PCB), polychlorodibenzo-p-dioxines (PCDD) ou les polychlorodibenzo-furanes (PCDF) et les HAP (Younes, 1999). Ainsi, les perturbateurs endocriniens ne sont pas définis par leurs paramètres physico-chimiques mais plutôt par leurs effets biologiques notamment sur le système endocrinien (Lopez de Alda and Barceló, 2001). Enfin, la plupart des perturbateurs endocriniens sont persistants, lipophiles et s'accumulent dans l'organisme (Younes, 1999). Le phénomène de bioamplification désignant l'augmentation cumulative de la concentration en polluant peut alors s'observer à mesure que l'on progresse dans la chaîne trophique (*Figure 1.6*). Ainsi, les espèces faisant parties du haut de la chaîne trophique ou autrement dit les « grands prédateurs » seraient les plus vulnérables à l'exposition à certains perturbateurs endocriniens tels que le nonylphénol, le Tributoxyethyl Phosphate, le taxaphène, le méthyl mercure et le dichlorodiphényltrichloroéthane (liste non exhaustive) (Suedel et al., 1994; Correa-Reyes et al., 2007; Ruhí et al., 2016).



**Figure 1.6 : Phénomène de bioamplification de certains polluants persistants au sein de la chaîne trophique.**

## 2.2 Une révolution dans le domaine de la toxicologie

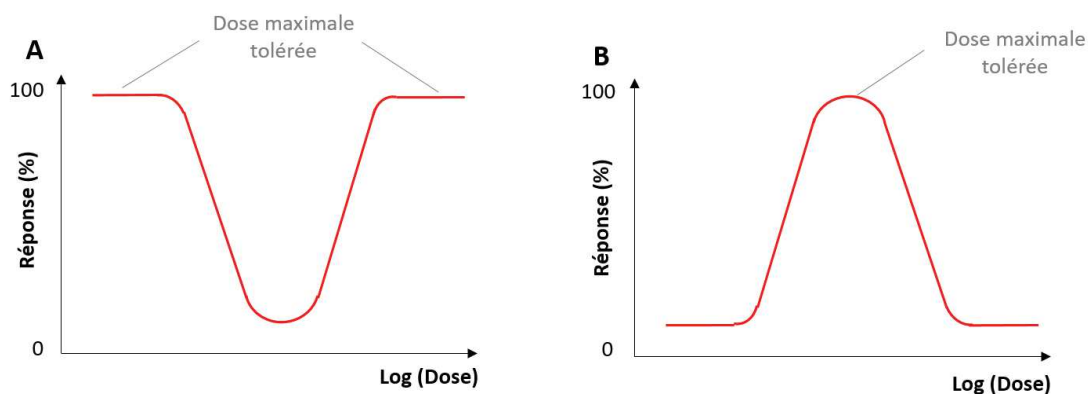
Les fondements de la toxicologie sont basés sur « Tout est mortel. Rien n'est mortel. C'est juste question de quantité » (Paracelse (1493-1541)). D'après Paracelse, il existe une relation entre la dose et l'effet, ainsi toutes les molécules deviennent nocives si elles sont consommées en très grande quantité. La courbe dose-réponse correspond à une courbe sigmoïde : à très faible dose aucun impact n'est constaté tandis qu'à partir d'une forte concentration il y a saturation des effets (réponse de 100 %) (Figure 1.7).



**Figure 1.7 : Courbe dose-réponse non linéaire monotone d'après Paracelse.**

Néanmoins, pour certains paramètres physiologiques, les perturbateurs endocriniens ont parfois plus d'effet à petite dose ou à dose intermédiaire qu'à fortes doses (Welshons et al., 2003, 2006). Les perturbateurs endocriniens peuvent suivre des courbes dose-réponse non monotones en forme de U ou de U inversé (Vandenberg et al., 2012) (*Figure 1.8*). La courbe dose-réponse en forme de U indique que les réponses maximales sont observées pour les faible et forte concentrations tandis que la courbe en U inversé montre qu'une réponse est maximale pour des concentrations intermédiaires. À titre d'exemple, des concentrations faibles en atrazine accélèrent la métamorphose et augmentent la masse d'individus métamorphiques *Rhinella arenarum* indiquant des doses-réponses non monotones en forme de U (Brodeur et al., 2013). Des courbes doses-réponses peuvent également être « saturées », par exemple, la diminution de la longueur du corps constatée pour des têtards *Epidalea calamita* a été du même ordre de grandeur que ce soit aux faibles ou fortes concentrations de cuivre (García-Muñoz et al., 2009).





**Figure 1.8 : Courbe dose-réponse non monotone des perturbateurs endocriniens. (A) En forme de U. (B) En forme de U inversé. D’après Vandenberg et al. (2012).**

La Loi de Haber énonçant que « les effets d’un mélange gazeux [...] étaient proportionnels au produit du temps d’exposition par la concentration du mélange gazeux » a été démontrée par Fritz Haber, prix Nobel en 1918. Ce scientifique a mené une étude toxicologique dans laquelle des chats ont été exposés quelques minutes à quelques heures à des gaz de combats. Il obtient une relation linéaire entre la concentration du gaz et la durée d’exposition et la mort d’un individu et met ainsi en lumière la notion de dose létale (Witschi, 1999). En 1927, le scientifique John W. Trevan met en place un premier seuil, la dose létale 50 ( $DL_{50}$ ), défini comme la concentration pour laquelle 50% des individus meurent. Au cours des années 1950, René Truhaut a développé le concept de dose journalière admissible ou tolérable calculée à partir de la dose létale. En 1961, la dose journalière acceptable (DJA) est définie à partir de la dose létale et de la dose maximale sans effet (NOEC). Pour la DJA, deux facteurs doivent être appliqués à la concentration choisie : (1) un facteur (de 1 à 10) pour prendre en compte les différences inter-espèces, le nombre, la cohérence et la fiabilité des études et (2) un deuxième facteur (de 1 à 10) pour la prise en compte de la variabilité de la toxicité interindividuelle. Toute la réglementation actuelle sur l’exposition à des contaminants repose toujours sur cette notion de dose pour laquelle aucun effet n’est observable pour l’homme (NOEC). Les perturbateurs endocriniens, au vu de leur courbe dose-réponse non monotone, bouleversent cette « toxicologie classique » qui met en place des seuils réglementaires pour la protection des professionnels, des consommateurs et de l’environnement.

## 2.3 Les effets directs et générationnels des perturbateurs endocriniens

### 2.3.1 Les effets directs chez les amphibiens

Plutôt que des effets létaux, certains polluants provoqueraient des effets nocifs sur le système endocrinien de la faune aquatique (Bergman et al., 2013; Kumar et al., 2015; Alves da Silva et al., 2018; Dang and Kienzler, 2019). En effet, bien que les amphibiens ne soient pas plus sensibles aux perturbateurs endocriniens que d'autres espèces (Kaplan, 2009), des effets sur les axes thyroïdien (*Figure 1.9*) et gonadotrope (*Figure 1.14*) (Hayes et al., 2002; Opitz et al., 2005; Hayes et al., 2010b; Langlois et al., 2010; Helbing, 2012) ainsi que sur le métabolisme (*Figure 1.17*) (Regnault et al., 2014, 2016; Shi et al., 2018) ont été montrés chez les amphibiens. De plus, un lien pourrait exister entre l'exposition à des perturbateurs endocriniens et le déclin de populations d'amphibiens causé, par exemple, par une modification de la fitness<sup>5</sup> des individus (Fedorenkova et al., 2012).

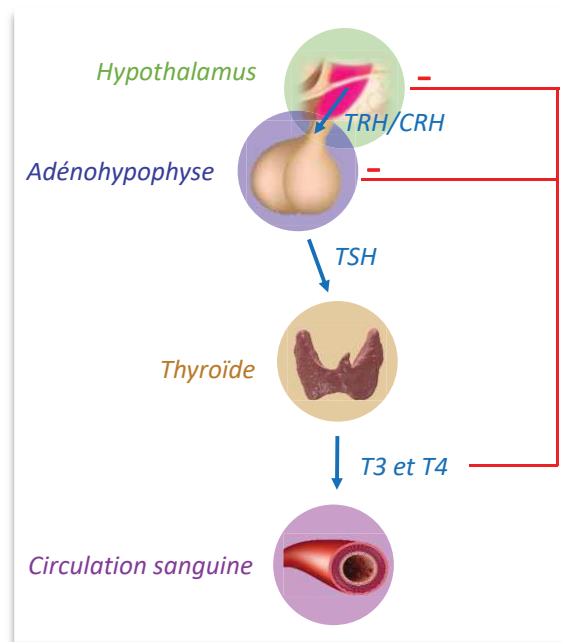
#### 2.3.1.1 Le système thyroïdien

##### 2.3.1.1.1 L'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien

La production des hormones thyroïdiennes est contrôlée par l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (*Figure 1.9*). L'hormone thyrotrope (TRH pour *Thyrotropin-releasing hormone*) sécrétée par l'hypothalamus stimule la synthèse et la libération de l'hormone thyrostimuline (TSH pour *Thyroid stimulating hormone*) au niveau de l'adénohypophyse. Chez les amphibiens au stade larvaire, c'est la corticolibérine (CRH) qui joue le rôle de la TRH. Par la suite, la TSH stimule la synthèse des hormones thyroïdiennes thyroxine (T4) et triiodothyronine (T3) produites à partir d'iode et de l'acide aminé tyrosine. L'hormone T4 est une hormone inactive qui se convertit lors d'une déionisation en hormone T3 qui est l'hormone active. Il existe un rétrocontrôle négatif de cette régulation : lorsque les taux d'hormones thyroïdiennes augmentent, les taux de TRH/CRH et TSH diminuent, et inversement (Fort et al., 2007; Denver, 2013) (*Figure 1.9*).

---

<sup>5</sup> La fitness est la capacité d'un individu à produire des descendants matures, eux-mêmes capables de se reproduire.

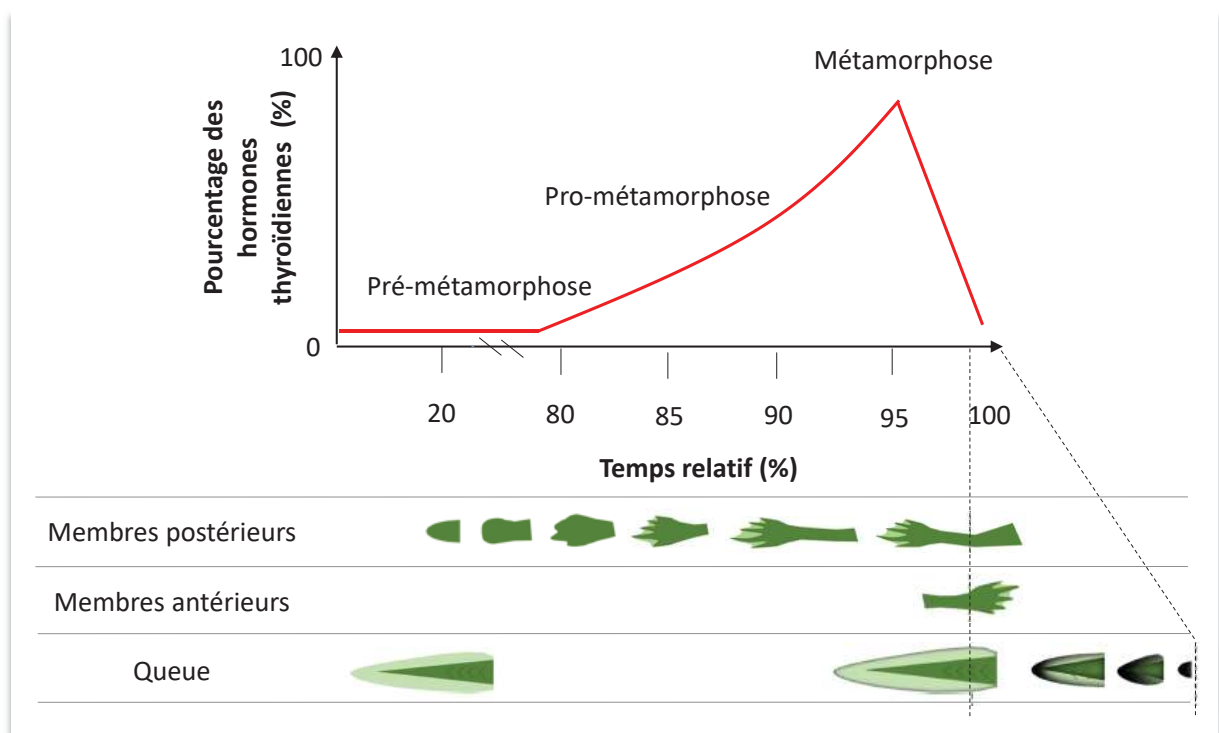


**Figure 1.9 : L'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien.** Le sigle TRH désigne l'hormone thyroïdienne, CRH est la corticolibérine, TSH est l'hormone thyroïdienne et les hormones thyroïdiennes sont la triiodothyronine (T3) et la thyroxine (T4). Les flèches bleues montrent la synthèse des différentes hormones tandis que les traits rouges indiquent les rétrocontrôles.

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle dans le développement, la croissance, la métamorphose, le système immunitaire et l'organogénèse chez les amphibiens (Fort et al., 2007; Denver, 2013). La métamorphose est un processus évoluant en fonction de la dose d'hormones thyroïdiennes permettant le passage d'un stade têtard à un stade grenouillette (Figures 1.10 et 1.11). L'émergence des membres postérieurs commence au moment de la pré-métamorphose (la concentration d'hormones thyroïdiennes est la plus faible) tandis que la régression de la queue se déroule à la fin de la métamorphose (la concentration en hormones thyroïdiennes totales est la plus élevée) (Figure 1.11).



**Figure 1.10 : La métamorphose chez les amphibiens (ici *X. tropicalis*).** (A) Têtard. (B) Individu métamorphique. Émergence des membres antérieurs et postérieurs. La régression de la queue permettant le passage du stade têtard au stade grenouillette se fait dans les 2 jours. (Photographies : M. Usal).



**Figure 1.11 : Régulation des hormones thyroïdiennes au cours de la métamorphose des amphibiens.** Modifié et adapté d'après Thambirajah et al. (2019).

### 2.3.1.1.2 Les effets des perturbateurs endocriniens

La métamorphose est fortement impactée par l'exposition des amphibiens à certains perturbateurs endocriniens comme les composés organiques (bisphénol A, nonylphénol), les métaux, les herbicides, les insecticides ou les fongicides. Par exemple, une exposition à des eaux usées contenant du bisphénol A et du nonylphénol a provoqué un retard de métamorphose chez des individus *Lithobates pipiens* (Sowers et al., 2009). Le même résultat a été observé chez des individus *Xenopus laevis* exposés au bisphénol A (Heimeier et al., 2009). De plus, des individus *Rana temporaria* ont également montré un retard de métamorphose après exposition à 115 et 252 µg/L de prochloraz (fongicide) (Brande-Lavridsen et al., 2010). Chez *Xenopus laevis*, une exposition à 0,1 mg/L de cadmium ou 4,5 mg/L de lindane (insecticide) inhibe la résorption de la queue à la fin du stade métamorphique. Certains perturbateurs endocriniens peuvent également avoir des effets stimulateurs du système thyroïdien comme cela est le cas chez des individus *Xenopus laevis* exposés à 0,03 mg/L de nonylphénol pour lesquels une accélération de la résorption de la queue a été observée (Fort et al., 2000) ou pour des individus *Xenopus laevis* exposés à l'acétochlore (herbicide) qui ont montré une métamorphose accélérée (Crump et al., 2002).

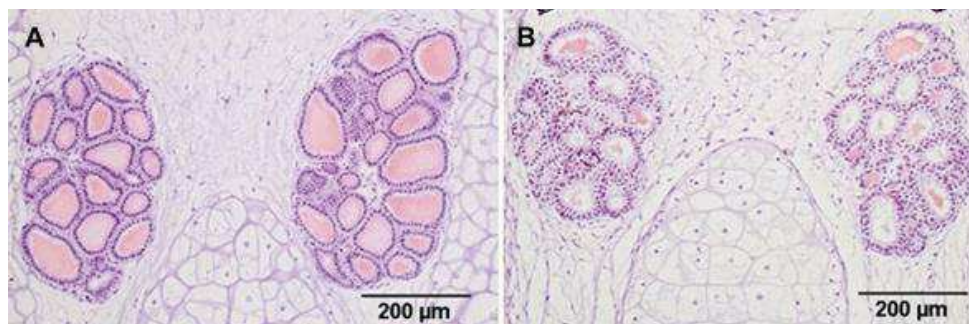
Outre les effets observés sur la métamorphose, des effets sur le développement ont également été constatés. Des malformations développementales ont été observées au stade embryonnaire (nonylphénol, *Bombina orientalis*, Park et al., 2010) et au stade larvaire (méthymazol, *Xenopus tropicalis*, Tindall et al., 2007) (Figure 1.12). Une diminution de la longueur du corps, des membres et de la queue témoignant d'un retard de développement est également montrée pour des individus *Xenopus laevis* exposés à du tétrabromobisphénol A (Jagnytsch et al., 2006) ou chez des individus de cette même espèce exposés au sodium perchlorate (Gallant and Hogan, 2018).



**Figure 1.12 : Malformations développementales d'individus *Xenopus tropicalis* exposés au méthymazol (MMI).** (A) Larves non traitées. (B) Larves exposées à 5 mM de MMI. (C) Larves exposées à 10 mM de MMI. D'après Tindall et al., (2007).

En parallèle de ces perturbations sur la métamorphose et le développement, les effets sur le système thyroïdien ont été très étudiés chez les amphibiens. Une grande partie de la littérature est orientée sur l'étude de la morphologie de la thyroïde (Goleman et al., 2002; Tietge et al., 2005; Lorenz et al., 2011), une autre partie de la communauté scientifique s'est intéressée à la transcription de gènes impliqués dans la régulation du système thyroïdien (Langlois et al., 2010; Lorenz et al., 2016; Thambirajah et al., 2019) tandis que d'autres scientifiques ont mis en avant la perturbation de la concentration des hormones thyroïdiennes plasmatiques (Goleman et al., 2002) après exposition à des perturbateurs endocriniens. Par exemple, des malformations de la thyroïde ont été observées chez *Xenopus laevis* après exposition au progestatif de synthèse lévonorgestrel (Lorenz et al., 2011) (Figure 1.13) alors que le perchlorate augmenterait la taille de la thyroïde (Tietge et al., 2005). Le bisphénol A se lie aux récepteurs thyroïdiens et affecte le signalment de l'hormone thyroïdienne T3 chez les amphibiens (Iwamuro et al., 2003, 2006; Goto et al., 2006; Fini et al., 2007) tandis que le tetrabomobisphénol A inhiberait les récepteurs des hormones thyroïdiennes chez des individus *Xenopus laevis* (Fini et al., 2012). Ces perturbations pourraient causer des modifications de l'expression de gènes. Par exemple, une augmentation de la transcription des récepteurs des hormones thyroïdiennes d'individus *Xenopus tropicalis* a été constatée après exposition au fadrozole (inhibiteur de l'aromatase) ainsi qu'une diminution de l'expression des gènes codant les déiodinases dio1 et dio2 (enzymes régulant l'activation/désactivation des hormones thyroïdiennes) chez cette même espèce après exposition au fadrozole et au finastéride (anti-androgène synthétique) (Langlois et al., 2010). Des effets du perchlorate ont également été démontrés sur la

concentration plasmatique de l'hormone thyroïdienne T4 inactive chez des têtards *Xenopus laevis* (Goleman et al., 2002).



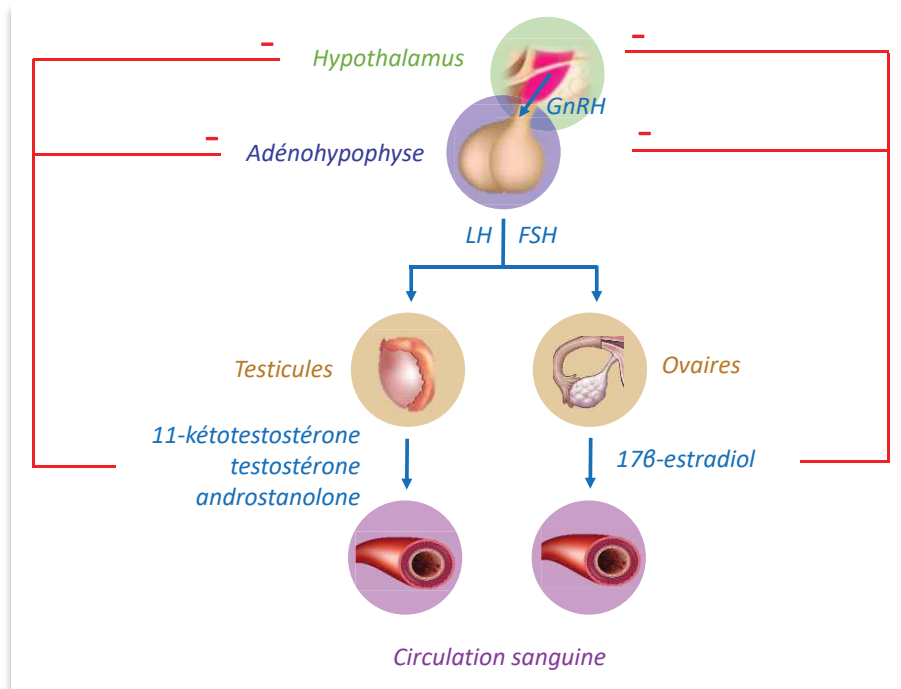
**Figure 1.13 : Perturbation morphologique de la thyroïde chez *Xenopus laevis* après exposition à  $10^{-8}$ M de lévonorgestrel. (A) Têtard non traité. (B) Têtard exposé à  $10^{-8}$ M de lévonorgestrel. D'après Lorenz et al., (2011).**

### 2.3.1.2 Le système reproducteur

#### 2.3.1.2.1 L'axe gonadotrope

L'axe gonadotrope gère la régulation de la différenciation sexuelle dans les premiers stades de développement et lors de la reproduction chez l'adulte (Kloas and Lutz, 2009) (Figure 1.14). L'hormone gonadolibérine (GnRH) est sécrétée par l'hypothalamus puis va stimuler la sécrétion d'hormones gonadotrophines par l'adénohypophyse : l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Cette sécrétion va stimuler au niveau des gonades la synthèse et la libération d'hormones stéroïdiennes sexuelles. Chez les amphibiens femelles, le stéroïde sécrété est l'œstrogène  $17\beta$ -estradiol tandis que chez les mâles les stéroïdes androgènes produits sont la 11-kétotestostérone, la testostérone et l'androstanolone (ou dihydrotestostérone) suivant les sous-ordres d'amphibiens. Ces stéroïdes, lorsqu'ils sont présents en grande quantité, provoquent un rétrocontrôle négatif sur les cellules cibles de l'hypothalamus et de l'adénohypophyse (Gracia-Navarro et al., 1990; Kloas et al., 2009) (Figure 1.14). L'œstrogène  $17\beta$ -estradiol est très conservé entre les différents sous-ordres d'amphibiens comme chez l'ensemble des vertébrés. Les principaux androgènes sécrétés

chez le sous-ordre *Anura* sont la testostérone et l'androstanolone tandis que chez les *Urodela* (et les poissons également) nous retrouvons principalement la 11-kétotestostérone (Kloas et al., 2009).



**Figure 1.14 : L'axe gonadotrope.** Le sigle GnRh désigne l'hormone gonadolibérine, LH est l'hormone lutéinisante et FSH indique l'hormone folliculo-stimulante. Les flèches bleues montrent la synthèse des différentes hormones tandis que les traits rouges indiquent les rétrocontrôles.

### 2.3.1.2.2 Les effets des perturbateurs endocriniens

Les principaux effets des perturbateurs endocriniens documentés sur la reproduction se situent au niveau de la concentration plasmatique des hormones gonadotrophines et stéroïdiennes, de la morphologie des gonades sexuelles, du développement des gamètes mais également de leurs impacts sur le comportement et le succès reproducteur d'individus adultes. Par exemple, la molécule tamoxifène augmente la transcription des gènes codant les hormones LH et FSH chez des femelles *Xenopus laevis*. Néanmoins, chez les mâles

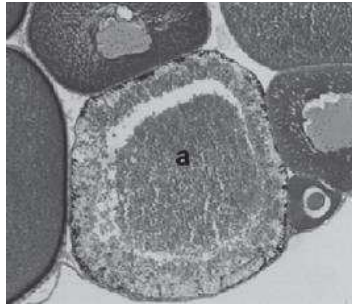


*Xenopus laevis* exposés au méthylidihydrotestostérone, une diminution de la transcription du gène *lh* a été observée au niveau du cerveau (Urbatzka et al., 2006). L'exposition à  $10^{-8}$ M et  $10^{-9}$ M de lévonorgestrel chez des individus *Xenopus laevis* issus des deux sexes amène à la diminution de l'ARNm du gène *lh*. Les changements d'expression de gènes peuvent conduire à des perturbations de la sécrétion de la molécule qu'ils régulent. En effet, des altérations de la concentration d'hormones stéroïdiennes plasmatiques ont été observées après exposition de femelles *Xenopus laevis* au pentachlorophénol (Orton et al., 2009). Par exemple, chez *Rana esculenta*, une diminution de la concentration plasmatique de lh a été constatée après exposition à l'œstrogène nonylphénol (Mosconi et al., 2002). Chez *Xenopus laevis*, une exposition au tamoxifène augmente la concentration plasmatique de  $17\beta$ -estradiol (femelles) tandis qu'une diminution de la concentration plasmatique de cette même hormone et de la testostérone est constatée chez des femelles et des mâles exposés à la molécule éthinylestradiol (Urbatzka et al., 2007).

Une perturbation de la sécrétion des hormones gonadotrophines pourrait influencer la physiologie des gonades. Chez *Xenopus laevis*, une exposition au cadmium (Lienesch et al., 2000), au méthylidihydrotestostérone et tamoxifen (Cevasco et al., 2008) a entraîné une diminution du nombre d'ovocytes formés. La diminution peut être due à un impact sur la maturation, sur le développement ou même à une destruction des ovocytes. Par exemple, Medina et al. (2012) ont montré qu'une exposition au cadmium *in vitro* induit une diminution de la maturation des ovocytes de *Bufo arenarum* montrant l'impact de ce perturbateur endocrinien sur le déroulement de l'ovogenèse. Autres exemples, une destruction des ovocytes a également été identifiée après des expositions au cadmium (Lienesch et al., 2000; Medina et al., 2012), au méthylidihydrotestostérone, au  $17\alpha$ -éthinylestradiol (Figure 1.15) et au tamoxifen (Cevasco et al., 2008). Enfin, le cadmium diminue également la croissance complète des ovocytes issus de femelles *Bufo arenarum* (Medina et al., 2012). Outre ces effets sur l'ovogenèse, les perturbateurs endocriniens dérèglent également la spermatogenèse des individus. Le flutamide (anti-androgène) augmente la quantité de spermatogonies et de spermatides<sup>6</sup> et provoque une diminution des spermatozoïdes chez *Rhinella schneideri* (de Gregorio et al., 2016).

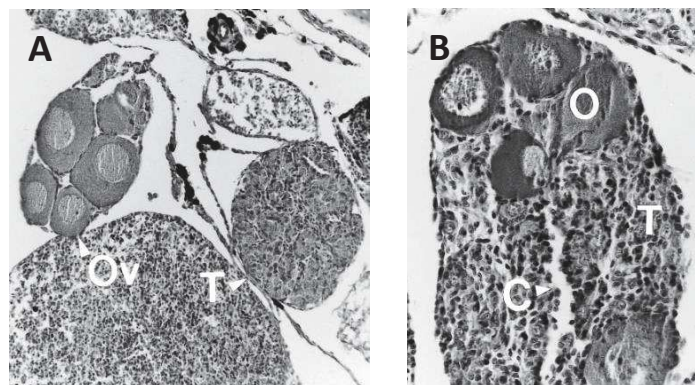
---

<sup>6</sup> Les spermatogonies sont des cellules souches qui forment par division les spermatocytes. Les spermatocytes sont des cellules germinales mâles qui deviennent des spermatides puis des spermatozoïdes.



**Figure 1.15 : Destruction des ovocytes après exposition à des perturbateurs endocriniens.** Ovocyte atrétique (a) entouré d'ovocytes vitellogéniques issus d'une femelle *Xenopus laevis* exposée au  $17\alpha$ -éthynyl-estradiol. D'après Cevasco et al., (2008).

Enfin, la morphologie et le développement des gonades peuvent être influencés lors d'expositions à certains perturbateurs endocriniens. Les perturbateurs endocriniens tels que l'atrazine ou la molécule  $17\alpha$ -éthynyl-estradiol peuvent provoquer un sous-développement des testicules (Hayes et al., 2003), des individus intersexes (Carr et al., 2003; Hayes et al., 2002; Mackenzie et al., 2003) (Figure 1.16), des aberrations morphologiques telles que le développement de gonades multiples (pouvant aller jusqu'à 6) ainsi qu'une réversion totale du sexe (Hayes et al., 2010b). De plus, la molécule 4-nonylphénol biaise également le sexe-ratio (Mackenzie et al., 2003) (Figure 1.16B).



**Figure 1.16 : Intersexe chez les amphibiens.** (A) *Rana pipiens* exposée au  $17\alpha$ -éthynyl-estradiol. On observe un testicule (T) et un ovaire (Ov). (B) Mâles *Rana pipiens* exposés au 4-nonylphénol contenant des ovocytes (O) au sein d'un tissu testiculaire (T). On observe une régression du tissu testiculaire pour former une cavité ovarienne (C). D'après Mackenzie et al., (2003).

En plus d'une fécondation perturbée par une exposition à des perturbateurs endocriniens, le comportement reproducteur des individus peut également être impacté par ces derniers. Le nombre de mâles *Pelophylax nigromaculata* répondant à l'appel des femelles diminue lors d'une exposition au cadmium (Huang et al., 2015). Le fongicide vinclozoline provoque également une perturbation comportementale par une diminution des appels des mâles exposés (Hoffmann and Kloas, 2010).

### 2.3.1.3 Le métabolisme énergétique

#### 2.3.1.3.1 Sa régulation chez les amphibiens

Les organismes allouent de l'énergie pour la reproduction, la survie et la croissance de façon non équitable en fonction des besoins (notion de *trade-off*<sup>7</sup>) étant donné que les besoins énergétiques peuvent varier au cours des différentes étapes de la vie (Weiner, 1987; Brown et al., 1993; King et al., 2011; Bruning et al., 2013). Cette énergie est produite au sein de la cellule qui est le siège des conversions énergétiques à partir de molécules extracellulaires telles que le glucose ou les acides gras (*Figure 1.17*).

Une fois le glucose assimilé par les cellules musculaires, il peut être soit stocké sous forme de glycogène (glycogénogenèse) soit utilisé et dégradé en pyruvate (glycolyse). Lorsque la consommation de glucose est supérieure à l'apport en oxygène, le pyruvate est transformé en lactate (métabolisme anaérobique), ce qui est le cas lors d'un effort intense (*Figure 1.17B*). En effet, une activité intense n'est possible qu'en utilisant l'énergie du métabolisme anaérobie car l'aérobie n'augmente pas suffisamment rapidement pour le permettre (Bennett and Licht, 1974). Dans le cas contraire, le pyruvate est transformé en acétyl-CoA qui est un substrat du cycle de Krebs pour produire de l'énergie sous forme d'adénosine-triphosphate (ATP) (métabolisme aérobie) grâce à la chaîne de transport mitochondriale (*Figure 1.17B*). La production d'énergie chez les amphibiens a été associée à une augmentation de la régulation des enzymes de la glycolyse chez des grenouilles du genre *Rana*. Pendant les exercices, ces individus ont également développé une plus grande

---

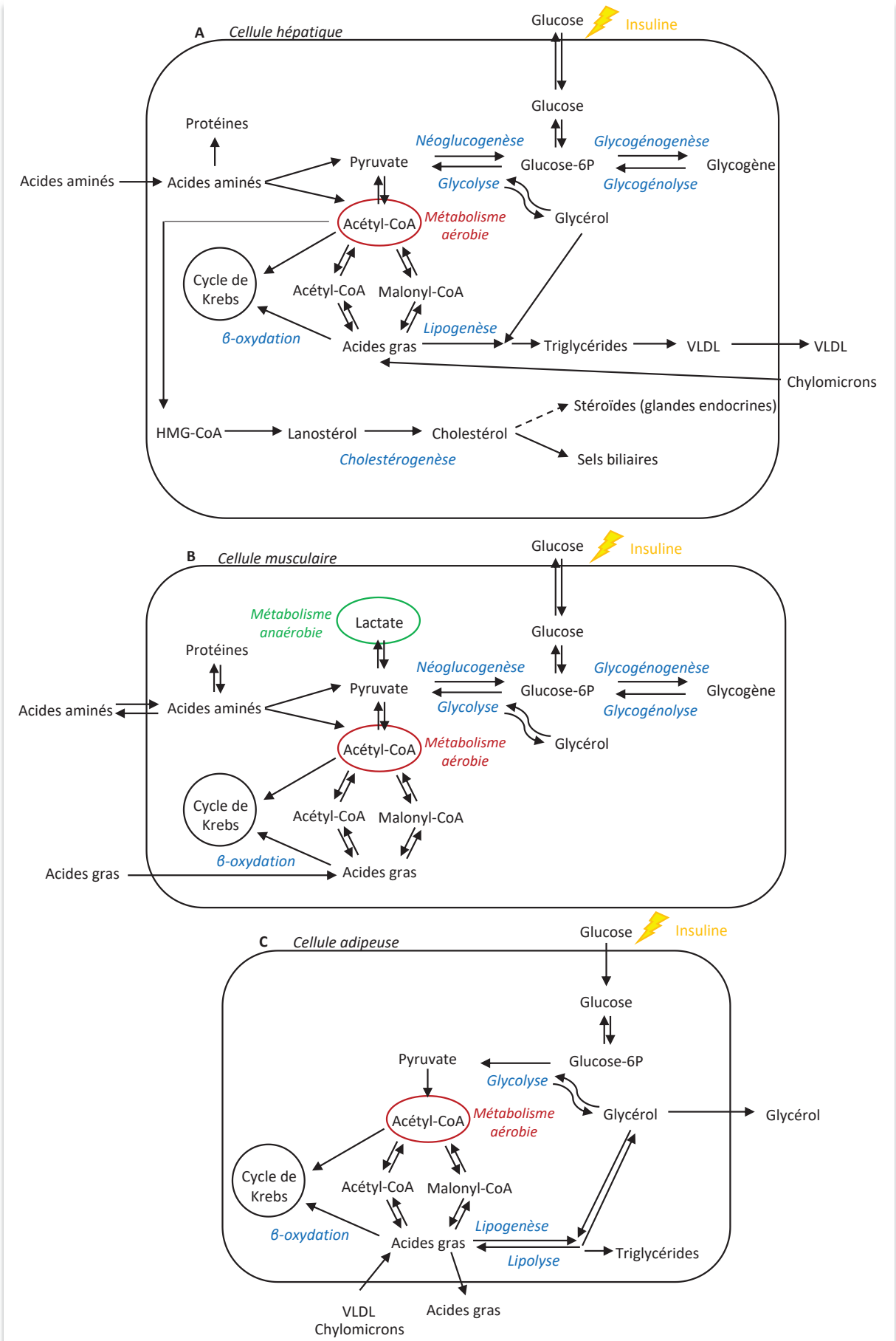
<sup>7</sup> La notion de *trade-off* désigne les compromis stratégiques qu'une espèce peut faire dans l'allocation de ses ressources pour différents besoins (reproduction ou développement par exemple).

musculature comme le montre les quantités importantes de lactate et d'ATP (Bennett, 1974). En fonction de l'espèce et ainsi de son lien à la prédation, certains amphibiens vont plutôt dépendre de la production de lactate pour l'activité musculaire. Par exemple, les espèces *Rana pipiens* et *Batrachoseps attenuatus*, qui possèdent des mouvements plutôt rapides, utilisent préférentiellement le métabolisme anaérobie. Ce dernier génère de grands niveaux de lactate ce qui permet à l'individu d'échapper rapidement à une menace de prédation mais ne lui permet pas de maintenir un effort sur du long terme. Les espèces peu prédatées comme certains crapauds du genre *Bufo* vont quant à elles produire moins de lactate et utiliser préférentiellement le métabolisme aérobie (Gatten, 1987). Chez les amphibiens, le lactate musculaire sert de substrat non glucidique pour la formation de glucose (néoglucogénèse) (Figure 1.17B). La régulation de la néoglucogénèse pourrait être influencée par le pH, la température du corps, la saisonnalité ainsi que certaines hormones comme l'insuline (Gleeson, 1991). L'insuline est une hormone sécrétée par les cellules  $\beta$  situées au centre des îlots de Langerhans pancréatiques (Francini et al., 1996). Chez les amphibiens, le pancréas est composé de différents lobes (trois ou cinq en fonction des espèces) qui montrent des morphologies et des contenus en insuline distincts (Von Lawzewitsch, 1963; Penhos and Ramey, 1973; Tomita and Pollock, 1981). De façon générale, l'insuline va influencer la régulation du métabolisme lipidique et glucidique de différents organes. En effet, elle permet l'assimilation du glucose dans les cellules par le biais des récepteurs insuliques et va ainsi favoriser le stockage du glucose dans le muscle (glycogénogénèse) (Figure 1.17B). Comme le glucose est un précurseur de synthèse des lipides (lipogénèse), son assimilation -activée par l'insuline- va également favoriser la lipogénèse dans le tissu adipeux (Vestri et al., 2007) (Figure 1.17C). Concernant le tissu hépatique, l'insuline va également contribuer à l'assimilation de glucose et ainsi diminuer la synthèse de glucose hépatique à partir de composés non glucidiques (néoglucogénèse) et du glycogène (glycogénolyse) (Figure 1.17A). Certaines espèces d'amphibiens sont également capables de rester ou de passer l'hiver sous l'eau (Bradford, 1983) témoignant de leur capacité à être tolérant à l'hypoxie ou à l'anoxie. Comme dans le cas d'une activité intense, les amphibiens subissant une anoxie ont une augmentation de leur métabolisme anaérobie et ainsi de la production de lactate (Rose and Drotman, 1967; Armentrout and Rose, 1971; Rose et al., 1971).

La régulation du métabolisme lipidique a également été décrite chez les amphibiens. L'utilisation des lipides et leur stockage dépendent du stade de vie des amphibiens (métamorphose, hibernation) (Sheridan, 1994). En effet, le cycle des lipides présente de grandes fluctuations en fonction de la situation physiologique dans laquelle se situe l'individu : période de dormance/hibernation (Bradford, 1983), période de production de vitellus et de gamètes (Rose and Lewis, 1968), période de reproduction (Rose, 1967) ou période de métamorphose (Dodd and Dodd, 1976). Pendant l'hibernation, lorsque les conditions météorologiques ou de reproduction sont défavorables, une diminution du ratio métabolique impliquant une diminution d'utilisation des réserves énergétiques et donc une diminution de l'utilisation de l'oxygène est constatée (Bennett and Dawson, 1976; Van Beurden, 1980; Bradford, 1983). Pendant l'hiver, les graisses (lipides) sont les réserves principalement utilisées par les amphibiens (*Figure 1.17A-B-C*). Les lipides tels que les triglycérides, les stérols ou les acides gras libres peuvent être stockés au niveau du foie (Ackerman, 1949; Rose, 1967) et des adipocytes qui sont des tissus abritant la lipogenèse (Anciaux, 1952) (*Figure 1.17A-C*). La lipogenèse est la formation de lipides tels que les acides gras à partir d'acétyl-CoA ainsi que des triglycérides lors de la fusion du glycérol avec les acides gras (*Figure 1.17A-C*). Le foie synthétise également le cholestérol (cholestérogenèse) qui est un précurseur des hormones stéroïdiennes ainsi que les sels biliaires (*Figure 1.17A*). Une partie de ces graisses est dégradée et ainsi utilisée (lipolyse dont  $\beta$ -oxydation) pour maintenir un métabolisme au repos tandis que le reste est disponible pour la production d'œufs (*Figure 1.17C*). Pendant les périodes dites favorables, l'énergie métabolisable acquise est répartie de façon sélective entre la maintenance du métabolisme, la croissance, la production de gamètes (vitellogenèse) et le stockage sous forme de sucres, lipides (triglycérides principalement) et protéines (Fitzpatrick, 1976). Chez les urodèles, les lipides sont stockés principalement dans la carcasse ainsi que dans le tissu adipeux et la queue (Fitzpatrick, 1973; Maiorana, 1975) alors que chez les anoures, ils sont stockés dans des corps gras situés à l'extrémité des gonades (Noble, 1931) ainsi que dans la région pelvienne, la carcasse, les muscles et le foie (Ackerman, 1949; Bush, 1963; Athanasiu and Dragoiu, 1910; Seymour, 1973). Les corps gras des amphibiens sont constitués principalement de lipides mais également de vitamines, de micronutriments et d'androgènes gonadiques (Rose, 1967). Par exemple, le corps gras d'individus *Ambystoma tigrinum* (urodèle) est constitué de 96,6 à 99,7% de lipides comme les triglycérides (principalement), les acides gras libres, les

stéroïdes et les phospholipides (Rose and Lewis, 1968). Une variation saisonnière de la taille des corps gras est observée en fonction de la période dans laquelle se trouve l'individu. La taille des corps gras est maximale avant la période d'hibernation tandis qu'après la saison de reproduction, la taille des corps gras des femelles diminue fortement après la ponte des œufs. Il existe une relation négative entre la taille des corps gras abdominaux et les gonades étant donné que les corps gras sont nutritifs et essentiels pour le développement des gonades (Adams and Rae, 1929; Fitzpatrick, 1976). En effet, des perturbations du développement des testicules et des ovaires ont été observées après le retrait des corps gras chez *Notophthalmus viridescens* (urodèles) (Adams and Rae, 1929). De plus, l'absence de corps gras chez des femelles *Amphiuma means* (urodèles) diminue la vitellogénèse (production de vitellus) et ainsi la production de réserves ovocytaires. Les lipides stockés dans les corps gras sont également essentiels pour la formation des follicules (Rose, 1967). Par exemple, une grande quantité d'acides gras (cholestérol ou phospholipides) a été dosée dans des ovules de *Rana pipiens* (Boyd, 1938). Ainsi, pendant l'hibernation, la poursuite de la vitellogénèse implique un épuisement drastique des lipides du corps gras ou une diminution de sa taille (Fitzpatrick, 1976). Après cette période, une grande partie des lipides sont stockés dans les ovocytes correspondant, par exemple, à la moitié des lipides totaux d'individus *Bufo fowleri* (Bush, 1963). Après la période de reproduction, une fois les ovocytes pondus, les lipides totaux ont diminué d'un facteur trois et démarrent ainsi une nouvelle période de reconstitution des réserves lipidiques avant la venue de la nouvelle période d'hibernation.

En résumé, l'impact des perturbateurs endocriniens sur le métabolisme des amphibiens aurait des conséquences sur la survie des individus lors de leur hibernation (lien entre stockage énergétique et viabilité des individus), sur leur développement/croissance (lien entre synthèse de cholestérol et hormones thyroïdiennes ; lien entre production de lipides et développement des gonades) ainsi que sur le succès reproducteur (lien entre métabolisme énergétique et vitellogénèse).



**Figure 1.17 : Principales voies des métabolismes lipidique et glucidique des tissus hépatique (A), musculaire (B) et adipeux (C).** Le glucose est assimilé par les cellules à travers deux voies : (1) à partir de l'alimentation *via* le milieu extracellulaire et (2) par sa synthèse hépatique à partir de composés non glucidiques (néoglucogénèse, tissus hépatique et musculaire). Une fois assimilé par les cellules, le glucose est transformé en glucose-6-phosphate (glucose-6P). La voie glycogénogénèse, présente dans les tissus hépatique et musculaire, permet la transformation du glucose-6P sous une forme de stockage, le glycogène. La dégradation du glycogène en glucose-6P est la voie de la glycogénolyse se déroulant également dans les tissus hépatique et musculaire. Le glucose-6P peut être dégradé en pyruvate (glycolyse), au niveau des tissus hépatique, musculaire et adipeux, dans le but de produire de l'énergie. Des acides aminés sont également assimilés par les cellules pour la synthèse de protéines et de pyruvate qui sert de substrat pour la néoglucogénèse. Le pyruvate en absence d'oxygène est transformé en lactate (métabolisme anaérobie, tissu musculaire) tandis qu'en présence d'oxygène il est transformé en acétyl-CoA (métabolisme aérobie, tissus hépatique, musculaire et adipeux). L'acétyl-CoA rentre dans la mitochondrie afin d'alimenter le cycle de Krebs pour la production d'énergie sous forme d'ATP. Outre les composés protéiques et glucidiques, la dégradation des triglycérides en acides gras (lipolyse, tissu adipeux) puis l'entrée de ces derniers dans le cycle de Krebs ( $\beta$ -oxydation, tissus hépatique, musculaire et adipeux) permettent également la production d'énergie. Les acides gras sont synthétisés à partir de l'acétyl-CoA et du malonyl-CoA (lipogénèse) dans les tissus hépatique et adipeux. Les acides gras et le glycérol issu de la glycolyse sont des précurseurs à la synthèse de triglycérides. Au niveau hépatique, l'hydroxyméthylglutaryl-coA réductase (HMG-CoA) provient de la condensation des molécules d'Acétyl-CoA et est un précurseur de la synthèse de lanostérol et de cholestérol (cholestérogénèse). Ce dernier a un rôle dans la synthèse de sels biliaires (décomposition des aliments) et compose certaines hormones sexuelles telles que la testostérone. L'insuline est produite par les ilots de Langerhans pancréatiques. Elle active l'assimilation du glucose dans les cellules et ainsi favorise la glycogénogénèse dans le tissu musculaire et la lipogénèse dans la cellule adipeuse tandis qu'elle va inactiver la néoglucogénèse et la glycogénolyse du tissu hépatique. VLDL : Very Low Density Lipoprotein ou lipoprotéine de très basse densité synthétisée à partir de triglycérides, cholestérol et apolipoprotéines permettant le transport des lipides synthétisés par le foie ; Chylomicrons : lipoprotéines responsables du transport des lipides issus de l'alimentation ; HMG-CoA : Hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase.



### 2.3.1.3.2 Les effets des perturbateurs endocriniens

Beaucoup d'études se sont focalisées sur les impacts des perturbateurs endocriniens sur les axes hypothalamo-hypophysio-thyroïdien et gonadotrope (Figures 1.9 et 1.14) mais les études s'intéressant au lien entre les perturbateurs endocriniens et les désordres métaboliques commencent seulement à apparaître. Chez les vertébrés, un lien entre des perturbateurs endocriniens tels que l'atrazine, le benzo[a]pyrène, les tributylétains ou le bisphénol A et des syndromes métaboliques a pourtant été démontré (Heindel et al., 2017; Petrakis et al., 2017). De façon plus précise, certains perturbateurs endocriniens auraient des effets obésogène et diabéto-gène (Chevalier and Fénichel, 2015; Gore et al., 2015; Legler et al., 2015). Chez les amphibiens, l'exposition d'individus *Bufo gargarizans* au mercure influence la transcription de gènes liés au métabolisme lipidique (Shi et al., 2018). Une exposition de femelles *Xenopus tropicalis* à 10 µg/L de benzo[a]pyrène pendant 24 heures perturbe également la transcription de gènes du métabolisme impliqués dans les voies de biosynthèse du cholestérol, du signalement de l'insuline ou de la néoglucogenèse/glycolyse témoignant du développement d'un phénotype d'insulino-résistance<sup>8</sup> (Regnault et al., 2014) (Figure 1.17). Chez ces femelles, des effets semblables à une stéatose hépatique non-alcoolique (NAFLD pour *Non Alcoholic Fatty Liver Disease*) ont également été observés (Figure 1.18). Des mâles *Xenopus tropicalis* exposés à 10 µg/L de benzo[a]pyrène et de triclosan durant 24 heures ont également développé ce syndrome d'insulino-résistance couplé à la stéatose hépatique non-alcoolique (Regnault et al., 2016) (Figure 1.18). La NAFLD est une pathologie hépatique provoquée par une accumulation de triglycérides. La pathologie peut évoluer en stéato-hépatite non alcoolique (NASH pour *Non Alcoholic SteatoHepatitis*) lors du développement d'une inflammation et de mort cellulaire (Figure 1.18). La NASH peut ensuite évoluer en fibrose puis en cirrhose lors d'une augmentation et d'une invasion de tissu conjonctif fibreux, évoluant en carcinome hépatique (Figure 1.18). L'ensemble des effets du benzo[a]pyrène et du triclosan décrits plus hauts sur les individus *Xenopus tropicalis* adultes résultent d'une exposition aigue, c'est-à-dire à forte concentration et sur des temps d'exposition courts. Cependant, le métabolisme énergétique étant étroitement coordonné avec la croissance, le développement et la reproduction des animaux (Cliff and Dalton, 2017) (Figure 1.17), les potentiels impacts des perturbateurs endocriniens (présents dans l'environnement) sur le métabolisme énergétique des amphibiens se doivent d'être mieux compris.

---

<sup>8</sup> L'insulino-résistance est une pathologie définie par une non reconnaissance de l'insuline plasmatique par ses récepteurs présents sur les tissus périphériques (tissus hépatique, musculaire et adipeux) qui se traduit par une intolérance au glucose (Okamoto et al., 2011).

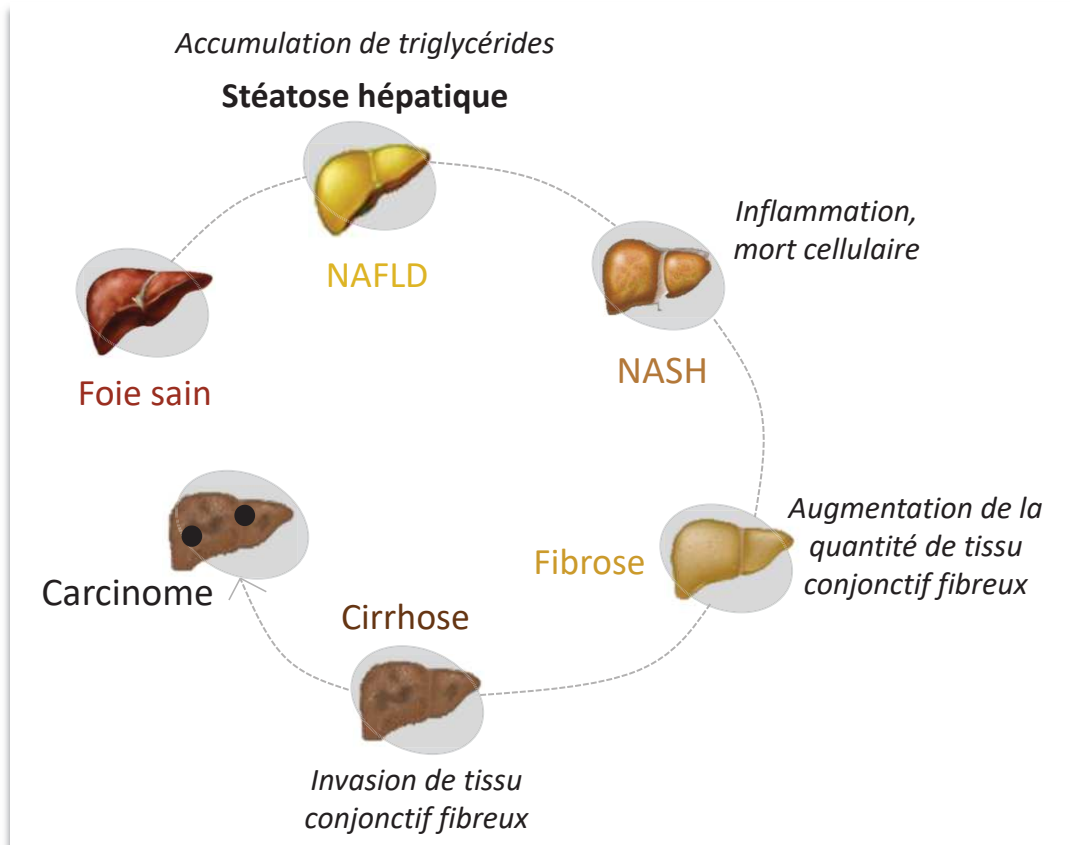


Figure 1.18 : Evolution spectrale de la pathologie de la stéatose hépatique non-alcoolique chez les mammifères (NAFLD).

### 2.3.2 Les effets multi- et trans-générationnels chez d'autres espèces aquatiques

Comme décrit précédemment, l'exposition à un perturbateur endocrinien au cours de la vie des organismes peut provoquer des effets directs mais également des effets sur leur descendance. On constate alors un décalage dans le temps entre le moment de l'exposition et l'observation des effets (O'Connor et al., 2014). Lorsque les effets se manifestent chez des descendants indirectement exposés (e.g. lors de la gamétogenèse parentale), on parle d'effets multigénérationnels. Les effets transgénérationnels sont quant à eux observés chez des descendants n'ayant jamais été exposés (Skinner et al., 2010; Jensen, 2013). Étant donné que l'état physiologique des individus est lié à leur exposition à des perturbations environnementales ainsi qu'à celle de leurs ascendants (Stoks and Córdoba-Aguilar, 2012; O'Connor et al., 2014), leur vulnérabilité face à ces changements environnementaux pourrait

augmenter. Les effets différés pourraient également perturber le rétablissement d'une population (résilience) ayant subi une perturbation sur le long terme, et ce bien après l'exposition (Bonduriansky and Day, 2009). Pour évaluer l'impact différé de certaines pressions chimiques, il serait nécessaire d'améliorer la compréhension des réponses des populations dans les écosystèmes en réalisant des études générationnelles (Ares, 2003), mais aucune étude multi- ou trans-générationnelle n'a été menée sur les amphibiens. Ainsi, quelques études démontrant les effets transmis de perturbateurs endocriniens potentiels sur d'autres espèces aquatiques (poissons, crustacés, mollusques) seront mentionnées dans cette partie (Tableau 1.2).

Les effets transmis des perturbateurs endocriniens sur les descendants touchent le comportement (Knecht et al., 2017; Alfonso et al., 2019), la reproduction (Hill and Janz, 2003; Nice et al., 2003; McKenney, 2005; Holdway et al., 2008; Reátegui-Zirena et al., 2017; Castro et al., 2018), le développement (Matta et al., 2001; Vandegheuchte et al., 2010; Faßbender and Braunbeck, 2013; Corrales et al., 2014a; Lombó et al., 2015; Seemann et al., 2015; Knecht et al., 2017; Po and Chiu, 2018), le métabolisme (Holdway et al., 2008; Lombó et al., 2015; Seemann et al., 2015) ainsi que la survie des individus (Matta et al., 2001; Nice et al., 2003; Faßbender and Braunbeck, 2013; Plautz and Salice, 2013; Corrales et al., 2014a). Concernant le comportement, des individus F1 *Danio rerio* issus de parents (F0) exposés à un mélange de 22 PCB et de 7 polybromodiphényl éther (PBDE) ont montré une augmentation de leur activité locomotrice tandis que les individus des générations F2, F3 et F4 ont montré une baisse de cette activité (Alfonso et al., 2019). Une hyperactivité de locomotion a également été observée chez des individus F2 *Danio rerio* issus de parents exposés (F0) au benzo[a]pyrène (Knecht et al., 2017). Les effets transmis peuvent également impacter le système reproducteur en féminisant le sexe-ratio d'individus F2 *Americamysis bahia* issus de grands-parents exposés au fénoxycarbe (insecticide) (McKenney, 2005) ou en augmentant l'âge à la première reproduction d'individus F1 *Daphnia magna* issus de parents exposés au sulfate de cuivre et au paracétamol (Castro et al., 2018). D'autre part, il a été constaté une diminution de l'indice gonado-somatique (rapport de la masse des testicules sur la masse du corps de l'individu) chez des mâles F1 *Melanotaenia fluviatilis* issus de parents exposés à l'endosulfan (insecticide) (Holdway et al., 2008). De plus, une diminution du succès d'éclosion des œufs de génération F1 issue de l'exposition des parents F0 à des perturbateurs endocriniens a été observée chez *Lymnea stagnalis* (exposition au cadmium) et *Danio rerio* (exposition au 17 $\alpha$ -éthinyloestradiol et nonylphénol) (Hill and Janz, 2003;

Reátegui-Zirena et al., 2017). Cette même diminution d'éclosion a été notée pour les œufs de la génération F2 *Melanotaenia fluviatilis* issue d'une génération F0 exposée à l'endosulfan (Holdway et al., 2008). Plusieurs études ont montré des effets multi- et trans-générationnels sur le développement des individus. Par exemple, une diminution de la taille a été observée chez des individus F1 *Daphnia magna* issus d'exposition parentale à 7,4 mg/L de 5-azacytidine (médicament anti-cancéreux) (Vandeghechuchte et al., 2010). Des individus F1 *Fundulus heteroclitus* issus d'exposition parentale au PCB ainsi que des individus F1 *Danio rerio* issus de parents exposés au méthyl méthanesulfonate ont montré une augmentation de leur masse (Matta et al., 2001; Faßbender and Braunbeck, 2013). De plus, une perturbation du développement embryonnaire a été observée chez des descendants F2 *Crepidula onys* issus d'exposition des grands-parents au 2,2',4,4'-tétraobromodiphényl éther (BDE-47) (Po and Chiu, 2018). Toujours lié au développement, des malformations du cerveau ont été observées chez des individus F2 et F3 *Danio rerio* ainsi que des déformations du squelette chez des individus F1, F2 et F3 *Oryzias latipes* issus de la génération F0 exposée à des concentrations non environnementales de benzo[a]pyrène (entre 0,25 et 25 µg/g de poisson et 1 µg/L) (Corrales et al., 2014a; Seemann et al., 2015). Enfin, des effets sur le métabolisme ont été considérés tels qu'une sous-transcription de gènes impliqués dans les voies de signalisation de l'insuline chez des individus F1 et F2 *Danio rerio* issus de l'exposition de la génération F0 au bisphénol A (Lombó et al., 2015) ou une expression différentielle de gènes impliqués dans le métabolisme osseux d'individus F1, F2 et F3 *Oryzias latipes* issus de l'exposition de la génération F0 à 1 µg/L de benzo[a]pyrène (Seemann et al., 2015).

Le faible nombre d'études sur les effets générationnels s'explique par le coût important de celles-ci que ce soit au niveau du matériel nécessaire ou bien à celui de la maintenance humaine. Ainsi, les études se sont principalement orientées sur des espèces au cycle de vie relativement court (daphnies, mollusques ou le poisson zèbre) et sur les générations F0 et F1. Malgré l'importance de comprendre les effets transmis, la réglementation actuelle, comme énoncée précédemment (*Partie 2.2*), ne se base que sur les effets directs d'expositions aiguës ou chroniques. Lorsque des tests de toxicité chronique sont réalisés sur plusieurs générations, il est malgré tout impossible de différencier les effets multi- ou trans-générationnels des effets directs car les effets différés sont masqués par une exposition continue (OCDE, 2015). Ainsi, le décalage temporel entre l'exposition et les effets remet une nouvelle fois en question l'évaluation actuelle des risques écologiques (Coutellec and Barata, 2013).

Espèce	Molécule(s) chimique(s)	Concentration d'exposition de la génération F0	Stade et durée d'exposition de la génération F0	Effets multi- ou trans-générationnels (Génération)	(Référence bibliographique)
<i>Fundulus heteroclitus</i> (piscicoles)	polychlorobiphényl (PCB) (Arochlor 1268)	0,4; 2; 4 et 15 µg/g	adulte, 6 semaines	Augmentation de la masse (F1), Diminution survie larvaire (F2)	(Matta et al., 2001)
<i>Danio rerio</i> (piscicoles)	17α-éthinyloestradiol	10 ng/L	juvénile, jour 2 au jour 60 post-éclosion	Diminution viabilité des œufs et succès d'éclosion (F1)	(Hill and Janz, 2003)
<i>Danio rerio</i> (piscicoles)	nonylphénol	100 µg/L	juvénile, jour 2 au jour 60 post-éclosion	Diminution viabilité et éclosion des œufs (F1)	(Hill and Janz, 2003)
<i>Melanotaenia fluviatilis</i> (piscicoles)	endosulfan (insecticide)	1; 5; 10; 22; 33 et 50 µg/L	adulte, 4 heures	Diminution indice gonado-somatique (mâles) (F1), indice hépato-somatique (femelle) (F1) et succès d'éclosion (F2)	(Holdway et al., 2008)
<i>Danio rerio</i> (piscicoles)	méthyl methanesulfonate	2-8 mg/L	adulte, de la fécondation jusqu'à 1 an	Augmentation masse ♀ et ♂ et diminution survie (F1)	(Faßbender and Braunbeck, 2013)
<i>Danio rerio</i> (piscicoles)	benzo[a]pyrène	0,25-25 µg/g de poisson	adulte, 23 jours	Impact sur la taille (F1 et F2), malformation du cerveau (F2 et F3), mortalité (F1)	(Corrales et al., 2014a)
<i>Danio rerio</i> (piscicoles)	bisphénol A	100 et 2000 µg/L	adulte, 14 premiers jours de la spermatogenèse	Malformations cardiaques, diminution des ARNm <i>insra</i> et <i>insrb</i> (voie de signalisation de l'insuline) (F1 et F2)	(Lombó et al., 2015)
<i>Oryzias latipes</i> (piscicoles)	benzo[a]pyrène	1 µg/L	adulte, 21 jours	Déformation du squelette et différence d'expression de gènes impliqués dans le métabolisme des os (F1 à F3)	(Seemann et al., 2015)
<i>Danio rerio</i> (piscicoles)	benzo[a]pyrène	5 et 10 µmol/L	stade embryon et larvaire	Hyperactivité de locomotion (F2), diminution du fonctionnement mitochondrial (F1 et F2) et augmentation de l'indice de masse corporelle (F1 et F2)	(Knecht et al., 2017)

*Insra* : Insulin receptor  $\alpha$ ; *insrb* : insulin receptor  $\beta$

**Tableau 1.2 : Effets multi- et trans-générationnels de perturbateurs endocriniens potentiels en écotoxicologie.**

Espèce	Molécules chimiques	Concentration d'exposition de la génération F0	Stade et durée d'exposition de la génération F0	Effets multi- ou trans-générationnels (Génération)	(Référence bibliographique)
<i>Danio rerio</i> (piscicoles)	Mélange de 22 polychlorobiphényl (PCB) et de 7 polybromodiphényl éther (PBDE)	-	stade larvaire au stade adulte	Augmentation activité locomotrice (F1), diminution activité locomotrice (F2, F3 et F4)	(Alfonso et al., 2019)
<i>Americamysis bahia</i> (crustacés)	Fénoxycarbe (insecticide)	6 et 43 µg/L	adulte, sur toute la durée de vie	Diminution du nombre de descendants, féminisation du sexe-ratio (F2)	(McKenney, 2005)
<i>Daphnia magna</i> (crustacés)	5-azacytidine (médicament anti-cancéreux)	7,4 mg/L	à partir du stade nouveau-né	Diminution du nombre de juvéniles viables et de la taille (F1)	(Vandegheuchte et al., 2010)
<i>Daphnia magna</i> (crustacés)	sulfate de cuivre	0,037; 0,051 et 0,072 mg/L	juvénile, 21 jours	Augmentation de l'âge à la première reproduction (F1)	(Castro et al., 2018)
<i>Daphnia magna</i> (crustacés)	paracétamol	4 mg/L	juvénile, 21 jours	Augmentation de l'âge à la première reproduction (F1)	(Castro et al., 2018)
<i>Crassostrea gigas</i> (mollusques)	nonylphénol	1 et 100 µg/L	larve, 48 heures	Diminution survie (F1)	(Nice et al., 2003)
<i>Physa pomilia</i> (mollusques)	cadmium	2 et 20 µg/L	adulte, 7 jours	Diminution survie (F1)	(Plautz and Salice, 2013)
<i>Lymnaea stagnalis</i> (mollusques)	cadmium	200 et 400 µg/L	adulte, 6 semaines	Diminution du succès d'éclosion (F1)	(Reátegui-Zirena et al., 2017)
<i>Crepidula onys</i> (mollusques)	2,2',4,4'-tétraobromodiphényl éther (BDE-47)	10 µg/L	stade larvaire au stade adulte	Perturbation du développement embryonnaire (F2)	(Po and Chiu, 2018)

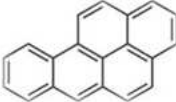
**Tableau 1.2 (suite) : Effets multi- et trans-générationnels de perturbateurs endocriniens potentiels en écotoxicologie.**

### 3. Modèles chimiques et biologique

#### 3.1 Le benzo[a]pyrène

##### 3.1.1 Caractéristiques physico-chimiques

Le benzo[a]pyrène (C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>) est une molécule organique constituée de 20 atomes de carbone et de 12 atomes d'hydrogène composant 5 cycles benzéniques (Tableau 1.3). La stabilité chimique du benzo[a]pyrène est responsable de sa persistance dans l'environnement (Temps de demi-vie = entre 2 et 9490 jours) (INERIS, 2006) (Tableau 1.3). Sa faible solubilité dans l'eau (3.10<sup>-3</sup> mg/L), sa forte hydrophobicité (Log K<sub>ow</sub>= 6,07) ainsi que son coefficient d'adsorption carbone organique/eau élevé (K<sub>oc</sub>= 5.10<sup>6</sup> L/kg) expliquent son importante adsorption sur les sédiments et matières organiques (INERIS, 2006) (Tableau 1.3). Le benzo[a]pyrène a été décrit comme cancérigène et mutagène pour l'homme (Menzie et al., 1992; Wang et al., 2002) ainsi que perturbateur endocrinien par plusieurs pays comme les États-Unis ou tous les membres de l'Union Européenne (Petersen et al., 2007a; USEPA, 2010).

Nom IUCPA	Benzo[a]pyrène
CAS	50-32-8
Formule chimique	C <sub>20</sub> H <sub>12</sub>
Formule	
Masse molaire (g/mol)	252,31
Log K <sub>ow</sub> <sup>1</sup>	6,07 (entre 5,97 et 6,5)
K <sub>oc</sub> (L/kg) <sup>2</sup>	5.10 <sup>6</sup>
Temps de demi-vie (jours)	2 à 26 (eau, milieu aérobie) 2 à 9490 (sol, milieu aérobie)
Solubilité dans l'eau à 25°C (mg/L)	3.10 <sup>-3</sup>

**Tableau 1.3: Caractéristiques physico-chimiques du benzo[a]pyrène.** D'après INERIS (2006). <sup>1</sup>Log K<sub>ow</sub> = Log du coefficient de partition octanol/eau ; <sup>2</sup>K<sub>oc</sub> = Coefficient d'adsorption carbone organique/eau.

### 3.1.2 Origine et concentrations environnementales

Le benzo[a]pyrène appartient à la famille des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et est un marqueur des HAP totaux en milieux industriels et environnementaux (Lin et al., 2002). Les HAP, concentrés principalement près des centres urbains, proviennent de la combustion incomplète et de la pyrolyse de la matière organique (Hyötyläinen and Oikari, 2004) mais sont également présents en grande quantité dans les roches sédimentaires et le pétrole (Henner et al., 1999). Ils sont émis par le transport, les sols remis en suspension, la production d'électricité et de chaleur, la combustion des ordures ménagères, les procédés industriels, le tabagisme et la contamination des huiles de schistes (National Academy of Science Reports, 1972; Omar et al., 2002; Sakai et al., 2002; Yang et al., 2002a; Dyke et al., 2003). Les HAP tels que le benzo[a]pyrène sont donc produits non intentionnellement par les activités humaines mais également par des sources naturelles comme les feux de forêts ou les éruptions volcaniques. Les HAP se retrouvent dans l'atmosphère, dans les sols, les voies navigables et les océans ainsi que dans les réseaux trophiques (Andelman and Suess, 1970; Shabad et al., 1971; National Academy of Science Reports, 1972). Ils se retrouvent principalement dans l'atmosphère où ils peuvent être transportés sur de longues distances, contaminant ainsi d'autres écosystèmes par des dépôts secs ou humides sur les sols et leur couvert végétal ou les eaux de surface (Srogi, 2007) (*Figure 1.4*). Les concentrations environnementales dosées du benzo[a]pyrène sont détaillées dans le *tableau 1.4*.



Type d'échantillon	Lieu géographique	Concentration maximale (ng/L)	(Référence bibliographique)
Neige/glace	Dübendorf (Suisse)	3,7	(Leuenberger et al., 1988)
Eau de pluie	Macédoine (Grèce)	6	(Manoli et al., 2000)
	Alsace (France)	205,9	(Delhomme et al., 2008)
Eau de surface	Delta du Nil (Égypte)	460	(Badawy et al., 1995)
	Elbe (Allemagne)	16	(Götz et al., 1998)
	Macédoine (Grèce)	1,7	(Manoli et al., 2000)
	Baie de Daya (Chine)	4799	(Zhou and Maskaoui, 2003)
	Rivière des Perles (Chine)	0,02	(Luo et al., 2004)
	Hangzhou (Chine)	3575	(Zhu et al., 2004)
	Lac Nansi (Chine)	0,09	(Zhang et al., 2007)
	Seine (France)	270	(Gasperi et al., 2009)
	Tibre (Italie)	25,4	(Patrolecco et al., 2010)
	Chine	1871,7	(Wu et al., 2011)
Rivière Mithi (Inde)	12020	(Singare, 2016)	

**Tableau 1.4 : Concentration maximale du benzo[a]pyrène dosée dans l'environnement.**

### 3.1.3 Écotoxicité sur les amphibiens

Les voies d'exposition des anoures au benzo[a]pyrène sont multiples (inhalation, ingestion, contact dermique) à cause du caractère ubiquiste de cet HAP (Collins et al., 1991; Kanaly and Harayama, 2000).

Chez les amphibiens, la génotoxicité du benzo[a]pyrène a été principalement étudiée et est issue de sa biotransformation par le foie en métabolites électrophiles capables de se lier aux sites nucléophiles de l'acide désoxyribonucléique (ADN) par liaison covalente (Tableau 1.5). Ces liaisons à l'ADN sont communément nommées « adduits à l'ADN » et ont été observées chez des têtards *Xenopus laevis* et des larves *Pleurodeles waltl* pour des expositions au benzo[a]pyrène comprises entre 4 et 200 µg/L (Sadinski et al., 1995; Morse et al., 1996; Marty et al., 1998). De nombreuses études ont montré une augmentation des micronoyaux après exposition au benzo[a]pyrène démontrant une forte intensité de dommages chromosomiques (Fernandez and l'Haridon, 1994; Djomo et al., 1995; Sadinski et al., 1995; Mouchet et al., 2005; Marquis et al., 2009; Fanali et al., 2018). Des enzymes impliquées dans la métabolisation du benzo[a]pyrène telles que les cytochromes P450 apparaissent augmentées chez des femelles adultes *Xenopus laevis*. Chez *Pelophylax kl. Esculentus* ou

*Pleurodeles waltl*, ce sont les activités enzymatiques P450-dépendantes éthoxycoumarine-O-dééthylase (ECOD) ou éthoxyrésorufine-O-dééthylase (EROD) ainsi que les activités glutathion-S-transférase (GST) qui sont induites (Marty et al., 1998; Colombo et al., 2003; Reynaud et al., 2012) (*Tableau 1.5*). Bien que le benzo[a]pyrène ait été classifié comme perturbateur endocrinien (Petersen et al., 2007a; USEPA, 2010), ses effets sur les fonctions endocrines des amphibiens ont été peu étudiés. Quelques travaux ont montré une diminution de la croissance ainsi qu'une augmentation de la durée larvaire d'individus *Xenopus laevis* (Sadinski et al., 1995; Saka, 2004) (*Tableau 1.5*). Très récemment, Regnault et al. (2014, 2016) ont mis en évidence une perturbation métabolique chez des femelles et des mâles *Xenopus tropicalis* lors d'une exposition court-terme au benzo[a]pyrène (10 µg/L) (*Tableau 1.5*). Les voies de signalisation hépatique de l'insuline, de la glycolyse, de la néoglucogenèse et de la biosynthèse de cholestérol semblent perturbées (*Figure 1.17*). Ces désordres métaboliques ont été accompagnés d'une détérioration du tissu hépatique démontrée par une augmentation de l'activité de l'enzyme alanine transférase (ALAT), d'une diminution des jonctions serrées ainsi que du développement d'une stéatose hépatique (Regnault et al., 2014, 2016) (*Figure 1.18*).

Espèce	Ordre	Stade	Temps d'exposition	Concentration d'exposition	Impacts	(Référence bibliographique)
<i>Xenopus laevis</i>	Anura	jeune adulte	8 et 14 jours	10 et 125 µg/g	Dompage à l'ADN	(Höhn-Bentz et al., 1983)
<i>Xenopus laevis</i>	Anura	embryon	96 h	2,5 et 7,5 µg/mL	Malformations intestin et bouche	(Fort et al., 1989)
<i>Pleurodeles watl</i>	Urodela	embryon	5 jours	50 µg/L	Mortalité	(Fernandez and L'Haridon, 1992)
<i>Pleurodeles waltl</i>	Urodela	larve	8 jours	25, 50 et 500 µg/L	Augmentation micronoyaux érythrocytaires	(Fernandez and l'Haridon, 1994)
<i>Pleurodeles watl</i>	Urodela	larve	12 jours	4, 40 et 200 µg/L	Augmentation micronoyaux érythrocytaires	(Djomo et al., 1995)
<i>Xenopus laevis</i>	Anura	têtard	16 jours	7,8 ; 15,6 ; 31,3 ; 62,5 et 125 µg/L	Augmentation durée larvaire et micronoyaux érythrocytaires	(Sadinski et al., 1995)
<i>Xenopus laevis</i>	Anura	têtard	16 jours	62,5 µg/L	Augmentation adduits à l'ADN	(Sadinski et al., 1995)
<i>Xenopus laevis</i>	Anura	têtard	1 jour	50 et 100 µg/L	Augmentation adduits à l'ADN	(Morse et al., 1996)
<i>Pleurodeles waltl</i>	Urodela	larve	12 jours	4, 40 et 200 µg/L	Augmentation adduits à l'ADN	(Marty et al., 1998)
<i>Pleurodeles waltl</i>	Urodela	larve	12 jours	40 et 200 µg/L	Augmentation activité EROD	(Marty et al., 1998)
<i>Xenopus laevis</i>	Anura	femelle adulte	72, 120 et 168 h	100 mg/kg	Augmentation P450 hépatique	(Colombo et al., 2003)
<i>Xenopus laevis</i>	Anura	embryon	4 jours	Entre 333 et 3 330 µg/L	Diminution croissance	(Saka, 2004)
<i>Xenopus laevis</i>	Anura	têtard	12 jours	125, 1 000 et 10 000 µg/L	Mortalité et augmentation micronoyaux érythrocytaires	(Mouchet et al., 2005)
<i>Rana temporaria</i>	Anura	têtard	6 jours	50, 250 et 500 µg/L	Augmentation micronoyaux érythrocytaires	(Marquis et al., 2009)
<i>Pelophylax kl. esculentus</i>	Anura	femelle adulte	8 jours	10 µg/L	Augmentation activités ECOD et GST	(Reynaud et al., 2012)
<i>Xenopus laevis</i>	Anura	têtard	9 jours	8,36 ; 14,64 ; 89,06 et 309,47 µg/L	Augmentation transcription <i>HSP70</i> et <i>IL-18</i>	(Martini et al., 2012)
<i>Xenopus tropicalis</i>	Anura	femelle adulte	24 heures à 8 jours	10 µg/L	Enrichissement des voies de l'insuline, de la glycolyse et néoglucogenèse, diminution biosynthèse du cholestérol et des jonctions serrées	(Regnault et al., 2014)
<i>Xenopus tropicalis</i>	Anura	mâle adulte	12, 18 et 24 heures	10 µg/L	Stéatose hépatique, augmentation de l'activité ALAT et enrichissement des voies de la glycolyse/néoglucogenèse, diminution des jonctions serrées	(Regnault et al., 2016)
<i>Palaegithalus cuvieri</i>	Anura	mâle adulte	7 jours	2 mg/kg	Augmentation micronoyaux et neutrophiles, diminution de l'aire mélanomacrophage	(Fanali et al., 2018)
<i>Leptodactylus fuscus</i>	Anura	mâle adulte	7 jours	2 mg/kg	Augmentation micronoyaux, lymphocytes et éosinophiles, diminution de l'aire mélanomacrophage	(Fanali et al., 2018)

EROD : activité enzymatique éthoxyrésorufine-O-dééthylase, ECOD : activité enzymatique éthoxycoumarine-O-dééthylase, GST : activité enzymatique glutathione-S-transférase, *HSP70* : 70 kilodalton heat shock protein, *IL-18* : Interleukin-1 beta, ALAT : ALanine Transférase.

**Tableau 1.5 : Effets du benzo[a]pyrène sur différents stades d'espèces d'amphibiens.**

### 3.1.4 Mode d'action

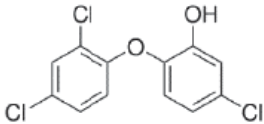
Le mode d'action du benzo[a]pyrène sur le système endocrinien et notamment sur le récepteur aux œstrogènes trouverait son origine à travers l'activation du récepteur Aryl hydrocarbon (Ah-R) (Matsunawa et al., 2009; Terashima et al., 2018). Les ligands tels que les molécules de benzo[a]pyrène se lient au récepteur Ah-R entraînant sa translocation nucléaire. Dans le noyau, il s'associe au translocateur nucléaire du récepteur Ah (ARNT) et interagit avec les éléments de réponses xénobiotiques (XRE) présents dans les gènes cibles du récepteur Ah (Matthews and Gustafsson, 2006; Taft et al., 2018). Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'impact du R-Ah sur le récepteur aux œstrogènes. L'hétérodimère Ah-R/ARNT peut inhiber l'activité des récepteurs des œstrogènes par compétition au niveau des promoteurs lors de sa liaison aux séquences XRE. Il a également été décrit une compétition entre le R-Ah et le récepteur aux œstrogènes pour l'ARNT qui est également nécessaire à l'interaction du récepteur aux œstrogènes avec ses séquences cibles sur l'ADN. Enfin, l'hétérodimère Ah-R/ARNT peut également réguler la synthèse et le métabolisme des œstrogènes via une induction des cytochromes P450 (Matthews and Gustafsson, 2006).

## 3.2 Le triclosan

### 3.2.1 Utilité et caractéristiques physico-chimiques

Le triclosan ( $C_{12}H_7Cl_3O_2$ ), également nommé 5-chloro-2-[2,4-dichloro-phenoxy]-phenol, est un organochloré de synthèse, non ionique et antimicrobien (bactéricide, fongicide) (*Tableau 1.6*). Il est utilisé dans les produits de soin personnel comme les savons, les déodorants, les dentifrices, les crèmes et les plastiques (Bhargava and Leonard, 1996; Orvos et al., 2002). Sa première introduction date des années 1970 pour son utilisation dans les hôpitaux (Yueh and Tukey, 2016) puis entre 1992 et 1999, il a été introduit dans une majorité des produits de soin (Schweizer, 2001). D'après le suivi de l'Agence des contrôles des substances toxiques aux États-Unis, la production de triclosan en 1977 se situait entre  $2,3 \cdot 10^{-4}$  et  $4,5 \cdot 10^{-4}$  tonnes par an. Cette production a été multipliée par dix en 1998, passant de 450 à 4500 puis jusqu'à

plus de 6000 tonnes en 2011. En 2015, une diminution à 4800 tonnes a ensuite été observée probablement à cause des effets recensés dans la littérature scientifique (Fang et al., 2010a). Le premier site d'action anti-bactérienne décrit pour cette molécule est la membrane cytoplasmique des cellules bactériennes dans laquelle elle s'intercale et compromet le fonctionnement (Guillén et al., 2004). Deuxièmement, elle inhibe l'énoyl-ACP réductase (énoyl-[acyl-carrier-protein] réductase) impliquée dans la biosynthèse des acides gras bactériens (Stewart et al., 1999) en formant un complexe non covalent avec le NAD<sup>+</sup> (Heath et al., 1998; McMurry et al., 1998). Son caractère hydrophobe (Log K<sub>ow</sub>= 4,8) permet d'expliquer sa diffusion passive et aisée dans les compartiments lipophiles comme les membranes biologiques et indique qu'elle pourrait se bioconcentrer et se bioaccumuler dans les organismes (*Figure 1.6* et *Tableau 1.6*). De plus, le triclosan est peu mobile dans les sols au vu de sa faible solubilité (12 mg/L) et de son coefficient de partage carbone organique/eau élevé (K<sub>oc</sub>= 9200 L/kg) indiquant sa forte adsorption sur les sédiments organiques (*Tableau 1.6*).

Nom IUCPA <sup>1</sup>	Triclosan
CAS <sup>1</sup>	3380-34-5
Formule chimique <sup>1</sup>	C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
Formule <sup>1</sup>	
Masse molaire (g/mol) <sup>1</sup>	289,5
Log K <sub>ow</sub> <sup>4</sup>	4,8
K <sub>oc</sub> (L/kg) <sup>5</sup>	9200
Temps de demi-vie (jours) <sup>1</sup>	17 (sol) <sup>2</sup> , inférieur à 100 (eau de surface) <sup>3</sup>
Solubilité dans l'eau à 25°C (mg/L) <sup>1</sup>	12

**Tableau 1.6 : Caractéristiques physico-chimiques du triclosan.** D'après <sup>1</sup>INERIS (2015); <sup>2</sup>Ozaki et al. (2011); <sup>3</sup>Tixier et al., (2002). <sup>4</sup>Log K<sub>ow</sub>= Log du coefficient de partition octanol/eau; <sup>5</sup>K<sub>oc</sub>= Coefficient d'adsorption carbone organique/eau.

### 3.2.2 Origine et concentrations environnementales

L'origine du triclosan est uniquement anthropique. Les émissions du triclosan dans l'environnement sont doubles, soit en provenance du secteur industriel lors de sa production soit en provenance du milieu urbain lors de son utilisation (produits de soin corporel en grande majorité). Dans les zones urbaines, les résidus de produits contenant du triclosan sont évacués *via* les eaux usées et transportés *via* le réseau d'égouts vers des installations de traitement des eaux usées où des concentrations de triclosan variant de 0,001 à 22 µg/L (avant le traitement des eaux en station d'épuration) sont détectées (McAvoy et al., 2002; Durán-Álvarez et al., 2012; Kinney et al., 2008; Roccaro and Vagliasindi, 2014). En station d'épuration, son élimination des eaux usées s'effectue grâce à ses propriétés de sorption sur des matières organiques ( $K_{oc} = 9200$  L/kg) en partie en lien avec son caractère hydrophobe ( $\text{Log } K_{ow} = 4,8$ ) (McAvoy et al., 2002; Bester, 2005) (Tableau 1.6). De ce fait, le triclosan reste fortement adsorbé sur les sédiments résiduels constitutifs des boues de station d'épuration dont près de 30% montrent des concentrations comprises entre 10 et 100 mg/kg (Coquery et al., 2011). L'utilisation de ces boues comme amendements des sols agricoles est en fait à l'origine de la contamination en triclosan dans les sols (Verlicchi and Zambello, 2015). Bien que les stations d'épuration éliminent jusqu'à 90% du triclosan des eaux usées et malgré sa faible solubilité dans l'eau (12 mg/L), 5 à 10% du triclosan reste solubilisé après le traitement et est retrouvé dans les zones humides (McAvoy et al., 2002; Bester, 2005) (Tableaux 1.6 et 1.7). Dans les eaux de surface, le triclosan est photodégradé en 2,8-dichlorodibenzo-*p*-dioxine (Aranami and Readman, 2007; Ozaki et al., 2011), ce qui pourrait représenter jusqu'à 80% de son élimination totale en fonction des rayonnements et pourrait expliquer les fortes variations de concentrations observées *in natura* (Tixier et al., 2002) (Tableau 1.7). Les concentrations sont variables selon le moment de l'échantillonnage mais également selon la distance entre la station d'épuration et le lieu de l'échantillonnage ainsi que le débit du cours d'eau (Kolpin et al., 2004; Loraine and Pettigrove, 2006). Bien que les rejets du triclosan dans l'atmosphère soient presque inexistantes au vu de ses propriétés physico-chimiques (Pression de vapeur à 25°C =  $6,2 \cdot 10^{-4}$  Pa) (McAvoy et al., 2002), il est également vulnérable à la photodégradation dont les produits résultants seraient le chlorophénol, le chlorohydroxydiphényl éthers et les 2,7- et 2,8-dichlorodibenzo-*p*-dioxine (INERIS, 2015).

Type d'échantillon	Lieu géographique	Concentration maximale (ng/L)	(Référence bibliographique)
Eau de surface	Lac de Greifen (Suisse)	74	(Lindström et al., 2002)
	Itter (Allemagne)	90	(Wind et al., 2004)
	Iowa (États-Unis)	140	(Kolpin et al., 2004)
	La Ruhr (Allemagne)	10	(Bester, 2005)
	Détroit (Canada)	8	(Hua et al., 2005)
	Mississippi (États-Unis)	34,9	(Zhang et al., 2007)
	Lac Majeur (Italie)	4	(Loos et al., 2007)
	Australie	75	(Ying and Kookana, 2007)
	Hong-Kong (Chine)	37,6	(Wu et al., 2007)
	Géorgie (États-Unis)	9,3	(Kumar et al., 2010)
	Grands lacs (États-Unis)	300	(Klecka et al., 2010)
	Minnesota (États-Unis)	310	(Lyndall et al., 2017)
	Rivière Saint Lawrence (Québec)	151	(Lalonde et al., 2019)
	Rivière Niagara (Canada)	7,5	(Lalonde et al., 2019)
	Rivière Saint John (Canada)	8	(Lalonde et al., 2019)
Rivière Thames (Canada)	111	(Lalonde et al., 2019)	

**Tableau 1.7 : Concentrations maximales du triclosan dosées dans l'environnement.**

### 3.2.3 Écotoxicité sur les amphibiens

Les effets du triclosan, principalement étudiés au stade têtard et sur des temps d'exposition relativement courts, varient fortement en fonction de la concentration d'exposition et de l'espèce étudiée (*Tableau 1.8*) (Fraker and Smith, 2004; Smith and Burgett, 2005; Veldhoen et al., 2006; Palenske et al., 2010; Fort and Pawlowski, 2011; Hinthner et al., 2011; Brown et al., 2013; Marlatt et al., 2013; Hammond et al., 2015; Chai et al., 2016, 2017; Martins et al., 2017). Par exemple, le triclosan diminuerait la survie de têtard *Lithobates pipiens*, *Bufo americanus* ou *Anaxyrus woodhousii* pour des concentrations variant de 2,3 à 1000 µg/L mais aurait des effets positifs sur la survie de têtards *Bufo americanus* exposés à 230 µg/L (Fraker and Smith, 2004; Smith and Burgett, 2005; Brown et al., 2013).

Les effets du triclosan apparaissent également contradictoires en ce qui concerne le développement des amphibiens (*Tableau 1.8*). D'un côté, à des concentrations comprises entre 0,3 et 50 µg/L, le triclosan semble avoir un effet positif sur ce paramètre en augmentant le développement de certains membres, la taille et la masse de têtards ainsi

qu'en accélérant leur développement larvaire (Veldhoen et al., 2006; Fort and Pawlowski, 2011; Marlatt et al., 2013; Fort et al., 2017). D'un autre côté, le triclosan impacterait le développement en rallongeant la durée des stades embryonnaires, en diminuant la masse et la taille des têtards et en provoquant un retard de développement de certains organes ainsi que des malformations (Veldhoen et al., 2006; Chai et al., 2016; Martins et al., 2017). Les modifications sur le développement pourraient être reliées à des perturbations de la transcription de gènes, comme les gènes codant les récepteurs thyroïdiens TR $\alpha$  et TR $\beta$ , impliqués dans l'axe thyroïdien. Des effets contradictoires du triclosan sur la transcription de gènes apparaissent également en fonction de l'espèce étudiée. Par exemple, pour des concentrations équivalentes (0,3 à 30  $\mu\text{g/L}$ ), le triclosan provoque une diminution de la transcription du gène *TR $\beta$*  chez *Lithobates catesbeianus* mais une augmentation de sa transcription chez *Pseudacris regilla* (Veldhoen et al., 2006; Marlatt et al., 2013).

Deux études sur les amphibiens rapportent les effets du triclosan sur le système reproducteur (Tableau 1.8). Pour des concentrations relativement élevées (entre 20 et 200  $\mu\text{g/L}$ ), le triclosan diminue la concentration de vitellogénine et de testostérone plasmatique chez *Xenopus laevis* et impacte l'équilibre du sexe-ratio en masculinisant une population de *Pelophylax nigromaculatus* exposée ainsi qu'en augmentant le pourcentage d'individus dont le sexe n'a pu être déterminé (Chen et al., 2018; Matsumura et al., 2005).

Enfin, trois études se sont orientées sur les effets du triclosan sur le métabolisme aux stades têtard et adulte (Tableau 1.8). Des désordres métaboliques comme l'enrichissement de voies métaboliques hépatiques (voies de signallement à l'insuline, la néoglucogenèse et cholestérogenèse ; Figure 1.17) apparaissent conjointement au développement d'une pathologie NAFLD (Figure 1.18) chez des individus mâles *Xenopus tropicalis* (Regnault et al., 2016). Des perturbations hépatiques ont également été observées pour des concentrations variant de 30 à 150  $\mu\text{g/L}$  chez des têtards *Bufo gargarizans*. Ces altérations se sont manifestées par l'irrégularité de la forme des hépatocytes et le développement de fibres de collagène, une modification de la transcription de gènes liés au métabolisme des acides gras ainsi qu'une accumulation des lipides (Chai et al., 2017). Enfin, des adultes *Pelophylax ridibundus* ont montré des modifications de l'activité du complexe de la chaîne respiratoire en générant des espèces réactives de l'oxygène suite à une exposition à des concentrations de 10 et 20  $\mu\text{mol/L}$  de triclosan (Dubinin et al., 2019).



Le triclosan est un exemple qui illustre bien les courbes dose-réponse non monotones présentées dans la *partie 2.2 de ce chapitre*. Par exemple, un impact sur le développement et le système reproducteur de jeunes adultes *Pelophylax nigromaculatus* a été démontré pour des concentrations de triclosan de 3 et 300 nmol/L alors qu'aucun effet n'a été observé pour une concentration intermédiaire de 30 nmol/L témoignant d'une courbe dose-réponse en forme de U (Chen et al., 2018) (*Figure 1.8A*).

Espèce	Ordre	Stade	Temps d'exposition	Concentration d'exposition	Impacts	(Référence bibliographique)
<i>Lithobates pipiens</i>	<i>Anura</i>	têtard	24 jours	0,23 ; 2,3 ; 23 et 230 µg/L	Diminution activité	(Fraker and Smith, 2004)
				230 µg/L	Diminution survie	(Fraker and Smith, 2004)
<i>Xenopus laevis</i>	<i>Anura</i>	mâle adulte	14 jours	20 ; 100 et 200 µg/L	Diminution vitellogénine plasmatique	(Matsumura et al., 2005)
				200 µg/L	Diminution testostérone plasmatique	(Matsumura et al., 2005)
<i>Bufo americanus</i>	<i>Anura</i>	têtard	3 jours	0,23 ; 2,3 ; 23 et 230 µg/L	Augmentation activité	(Smith and Burgett, 2005)
				2,3 µg/L	Diminution survie	(Smith and Burgett, 2005)
				230 µg/L	Augmentation survie	(Smith and Burgett, 2005)
<i>Lithobates catesbeianus</i>	<i>Anura</i>	têtard	18 jours	0,3 ; 3 et 30 µg/L	Augmentation développement membre inférieur, diminution transcription <i>TRβ</i> (queue)	(Veldhoen et al., 2006)
				3 et 30 µg/L	Augmentation transcription <i>PCNA</i> (cerveau)	(Veldhoen et al., 2006)
				30 µg/L	Diminution masse	(Veldhoen et al., 2006)
<i>Acris crepitans</i>	<i>Anura</i>	têtard	4 jours	31 – 750 µg/L	CL <sub>50</sub> : 367 µg/L	(Palenske et al., 2010)
<i>Bufo woodhousii</i>	<i>Anura</i>	têtard	4 jours	31 – 750 µg/L	Augmentation rythme cardiaque, CL <sub>50</sub> : 152 µg/L	(Palenske et al., 2010)
<i>Lithobates sphencephalus</i>	<i>Anura</i>	têtard	4 jours	31 – 750 µg/L	Diminution rythme cardiaque, CL <sub>50</sub> : 562 µg/L	(Palenske et al., 2010)
<i>Xenopus laevis</i>	<i>Anura</i>	têtard	32 jours	3,1 ; 12,5 et 50 µg/L	Augmentation taille et masse	(Fort and Pawlowski, 2011)
<i>Lithobates catesbeianus</i>	<i>Anura</i>	têtard	2 jours	0,29 – 290 µg/L	Altération transcription <i>HSP30</i> et <i>CAT</i>	(Hinther et al., 2011)
<i>Anaxyrus woodhousii</i>	<i>Anura</i>	têtard	28 jours	10 µg/L	91% mortalité	(Brown et al., 2013)
				100 et 1000 µg/L	100% mortalité	(Brown et al., 2013)
<i>Pseudacris regilla</i>	<i>Anura</i>	têtard	21 jours	0,3 ; 3 et 30 µg/L	Augmentation développement larvaire, augmentation longueur membres inférieurs, augmentation transcription <i>TRα</i> , <i>TRβ</i> (cerveau, queue)	(Marlatt et al., 2013)
<i>Lithobates catesbeianus</i>	<i>Anura</i>	têtard	2 jours	3 µg/L	Augmentation transcription <i>TRβ</i> (queue, peau)	(Hammond et al., 2015)

CL<sub>50</sub> : concentration létale médiane ; *TRα* : thyroid hormone receptor alpha ; *TRβ* : thyroid hormone receptor beta ; *HSP30* : 30 kilodalton heat shock protein ; *CAT* : catalase ; *PCNA* : Proliferating cell nuclear antigen

Tableau 1.8 : Effets du triclosan sur différents stades d'espèces d'amphibiens.

Espèce	Ordre	Stade	Temps d'exposition	Concentration d'exposition	Impacts	(Référence bibliographique)
<i>Bufo gargarizans</i>	<i>Anura</i>	têtard	7 et 9 jours	10 ; 30 ; 60 et 150 µg/L	Diminution masse et longueur totale	(Chai et al., 2016)
				30 ; 60 et 150 µg/L	Augmentation durée stades embryonnaires	(Chai et al., 2016)
				60 et 150 µg/L	Diminution expression déiodinase II	(Chai et al., 2016)
				30 µg/L	Malformations : œdèmes abdominales	(Chai et al., 2016)
				150 µg/L	Malformations (queue)	(Chai et al., 2016)
<i>Xenopus tropicalis</i>	<i>Anura</i>	mâle adulte	12, 18 et 24 heures	10 µg/L	Stéatose hépatique, augmentation des ALAT et enrichissement des voies de la glycolyse/néoglucogenèse, diminution des jonctions serrées	(Regnault et al., 2016)
<i>Bufo gargarizans</i>	<i>Anura</i>	méta morphique	ovocytes à métamorphose	30 ; 60 et 150 µg/L	Irrégularité forme hépatocytes, différence de transcription gènes liés au métabolisme des acides gras	(Chai et al., 2017)
				60 et 150 µg/L	Augmentation mélanomacrophage, dépôt fibre collagène, accumulation lipides et diminution transcription <i>PPARα</i>	(Chai et al., 2017)
				30 µg/L	Augmentation transcription <i>HSP</i>	(Chai et al., 2017)
<i>Xenopus laevis</i>	<i>Anura</i>	jeune adulte	têtard à 10 semaines post-métamorphose	150 µg/L	Augmentation rapport hépatosomatique	(Chai et al., 2017)
				6,25; 12,5 et 25 µg/L	Augmentation masse (stade 62)	(Fort et al., 2017)
				25 µg/L	Augmentation taille (stade 62)	(Fort et al., 2017)
<i>Pelophylax perezi</i>	<i>Anura</i>	œufs et têtard	144 heures	0,79; 1,4 et 2,5 mg/L	Augmentation activité GST	(Martins et al., 2017)
			72 heures	0,25; 0,44 ; 0,79 ; 1,4 et 2,5 mg/L	Diminution ratio d'éclosion	(Martins et al., 2017)
			120 heures	1,4 mg/L	Retard développement yeux	(Martins et al., 2017)
			144 heures	2,5 mg/L	Retard développement	(Martins et al., 2017)
			144 heures	1,4 et 2,5 mg/L	Diminution activité cholinestérase	(Martins et al., 2017)
<i>Pelophylax nigromaculatus</i>	<i>Anura</i>	têtard et jeune adulte	stade 24 (têtard) à 46 (métamorphose)	3 et 300 nmol/L	Diminution temps larvaire, impact sexe-ratio (masculinisation) et augmentation individus dont le sexe est indéterminé	(Chen et al., 2018)
<i>Pelophylax ridibundus</i>	<i>Anura</i>	mâle adulte	-	10 et 20 µM	Modification activité complexe chaîne respiratoire, génération ROS	(Dubinin et al., 2019)

ALAT : ALanine Transférase, *PPARα* : peroxisome proliferator-activated receptors, *HSP* : heat shock protein, GST : activité enzymatique glutathion-S-transférase, ROS : Reactive oxygen species

**Tableau 1.8 (suite) : Effets du triclosan sur différents stades d'espèces d'amphibiens.**

### 3.2.4 Mode d'action potentiel

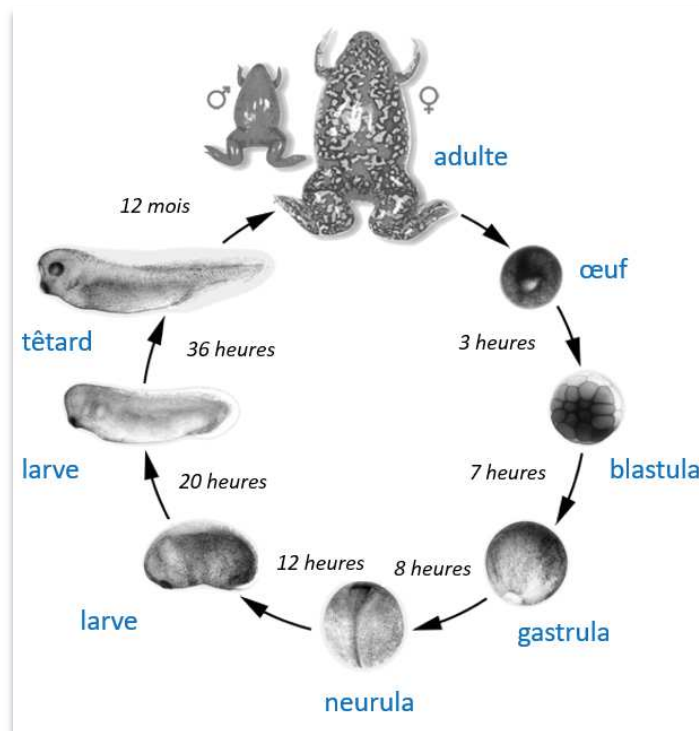
Par ailleurs, le triclosan -suspecté d'être un perturbateur endocrinien (USEPA, 2014)- a montré des effets sur le système endocrinien d'animaux aquatiques (Zhou et al., 2017; Wang et al., 2018). Le mode d'action du triclosan n'est pas encore clair au sein de la communauté scientifique. Néanmoins, ses effets sur le système reproducteur pourraient s'expliquer par sa structure chimique très similaire aux œstrogènes et pourraient ainsi mimer leurs actions (Kim et al., 2014; Lee et al., 2014) et cela même à faible concentration (Huang et al., 2014).

### 3.3 Modèle de l'étude : *Xenopus tropicalis*

Les effets des perturbateurs endocriniens cités précédemment, le benzo[a]pyrène et le triclosan, vont être étudiés sur un modèle d'amphibien de laboratoire, l'espèce *Xenopus (Silurana) tropicalis*. *Xenopus tropicalis* (Gray, 1864) appartient à la famille des *Pipidae* et est endémique d'une région qui s'étend du Cap sud de l'Afrique du Sud au nord-est du Soudan et à l'ouest du Nigéria (Amphibiaweb, 2015; Tinsley and McCoid, 1996). De nouvelles populations sont également trouvées au Kenya, Cameroun et en République Démocratique du Congo. La coloration de leur peau est très variable d'un individu à un autre et pourrait varier en fonction de l'éclairement de l'environnement et du substrat. Les xénopes possèdent des pattes postérieures palmées surmontées de trois doigts garnis de griffes cornées à l'extrémité.

L'un des avantages de cette espèce est qu'elle est inféodée exclusivement au milieu aquatique ne remontant à la surface que pour respirer. Cette caractéristique permet de les maintenir facilement en aquarium contrairement à d'autres espèces d'amphibiens pour lesquelles un terrarium est nécessaire (Delarue and Arnoult, 2004). Un autre avantage de *Xenopus tropicalis* est son temps de génération relativement court par rapport à d'autres amphibiens (entre 6 et 12 mois selon le sexe) (*Figure 1.19*). Le xénope est un modèle de laboratoire qui a été très utilisé comme test de grossesse dans les années 1930 (Hogben, 1930; Bergerard and Lamotte, 1949). En effet, les femelles xénopes sont sensibles à l'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG), ainsi une injection d'urine d'une

femme enceinte dans leur ovaire provoque leur ponte. Une ponte de femelle *Xenopus tropicalis* peut varier entre 1000 à 6000 œufs pondus en une seule fois. Cet aspect conjointement associé à leur sensibilité à l'hCG est un troisième avantage de l'utilisation de cette espèce car peu d'espèces de grenouilles sont capables de produire autant d'œufs à chaque stimulation (Reed, 2005; Zimmerman, 2010). Leur sensibilité à l'hCG permet également la réalisation d'accouplements semi-naturels en laboratoire. Ainsi, le xénope est un modèle très utilisé pour la biologie cellulaire et du développement (Hellsten et al., 2010; Wallingford et al., 2010). Par ailleurs, d'après Wheeler and Brändli (2009), le genre *Xenopus* serait un bon modèle de prédiction de la biologie humaine pour leur partage de nombreuses voies métaboliques avec l'Homme au vu de leur histoire évolutive commune (voies métaboliques ancestrales conservées). De plus, des études de biologie moléculaire peuvent être réalisées étant donné que leur génome est séquencé et annoté. *Xenopus tropicalis* est diploïde et son génome, représenté par plus de 20 000 gènes, est formé de 10 paires de chromosomes pour 1,6 milliards de paires de bases (Hellsten et al., 2010).



**Figure 1.19 : Le cycle de vie du xénope.** Issue de Xenbase d'après Nieuwkoop and Faber (1956).

## 4. Problématique et objectifs

Le benzo[a]pyrène et le triclosan sont des perturbateurs endocriniens retrouvés dans les zones humides comme en témoignent les *tableaux 1.4* et *1.7*. Bien que leurs effets sur le stade têtard aient été largement étudiés lors d'expositions aiguës, la littérature scientifique manque cruellement d'informations quant à leurs effets sur le long terme à des concentrations environnementales et sur les différents stades de vie des amphibiens. Comme expliqué dans la *partie 2.2*, il est difficile d'extrapoler les effets observés à fortes concentrations aux faibles concentrations. De plus, les études précédentes se sont principalement intéressées à des expositions à molécule unique. Il est donc également primordial d'approfondir les connaissances sur les effets cocktails c'est-à-dire en exploitant les effets d'un mélange de perturbateurs endocriniens aux concentrations environnementales. Il est également important de prendre en considération le fait que les effets délétères des perturbateurs endocriniens peuvent apparaître plus tardivement. En effet, les perturbateurs endocriniens, en provoquant des effets sur le développement, le système reproducteur ou le métabolisme énergétique des individus, peuvent provoquer des effets différés dans le temps mais également transmissibles aux générations suivantes non exposées (*Partie 2.3.2*). Afin de répondre à ces problématiques, les objectifs de ce travail ont été d'identifier et de comprendre les effets physiologiques associés à l'exposition d'individus *Xenopus tropicalis* aux perturbateurs endocriniens modèles (benzo[a]pyrène et triclosan) et d'appréhender les conséquences de cette exposition sur leur descendance. Ainsi, des individus *Xenopus tropicalis* ont été exposés du stade têtard au stade adulte mature (14 mois) à une concentration environnementale de 50 ng/L de benzo[a]pyrène et de triclosan seuls ou en mélange (50 ng/L chacun) (*Figure 1.20*). En plus d'appréhender les effets directs, les individus de la génération F0 exposés ont été accouplés pour obtenir une génération F1 dite indirectement exposée (exposée uniquement à l'état de gamète) afin de mettre en évidence les effets multigénérationnels (*Figure 1.20*). Les individus de cette génération F1 ont également été accouplés pour obtenir une génération F2 qui n'a jamais été en contact avec les perturbateurs endocriniens afin d'étudier d'éventuels effets transgénérationnels (*Figure 1.20*). Les effets de ces perturbateurs endocriniens ont été étudiés à différentes échelles d'organisation, de la transcriptomique à la fitness des individus en passant par leur statut métabolique. Trois composantes biologiques ont donc été analysées : le développement et la reproduction des individus ainsi que le métabolisme des femelles (*Figure 1.21*).

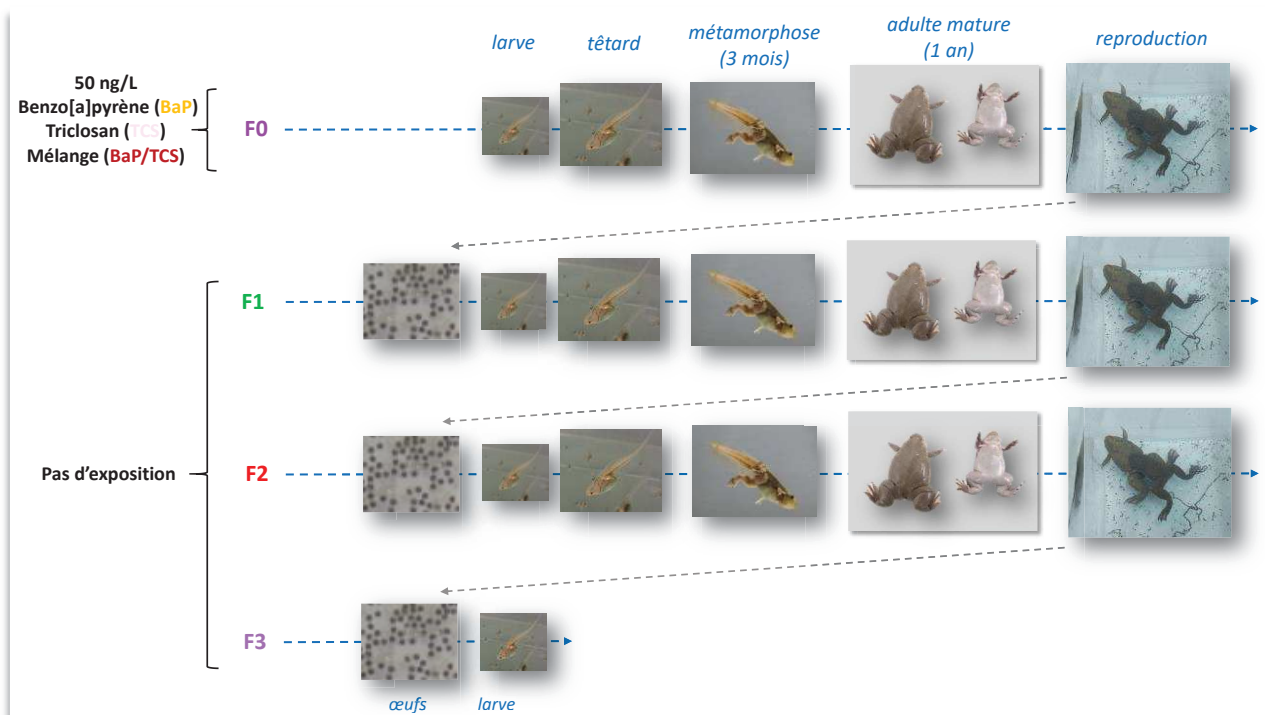


Figure 1.20 : Démarche expérimentale mise en place au cours de cette étude.

Après un rappel des différentes méthodes utilisées (*Chapitre II*), les résultats issus de cette thèse sont exposés en trois chapitres. Dans le *chapitre III*, les effets du benzo[a]pyrène et du triclosan (i) sur le développement et la reproduction des individus mâles et femelles F0 exposés, (ii) sur le métabolisme énergétique des femelles F0 exposées et (iii) sur le développement et la reproduction de la génération F1 (effets multigénérationnels) sont décrits (*Figure 1.21*). Ce chapitre est basé sur la publication de deux articles : le premier concerne les effets des molécules seules tandis que le second rapporte les effets des deux molécules en mélange. Le *chapitre IV* s'oriente sur les effets multigénérationnels des perturbateurs endocriniens sur le métabolisme des femelles F1 et les effets transgénérationnels sur le développement des descendants F2 issus de grands-parents exposés (*Figure 1.21*). Enfin, le *chapitre V* détaille les effets transgénérationnels sur le métabolisme des femelles F2 et sur la reproduction des individus F2 (*Figure 1.21*).

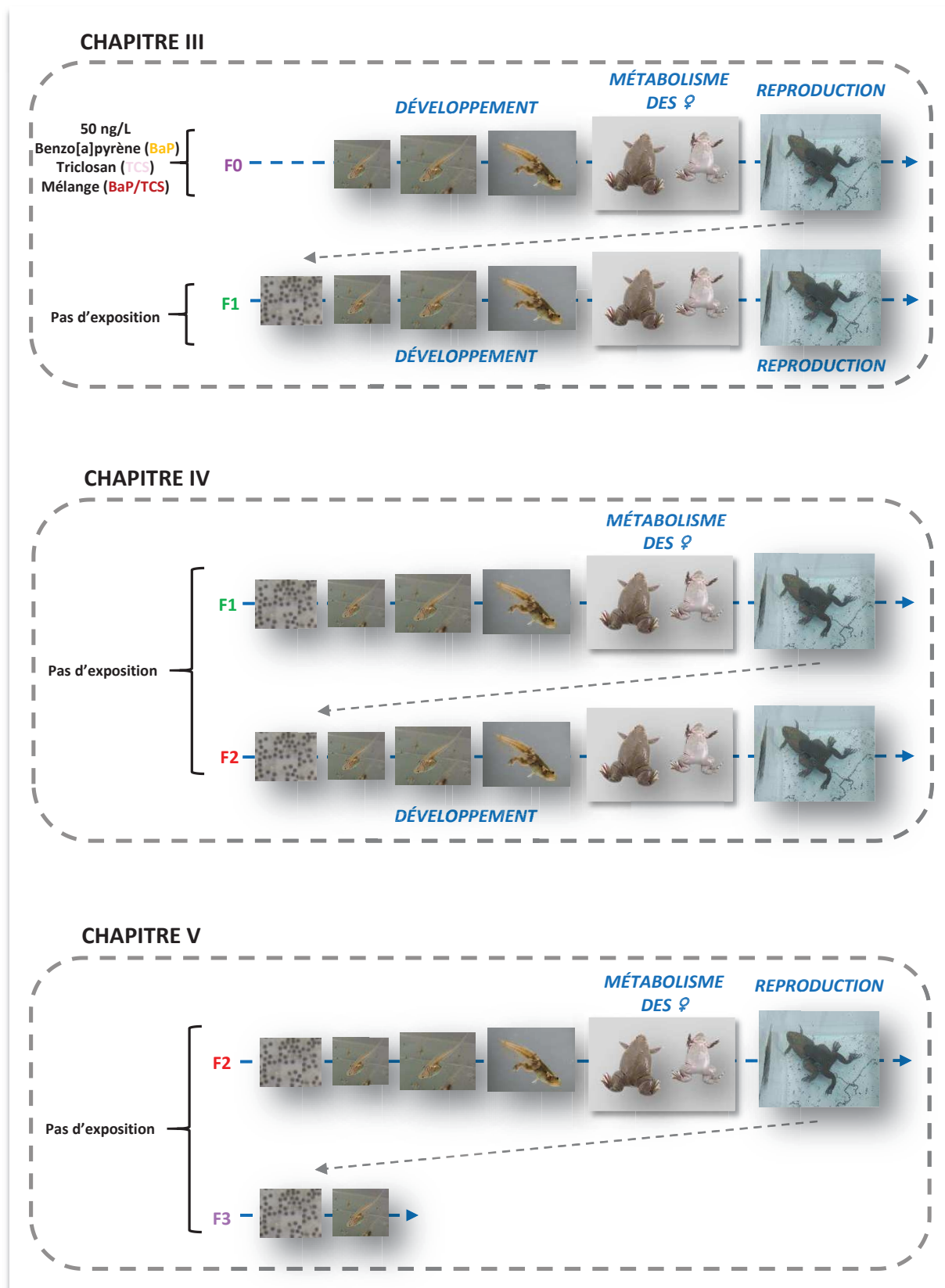


Figure 1.21 : Organisation des parties résultats du manuscrit de thèse. Les fonctions biologiques étudiées et développées dans chaque chapitre sont indiquées en bleu.





# Chapitre II

---

## Matériel et Méthodes

<b>1. Maintenance des xénopes .....</b>	<b>89</b>
<b>2. Exposition des xénopes .....</b>	<b>90</b>
2.1 Conditions d'exposition .....	90
2.2 Dépuration des xénopes F0.....	91
<b>3. Suivi des traits d'histoire de vie .....</b>	<b>91</b>
3.1 Suivi du développement .....	91
3.2 Suivi de la reproduction .....	92
<b>4. Analyses physiologiques .....</b>	<b>94</b>
4.1 Analyses transcriptomiques .....	95
4.1.1 Séquençage des ARN totaux hépatiques (RNAseq) .....	95
4.1.2 Réaction en chaîne par polymérase quantitative (RT-qPCR) .....	98
4.2 Metabarcoding des bactéries intestinales .....	104
4.3 Régulation de la glycémie .....	109
4.3.1 Glycémie basale .....	109
4.3.2 Test de tolérance au glucose .....	109
4.3.3 Test de tolérance à l'insuline .....	109
4.3.4 Réponse physiologique au glucose .....	110
4.4 Rapports anatomiques .....	110
4.4.1 Rapport hépato-somatique.....	110
4.4.2 Rapport adipeux-somatique .....	110
4.4.3 Rapport gonado-somatique .....	111

4.4.4 Rapport pancréato-somatique .....	111
4.5 Observations histologiques .....	111
4.5.1 Coloration hématoxyline/érythrosine .....	112
4.5.2 Coloration au trichrome de Gomori .....	112
4.5.3 Coloration à l'huile rouge .....	113
4.5.4 Coloration à l'acide périodique de Schiff .....	114
4.5.5 Immuno-marquage de l'insuline .....	114
4.6 Activités mitochondriales hépatiques .....	115
4.6.1 Activité de la citrate synthase .....	115
4.6.2 Respiration mitochondriale .....	115
4.6.3 Activité du protéasome .....	116
4.6.4 Activité de l'aconitase.....	116
4.7 Analyses plasmatiques.....	117
4.7.1 Activité de l'alanine aminotransférase sérique.....	117
4.7.2 Quantification des triglycérides totaux .....	118
4.7.3 Quantification du cholestérol total .....	118
4.7.4 Quantification de l'insuline .....	119
4.8 Quantification des protéines musculaires .....	120
4.9 Quantification des réserves ovocytaires.....	121
5. Analyses statistiques.....	123

Les conditions de soin et d'utilisation des amphibiens respectent les réglementations nationale et européenne sur la Protection des animaux Vertébrés utilisés à des fins scientifiques (Directive 2010/63; Décret 2013-118). Les expériences ont été réalisées dans des animaleries agréées par le Ministère Français du Bien-être animal (Rovaltain Research Company, [N° A 26 004 1401] et le Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée-Université Grenoble Alpes [N° D 38 421 10 001]). Le LECA est membre du Comité du bien-être animal régional et du Réseau d'Etude Sanitaire des Animaux Modèles Aquatiques (RESAMA) qui fonctionne en collaboration avec VETOFISH (groupe Vétérinaires aquacoles piscicoles).

## 1. Maintenance des xénopes

Les individus *Xenopus tropicalis* de la génération F0 provenaient du Centre de Ressources Biologiques Xénopes de Rennes (CRB Xénopes). Ils étaient âgés de 7 jours (stade 46 selon Nieuwkoop et Faber (1956) et stade 25 selon Gosner (Nieuwkoop and Faber, 1956; Gosner, 1960). Ils ont été acclimatés pendant 1 semaine dans les conditions de maintenance citées ci-après avant toute expérimentation.

Les xénopes des générations F0, F1 et F2 ont été maintenus dans des aquariums en verre thermo-plié dans le milieu recomposé de Marc's Modified Ringer's (MMR) à 0,1X (Tableau 2.1) tempéré à  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  et oxygéné par bullage artificiel. La photopériode, correspondant au cycle jour/nuit, était de 12h/12h.

<b>Formule brute</b>	<b>Concentration (Molarité)</b>
NaCl	10 mM
KCl	$2 \times 10^{-1}$ mM
MgSO <sub>4</sub>	$10^{-1}$ mM
CaCl <sub>2</sub>	$2 \times 10^{-1}$ mM
Hepes	$5 \times 10^{-1}$ mM

**Tableau 2.1 : Composition du milieu de vie des xénopes, le milieu Marc's Modified Ringer's à 0,1X.**

Le milieu était renouvelé quotidiennement d'un quart du milieu pour les stades pré-métamorphiques puis hebdomadairement d'un demi du milieu pour les stades post-métamorphiques. Les xénopes étant des animaux grégaires, ils doivent être maintenus en groupe avec une densité par aquarium évoluant en fonction de leur croissance (jeune têtard, pré-métamorphique, post-métamorphique). Les conditions d'évolution de la densité des xénopes sont décrites dans la thèse de C. Regnault (Regnault, 2016) et dans les publications de Regnault, Usal et al., (2018) (*Chapitre III: partie 2.1*) et Usal et al., (2019) (*Chapitre III : partie 3.1*).

Les têtards ont été nourris quotidiennement *ad libidum* avec de la poudre d'ortie biologique (Sera micron) fermentée et filtrée (mailles de 40 µm), et avec des granulés de nourriture pour truites et amphibiens (Aquatic 3, 4 mm, Special Diets Services). Les xénopes post-métamorphiques ont également été nourris quotidiennement *ad libidum* mais seulement avec les granulés. Le niveau de broyage des granulés a été ajusté en fonction de la taille de leur mâchoire tout au long de leur croissance. Enfin, les xénopes adultes ont été nourris hebdomadairement avec des larves de chironomes, riches en vitamines et en protéines, afin de stimuler leur maturité sexuelle.

## 2. Exposition des xénopes

### 2.1 Conditions d'exposition

Les xénopes de la génération F0 ont été exposés collectivement à 50 ng/L de benzo[a]pyrène, de triclosan et du mélange benzo[a]pyrène/triclosan (50 ng/L chacun) pendant 14 mois (*Figure 1.20*). Étant donné que le milieu était renouvelé quotidiennement et hebdomadairement, l'eau de renouvellement était composée de 200 ng/L de polluants (voir Regnault, Usal et al. (2018) pour plus de précision). Un suivi des concentrations des polluants au cours du temps (0h, 4h, 24h) a été réalisé par GC-MS/MS et a confirmé que la moyenne des concentrations journalières des polluants était de 50 ng/L (Regnault, 2016). Les xénopes témoins ont été exposés par le solvant de dilution des polluants, le diméthylsulfoxyde à une concentration de 0,004%. Les générations F1 et F2 n'ont pas été exposées à ces polluants.

## 2.2 Dépuration des xénopes F0

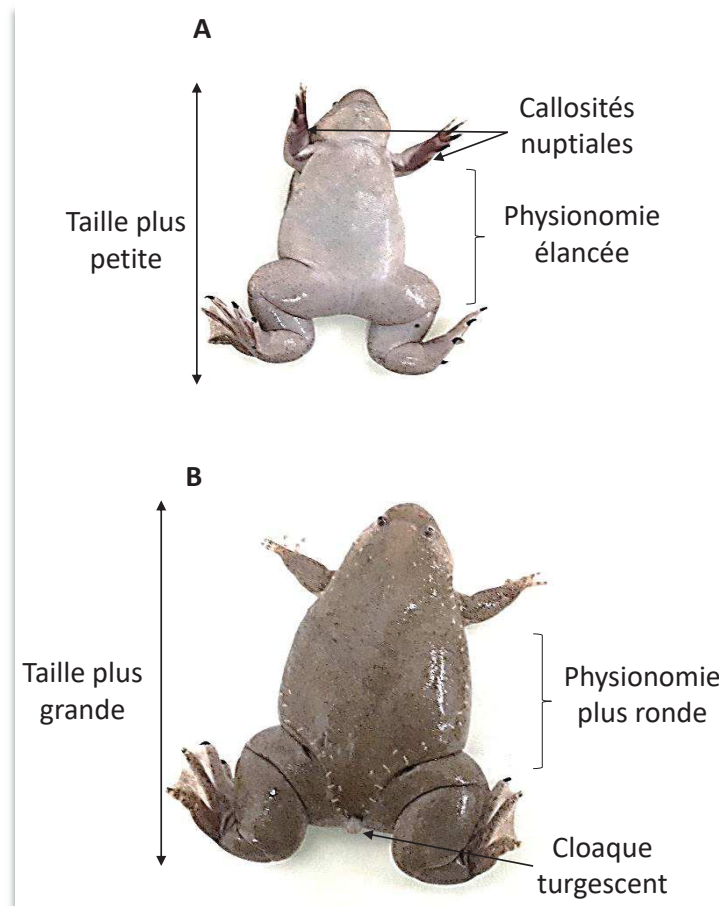
Après 14 mois d'exposition, des femelles F0 adultes et matures issues de trois groupes d'exposition (Témoin, benzo[a]pyrène et triclosan) ont été dépurées pendant 12 mois dans un milieu sain, exempt de polluants, dans les mêmes conditions de changement d'eau et de nourriture décrites précédemment.

## 3. Suivi des traits d'histoire de vie

### 3.1 Suivi du développement

La mortalité a été suivie tout au long du développement des xénopes (Génération F0, F1 et F2). Un suivi de la taille, de la masse et de l'âge à la métamorphose a été réalisé. Afin d'étudier si un retard de croissance observé au stade métamorphique persiste au stade adulte, la taille et la masse des individus femelles et mâles ont de nouveau été étudiées. L'âge à la maturité sexuelle des individus a été estimé et défini par l'apparition de caractères sexuels secondaires. Les mâles, généralement de taille plus petite et plus élancés, sont facilement reconnaissables par la présence de callosités nuptiales noires sur les membres supérieurs (*Figure 2.1A*). Les femelles sont de plus grande taille et présentent une physionomie plus ronde due à la présence d'ovocytes. De plus, elles possèdent un cloaque turgescent (*Figure 2.1B*). Le sexe-ratio a également été défini selon la formule :

$$\text{Sexe-Ratio} = \frac{\text{nombre d'individus mâles}}{\text{nombre d'individus femelles}}$$



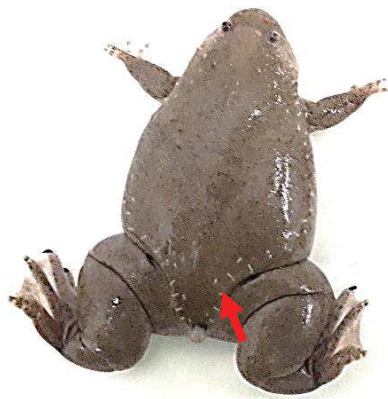
**Figure 2.1 : Détermination du sexe chez *X. tropicalis*.** (A) Caractères sexuels des mâles. (B) Caractères sexuels des femelles.

### 3.2 Suivi de la reproduction

La méthode mise en place pour la reproduction consiste en une injection d'hCG (MSD). La stimulation par l'hCG permet d'obtenir des fécondations *in vivo* et des accouplements naturels dans le but d'étudier le comportement et le succès reproducteur des individus. Vingt heures avant l'heure de ponte souhaitée, 10 U d'hCG ont été injectées au niveau des sacs dorsaux lymphatiques des femelles et des mâles adultes matures (Figure 2.2). Les femelles et les mâles ont été séparés durant la nuit pour éviter des accouplements précoces. Le lendemain, soit 16h après la première injection, les femelles et les mâles ont de nouveau été injectés avec 200 U d'hCG. Les femelles ont été immédiatement individualisées dans 4L de milieu MMR 0,1X. Une fois que les femelles ont commencé à pondre, environ 2h30 à 3h00 après l'injection, 2 mâles ont été placés dans chaque aquarium (soit deux mâles par

femelle) afin d'assurer l'accouplement. L'amplexus, correspondant au processus d'accroche des pattes supérieures masculines à la taille de la femelle, peut durer jusqu'à 6h. Les géniteurs ont été retirés lors de l'arrêt de l'amplexus afin de ne pas endommager les œufs pondus par les femelles.

Le pourcentage de femelles ayant pondu et de couples formant un amplexus, le temps nécessaire pour la ponte et la formation d'un amplexus ainsi que le pourcentage de survie de leur descendance à 7 jours de vie ont été mesurés pour étudier le comportement et le succès reproducteur des individus.



**Figure 2.2 : Injection de l'hCG au niveau des sacs dorsaux lymphatiques de *X. tropicalis*.**

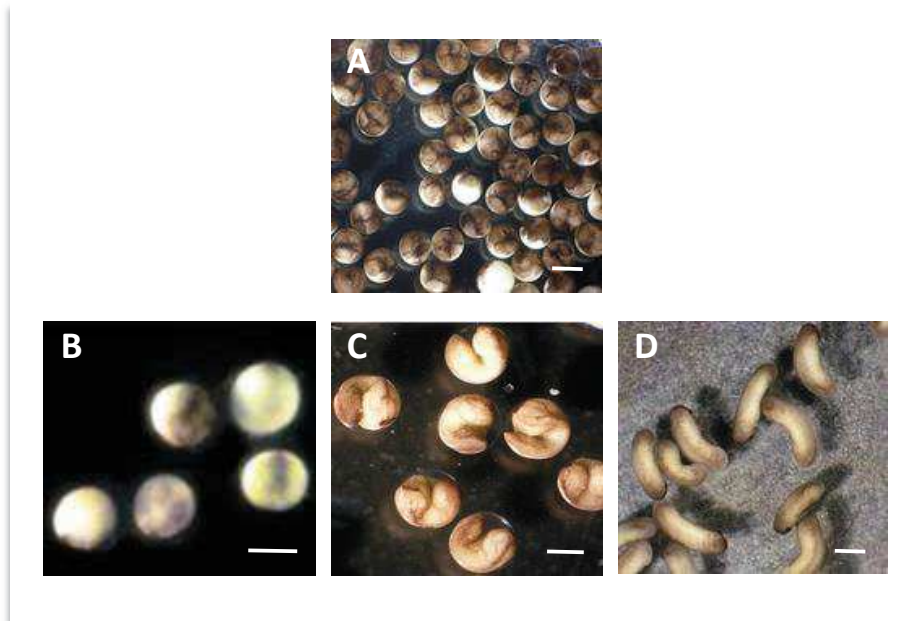
Le succès reproducteur a également été estimé par le nombre d'œufs pondus totaux, d'œufs fécondés et d'œufs éclos par femelle (Figure 2.3). Les taux de fécondité, d'éclosion et d'éclosion des œufs fécondés ont ainsi pu être déterminés comme suit :

$$\text{Taux de fécondité} = \frac{\text{nombre d'œufs fécondés}}{\text{nombre d'œufs pondus}}$$

$$\text{Taux d'éclosion} = \frac{\text{nombre d'œufs éclos}}{\text{nombre d'œufs pondus}}$$



$$\text{Taux d'éclosion des œufs fécondés} = \frac{\text{nombre d'œufs éclos}}{\text{nombre d'œufs fécondés}}$$



**Figure 2.3 : Les différents états des œufs.** (A) Œufs matures. (B) Œufs non fécondés. (C) Œufs fécondés. (D) Œufs éclos. Les barres d'échelle représentent 1 mm. (Parisii, 2012).

## 4. Analyses physiologiques

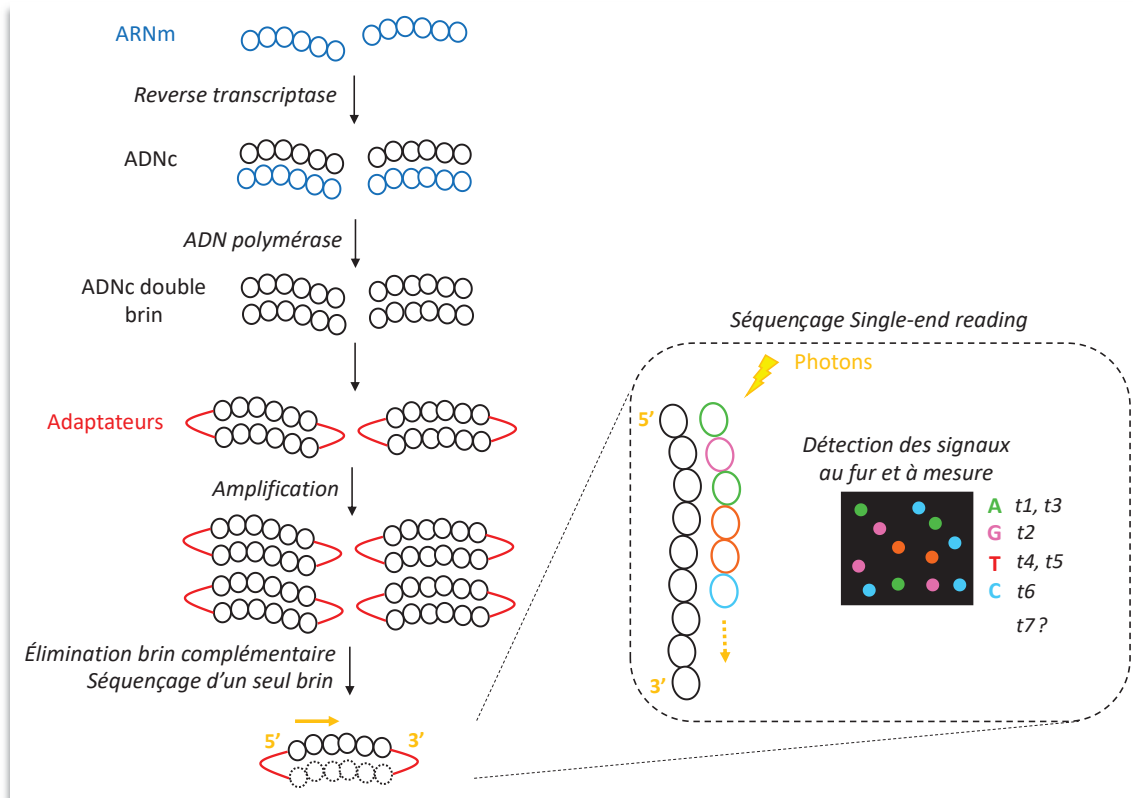
Pour le prélèvement des organes (foie, muscle, réserves graisseuses, sang et pancréas), les xénopes femelles adultes à jeun de 48h ont été euthanasiées par commotion cérébrale. Le sang a été récupéré par ponction cardiaque avant d'être centrifugé à 2000g pendant 10 min afin de récupérer les cellules sanguines. Tous les tissus ont été immédiatement congelés dans de l'azote liquide puis conservés à -80°C.

## 4.1 Analyses transcriptomiques

### 4.1.1 Séquençage des ARN totaux hépatiques (RNAseq)

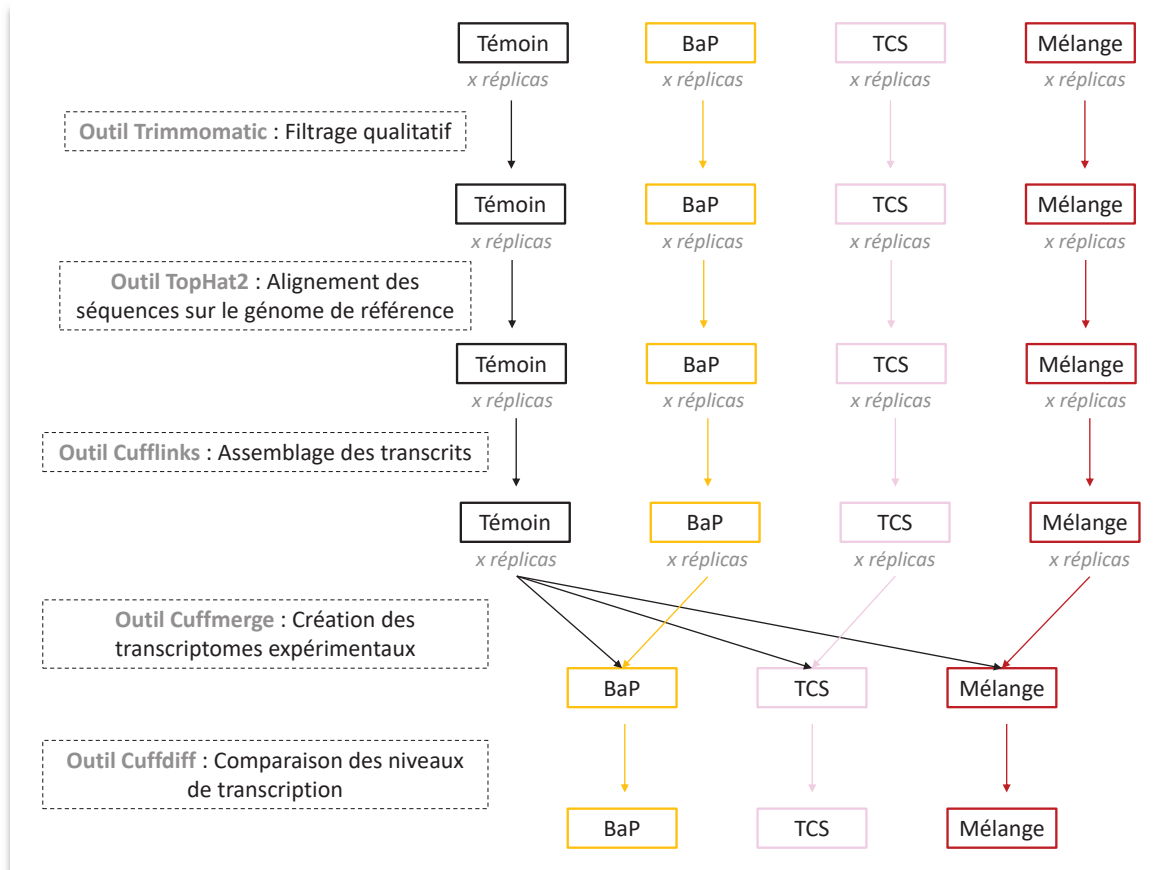
Une analyse, sans *a priori*, de la transcription des gènes hépatiques a été réalisée par séquençage des acides ribonucléiques (ARN) totaux par la méthode de séquençage (RNAseq).

L'extraction des ARN totaux hépatiques a été réalisée suivant la méthode du TRIzol RNA<sup>®</sup>. Les ARN totaux ont été isolés à partir de 50 mg de tissus. Les tissus ont été broyés dans 1 mL de TRIzol. Après centrifugation à 12000 rpm pendant 10 min à 4°C pour retirer les débris, le surnageant a été récupéré et stabilisé pendant 5 min à température ambiante. Afin de séparer l'ARN des autres constituants (ADN, protéines et solvant organique), 200 µl de chloroforme ont été ajoutés. Les tubes ont été vortexés pendant 30 sec, laissés 3 min à température ambiante et ont ensuite été centrifugés à 12000 rpm pendant 15 min à 4°C. La phase supérieure d'ARN a été récupérée et un volume équivalent d'isopropanol (environ 500 µl) a été ajouté afin de précipiter l'ARN. Le mélange a ensuite été centrifugé à 12000 rpm pendant 10 min à 4°C pour obtenir un culot d'ARN de couleur beige. Ce culot d'ARN a été lavé avec 500 µl d'éthanol 75% avant d'être centrifugé à 7500 rpm pendant 5 min à 4°C. L'étape de lavage a été reconduite deux fois. Enfin, les culots ont été séchés 10 min à température ambiante avant d'être suspendus dans 60 µl d'eau DNase/RNase free. Les extraits d'ARN ont été traités par désoxyribonucléase I (DNase I) à l'aide du kit RNase-free DNase set (Qiagen) pour retirer l'ADN présent dans les échantillons puis les extraits ont été purifiés sur colonne RNeasy Mini (Qiagen). Une analyse au bioanalyseur 2100 (Agilent Technologies) a permis de contrôler la qualité des ARN messagers (ARNm) extraits. Les bibliothèques d'ADN complémentaire (ADNc) ont été générées à partir de 400 ng d'ARNm à l'aide du kit TruSeq Stranded mRNA Sample Preparation (Illumina Inc). Le séquençage des ADNc a été réalisé en lecture simple brin sur 75 paires de bases selon le protocole Single Read Sequencing du prestataire externe Hybrigenics-Helixio (*Figure 2.4*).



**Figure 2.4 : Principe du séquençage Single Read Illumina.**

Le traitement bio-informatique a été réalisé *via* la plateforme Galaxy implantée sur le serveur du pôle Rhône-Alpes (Figure 2.5). L'outil Trimmomatic de cette plateforme a permis de filtrer les séquences ne répondant pas à un critère de qualité défini (score Phred). Ensuite, l'outil TopHat2 a permis d'aligner les séquences filtrées sur le génome de référence de *Xenopus tropicalis* (version JGI 4,2 pour la génération F0 et JGI 9,0 pour les générations F1 et F2). Les différents fragments alignés ont été assemblés à l'aide de l'outil Cufflinks permettant de générer un transcriptome par échantillon. L'outil Cuffmerge, présent dans l'outil Cufflinks, a permis de fusionner les transcriptomes hépatiques individuels par exposition, générant ainsi 3 transcriptomes expérimentaux (un par exposition). Enfin, l'outil Cuffdiff a permis de comparer les niveaux de transcription entre le groupe « témoin » et les groupes exposés ou issus d'exposition (« benzo[a]pyrène », « triclosan » et « mélange »).



**Figure 2.5 : Outils de la plateforme Galaxy utilisés pour le traitement bio-informatique des données transcriptomiques. BaP : benzo[a]pyrène ; TCS : triclosan.**

Les critères de qualité et d'alignement de la génération F0 sont détaillés dans la thèse de C. Regnault (Regnault, 2016). Les critères des générations F1 et F2 sont résumés dans le *tableau 2.2*.

Paramètres	Valeurs
<b>Qualitatif</b>	
Qualité sur une fenêtre de 4 pb	> 30
Qualité par base	> 25
Longueur minimale des séquences	70 pb
<b>Alignement</b>	
Différences avec la séquence de référence	< 2
Taille des introns	< 300 000 pb, > 45 pb

**Tableau 2.2 : Paramètres qualitatifs (outil Trimmomatic) et d'alignement des séquences (outil TopHat) pour l'étude transcritomique hépatique des femelles F1 et F2.**

Les gènes différentiellement transcrits ont été assignés aux gènes humains homologues à l'aide de l'outil BioMart d'Ensembl (version 96) afin d'étudier l'enrichissement de certaines voies biologiques à l'aide de l'outil Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (DAVID, Bioinformatics Resources). Deux listes doivent être renseignées afin d'obtenir une liste de catégories fonctionnelles (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG), Biological Pathways et Molecular Function) : la liste des gènes différentiellement transcrits et la liste de l'ensemble des gènes détectés. Les catégories fonctionnelles émises par l'outil DAVID peuvent être parfois redondantes ainsi qu'absentes du tissu d'intérêt qui est le tissu hépatique. Ainsi, une analyse bibliographique gène par gène a également été réalisée pour définir leur fonction et pour déterminer leur implication dans des pathologies.

#### 4.1.2 Réaction en chaîne par polymérase quantitative (RT-qPCR)

Une analyse de la transcription de gènes du tissu musculaire et adipeux a été réalisée à l'aide de la méthode de réaction de polymérisation en chaîne quantitative (RT-qPCR) synthétisée dans la *Figure 2.6*.

L'extraction des ARN musculaires et adipeux a été réalisée suivant la méthode du TRIzol RNA<sup>®</sup> décrite au *point 4.1.1 de ce chapitre*. Ensuite, les ARN extraits ont été digérés par la

DNase I pour supprimer la contamination d'ADN génomique. Pour cela, 1  $\mu\text{L}$  de tampon DNase I Reaction Buffer (10X) et 1  $\mu\text{L}$  de DNase I (1 U/ $\mu\text{L}$ ) ont été ajoutés à 2  $\mu\text{g}$  d'ARN (kit invitrogen<sup>TM</sup>, ThermoFisher Scientific). Après avoir complété le volume à 10  $\mu\text{L}$  avec de l'eau DNase/RNase free, les échantillons sont laissés 15 min à température ambiante. Afin d'inactiver la DNase, 1  $\mu\text{L}$  d'EDTA 25 mM a été ajouté et le mélange a été incubé pendant 10 min à 65°C. Pour réaliser la rétrotranscription, le kit SuperScript<sup>®</sup>III First-Strand Synthesis System (invitrogen<sup>TM</sup>, ThermoFisher Scientific) a été utilisé. Pour initier la rétrotranscription, 1  $\mu\text{L}$  d'amorces poly-thymine oligo Dt -qui s'hybrident aux queues poly-adénine des ARN- et 1  $\mu\text{L}$  de mélange dNTP de 4 désoxyribonucléotides (dATP, dTTP, dCTP, dGTP à 10 mM) ont été ajoutés ; la réaction se déroulant à 65°C pendant 5 min. Pour synthétiser l'ARN en ADNc, 10  $\mu\text{L}$  d'un mélange réactionnel (2  $\mu\text{L}$  de First-strand Buffer 10X, 4  $\mu\text{L}$  de MgCl<sub>2</sub> 25 mM, 2  $\mu\text{L}$  de DTT 0,1 M, 1  $\mu\text{L}$  de RNase Out et 1  $\mu\text{L}$  de Superscript III) ont été ajoutés. La réaction s'est déroulée pendant 60 min à 50°C puis a été arrêtée en dénaturant l'enzyme Superscript III pendant 15 min à 75°C. Afin de supprimer les ARN complémentaires, une incubation à 37°C pendant 20 min a été réalisée en ajoutant 1  $\mu\text{L}$  de *Escherichia coli* RNase H (2 U).

La réaction en chaîne par polymérase (PCR) permet d'amplifier des fragments d'ADN *via* une succession de cycles de répllication d'ADN. Au cours d'une qPCR, l'ajout d'un fluorochrome (SYBR Green) permet de quantifier le nombre de copies par gène. En effet, la fluorescence est proportionnelle à la quantité de produits amplifiés (*Figure 2.6*).

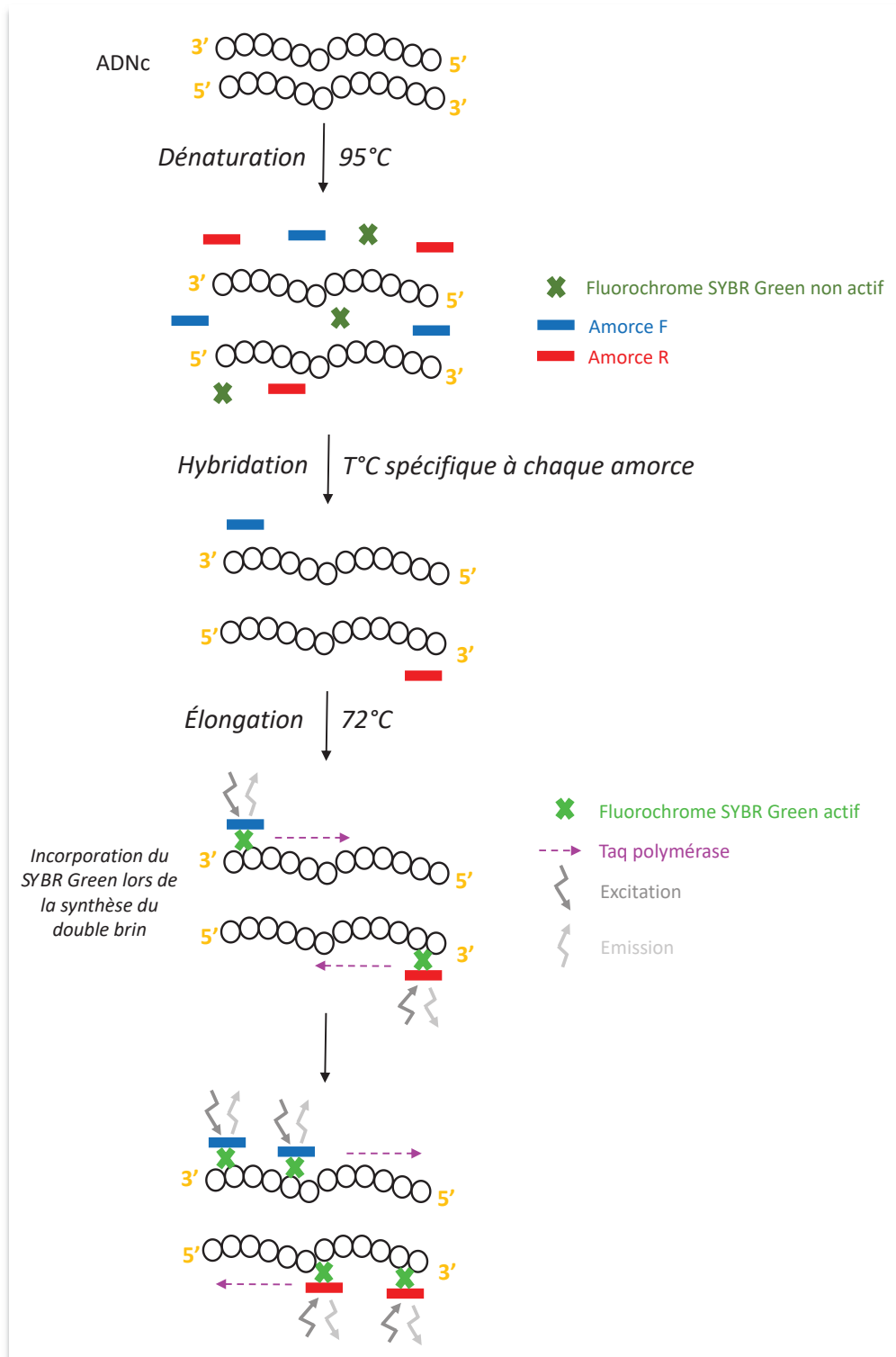


Figure 2.6 : Étapes de la méthode de la réaction en chaîne par polymérase quantitative (qPCR) au cours d'un cycle. Amorce F (Forward) : Amorce sens, Amorce R (Reverse) : Amorce anti-sens.

Les amorces permettant d'amplifier les gènes d'intérêt ont été conçues sur le site NCBI Primerblast et synthétisées par le prestataire Sigma-Aldrich. Le milieu réactionnel se constitue de 3 µL d'échantillon dilué au 100<sup>ième</sup>, 7,5 µL de qPCR Master Mix (PerfeCTa<sup>®</sup> SYBR<sup>®</sup> Green FastMix<sup>®</sup> for iQ Quantabio pour la génération F0 et SYBR<sup>®</sup> Green SuperMix<sup>®</sup> Biorad pour la génération F1), 0,45 µL d'amorces Forward et d'amorces Reverse et 3,6 µL d'eau DNase/RNase Free. Les conditions de qPCR sont détaillées dans les *tableaux 2.3* et *2.4*.

Étapes	Conditions	
Dénaturation initiale	95°C, 3 min	
Dénaturation	95°C, 10 sec	
Hybridation	T°C hybridation spécifique, 30 sec	40 cycles
Élongation	72°C, 100 sec	
Élongation finale	72°C, 7 min	

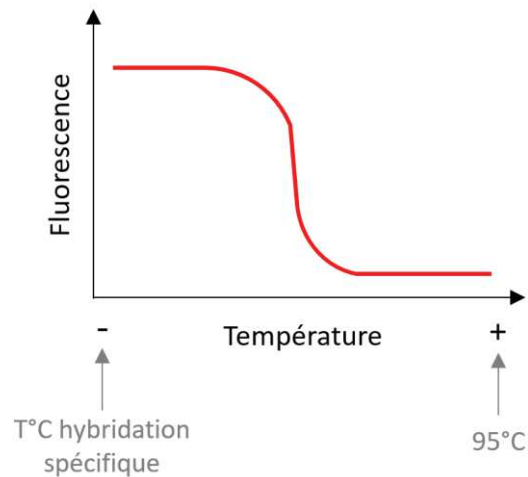
**Tableau 2.3 : Conditions d'amplification de l'ADNc musculaire et adipeux des femelles adultes F0 pour la méthode qPCR à l'aide du mix PerfeCTa<sup>®</sup> SYBR<sup>®</sup> Green FastMix<sup>®</sup>.**

Étapes	Conditions	
Dénaturation initiale	95°C, 3 min	
Dénaturation	95°C, 10 sec	
Hybridation-Élongation	T°C hybridation spécifique, 30 sec	40 cycles

**Tableau 2.4 : Conditions d'amplification de l'ADNc musculaire des femelles adultes F1 pour la méthode qPCR à l'aide du mix SYBR<sup>®</sup> Green SuperMix<sup>®</sup>.**

Pour chaque gène considéré, une analyse de la courbe de fusion a été réalisée pour vérifier la présence unique d'un seul produit amplifié. Le pas de température est de 0,5°C et la température initiale correspond à la température d'hybridation de chaque amorce et la température finale est de 95°C (*Figure 2.7*).





**Figure 2.7 : Exemple d'une courbe de fusion obtenue en qPCR avec un seul produit amplifié.**

La collection et l'analyse des données ont été réalisées à l'aide du logiciel Bio-Rad iQ5. La méthode  $\Delta\Delta CT$  de double normalisation permettant de quantifier l'expression des gènes chez les individus exposés par rapport aux individus témoins et en normalisant avec l'expression de gènes de référence a été utilisée (Pfaffl, 2001). Les gènes *RPS7* et *RPL27* sont les gènes de référence car leur expression ne varie jamais. Ils ont été validés sur l'ensemble des données de séquençage massif réalisées chez le xénope (Regnault et al., 2014, 2016, 2018; Usal et al., 2019).

La transcription de 10 gènes liés aux métabolismes glucidique et lipidique dans le muscle et le tissu adipeux des femelles de la génération F0 a été étudiée (Tableau 2.5).

Gène	ID Xenbase	Description	Amorces (F: Forward, R: Reverse)	Tissu	Hybridation (°C)
<i>SLC2A4</i>	XB-GENE-5943313	Solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 4	F : GTGTCTGATGCTCCCGTTCT R : TTTTCTTGGCCTGTGCCTCC	Muscle	60
<i>NUR77</i>	XB-GENE-483314	nuclear receptor subfamily 4 group A member 1	F : GGAGCTCCCCAAAGAAGATCAA R : TGGTCTTGACCTGTAAGCCAG	Muscle	61
<i>PDK4</i>	XB-GENE-491644	Pyruvate dehydrogenase kinase 4	F : ACTGTGATGTGGTTGAGGTAGT R : GCTGGGTAGGATCTTTGCCATTT	Muscle	61
<i>GYG1</i>	XB-GENE-852729	Glycogénine 1	F : GCCCTACAAGTGGAGGAGGT R : ACGAGTCTTCGCCCATGTAAT	Muscle	60
<i>PP1R3A</i>	XB-GENE-492213	Protein phosphatase 1 regulatory subunit 3A	F : TGGGCAAATTACACACTCATCT R : AGATTCATCCAAGTCATCTTCTTCT	Muscle	60
<i>RAB4B</i>	XB-GENE-946075	Member RAS oncogene family	F : ACTACAGAGGAGCAGCTGGA R : GTCCTGGCATCTGTCAACCA	Muscle, Tissu adipeux	61
<i>PGC-1<math>\alpha</math></i>	XB-GENE-494718	Peroxisome proliferator-activated receptor $\gamma$ , coactivator 1 $\alpha$	F : GCACGATCACGGTCAAGGTC R : CGGTACTCCTCCCTCTTCAGC	Muscle, Tissu adipeux	53
<i>IRS1</i>	XB-GENE-478672	Insulin receptor substrate 1	F : AGCCCAAACCGCAATCAG R : GTAGTAGGAGTAGAGGAGAATGT	Muscle, Tissu adipeux	53
<i>SGK1</i>	XB-GENE-1003518	Serum/glucocorticoid regulated kinase 1	F : CCTGAATATCTCACCGCCCC R : TGAGAAGGGCTAGGAGGAGG	Muscle, Tissu adipeux	61
<i>FASN</i>	XB-GEN-1002982	fatty acid synthase	F : GATTGCTGGTACTCATTGGTGC R : GCGCGGTAACCTGAGTGTATG	Tissu adipeux	60
<i>FABP4</i>	XB-GENE-5933914	Fatty acid binding protein 4	F : CAGATGGTGACGACCTGCAT R : AGCATAGCTCCTTTCCAAGGTC	Tissu adipeux	60
<i>AGPAT1</i>	XB-GENE-487933	1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 1	F : GGACCTACTTGGGATGATGGAG R : GCATCATCTGTCTTCTTGCGG	Tissu adipeux	60
<i>RPS7</i>	XB-GENE-977326	Ribosomal protein S7	F : GGTATTTCCAGGCTCTCTTG R : ACCACCTCCAATTCTATTTCC	Muscle, Tissu adipeux	53
<i>RPL27</i>	XB-GENE-999331	Ribosomal protein L27	F : GTTGTCTTGTCTTAGCAG R : TGGCAGTCACCTTACGAG	Muscle, Tissu adipeux	53

Les gènes RPS7 et RPL27 sont les gènes de référence.

**Tableau 2.5 : Liste des gènes d'intérêt et de référence étudiés en qPCR sur la génération F0.**

La transcription de 6 gènes musculaires impliqués dans le métabolisme énergétique a également été étudiée chez les femelles de la génération F1 (Tableau 2.6).

Gene	ID Xenbase	Description	Amorces (F: Forward, R: Reverse)	Hybridation (°C)
<i>ACADL</i>	XB-GENEPAGE-958718	<i>acyl-CoA dehydrogenase long chain</i>	F : GCAGGACAAGTTAGCCGGAA R : CGATGCCACCATGCTCTTCA	60
<i>GYG1</i>	XB-GENEPAGE-852728	Glycogenin 1	F : GCCCTACAAGTGGAGGAGGT R : ACGAGTCTTCGCCCATGTAAT	60
<i>HK1</i>	XB-GENEPAGE-944849	Hexokinase 1	F : TAGTTGCTGCTACGCTTGGT R : AAGGATCCATCGATGCCAC	60
<i>PDHA1</i>	XB-GENEPAGE-952668	Pyruvate dehydrogenase E1 alpha 1 subunit	F : CCTGTCACTGCTGTTTCGTGT R : GCGGTGAACGTCACATTTCT	60
<i>RAB4B</i>	XB-GENEPAGE-946074	RAB4B member RAS oncogene family	F : ACTACAGAGGAGCAGCTGGA R : GTCCTGGCATCTGTCAACCA	60
<i>SLC2A4</i>	XB-GENEPAGE-5943312	Solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 4	F : GTGTCTGATGCTCCCGTTCT R : TTTTCTTGGCCTGTGCCTCC	60
<i>RPS7</i>	XB-GENEPAGE-977325	Ribosomal protein S7	F : GGTATTTCCAGGCTCTCTTG R : ACCACCTCCAACCTCTATTTC	60
<i>RPL27</i>	XB-GENEPAGE-999330	Ribosomal protein L27	F : CCCAGCTCTCAAACGCAAAG R : CCGCAGCTTCTGGAAAAACC	60

Les gènes RPS7 et RPL27 sont les gènes de référence.

**Tableau 2.6 : Liste des gènes musculaires d'intérêt et de référence étudiés en qPCR sur la génération F1.**

## 4.2 Metabarcoding des bactéries intestinales

Pour étudier la composition microbienne de l'intestin, l'ADN intestinal des femelles adultes a été extrait à l'aide du kit NucleoSpin® Soil (Macherey-nagel). Brièvement, le tissu intestinal a été mélangé à 400 µl de tampon SL2 avant d'être broyé avec un piston autoclavé. Pour extraire au mieux l'ADN, le tissu a été placé dans un tube contenant des billes et a de nouveau été broyé à l'aide du FastPrep homogénéiseur de tissu (VWR) (3 fois pendant 2 min 30 et 30 battements par sec). Afin d'extraire l'ADN bactérien, 14 µl de lysozyme (250 mg/mL,

Sigma-Aldrich) ont été ajoutés puis les tubes ont été laissés 30 min à 37°C, conditions optimales pour détruire la paroi bactérienne par hydrolyse des peptidoglycanes. Pour précipiter les contaminants, les tubes ont été centrifugés à 11000g pendant 2 min. Puis, 150 µl du tampon SL3 ont été ajoutés avant de vortexer les tubes et de les placer 5 min à 4°C. Après précipitation, les tubes ont de nouveau été centrifugés à 11000g pendant 1 min. Le surnageant a été chargé sur la colonne « NucleoSpin® Inhibitor Removal » avant d'être centrifugé à 11000g pendant 1 min. Ensuite, pour retirer les contaminants d'ARN, une réaction avec 10 µl de RNase A à 100 mg/mL a été réalisée pendant 10 min à 65°C. Une fois la réaction terminée, 250 µl de tampon SB ont été ajoutés et les tubes ont été vortexés dans le but d'ajuster les conditions de liaison de l'ADN à la membrane en silice constituant la colonne. Puis, l'échantillon a été placé dans la colonne « NucleoSpin® Soil » et centrifugé à 11000g pendant 1 min. L'ADN a été lavé à l'aide de 500 µl de tampon de lavage SB, 550 µl de tampon SW1, puis rincé deux fois avec 700 µl de tampon SW2. Entre chaque lavage, une centrifugation à 11000g pendant 30 sec a été effectuée. La membrane en silice, sur laquelle l'ADN est attaché, a été séchée par centrifugation à 11000g pendant 2 min. L'ADN a été élué par ajout de 30 µl de tampon d'éluion SE (préalablement chauffé à 60°C), réaction se déroulant à température ambiante pendant 5 min. Puis l'ADN a été décroché de la colonne par centrifugation à 11000g pendant 30 sec. Cette étape d'éluion a été de nouveau effectuée pour obtenir un volume d'extrait d'ADN de 60 µl.

Pour amplifier exclusivement les ADN microbiens, une amplification par PCR a été réalisée à l'aide de la paire d'amorces BACT02 ciblant l'ADN 16S (F : GCCAGCMGCCGCGGTAA, R : GGACTACCMGGGTATCTAA) (Taberlet et al., 2018). La réaction a été effectuée dans 10 µl d'AmpliAq Gold™ 360 Master Mix (Applied Biosystems), 5,84 µl d'eau DNase/RNase free, 0,16 µl de BSA (20 mg/mL), 0,2 µM de chaque amorce et 2 µl d'ADN extrait non dilué. Les conditions de PCR sont détaillées dans le *tableau 2.7*.

Étapes	Conditions	
Dénaturation initiale	95°C, 10 min	
Dénaturation	95°C, 30 sec	35 cycles
Hybridation	54°C, 30 sec	
Élongation	72°C, 90 sec	
Élongation finale	72°C, 7 min	

**Tableau 2.7 : Conditions d’amplification de l’ADN microbien intestinal des femelles adultes par la méthode PCR.**

Pour différencier bioinformatiquement les différents réplicas de PCR après séquençage, des tags de 8 nucléotides ont été ajoutés sur la région 5’ de chaque amorce sens (F) et anti sens (R). Ainsi, chaque réplica de PCR a été représenté par une combinaison unique de tags F et R. Les tags comportaient au moins cinq différences de nucléotides (Coissac, 2012) et 2 à 4 nucléotides aléatoires ont également été ajoutés à l’extrémité 5’ des tags dans le but d’obtenir une diversité de séquence suffisante. Pour suivre les contaminations potentielles et les faux positifs (Schnell et al., 2015), 5 témoins d’extraction négatifs (sans échantillon d’intestin) et 7 témoins de PCR négative (sans le Master Mix) ont également été utilisés. Pour vérifier le succès de l’amplification, 7 témoins positifs contenant du sol ont été utilisés. Après amplification, les produits PCR ont été purifiés avec le kit MinElute PCR (Qiagen). La préparation des bibliothèques et le séquençage ont été effectués en sous-traitance par Fasteris (Geneva, Switzerland). Les bibliothèques ont été préparées suivant le protocole PCR-free MetaFast. Le séquençage a été réalisé suivant la méthode du HiSeq 2500 (Illumina Inc) générant des séquences paired-end de 300 paires de base. Le principe est le même que celui décrit dans le *point 4.1.1 de ce chapitre*, excepté que le brin est séquençé dans les deux sens.

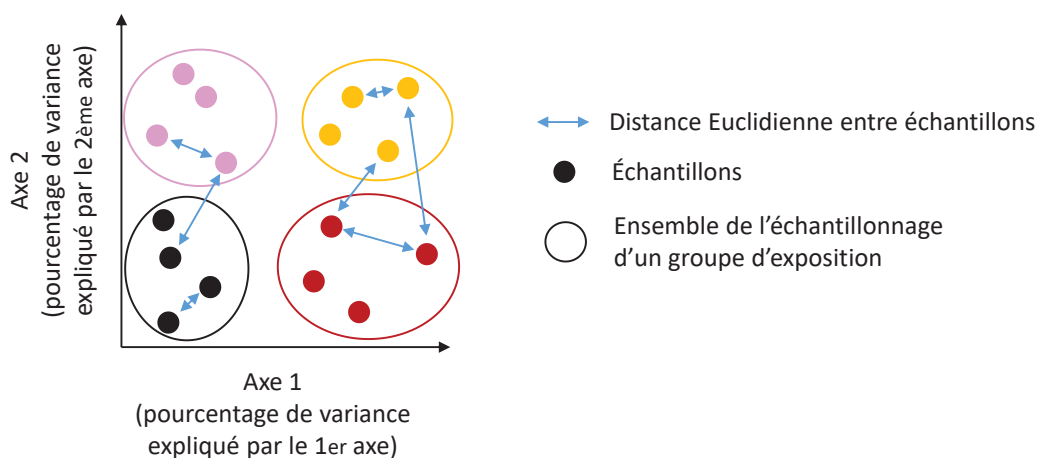
En collaboration avec Aurélie Bonin du Laboratoire d’Écologie Alpine, les données de séquençage ont été analysées en utilisant l’outil OBITools spécialement dédié pour l’analyse de données metabarcoding (Boyer et al., 2016). Les séquences ont d’abord été assemblées avec le programme *illumina paired end*. Les séquences alignées ont été assignées aux échantillons correspondant avec le programme *ngsfilter*. Après dé-réplication des séquences par l’outil *obiunig*, les séquences de mauvaise qualité et ne correspondant pas à la taille minimum (40 pb) et les séquences qui n’ont pas été observées au moins dix fois au sein d’un

réplica PCR ont été filtrées. Les séquences restantes ont été regroupées en unités taxonomiques opérationnelles moléculaires (MOTU). Tout d'abord, l'algorithme de *Sumatra* a été utilisé pour calculer des similitudes par paires entre des séquences en fonction de la longueur de la plus longue sous-séquence commune (Mercier et al. 2013). Ensuite, les similitudes par paires ont été utilisées pour regrouper les séquences avec un seuil de similarité de 97% en utilisant l'outil *Sumacust* (Mercier et al. 2013). Les abondances de séquences appartenant à un même cluster ont été résumées et le cluster a été conservé en tant que représentant MOTU du cluster. L'affectation taxonomique de chaque MOTU a été réalisée à l'aide du programme *ecotag* de l'outil OBITools, qui compare la séquence MOTU à une base de données de métabarcodes. Cette base de données de référence a été construite en exécutant le programme *ecoPCR* (Ficetola et al., 2010). Plus spécifiquement, l'outil *ecoPCR* a effectué une PCR *in silico* sur la base de données publiques EMBL (version 133) avec la paire d'amorces utilisée pour cette étude et avec trois erreurs autorisées par amorce. Les bases de données de référence obtenues ont ensuite été filtrées en ne conservant que les séquences attribuées aux niveaux de la famille, du genre et de l'espèce. Les paramètres d'assemblage et d'assignement aux échantillons sont détaillés dans le *tableau 2.8*.

Paramètres	Valeurs
<b>Assemblage</b>	
Score d'alignement des séquences assemblées	> 40
<b>Assignement aux échantillons</b>	
Nombre d'erreur avec les amorces	< 2
Nombre d'erreur avec les tags	0

**Tableau 2.8 : Paramètres d'assemblage et d'assignement des séquences pour l'étude du microbiote intestinal des femelles adultes.**

Après l'attribution de la taxonomie, les chimères, les MOTU non essentielles, les contaminants et les répliques de PCR ayant échoué ont été filtrés dans le logiciel R (R Core Team, 2017). Premièrement, les MOTU trop différentes d'une séquence de référence (*ecotag* meilleur identité < 0,90) ont été écartées en tant que chimères potentielles. Les MOTU les plus abondantes (en termes de nombres absolus de séquences) dans les témoins négatifs d'extraction et/ou de PCR ont également été exclues, de même que les répliques de PCR contenant moins de 2000 séquences. Les répliques de PCR inhabituellement éloignés du barycentre des quatre répliques de PCR correspondant aux mêmes échantillons ont été considérés comme dysfonctionnels et éliminés. Enfin, les répliques de PCR restants ont été résumés par échantillon et l'ensemble des données finales contenait 33 échantillons et 473 MOTU. Une analyse en coordonnées principales (PCoA pour *Principal Coordinates Analysis*) a été réalisée sur ces données. L'analyse PCoA permet de visualiser des similitudes ou des différences au sein des données par une représentation graphique dans un espace Euclidien d'une matrice de ressemblance (Figure 2.8). Ainsi, l'espace Euclidien se définit comme un espace dans lequel les distances entre les points sont mesurées par une distance Euclidienne (chemin le plus court existant entre deux coordonnées). Elle a été effectuée par génération en utilisant la fonction *vegdist* du logiciel R après normalisation des données par la fonction *vegan decostand*. Le package R *vegan* a été utilisé pour déterminer l'indice de Shannon qui est une mesure de diversité qui prend en compte le nombre d'espèces d'une communauté pondéré par la proportion relative de chaque espèce (fonction *specnumber*).



**Figure 2.8 : Représentation d'une analyse en coordonnées principales.**

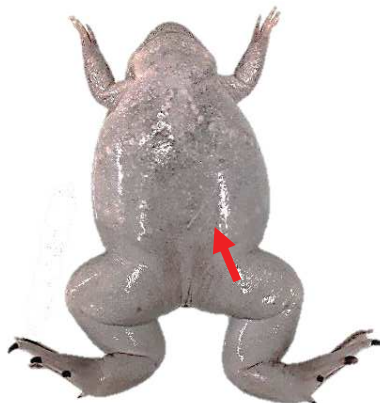
## 4.3 Régulation de la glycémie

### 4.3.1 Glycémie basale

Immédiatement après l'euthanasie, la glycémie des xénopes a été mesurée à l'aide de bandelettes-test Accu-Chek® sur une section d'un doigt de la patte inférieure.

### 4.3.2 Test de tolérance au glucose

Afin d'évaluer la capacité des femelles à réguler leur glycémie, du glucose à 1 mg/g de masse fraîche a été injecté en intrapéritonéal (*Figure 2.9*) et la glycémie (bandelettes Accu-Chek®) a été suivie à un intervalle de temps régulier par prise de sang sur la section d'un doigt de la patte inférieure.



**Figure 2.9 : Injection de glucose en intrapéritonéal lors du test de tolérance au glucose.**

### 4.3.3 Test de tolérance à l'insuline

De l'insuline bovine (Sigma-Aldrich) à 5 mU/g de masse fraîche a été injectée au niveau des sacs dorsaux lymphatiques et la glycémie a été suivie à intervalle régulier (0h, 1h, 2h, 3h, 4h, 5h) sur la section d'un doigt d'une patte inférieure à l'aide de bandelettes-test Accu-Chek®.



#### 4.3.4 Réponse physiologique au glucose

Lorsqu'une intolérance au glucose est observée pour une condition d'exposition, des femelles xénopes sont à nouveau collectées pour réaliser une injection de glucose (1 mg/g de masse fraîche) comme décrit précédemment. Après 30 min post-injection, temps où la glycémie est maximale, le sang frais est échantillonné et placé dans de l'azote liquide puis à -80°C pour réaliser des dosages plasmatiques de triglycérides, de cholestérol total et d'insuline (*Parties 4.7.2, 4.7.3 et 4.7.4*).

#### 4.4 Traits anatomiques

##### 4.4.1 Rapport hépato-somatique

Le rapport hépato-somatique (HSI) correspond au rapport de la masse du foie sur la masse des individus. Il témoigne d'une hypertrophie ou d'une hypotrophie hépatique.

$$HSI = \frac{\text{Masse foie (g)}}{\text{Masse individu (g)}}$$

##### 4.4.2 Rapport adipeux-somatique

Les tissus de réserves chez les amphibiens sont les corps jaunes. Un rapport de la masse des corps jaunes sur la masse du xénope a été réalisé et correspond au rapport adipeux-somatique.

$$\text{Rapport adipeux-somatique} = \frac{\text{Masse corps jaune (g)}}{\text{Masse individu (g)}}$$

#### 4.4.3 Rapport gonado-somatique

Le rapport gonado-somatique a été étudié et correspond au rapport de la masse des ovocytes sur la masse du xénope.

$$\text{Rapport gonado-somatique} = \frac{\text{Masse ovocytes (g)}}{\text{Masse individu (g)}}$$

#### 4.4.4 Rapport pancréato-somatique

Le rapport pancréato-somatique correspond au rapport de la masse du pancréas sur la masse du xénope. Il témoigne d'une hypertrophie ou d'une hypotrophie du pancréas.

$$\text{Rapport pancréato-somatique} = \frac{\text{Masse pancréas (g)}}{\text{Masse individu (g)}}$$

### 4.5 Observations histologiques

Lors des dissections, les organes sélectionnés pour les observations histologiques (lobe de foie gauche, une section transversale du muscle squelettique de la cuisse gauche et le pancréas des femelles) ont été placés dans du tissu OCT (VWR), congelés immédiatement dans l'azote liquide et conservés à -80°C. Concernant les femelles de la génération F2, les organes prélevés ont été congelés dans de l'isopentane (VWR), refroidis dans l'azote liquide puis conservés à -80°C. Des coupes de 7 µm d'épaisseur ont été réalisées et déposées sur des lames Super-Frost Plus (VWR) à l'aide d'un cryotome (CM3050S, Leica) possédant une température de chambre et de socle de -25°C.

Pour l'analyse de l'architecture membranaire du tissu hépatique, un sous-échantillon du lobe de foie gauche des femelles F2 a été fixé pendant 48h dans du formol tamponné à 4% (avec 10% de formalin, VWR). Brièvement, les échantillons ont ensuite été rincés dans de l'eau

distillée puis déshydratés, pendant 30 min, deux fois dans chaque bain d'éthanol de concentration croissante (50%, 70%, 95% et 100%) avant d'être une nouvelle fois déshydratés 30 min dans 3 bains de toluène (100%). Enfin, ces échantillons ont été imprégnés dans de la paraffine à 56°C pendant 12h avant de réaliser des coupes de 7 µm d'épaisseur à l'aide d'un microtome.

#### 4.5.1 Coloration hématoxyline/érythrosine

La coloration hématoxyline/érythrosine (HE) permet d'observer l'organisation tissulaire à travers la coloration des noyaux en violet (par réaction avec l'hématoxyline, colorant basique) et la coloration du cytoplasme en rose (par réaction avec l'érythrosine, colorant acide). Cette coloration permet également de visualiser de potentiels lésions préneoplasiques et tumorales ainsi que des amas mélanomacrophagiques.

Les coupes de foie ont été plongées dans un bain d'hématoxyline (VWR) pendant 3 min, puis les coupes ont été rincées à l'eau courante suivi d'un bain d'acide chlorhydrique (Sigma-Aldrich) à 0,9% pendant 2 sec. Les coupes ont ensuite été trempées pendant 30 sec dans un bain d'ammonium (Sigma-Aldrich) à 2% afin de raviver les couleurs puis dans un bain d'érythrosine (VWR) pendant 4 min. Les coupes ont été déshydratées par différents bains d'éthanol de concentration croissante (Sigma-Aldrich) (70%, 95% et deux bains de 100%) et d'un bain final de toluène (Sigma-Aldrich) (100%). Les coupes ainsi colorées ont été montées sous lamelles à l'aide de la résine Coverquick 4000 (VWR).

#### 4.5.2 Coloration au trichrome de Gomori

La coloration au trichrome de Gomori permet d'observer l'organisation tissulaire et plus particulièrement de mettre en évidence le tissu conjonctif. Dans notre étude, le but de cette coloration est de déterminer la présence ou non de collagène, de macrophages, de mastocytes et de leucocytes.

Les coupes de foie ont été plongées dans de l'eau distillée puis dans une solution d'hématoxyline (VWR) durant 3 min avant d'être rincées sous l'eau du robinet. Ensuite, les coupes ont été trempées, pendant 5 min, dans une solution d'acide phosphotungstique (0,8%), composée d'un colorant cytoplasmique (chromotrope 2R, 0,6%) et d'un colorant des fibres du tissu conjonctif (bleu d'aniline, 0,3%) et mélangée avec de l'acide acétique glacial (1%). Le cytoplasme est coloré en rouge et les fibres de collagène ressortent de couleur bleue. Le rinçage dans de l'acide acétique permet d'obtenir des nuances de couleurs plus . Les coupes sont ensuite placées dans un bain d'acide acétique (0,5%) durant 1 min puis déshydratées par différents bains d'éthanol de concentration croissante (Sigma-Aldrich) (70%, 95% et deux bains de 100%). Enfin, les coupes ont été montées entre lames et lamelles à l'aide de la résine Coverquick 4000 (VWR).

### 4.5.3 Coloration à l'huile rouge

La coloration *oil red O* (ORO) permet de mettre en évidence les lipides (triglycérides et cholestérol estérifié). Les lipides sont marqués en rouge tandis que les noyaux sont de couleur bleue.

Les coupes de foie ont préalablement été séchées pendant 10 min à température ambiante. Une solution mère composée de 2,5 g de poudre ORO et 400 mL d'alcool d'isopropanol à 99% a été réalisée (Sigma-Aldrich). Les coupes ont ensuite été trempées dans un bain d'huile rouge composé de la solution mère (1,5 parts) et d'eau distillée (1 part) pendant 5 min avant d'être rincées sous l'eau courante du robinet pendant 30 min. Les coupes ont été montées sous lamelles à l'aide du milieu de montage aqueux Aquatex<sup>®</sup> (VWR) (Mehlem et al., 2013).

Pour quantifier les lipides, 3 à 5 photos (par coupe de foie) ont été prises à l'aide d'un microscope Nikon Eclipse E600 équipé d'un appareil photo Olympus DP70 et le contenu lipidique hépatique a été évalué à l'aide du logiciel GNU Image Manipulation Program (GIMP v.2.8.6) comme décrit dans Regnault et al., (2014).

#### 4.5.4 Coloration à l'acide périodique de Schiff

La coloration à l'acide périodique de Schiff (PAS) permet de mettre en évidence les mucines, les membranes basales, les spores, les filaments mycéliens et plus particulièrement le glycogène. Les polysaccharides sont colorés en rouge en raison des réactions d'oxydation des glycols en aldéhydes par l'acide périodique et à des réductions de ces aldéhydes libres par le réactif de Schiff.

Les coupes de foie et de muscle sont placées 1 min dans un bain d'eau puis placées dans un bain d'acide périodique à 0,5% (VWR) pendant 10 min. Les coupes ont ensuite été rincées à l'eau courante du robinet avant d'être trempées dans le réactif de Schiff (VWR) pendant 10 min. Les coupes ont été rincées à l'eau chaude puis à l'eau froide avant d'être trempées dans l'hématoxyline (VWR) pour la coloration des noyaux. Les coupes ont de nouveau été rincées dans l'eau puis déshydratées par différents bains d'éthanol (Sigma-Aldrich) (70%, 95% et deux bains de 100%) et un bain final de toluène (Sigma-Aldrich) à 100%. Les coupes ont été montées sous lamelles à l'aide de la résine Coverquick 4000 (VWR).

Pour quantifier les polysaccharides, 5 à 10 photos par échantillon ont été prises à l'aide du microscope Nikon Eclipse E600 équipé de l'appareil photo Olympus DP70 et des scores ont été établis en fonction de la quantité de polysaccharides contenus au sein des cellules. Un score de 0,5 correspond à une cellule contenant une faible quantité de polysaccharides tandis qu'un score de 3,5 correspond à une cellule contenant des polysaccharides en forte quantité. Un pourcentage de chacun des trois scores a été établi et une moyenne de ces trois scores a été calculée pour chaque échantillon. Chacun des scores a été défini indépendamment par deux personnes distinctes.

#### 4.5.5 Immuno-marquage de l'insuline

Les coupes de pancréas ont été fixées dans du formaldéhyde à 4% pendant 10 min puis lavées dans du tampon phosphate salin (PBS) avec 0,5% d'albumine sérique bovine (BSA) (PBS/BSA 0,5%). Pour l'étape de saturation des sites non spécifiques, les coupes ont été incubées avec de la BSA à 5% pendant 30 min. Les coupes ont ensuite été incubées toute la

nuits à 4°C avec l'anticorps primaire guinea pig anti-human insulin serum (Y370; Yanaihara Institute) dilué au 1/500 dans du PBS/BSA 0.5%. Le lendemain, les coupes ont de nouveau été rincées dans du PBS/BSA 0,5% puis incubées 30 min à température ambiante avec l'anticorps secondaire goat anti-guinea pig IgG (H+L) FITC-conjugated (Southern Biotech) dilué au 1/200 dans du PBS/BSA 0,5%. Afin de convertir la fluorescence en signal colorimétrique, un Converter AP (Roche) a été utilisé. Le substrat Fast Red (Sigma-Aldrich) a été utilisé pour permettre la révélation des îlots d'insuline de couleur rosée. La révélation a nécessité 15 min. Les coupes ont ensuite été contre-colorées avec de l'hématoxyline (VWR) pour colorer les noyaux puis montées sous lamelles à l'aide du milieu de montage aqueux aquatex® (VWR).

Pour estimer l'aire et l'intensité des îlots d'insuline, cinq photos d'îlots ont été prises à l'aide du microscope Nikon Eclipse E600. La production d'insuline a été définie comme le produit de l'aire par l'intensité de chaque îlot, paramètres définis à l'aide du logiciel GIMP (version 2.8.6).

## 4.6 Activités mitochondriales hépatiques

### 4.6.1 Activité de la citrate synthase

L'activité de la citrate synthase a été déterminée en mesurant le taux d'apparition de l'acide thionitrobenzoïque qui absorbe à 412 nm (pendant 3 min). Le mélange réactionnel est composé de 10 µg de protéines mitochondriales isolées, de 100 mM de Tris/acide chlorhydrique (Tris/HCl) à pH 8,0, de 0,1% de Triton X-100, de 300 mM acétyl-CoA, de 100 µM de 5,5'-dithiobis (acide 2-nitrobenzoïque) et de 500 µM d'oxaloacétate.

### 4.6.2 Respiration mitochondriale

Les mitochondries ont été préparées comme décrit dans Garait et al., 2005 (milieu d'isolation: pH 7,4, saccharose 250 mM, Tris 20 mM, EGTA 1 mM). A l'aide du test de « Pierce modified Lowry protein » (Thermo Fisher Scientific) et suivant les instructions du

fabricant, la concentration en protéines mitochondriales a pu être déterminée. Le taux de consommation d'oxygène mitochondrial a été mesuré par polarographie avec une électrode d'oxygène de Clark dans une cellule en verre fermée. Le milieu de respiration à pH 7,2 était composé de 125 mM KCl, 20 Mm Tris, 5 mM Pi et 1 mM EDTA. La respiration mitochondriale réalisée par les complexes I et II (état 2 non phosphorylant) est mesurée par un ajout de succinate (5 mM), de glutamate (5 Mm) et de malate (2,5 mM). Après l'addition de 500 mM d'adénosine diphosphate (ADP) en quantité saturante, la respiration de l'état 3 (phosphorylante) a pu être déterminée. Enfin, l'indice du contrôle respiratoire (RCI) a été défini comme suit :

$$RCI = \frac{Etat\ 3}{Etat\ 2}$$

#### 4.6.3 Activité du protéasome

Comme décrit précédemment par Bulteau et al., 2002, l'activité peptidase du protéasome a été testée grâce à un peptide fluorogénique nommé succinyl-Leu-Leu-Val-Tyr-7-amido-4-méthylcoumarine (LLVY-AMC) (Sigma-Aldrich).

#### 4.6.4 Activité de l'aconitase

Les mitochondries ont été suspendues dans du tampon phosphate à 25 mM et à pH 7,25 avec 0,05% de Triton X-100. L'activité aconitase a ensuite été déterminée par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 340 nm comme décrit précédemment par Bulteau et al. (2003).

## 4.7 Analyses plasmatiques

### 4.7.1 Activité de l'alanine aminotransférase sérique

L'activité de l'alanine aminotransférase sérique (ALAT) témoigne de l'intégrité cellulaire hépatique et permet de suivre l'évolution de son fonctionnement.

Le plasma a été obtenu après centrifugation du sang frais à 2000g pendant 10 min à 4°C. L'activité a été mesurée à l'aide du kit Alanine Aminotransferase Activity Assay suivant les instructions du fabricant (Sigma-Aldrich). Brièvement, les échantillons plasmatiques sont mélangés à une solution réactionnelle composée de 86 µL de tampon ALAT, de 10 µL de substrat ALAT et de 2 µL d'un mélange d'enzyme ALAT ainsi que 2 µL d'un substrat de peroxydase fluorescent. Après 3 min, les mesures initiales ( $t_0$ ) des tests colorimétrique (570 nm) et fluorimétrique ( $\lambda_{ex}= 535$  nm et  $\lambda_{em}= 587$  nm) sont réalisées. Les échantillons sont ensuite incubés à 37°C et des mesures colorimétrique et fluorimétrique sont faites périodiquement toutes les 5 min.

L'activité ALAT est déterminée en fonction du rapport entre deux tests enzymatiques couplés :

$$Produit = \frac{\text{Produit colorimétrique (570 nm)}}{\text{Produit fluorimétrique } (\lambda_{ex}=535 \text{ nm, } \lambda_{em}=587 \text{ nm})}$$

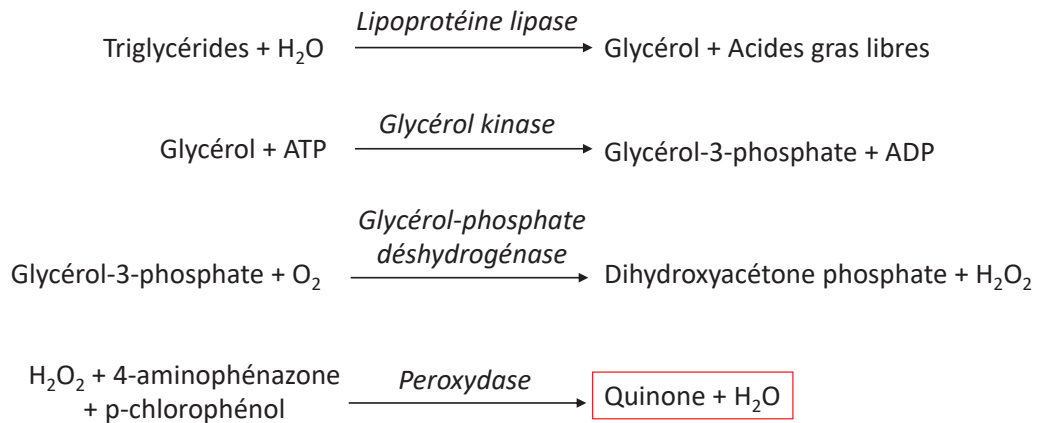
Le rapport des produits obtenus par les tests colorimétrique et fluorimétrique est proportionnel à la quantité de pyruvate généré. Afin de quantifier l'activité ALAT, une unité d'ALAT est définie comme correspondant à 1 µmol de pyruvate générée par minute à 37°C.



### 4.7.2 Quantification des triglycérides totaux

La concentration des triglycérides totaux a été déterminée dans le plasma des femelles à l'aide du kit GPO-POD (Sobioda) par le prestataire externe Therassay.

Le principe des réactions est le suivant :

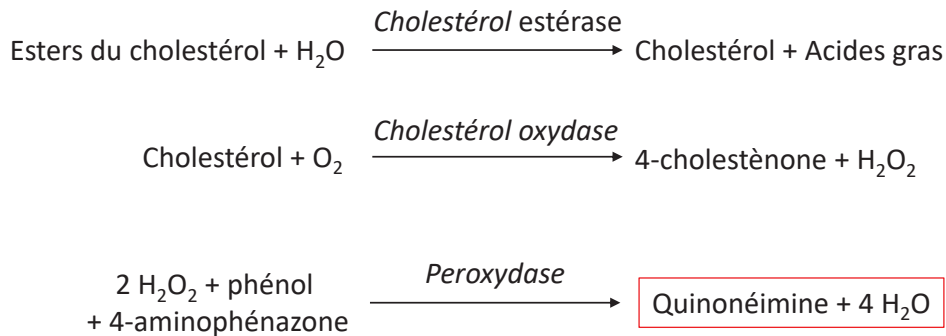


Un millilitre de réactif composé des molécules de p-chlorophénol (2 mmol/L), de lipoprotéine lipase (150 000 U/L), de glycérol kinase (500 U/L), de glycérol-3-oxydase (3500 U/L), de peroxydase (440 U/L), de 4-aminophénazone (0,1 mmol/L) et d'ATP (0,1 mmol/L) est mélangé à 10 µl d'échantillon. Ce mélange réactionnel est incubé à 37°C pendant 5 min. L'absorbance est ensuite lue à 505 nm. L'intensité de la couleur formée par le produit final est proportionnelle à la concentration des triglycérides.

### 4.7.3 Quantification du cholestérol total

La concentration du cholestérol total a été déterminée dans le plasma des femelles en utilisant le kit CHOD-POD (Sobioda) par le prestataire externe Therassay.

Le principe des réactions est le suivant :

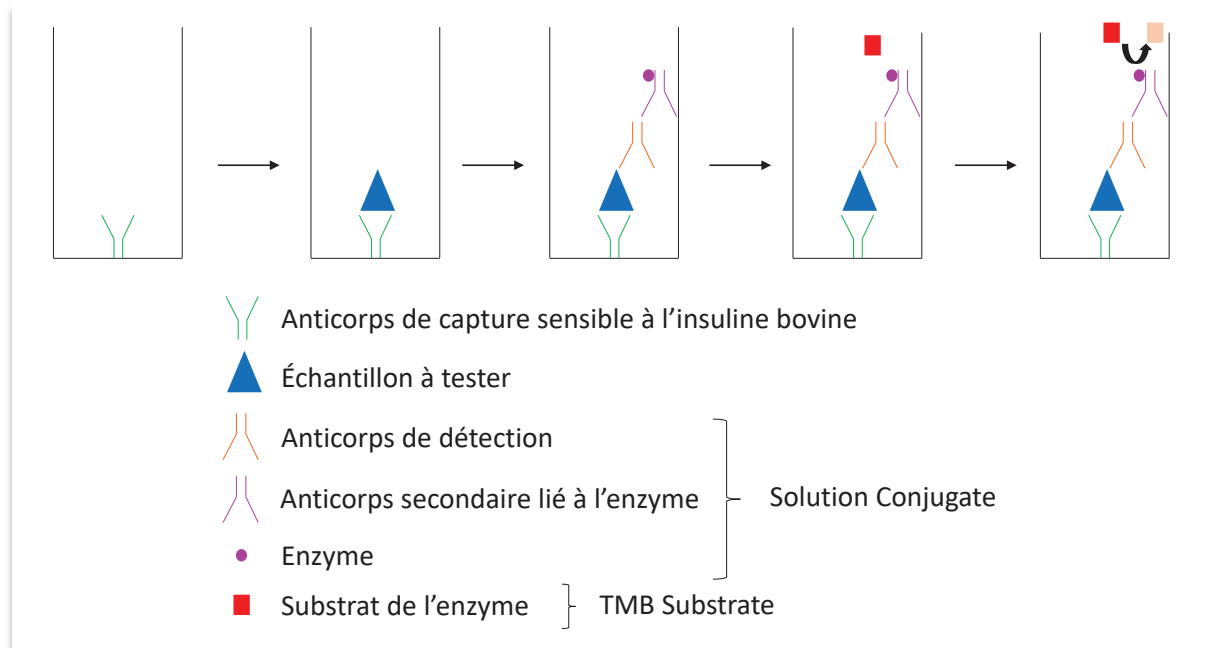


Le réactif est composé de phénol (26 mmol/L), de 4-aminophénazone (0,4 mmol/L), de cholestérol estérase (1 000 U/L), de cholestérol oxydase (300 U/L) et de peroxydase (650 U/L). Le mélange réactionnel (composé de 1 mL de réactif et de 10 µL d'échantillon) est incubé à 37°C pendant 5 min et l'absorbance est lue à 505 nm. L'intensité de la couleur formée par le produit final est proportionnelle à la concentration de cholestérol présent dans l'échantillon.

#### 4.7.4 Quantification de l'insuline

La concentration de l'insuline a été déterminée dans le plasma des femelles à l'aide du kit Elisa 80-INSBO-E01 (ALPCO) par le prestataire externe Therassay.

Ce test ELISA est un test de type sandwich dont le principe du protocole est décrit dans la *figure 2.10*. La microplaque est remplie d'un anticorps monoclonal spécifique de l'insuline bovine. Ensuite, 25 µl d'échantillons sont ajoutés ainsi que 75 µl de solution Conjugate. Le mélange a ensuite été incubé pendant 2 heures à température ambiante puis vortexé à 700-900 rpm. Les puits sont lavés 6 fois avec le Wash Buffer. Ensuite, 100 µl de TMB Substrate sont ajoutés avant une seconde incubation pendant 15 min à température ambiante et un vortex de 700-900 rpm. Afin de stopper la réaction, 100 µl de Stop Solution sont ajoutés et la densité optique est mesurée à 450 nm. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité d'insuline plasmatique.



**Figure 2.10 : Principe du test Elisa de type sandwich du kit Elisa 80-INSBO-E01.**

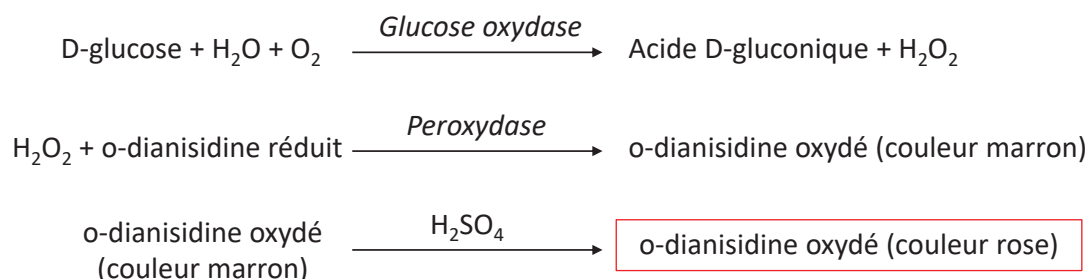
## 4.8 Quantification des protéines musculaires

Un volume de 10 mL de tampon de lyse (20 mM Tris pH 7,5; 150 mM NaCl; 1% Nonidet P-40; 0,5% Sodium Deoxycholate; 1 mM EDTA; 0,1% SDS) est mélangé à des pastilles contenant des inhibiteurs de protéases et de phosphatases (Halt Protease and Phosphatase Inhibitor Cocktail, EDTA Free, 100X). Cent microlitres de cette solution sont ajoutés à 20 mg de muscle. Le tissu a été broyé et les échantillons ont été centrifugés à 12000 rpm pendant 15 min à 4°C. Le surnageant (5 µL) est collecté afin de doser les protéines musculaires suivant la méthode de Bradford (Bradford, 1976). L'absorbance est lue à 595 nm après 5 min d'incubation et la quantité de protéines est déterminée grâce à une gamme étalon de BSA. L'intensité de la coloration bleue est proportionnelle à la quantité de protéines liées au bleu de Coomassie et témoigne de la quantité de protéines présentes dans l'échantillon. En effet, les liaisons entre le bleu de Coomassie (réactif) et les acides aminés classiques (arginine, l'histidine, la lysine) et aromatiques entraînent une modification de la structure du réactif. Sans interaction, le réactif est de couleur rouge et possède une longueur d'absorbance de 465 nm. Lorsqu'il est en interaction avec les protéines, du fait d'un déplacement de sa longueur d'onde d'absorbance de 465 nm à 595 nm, la couleur du réactif devient bleue.

## 4.9 Quantification des réserves ovocytaires

Le dosage du glycogène ovocytaire a été réalisé à l'aide du kit Glucose Assay (Sigma-Aldrich).

Le principe du dosage est le suivant :

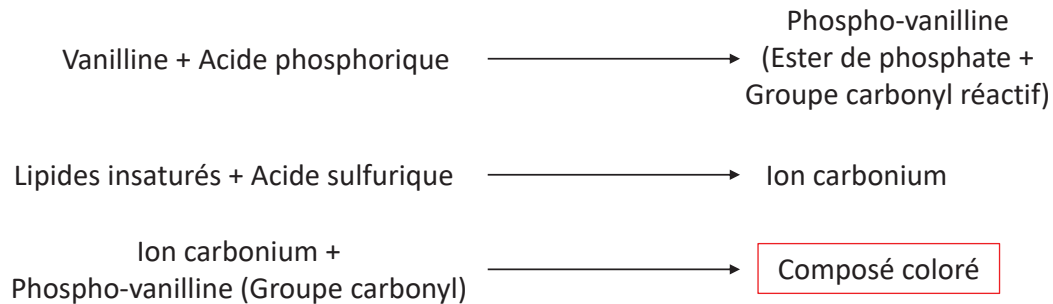


Afin de permettre une lyse cellulaire, 1 mL d'hydroxyde de potassium (KOH) à 40% et 40 mg de tissu ovocytaire ont été mélangés puis placés dans un bain marie à 100°C pendant 30 min. Pour précipiter le glycogène, 3 mL d'éthanol à 96% ont été ajoutés et les échantillons ont été laissés à -20°C durant la nuit. Le lendemain, une centrifugation de 15 min (10 000g, 4°C) a été effectuée. Le surnageant a été éliminé, puis le glycogène (flocons blanchâtres) a été dissous par l'ajout de 1 mL d'HCl à 2N. Les échantillons sont placés dans un bain marie à 100°C pendant 3h pour hydrolyser le glycogène en glucose. Le pH des extraits a été ajusté à 7 avec 1 mL d'hydroxyde de sodium (NaOH) à 2N. Deux millilitres d'enzymes glucose oxydase (500 unités) et peroxydase (100 unités purpurogalline<sup>1</sup>) ont été ajoutés à chaque extrait. Les extraits ont de nouveau été placés dans un bain marie à 37°C pendant 30 min. Ces réactions ont été arrêtées par l'ajout de 2 mL d'acide sulfurique (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) à 12N et le produit final o-dianisidine de couleur rose a été formé. L'absorbance est lue à 540 nm et l'intensité de la coloration rosée est proportionnelle à la quantité de glucose présent dans l'échantillon.

<sup>1</sup> L'unité purpurogalline est équivalente à ~18 μM unités par minute à 25 °C.

Un dosage des lipides ovocytaires a également été effectué (Knight et al., 1972; Van Handel, 1985; Plaistow et al., 2003).

La réaction se déroule comme suit :



Le réactif phospho-vanilline se compose de 240 mg de vanilline (Sigma-Aldrich), 40 mL d'éthanol à 100% et de 160 mL d'acide phosphorique ( $H_3PO_4$ ) à 85% (Sigma-Aldrich). Dix milligrammes d'ovocytes sont placés dans 500  $\mu$ L de solution d'extraction chloroforme/méthanol de rapport 1:1. Les échantillons sont broyés et laissés 1h sur glace puis sont centrifugés à 18000g pendant 30 min à 4°C. Pour l'obtention d'un dépôt lipidique, 100  $\mu$ L de surnageant est placé dans un tube en pyrex dans un bain marie à 95°C pendant environ 10 min. Quand la totalité du liquide s'est évaporée, 200  $\mu$ L d'acide sulfurique à 95% sont ajoutés, puis les extraits sont de nouveau placés à 95°C pendant 10 min. Une fois les extraits refroidis, 4,8 mL de réactif phospho-vanilline sont ajoutés. Au bout de 10 min, une coloration rose (absorbance à 535 nm) proportionnelle à la quantité de lipides apparaît.

Le dosage des protéines ovocytaires a été réalisé suivant la méthode de Bradford (Bradford, 1976) décrite au *point 4.8 de ce chapitre*.

## 5. Analyses statistiques

Les données individuelles sont exprimées comme une moyenne  $\pm$  l'erreur type (SEM).

Dans la publication de Regnault, Usal et al., 2018 (*Chapitre III*), les impacts du benzo[a]pyrène et du triclosan sur le métabolisme et leurs effets multigénérationnels sur le développement et la reproduction ont été décrits. Ainsi, les données physiologiques ont été transformées en log pour l'utilisation d'un test de comparaison multiple, le test statistique de Dunnett. Dans la publication de Usal et al., 2019 (*Chapitre III*) décrivant les effets du mélange benzo[a]pyrène/triclosan sur le métabolisme et leurs effets multigénérationnels sur le développement et la reproduction, un test non-paramétrique de Wilcoxon a été utilisé pour l'étude des données physiologiques compte tenu du faible nombre d'échantillons.

Pour les *chapitres IV* et *V* décrivant les impacts multi- et trans-générationnels du benzo[a]pyrène et du triclosan sur le métabolisme et leurs effets transgénérationnels sur le développement et la reproduction, la normalité des variables (données physiologiques) a été testée par un test de Shapiro-Wilk. En cas de normalité de la distribution des valeurs (*p-valeur* supérieure à 0,05), l'homogénéité des variances a été testée à l'aide du test de Fisher. Lorsque l'homogénéité des variances est vérifiée (*p-valeur* supérieure à 0,05), le test paramétrique de Student permettant la comparaison de moyennes a été utilisé. En cas de non-homogénéité des variances (*p-valeur* inférieure à 0,05), le test de Welch a été utilisé. Lorsque la distribution des valeurs ne suit pas une loi normale (*p-valeur* inférieure à 0,05) ou lorsque le nombre de réplica est faible (< 20), un test non paramétrique de Wilcoxon a été effectué.

La comparaison des courbes des différents groupes représentant le pourcentage d'individus vivants, l'âge à la métamorphose et à la maturité sexuelle a été réalisée à l'aide d'un test de Kaplan-Meier classique (si la taille des groupes d'individus à  $t_0$  est identique) ou d'un test log-rank de Kaplan-Meier (si la taille des groupes d'individus à  $t_0$  diffère). Le test de Kaplan-Meier permet d'évaluer en globalité les différences entre deux courbes.

Les différences statistiques du sexe-ratio entre les groupes « témoin » et « exposés » ont été évaluées à l'aide d'un test du chi-deux. Ce test permet de prendre en compte la taille de chaque groupe.

En ce qui concerne l'étude du microbiote intestinal (*Chapitre VI*), les différences de l'indice de Shannon entre les différents groupes d'exposition ont été testées à l'aide du test non-paramétrique de Wilcoxon.

Quel que soit le test utilisé, une différence significative entre les groupes « témoin » et « issus d'exposition » a été considérée lorsque la *p-valeur* était inférieure à 0,05.

Enfin, pour l'analyse transcriptomique, la plateforme Galaxy possède des outils statistiques intégrés et les gènes ont été considérés différentiellement transcrits lorsque la *q-valeur* était inférieure à 0,05. La *q-valeur* est utilisée lors de tests multiples et intègre la notion de « False Discovery Rate » c'est-à-dire le pourcentage de faux positifs. Enfin, la significativité de l'enrichissement des voies a été validée, à l'aide de l'outil DAVID, lorsque la *p-valeur* du test de Fisher était inférieure à 0,05.

# Chapitre III

---

## Effets directs du Benzo[a]pyrène et du Triclosan seuls ou en mélange sur le métabolisme énergétique, la reproduction et le développement de *Xenopus tropicalis* et leurs conséquences multigénérationnelles sur le développement et la reproduction

1. Introduction .....	129
2. Effets directs et multigénérationnels du benzo[a]pyrène et du triclosan .	131
2.1 An unexpected metabolic syndrome induced by endocrine disruptors in <i>Xenopus tropicalis</i> : a new lead for understanding amphibian decline (Regnault C., Usal M., Veyrenc S., Couturier K., Batandier C., Bulteau A-L, Lejon D., Sapin A., Combourieu B., Chetiveaux M., Le May C., Lafond T., Raveton M. and Reynaud S., 2018, Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) 115, E4416–E4425, doi : 10.1073/pnas.1721267115) .....	131
2.2. Analyses complémentaires des impacts des perturbateurs endocriniens ....	143
2.2.1 Effets directs sur le métabolisme énergétique des femelles F0 .....	143
2.2.1.1 Analyses transcriptomiques .....	143
2.2.1.1.1 Tissu adipeux .....	143
2.2.1.1.2 Tissu musculaire.....	145
2.2.1.2 Dosage du cholestérol total plasmatique à jeun .....	147
2.2.1.3 Dosage des protéines musculaires .....	147
2.2.1.4 Dosage des réserves ovocytaires .....	148
2.2.2 Effets multigénérationnels sur le développement et la reproduction de la descendance F1.....	149



2.2.2.1	<i>Survie</i> .....	149
2.2.2.2	<i>Croissance des individus adultes</i> .....	150
2.2.2.3	<i>Maturité sexuelle</i> .....	151
2.2.2.4	<i>Sexe-ratio</i> .....	152
2.2.2.5	<i>Comportement et succès reproducteur</i> .....	153
<b>3.</b>	<b>Effets directs et multigénérationnels du mélange benzo[a]pyrène/triclosan</b> .....	<b>154</b>
<b>3.1</b>	<b>Concomitant exposure to benzo[a]pyrene and triclosan at environmentally relevant concentrations induces metabolic syndrome with multigenerational consequences in <i>Silurana (Xenopus) tropicalis</i> (Usal M., Regnault C., Veyrenc S., Couturier K., Batandier C., Bulteau A-L, Lejon D., Combourieu B., Lafond T., Raveton M. and Reynaud S., 2019, Science of the Total Environment (STOTEN) 689, 149–159, doi : 10.1016/j.scitotenv.2019.06.386)</b> .....	<b>154</b>
<b>3.2</b>	<b>Analyses complémentaires des impacts du mélange de perturbateurs endocriniens</b> .....	<b>168</b>
<b>3.2.1</b>	<b>Effets directs sur le métabolisme énergétique des femelles F0</b> .....	<b>168</b>
3.2.1.1	<i>Analyses transcriptomiques</i> .....	168
3.2.1.1.1	<i>Tissu adipeux</i> .....	168
3.2.1.1.2	<i>Tissu musculaire</i> .....	169
3.2.1.2	<i>Dosages du cholestérol et des triglycérides plasmatiques à jeun</i> .....	171
3.2.1.3	<i>Dosage des protéines musculaires</i> .....	171
3.2.1.4	<i>Dosage des réserves ovocytaires</i> .....	172
<b>3.2.2</b>	<b>Effets multigénérationnels sur le développement et la reproduction de la descendance F1</b> .....	<b>172</b>
3.2.2.1	<i>Croissance des individus adultes</i> .....	172
3.2.2.2	<i>Maturité sexuelle</i> .....	173

3.2.2.3 <i>Sexe-ratio</i> .....	174
3.2.2.4 <i>Comportement et succès reproducteur</i> .....	174
<b>4. Discussion .....</b>	<b>175</b>
<b>4.1 Effets directs et multigénérationnels sur le développement des individus F0 et F1.....</b>	<b>175</b>
<b>4.2 Effets directs et multigénérationnels sur la reproduction des individus F0 et F1 .....</b>	<b>179</b>
<b>4.3 Effets directs sur le métabolisme énergétique des femelles F0 .....</b>	<b>181</b>



## 1. Introduction

L'objectif de cette étude est de comprendre les effets d'une exposition chronique à deux perturbateurs endocriniens (benzo[a]pyrène et triclosan) seuls ou en mélange sur la physiologie de *Xenopus tropicalis*. L'impact direct des perturbateurs endocriniens est étudié à différentes échelles d'organisation, de la transcriptomique à la fitness des individus en passant par leur statut métabolique. L'un des points importants de cette étude est également d'appréhender les conséquences de l'exposition parentale à ces perturbateurs endocriniens sur la descendance non directement exposée. Ainsi, ce chapitre est basé sur la publication de deux articles (Regnault, Usal et al., 2018 et Usal et al., 2019) décrivant les impacts d'une exposition chronique au benzo[a]pyrène, au triclosan et au mélange benzo[a]pyrène/triclosan sur le développement, la reproduction et le métabolisme de femelles *Xenopus tropicalis* adultes (génération F0). Les effets multigénérationnels sont explorés en suivant le développement et la reproduction de leurs descendants non directement exposés (génération F1) (*Figure 1.21*).

Au cours de ce chapitre, les paramètres qui ont été mesurés sur le métabolisme des femelles F0 sont indiqués dans la *figure 3.1* et ceux étudiés sur le développement et la reproduction des individus F0 et F1 sont montrés dans la *figure 3.2*.

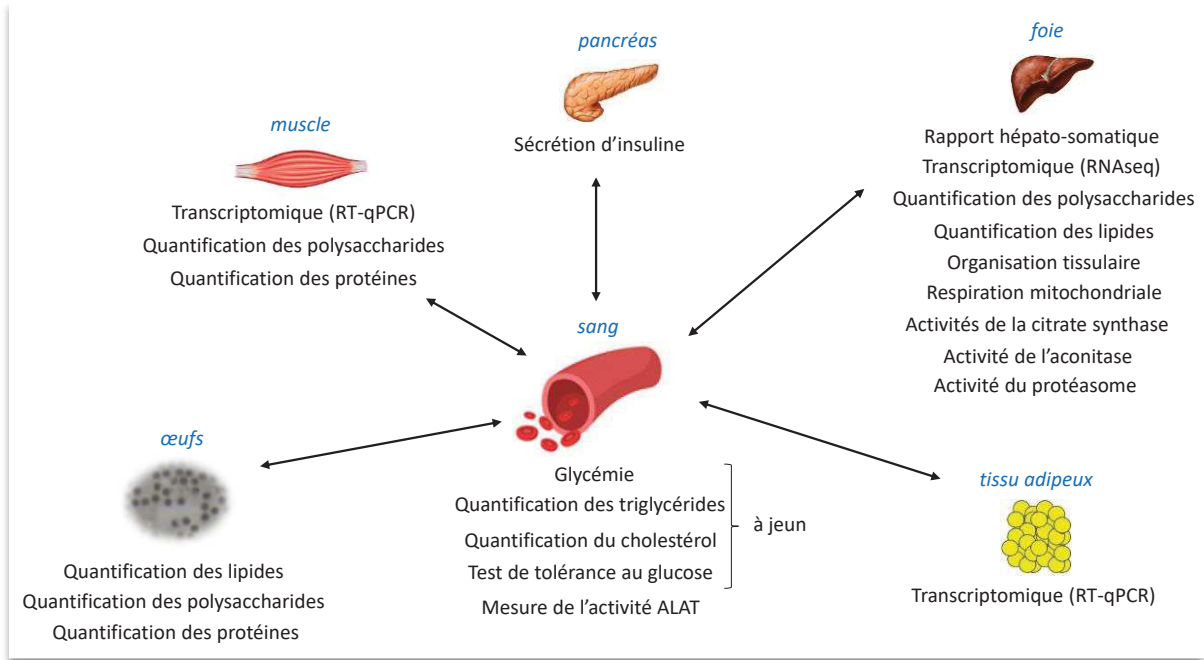


Figure 3.1 : Paramètres étudiés sur le métabolisme des femelles de la génération F0.

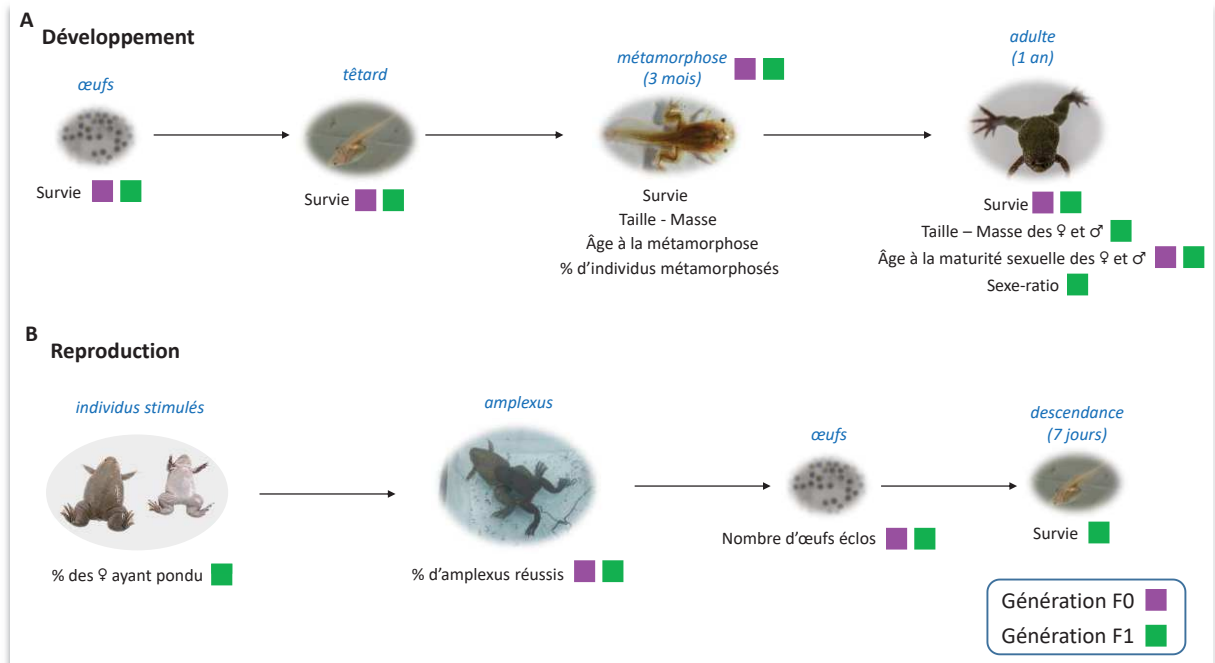


Figure 3.2 : Paramètres étudiés sur les générations F0 et F1. (A) Développement. (B) Reproduction.

## 2. Effets directs et multigénérationnels du benzo[a]pyrène et du triclosan

2.1 An unexpected metabolic syndrome induced by endocrine disruptors in *Xenopus tropicalis*: a new lead for understanding amphibian decline (Regnault C., Usal M., Veyrenc S., Couturier K., Batandier C., Bulteau A-L, Lejon D., Sapin A., Combourieu B., Chetiveaux M., Le May C., Lafond T., Raveton M. and Reynaud S., 2018, Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) 115, E4416–E4425, doi : 10.1073/pnas.1721267115)



# Unexpected metabolic disorders induced by endocrine disruptors in *Xenopus tropicalis* provide new lead for understanding amphibian decline

Christophe Regnault<sup>a,1</sup>, Marie Usal<sup>a,1</sup>, Sylvie Veyrenc<sup>a</sup>, Karine Couturier<sup>b</sup>, Cécile Batandier<sup>b</sup>, Anne-Laure Bulteau<sup>c</sup>, David Lejon<sup>d</sup>, Alexandre Sapin<sup>d</sup>, Bruno Combourieu<sup>d</sup>, Maud Chetiveaux<sup>e</sup>, Cédric Le May<sup>e</sup>, Thomas Lafond<sup>f</sup>, Muriel Raveton<sup>a</sup>, and Stéphane Reynaud<sup>a,2</sup>

<sup>a</sup>Univ. Grenoble-Alpes, Univ. Savoie Mont Blanc, CNRS, LECA, 38000 Grenoble, France; <sup>b</sup>Univ. Grenoble-Alpes, INSERM, LBFA, 38000 Grenoble, France; <sup>c</sup>Institut de Génomique Fonctionnelle de Lyon, Université Lyon 1, CNRS UMR 5242, Ecole Normale Supérieure de Lyon, 69000 Lyon, France; <sup>d</sup>Rovaltain Research Company, F-26300 Alixan, France; <sup>e</sup>Plate-forme Therassay, l'Institut du Thorax, INSERM, CNRS, Université de Nantes, 44007 Nantes, France; and <sup>f</sup>Centre de Ressources Biologiques Xénopes, Université Rennes 1, CNRS, Unité Mixte de Service 3387, 35042 Rennes, France

Edited by Vance L. Trudeau, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada, and accepted by Editorial Board Member David W. Schindler March 27, 2018 (received for review December 6, 2017)

Despite numerous studies suggesting that amphibians are highly sensitive to endocrine disruptors (EDs), both their role in the decline of populations and the underlying mechanisms remain unclear. This study showed that frogs exposed throughout their life cycle to ED concentrations low enough to be considered safe for drinking water, developed a prediabetes phenotype and, more commonly, a metabolic syndrome. Female *Xenopus tropicalis* exposed from tadpole stage to benzo(a)pyrene or triclosan at concentrations of 50 ng·L<sup>-1</sup> displayed glucose intolerance syndrome, liver steatosis, liver mitochondrial dysfunction, liver transcriptomic signature, and pancreatic insulin hypersecretion, all typical of a prediabetes state. This metabolic syndrome led to progeny whose metamorphosis was delayed and occurred while the individuals were both smaller and lighter, all factors that have been linked to reduced adult recruitment and likelihood of reproduction. We found that F<sub>1</sub> animals did indeed have reduced reproductive success, demonstrating a lower fitness in ED-exposed *Xenopus*. Moreover, after 1 year of depuration, *Xenopus* that had been exposed to benzo(a)pyrene still displayed hepatic disorders and a marked insulin secretory defect resulting in glucose intolerance. Our results demonstrate that amphibians are highly sensitive to EDs at concentrations well below the thresholds reported to induce stress in other vertebrates. This study introduces EDs as a possible key contributing factor to amphibian population decline through metabolism disruption. Overall, our results show that EDs cause metabolic disorders, which is in agreement with epidemiological studies suggesting that environmental EDs might be one of the principal causes of metabolic disease in humans.

endocrine disruptors | metabolic syndrome | transgenerational | amphibian population decline | *Xenopus tropicalis*

Dramatic declines in amphibian wetland populations have been observed globally since the 1980s (1) with current extinction rates 211 times above background levels (2). It has been suggested that wetland pollution with multiple endocrine disruptors (EDs) may play a key role, along with other well-known threats including habitat loss, the introduction of exotic species, increased UV radiation, water acidification, and emerging infectious diseases (3–5). An ED is an exogenous substance or mixture that alters the function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny, or in (sub)populations (6). Mesoscale field studies have suggested that EDs may correlate with population decline in several amphibian species and that contamination by EDs may be one of the key contributing factors responsible for altering amphibian population fitness (7). While certain evidence suggests that once symptoms of ED toxicity are found in amphibian

populations community destructuring and population decline are unavoidable (3), other studies have questioned these findings, suggesting that amphibians are no more vulnerable to EDs than other species (8). EDs have been extensively studied in vertebrates, focusing on their capacity to interfere with reproductive development and sex differentiation. Exposure to EDs at the larval stage can disrupt organogenesis and gonadal differentiation (9–15) by acting on cross talk between the thyroid and reproductive axes (16). Another sensitive phase is the breeding season during which adult frogs may develop egg and sperm maturation defects if exposed to EDs during critical stages (17–25). In addition to these developmental and reproductive effects, there are growing concerns that metabolic disorders might also

## Significance

By performing a controlled exposure of an amphibian model to endocrine disruptors (EDs) at concentrations within the range of safe drinking water, we provide evidence of the role played by these widespread contaminants in amphibian population decline through metabolic disruption. In frogs exposed throughout their life cycle, this disruption induces a metabolic syndrome characteristic of a prediabetes state. Exposed animals produce progeny that metamorphose later, are smaller and lighter at the adult stage, and have reduced reproductive success. These transgenerational effects of EDs may impact overwintering survival, recruitment for reproduction, and fitness, each representing possible triggers of population decline.

Author contributions: M.R. and S.R. designed research; C.R., M.U., S.V., K.C., C.B., A.-L.B., D.L., A.S., B.C., M.C., C.L.M., T.L., and S.R. performed research; S.V. performed histological manipulations; K.C. and C.B. performed mitochondrial experimentations; A.-L.B. performed proteasome, aconitase, and citrate synthase experiments; D.L., A.S., and B.C. handled animal rearing and exposure; M.C. and C.L.M. performed plasma triglyceride measurements; T.L. performed *Xenopus* mating; M.R. participated in sample preparation; M.R. participated in data analyses; C.R., M.U., and S.R. analyzed data; and S.R. wrote the paper.

The authors declare no conflict of interest.

This article is a PNAS Direct Submission. V.L.T. is a guest editor invited by the Editorial Board.

Published under the PNAS license.

Data deposition: The RNA-seq sequence data reported in this paper have been deposited at European Molecular Biology Laboratory-European Bioinformatics Institute, <https://www.ebi.ac.uk/ena> (accession no. PRJEB18463).

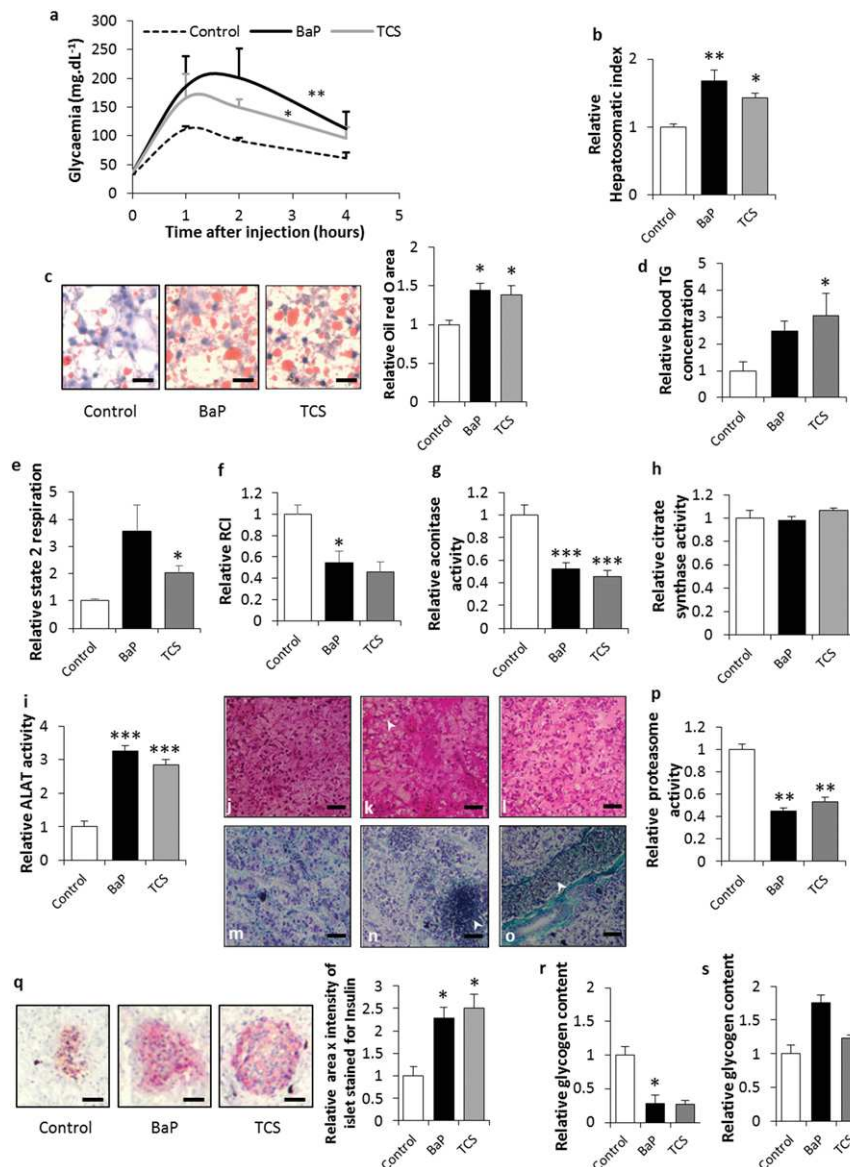
<sup>1</sup>C.R. and M.U. contributed equally to this work.

<sup>2</sup>To whom correspondence should be addressed. Email: [stephane.reynaud@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:stephane.reynaud@univ-grenoble-alpes.fr).

This article contains supporting information online at [www.pnas.org/lookup/suppl/doi:10.1073/pnas.1721267115/-DCSupplemental](http://www.pnas.org/lookup/suppl/doi:10.1073/pnas.1721267115/-DCSupplemental).

be linked to EDs (26). Data from epidemiological studies suggest that environmental EDs might account for a substantial part of metabolic disease incidence in humans (27–29). Despite these epidemiological correlations in humans and additional experimental evidence for mammals in general (30–32), the potential involvement of EDs in metabolic disorders as a possible cause of a reduction in fitness in amphibians has been largely neglected.

The suspected ED (33) triclosan (TCS) has been shown to exert endocrine-disruptive effects on aquatic species through modulation of the thyroid and estrogen axes (34–37). In wetlands, this emerging contaminant can now be found alongside the well-known benzo(*a*)pyrene (BaP), which has been classified as an ED by several countries, including the United States and all European Union member countries, for its impact on reproduction



**Fig. 1.** ED exposure leads to metabolic impairments in *Xenopus*. (A) Glucose tolerance test. (B) Relative hepatosomatic indices of control and exposed animals. (C) Oil Red O staining for total lipid content measured in the livers of control and exposed animals. Lipid content is indicated by red staining. (Scale bars, 25  $\mu$ m.) Histograms represent the relative Oil Red O area in the livers of control and exposed animals. (D) Relative blood triglycerides concentrations. (E) Relative mitochondrial state 2 respiration rate in liver of control and exposed animals. (F) Relative mitochondrial respiratory control indices in the livers of control and exposed animals. (G) Relative aconitase activity in control and exposed animals. (H) Relative citrate synthase activity in control and exposed animals. (I) Relative ALAT activity in control and exposed animals. (J) H&E stain of liver sections of control animals. (Scale bars, 70  $\mu$ m.) (K) H&E stain of liver sections of BaP-exposed animals. The arrow indicates an area of ballooning hepatocytes. (Scale bars, 70  $\mu$ m.) (L) H&E stain of liver sections of TCS-exposed animals. (Scale bars, 70  $\mu$ m.) (M) Gomori's Trichrom stain of sections of control animals. (Scale bars, 70  $\mu$ m.) (N) Gomori's Trichrom stain of liver sections of BaP-exposed animals. The arrow indicates a necrotic area with leukocyte infiltrates. (Scale bars, 70  $\mu$ m.) (O) Gomori's Trichrom stain of liver sections of TCS-exposed animals. The arrow indicates a dilated blood vessel. (Scale bars, 70  $\mu$ m.) (P) Relative proteasome activity in the livers of control and exposed animals. (Q) Insulin immunostaining of the pancreas of control and exposed animals. Insulin content is indicated by red staining. (Scale bars, 25  $\mu$ m.) The histograms present the relative insulin quantity estimated as area  $\times$  intensity of islet stained for insulin in the pancreas of control and exposed animals. (R) Relative glycogen content in the muscles of control and exposed animals. (S) Relative glycogen content in the livers of control and exposed animals. The statistical analysis was performed using Dunnett's test on log-transformed data. The asterisks indicate a significant difference from the control: \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ ;  $n = 4$  per exposure group.



(38, 39). Recent studies have demonstrated that acute exposure to BaP and TCS ( $10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ , during 24 h) can induce marked metabolic disorders in female and male *Xenopus tropicalis* with an insulin resistance-like (IR) syndrome phenotype and hepatotoxicity due to impaired lipid metabolism (40, 41). However, the precise impact of EDs at naturally occurring concentrations on the amphibian metabolism, their health, and decline are unknown. Given that BaP and TCS concentrations in contaminated surface water (including lakes and ponds) vary from  $0.1$  to  $237 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  (42, 43) and  $0.8$ – $74 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  (44, 45), respectively, the impact of these chemicals must be studied within this concentration range, using a transgenerational approach to prove their involvement in reduced amphibian fitness.

Here, we report on the real impact of EDs on amphibian metabolism and the consequences for their fitness by investigating two widespread EDs, BaP and TCS (40, 41), at environmental concentrations ( $50 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ) that are considered safe for human consumption (46, 47). Exposing female *Xenopus* to BaP and TCS from tadpole to mature adult stage (for 12 mo) led to a hepatic transcriptomic signature as well as liver, muscle, and pancreatic physiological impairments typical of a prediabetes state. With BaP exposure the observed metabolic syndromes had not been reversed after 1 y of depuration in clean water. In addition, exposed animals displayed a dramatic reduction in reproductive success, and produced progeny ( $F_1$ ) with a decreased capacity to reproduce and produce viable progeny ( $F_2$ ). These data provide insights into transgenerational effects and suggest that EDs may have a direct causal relationship with amphibian population decline by disrupting their energy metabolism.

## Results and Discussion

**Development of ED-Exposed Animals ( $F_0$ ).** BaP- and TCS-exposed animals showed a significantly delayed metamorphosis (the 90% population metamorphosis level was reached 21 and 31 d later, respectively) (Fig. S1A) while exhibiting no significant decrease in size or weight at the time of metamorphosis (Fig. S1B and C). Moreover, the time to reach sexual maturity was unaffected in exposed females (Fig. S1D).

**EDs Induce a Marked Metabolic Syndrome in *Xenopus* Typical of a Prediabetes State.** No difference in basal serum glucose levels was found between the exposed and control animals. However, ED exposure led to a reduction in glucose tolerance with a 1.8- to 2.4-fold increase in blood glucose (Fig. 1A). Investigating the liver physiology showed that the ED-exposed animals that had become glucose intolerant displayed an increase in their hepatosomatic index, co-occurring with a marked hepatic steatosis (Fig. 1B and C). This deregulation of lipid metabolism in the liver was associated with hypertriglyceridemia (Fig. 1D). Mitochondria orchestrate the energy metabolism from lipids through substrate oxidation via  $\beta$ -oxidation (48), and mitochondrial dysfunction has been associated with chronic liver steatosis (30). Here, an elevated state 2 respiratory rate in combination with a decreased respiratory control index (RCI) pointed toward a mitochondrial uncoupling in exposed animals (Fig. 1E and F). Fatty liver and mitochondrial uncoupling have been associated with oxidative stress (48). A general deficit in Fe–S cluster proteins such as aconitase, a tricarboxylic acid cycle mitochondrial enzyme that contains a 4F–4S cluster as prosthetic group, is a phenotype commonly associated with oxidative stress in the mitochondria (49). Our results suggest that ED exposure induces elevated mitochondrial rates of free radical production that result in aconitase inactivation (Fig. 1G). In addition, since the citrate synthase activity remained stable, irrespective of treatment type (Fig. 1H), the aforementioned changes in the mitochondrial parameters were not associated with variations in mitochondrial density in the liver. Taken together, our results suggest that liver steatosis induced by EDs is linked to mito-

chondrial dysfunction and, specifically, to mitochondrial uncoupling associated with oxidative stress.

Liver lipid accumulation has been widely associated also with hepatotoxicity (50). ED-exposed *Xenopus* displayed a 2.8–3.2 increase in serum activity of alanine aminotransferase (ALAT) (Fig. 1I) and liver necrosis associated with pronounced tissue disorganization. Under magnification, the liver tissue in exposed *Xenopus* showed hepatocytes with fewer cell contacts and irregular shapes, together with large areas of necrosis (Fig. 1J–O). Proteasome dysregulation has been associated with endoplasmic reticulum (ER) stress and is the primary event of insulin resistance development (51). Here, we found that ED exposure induced a twofold decrease in liver proteasome activity (Fig. 1P), suggesting that general insulin resistance syndromes occur regardless of the pollutant studied. This development of insulin resistance syndrome in ED-exposed *Xenopus* is supported by the twofold increase in insulin production by the pancreatic beta cells (Fig. 1Q). In type 2 prediabetes, an increased metabolic demand for insulin due to insulin resistance precedes the onset of hyperglycemia. This leads to a period of normal glycaemia, during which the pancreatic beta cells compensate for insulin resistance by hypersecreting insulin (52). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its progression to nonalcoholic steatohepatitis (NASH) are hepatic signs of metabolic disorders including prediabetes and insulin resistance syndrome. Histological modifications associated with NAFLD/NASH include steatosis, inflammation, hepatocellular ballooning, and fibrosis (53). The liver sections of ED-exposed animals presented severe steatosis, leukocyte infiltrates, and hepatocyte ballooning, especially in BaP-treated animals (Fig. 1K and N). TCS-exposed animals displayed swollen blood vessels typical of NAFLD (54) (Fig. 1O). The severity of the histopathological phenotypes observed suggests that TCS-exposed animals presented livers with modifications typical of NAFLD, and that BaP-exposed *Xenopus* presented livers with modifications typical of progression to NASH. However, regardless of the liver sections considered, and despite the large areas of necrosis, no fibrosis was observed in BaP-exposed frogs (Fig. 1N). In addition to the liver, pancreatic, and blood phenotypes, we also observed a decrease in muscle glycogen content for ED-exposed animals (Fig. 1R) suggesting an insulin resistance syndrome in the skeletal muscle (55). Taken together, our results suggest that ED exposure may lead to a prediabetes phenotype and, more generally, to the development of general metabolic syndrome in frogs exposed throughout their life cycle. Moreover, we observed a trend toward an increase in the liver glycogen content in BaP-exposed animals (Fig. 1S). These results point toward a possible association of this metabolic syndrome with a glycogenic hepatopathy, in humans considered a complication of uncontrolled diabetes (56).

**Liver Transcriptomic Signatures in ED-Exposed Animals Confirm Metabolic Syndrome.** Liver transcriptomes of ED-exposed animals showed a differential transcription of 322 and 121 genes with up-regulation in 40% and 66% of cases for BaP and TCS, respectively (Datasets S1 and S2). Despite having a similar prediabetes phenotype, the liver transcriptomic signatures varied for different treatments. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses of the differentially transcribed genes indicated a link between BaP treatment and “Metabolic pathways” (2.9-fold), “Biosynthesis of amino acids” (3.5-fold), “Steroid hormone biosynthesis” (3.7-fold), “Peroxisome” (3.7-fold), “Chemical carcinogenesis” (3.8-fold), “Carbon metabolism” (3.8-fold), “Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450” (4.1-fold), “Glycine, serine and threonine metabolism” (7.8-fold), “Glyoxylate and dicarboxylate metabolism” (eightfold), “Protein export” (13.2-fold), and “Protein processing in endoplasmic reticulum” (5.4-fold) (Fig. 2A).



Chronic ER stress due to the accumulation of unfolded proteins in the liver has been described in various models of NAFLD (57). Here, we found a marked enrichment of the pathways linked to protein processing and export, highlighted by a decrease in ED-exposed animals in the transcription of gene coding for proteins involved in adaptive unfolded protein response (UPR) (*hspa5*, *dnajc3*, *dnajc9*, *dnajb9*, *dnajb11*, *pdia4*, *hsp90b1*, *calr*; Fig. 2 C and E and **Datasets S1** and **S2**). Since ER stress has been linked to the inhibition of proteasome activity (51), the adaptive UPR response was most likely inhibited by the frogs' exposure to EDs. This type of inhibition has been linked to cell death (58) and explains the large areas of necrosis observed in the liver sections of BaP-exposed animals (Fig. 1N).

All other enriched pathways considered together suggest that an IR phenotype occurs in *X. tropicalis* exposed to EDs. These other pathways mainly involve genes linked to carbohydrate or lipid metabolism (Fig. 2 B and D). In addition, we found several differentially transcribed genes for which a deregulation has also been associated with IR and NAFLD/NASH (Fig. 2E). IR is characterized by an increase in the enzyme-coding transcripts involved in gluconeogenesis such as glucose-6 phosphatase (*g6pc*) or glyoxylate reductase (*grhr.1*) (59, 60), and we did indeed find a marked overtranscription of the *g6pc* (6.8-fold for BaP and 2.5-fold for TCS) and *grh.1* (2.6-fold for BaP) genes. Moreover, the high overtranscription of the insulin-like growth factor 1 binding protein (*igfbp-1*), repressed by insulin in physiological conditions (61), confirmed this phenotype for BaP-exposed *Xenopus* (Fig. 2 B and E). The high activation of gluconeogenesis in BaP-exposed animals might be related to the high overtranscription of the nuclear receptors *nr4a1* (6.7-fold) and *nr4a2* (14-fold), which are key activators of glucose production in the liver (62) (Fig. 2E).

The IR syndrome has also been associated with a deregulation of lipid metabolism, leading to the accumulation of triglycerides (steatosis) in the liver (63). The marked liver steatosis in our ED-exposed animals was linked to the deregulation of several genes controlling lipid metabolism, and particularly sulfotransferase 2b1 (*sult2b1*), an enzyme known to protect the liver from steatosis and to inhibit lipogenesis (64), was undertranscribed (0.21-fold for BaP and 0.35-fold for TCS). Moreover, BaP-exposed animals presented a deregulation of patatin-like phospholipase domain containing 3 (*pnpla3*) (0.26-fold), the gene whose inhibition has been associated with lipid accumulation in the liver (65). In TCS-exposed animals, several genes associated with liver triglyceride or cholesterol accumulation were found to be overtranscribed, including the 7-dehydrocholesterol reductase (*dhcr7*) (2.75-fold) and the Kruppel-like factor 2 (*klf2*) (2.52-fold) (41, 66).

The aforementioned physiological observations indicated a graduation in liver manifestations of IR in ED-exposed animals, with liver symptoms ranging from NAFLD for TCS-exposed to NASH in BaP-exposed *Xenopus* (Fig. 1). Transcriptomic data confirmed these phenotypes with a higher number of genes highlighting the severity of liver dysfunction under BaP exposure. We did indeed find a marked undertranscription of several genes involved in lipid metabolism (*acss2.2*, 0.24-fold; *elovl2*, 0.35-fold; *hmgcs1*, 0.31-fold; *mgat2*, 0.34-fold), the deregulation of which has been associated with the progression from NAFLD to NASH (67). NASH has also been found to be associated with inflammatory processes (53), which is in good agreement with our observation of leukocyte infiltrates in BaP-exposed animals being associated with the deregulation of key genes involved in inflammation, including *cd3e* (3.15-fold), *cd40* (3.34-fold), *fas* (2.11-fold), *gadd45g* (2.15-fold), *susd1* (3.15-fold), *vasp* (0.48-fold), and *vegfc* (2.75-fold). The different liver transcriptomic signatures induced by BaP and TCS might be explained by their different cellular targets. The BaP phenotype could be induced through Ah-R activation, since this nuclear receptor has been

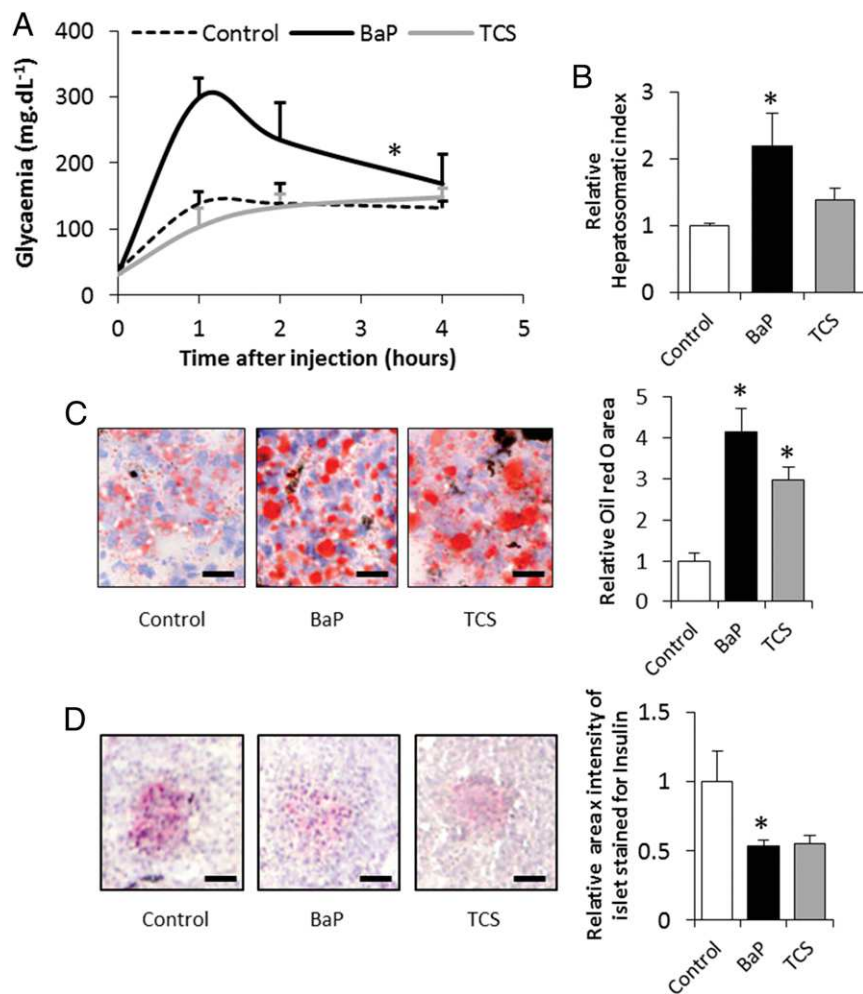
shown to be involved in NAFLD/NASH and liver inflammatory processes in mice (68). In mammals, TCS has been described as activating the pregnane and xenobiotic receptor (PXR) (69). In turn, this receptor has been found to be involved in NAFLD in the absence of any inflammatory processes (70), which could explain the liver metabolism deregulation induced by TCS. However, further studies are required to conclusively elucidate the underlying causes of these observed similarities and differences in ED-activated molecular mechanisms and the resulting metabolic syndrome.

**BaP-Induced Metabolic Syndrome and Glucose Intolerance Are Irreversible.** To examine the reversibility of the observed symptoms, we performed a 1-y depuration of the exposed animals. While the glucose intolerance phenotype appeared reversible in TCS-exposed *Xenopus*, individuals exposed to BaP remained glucose intolerant even after 1 y of depuration in clean water (Fig. 3A). Moreover, the BaP depurated animals still displayed a marked increase in their hepatosomatic index, linked with hepatic steatosis, while TCS-exposed animals only showed the liver steatosis (Fig. 3 B and C). These hepatic manifestations were accompanied by an insulin secretory defect, especially for BaP-exposed animals (Fig. 3D). However, since only the BaP-exposed animals remained glucose intolerant, our results suggest that the liver damage induced by this ED is irreversible.

**ED-Induced Metabolism Impairments Reduce Fitness and Cause Multigenerational Effects.** EDs at natural concentrations induced a marked metabolic impairment in female *Xenopus*, on which the resources found in the eggs are entirely dependent (71). To test the effects of parental exposure on their progeny, we mated five pairs that had been exposed to either of the EDs (BaP or TCS), which resulted in offspring from all five BaP exposed pairs but only from two that had been exposed to TCS. Despite their sexual maturity, three out of five TCS-exposed females did not accept the male, which suggests that TCS may impair sexual behavior in amphibians. This had already been observed in fish (72) and would confirm the capacity of TCS to impair the hypothalamo-pituitary-gonad axis (36).

Although the progeny had not directly been exposed to EDs, they showed a significantly delayed metamorphosis (by 35 d for 90% of the population to reach frog metamorphosis) (Fig. 4A), just like their BaP-exposed genitors, demonstrating the multigenerational impact of EDs. Moreover, BaP-exposed parents produced F<sub>1</sub> individuals that were smaller and lighter, while TCS exposed parents produced offspring that was just lighter (Fig. 4 A and B), demonstrating a multigenerational aggravation of the phenotype observed in their genitors.

For the case of direct exposure to TCS, the observed developmental effects may be due to TCS's immediate impact on thyroid hormone levels (73), while BaP exposure may cause indirect effects through Ah-R cross talk with the thyroid hormone receptor (74). However, since F<sub>1</sub> animals were exposed to EDs only at the gamete stage, a similar explanation for the observed transgenerational impacts is less obvious. This effect could be explained by a decrease in egg resources due to the observed metabolic impairments in the female genitors, or an ED exposure-induced epigenetic modification of genes controlled by thyroid hormones. Irrespective of the underlying cause, these disturbances could play a major role in the ongoing amphibian population decline as the delayed metamorphosis, together with their smaller body size at the time of metamorphosis, reduces their adult recruitment and chances for successful reproduction (75). The smaller body size at the time of metamorphosis also limits food availability for the newly metamorphosed frogs because of gape limitation, while increasing their vulnerability to gape-limited predators (76). The smaller initial body size possibly also reduces postmetamorphic growth, which in turn impacts



**Fig. 3.** Persistence of metabolic impairments in *Xenopus* after 1 y of depuration. (A) Glucose tolerance test. (B) Relative hepatosomatic indices of control and exposed animals. (C) Oil Red O staining for total lipid content measured in the livers of control and exposed animals. Lipid content is indicated by red staining. (Scale bars, 25  $\mu\text{m}$ .) Histograms present the relative Oil Red O area in the livers of control and exposed animals. (D) Insulin immunostaining of the pancreas of control and exposed animals. Insulin content is indicated by red staining. (Scale bars, 25  $\mu\text{m}$ .) The histograms show the relative insulin quantity estimated from the product of area  $\times$  intensity of the islet stained for insulin in the pancreas of control and exposed animals. The statistical analysis was performed using Dunnett's test on log-transformed data. The asterisk indicates a significant difference from the control:  $*P < 0.05$ ;  $n = 3$  per exposure group.

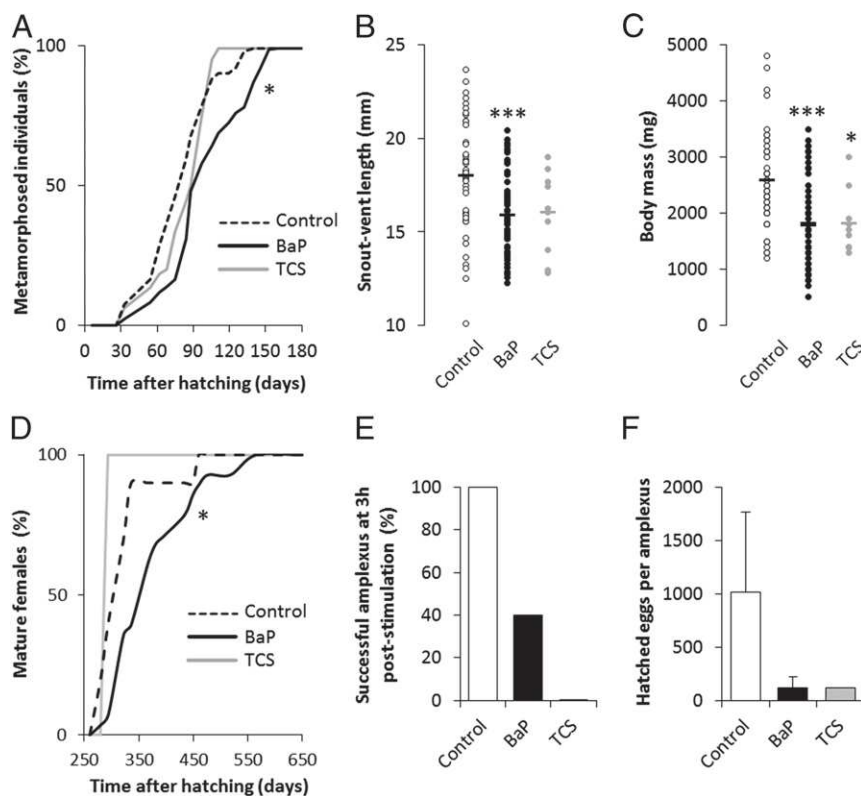
on their overwintering survival rates. The reduced body size particularly affects females as their size is directly proportional to fecundity (77). We found that  $F_1$  females from BaP-exposed genitors reached sexual maturity 141 d later than the control (90% of all females having reached maturity) (Fig. 4C). To assess  $F_1$  reproductive success and the fitness of their exposed genitors, we mated five  $F_1$  pairs from the control, five  $F_1$  pairs from the BaP-exposed parents group, and one pair with TCS-exposed genitors (corresponding to the only two surviving adults from this group). We observed a disturbance in mating behavior for both ED groups, characterized by a delayed amplexus formation. At 3 h poststimulation, only two amplexi were successful for  $F_1$  with BaP parental exposure, while the one pair with TCS parental exposure remained unsuccessful (Fig. 4E). Irrespective of parental exposure,  $F_1$  mating resulted in a highly variable number of hatched eggs, although with a discernible trend indicating dramatically fewer hatched eggs from  $F_1$  individuals with BaP- and TCS-exposed parents (Fig. 4F), suggesting reduced fitness induced by ED exposure.

In this work, we focused on finding links between ED exposure and amphibian population decline. In agreement with epidemiological studies in humans (27–29), we found that EDs can

induce severe metabolic disorders in amphibians already at concentrations that would be considered safe for higher vertebrates. Moreover, parental exposure to EDs can negatively affect the development and fecundity of their progeny and thus reduce fitness. Overall, the findings from this study should serve as a starting point for future studies to further elucidate the role of EDs as a contributing cause to amphibian population decline, particularly through their disruption of the energy metabolism. Our results also provide insights into the transgenerational effects of EDs, which may apply not only to amphibians but also to higher vertebrates including humans.

## Methods

**Animals.** Premetamorphic, 7-d-old *Xenopus tropicalis* were purchased from the "Xenopus national husbandry" (CRB "Xenopes"), University of Rennes 1 (<https://xenopus.univ-rennes1.fr>). Before the experiments, they were allowed to acclimate for 1 wk at 25  $^{\circ}\text{C}$  with a photoperiod of 12:12 h in Marc's modified Ringer's (MMR) 0.1 $\times$  medium (pH 7.4; NaCl, 10 mM; KCl,  $2 \times 10^{-1}$  mM;  $\text{MgSO}_4$ ,  $10^{-1}$  mM;  $\text{CaCl}_2$ ,  $2 \times 10^{-1}$  mM; HEPES,  $5 \times 10^{-1}$  mM). The frogs were fed daily ad libitum with finely ground pellets of trout food (Aquatic 3; Special Diets Services), and the grinding level was continually adjusted to the size of their jaw. At an age of 2 wk, the density of young tadpoles was 50 individuals per 2 L of medium, distributed in two tanks per exposure



**Fig. 4.** Parental exposure to EDs leads to delayed metamorphosis and reduced size and weight of progeny. (A) Development curves of F<sub>1</sub> individuals from hatching to metamorphosis. The distributions of F<sub>1</sub> individual development times were compared between the control and each parental ED-exposed population using a Kaplan–Meyer test to evaluate global curve difference. The asterisk indicates a significant difference from the control: \**P* < 0.05 (*n* = 716, 1,020, and 72 for control, BaP, and TCS parental exposure). (B) Snout-vent length of F<sub>1</sub> individuals at time of metamorphosis from each parental exposure group. (C) Weight of F<sub>1</sub> individuals at time of metamorphosis from each parental exposure group. The statistical analysis was performed using Dunnett’s test on log-transformed data. The asterisks indicate a significant difference from the control: \**P* < 0.05, \*\*\**P* < 0.001 (*n* = 46, 63, and 10 for control, BaP, and TCS parental exposure, respectively). (D) Development curves of F<sub>1</sub> juvenile females from hatching to sexual maturity. The distributions of F<sub>1</sub> individual development times were compared between the control and each parental ED-exposed population using a Kaplan–Meyer test to evaluate global curve difference. The asterisk indicates a significant difference from the control: \**P* < 0.05 (*n* = 10, 28, and 1 for control, BaP, and TCS parental exposure). (E) Percentage of successful amplexus 3 h poststimulation of F<sub>1</sub> animals (*n* = 5, 5, and 1 for the control, BaP, and TCS parental exposures, respectively). (F) Number of hatched eggs per F<sub>1</sub> female from each successful amplexus (*n* = 5, 5, and 1 for the control, BaP, and TCS parental exposures, respectively).

condition (see below). Once they had reached 30 d, that is, immediately before undergoing metamorphosis, the frogs were moved to larger tanks with 4 L of medium (30 individuals per tank) to meet their increased volume requirements. Once metamorphosis was complete, that is, at age 150 d, the *Xenopus* were dispatched into four tanks at a density of 10 individuals per 4 L of medium. All experiments were performed in an animal house accredited by the French Ministry of Animal Welfare (Rovaltain Research Company; no. A 26 004 1401) and in accordance with the recommendations of the ethics committee ComEth Grenoble–C2EA–12 (animal welfare agreement no. 02545.03).

**Xenopus Exposure to BaP and TCS.** *Xenopus* were exposed collectively at 25 °C in their tanks using 150 tadpoles per condition. One-quarter of the medium was renewed daily and completely renewed once per week using a solution of MMR containing either BaP (97% purity; Sigma-Aldrich) or TCS (97% purity; Sigma-Aldrich) at an initial concentration of 200 ng·L<sup>-1</sup>. The control frogs were exposed to dimethyl sulfoxide (DMSO) (vehicle) at a concentration of 4/1,000 (vol/vol). Pollutant concentrations in the medium were continually monitored by GC-MS/MS. Freshly prepared media (either with BaP, TCS, or DMSO) were placed in identical tanks, with identical light, temperature, and *Xenopus* densities for the different exposure experiments. Analyses showed that 85% of BaP and 87% of TCS were usually absorbed within 24 h, which, considering the periodical medium renewals, equates to a weekly average concentration of 50 ng·L<sup>-1</sup>. These concentrations were chosen to match the BaP or TCS concentrations usually found in “naturally” polluted waters (42–45), and particularly for BaP, this concentration is still below the recommended critical threshold and thus considered safe for

human drinking (46, 47). At the time of writing, no equivalent critical threshold had been published for TCS.

After 12 mo of exposure, four females from each exposure condition underwent a glucose tolerance test. Eight others (divided in two groups of four to ensure sufficient material for all of the experiments) were rapidly killed with a blow to the head and immediately dissected to sample the liver, the pancreas, and the muscles. Blood was collected by means of an intracardiac puncture. To mimic a depuration period, three females from each exposure condition were transferred to clean medium and maintained for 12 mo, after which the organ sampling was carried out as described above.

**Hepatosomatic Index.** Each *Xenopus* and their liver were weighed to the nearest 0.1 mg, and the hepatosomatic index (HSI) was calculated as follows:

$$\text{HSI} = (\text{liver weight}[\text{g}] \times (\text{total body weight}[\text{g}])^{-1}) \times 100.$$

**Histological Observations.** After dissection, the liver (same lobe/frog) and pancreas were embedded in Tissue OCT (Labonord; VWR), immediately flash frozen in liquid nitrogen, and conserved at –80 °C. Transverse sections (7 μm) were produced using a cryostat (CM3050 S; Leica) with the temperature of the cryochamber and specimen set to –25 °C. Frozen sections were mounted on Super-Frost Plus microscope slides (Labonord).

The frozen sections of the liver were stained with Oil Red O to assess total lipid hepatic content as previously described (41).

Hepatic glycogen content was estimated using periodic acid–Schiff (PAS) staining. The slides were briefly rinsed in water and incubated with 0.5% periodic acid for 10 min before staining with Schiff reagent for 15 min and

hematoxylin for 1 min. The sections were dehydrated by 1-min incubation in 70% ethanol, followed by 1-min incubation in 95% ethanol, followed by 1-min incubation in toluene. PAS scoring was performed by two people independently. The PAS staining score (0–4) was assigned depending on the percentage of glycogen in the cells with a score of 0 corresponding to no glycogen and a score of 4 corresponding to a cell full of glycogen.

Frozen pancreas sections were fixed for 10 min in 4% formaldehyde and washed in PBS containing 0.5% BSA. A saturation step was performed for 30 min in PBS containing 5% BSA. The sections were then incubated overnight at 4 °C with guinea pig anti-human insulin serum (Y370; Yanaihara Institute) diluted 1:500 in PBS–BSA (0.5%). The sections were then washed again in PBS–BSA (0.5%) and incubated with goat anti-guinea pig IgG (H+L) FITC-conjugated (SouthernBiotech), diluted 1:200 in PBS–BSA (0.5%), and left for 30 min at room temperature in the dark. We used the Converter AP (Roche) on the frozen sections according to the manufacturer's instructions to convert the fluorescence into a colorimetric signal. Revelation was performed using Fast Red (Sigma-Aldrich) as substrate for 15 min. After labeling, the frozen sections were counterstained with Mayer's Haemalun (Merck) and mounted with aqueous mounting medium (aquatex; Merck). Each slide (one per animal) was photographed under a Nikon Eclipse E600 microscope using an Olympus DP70 digital camera. Five pictures were taken, corresponding to the five insulin hot spots, labeled by section. Each picture was imported into the GNU Image Manipulation Program (GIMP, version 2.8.6), where the area of each labeling acini was quantified using the built-in histogram function. Because insulin appeared magenta on the pictures, the labeling intensity was estimated from the inverse of the green channel level, again using the histogram dialogue. For each slide, this intensity was quantified as previously described (41) and used to standardize acini intensity. Insulin production was obtained by multiplying the acinus area with the standardized labeling intensity for each acinus.

**Hepatic Mitochondrial Respiration.** The mitochondria were prepared as described in Garait et al. (78) (isolation medium: pH 7.4, 250 mM sucrose, 20 mM Tris, 1 mM EGTA). Mitochondrial protein concentration was determined according to the manufacturer's instructions with a Pierce modified Lowry protein assay (Thermo Fisher Scientific). The mitochondrial oxygen consumption rate was measured polarographically with a Clark oxygen electrode in a closed and stirred glass cell. The respiration medium (pH 7.2, 125 mM KCl, 20 mM Tris, 5 mM Pi, 1 mM EGTA) was supplemented with 5 mM glutamate, 2.5 mM malate, and 5 mM succinate for measuring complex I and complex II-mediated mitochondrial respiration (state 2). State 3 respiration was measured after the addition of 500 mM ADP, and the RCI was defined as the following ratio: state 3/state 2.

**Liver Proteasome Activity.** Peptidase activity of the proteasome was assayed using a fluorogenic peptide, succinyl-Leu-Leu-Val-Tyr-7-amido-4-methylcoumarin (LLVY-AMC) (Sigma-Aldrich), as previously described (79).

**Liver Aconitase Activity.** Mitochondria were suspended in 25 mM phosphate buffer, pH 7.25, supplemented with 0.05% Triton X-100, and aconitase activity was assayed spectrophotometrically at 340 nm, as previously described (49).

**Liver Citrate Synthase Activity.** Citrate synthase activity was measured as the rate of appearance of thionitrobenzoic acid, followed by an increase in absorbance at 412 nm during 3 min in the presence of 10 µg of isolated mitochondria protein, 100 mM Tris-HCl, pH 8.0, 0.1% Triton X-100, 300 mM acetyl-CoA, 100 µM 5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid), and 500 µM oxaloacetate.

**Muscle Glycogen Content.** Forty milligrams of muscle were lysed in 40% KOH at 100 °C during 30 min before cooling and overnight glycogen precipitation with 100% ethanol at –20 °C. After centrifugation at 10,000 × g for 15 min at 4 °C, the glycogen pellet was hydrolyzed in glucose by incubation in 2 M HCl at 100 °C for 3 h. After neutralization with 2 M NaOH, the concentration of glucose was measured with the GAGO-20 kit (Sigma-Aldrich), following the manufacturer's instructions.

**Glucose Tolerance Test.** Blood glucose was measured by digital sampling, 0, 1, 2, and 4 h after glucose injection in the dorsal lymph sac (1 mg·g<sup>-1</sup> fresh mass) using a hand-held plasma calibrated glucometer (Accu-Chek Performa; Roche Diagnostics). The area under the curve after the glucose challenge was used for the statistical comparison.

**ALAT Activity in the Serum.** Serum was obtained from fresh-blood centrifugation (3,000 × g for 10 min at 4 °C) and stored at –80 °C. ALAT activity was

measured using 3 mL of pure *Xenopus* serum, according to the manufacturer's instructions (Alanine Aminotransferase Activity Assay Kit; Sigma-Aldrich).

**Plasma Triglyceride Measurements.** Plasma total triglyceride concentrations were determined using a triglycerides GPO-PED kit (Sobioda).

**Statistics.** For F<sub>0</sub>, individual data are expressed as the mean ± SEM. The values were derived from four individual experiments for frogs immediately killed after 12 mo of exposure and from three individual experiments for frogs killed after 12 mo of depuration postexposure. Since the statistical distribution of the replicates was unknown (Gaussian or not) for four or three replicates, the comparison of each treatment (either BaP or TCS) with a single control was performed using the many-to-one comparison test of Dunnett (80, 81) after log-transforming the data.

The distributions of F<sub>0</sub> and F<sub>1</sub> individual development times were compared between the control populations and each parental ED-exposed population separately, using a Kaplan–Meyer test to evaluate global curve differences.

The distribution of F<sub>0</sub> and F<sub>1</sub> female maturity time between control populations and each parental ED-exposed population was determined separately, using a Kaplan–Meyer test to evaluate global curve differences.

For snout-vent length and weight of F<sub>1</sub> individuals, since the nature of the distribution of the results was not Gaussian for TCS parental exposure, the comparison of each parental treatment (either BaP or TCS) with a single control was performed using the many-to-one comparison test of Dunnett (80, 81) after log-transforming the data.

**Liver RNA Extraction and Sequencing.** For each biological replicate, total RNA was extracted from 15 mg of liver using the RNAqueous-4PCR Kit (Ambion), according to the manufacturer's instructions. Total RNA quality and quantity were controlled on an Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent). RNA-seq libraries were prepared using the TruSeq Stranded mRNA Sample Prep kit (Illumina) and sequenced on an Illumina GAlIx sequencer as 75-bp reads by Hybrigenics-Helixio.

**Mapping Reads on the *Xenopus* Genome.** Sequenced reads were assigned to each sample (unplexing) and adaptors were removed. The quality of the reads for each sample was checked using FastQC. The reads were then filtered based on their length, pairing, and quality, using Trimmomatic (version 0.32.1) (82). Cleaned reads were mapped to the *Xenopus* genome (JGI4.2 assembly) with Ensembl annotations (release 79) using Bowtie-0.12.7/TopHat 2 (version 0.6) software (83) ([tophat.cbc.umd.edu](http://tophat.cbc.umd.edu)) (with a maximum intron size of 250,000 bp to discover novel junctions between exons).

**Gene Expression Quantification and Differential Analysis.** For each library, the Cufflinks (version 0.0.7) tool was applied to TopHat alignments to enumerate the number of short reads overlapping the Ensembl annotated genes (84). The Cuffmerge (version 0.0.6) script contained in Cufflinks was used to merge multiple assemblies from each sample. Gene transcription levels were computed from alignments carried out using TopHat 2 and compared statistically using the Cuffdiff (version 0.0.7) tool implemented in a Galaxy pipeline (<https://galaxyproject.org>). Genes were considered differentially transcribed when the transcription ratio TR (BaP or TCS treated/control) was >1.8 in either direction with an adjusted *P* value lower than 0.05 after multiple testing correction.

**Functional Annotation Enrichment.** Differentially expressed genes were subjected to annotation enrichment analysis and KEGG pathway mapping using the online functional annotation tool Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (DAVID) ([david.abcc.ncifcrf.gov](http://david.abcc.ncifcrf.gov)) (85), using all of the genes detected in our experiment as background (9,310 genes). *Xenopus* gene identifiers were transformed into their human orthologs to improve the richness of the output as previously described (41). The significance was calculated using a modified Fisher's exact test (*P* < 0.05). Heat maps of expression profiles for genes sharing enriched annotation pathways, or other genes associated with these pathways, were produced using TM4 Multi-experiment Viewer (MeV) software (86).

***Xenopus* Mating and Progeny Development.** At the end of the exposure period, five F<sub>0</sub> females and 10 F<sub>0</sub> males were selected from each exposure condition to naturally mate. Mating behavior was induced by two injections of human chorionic gonadotropin in the dorsal lymph sac of each *Xenopus* as previously described (87). After hatching, tadpoles were bred as described

above. F<sub>1</sub> development was characterized by the time from hatching to metamorphosis, together with the snout-vent length and weight at metamorphosis. At adult stage, F<sub>1</sub> animals were mated as described above.

**ACKNOWLEDGMENTS.** We thank Kim Barrett (Version Originale) and Oliver Ross (XpertScientific) for the English review of the revised manu-

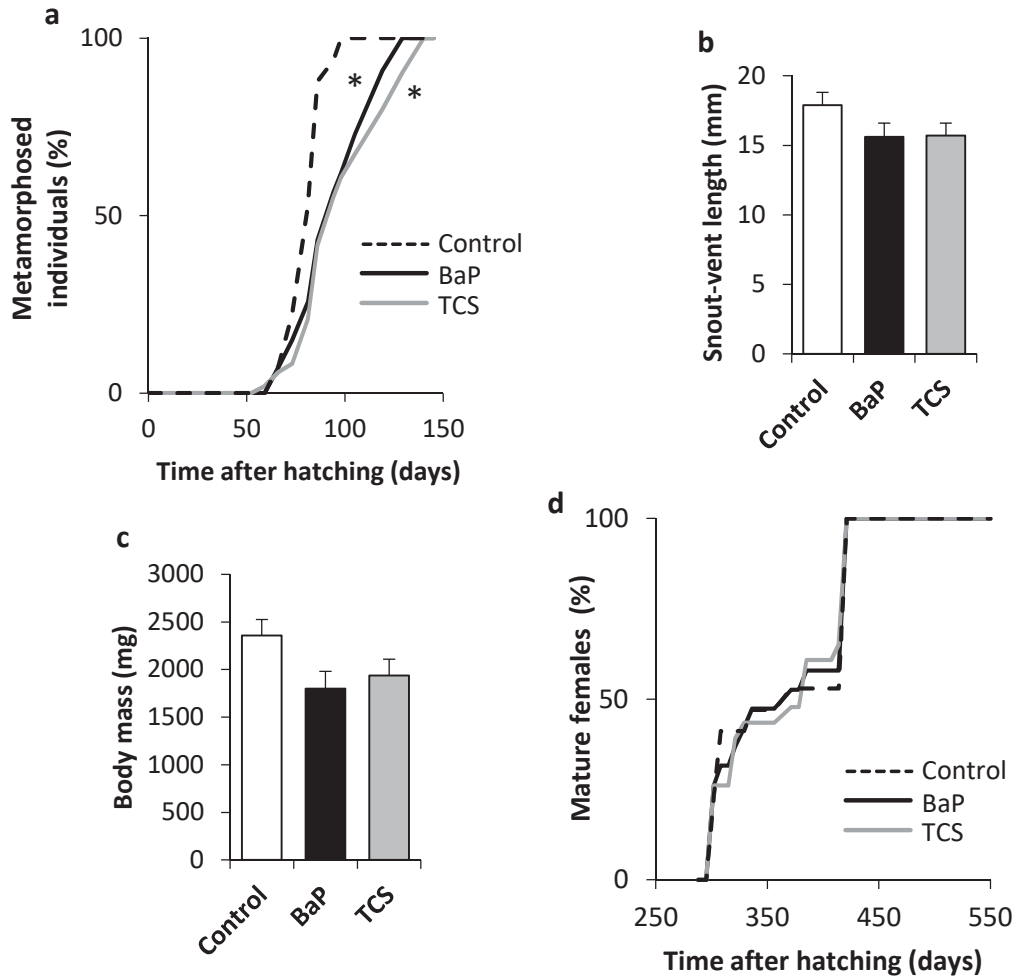
script. This work was funded by Communauté d'Universités et Établissements Université Grenoble-Alpes Initiatives de Recherche Stratégiques—Initiatives d'Excellence Grant and by the Federative Structure Environnemental and Systems Biology (BEeSy) of the Grenoble-Alpes University. C.R. received funding from the French Ministry of Higher Education and Research. M.U. was funded by the Région Auvergne-Rhône-Alpes.

- Lips KR, Diffendorfer J, Mendelson JR, Sears MW (2008) Riding the wave: Reconciling the roles of disease and climate change in amphibian declines. *PLoS Biol* 6:e72.
- Roelants K, et al. (2007) Global patterns of diversification in the history of modern amphibians. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:887–892.
- Hayes TB, Falso P, Gallipeau S, Stice M (2010) The cause of global amphibian declines: A developmental endocrinologist's perspective. *J Exp Biol* 213:921–933.
- Carey C, Cohen N, Rollins-Smith L (1999) Amphibian declines: An immunological perspective. *Dev Comp Immunol* 23:459–472.
- Kiesecker JM (2002) Synergism between trematode infection and pesticide exposure: A link to amphibian limb deformities in nature? *Proc Natl Acad Sci USA* 99:9900–9904.
- World Health Organization (2012) *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals*, eds Bergman A, Heindelerold JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller T (WHO, Geneva).
- Fedorenkova A, et al. (2012) Ranking ecological risks of multiple chemical stressors on amphibians. *Environ Toxicol Chem* 31:1416–1421.
- Kaplan M (October 29, 2009) Amphibians rarely give earliest warning of pollution. *Nature*, 10.1038/news.2009.1048.
- Helbing CC (2012) The metamorphosis of amphibian toxicogenomics. *Front Genet* 3:37.
- Langlois VS, et al. (2010) Fadrozole and finasteride exposures modulate sex steroid- and thyroid hormone-related gene expression in *Silurana (Xenopus) tropicalis* early larval development. *Gen Comp Endocrinol* 166:417–427.
- Crump D, Werry K, Veldhoen N, Van Aggelen G, Helbing CC (2002) Exposure to the herbicide acetochlor alters thyroid hormone-dependent gene expression and metamorphosis in *Xenopus laevis*. *Environ Health Perspect* 110:1199–1205.
- Opitz R, et al. (2005) Description and initial evaluation of a *Xenopus* metamorphosis assay for detection of thyroid system-disrupting activities of environmental compounds. *Environ Toxicol Chem* 24:653–664.
- Hammond SA, Veldhoen N, Helbing CC (2015) Influence of temperature on thyroid hormone signaling and endocrine disruptor action in *Rana (Lithobates) catesbeiana* tadpoles. *Gen Comp Endocrinol* 219:6–15.
- Hayes TB, et al. (2010) Atrazine induces complete feminization and chemical castration in male African clawed frogs (*Xenopus laevis*). *Proc Natl Acad Sci USA* 107:4612–4617.
- Hayes T, et al. (2002) Herbicides: Feminization of male frogs in the wild. *Nature* 419:895–896.
- Duarte-Guterman P, Navarro-Martín L, Trudeau VL (2014) Mechanisms of crosstalk between endocrine systems: Regulation of sex steroid hormone synthesis and action by thyroid hormones. *Gen Comp Endocrinol* 203:69–85.
- Hayes TB, et al. (2011) Demasculinization and feminization of male gonads by atrazine: Consistent effects across vertebrate classes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 127:64–73.
- Fan W, et al. (2007) Atrazine-induced aromatase expression is SF-1 dependent: Implications for endocrine disruption in wildlife and reproductive cancers in humans. *Environ Health Perspect* 115:720–727.
- Fan W, et al. (2007) Herbicide atrazine activates SF-1 by direct affinity and concomitant co-activators recruitments to induce aromatase expression via promoter II. *Biochem Biophys Res Commun* 355:1012–1018.
- Hayes TB, et al. (2006) Characterization of atrazine-induced gonadal malformations in African clawed frogs (*Xenopus laevis*) and comparisons with effects of an androgen antagonist (cyproterone acetate) and exogenous estrogen (17β-estradiol): Support for the demasculinization/feminization hypothesis. *Environ Health Perspect* 114:134–141.
- Hayes TB, et al. (2002) Hermaphroditic, demasculinized frogs after exposure to the herbicide atrazine at low ecologically relevant doses. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:5476–5480.
- Urbatzka R, Bottero S, Mandich A, Lutz I, Kloas W (2007) Endocrine disruptors with (anti)estrogenic and (anti)androgenic modes of action affecting reproductive biology of *Xenopus laevis*: I. Effects on sex steroid levels and biomarker expression. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 144:310–318.
- Cevasco A, et al. (2008) Endocrine disrupting chemicals (EDC) with (anti)estrogenic and (anti)androgenic modes of action affecting reproductive biology of *Xenopus laevis*: II. Effects on gonad histomorphology. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 147:241–251.
- Orton F, Tyler CR (2015) Do hormone-modulating chemicals impact on reproduction and development of wild amphibians? *Biol Rev Camb Philos Soc* 90:1100–1117.
- Säthholm M, Ribbenstedt A, Fick J, Berg C (2014) Risks of hormonally active pharmaceuticals to amphibians: A growing concern regarding progestagens. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 369:20130577.
- Casals-Casas C, Desvergne B (2011) Endocrine disruptors: From endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol* 73:135–162.
- Chevalier N, Fénichel P (2015) Endocrine disruptors: New players in the pathophysiology of type 2 diabetes? *Diabetes Metab* 41:107–115.
- Chevalier N, Fénichel P (2015) Bisphenol A: Targeting metabolic tissues. *Rev Endocr Metab Disord* 16:299–309.
- Chevalier N, Fénichel P (2016) Endocrine disruptors: A missing link in the pandemy of type 2 diabetes and obesity? *Presse Med* 45:88–97.
- Jiang Y, et al. (2014) Mitochondrial dysfunction in early life resulted from perinatal bisphenol A exposure contributes to hepatic steatosis in rat offspring. *Toxicol Lett* 228:85–92.
- Alonso-Magdalena P, et al. (2010) Bisphenol A exposure during pregnancy disrupts glucose homeostasis in mothers and adult male offspring. *Environ Health Perspect* 118:1243–1250.
- Susiarjo M, et al. (2015) Bisphenol A exposure disrupts metabolic health across multiple generations in the mouse. *Endocrinology* 156:2049–2058.
- US Environmental Protection Agency (2014) EDSP21 Dashboard—Endocrine Disruptor Screening Program for the 21st Century. Available at <https://actor.epa.gov/edsp21/>. Accessed April 10, 2018.
- Hinther A, Bromba CM, Wulff JE, Helbing CC (2011) Effects of triclocarban, triclosan, and methyl triclosan on thyroid hormone action and stress in frog and mammalian culture systems. *Environ Sci Technol* 45:5395–5402.
- Miyata K, Ose K (2012) Thyroid hormone-disrupting effects and the amphibian metamorphosis assay. *J Toxicol Pathol* 25:1–9.
- Wang F, Liu F, Chen W, Xu R, Wang W (2018) Effects of triclosan (TCS) on hormonal balance and genes of hypothalamus-pituitary-gonad axis of juvenile male Yellow River carp (*Cyprinus carpio*). *Chemosphere* 193:695–701.
- Zhou Z, Yang J, Chan KM (2017) Toxic effects of triclosan on a zebrafish (*Danio rerio*) liver cell line, ZFL. *Aquat Toxicol* 191:175–188.
- US Environmental Protection Agency (2010) Endocrine disruptor screening program; second list of chemicals for tier 1 screening. *Federal Register*, ed US Environmental Protection Agency (Office of the Federal Register, National Archives and Records Administration, Washington, DC).
- Petersen G, Rasmussen D, Gustavson K (2007) Study on enhancing the endocrine disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals (European Commission, Brussels). Available at [ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/final\\_report\\_2007.pdf](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/final_report_2007.pdf). Accessed June 4, 2001.
- Regnault C, et al. (2016) Metabolic and immune impairments induced by the endocrine disruptors benzo[a]pyrene and triclosan in *Xenopus tropicalis*. *Chemosphere* 155:519–527.
- Regnault C, et al. (2014) Impaired liver function in *Xenopus tropicalis* exposed to benzo[a]pyrene: Transcriptomic and metabolic evidence. *BMC Genomics* 15:666.
- Olivares-Rubio HF, et al. (2015) Relationship between biomarkers and endocrine-disrupting compounds in wild *Girardinichthys viviparus* from two lakes with different degrees of pollution. *Ecotoxicology* 24:664–685.
- Trapido M, Ingeborg V (1996) On polynuclear aromatic hydrocarbons contamination levels in the ecosystem of Lake Peipsi in the 1970s–1980s. *Hydrobiologia* 338:185–190.
- Blair BD, Crago JP, Hedman CJ, Klaper RD (2013) Pharmaceuticals and personal care products found in the Great Lakes above concentrations of environmental concern. *Chemosphere* 93:2116–2123.
- Lindström A, et al. (2002) Occurrence and environmental behavior of the bactericide triclosan and its methyl derivative in surface waters and in wastewater. *Environ Sci Technol* 36:2322–2329.
- Canada H (2016) Guidelines for Canadian drinking water quality: Guideline technical document—benzo[a]pyrene (Water, and Air Quality Bureau, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Health Canada, Ottawa).
- World Health Organization (2003) Polynuclear aromatic hydrocarbons in drinking-water. Background document for development of WHO. *Guidelines for Drinking-Water Quality* (WHO, Geneva).
- Koliaki C, et al. (2015) Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with non-alcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis. *Cell Metab* 21:739–746.
- Bulteau AL, Ikeda-Saito M, Szewda LI (2003) Redox-dependent modulation of acornitase activity in intact mitochondria. *Biochemistry* 42:14846–14855.
- Yamaguchi K, et al. (2007) Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 45:1366–1374.
- Otoda T, et al. (2013) Proteasome dysfunction mediates obesity-induced endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in the liver. *Diabetes* 62:811–824.
- Kasuga M (2006) Insulin resistance and pancreatic beta cell failure. *J Clin Invest* 116:1756–1760.
- Takahashi Y, Fukusato T (2014) Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 20:15539–15548.
- Michurina SV, et al. (2016) Linagliptin alleviates fatty liver disease in diabetic db/db mice. *World J Diabetes* 7:534–546.
- Petersen KF, et al. (2007) The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:12587–12594.
- Satyarengga M, Zubatov Y, Frances S, Narayanswami G, Galindo RJ (2017) Glycogenic hepatopathy: A complication of uncontrolled diabetes. *AAACE Clin Case Rep* 3:e255–e259.
- Pagliassotti MJ, Kim PY, Estrada AL, Stewart CM, Gentile CL (2016) Endoplasmic reticulum stress in obesity and obesity-related disorders: An expanded view. *Metabolism* 65:1238–1246.

58. Bensellam M, et al. (2016) Hypoxia reduces ER-to-Golgi protein trafficking and increases cell death by inhibiting the adaptive unfolded protein response in mouse beta cells. *Diabetologia* 59:1492–1502.
59. Bechmann LP, et al. (2012) The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases. *J Hepatol* 56:952–964.
60. Burri L, Thoresen GH, Berge RK (2010) The role of PPAR $\alpha$  activation in liver and muscle. *PPAR Res* 2010:542359.
61. Brismar K, Fernqvist-Forbes E, Wahren J, Hall K (1994) Effect of insulin on the hepatic production of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-3, and IGF-I in insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 79:872–878.
62. Pei L, et al. (2006) NR4A orphan nuclear receptors are transcriptional regulators of hepatic glucose metabolism. *Nat Med* 12:1048–1055.
63. Naik A, Kosir R, Rozman D (2013) Genomic aspects of NAFLD pathogenesis. *Genomics* 102:84–95.
64. Musso G, Gambino R, Cassader M (2013) Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Prog Lipid Res* 52:175–191.
65. Mondul A, et al. (2015) PNPLA3 I148M variant influences circulating retinol in adults with nonalcoholic fatty liver disease or obesity. *J Nutr* 145:1687–1691.
66. Chen JL, Lu XJ, Zou KL, Ye K (2014) Krüppel-like factor 2 promotes liver steatosis through upregulation of CD36. *J Lipid Res* 55:32–40.
67. Nagaya T, et al. (2010) Down-regulation of SREBP-1c is associated with the development of burned-out NASH. *J Hepatol* 53:724–731.
68. Moyer BJ, et al. (2016) Inhibition of the aryl hydrocarbon receptor prevents Western diet-induced obesity. Model for AHR activation by kynurenine via oxidized-LDL, TLR2/4, TGF $\beta$ , and IDO1. *Toxicol Appl Pharmacol* 300:13–24.
69. Paul KB, Thompson JT, Simmons SO, Vanden Heuvel JP, Crofton KM (2013) Evidence for triclosan-induced activation of human and rodent xenobiotic nuclear receptors. *Toxicol In Vitro* 27:2049–2060.
70. Cave MC, et al. (2016) Nuclear receptors and nonalcoholic fatty liver disease. *Biochim Biophys Acta* 1859:1083–1099.
71. Di Croce L, Bruscalupi G, Trentalance A (1997) Independent responsiveness of frog liver low-density lipoprotein receptor and HMGCoA reductase to estrogen treatment. *Pflugers Arch* 435:107–111.
72. Schultz MM, Bartel SE, Schoenfuss HL (2012) Effects of triclosan and triclocarban, two ubiquitous environmental contaminants, on anatomy, physiology, and behavior of the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Arch Environ Contam Toxicol* 63:114–124.
73. Chai L, Wang H, Zhao H, Deng H (2016) Chronic effects of triclosan on embryonic development of Chinese toad, *Bufo gargarizans*. *Ecotoxicology* 25:1600–1608.
74. Taft JD, Colonna MM, Schafer RE, Plick N, Powell WH (2018) Dioxin exposure alters molecular and morphological responses to thyroid hormone in *Xenopus laevis* cultured cells and prometamorphic tadpoles. *Toxicol Sci* 161:196–206.
75. Smith D (1987) Adult recruitment in chorus frogs: Effects of size and date at metamorphosis. *Ecology* 68:344–350.
76. De Vito J, Chivers D, Kiesecker J, Belden L, Blaustein A (1999) Effects of snake predation on aggregation and metamorphosis of Pacific treefrog (*Hyla regilla*) larvae. *J Herpetol* 33:504–507.
77. Hayes TB, et al. (2006) Pesticide mixtures, endocrine disruption, and amphibian declines: Are we underestimating the impact? *Environ Health Perspect* 114:40–50.
78. Garaït B, et al. (2005) Fat intake reverses the beneficial effects of low caloric intake on skeletal muscle mitochondrial H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production. *Free Radic Biol Med* 39:1249–1261.
79. Bulteau AL, Szweda LI, Friguet B (2002) Age-dependent declines in proteasome activity in the heart. *Arch Biochem Biophys* 397:298–304.
80. Dunnett CW (1955) A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. *J Am Stat Assoc* 50:1096–1121.
81. Horthorn MA (2016) The two-step approach—a significant ANOVA F-test before Dunnett’s comparisons against a control—is not recommended. *Commun Stat Theory Methods* 45:3332–3343.
82. Bolger AM, Lohse M, Usadel B (2014) Trimmomatic: A flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics* 30:2114–2120.
83. Trapnell C, Pachter L, Salzberg SL (2009) TopHat: Discovering splice junctions with RNA-seq. *Bioinformatics* 25:1105–1111.
84. Trapnell C, et al. (2012) Differential gene and transcript expression analysis of RNA-seq experiments with TopHat and Cufflinks. *Nat Protoc* 7:562–578.
85. Huang W, Sherman BT, Lempicki RA (2009) Bioinformatics enrichment tools: Paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists. *Nucleic Acids Res* 37:1–13.
86. Saeed AI, et al. (2003) TM4: A free, open-source system for microarray data management and analysis. *Biotechniques* 34:374–378.
87. Showell C, Conlon FL (2009) Natural mating and tadpole husbandry in the western clawed frog *Xenopus tropicalis*. *Cold Spring Harb Protoc* 2009:pdb.prot5292.



**PNAS-Supplementary data**



**Fig. S1. Exposure to EDs leads to delayed metamorphosis.** (A) Development curves of F0 individuals from hatching to metamorphosis. The distributions of F0 individual development times were compared between the control and each parental ED-exposed population using a Kaplan–Meyer test to evaluate global curve difference. (B) Snout-vent length of F0 individual at time of metamorphosis from each exposure (n=34, 38, and 39). (C) Weight of F0 individuals at time of metamorphosis from each exposure (n=34, 38, and 39 for control, BaP, and TCS parental exposure, respectively). (D) Development curves of F0 juvenile females from hatching to sexual maturity. The distributions of F0 individual development times were compared between the control and each ED-exposed population using a Kaplan–Meyer test to evaluate global curve difference. The asterisk indicates a significant difference from the control: \*P<0.05 (n=17, 19, and 23 for control, BaP, and TCS parental exposure).

L'ensemble des gènes hépatiques différemment transcrits après exposition au benzo[a]pyrène et au triclosan est présenté en *annexe I* et en *annexe II*, respectivement.

## 2.2. Analyses complémentaires des impacts des perturbateurs endocriniens

Dans cette partie, les individus de la génération F0 exposés au benzo[a]pyrène et au triclosan sont notés *F0.BaP* et *F0.TCS* respectivement et les individus non exposés sont notés *F0.Témoin*. Les descendants F1 non directement exposés issus de cette génération F0 sont notés *F1.Témoin*, *F1.BaP* et *F1.TCS* tandis que les descendants F2 des individus F1 sont notés *F2.Témoin*, *F2.BaP* et *F2.TCS*.

### 2.2.1 Effets directs sur le métabolisme énergétique des femelles F0

#### 2.2.1.1 Analyses transcriptomiques

##### 2.2.1.1.1 Tissu adipeux

Aucune différence de transcription du gène *Fatty Acid-Binding Protein 4 (FABP4)* (impliqué dans le transport intracellulaire des lipides) et des gènes *1-Acyl-sn-Glycerol-3-Phosphate AcylTransferase alpha (AGPAT1)* et *Fatty Acid Synthase (FASN)* (impliqués dans la synthèse des lipides (Agarwal et al., 2011) n'est constatée entre les femelles *F0.BaP*, *F0.TCS* et *F0.Témoin* (Figure 3.3A-B-C). Ce constat est également vrai pour le gène *Insulin Receptor Substrate 1 (IRS1)*, codant le récepteur à l'insuline qui est le promoteur de l'assimilation du glucose (Westergren et al., 2010) (Figure 3.3D). Les gènes *Serum and Glucocorticoid-regulated Kinase 1 (SGK1)* et *Ras-related protein Rab-4B (RAB4B)*, liés à la translocation des vésicules transportant le récepteur du glucose (glut4) à la membrane plasmique (Mora et al., 1997; Jeyaraj et al., 2007; Kaddai et al., 2009), apparaissent non différenciellement transcrits chez les femelles exposées aux perturbateurs endocriniens (Figure 3.3E-F). Enfin, le gène *Peroxisome proliferator-activated receptor-Gamma Coactivator 1 alpha (PGC-1 $\alpha$ )* possède plusieurs rôles et notamment celui de régulateur de la respiration mitochondriale, de l'oxydation des acides gras et d'activateur transcriptionnel du gène *Solute Carrier Family 2 Member 4 (SLC2A4)* (Michael et al., 2001; Mootha et al., 2003; Patti et al., 2003). L'exposition au benzo[a]pyrène induit une sur-transcription significative d'un facteur 20 du gène *PGC-1 $\alpha$* . Les femelles *F0.TCS* montrent également une augmentation de sa transcription (4,5 fois) mais de manière non significative (Figure 3.3G).

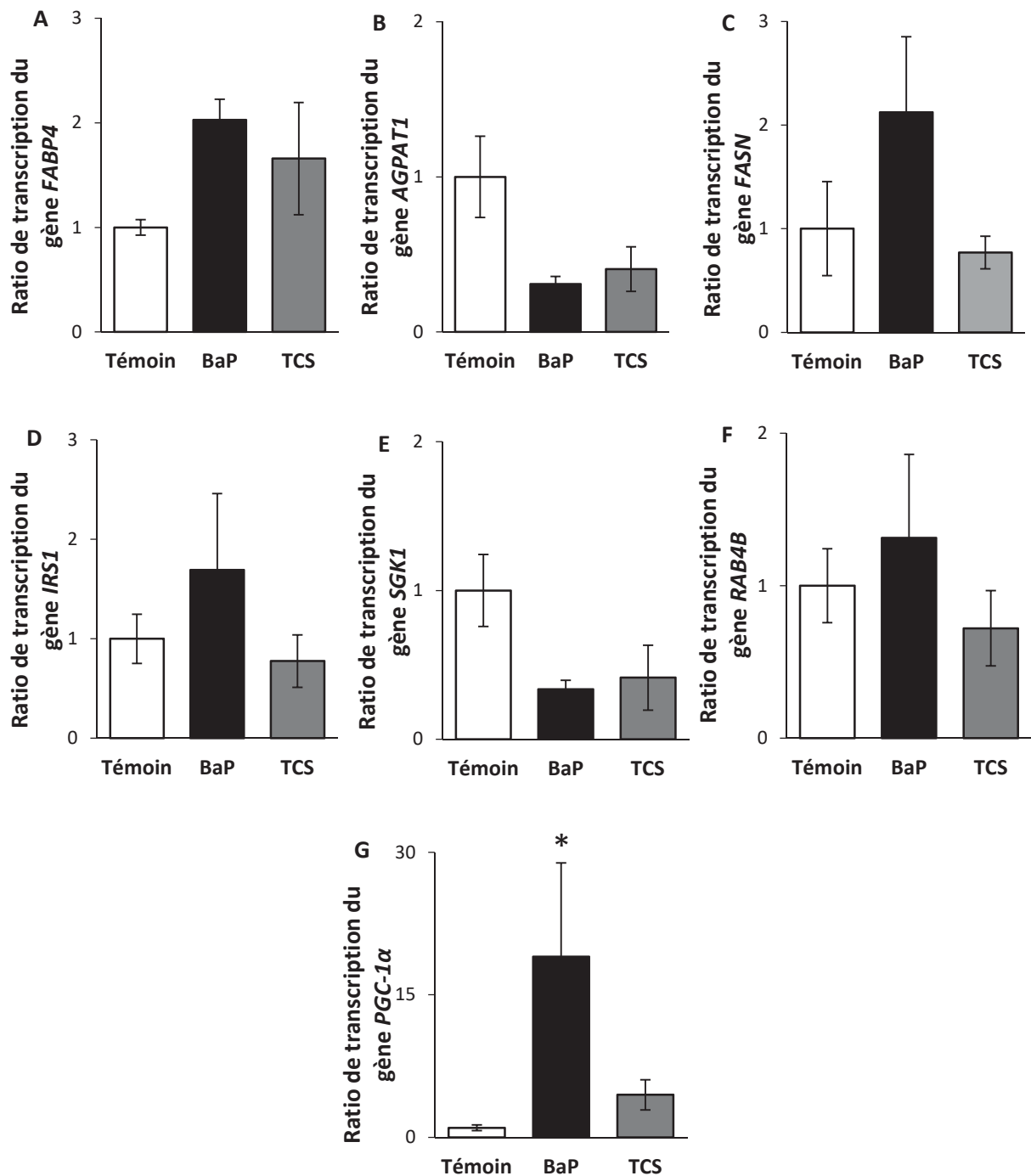


Figure 3.3 : Transcription relative de gènes du tissu adipeux des femelles adultes F0 témoins et exposées au benzo[a]pyrène et au triclosan. L'astérisque indique une différence significative avec les individus du groupe témoin : \*  $p < 0,05$  ( $n_{\text{Témoin/BaP/TCS}} = 4$ ).

### 2.2.1.1.2 Tissu musculaire

Aucune différence significative de la transcription du gène *IRS1* n'est observée entre les femelles témoins et les femelles exposées (Figure 3.4A). Le gène *SLC2A4*, codant le récepteur au glucose *glut4*, apparaît non significativement différent chez les femelles *F0.BaP* et *F0.TCS* par rapport aux femelles *F0.Témoin* (Figure 3.4B). De plus, l'exposition au benzo[a]pyrène et au triclosan n'impacte pas l'expression des gènes *RAB4B* et *SGK1*, impliqués dans la translocation des vésicules contenant *glut4* (Figure 3.4C-D). Aucune différence de transcription du gène *Nuclear Receptor subfamily 4 group A member 1* (appelé *NR4A1* ou *NUR77*), impliqué dans le métabolisme glucidique et notamment à travers l'utilisation du glucose musculaire (Chao et al., 2007), n'est constatée chez les femelles exposées par rapport aux femelles *F0.Témoin* (Figure 3.4E). Le glucose non utilisé en tant qu'énergie par les cellules musculaires peut être stocké sous forme de glycogène. Les gènes *glycogenin 1* (*GYG1*) et *Protein Phosphatase 1* (*PP1R3A*) sont impliqués dans la synthèse de glycogène à partir de composés glucidiques (Testoni, 2016; Yu et al., 2018). Les gènes *GYG1* et *PP1R3A* apparaissent non différentiellement transcrits entre les deux groupes d'exposition et le groupe témoin (Figure 3.4F-G). Enfin, les gènes *Pyruvate Dehydrogenase lipoamide Kinase isozyme 4* (*PDK4*) et *PGC-1 $\alpha$*  sont impliqués dans l'homéostasie énergétique cellulaire. Aucune différence transcriptionnelle n'est observée pour le gène *PDK4* (Figure 3.4H) et contrairement au tissu adipeux, aucune différence significative de la transcription du gène *PGC-1 $\alpha$*  musculaire n'est constatée entre les différents groupes d'exposition (Figure 3.4I).

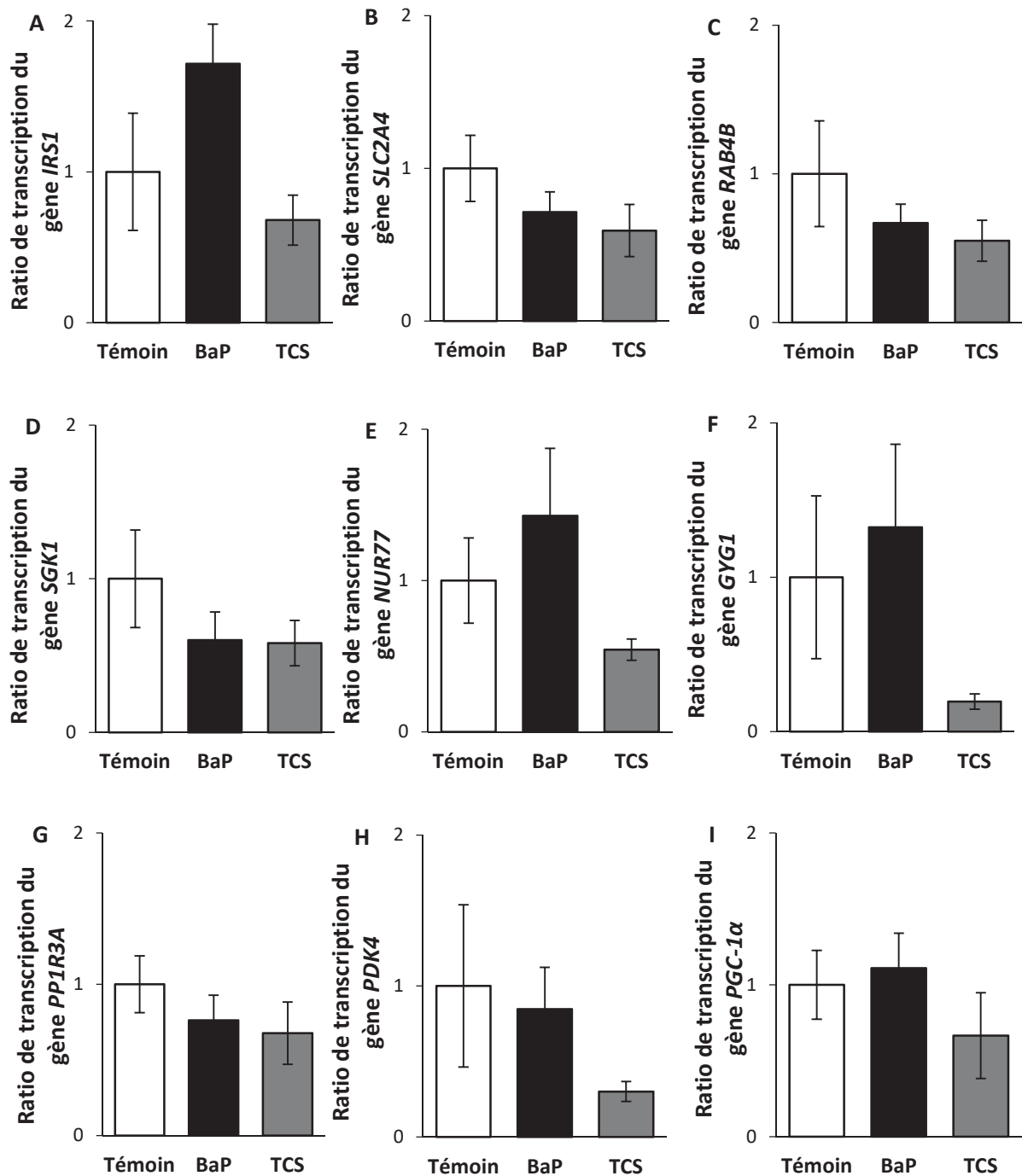
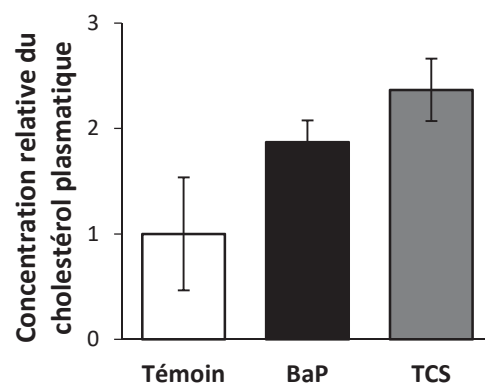


Figure 3.4 : Transcription relative de gènes musculaires des femelles adultes F0 témoins et exposées au benzo[a]pyrène et au triclosan. (n Témoins/BaP/TCS = 4).

### 2.2.1.2 Dosage du cholestérol total plasmatique à jeun

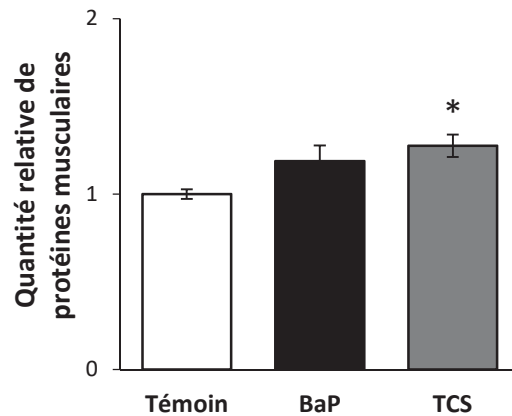
L'exposition au triclosan a significativement augmenté la concentration des triglycérides totaux plasmatiques à jeun (Regnault, Usal et al., 2018). Cette tendance est également constatée chez les femelles *F0.BaP* par rapport aux femelles *F0.Témoin* (Regnault, Usal et al., 2018). La concentration en cholestérol total plasmatique à jeun est également augmentée chez les femelles *F0.BaP* et *F0.TCS* (1,9 et 2,4 fois, respectivement) par rapport aux femelles *F0.Témoin* mais de façon non significative (*Figure 3.5*).



**Figure 3.5 : Concentration relative à jeun du cholestérol plasmatique des femelles adultes F0 témoins et exposées au benzo[a]pyrène et au triclosan. ( $n_{\text{Témoin/BaP/TCS}} = 4$ ).**

### 2.2.1.3 Dosage des protéines musculaires

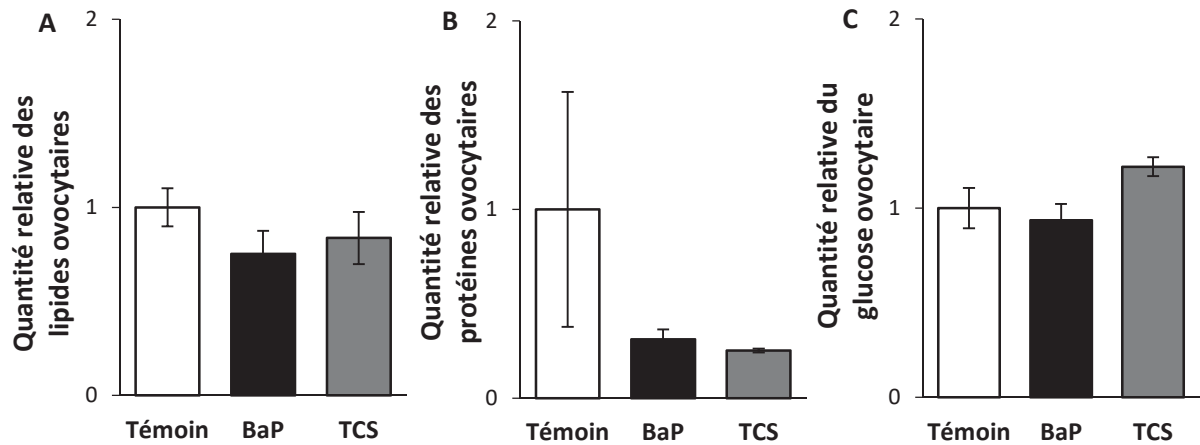
L'exposition au triclosan augmente significativement la quantité de protéines musculaires (1,3 fois). La même tendance est également observée chez les femelles *F0.BaP* mais de manière non significative (1,2 fois) (*Figure 3.6*).



**Figure 3.6 : Quantité relative de protéines musculaires des femelles adultes F0 témoins et exposées au benzo[a]pyrène et au triclosan.** L'astérisque indique une différence significative avec la population témoin : \*  $p < 0,05$  ( $n_{\text{Témoin/BaP/TCS}} = 4$ ).

#### 2.2.1.4 Dosage des réserves ovocytaires

Dans notre étude, les descendants *F1.BaP* et *F1.TCS* présentent un retard de développement caractérisé par une diminution de leur taille et de leur masse à la métamorphose (Regnault, Usal et al., 2018). Ce retard de croissance peut s'expliquer par un déséquilibre des réserves énergétiques des ovocytes. La quantité de lipides est diminuée mais non significativement chez les femelles *F0.BaP* et *F0.TCS* (0,75 et 0,85, respectivement) par rapport aux femelles *F0.Témoin* (Figure 3.7A). Les expositions au benzo[a]pyrène et au triclosan diminuent également non significativement la quantité de protéines ovocytaires chez les *F0.BaP* et *F0.TCS* d'un rapport de 0,30 et 0,25, respectivement (Figure 3.7B). Enfin, aucune différence de la quantité de glucose ovocytaire n'est observée entre les femelles *F0.Témoin* et *F0.BaP* mais une augmentation non significative est constatée pour les femelles *F0.TCS* par rapport aux femelles témoins (1,2 fois) (Figure 3.7C).



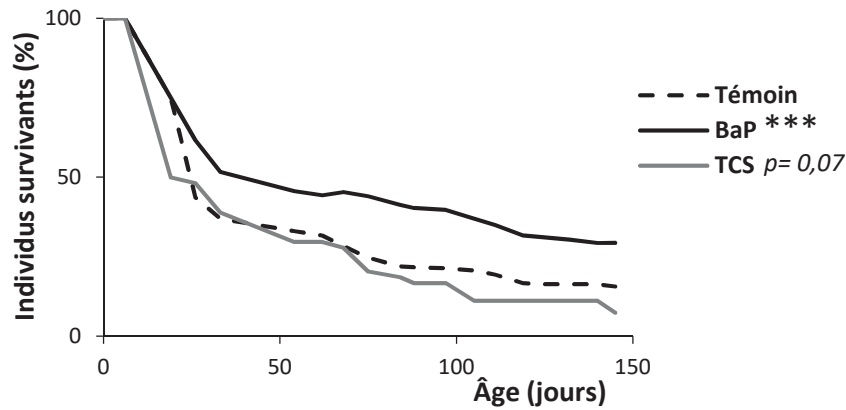
**Figure 3.7 : Quantité relative des réserves ovocytaires des femelles adultes F0 témoins et exposées au benzo[a]pyrène et au triclosan.** (A) Quantité lipidique. (B) Quantité protéique. (C) Quantité glucidique. ( $n_{\text{Témoin/BaP/TCS}} = 4$ ).

## 2.2.2 Effets multigénérationnels sur le développement et la reproduction de la descendance F1

### 2.2.2.1 Survie

Une meilleure survie des individus *F1.BaP* et une augmentation non significative de la mortalité des individus *F1.TCS* sont observées par rapport aux individus *F1.Témoin*. En effet, 50% des individus *F1.Témoin*, *F1.BaP* et *F1.TCS* sont en vie à 25, 35 et 20 jours de vie, respectivement. Puis, à partir du 100<sup>ème</sup> jour, le nombre d'individus vivants *F1.BaP* est deux fois plus important que dans la population *F1.Témoin* tandis que celui de la population *F1.TCS* l'est deux fois moins (*Figure 3.8*).

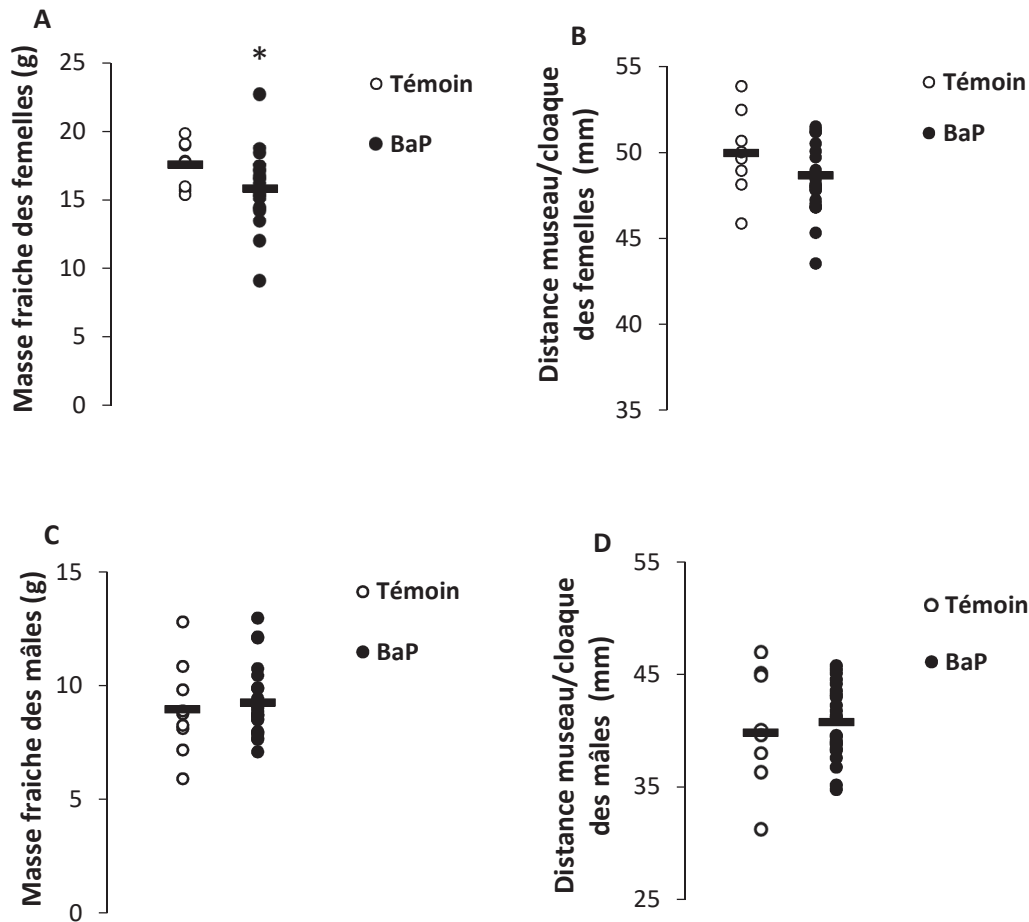




**Figure 3.8 : Survie des individus F1 au cours de leur développement.** Les astérisques indiquent une différence significative avec la population témoin : \*\*\*  $p < 0,001$  ( $n_{\text{Témoin}} = 300$ ,  $n_{\text{BaP}} = 300$ ,  $n_{\text{TCS}} = 54$ ).

### 2.2.2.2 Croissance des individus adultes

Un retard de développement au stade métamorphique est observé chez les descendants *F1.BaP* et *F1.TCS* (Regnault, Usal et al., 2018). À l'âge adulte, les femelles *F1.BaP* ont une masse significativement plus faible que les femelles *F1.Témoin* (1,11 fois) (Figure 3.9A). L'exposition parentale au benzo[a]pyrène n'impacte pas la taille des femelles F1. Les femelles *F1.Témoin* et *F1.BaP* mesurent en moyenne 49 mm (Figure 3.9B). Pour les mâles, aucune différence de taille ni de masse n'est observée entre les différents groupes. Ils pèsent 9 g et mesurent 40 mm en moyenne (Figure 3.9C-D). La croissance des individus *F1.TCS* n'a pas été estimée compte tenu du faible nombre d'individus ( $n = 1$  par sexe).



**Figure 3.9 : Croissance des individus F1 au stade adulte.** (A) Masse des femelles. (B) Taille des femelles. (C) Masse des mâles. (D) Taille des mâles. Le trait horizontal correspond à la moyenne de chaque population et les points désignent les individus. L’astérisque indique une différence significative avec la population témoin : \*  $p < 0,05$  ( $n_{\text{Témoin Femelle}} = 8$ ,  $n_{\text{BaP Femelle}} = 24$ ,  $n_{\text{Témoin Mâle}} = 9$ ,  $n_{\text{BaP Mâle}} = 23$ ).

### 2.2.2.3 Maturité sexuelle

Les femelles *F1.BaP* ont montré un retard de l’âge à la maturité sexuelle par rapport aux femelles *F1.Témoin*. Les effets parentaux sur l’âge à la maturité sexuelle ne peuvent être constatés pour les femelles *F1.TCS* car l’échantillonnage ne comporte qu’une seule femelle (Regnault, Usal et al., 2018). On ne peut également déduire si la maturité sexuelle des mâles *F1* est impactée par l’exposition parentale au triclosan ( $n = 1$  mâle). Cependant, un retard de

maturité sexuelle non significatif est observé pour les mâles *F1.BaP* par rapport aux mâles *F1.Témoin*. En effet, à 350 jours de vie, 50% des mâles *F1.Témoin* sont à maturité sexuelle contre 35% des mâles *F1.BaP*. Néanmoins, cet écart diminue au fur et à mesure du développement des populations mâles *F1.Témoin* et *F1.BaP* pour lesquelles 100% de maturité est constatée à 520 jours, expliquant l'absence de significativité (Figure 3.10).

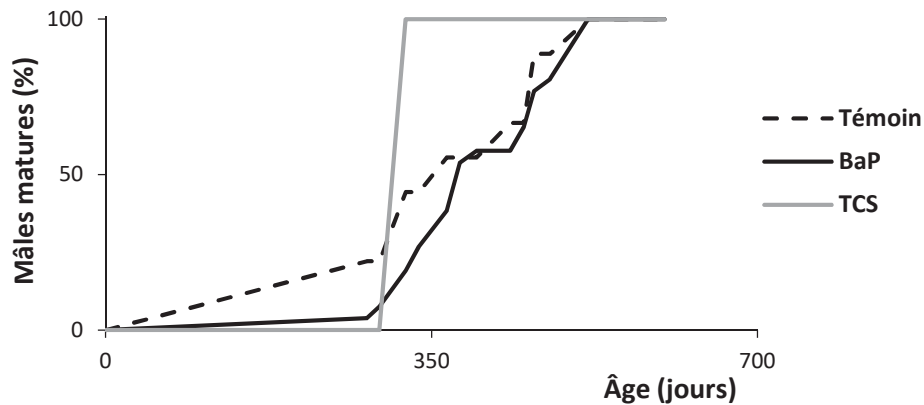


Figure 3.10 : Âge à la maturité sexuelle des mâles F1. ( $n_{\text{Témoin}} = 9$ ,  $n_{\text{BaP}} = 26$ ,  $n_{\text{TCS}} = 1$ ).

#### 2.2.2.4 Sexe-ratio

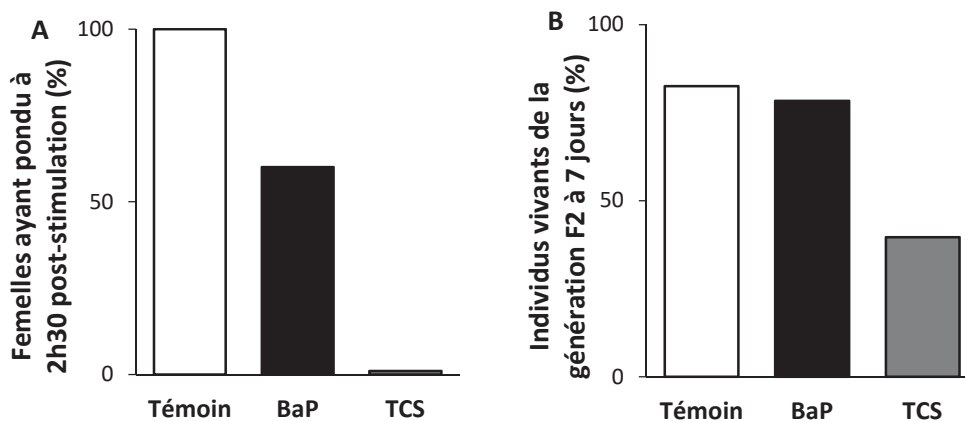
Aucune distorsion du sexe-ratio n'est observée quel que soit le groupe considéré. La population *F0.Témoin* possède un sexe-ratio de 1,13 tandis que celui de la population *F0.BaP* est de 0,96. Aucune étude statistique n'a pu être réalisée sur la population *F1.TCS* en raison du faible nombre d'individus (Tableau 3.1).

Exposition	<i>n</i>	<i>n</i> mâle	<i>n</i> femelle	Sexe-ratio	<i>p</i> -valeur
Témoin	17	9	8	1,13	
BaP	47	23	24	0,96	0,5862
TCS	2	1	1	1,00	-

Tableau 3.1 : Sexe-ratio des populations *F1.BaP* et *F1.TCS*. Le terme *n* correspond au nombre total d'individus au sein de chaque population.

### 2.2.2.5 Comportement et succès reproducteur

Les individus *F1.BaP* et *F1.TCS* ont montré des perturbations du comportement et du succès reproducteur caractérisées par une diminution du pourcentage d'amplexus réussis et du nombre d'œufs éclos par amplexus (Regnault, Usal et al., 2018). Le pourcentage de femelles *F1.BaP* et *F1.TCS* ayant pondu à 2h30 post-stimulation était également plus faible (60% soit 3 femelles sur 5 et 0% soit 0 femelle sur 1, respectivement) par rapport aux femelles *F1.Témoin* (100% soit 5 femelles sur 5) (Figure 3.11A). De plus, une augmentation de la mortalité à 7 jours de vie des descendants *F2.BaP* et *F2.TCS* est observée par rapport aux descendants *F2.Témoin*. À 7 jours de vie, 82% des descendants *F2.Témoin* étaient en vie contre 78% et 40% des individus *F2.BaP* et *F2.TCS*, respectivement (Figure 3.11B).



**Figure 3.11 : Comportement et succès reproducteur des individus F1.** (A) Pourcentage de femelles ayant pondu à 2h30 post-stimulation. (B) Survie des individus de la génération F2 à 7 jours de vie. ( $n_{\text{Femelle Témoin/BaP}} = 5$  et  $n_{\text{Mâle Témoin/BaP}} = 10$  soit 5 couples par groupe,  $n_{\text{Femelle TCS}} = 1$  et  $n_{\text{Mâle TCS}} = 1$  soit 1 couple).

### 3. Effets directs et multigénérationnels du mélange benzo[a]pyrène/triclosan

3.1 Concomitant exposure to benzo[a]pyrene and triclosan at environmentally relevant concentrations induces metabolic syndrome with multigenerational consequences in *Silurana (Xenopus) tropicalis* (Usal M., Regnault C., Veyrenc S., Couturier K., Batandier C., Bulteau A-L, Lejon D., Combourieu B., Lafond T., Raveton M. and Reynaud S., 2019, Science of the Total Environment (STOTEN) 689, 149–159, doi : 10.1016/j.scitotenv.2019.06.386)



# Concomitant exposure to benzo[a]pyrene and triclosan at environmentally relevant concentrations induces metabolic syndrome with multigenerational consequences in *Silurana (Xenopus) tropicalis*

Marie Usal<sup>a,1</sup>, Christophe Regnault<sup>a,1</sup>, Sylvie Veyrenc<sup>a</sup>, Karine Couturier<sup>b</sup>, Cécile Batandier<sup>b</sup>, Anne-Laure Bulteau<sup>c</sup>, David Lejon<sup>d</sup>, Bruno Combourieu<sup>d</sup>, Thomas Lafond<sup>e</sup>, Muriel Raveton<sup>a</sup>, Stéphane Reynaud<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Univ. Grenoble-Alpes, Univ. Savoie Mont Blanc, CNRS, LECA, 38000 Grenoble, France

<sup>b</sup> Univ. Grenoble-Alpes, INSERM, LBFA, 38000 Grenoble, France

<sup>c</sup> Institut de Génétique Fonctionnelle de Lyon, Univ. Lyon 1, CNRS UMR5242, Ecole Normale Supérieure de Lyon, 69000 Lyon, France

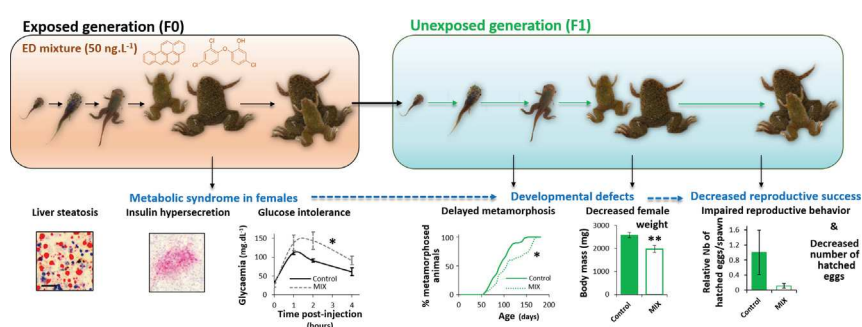
<sup>d</sup> Rovaltain Research Company, F26300 Alixan, France

<sup>e</sup> Centre de Ressources Biologiques Xénopes, Univ. Rennes 1, CNRS, UMS 3387 Rennes, France

## HIGHLIGHTS

- Frogs were exposed to a mixture of ED throughout their life cycle.
- Females exposed to ED displayed a marked metabolic syndrome typical of a prediabetes.
- This was associated with delayed metamorphosis and mortality in their progeny.
- F1 animals had reduced reproductive success showing reduced fitness in F0 frogs.
- Thus, direct and transgenerational effects of ED may contribute to amphibian declines.

## GRAPHICAL ABSTRACT



## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 17 April 2019

Received in revised form 18 June 2019

Accepted 23 June 2019

Available online 25 June 2019

Editor: Henner Hollert

### Keywords:

Endocrine disruptors

Metabolic syndrome

Amphibian population decline

## ABSTRACT

Numerous studies suggest that amphibians are highly sensitive to endocrine disruptors (ED) but their precise role in population decline remains unknown. This study shows that frogs exposed to a mixture of ED throughout their life cycle, at environmentally relevant concentrations, developed an unexpected metabolic syndrome. Female *Silurana (Xenopus) tropicalis* exposed to a mixture of benzo[a]pyrene and triclosan (50 ng.L<sup>-1</sup> each) from the tadpole stage developed liver steatosis and transcriptomic signature associated with glucose intolerance syndrome, and pancreatic insulin hypersecretion typical of pre-diabetes. These metabolic disorders were associated with delayed metamorphosis and developmental mortality in their progeny, both of which have been linked to reduced adult recruitment and reproductive success. Indeed, F1 females were smaller and lighter and presented reduced reproductive capacities, demonstrating a reduced fitness of ED-exposed *Xenopus*. Our results confirm that amphibians are highly sensitive to ED even at concentrations considered to be safe for other animals.

\* Corresponding author.

E-mail addresses: [sylvie.veyrenc@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:sylvie.veyrenc@univ-grenoble-alpes.fr) (S. Veyrenc), [karine.couturier@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:karine.couturier@univ-grenoble-alpes.fr) (K. Couturier), [cecile.batandier@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:cecile.batandier@univ-grenoble-alpes.fr) (C. Batandier), [anne-laure.bulteau@ens-lyon.fr](mailto:anne-laure.bulteau@ens-lyon.fr) (A.-L. Bulteau), [dlejon@rovaltainresearch.com](mailto:dlejon@rovaltainresearch.com) (D. Lejon), [bruno.combourieu@rovaltainresearch.com](mailto:bruno.combourieu@rovaltainresearch.com) (B. Combourieu), [thomas.lafond@univ-rennes1.fr](mailto:thomas.lafond@univ-rennes1.fr) (T. Lafond), [muriel.raveton@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:muriel.raveton@univ-grenoble-alpes.fr) (M. Raveton), [stephane.reynaud@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:stephane.reynaud@univ-grenoble-alpes.fr) (S. Reynaud).

<sup>1</sup> Contributed equally to the work.

## 1. Introduction

In recent decades, amphibian wetland populations have declined dramatically worldwide, with an extinction rate 211 times faster than for other species (Roelants et al., 2007). Fragmentation and loss of habitat has been described as one of the main causes, along with other threats such as the introduction of exotic species, emerging infectious diseases, and global climate change (Blaustein and Bancroft, 2007; Hayes et al., 2010). In addition to these well-described factors, several studies suggest that wetland pollution by endocrine disruptors (ED) is also a key contributing factor to this decline by altering amphibian fitness (Fedorenkova et al., 2012). Although several authors claim that the vulnerability of amphibians to ED is relatively similar to that of other species (Kaplan, 2009), there is growing evidence that once the symptoms of ED toxicity are detected in amphibian populations, population decline and community destructuring are unavoidable (Hayes et al., 2010). ED may act on crosstalk between the thyroid and reproductive axes (Duarte-Guterman et al., 2014) thus disrupting organogenesis and gonadal differentiation in larvae (Crump et al., 2002; Veldhoen et al., 2006; Kashiwagi et al., 2008; Kloas et al., 2009; Langlois et al., 2010; Lorenz et al., 2011; Shi et al., 2014). ED may also interfere with the gonadotrop axis in adults during the breeding season, causing disruptions of egg and sperm maturation (Hayes et al., 2002, 2011; Mosconi et al., 2002; Urbatzka et al., 2006, 2007). In addition, there are growing concerns that ED might also be involved in metabolic disorders (Casals-Casas and Desvergne, 2011). However, despite experimental evidence from mammals and epidemiological correlations in humans suggesting that ED could induce metabolic diseases (Alonso-Magdalena et al., 2010; Jiang et al., 2014; Chevalier and Fénichel, 2015a; Chevalier and Fénichel, 2015b; Susiarjo et al., 2015; Chevalier and Fénichel, 2016; Medic-Stojanoska et al., 2019), their potential involvement in metabolic disorders associated with amphibian population decline has been largely neglected. The first evidence that ED could alter frog metabolism was shown in *S. tropicalis* after acute exposure to the suspected ED triclosan (TCS) (Regnault et al., 2016) and the well-known benzo[a]pyrene (BaP) (Regnault et al., 2014, 2016). More recently, two independent controlled exposures of *S. tropicalis* throughout their life cycle to these two ED at environmentally relevant concentrations induced a metabolic syndrome featuring a pre-diabetes state. The exposed animals produced progeny that metamorphosed later, were smaller and lighter at metamorphosis, and had reduced reproductive success, thus linking metabolic disorders to putative population decline (Regnault et al., 2018).

*In situ*, TCS is found in wastewater effluent due to its use as an antimicrobial agent in household and personal-care products such as cosmetics, soap, toothpaste, shampoo and textiles (Levy et al., 1999; Piccoli et al., 2002; McAvoy et al., 2009; Møretro et al., 2011; McArthur et al., 2012). It is released into natural aquatic environments and, in 2000, it was among the top seven organic wastewater pollutants found in streams by the United States Geological Survey (McAvoy et al., 2009; Barber et al., 2015). In wetlands, this emerging contaminant is therefore mixed with other ED; including the well-known BaP, classified as a reproductive ED by several countries, including the United States and all the European Union member states (Petersen and Gleeson, 2007; United States Government, 2010). BaP enters surface water mainly via atmospheric fallout, urban run-off, municipal and industrial effluent, and oil spillages or leakages (Srogi, 2007). TCS and BaP are both found in effluent from wastewater treatment plants (Weir et al., 2010; Gardner et al., 2012), in water streams (Galloway et al., 2005) and in lakes (Whitacre, 2010). Although it is common

practice to assess the possible environmental risk of chemicals individually, this approach may over or underestimate the real environmental impact of mixtures of xenobiotics (Relyea, 2009; Godoy and Kummrow, 2017). BaP and TCS concentrations in surface water vary from 0.1 to 237 ng·L<sup>-1</sup> (Trapido and Veldre, 1996; Olivares-Rubio et al., 2015) and 0.8 to 74 ng·L<sup>-1</sup> (Lindström et al., 2002; Blair et al., 2013) respectively. Thus the impact of these chemicals in mixture should be studied within this range of concentrations.

In this context, this study aims at understanding the precise impact of a mixture of BaP and TCS on *S. tropicalis* at environmental concentrations. The effects of BaP and TCS were studied over two generations of *S. tropicalis*. The parental F0 generation of *Xenopus* was exposed to the mixture (50 ng·L<sup>-1</sup> of each ED) for 12 months from the tadpole stage to the mature adult stage. The impacts of these contaminants on the *Xenopus*' metabolism were studied by examining both the transcriptome and overall liver physiology. Multigenerational impacts were studied by monitoring the development and reproductive capacity of their progeny not exposed to the ED (F1 generation).

## 2. Methods

### 2.1. Animals

Seven-day old *Silurana (Xenopus) tropicalis* were acclimatized for one week in Marc's Modified Ringer's (MMR) 0.1× medium under controlled conditions (25 °C, photoperiod 12 h:12 h). The frogs were fed daily *ad libitum* with trout food (pellets Aquatic 3, Special Diets Services). The density of *Xenopus* was 50 tadpoles per 2 L of 0.1× MMR (two tanks per exposure condition). Between 30 (prior to metamorphosis) to 150 days (complete metamorphosis), the density of frogs was adjusted to 30 animals per 4 L. After 150 days, the density of animals was adjusted to 10 animals per 4 L (four tanks per conditions). All experiments were performed in an accredited animal house (Rovaltain research company, no A 260041401) and approved by the ethics committee ComEth Grenoble - C2EA - 12 (animal welfare agreement no 02545.03).

### 2.2. Exposure

The *Xenopus* were collectively exposed to the ED-mixture under the controlled conditions, in identical tanks, with identical animal densities as described above. One-quarter of the medium was renewed daily using an MMR solution containing BaP (Sigma-Aldrich) and TCS (Sigma-Aldrich) at an equimolar concentration of 200 ng·L<sup>-1</sup> and the medium in its entirety was changed weekly. The control frogs were exposed to dimethyl sulfoxide (DMSO, vehicle) at a concentration of 4/1000 (v:v). As described in Regnault et al. (2018), pollutant concentrations in the medium were continually monitored using GC-MS/MS, and confirmed that the average weekly BaP/TCS concentrations were both equal to 50 ng·L<sup>-1</sup>. These concentrations match the BaP and TCS concentrations found in polluted ponds (Trapido and Veldre, 1996; Lindström et al., 2002; Blair et al., 2013; Olivares-Rubio et al., 2015). *Xenopus* mortality and development were monitored weekly and the body mass and snout-vent length of each animal was measured at the metamorphic stage. After 12 months' exposure, four females from each exposure condition were used for glucose tolerance test. Eight others females were rapidly killed by concussion and immediately dissected to sample the organs. Blood was collected through an intracardiac puncture.

### 2.3. Mating

At the adult stage, five F0 females and ten F0 males were selected from the ED-mixture batch and from control batch to mate naturally. Two injections of human chorionic gonadotropin (hCG) were performed in the dorsal lymph sac of animals to induce the mating behavior (Showell and Conlon, 2009). After hatching, the tadpoles were bred in the same control conditions as described above and the F1 development was monitored weekly. The following criteria were used to characterize the development of F1 *Xenopus*: time from hatching to metamorphosis, snout-vent length and weight at the metamorphic and adult stages. Afterwards, the mature adults of the F1 generation were mated, as described above, to assess their reproductive capacity.

### 2.4. Glucose tolerance test

Glycaemia was measured by digital sampling at 0, 1, 2, and 4 h after intraperitoneal glucose injection (1 mg·g<sup>-1</sup> fresh mass) using a glucometer (Accu-Chek performa, Roche Diagnostics, Meylan, France). The statistical comparison was performed on the area under the curve obtained after glucose injection.

### 2.5. Hepatosomatic index and hepatotoxicity

The hepatosomatic index (HSI) was calculated by dividing the weight of the liver by the body weight and hepatotoxicity was evaluated by measuring alanine aminotransferase activity in serum as previously described in Regnault et al. (2018).

### 2.6. Histological observations

The liver (same lobe/frog) and the pancreas were collected, embedded in Tissue OCT (Labonord - VWR, Templemars, France), rapidly frozen in liquid nitrogen, and conserved at -80 °C. Using a cryostat (CM3050 S, Leica, Nussloch, Germany), histological transverse sections 7 µm thick were produced and mounted on Super-Frost plus microscope slides (Labonord). The frozen sections of liver were stained with Hematoxylin and Erythrosin (HE) and Gomori's trichrome to study tissue organization, with Oil Red O (ORO) to assess total lipid hepatic content and with Periodic Acid Schiff (PAS) staining to assess glycogen content. All staining and procedures have been previously described in Regnault et al. (2014). PAS scoring was performed by two people independently. The PAS staining score (0–4) was assigned according to the percentage of glycogen in the cells, with a score of 0 corresponding to no glycogen, and a score of 4 corresponding to a cell full of glycogen. For ORO, lipid quantifications were performed as previously described (Regnault et al., 2014). In short, an image segmentation was processed using R, G and B layer similarity, with the default sharpness and compactness parameters. The object size parameter was set to 10. Then, using a 2-class typology (lipid or not), several training parcels were selected manually for each class. An image classification was then run using the nearest neighboring algorithm. The results of the classifications were rasterized and the proportion of each class estimated.

Insulin production was quantified by immunohistochemistry on frozen pancreas sections as previously described (Regnault et al., 2014).

### 2.7. Hepatic mitochondrial respiration and mitochondrial oxidative stress evaluation

The mitochondria were prepared as described in Garait et al. (2005). Complex I and complex II-mediated mitochondrial respiration (State 2) was evaluated with 5 mM glutamate, 2.5 mM malate, and 5 mM succinate. State 3 respiration was measured after the addition of adenosine diphosphate (ADP, 500 mM). The respiratory control index (RCI) was defined as the ratio: state 3/state 2.

To evaluate the mitochondrial oxidative stress, aconitase activity was measured spectrophotometrically at 340 nm as previously described (Bulteau et al., 2003). Citrate synthase activity was measured as control of mitochondria density by following the rate of appearance of thionitrobenzoic acid at 412 nm in the presence of 10 µg protein, 100 mM Tris-HCl pH 8.0, 0.1% Triton X100, 300 mM acetylCoA, 100 µM DTNB, and 500 µM oxaloacetate (Srere, 1969).

### 2.8. Liver proteasome activity

As previously described in Bulteau et al. (2002), the peptidase activity of the proteasome was assayed using a fluorogenic peptide, succinyl-Leu-Leu-Val-Tyr-7-Amido-4-Methylcoumarin (LLVYAMC) (Sigma-Aldrich, Saint Quentin Falavier, France).

### 2.9. Liver RNA extraction and sequencing

The complete method is largely detailed in Regnault et al. (2018). Briefly, for each biological replicate, the RNAqueous®-4PCR Kit (Ambion, USA) was used to extract the total RNA from 15 mg of liver and according to the manufacturer's instructions. RNA-seq libraries were prepared using the TruSeq Stranded mRNA sample Prep kit (Illumina) and sequenced on an Illumina GAIx sequencer as 75 bp reads by Hybrigenics-Helixio (Clermont-Ferrand, France). Read mapping and gene expression quantification and differential analysis were performed using Trimmomatic (v0.32.1) (Bolger et al., 2014), Bowtie-0.12.7/TopHat 2 (v0.6) software (Trapnell et al., 2009), Cufflinks (v0.0.7), Cuffmerge (v0.0.6) and Cuffdiff (v0.0.7) (Trapnell et al., 2012) tools implemented in a Galaxy pipeline (<http://galaxyproject.org>). Differentially expressed genes were subjected to Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway and General Ontology terms (GO-term) enrichment analysis, using the online functional annotation tool DAVID (Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery, <http://david.abcc.ncifcrf.gov>) (Huang et al., 2009) as previously described (Regnault et al., 2014). The significance was calculated using a modified Fisher's Exact test ( $p < 0.05$ ). Heat maps reflecting gene expression profiles sharing enriched annotation pathways or other gene expression associated with these pathways, were generated using TM4 Multi experiment Viewer (MeV) software (Saeed et al., 2003).

### 2.10. Muscle glycogen content

Forty mg of thigh muscle were lysed in 40% KOH (100 °C, 30 min) and cooled, before glycogen precipitating with 100% ethanol (-20 °C, overnight). After centrifugation at 10,000 ×g for 15 min at 4 °C, the glycogen pellet was hydrolyzed into glucose by 2 M HCl at 100 °C for 3 h. After 2 M NaOH addition, the concentration of glucose was measured using the GAGO-20 kit (Sigma Aldrich, France), in accordance with the manufacturer's instructions.

### 2.11. Transcription profile of muscle glucose transporter

Total RNA was isolated from 40 mg muscle using TRIzol RNA isolation reagent (Invitrogen, Life Technologies, Carlsbad, USA) according to the manufacturer's instructions. RNA was purified with an RNA Clean & Concentrator kit to remove sugars present in large quantities (R1015, Ozyme zymo Research). After DNase I treatment of 1.5 µg total RNA, cDNA synthesis was performed with SuperScript III and oligo-dT<sub>20</sub> primer (Invitrogen) according to the manufacturer's instructions. Real-time quantitative PCR reactions were performed on the iQ5 system (Bio-Rad, Hercules, USA) with 0.45 µM of each primer, 7.5 µL of iQ SYBR Green supermix (Bio-Rad) and 3 µL of cDNA diluted (1:100). The primers used (Table S1) were designed and validated *in silico* with NCBI primer blast. For each gene analyzed, a melt curve analysis was performed to check for the unique presence of the targeted PCR product and the absence of significant primer dimers. The selected

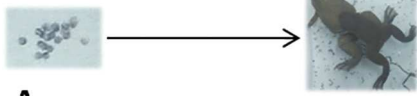


### ED-Mixture exposure (F0)

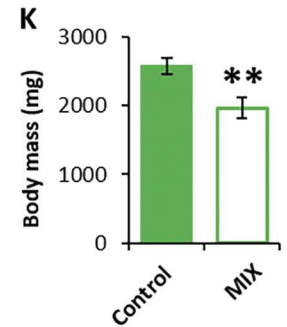
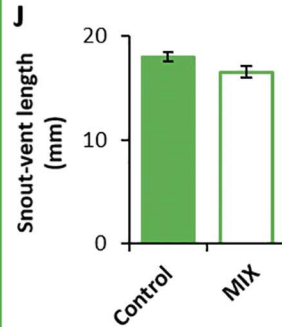
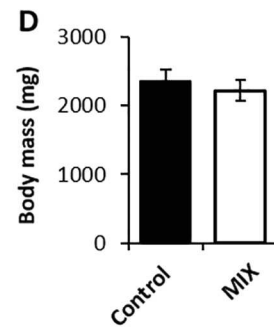
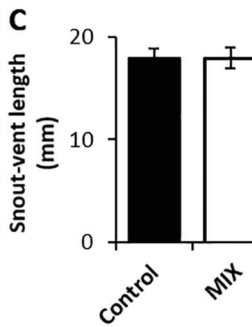
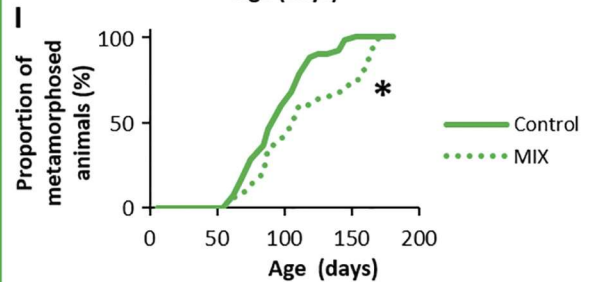
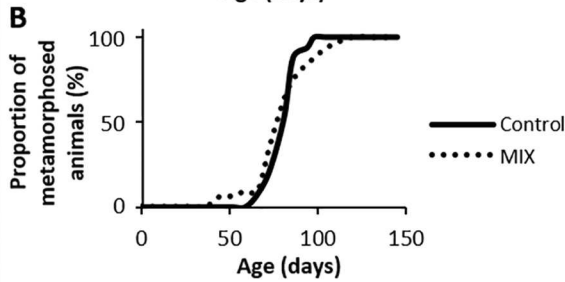
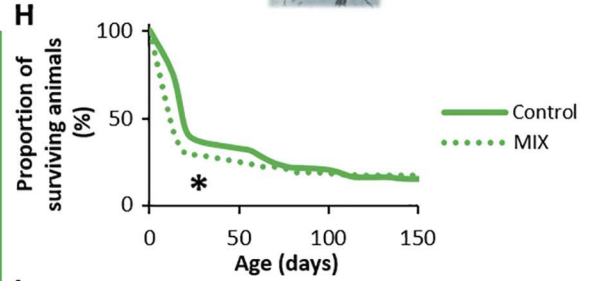
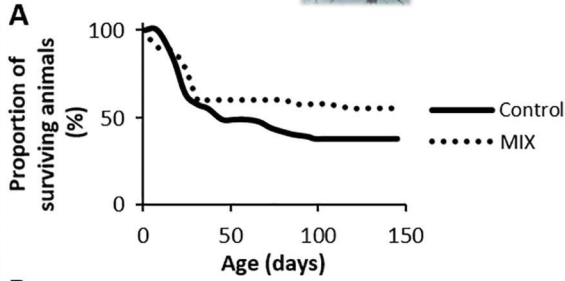
### NO exposure (F1)

Reproduction

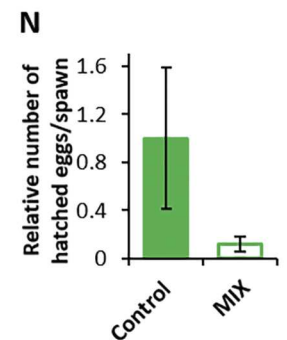
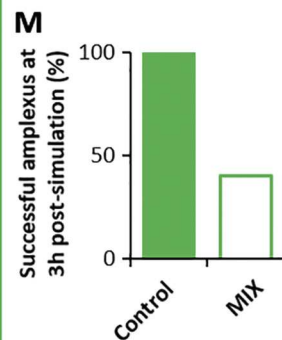
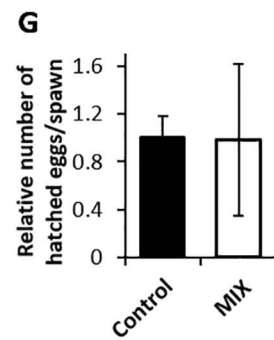
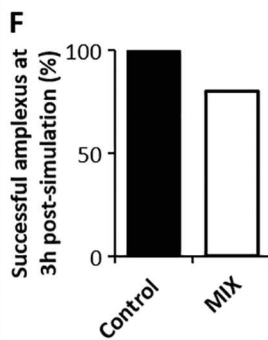
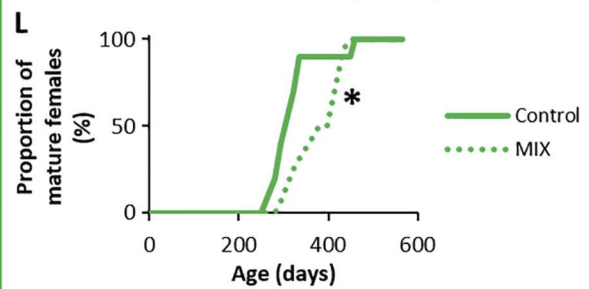
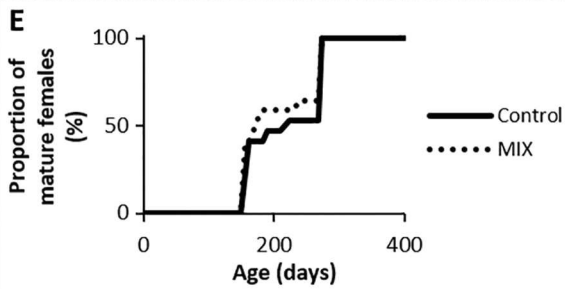
Reproduction



DEVELOPMENT



REPRODUCTION



housekeeping genes (*RPS7* and *RPL27*) were validated with several RNAseq experiments (Regnault et al., 2014, 2018). The  $\Delta\Delta CT$  method (Pfaffl, 2001) taking into account PCR efficiency was used for data analysis was used for data analysis.

### 2.12. Oocyte lipid content

Five to 10 mg of oocytes were crushed in 500  $\mu\text{L}$  of 1:1 chloroform/methanol then kept at 4 °C for 1 h. The samples were centrifuged at 18000 g for 30 min then 100  $\mu\text{L}$  of supernatant was placed in a glass tube. The samples were placed in a dry bath at 95 °C for 10 min to obtain lipid deposition. Once the solvent evaporated, 200  $\mu\text{L}$  of 95% sulfuric acid was added and the samples are kept at 95 °C for 10 min. Once the samples had cooled, 4.8 mL of phospho-vanillin reagent (Sigma, V1104) was added. After 10 min, lipids were measured spectrophotometrically at 535 nm.

### 2.13. Statistics

For F0 females, phenotypic data are expressed as the mean  $\pm$  SEM and derived from 4 individual experiments. Since the statistical distribution of the data was unknown (Gaussian or not) for four replicates, Wilcoxon's test was used to compare the ED-mixture exposure population to the control population.

The distributions of animal development times (mortality, age to metamorphosis) and female maturity time for F0 and F1 generations were compared between the control populations and the ED-exposed population using a Kaplan-Meier log-rank test.

## 3. Results and discussion

### 3.1. Effect of the ED-mixture on the development of F0 animals and their progeny (F1)

The ED-mixture at environmental concentrations did not significantly impact the mortality of F0 exposed animals compared to the F0 control (Fig. 1A). *Xenopus* exposed to the ED-mixture showed no delay in metamorphosis (Fig. 1B) nor any significant modification in size or weight at the time of metamorphosis (Fig. 1C and D). Furthermore, the ED-mixture did not impact the time to maturity of F0 females (Fig. 1E). Taken together, these results confirmed those obtained for exposure to a single ED, with the exception of the time to metamorphosis, which has been shown to be significantly delayed for *Xenopus* exposed to BaP and TCS individually (Regnault et al., 2018).

In order to test the effect of parental exposure on their progeny, five pairs of F0 *Xenopus* were mated. Despite their sexual maturity, one of the five exposed females rejected the male leading to 80% successful amplexus at 3 h post-stimulation compared to 100% for the control (Fig. 1F). In addition, a lower number of hatched eggs per amplexus was observed in ED-mixture-exposed animals (Fig. 1G and S1A).

The F1 progeny, only exposed to the ED-mixture at the gamete stage, showed significant mortality during the first 150 days of development (Fig. 1H) and significantly delayed metamorphosis (the 100% population

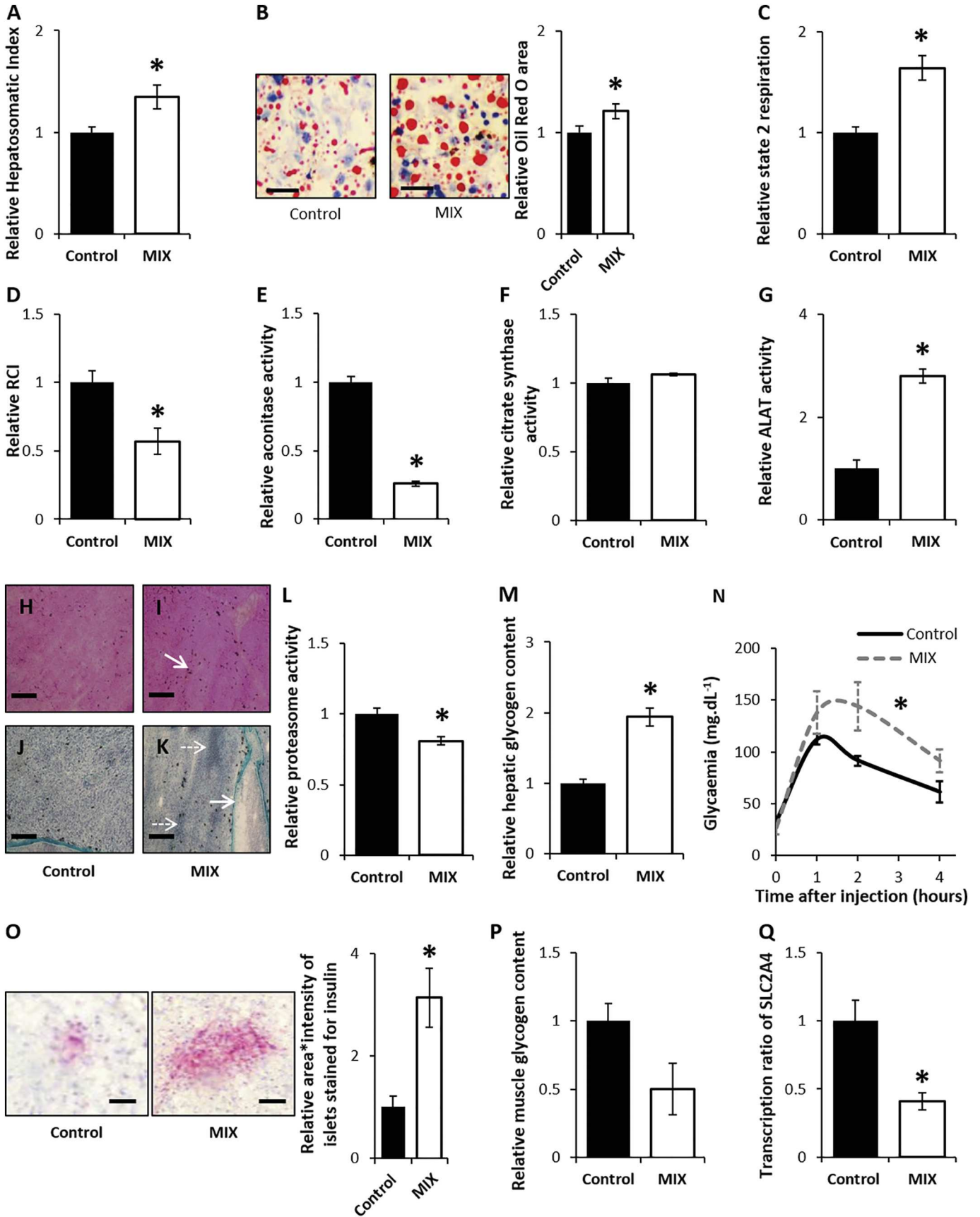
metamorphosis level was reached 20 days later) (Fig. 1I). Moreover, F1 metamorphic *Xenopus* were lighter but there was no significant decrease in size (Fig. 1J and K). In comparison to single exposure to BaP or TCS, the effect of exposure to the ED-mixture on progeny age at metamorphosis appeared to be equivalent to BaP exposure, whereas the effect on progeny weight was equivalent to TCS exposure (Regnault et al., 2018). These disturbances could play a major role in the ongoing decline of the amphibian population. Delayed metamorphosis could affect progeny survival in cases of early desiccation of temporary ponds (Rumrill et al., 2018). Along with lower body weight at metamorphosis, it could also reduce adult recruitment and the chances of successful reproduction (Smith, 1987; Todd et al., 2011). At the adult stage, F1 females ancestrally exposed to the ED-mixture were smaller and lighter (Fig. S2A and B), factors which have been shown to impact on overwintering survival rates in several amphibian species in temperate environments (Hayes et al., 2006). Moreover, reduced post-metamorphic growth has previously been shown to impact reproductive success since female weight correlates with clutch weight in several amphibian species (Kuramoto, 1978; Browne, 2007). F1 females from ED-mixture-exposed progenitors also showed delayed sexual maturity, taking >80 days to reach 80% of mature *Xenopus* in the population compared to the controls (Fig. 1L). These effects were not found in genitors suggesting a multigenerational worsening of the phenotype. In addition, a reduction in F1 reproductive success and consequent decrease in the fitness of F0 progenitors was observed. Indeed, whereas amplexus was successful for 100% of controls at 3 h post-stimulation, this was the case for only 40% of F1 progeny from exposed progenitors (Fig. 1M). F1 mating produced eggs with highly variable hatching rates, although the overall trend showed a dramatic decrease in the number of hatched eggs from the F1 offspring of ED-mixture-exposed parents (Fig. 1N and S1B). Variable hatching rates have been described in natural mating in *S. tropicalis* (Showell and Conlon, 2009) and these results should be interpreted with caution. However, since the same transgenerational effects have previously been observed in *S. tropicalis* exposed to each ED separately (Regnault et al., 2018) reaching a total of 15 mating pairs for exposed animals, these results still suggest a decrease in reproduction success that will need to be confirmed in future studies.

Previous studies have established a correlation between a decrease in maternal egg provisioning and disturbances in offspring development such as decreased size and weight at metamorphosis, a longer larval period and decreased tadpole survival rates (Dzimirski and Roberts, 2006). Indeed, oocytes need amino acids, carbohydrates and lipids from the maternal liver to ensure normal development (Brooks et al., 1997). In this study, a downward trend in the lipid content in the oocytes of ED-mixture-exposed F0 females was detected (Fig. S3). Therefore, the observed impacts on the F1 progeny could be explained by changes in lipid and carbohydrate metabolism in exposed F0 females, leading to a decrease in maternal provisioning.

### 3.2. Effect of ED-mixture on F0 female metabolism

Endocrine disruptor-mixture exposure induced an increase in the hepatosomatic index (HSI) of F0 *Xenopus* (Fig. 2A) correlated with marked liver steatosis (Fig. 2B) (Teubner et al., 2015). Moreover, lipid

**Fig. 1.** Impact of the ED-mixture on the development of exposed *Xenopus* (F0) and their progeny (F1). (A) Proportion of surviving F0 individuals from hatching to metamorphosis. ( $n = 82$  and 62 for the control and ED-mixture exposure groups, respectively). (B) Kinetic of F0 juvenile females' development. ( $n = 34$  per exposure group). (C) Snout-vent length of F0 metamorphic individuals ( $n = 34$ ). (D) Body mass of F0 metamorphic animals ( $n = 34$  per exposure group). (E) Kinetic of F0 juvenile females' development from hatching to sexual maturity. ( $n = 34$  per exposure group). (F) Proportion of successful amplexus at 3 h poststimulation of F0 animals ( $n = 5$  for each exposure). (G) Relative number of hatched eggs per spawn. ( $n = 4$  and 3 for control and ED-mixture, respectively). Control values were used for normalizing data. (H) Proportion of surviving F1 individuals from hatching to metamorphosis. Asterisks indicate statistical difference from the control evaluated through Kaplan-Meier log-rank test:  $*P < 0.05$  ( $n = 300$  for progeny from control and ED-mixture parental exposure groups). (I) Kinetic of F1 individuals' development from hatching to metamorphosis. Asterisks indicate statistical difference from the control evaluated through Kaplan-Meier log-rank test:  $*P < 0.05$  ( $n = 46$  and 47 for progeny from the control and ED-mixture parental exposure populations, respectively). (J) Snout-vent length of F1 metamorphic individuals ( $n = 46$  and 32 for progeny from the control and ED-mixture parental exposure groups, respectively). (K) Body mass of F1 metamorphic individuals. Asterisks indicate statistical difference from the control evaluated through a Wilcoxon test:  $**P < 0.01$  ( $n = 46$  and 32 for progeny from the control and ED-mixture parental exposure groups, respectively). (L) Kinetic of F1 juvenile females' development from hatching to sexual maturity. Asterisks indicate statistical difference from the control evaluated through a Kaplan-Meier log-rank test:  $*P < 0.05$  ( $n = 10$  and 16 for progeny from the control and ED-mixture parental exposure groups, respectively). (M) Proportion of successful amplexus at 3 h post-stimulation of F1 animals ( $n = 5$  for each parental exposure). (N) Relative number of hatched eggs per spawn ( $n = 4$  and 3 for progeny from the control and ED-mixture parental exposure groups, respectively). Control values were used for normalizing data. MIX: ED-mixture.



**Table 1**

Functional pathway enrichment analysis based on hepatic genes differentially transcribed between ED-mixture-exposed and control F0 animals. The 120 genes showing a significant differential transcription in ED-mixture-exposed animals were used for annotation enrichment using the Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (DAVID) functional annotation tool (modified Fisher's exact test with  $P < 0.05$ ). The table indicates the number of genes involved in each enriched KEGG pathway or GOterm, and the fold enrichment along with its associated  $P$  value. MF: Molecular Function and BP: Biological Process.

	Term	Count	Fold enrichment	$p$ -value
KEGG	ABC transporters	3	8.9	4.3E-02
	Spliceosome	5	4.9	1.7E-02
	Transcriptional misregulation in cancer	7	5.4	1.5E-03
GOterm MF	ATPase activity, coupled to transmembrane movement of substances	3	10.8	3.1E-02
	Chloride channel activity	3	8.8	4.5E-02
	Steroid hydroxylase activity	3	18.2	1.2E-02
	Carbohydrate binding	5	4	3.5E-02
	Nucleotide binding	10	4.5	3.4E-04
	Negative regulation of T-helper 2 cell differentiation	2	80	2.5E-02
	Regulation of hormone secretion	2	64	3.1E-02
GOterm BP	Amino acid transport	3	13.7	2.0E-02
	Liver regeneration	3	16.5	1.4E-02
	Cell proliferation	7	3.1	2.6E-02
	Transport	7	3.2	2.1E-02
	Multicellular organism development	8	2.5	4.3E-02
	Negative regulation of apoptotic process	9	3.2	7.3E-03

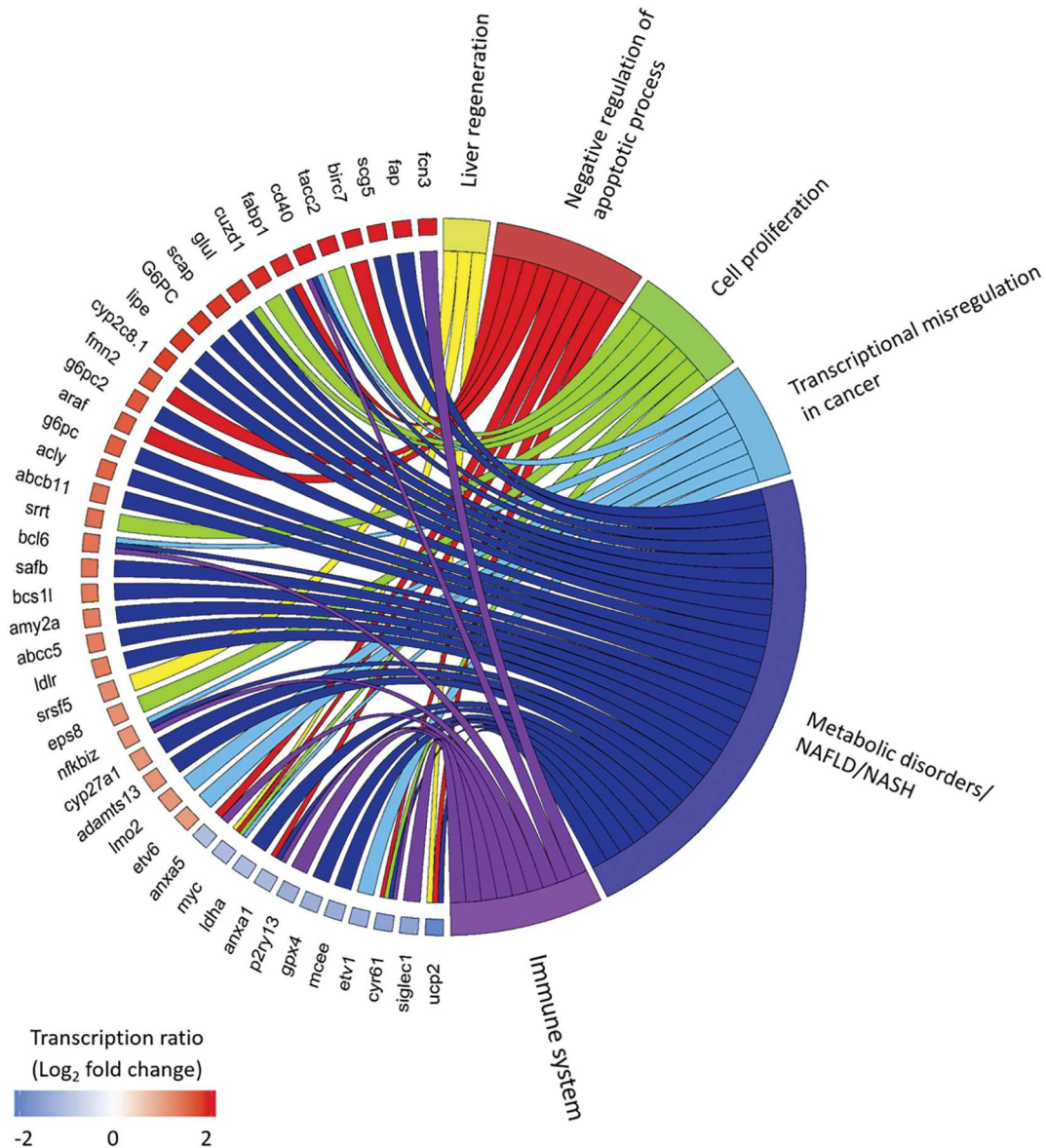
metabolism disruption has been recently described in aquatic animals (e.g. *Gobiocypris rarus*, *Danio rerio*, *Xenopus laevis*, *S. tropicalis*) exposed to ED (Grün et al., 2006; Guan et al., 2016; Santangeli et al., 2018; Regnault et al., 2018). Liver steatosis is a hallmark of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and one of the major disturbances associated with dyslipidemia (Neuschäfer-Rube et al., 2015; Liu et al., 2016; Hua et al., 2017) demonstrating the link between a hypertrophic liver and the accumulation of lipid droplets. Hepatic lipids can be hydrolyzed by mitochondria which perform fatty acid  $\beta$ -oxidation to produce ATP (Ferré and Foufelle, 2010) but excess lipid accumulation during chronic liver steatosis has been associated with mitochondrial dysfunction (Jiang et al., 2014). In this study, exposure to the ED-mixture led to a 1.64-fold elevated state 2 respiratory rate (Fig. 2C) along with a 1.5-fold decreased respiratory control index (Fig. 2D) and aconitase inactivation (Fig. 2E) showing mitochondrial uncoupling and oxidative stress (Koliaki et al., 2015). These results are confirmed by the stability of citrate synthase activity (Fig. 2F) suggesting that the observed decrease in aconitase activity was not related to variations in mitochondrial density in the liver. Lipid accumulation in the liver has been previously associated with hepatotoxicity (Yamaguchi et al., 2007). The 2.5-fold increase in serum alanine amino transferase activity (Fig. 2G) confirmed this phenomenon in the ED-mixture-exposed *Xenopus*. Liver disruption (Fig. 2H–K) is characterized by ballooning hepatocytes (Fig. 2I), increasing melanomacrophage centers (Fig. 2I, arrow), swollen blood vessels

(Fig. 2K, full arrow), necrosis and leukocyte infiltrates (Fig. 2K, dotted arrows). NAFLD encompasses steatosis and the accumulation of glycogen (Bedossa, 2016) whereas ballooned hepatocytes, inflammation, and necrosis are indicative of progression from NAFLD to non-alcoholic steatohepatitis (NASH) (Day and James, 1998; Day, 2006). Therefore, the hepatic damage in the ED-mixture-exposed animals is typical of the progression between NAFLD to NASH and corresponds to a combination of the disturbances previously described for *Xenopus* under single exposure to BaP and to TCS (Regnault et al., 2018). The liver damage observed in the animals exposed to the ED-mixture was accompanied by a decrease in liver proteasome activity (Fig. 2L) suggesting endoplasmic reticulum stress and the possible development of insulin resistance (IR) (Otoda et al., 2013). This metabolic syndrome is confirmed by the accumulation of glycogen in the liver which has been associated with NAFLD-induced IR (Fig. 2M) (Han et al., 2016). Moreover, despite no difference in basal serum glucose levels, ED-mixture exposure led to glucose intolerance with a 1.8-fold increase in blood glucose (Fig. 2N). This glucose intolerance is confirmed by a threefold increase in insulin production by the pancreatic  $\beta$ -cells (Fig. 2O). In type 2 pre-diabetes the onset of hyperglycaemia is preceded by an increased metabolic demand for insulin due to IR. This leads to a period of normal blood glucose levels, during which the insulin hypersecretion by pancreatic  $\beta$ -cells compensates for IR (Kasuga, 2006). In addition, the decrease in muscular glycogen content (Fig. 2P) and the reduced transcription of *slc2a4* (Fig. 2Q) (coding glut4 protein; the main transporter of glucose under insulin stimulation) in ED-mixture-exposed animals confirmed the metabolic syndrome and the development of peripheral IR (Petersen et al., 2007).

### 3.3. Effect of ED-mixture on F0 female liver transcriptome

The liver transcriptome of ED-mixture-exposed *Xenopus* showed 120 genes differentially transcribed. This corresponds to 1.3% of the total number of genes detected with about 78% of genes up-regulated (Table S2). KEGG pathway enrichment indicated a link between ED-mixture exposure and “transcriptional misregulation in cancer” (5-fold) and “ABC transporters” (8-fold) (Table 1). GOterm enrichment analysis of the differentially transcribed genes indicates a link between ED mixture exposure and “nucleotide binding” (4-fold), “steroid hydroxylase activity” (18-fold), “ATPase activity coupled to transmembrane movement of substances” (10-fold), “chloride channel activity” (8-fold), “carbohydrate binding” (4-fold), “regulation of hormone secretion” (64-fold), “negative regulation of T-helper 2 cell differentiation” (80-fold), “transport” (3.2-fold), “amino acid transport” (13-fold), “cell proliferation” (3-fold), “negative regulation of apoptotic process” (3-fold), “liver regeneration” (16-fold), and “multicellular organism development” (2-fold) (Table 1). Several of the enriched KEGG pathways and GOterms have to be taken as a whole and suggest that a metabolic syndrome associated with liver steatosis and histopathological consequences occurred in the ED-mixture-exposed animals. Moreover, >32% of the differentially transcribed genes not necessarily highlighted by the enrichments are associated with NAFLD/NASH and their consequences including inflammation,

**Fig. 2.** Impact of the ED-mixture on F0 female metabolism. (A) Hepatosomatic index of control and ED-mixture-exposed animals. (B) Hepatic lipid content of control and ED-mixture-exposed animals. The images reveal the lipid droplets (red staining, Oil Red O; Scale bars, 25  $\mu$ m.). The histogram represents the proportion of stained area in the livers. (C) Hepatic mitochondrial state 2 respiration rate of the control and ED-mixture-exposed animals. (D) Hepatic mitochondrial respiratory control indices (RCI) of the control and ED-mixture-exposed animals. (E) Hepatic aconitase activity in the control and ED-mixture-exposed animals. (F) Hepatic citrate synthase activity in the control and ED-mixture-exposed animals. (G) Serum ALAT activity in the control and ED-mixture-exposed animals. (N) Hepatic glycogen content of control and ED-mixture-exposed animals. (H) Liver sections of control animals stained with HE. (Scale bars, 70  $\mu$ m.). (I) Liver sections of ED-mixture-exposed animals stained with HE. The arrow indicates an area of melanocytes. (Scale bars, 70  $\mu$ m.). (J) Liver sections of control animals stained with Gomori's Trichrom. (Scale bars, 70  $\mu$ m.). (K) Liver sections of ED-mixture-exposed animals stained with Gomori's Trichrom. Dotted arrows indicate leukocyte infiltrates in a necrotic area and the arrow shows a swollen blood vessel. (Scale bars, 70  $\mu$ m.). (L) Hepatic proteasome activity of control and ED-mixture-exposed animals. (M) Hepatic glycogen content of control and ED-mixture-exposed animals. Asterisks indicate statistical difference from the control evaluated through a Wilcoxon test: \* $P < 0.05$ ;  $n = 4$  per exposure group. (N) Glucose tolerance test. (O) Insulin immunostaining of the pancreas of the control and ED-mixture-exposed animals. The images reveal insulin content by red staining. (Scale bars, 25  $\mu$ m.). The histograms show the insulin quantity estimated as area  $\times$  intensity of islet stained for insulin. (P) Muscle glycogen content of the control and ED-mixture-exposed animals. (Q) Transcription of *slc2a4* involved in glucose assimilation in skeletal muscle. Asterisks indicate statistical difference from the control evaluated through a Wilcoxon test: \* $P < 0.05$ ;  $n = 3$  for control animals and  $n = 4$  for ED-mixture-exposed animals). Control values were used for normalizing data. MIX: ED-mixture. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)



**Fig. 3.** Circos plot representing the overlap between liver transcriptome of F0 females exposed to the ED-mixture and metabolic pathways. The genes considered are those involved in metabolic disorders, NAFLD/NASH pathologies and immune system pathways and histopathological consequences. Outside the circle dysregulated genes and pathways are indicated. The color scale indicates transcription ratios ( $\log_2$  fold change) relative to the controls. ( $n = 4$  per exposure group).

cell death/proliferation and cancer (Fig. 3) and confirmed the global IR phenotype. This IR phenotype is characterized by a global dysregulation of genes involved in hepatic carbohydrate and lipid metabolism (Bechmann et al., 2012). One of the first symptoms of IR in the liver is the activation of neoglucogenic genes due to the absence of insulin signaling (Bechmann et al., 2012), and ED-mixture-exposed *Xenopus* showed a marked over-transcription of the three genes encoding glucose-6-phosphatase (*G6PC*, *g6pc* and *g6pc2*) (3.59-fold, 2.94-fold and 3.04-fold respectively) (Fig. 3). IR syndrome has also been associated with a dysregulation of genes regulating lipid metabolism, leading to the accumulation of triglycerides (main form), free fatty acids or cholesterol in the liver (Naik et al., 2013). Several genes involved in *de novo* fatty acid synthesis appeared over-transcribed in ED-mixture-exposed animals including ATP-citrate lyase (*acly*, 2.86-fold) and lipase hormone-sensitive (*lipo*, 3.59-fold) (Fig. 3). It has been demonstrated that *acly* is a key lipogenic enzyme for fatty acid biosynthesis (Wang et al., 2009) and that the increased activity of hepatic lipases positively correlates with steatosis in humans (Miksztoewicz et al., 2012). Moreover, the scaffold attachment factor B (*safb*) and the SREBF chaperone (*scap*) genes associated with

type 2 diabetes and lipid accumulation appear to be stimulated (2.61-fold and 3.60-fold respectively) (Fig. 3) (Felder et al., 2007; Yuan et al., 2011; Mastrocola et al., 2015). This dysregulation of lipid metabolism can be explained by BaP's capacity to activate the arylhydrocarbon receptor (AhR) (Neuschäfer-Rube et al., 2015; Moyer et al., 2016). In addition to the over-transcription of genes involved in lipid synthesis, fatty acid binding protein 1 (*fabp1*) (3.76-fold) and low-density lipoprotein receptor (*ldlr*, 2.41-fold) genes coding proteins involved in fatty acid and cholesterol uptake appeared over-transcribed (Fig. 3). This phenomenon is a key aggravating factor in NAFLD (Zhang et al., 2016; Mukai et al., 2017) and has been already described in the development of type 2 diabetes (Mansego et al., 2012; Ramakrishnan et al., 2012).

Several studies have shown that steatosis is associated with reactive oxygen species (ROS) production by mitochondria which causes cell damage (Vial et al., 2011; Lockman et al., 2012). Nevertheless, mitochondria control ROS levels by inducing their scavenging system as the uncoupling protein 2 (*ucp2*) which plays a protective role by ameliorating oxidative stress (Rousset et al., 2004). Here, we found an under-transcription of *ucp2* (0.19-fold) in ED-mixture-exposed animals

suggesting a lack of protective effect (Fig. 3). Moreover, this phenomenon was accompanied by the under-transcription of glutathione peroxidase 4 (*gpx4*), which has also associated with ROS protection in fatty livers (0.40-fold) (Ucar et al., 2013). A breakdown in antioxidant defenses has been shown to play a significant role in oxidative stress associated with NASH (Ucar et al., 2013) and confirmed the observed inactivation of aconitase in ED-mixture-exposed animals (Fig. 3).

In type 2 diabetes, lipotoxicity and oxidative stress are key pathogenic processes in NAFLD which, by inducing inflammatory processes, induce progression to NASH (Takahashi and Fukusato, 2014). Leukocyte infiltrates and the dysregulation of key genes involved in inflammation such as *bcl6* (2.64-fold), *nfkbi*, (2.12-fold), *cd40* (4.02-fold) and *fcn3* (12.24-fold) were both observed in ED-mixture-exposed *Xenopus* (Fig. 3). In NASH, the inflammatory processes correlate with hepatocellular proliferation (VanSaun et al., 2013). Hepatic transcriptomic data indicated the over-transcription of genes involved in the inhibition of apoptosis (*araf*, *birc7*, *fabp1*, *fnm2*), the under-transcription of genes activating apoptosis (*anxa1*, *anxa5*, *ucp2*, *cyr61*, *myc*), along with the over-transcription of genes involved in cell proliferation and cancer (*cuzd1*, *eps8*, *glul*, *srtr*, *tacc2*, *cd40*, *etv6*, *bcl6*) in ED-mixture-exposed animals (Fig. 3). Taken together, these results suggest a global dysregulation of genes involved in the balance between apoptosis and proliferation in ED-mixture-exposed *Xenopus*, with a trend towards the upregulation of proliferation processes which confirms the progression from NAFLD to NASH.

#### 4. Conclusion

In this study, we focused on finding links between exposure to a mixture of ED and amphibian population decline. We found that exposure to an environmentally realistic mixture of ED, can lead to severe metabolic impairments in amphibians. Understanding the impact of the mixture is very complex since exposure to each individual compound can induce very different effects. According to Relyea (2009), in some taxa such as amphibians, the impact of pollutant mixtures cannot be predicted from the effects observed from exposure to an individual compound. Here, we found that exposure to the ED-mixture induced a similar phenotype to exposure to the same ED individually (Regnault et al., 2018). Our results also provide insight into the transgenerational effects of ED-mixtures, which might negatively affect the fecundity of the progeny only exposed at the gamete stage. Therefore, the results of this study highlighting metabolic disorders induced by exposure to the ED-mixture might confirm the role of ED as a cause contributing to amphibian population decline.

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.06.386>.

#### Acknowledgements

This work was funded by the ComUE Université Grenoble-Alpes IRS IDEX Grant, by the CNRS-INSU EC2CO program and by the Federative Structure Environmental and Systems Biology (BEeSy) of the Grenoble-Alpes University. Marie Usal was funded by the Région Auvergne-Rhône-Alpes. Christophe Regnault received funding from the French Ministry of Higher Education and Research. We thank Kim Barrett (Version Originale) for the English review of the manuscript.

#### Data access

RNA-seq sequence data have been deposited at EMBL-EBI (<http://www.ebi.ac.uk/ena>) under the accession number PRJEB18463.

#### References

Alonso-Magdalena, P., Vieira, E., Soriano, S., Menes, L., Burks, D., Quesada, I., Nadal, A., 2010. Bisphenol A exposure during pregnancy disrupts glucose homeostasis in mothers and adult male offspring. *Environ. Health Perspect.* 118, 1243–1250.

Barber, L.B., Loyo-Rosales, J.E., Rice, C.P., Minarik, T.A., Oskouie, A.K., 2015. Endocrine disrupting alkylphenolic chemicals and other contaminants in wastewater treatment plant effluents, urban streams, and fish in the Great Lakes and Upper Mississippi River regions. *Sci. Total Environ.* 517, 195–206.

Bechmann, L.P., Hannivoort, R.A., Gerken, G., Hotamisligil, G.S., Trauner, M., Canbay, A., 2012. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases. *J. Hepatol.* 56, 952–964.

Bedossa, P., 2016. Histological assessment of NAFLD. *Dig. Dis. Sci.* 61, 1348–1355.

Blair, B.D., Crago, J.P., Hedman, C.J., Klaper, R.D., 2013. Pharmaceuticals and personal care products found in the Great Lakes above concentrations of environmental concern. *Chemosphere* 93, 2116–2123.

Blaustein, A.R., Bancroft, B.A., 2007. Amphibian population declines: evolutionary considerations. *BioScience* 57, 437–444.

Bolger, A.M., Lohse, M., Usadel, B., 2014. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinform. Oxf. Engl.* 30, 2114–2120.

Brooks, S., Tyler, C.R., Sumpter, J.P., 1997. Egg quality in fish: what makes a good egg? *Rev. Fish Biol. Fish.* 7, 387–416.

Browne, R.K., 2007. Reproduction and Larval Rearing of Amphibians. *ILAR Journal/National Research Council, Institute of Laboratory Animal Resources*, pp. 214–234.

Bulteau, A.-L., Szweda, L.I., Friguet, B., 2002. Age-dependent declines in proteasome activity in the heart. *Arch. Biochem. Biophys.* 397, 298–304.

Bulteau, A.-L., Ikeda-Saito, M., Szweda, L.I., 2003. Redox-dependent modulation of aconitase activity in intact mitochondria. *Biochemistry* 42, 14846–14855.

Casals-Casas, C., Desvergne, B., 2011. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu. Rev. Physiol.* 73, 135–162.

Chevalier, N., Fénelon, P., 2015a. Endocrine disruptors: new players in the pathophysiology of type 2 diabetes? *Diabetes Metab.* 41, 107–115.

Chevalier, N., Fénelon, P., 2015b. Bisphenol A: targeting metabolic tissues. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 16, 299–309.

Chevalier, N., Fénelon, P., 2016. Obésité, diabète de type 2 et perturbateurs endocriniens. *Presse Médicale. Médecine et environnement* 45, 88–97.

Crump, D., Werry, K., Veldhoen, N., Van Aggelen, G., Helbing, C.C., 2002. Exposure to the herbicide acetochlor alters thyroid hormone-dependent gene expression and metamorphosis in *Xenopus laevis*. *Environ. Health Perspect.* 110, 1199–1205.

Day, C.P., 2006. From fat to inflammation. *Gastroenterology* 130, 207–210.

Day, C.P., James, O.F.W., 1998. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 114, 842–845.

Duarte-Guterman, P., Navarro-Martín, L., Trudeau, V.L., 2014. Mechanisms of crosstalk between endocrine systems: regulation of sex steroid hormone synthesis and action by thyroid hormones. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 2nd Meeting of the North American Society for Comparative Endocrinology. vol. 203, pp. 69–85.

Dziminski, M.A., Roberts, J.D., 2006. Fitness consequences of variable maternal provisioning in quacking frogs (*Crinia georgiana*). *J. Evol. Biol.* 19, 144–155.

Fedorenkova, A., Vonk, J.A., Lenders, H.J.R., Creemers, R.C.M., Breure, A.M., Hendriks, A.J., 2012. Ranking ecological risks of multiple chemical stressors on amphibians. *Environ. Toxicol. Chem.* 31, 1416–1421.

Felder, T.K., Oberkofler, H., Weitgasser, R., Mackevics, V., Krempler, F., Paulweber, B., Patsch, W., 2007. The SREBF-1 locus is associated with type 2 diabetes and plasma adiponectin levels in a middle-aged Austrian population. *Int. J. Obes.* 31, 1099–1103.

Ferré, P., Foufelle, F., 2010. Hepatic steatosis: a role for de novo lipogenesis and the transcription factor SREBP-1c. *Diabetes Obes. Metab.* 12, 83–92.

Galloway, J.M., Haggard, B.E., Meyers, M.T., Green, W.R., 2005. Occurrence of pharmaceuticals and other organic wastewater constituents in selected streams in northern Arkansas, 2004. Scientific Investigations Report. USGS Numbered Series No. 2005-5140 [www.pubs.usgs.gov/sir/2005/5140/SIR2005-5140.pdf](http://www.pubs.usgs.gov/sir/2005/5140/SIR2005-5140.pdf).

Garaït, B., Couturier, K., Servais, S., Letexier, D., Perrin, D., Batandier, C., Rouanet, J.-L., Sibille, B., Rey, B., Leverve, X., Favier, R., 2005. Fat intake reverses the beneficial effects of low caloric intake on skeletal muscle mitochondrial H(2)O(2) production. *Free Radic. Biol. Med.* 39, 1249–1261.

Gardner, M., Comber, S., Scrimshaw, M.D., Cartmell, E., Lester, J., Ellor, B., 2012. The significance of hazardous chemicals in wastewater treatment works effluents. *Sci. Total Environ.* 437, 363–372.

Godoy, A.A., Kummrow, F., 2017. What do we know about the ecotoxicology of pharmaceutical and personal care product mixtures? A critical review. *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* 47, 1453–1496.

Grün, F., Watanabe, H., Zamanian, Z., Maeda, L., Arima, K., Cubacha, R., Gardiner, D.M., Kanno, J., Iguchi, T., Blumberg, B., 2006. Endocrine-disrupting organotin compounds are potent inducers of adipogenesis in vertebrates. *Mol. Endocrinol.* 20, 2141–2155.

Guan, Y., Gao, J., Zhang, Y., Chen, S., Yuan, C., Wang, Z., 2016. Effects of bisphenol A on lipid metabolism in rare minnow *Gobiocypris rarus*. *Comp. Biochem. Physiol. C* 179, 144–149.

Han, X., Liu, C., Xue, Y., Wang, J., Xue, C., Yanagita, T., Gao, X., Wang, Y., 2016. Long-term fatty liver-induced insulin resistance in orotic acid-induced nonalcoholic fatty liver rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 80, 735–743.

Hayes, T., Haston, K., Tsui, M., Hoang, A., Haeffele, C., Vonk, A., 2002. Herbicides: feminization of male frogs in the wild. *Nature* 419, 895–896.

Hayes, T.B., Case, P., Chui, S., Chung, D., Haeffele, C., Haston, K., Lee, M., Mai, V.P., Marjuoa, Y., Parker, J., Tsui, M., 2006. Pesticide mixtures, endocrine disruption, and amphibian declines: are we underestimating the impact? *Environ. Health Perspect.* 114, 40–50.

Hayes, T.B., Falso, P., Gallipeau, S., Stice, M., 2010. The cause of global amphibian declines: a developmental endocrinologist's perspective. *J. Exp. Biol.* 213, 921–933.

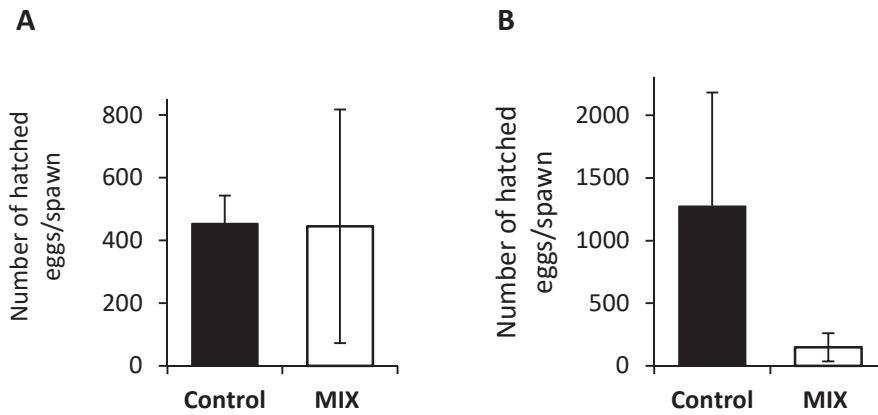
Hayes, T.B., Anderson, L.L., Beasley, V.R., de Solla, S.R., Iguchi, T., Ingraham, H., Kestemont, P., Kniewald, J., Kniewald, Z., Langlois, V.S., Luque, E.H., McCoy, K.A., Muñoz-de-Toro, M., Oka, T., Oliveira, C.A., Orton, F., Ruby, S., Suzawa, M., Tavera-Mendoza, L.E., Trudeau, V.L., Victor-Costa, A.B., Willingham, E., 2011. Demasculinization and feminization of male gonads by atrazine: consistent effects across vertebrate classes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 127, 64–73.

- Hua, M.-C., Su, H.-M., Yao, T.-C., Kuo, M.-L., Lai, M.-W., Tsai, M.-H., Huang, J.-L., 2017. Alteration of plasma fatty acids composition and desaturase activities in children with liver steatosis. *PLoS One* 12, e0182277.
- Huang, D.W., Sherman, B.T., Liempicki, R.A., 2009. Bioinformatics enrichment tools: paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists. *Nucleic Acids Res.* 37, 1–13.
- Jiang, Y., Xia, W., Zhu, Y., Li, X., Wang, D., Liu, J., Chang, H., Li, G., Xu, B., Chen, X., Li, Y., Xu, S., 2014. Mitochondrial dysfunction in early life resulted from perinatal bisphenol A exposure contributes to hepatic steatosis in rat offspring. *Toxicol. Lett.* 228, 85–92.
- Kaplan, M., 2009. Amphibians rarely give earliest warning of pollution. *Nat. News* <http://www.nature.com/news/2009/091029/full/news.2009.1048.html>. Accessed date: 6 November 2018.
- Kashiwagi, A., Utsumi, K., Kashiwagi, K., Ohta, S., Sugihara, K., Hanada, H., Kitamura, S., 2008. Effects of endocrine disrupting chemicals on amphibian metamorphosis and mitochondrial membrane permeability transition. *J. Health Sci.* 54, 273–280.
- Kasuga, M., 2006. Insulin resistance and pancreatic  $\beta$  cell failure. *J. Clin. Invest.* 116, 1756–1760.
- Kloas, W., Urbatzka, R., Opitz, R., Würtz, S., Behrends, T., Hermelink, B., Hofmann, F., Jagnytsh, O., Kroupova, H., Lorenz, C., Neumann, N., Pietsch, C., Trubiroha, A., Van Ballegooy, C., Wiedemann, C., Lutz, I., 2009. Endocrine disruption in aquatic vertebrates. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1163, 187–200.
- Koliaki, C., Szendroedi, J., Kaul, K., Jelenik, T., Nowotny, P., Jankowiak, F., Herder, C., Carstensen, M., Krausch, M., Knoefel, W.T., Schlessak, M., Roden, M., 2015. Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with non-alcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis. *Cell Metab.* 21, 739–746.
- Kuramoto, M., 1978. Correlations of quantitative parameters of fecundity in amphibians. *Evolution* 32, 287–296.
- Langlois, V.S., Duarte-Guterman, P., Ing, S., Pauli, B.D., Cooke, G.M., Trudeau, V.L., 2010. Fadrozole and finasteride exposures modulate sex steroid- and thyroid hormone-related gene expression in *Silurana (Xenopus) tropicalis* early larval development. *Gen. Comp. Endocrinol.* 166, 417–427.
- Levy, C.W., Roujeinikova, A., Sedelnikova, S., Baker, P.J., Stuitje, A.R., Slabas, A.R., Rice, D.W., Rafferty, J.B., 1999. Molecular basis of triclosan activity. *Nature* 398, 383–384.
- Lindström, A., Buerge, I.J., Poiger, T., Bergqvist, P.-A., Müller, M.D., Buser, H.-R., 2002. Occurrence and environmental behavior of the bactericide triclosan and its methyl derivative in surface waters and in wastewater. *Environ. Sci. Technol.* 36, 2322–2329.
- Liu, X.L., Cao, H.X., Fan, J.G., 2016. MicroRNAs as biomarkers and regulators of nonalcoholic fatty liver disease. *J. Dig. Dis.* 17, 708–715.
- Lockman, K.A., Baren, J.P., Pemberton, C.J., Baghdadi, H., Burgess, K.E., Plebris-Papaioannou, N., Lee, P., Howie, F., Beckett, G., Pryde, A., Jaap, A.J., Hayes, P.C., Filippi, C., Plebris, J.N., 2012. Oxidative stress rather than triglyceride accumulation is a determinant of mitochondrial dysfunction in vitro models of hepatic cellular steatosis. *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver* 32, 1079–1092.
- Lorenz, C., Contardo-Jara, V., Pflugmacher, S., Wiegand, C., Nützman, G., Lutz, I., Kloas, W., 2011. The synthetic gestagen levonorgestrel impairs metamorphosis in *Xenopus laevis* by disruption of the thyroid system. *Toxicol. Sci.* 123, 94–102.
- Mansego, M.L., Martínez, F., Martínez-Larrad, M.T., Zabena, C., Rojo, G., Morcillo, S., Soriguer, F., Martín-Escudero, J.C., Serrano-Ríos, M., Redon, J., Chaves, F.J., 2012. Common variants of the liver fatty acid binding protein gene influence the risk of type 2 diabetes and insulin resistance in Spanish population. *PLoS One* 7, e31853.
- Mastrocola, R., Collino, M., Nigro, D., Chiazza, F., D'Antona, G., Aragno, M., Minetto, M.A., 2015. Accumulation of advanced glycation end-products and activation of the SCAIP/SREBP Lipogenic pathway occur in diet-induced obese mouse skeletal muscle. *PLoS One* 10, e0119587.
- McArthur, J.V., Tuckfield, R.C., Baker-Austin, C., 2012. Antimicrobial textiles. *Antibiotic Resistance, Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 135–152.
- McAvoy, D.C., Schatowitz, B., Jacob, M., Hauk, A., Eckhoff, W.S., 2009. Measurement of triclosan in wastewater treatment systems. *Environ. Toxicol. Chem.* 21, 1323–1329.
- Medic-Stojanoska, M., Milosevic, N., Milanovic, N., Stojanoski, S., Vukovic1, B., Icin, T., Bajkin, I., Stepanovic, K., Milic, N., 2019. Can phthalates impair liver function? *Endocr. Abstr.* 63 2019. (GP232).
- Miksztożyc, V., Lucero, D., Zago, V., Cacciagiù, L., Lopez, G., Gonzalez Ballera, E., Sordá, J., Fassio, E., Schreier, L., Berg, C., 2012. Hepatic lipase activity is increased in non-alcoholic fatty liver disease beyond insulin resistance. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 28, 535–541.
- Moretø, T., Høyby-Petersen, G.S., Habimana, O., Heir, E., Langsrud, S., 2011. Assessment of the antibacterial activity of a triclosan-containing cutting board. *Int. J. Food Microbiol.* 146, 157–162.
- Mosconi, G., Carnevali, O., Franzoni, M.F., Cottone, E., Lutz, I., Kloas, W., Yamamoto, K., Kikuyama, S., Polzonetti-Magni, A.M., 2002. Environmental estrogens and reproductive biology in amphibians. *Gen. Comp. Endocrinol.* 126, 125–129.
- Moyer, B.J., Rojas, I.Y., Kerley-Hamilton, J.S., Hazlett, H.F., Nemani, K.V., Trask, H.W., West, R.J., Lupien, L.E., Collins, A.J., Ringelberg, C.S., Gimi, B., Kinlaw, W.B., Tomlinson, C.R., 2016. Inhibition of the aryl hydrocarbon receptor prevents Western diet-induced obesity. Model for AHR activation by kynurenine via oxidized-LDL, TLR2/4, TGF $\beta$ , and IDO1. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 300, 13–24.
- Mukai, T., Egawa, M., Takeuchi, T., Yamashita, H., Kusudo, T., 2017. Silencing of FABP1 ameliorates hepatic steatosis, inflammation, and oxidative stress in mice with non-alcoholic fatty liver disease. *FEBS Open Bio* 7, 1009–1016.
- Naik, A., Košir, R., Rozman, D., 2013. Genomic aspects of NAFLD pathogenesis. *Genomics, SI: Clinical and Translational Genomics* 102, 84–95.
- Neuschäfer-Rube, F., Schraplau, A., Schewe, B., Lieske, S., Krützfeldt, J.-M., Ringel, S., Henkel, J., Birkenfeld, A.L., Püschel, G.P., 2015. Arylhydrocarbon receptor-dependent mIIndy (Slc13a5) induction as possible contributor to benzo[a]pyrene-induced lipid accumulation in hepatocytes. *Toxicology* 337, 1–9.
- Olivares-Rubio, H.F., Dzúl-Caamal, R., Gallegos-Rangel, M.E., Madera-Sandoval, R.L., Domínguez-López, M.L., García-Latorre, E., Vega-López, A., 2015. Relationship between biomarkers and endocrine-disrupting compounds in wild *Girardinichthys viviparus* from two lakes with different degrees of pollution. *Ecotoxicol. Lond. Engl.* 24, 664–685.
- Otoda, T., Takamura, T., Misu, H., Ota, T., Murata, S., Hayashi, H., Takayama, H., Kikuchi, A., Kanamori, T., Shima, K.R., Lan, F., Takeda, T., Kurita, S., Ishikura, K., Kita, Y., Iwayama, K., Kato, K., Uno, M., Takeshita, Y., Yamamoto, M., Tokuyama, K., Iseki, S., Tanaka, K., Kaneko, S., 2013. Proteasome dysfunction mediates obesity-induced endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in the liver. *Diabetes* 62, 811–824.
- Petersen, A.M., Gleeson, T.T., 2007. Characterization of circannual patterns of metabolic recovery from activity in *Rana catesbeiana* at 15°C. *J. Exp. Biol.* 210, 1786–1797.
- Petersen, K.F., Dufour, S., Savage, D.B., Bilz, S., Solomon, G., Yonemitsu, S., Cline, G.W., Befroy, D., Zeman, L., Kahn, B.B., Papademetris, X., Rothman, D.L., Shulman, G.I., 2007. The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 12587–12594.
- Pfaffl, M.W., 2001. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic Acids Res.* 29, e45.
- Piccoli, A., Fiori, J., Andrisano, V., Orioli, M., 2002. Determination of triclosan in personal health care products by liquid chromatography (HPLC). *Il Farm* 57, 369–372.
- Ramakrishnan, G., Arjuman, A., Suneja, S., Das, C., Chandra, N.C., 2012. The association between insulin and low-density lipoprotein receptors. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 9, 196–204.
- Regnault, C., Worms, I.A., Oger-Desfeux, C., MelodeLima, C., Veyrenc, S., Bayle, M.-L., Combourieu, B., Bonin, A., Renaud, J., Raveton, M., Reynaud, S., 2014. Impaired liver function in *Xenopus tropicalis* exposed to benzo[a]pyrene: transcriptomic and metabolic evidence. *BMC Genomics* 15.
- Regnault, C., Willison, J., Veyrenc, S., Airieau, A., Méresse, P., Fortier, M., Fournier, M., Brousseau, P., Raveton, M., Reynaud, S., 2016. Metabolic and immune impairments induced by the endocrine disruptors benzo[a]pyrene and triclosan in *Xenopus tropicalis*. *Chemosphere* 155, 519–527.
- Regnault, C., Usal, M., Veyrenc, S., Couturier, K., Batandier, C., Bulteau, A.-L., Lejon, D., Sapin, A., Combourieu, B., Chetiveaux, M., Le May, C., Lafond, T., Raveton, M., Reynaud, S., 2018. Unexpected metabolic disorders induced by endocrine disruptors in *Xenopus tropicalis* provide new lead for understanding amphibian decline. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 115, E4416–E4425.
- Relyea, R.A., 2009. A cocktail of contaminants: how mixtures of pesticides at low concentrations affect aquatic communities. *Oecologia* 159, 363–376.
- Roelants, K., Gower, D.J., Wilkinson, M., Loader, S.P., Biju, S.D., Guillaume, K., Moriau, L., Bossuyt, F., 2007. Global patterns of diversification in the history of modern amphibians. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 887–892.
- Rousset, S., Alves-Guerra, M.-C., Mozo, J., Miroux, B., Cassard-Douclier, A.-M., Bouillaud, F., Ricquier, D., 2004. The biology of mitochondrial uncoupling proteins. *Diabetes* 53 (Suppl. 1), S130–S135.
- Rumrill, C.T., Scott, D.E., Lance, S.L., 2018. Delayed effects and complex life cycles: how the larval aquatic environment influences terrestrial performance and survival. *Environ. Toxicol. Chem.* 37, 2660–2669.
- Saeed, A.I., Sharov, V., White, J., Li, J., Liang, W., Bhagabati, N., Braisted, J., Klapa, M., Currier, T., Thiagarajan, M., Sturn, A., Snuffin, M., Rezantsev, A., Popov, D., Ryltsov, A., Kostukovich, E., Borisovskiy, I., Liu, Z., Vinsavich, A., Trush, V., Quackenbush, J., 2003. TM4: a free, open-source system for microarray data management and analysis. *BioTechniques* 34, 374–378.
- Santangeli, S., Notarstefano, V., Maradonna, F., Giorgini, E., Gioacchini, G., Forner-Piquer, I., Habibi, H.R., Carnevali, O., 2018. Effects of diethylene glycol dibenzoate and Bisphenol A on the lipid metabolism of *Danio rerio*. *Sci. Total Environ.* 636, 641–655.
- Shi, H., Zhu, P., Guo, S., 2014. Effects of tributyltin on metamorphosis and gonadal differentiation of *Xenopus laevis* at environmentally relevant concentrations. *Toxicol. Ind. Health* 30, 297–303.
- Showell, C., Conlon, F.L., 2009. Natural mating and tadpole husbandry in the Western clawed frog *Xenopus tropicalis*. *Cold Spring Harb. Protoc.* 2009, (pdb.prot5292).
- Smith, D.C., 1987. Adult recruitment in chorus frogs: effects of size and date at metamorphosis. *Ecology* 68, 344–350.
- Srere, P.A., 1969. Citrate synthase. *Methods Enzymol.* 13, 3–5.
- Srogi, K., 2007. Monitoring of environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: a review. *Environ. Chem. Lett.* 5, 169–195.
- Susiarjo, M., Xin, F., Bansal, A., Stefaniak, M., Li, C., Simmons, R.A., Bartolomei, M.S., 2015. Bisphenol A exposure disrupts metabolic health across multiple generations in the mouse. *Endocrinology* 156, 2049–2058.
- Takahashi, Y., Fukusato, T., 2014. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis. *World J. Gastroenterol.* 20, 15539–15548.
- Teubner, D., Paulus, M., Veith, M., Klein, R., 2015. Biometric parameters of the bream (*Abramis brama*) as indicators for long-term changes in fish health and environmental quality—data from the German ESB. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 22, 1620–1627.
- Todd, B.D., Bergeron, C.M., Hepner, M.J., Hopkins, W.A., 2011. Aquatic and terrestrial stressors in amphibians: a test of the double jeopardy hypothesis based on maternally and trophically derived contaminants. *Environ. Toxicol. Chem.* 30, 2277–2284.
- Trapido, M., Veldre, I., 1996. On polynuclear aromatic hydrocarbons contamination levels in the ecosystem of Lake Peipsi in the 1970s-1980s. *Hydrobiologia* 338, 185–190.
- Trapnell, C., Pachter, L., Salzberg, S.L., 2009. TopHat: discovering splice junctions with RNA-Seq. *Bioinforma. Oxf. Engl.* 25, 1105–1111.
- Trapnell, C., Roberts, A., Goff, L., Pertea, G., Kim, D., Kelley, D.R., Pimentel, H., Salzberg, S.L., Rinn, J.L., Pachter, L., 2012. Differential gene and transcript expression analysis of RNA-seq experiments with TopHat and cufflinks. *Nat. Protoc.* 7, 562–578.
- Ucar, F., Sezer, S., Erdogan, S., Akyol, S., Armutcu, F., Akol, O., 2013. The relationship between oxidative stress and nonalcoholic fatty liver disease: its effects on the development of nonalcoholic steatohepatitis. *Redox Rep.* 18, 127–133.

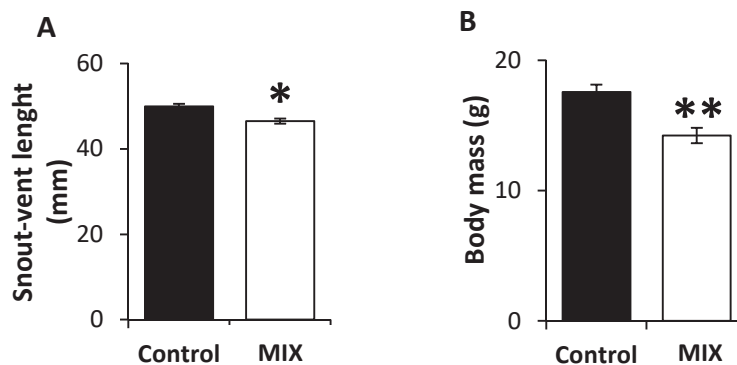
- United States Government, 2010. Endocrine Disruptor Screening Program: Second List of Chemicals for Tier 1 Screening. <https://www.federalregister.gov/documents/2010/11/17/2010-28818/endocrine-disruptor-screening-program-second-list-of-chemicals-for-tier-1-screening>. Accessed date: 7 November 2018.
- Urbatzka, R., Lutz, I., Opitz, R., Kloas, W., 2006. Luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, and gonadotropin releasing hormone mRNA expression of *Xenopus laevis* in response to endocrine disrupting compounds affecting reproductive biology. *Gen. Comp. Endocrinol.* 146, 119–125.
- Urbatzka, R., Bottero, S., Mandich, A., Lutz, I., Kloas, W., 2007. Endocrine disruptors with (anti)estrogenic and (anti)androgenic modes of action affecting reproductive biology of *Xenopus laevis*: I. Effects on sex steroid levels and biomarker expression. *Comp. Biochem. Physiol. Part C Toxicol. Pharmacol.* 144, 310–318.
- VanSaun, M.N., Mendonsa, A.M., Gorden, D.L., 2013. Hepatocellular proliferation correlates with inflammatory cell and cytokine changes in a murine model of nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 8, e73054.
- Veldhoen, N., Skirrow, R.C., Osachoff, H., Wigmore, H., Clapson, D.J., Gunderson, M.P., Van Aggelen, G., Helbing, C.C., 2006. The bactericidal agent triclosan modulates thyroid hormone-associated gene expression and disrupts postembryonic anuran development. *Aquat. Toxicol.* 80, 217–227.
- Vial, G., Dubouchaud, H., Couturier, K., Cottet-Rousselle, C., Taleux, N., Athias, A., Galinier, A., Casteilla, L., Leverve, X.M., 2011. Effects of a high-fat diet on energy metabolism and ROS production in rat liver. *J. Hepatol.* 54, 348–356.
- Wang, Q., Jiang, L., Wang, J., Li, S., Yu, Y., You, J., Zeng, R., Gao, X., Rui, L., Li, W., Liu, Y., 2009. Abrogation of hepatic ATP-citrate lyase protects against fatty liver and ameliorates hyperglycemia in leptin receptor-deficient mice. *Hepatol. Baltim. Md* 49, 1166–1175.
- Weir, A., Moiles, W.E., Brockman, B., Mattick, C.S., McClellan, K., Gerwe, L., Deo, R.P., Halden, R.U., 2010. Concentrations of hydrophobic organic pollutants in U.S. wastewater treatment plants and in receiving surface waters modeled from EPA biosolids monitoring data. In: Halden, R.U. (Ed.), *Contaminants of Emerging Concern in the Environment: Ecological and Human Health Considerations*. American Chemical Society, Washington, DC, pp. 421–436.
- Whitacre, D.M. (Ed.), 2010. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*. vol. 206. Springer-Verlag, New York.
- Yamaguchi, K., Yang, L., McCall, S., Huang, J., Yu, X.X., Pandey, S.K., Bhanot, S., Monia, B.P., Li, Y.-X., Diehl, A.M., 2007. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol. Baltim. Md* 45, 1366–1374.
- Yuan, Y., Zhao, L., Chen, Y., Moorhead, J.F., Varghese, Z., Powis, S.H., Minogue, S., Sun, Z., Ruan, X.Z., 2011. Advanced glycation end products (AGEs) increase human mesangial foam cell formation by increasing Golgi SCAP glycosylation in vitro. *Am. J. Physiol.-Ren. Physiol.* 301, F236–F243.
- Zhang, W., Guo, R., Yang, Y., Ding, J., Zhang, Y., 2016. Long-term effect of heavy-metal pollution on diversity of gastrointestinal microbial community of *Bufo raddei*. *Toxicol. Lett.* 258, 192–197.



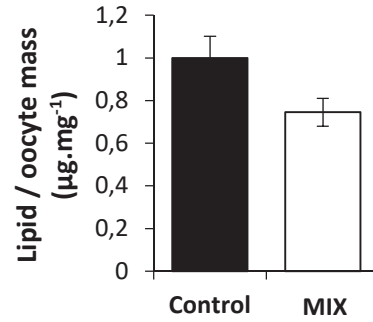
### STOTEN-Supplementary data



**Figure S1.** Number of hatched eggs per spawn for each F0 (A) and F1 (B) *Xenopus* generation. The statistical analysis was performed using Wilcoxon test ( $n = 4$  and  $3$  for the control and ED-mixture exposure groups, respectively). MIX: ED-mixture.



**Figure S2.** Impact of the ED mixture on mature female traits. (A) Snout-vent length of F1 mature females. The statistical analysis was performed using Wilcoxon test. The asterisks indicate a significant difference from the control: \* $P < 0.05$  ( $n = 8$  and  $16$  for progeny from the control and ED-mixture parental exposure groups, respectively). (B) Body mass of F1 mature females. The statistical analysis was performed using Wilcoxon test. The asterisks indicate a significant difference from the control: \*\* $P < 0.01$  ( $n = 8$  and  $16$  for progeny from the control and ED-mixture parental exposure groups, respectively). MIX: ED-mixture.



**Figure S3. Quantity of lipids in the oocytes of F0 females exposed to the ED mixture.** The statistical analysis was performed using Wilcoxon test (n = 3 and for the control and ED-mixture exposure groups, respectively). MIX: ED-mixture.

Gene symbol	Xenbase Gene ID	Description	Primers (F: Forward, R: Reverse)	Annealing T (°C)
<i>SLC2A4</i>	XB-GENE-5943313	Solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 4	F: GTGTCTGATGCTCCCGTTCT R: TTTTCTTGGCCTGTGCCTCC	60
<i>RPS7</i>	XB-GENE-977326	Ribosomal protein S7	F: GGTATTTCCCAGGCTCTCTTG R: ACCACCTCCA ACTTCTATTTC	53
<i>RPL27</i>	XB-GENE-999331	Ribosomal protein L27	F: GTTGCCTTGTCTAGCAG R: TGGCAGTCACCTTACGAG	53

RPS7 and RPL27 genes are considered as reference genes.

**Table S1. Primer sequences used for RT-qPCR.**

L'ensemble des gènes hépatiques différentiellement transcrits après exposition au mélange benzo[a]pyrène/triclosan est présenté en *annexe III*.

## 3.2 Analyses complémentaires des impacts du mélange de perturbateurs endocriniens

Dans cette partie, les individus de la génération F0 exposés au mélange benzo[a]pyrène/triclosan sont notés *F0.Mix* et les individus non exposés sont notés *F0.Témoin*. Les descendants F1 non directement exposés issus de cette génération F0 sont notés *F1.Témoin* et *F1.Mix* tandis que les descendants F2 sont notés *F2.Témoin* et *F2.Mix*.

### 3.2.1 Effets directs sur le métabolisme énergétique des femelles F0

#### 3.2.1.1 Analyses transcriptomiques

##### 3.2.1.1.1 Tissu adipeux

L'exposition des femelles au mélange n'impacte pas la transcription des gènes *FABP4*, *AGPAT1*, *IRS1*, *SGK1* et *RAB4B* du tissu adipeux (*Figure 3.12A-B-C-D-E*). Malgré un facteur de 10, le gène *PGC-1 $\alpha$*  n'apparaît pas différenciellement transcrit chez les femelles *F0.Mix* par rapport aux femelles *F0.Témoin* (*Figure 3.12F*).

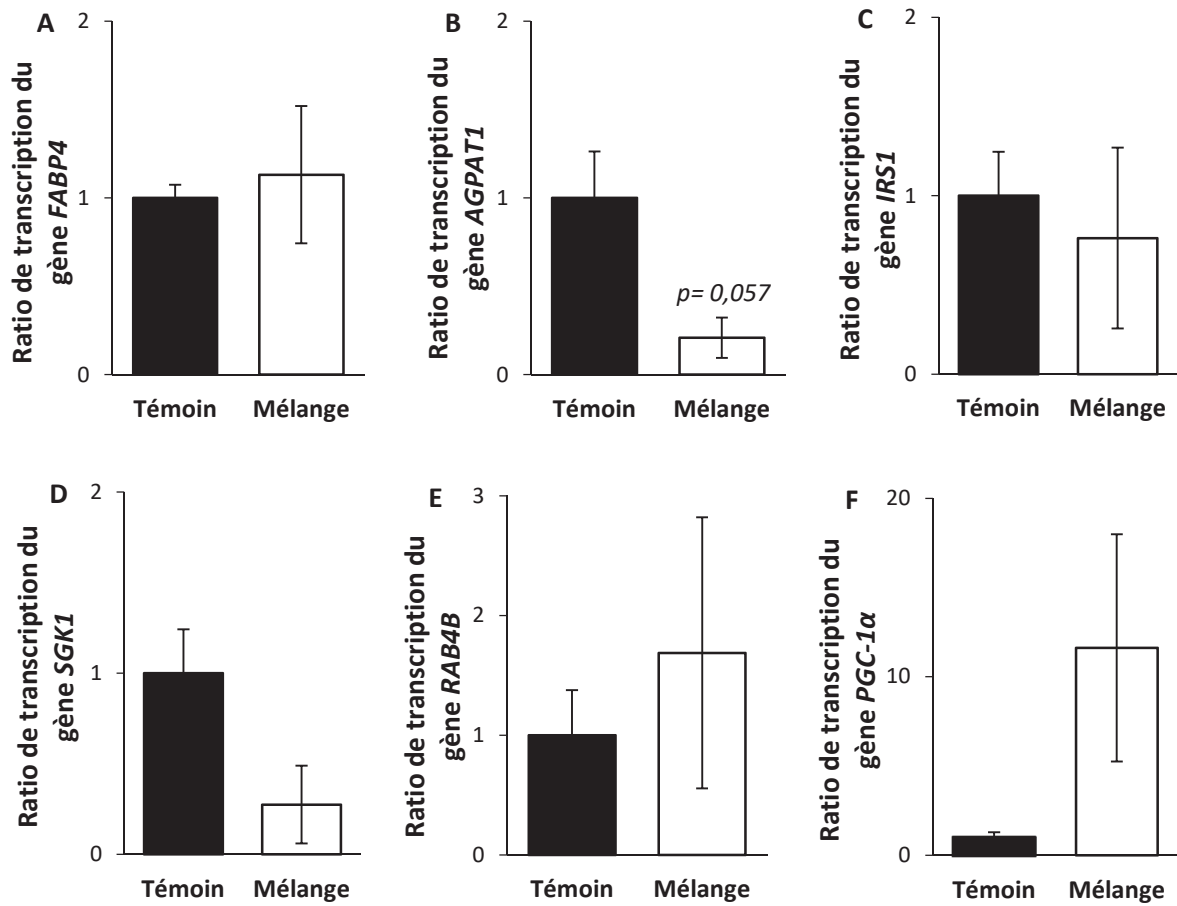


Figure 3.12 : Transcription relative de gènes du tissu adipeux des femelles adultes F0 témoins et exposées au mélange benzo[a]pyrène/triclosan. (n Témoin/Mélange = 4).

### 3.2.1.1.2 Tissu musculaire

L'exposition au mélange n'a pas d'effet sur la transcription des gènes musculaires *IRS1*, *RAB4B*, *NUR77*, *SGK1*, *GYG1*, *PP3RA1*, *PDK4* et *PGC-1α* (Figure 3.13A-B-C-D-E-F-G-H).

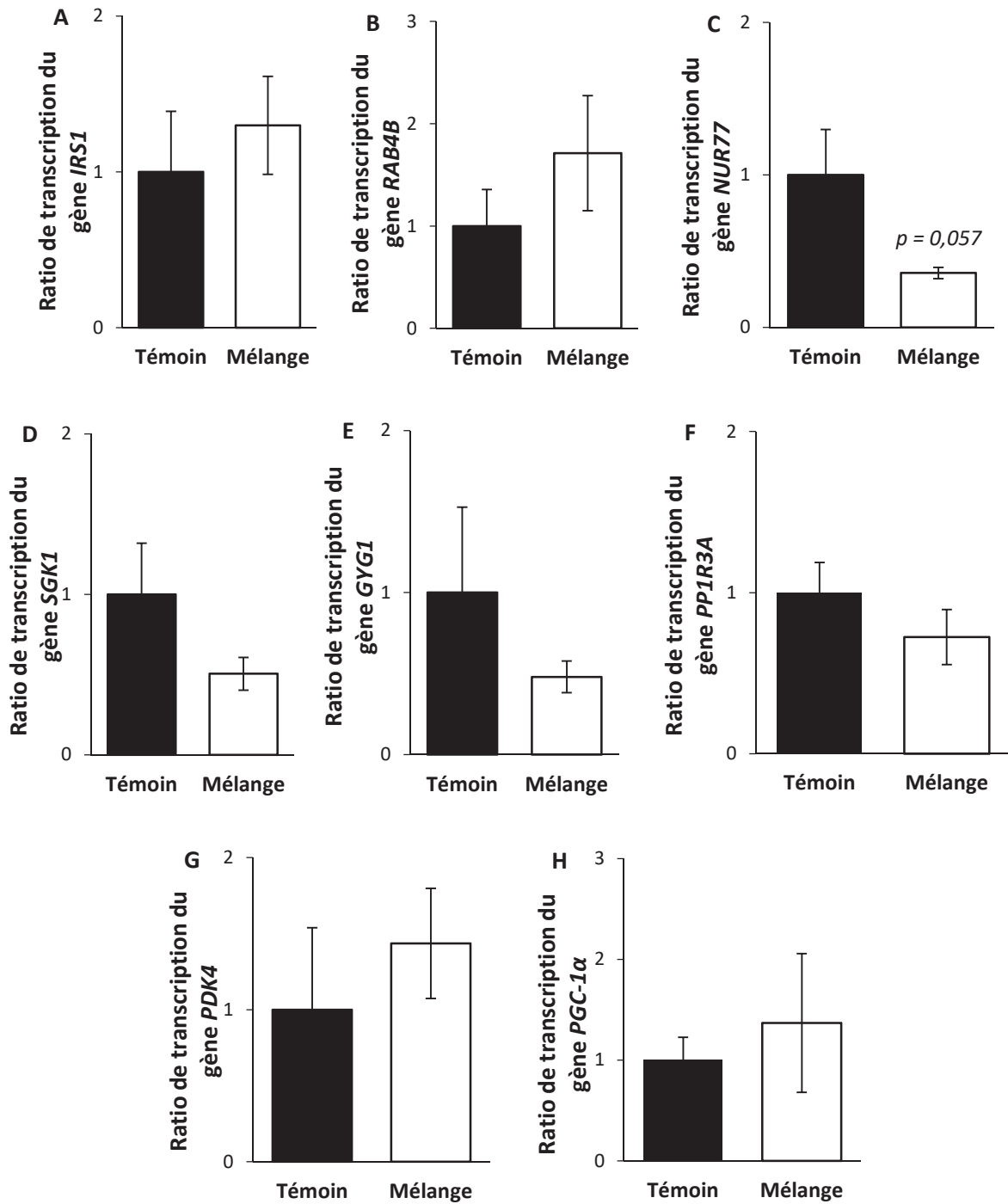


Figure 3.13 : Transcription relative de gènes musculaires des femelles adultes F0 témoins et exposées au mélange benzo[a]pyrène/triclosan. ( $n_{\text{Témoin/Mélange}} = 4$ ).

### 3.2.1.2 Dosages du cholestérol et des triglycérides plasmatiques à jeun

Les concentrations en cholestérol et triglycérides totaux plasmatiques à jeun ne sont pas impactées par une exposition au mélange benzo[a]pyrène/triclosan (Figure 3.14).

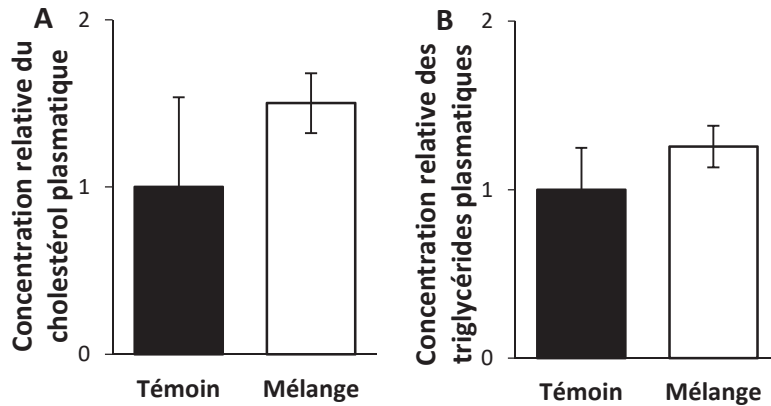


Figure 3.14 : Concentration relative à jeun en cholestérol et en triglycérides totaux plasmatiques des femelles F0 témoins et exposées au mélange benzo[a]pyrène/triclosan. (A) Concentration du cholestérol. (B) Concentration des triglycérides. (n Témoin/Mélange = 4).

### 3.2.1.3 Dosage des protéines musculaires

La quantité de protéines musculaires est du même ordre de grandeur quel que soit le groupe considéré (Figure 3.15).

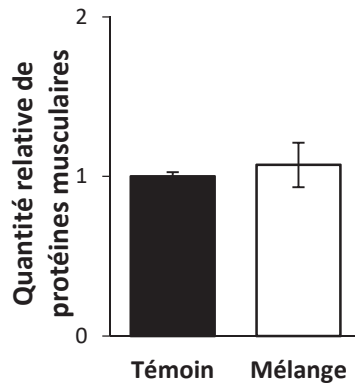
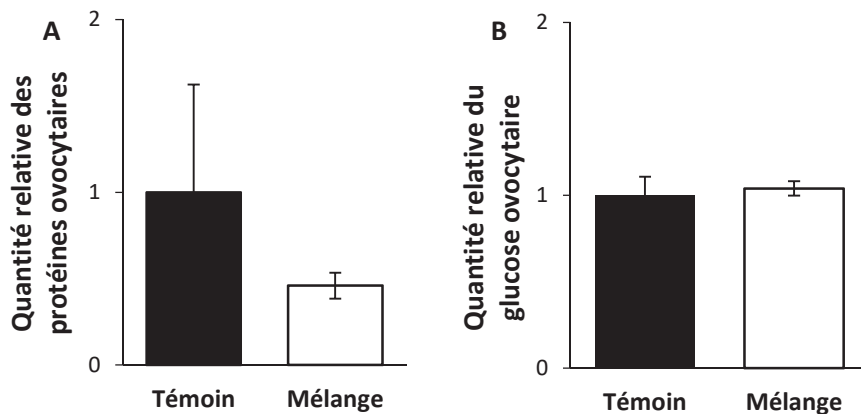


Figure 3.15 : Quantité relative de protéines musculaires des femelles adultes F0 témoins et exposées au mélange benzo[a]pyrène/triclosan. (n Témoin/Mélange = 4).

### 3.2.1.4 Dosage des réserves ovocytaires

Le retard de développement des descendants *F1.Mix* observé à la métamorphose peut s'expliquer par une diminution de la quantité de réserves ovocytaires (Dziminski and Roberts, 2006). Les femelles *F1.Mix* présentent une diminution non significative de la quantité de lipides dans les ovocytes par rapport aux témoins (Usal et al., 2019). Les quantités des autres réserves ovocytaires telles que les protéines et le glucose ne sont pas différentes entre les femelles *F0.Mix* et *F0.Témoin* (Figure 3.16).



**Figure 3.16 : Quantité relative des réserves ovocytaires des femelles adultes F0 témoins et exposées au mélange benzo[a]pyrène/triclosan. (A) Quantité protéique. (B) Quantité glucidique. ( $n_{\text{Témoin/Mélange}} = 4$ ).**

## 3.2.2 Effets multigénérationnels sur le développement et la reproduction de la descendance F1

### 3.2.2.1 Croissance des individus adultes

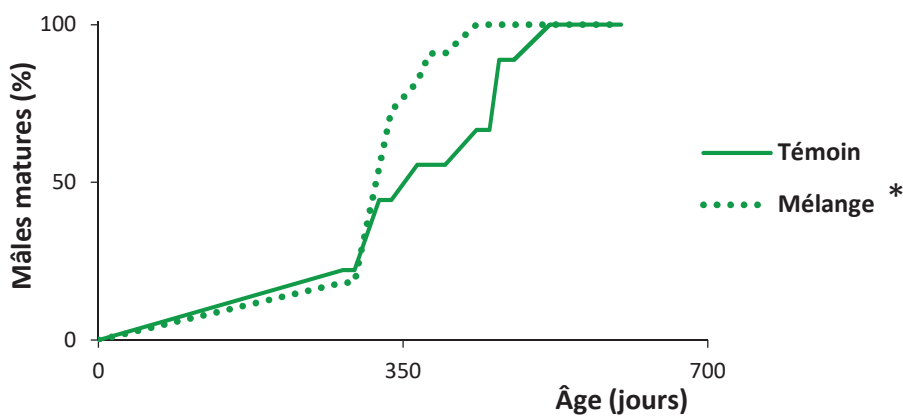
Comme chez les individus F1 issus d'une exposition parentale aux molécules seules, un impact sur la croissance est constaté chez les individus métamorphiques *F1.Mix* (Usal et al., 2019). Ce retard de développement perdure jusqu'au stade adulte des femelles *F1.Mix* par une diminution de leur masse et de leur taille (Usal et al., 2019). Cet effet n'est cependant pas retrouvé chez les mâles. Les mâles *F1.Témoin* et *F1.Mix* mesurent 40 mm et pèsent 9 g en moyenne (Figure 3.17A-B).



**Figure 3.17 : Croissance des mâles F1 au stade adulte.** (A) Masse. (B) Taille. Le trait horizontal correspond à la moyenne de chaque population et les points désignent les individus. ( $n_{\text{Témoin}} = 9$ ,  $n_{\text{Mélange}} = 10$ ).

### 3.2.2.2 Maturité sexuelle

En plus d'un retard de croissance, les femelles *F1.Mix* présentent un retard de l'âge à la maturité sexuelle (Usal et al., 2019). L'effet inverse est retrouvé pour les mâles. En effet, à 350 jours de vie, 50% des mâles *F1.Témoin* sont à maturité contre 75% des mâles *F1.Mix* (Figure 3.18).



**Figure 3.18 : Âge à la maturité sexuelle des mâles F1.** L'astérisque indique une différence significative avec la population témoin : \*  $p < 0,05$  ( $n_{\text{Témoin}} = 9$ ,  $n_{\text{Mélange}} = 11$ ).



### 3.2.2.3 Sexe-ratio

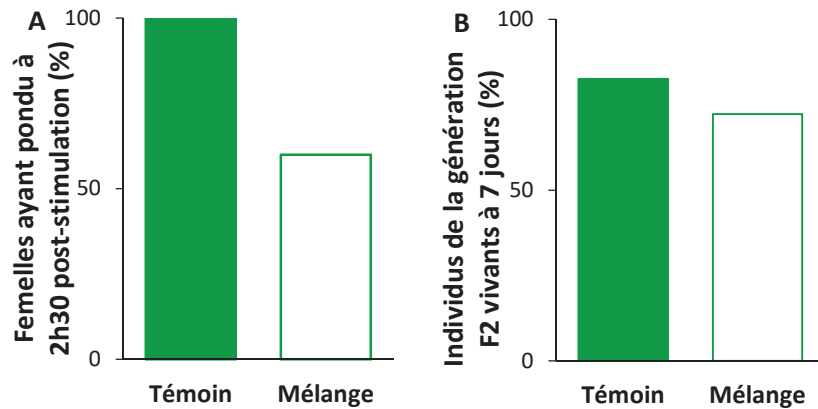
Les populations *F1.BaP* et *F1.TCS* présentent un sexe-ratio équilibré. Néanmoins, une diminution du sexe-ratio est observée au sein de la population *F1.Mix* par rapport à la population *F1.Témoin*. Le sexe-ratio de la population témoin de 1,13 semble équilibré par rapport au sexe-ratio de 0,63 de la population mélange. Cette différence n'est pas significativement différente entre les deux populations, probablement dû aux faibles nombres d'individus présents dans chacune d'elle (*Tableau 3.2*).

<b>Exposition</b>	<b><i>n</i></b>	<b><i>n</i> mâle</b>	<b><i>n</i> femelle</b>	<b>Sexe-ratio</b>	<b><i>p</i>-valeur</b>
<b>Témoin</b>	17	9	8	1,13	
<b>Mélange</b>	26	10	16	0,63	0,1402

**Tableau 3.2 : Sexe-ratio des populations *F1.Mix*.** Le terme *n* correspond au nombre total d'individus au sein de chaque population.

### 3.2.2.4 Comportement et succès reproducteur

Une diminution du pourcentage d'amplexus réussis et du nombre d'œufs éclos par ponte des individus *F1.Mix* témoigne d'un comportement et d'un succès reproducteur impactés par l'exposition parentale (Usal et al., 2019). À 2h30 post-stimulation, cinq femelles *F1.Témoin* sur cinq avaient pondu pour seulement trois femelles *F1.Mix* sur cinq (*Figure 3.19A*). Cet effet est accompagné d'une diminution de la survie de la génération F2 par rapport au groupe témoin. À 7 jours de vie, les individus *F2.Témoin* montrent une survie de 85% contre une survie de 75% des descendants *F2.Mix* (*Figure 3.19B*).



**Figure 3.19 : Comportement et succès reproducteur des individus F1.** (A) Pourcentage de femelles ayant pondu à 2h30 post-stimulation. (B) Survie des individus de la génération F2 à 7 jours de vie. ( $n_{\text{Femelle Témoin/Mélange}} = 5$ ,  $n_{\text{Mâle Témoin/Mélange}} = 10$  soit 5 couples par groupe).

## 4. Discussion

### 4.1 Effets directs et multigénérationnels sur le développement des individus F0 et F1

Les expositions directe et parentale (F0) aux perturbateurs endocriniens impactent le développement des xénopes du stade têtard au stade adulte mature (*Figure 3.20*).

Les xénopes F0 directement exposés au benzo[a]pyrène et au triclosan ont présenté un retard de l'âge à la métamorphose. L'exposition n'a pas eu d'impact sur la survie et la croissance des xénopes F0 métamorphiques (Regnault, 2016; Regnault, Usal et al., 2018; Usal et al., 2019). De plus, l'exposition parentale affecte de façon plus importante ces traits chez leur progéniture F1 non directement exposée. L'impact sur le développement se traduit par une diminution de la survie des xénopes F1 issus de parents exposés au mélange (Usal et al., 2019) mais aussi par un retard de la croissance et de l'âge à la métamorphose quelle que soit la population F1 issue de parents exposés (Regnault, Usal et al., 2018; Usal et al., 2019). Les individus F1 issus de parents exposés au benzo[a]pyrène ont une meilleure survie au cours de leur développement comparés aux individus F1 issus du groupe témoin (*Partie 2.2.2.1*). Dans la littérature chez les amphibiens, une mortalité significative a été observée

pour des expositions aiguës au benzo[a]pyrène (Mouchet et al., 2005) et au triclosan (Fraker and Smith, 2004; Brown et al., 2013). Pour des expositions plus faibles ou sur des temps plus longs, aucune mortalité n'a été constatée lors d'une exposition inférieure à 50  $\mu\text{g.L}^{-1}$  de benzo[a]pyrène (Fernandez and L'Haridon, 1992) et à 30  $\mu\text{g.L}^{-1}$  de triclosan (Smith and Burgett, 2005; Veldhoen et al., 2006; Marlatt et al., 2013). L'exposition parentale aux perturbateurs endocriniens a également entraîné un retard de croissance des descendants F1 à la métamorphose (Regnault, Usal et al., 2018; Usal et al., 2019) qui se prolonge jusqu'au stade adulte pour les femelles F1 issues des générations exposées au benzo[a]pyrène et au mélange (Usal et al., 2019, *partie 2.2.2.2*). Cependant, les mâles F1 issus de parents exposés ne montrent pas de perturbation de leur croissance par rapport aux mâles F1 issus de parents témoins (*Parties 2.2.2.2 et 3.2.2.1*). Une diminution de la croissance peut réduire la taille de la mâchoire des individus adultes et ainsi impacter leur régime alimentaire et la relation proie/prédateur (De Vito et al., 1999). De plus, la taille des femelles serait directement proportionnelle à leur fécondité (Hayes et al., 2006). Cet effet est observé chez les femelles F1 issues des générations exposées (Regnault, 2016; Regnault, Usal et al., 2018; Usal et al., 2019, *parties 2.2.2.5 et 3.2.2.4*). L'apparition tardive des caractères sexuels secondaires des femelles F1 issues de parents exposés au benzo[a]pyrène et au mélange révèle un retard de l'âge à la maturité sexuelle, paramètre n'étant pourtant pas impacté chez les femelles F0 exposées (Regnault, Usal et al., 2018; Usal et al., 2019). Cependant, un retard de l'âge à la maturité sexuelle est observé pour les mâles F0 exposés au benzo[a]pyrène et au triclosan (Regnault, 2016). Un effet contraire est observé pour l'âge à la maturité sexuelle des mâles F1 issus de l'exposition parentale au mélange (*Partie 3.2.2.2*). En ce qui concerne le sexe-ratio, le nombre de femelles et de mâles présents au sein des populations de la génération F0 est équivalent (Regnault, 2016). Néanmoins, un déséquilibre non significatif du sexe-ratio en faveur des femelles est observé chez la population F1 issue de parents exposés au mélange benzo[a]pyrène/triclosan (*Partie 3.2.2.3*). Le benzo[a]pyrène, contrairement à notre étude, impacterait le développement des caractères sexuels secondaires chez les femelles par une perturbation de la production d'estradiol (Rocha Monteiro et al., 2000). Concernant le triclosan, il a déjà été décrit comme perturbateur de la fonction reproductrice et posséderait des effets œstrogéniques et anti-œstrogéniques (Ishibashi et al., 2004; Gee et al., 2008; Jung et al., 2012). Certaines études ont ainsi montré un effet féminisant du triclosan à travers une augmentation de l'expression

du gène de la vitellogénine (Ishibashi et al., 2004) tandis que d'autres études ont démontré des effets androgéniques tels qu'une masculinisation du sexe-ratio ou l'activation de l'expression des gènes codant les récepteurs aux androgènes (Foran et al., 2000; Christen et al., 2010). Des études précédentes ont montré qu'une diminution des réserves ovocytaires composées d'acides aminés, de glucose et de lipides (Brooks et al., 1997) impactait le développement des descendants de grenouilles *Crinia georgiana* (Dziminski and Roberts, 2006). Dans notre étude, une diminution non significative des lipides (Usal et al., 2019, partie 2.2.1.4) et des protéines (Parties 2.2.1.4 et 3.2.1.4) est constatée au sein des ovocytes des femelles F0 exposées. L'appauvrissement des réserves énergétiques des ovocytes pourrait expliquer en partie la diminution de la masse et le retard de l'âge à la métamorphose ainsi que le retard de l'âge à la maturité sexuelle des individus F1 (Regnault, Usal et al., 2018; Usal et al., 2019).

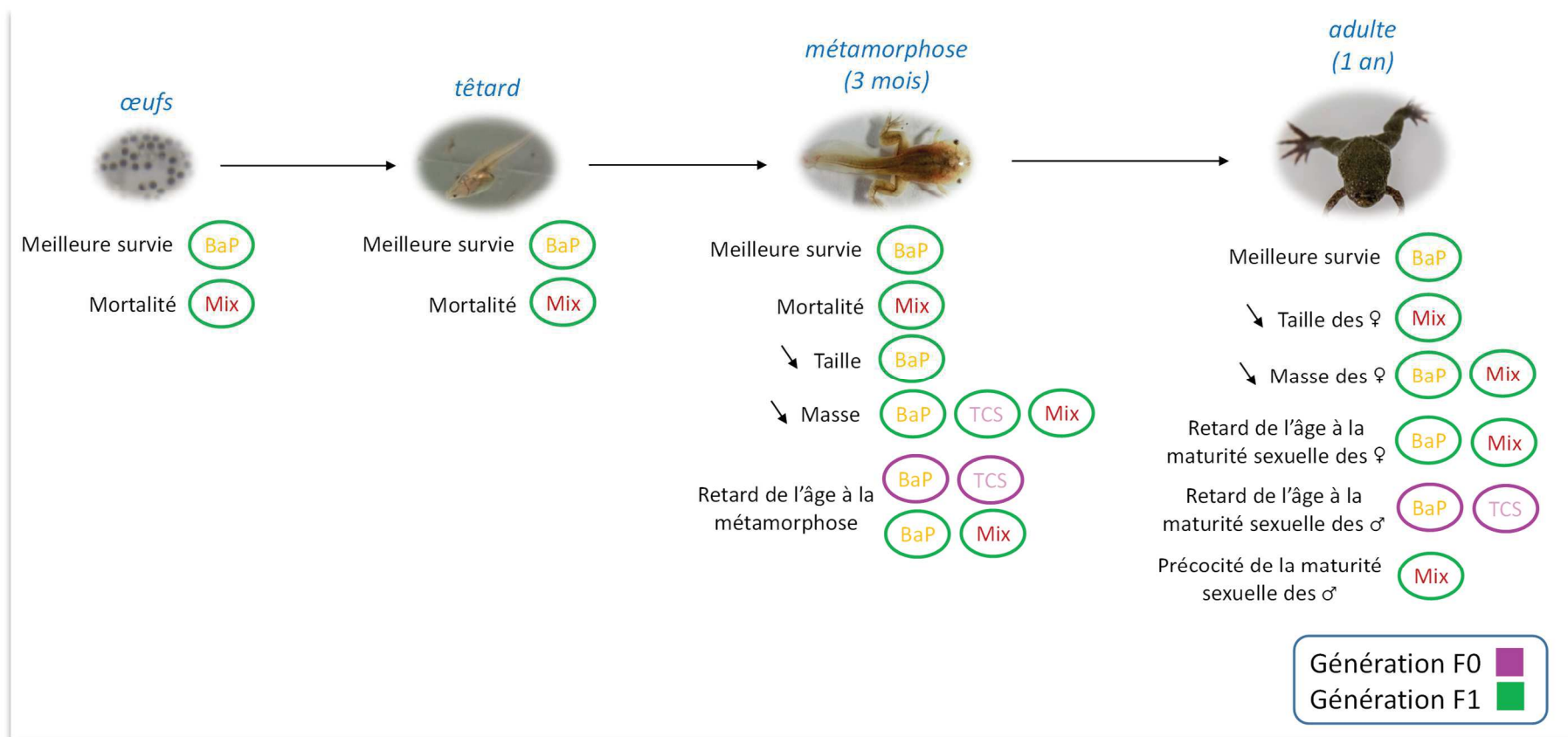


Figure 3.20 : Effets directs et multigénérationnels du benzo[a]pyrène, du triclosan et du mélange benzo[a]pyrène/triclosan sur le développement des individus F0 et F1 *X. tropicalis*.

## 4.2 Effets directs et multigénérationnels sur la reproduction des individus F0 et F1

La reproduction des individus F0 exposés aux perturbateurs endocriniens et des individus F1 issus de l'exposition parentale est un trait également impacté (*Figure 3.21*).

La diminution du nombre de couples F0 exposés au triclosan et au mélange formant un amplexus témoigne de son impact sur le comportement sexuel des xénopes (Regnault, 2016; Regnault, Usal et al., 2018; Usal et al., 2019). Cet effet est également observé chez les individus F1 excepté que cette diminution de la formation d'amplexus est observée pour les individus F1 issus de l'exposition au benzo[a]pyrène indiquant une aggravation du phénotype (Regnault, Usal et al., 2018; Usal et al., 2019). Une diminution du nombre d'œufs pondus, fécondés et éclos par la population F0 exposée au triclosan indique le fort impact de ce perturbateur endocrinien sur le succès reproducteur des xénopes (Regnault, 2016; Regnault, Usal et al., 2018). De plus, une diminution du taux d'éclosion des œufs fécondés issus des générations F0 exposées aux trois perturbateurs endocriniens indique également leurs effets sur le succès reproducteur des xénopes (Regnault, 2016). Les individus F1 montrent des effets semblables à leurs parents directement exposés par une diminution du nombre d'œufs éclos (Regnault, Usal et al., 2018; Usal et al., 2019). Enfin, une diminution du nombre de femelles F1 ayant pondu à 2h30 (*F1.BaP*, *F1.TCS* et *F1.Mix*) et la diminution de la survie des descendants F2 (*F2.TCS* et *F2.Mix*) (*Parties 2.2.2.5* et *3.2.2.4*) sont également observées. Ces résultats témoignent que le benzo[a]pyrène et le triclosan provoquent des effets différés et transmis chez les générations futures et montrent une aggravation du phénotype pour la population issue de l'exposition au benzo[a]pyrène.

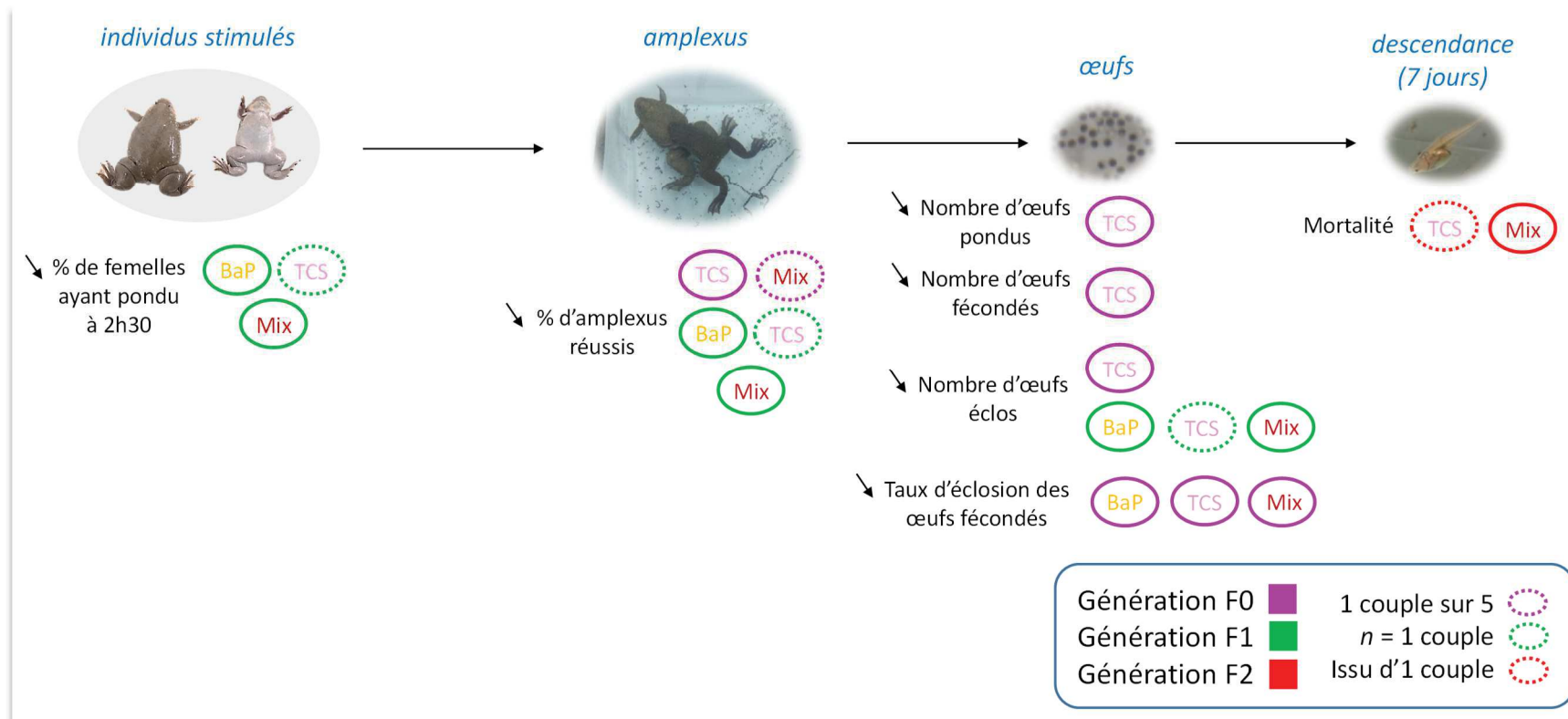


Figure 3.21 : Effets directs et multigénérationnels du benzo[a]pyrène, du triclosan et du mélange benzo[a]pyrène/triclosan sur la reproduction des individus F0 et F1 *X. tropicalis*.

### 4.3 Effets directs sur le métabolisme énergétique des femelles F0

Outres les effets sur le développement et la reproduction, une perturbation métabolique a été mise en évidence chez les femelles F0 adultes exposées aux perturbateurs endocriniens (*Figure 3.22*).

Tout d'abord, l'exposition aux perturbateurs endocriniens a impacté le fonctionnement du foie. Le rapport hépato-somatique est augmenté corrélativement avec le développement d'une stéatose démontrant une accumulation de lipides hépatiques (Regnault, Usal et al., 2018; Usal et al., 2019). Les lipides synthétisés par le foie sont excrétés dans les vaisseaux sanguins et provoquent une augmentation de la concentration des triglycérides totaux plasmatiques chez les femelles exposées au triclosan (Regnault, Usal et al., 2018). Une perturbation du métabolisme lipidique hépatique traduite par une stéatose et une inflammation conduit également à une accumulation du cholestérol total plasmatique (Schumacher-Petersen et al., 2019; Tanaka et al., 2018). Une accumulation non significative du cholestérol plasmatique est observée chez les xénopes femelles exposées au benzo[a]pyrène, triclosan et mélange (*Parties 2.2.1.2 et 3.2.1.2*). L'accumulation lipidique hépatique s'accompagne également d'une augmentation de la quantité de glycogène hépatique chez les femelles exposées au mélange et d'un dysfonctionnement de la fonction mitochondriale quel que soit le groupe d'étude. En plus des impacts métaboliques, le foie présente une désorganisation tissulaire s'expliquant par une altération des jonctions serrées. La transcription de gènes hépatiques impliqués dans l'ensemble des voies citées précédemment est impactée par l'exposition aux perturbateurs endocriniens. Ces effets s'apparentent au développement de la pathologie NAFLD (*Figure 1.18*). Alors que les individus exposés au triclosan ont développé cette pathologie, la présence d'îlots inflammatoires hépatiques chez les individus exposés au benzo[a]pyrène et au mélange met en évidence le développement d'une pathologie hépatique plus avancée, la NASH (*Figure 1.18*). L'enzyme ALAT, témoin de l'intégrité du tissu hépatique lorsqu'elle est faiblement active dans le sang, voit son activité plasmatique augmenter chez les individus exposés aux perturbateurs endocriniens, corroborant ainsi les effets hépatiques observés (Regnault, Usal et al., 2018; Usal et al., 2019).



Une pathologie hépatique de type NAFLD ou NASH est souvent associée à l'insulino-résistance (Ferré and Fougère, 2010). Cette insulino-résistance s'est traduite, chez les xénopes exposés, par des perturbations de la tolérance au glucose, de la sécrétion d'insuline et de la quantité de polysaccharides musculaires (Regnault, Usal et al., 2018; Usal et al., 2019). Lors d'une insulino-résistance, les voies de signalisation de l'insuline des tissus périphériques tels que les muscles ou le tissu adipeux peuvent être impactées, et notamment la voie d'assimilation du glucose sanguin. Par conséquent, l'assimilation du glucose est plus faible, provoquant une diminution de sa quantité musculaire. Ainsi, lors du test de tolérance au glucose, le glucose injecté stagne dans le sang des xénopes au lieu d'être assimilé par les tissus périphériques. Afin de contrer cette diminution des réserves énergétiques, les îlots de Langerhans pancréatiques vont sécréter plus d'insuline. On parle d'hyper-insulinisme (Kasuga, 2006). Les xénopes exposés présentent cette première étape du développement du diabète de type 2 comme en témoigne les coupes pancréatiques (Regnault, Usal et al., 2018; Usal et al., 2019). La faible quantité de réserves musculaires implique une baisse de l'utilisation des réserves énergétiques. Ce désordre métabolique pourrait ainsi entraîner une atrophie musculaire caractérisée par une diminution du développement du tissu (Sandri et al., 2004; Kim et al., 2010). Plus précisément, c'est la dégradation des protéines musculaires et l'inhibition de leur synthèse qui conduisent à cette atrophie musculaire chez les individus développant un diabète (Reddy et al., 2019). Dans notre étude, l'atrophie musculaire a été estimée par l'étude de la quantité de protéines au sein du tissu. Aucune atrophie musculaire n'est observée chez les groupes exposés mais une augmentation de la quantité de protéines musculaires est constatée chez les femelles exposées au triclosan (*Partie 2.2.1.3* et *3.2.1.3*). Le développement de la masse musculaire chez ces femelles pourrait s'expliquer par un comportement plus actif, paramètre non mesuré dans notre étude. Le triclosan impacterait le comportement des amphibiens au stade têtard mais ses effets semblent contradictoires en fonction de l'espèce et du temps d'exposition. En effet, des têtards *Bufo americanus* exposés pendant 3 jours au triclosan sont plus actifs tandis que des têtards *Lithobates pipiens* exposés 24 jours semblent l'être moins (Fraker and Smith, 2004; Smith and Burgett, 2005). Étant donné que le pré-diabète et l'insulino-résistance sont des pathologies perturbant la physiologie générale des organismes, une étude de la transcription de gènes du métabolisme dans les tissus périphériques a été réalisée. Une diminution de l'expression du gène *PGC-1 $\alpha$*  a été associée à l'insulino-

résistance dans le tissu adipeux en raison d'une diminution de la capacité oxydative (Yang et al., 2003). De plus, le gène *PGC-1 $\alpha$*  est également un co-activateur transcriptionnel du gène *PPAR $\gamma$*  (Hondares et al., 2006) qui est un facteur de transcription impliqué dans divers mécanismes et notamment la différenciation des adipocytes, le stockage des lipides et l'homéostasie du glucose (Barak et al., 1999; Kubota et al., 1999; Rosen et al., 1999). Dans notre étude, l'expression du gène *PGC-1 $\alpha$*  dans le tissu adipeux n'est pas diminuée mais fortement augmentée chez les femelles exposées au benzo[a]pyrène et au mélange, phénomène qui pourrait révéler que l'organisme tente d'améliorer sa sensibilité à l'insuline (Lee et al., 2003a) (*Parties 2.2.1.1.1 et 3.2.1.1.1*).

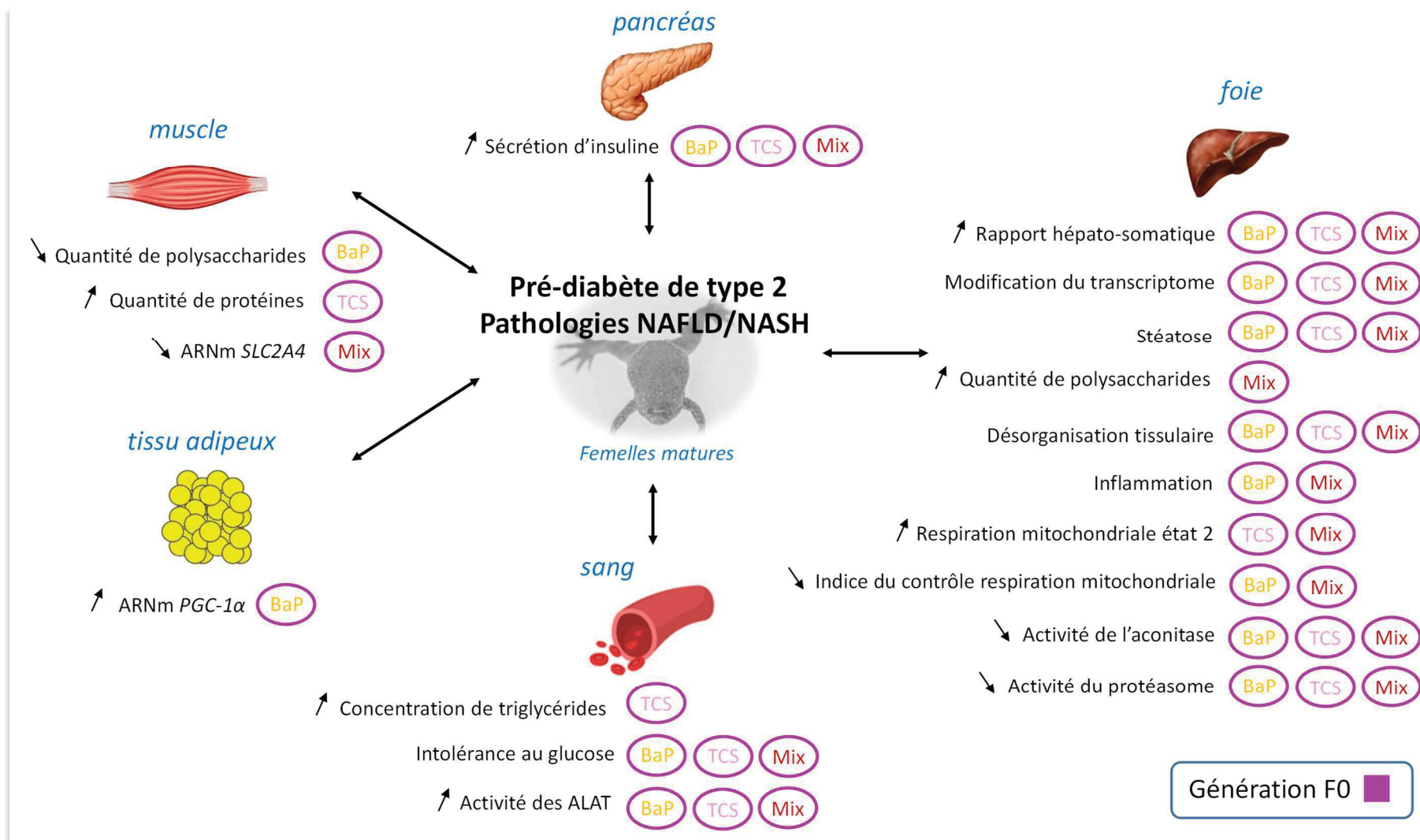


Figure 3.22 : Effets directs du benzo[a]pyrène, du triclosan et du mélange benzo[a]pyrène/triclosan sur le métabolisme des femelles matures F0 *X. tropicalis*.

La deuxième étape du diabète se caractérise par un épuisement des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans et par une diminution de la sécrétion d'insuline. On parle d'insulino-déficience (Kasuga, 2006). Ce phénomène a été observé chez les femelles exposées au benzo[a]pyrène et au triclosan pendant 14 mois puis dépurées pendant un an dans un milieu sain (Regnault, Usal et al., 2018) (Figure 3.23). Les femelles benzo[a]pyrène dépurées présentent toujours une hypertrophie hépatique accompagnée par une stéatose tandis que les femelles dépurées au triclosan possèdent seulement une stéatose hépatique. Les femelles benzo[a]pyrène dépurées montrent également une intolérance au glucose et une hyposécrétion de l'insuline pancréatique. Ces résultats attestent d'une évolution de la pathologie et des effets irréversibles de ce perturbateur endocrinien.

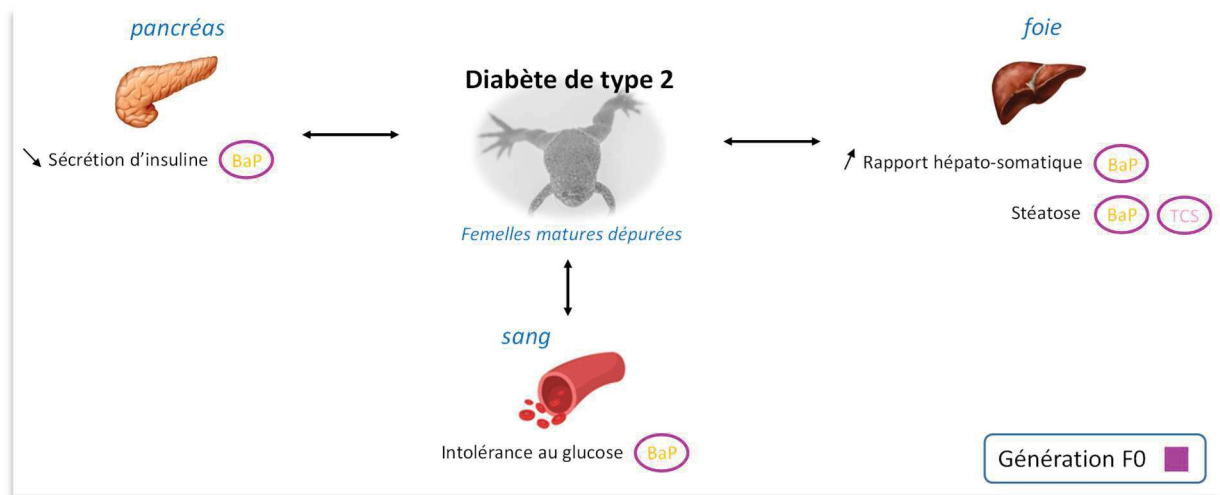


Figure 3.23 : Persistance des effets du benzo[a]pyrène et du triclosan sur le métabolisme des femelles matures F0 *X. tropicalis* après un an de dépuration.



# Chapitre IV

---

## Effets multigénérationnels du Benzo[a]pyrène et du Triclosan seuls ou en mélange sur le métabolisme énergétique de *Xenopus tropicalis* et leurs conséquences transgénérationnelles sur le développement

<b>1. Introduction .....</b>	<b>191</b>
<b>2. Résultats .....</b>	<b>192</b>
<b>2.1 Effets multigénérationnels sur le métabolisme énergétique des femelles F1 .....</b>	<b>192</b>
<b>2.1.1 Effets du benzo[a]pyrène .....</b>	<b>192</b>
2.1.1.1 <i>Dosages plasmatiques à jeun .....</i>	192
2.1.1.2 <i>Traits anatomiques.....</i>	193
2.1.1.3 <i>Métabolisme hépatique .....</i>	194
2.1.1.3.1 <i>Organisation tissulaire.....</i>	194
2.1.1.3.2 <i>Quantification des lipides et du glycogène .....</i>	195
2.1.1.3.3 <i>Analyse transcriptomique.....</i>	197
2.1.1.4 <i>Métabolisme musculaire .....</i>	203
2.1.1.4.1 <i>Analyse transcriptomique.....</i>	203
2.1.1.4.2 <i>Quantification du glycogène.....</i>	205
<b>2.1.2 Effets du mélange benzo[a]pyrène/triclosan .....</b>	<b>205</b>
2.1.2.1 <i>Dosages plasmatiques à jeun .....</i>	205
2.1.2.2 <i>Traits anatomiques.....</i>	207
2.1.2.3 <i>Métabolisme hépatique .....</i>	207

2.1.2.3.1	<i>Organisation tissulaire</i> .....	207
2.1.2.3.2	<i>Quantification des lipides et du glycogène</i> .....	208
2.1.2.3.3	<i>Analyse transcriptomique</i> .....	209
2.1.2.4	<i>Métabolisme musculaire</i> .....	217
2.1.2.4.1	<i>Analyse transcriptomique</i> .....	217
2.1.2.4.2	<i>Quantification du glycogène</i> .....	218
<b>2.2</b>	<b>Effets transgénérationnels sur le développement des individus F2</b> .....	<b>218</b>
<b>2.2.1</b>	<b>Effets sur les individus F2 issus de grands-parents F0 exposés au benzo[a]pyrène</b> .....	<b>218</b>
2.2.1.1	<i>Survie</i> .....	218
2.2.1.2	<i>Métamorphose</i> .....	219
2.2.1.3	<i>Maturité sexuelle et sexe-ratio</i> .....	220
2.2.1.4	<i>Croissance au stade adulte</i> .....	222
<b>2.2.2</b>	<b>Effets sur les individus F2 issus de grands-parents F0 exposés au triclosan</b> .....	<b>223</b>
2.2.2.1	<i>Survie</i> .....	223
2.2.2.2	<i>Métamorphose</i> .....	224
2.2.2.3	<i>Maturité sexuelle et sexe-ratio</i> .....	225
2.2.2.4	<i>Croissance au stade adulte</i> .....	227
<b>2.2.3</b>	<b>Effets sur les individus F2 issus de grands-parents exposés au mélange benzo[a]pyrène/triclosan</b> .....	<b>229</b>
2.2.3.1	<i>Survie</i> .....	229
2.2.3.2	<i>Métamorphose</i> .....	229
2.2.3.3	<i>Maturité sexuelle et sexe-ratio</i> .....	230
2.2.3.4	<i>Croissance au stade adulte</i> .....	232

<b>3. Discussion .....</b>	<b>233</b>
<b>3.1 Développement d'un syndrome métabolique chez les femelles F1 .....</b>	<b>233</b>
<b>3.2 Effets transgénérationnels sur le développement des individus F2 .....</b>	<b>239</b>
<b>3.2.1 Mortalité au cours du développement .....</b>	<b>239</b>
<b>3.2.2 Métamorphose.....</b>	<b>239</b>
<b>3.2.3 Maturité sexuelle .....</b>	<b>240</b>
<b>3.2.4 Croissance post-métamorphique .....</b>	<b>241</b>





## 1. Introduction

Cette partie concerne l'étude des effets multigénérationnels du benzo[a]pyrène et du triclosan seuls ou en mélange sur le métabolisme des individus F1 indirectement exposés et les effets transgénérationnels sur le développement des individus F2 non exposés (Figure 1.21).

Les effets de l'exposition parentale au triclosan sur le métabolisme n'ont pas pu être analysés à cause d'un nombre d'individus F1 trop faible ( $n= 1$  femelle), conséquence d'un comportement et d'un succès reproducteur perturbés chez la génération F0 (Chapitre III : parties 2.1 et 2.2.2.5). Cependant, le seul couple survivant a produit une descendance F2 dont nous avons pu analyser les paramètres de développement.

Au cours de ce chapitre, les paramètres qui ont été mesurés sur le métabolisme des femelles F1 sont indiqués dans la figure 4.1 et ceux étudiés sur le développement des individus F2 dans la figure 4.2.

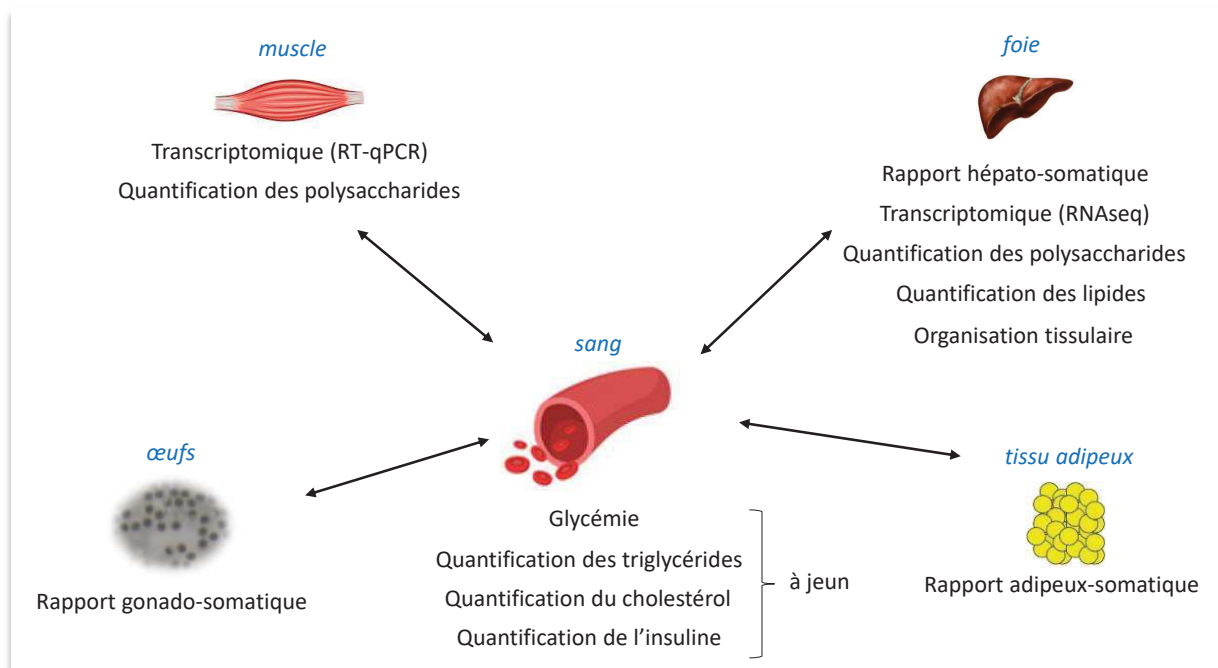


Figure 4.1 : Paramètres liés au métabolisme étudiés chez les femelles de la génération F1.

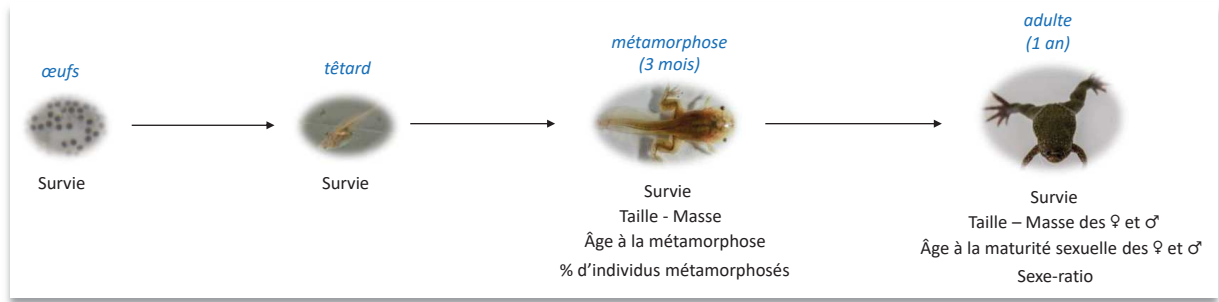


Figure 4.2 : Paramètres liés au développement étudiés chez la génération F2.

## 2. Résultats

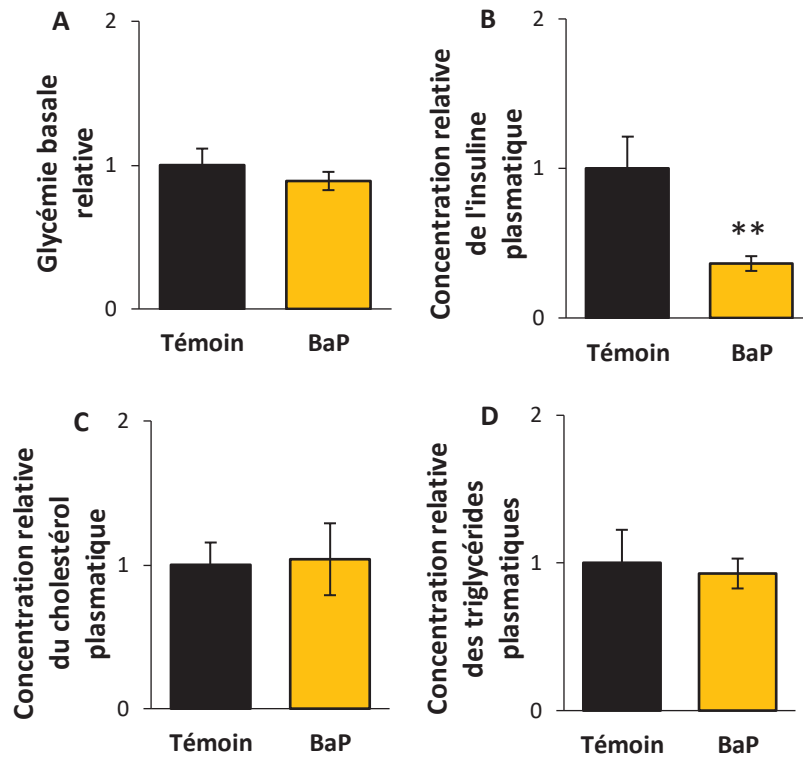
Dans ce chapitre, les individus de la génération F1 indirectement exposés et issus de l'exposition parentale au benzo[a]pyrène, au triclosan et au mélange benzo[a]pyrène/triclosan sont notés *F1.BaP*, *F1.TCS* et *F1.Mix* respectivement, tandis que les individus F1 issus d'individus F0 non exposés sont notés *F1.Témoin*. Les descendants F2 non exposés issus de la génération F1 sont notés *F2.Témoin*, *F2.BaP*, *F2.TCS* et *F2.Mix*.

### 2.1 Effets multigénérationnels sur le métabolisme énergétique des femelles F1

#### 2.1.1 Effets du benzo[a]pyrène

##### 2.1.1.1 Dosages plasmatiques à jeun

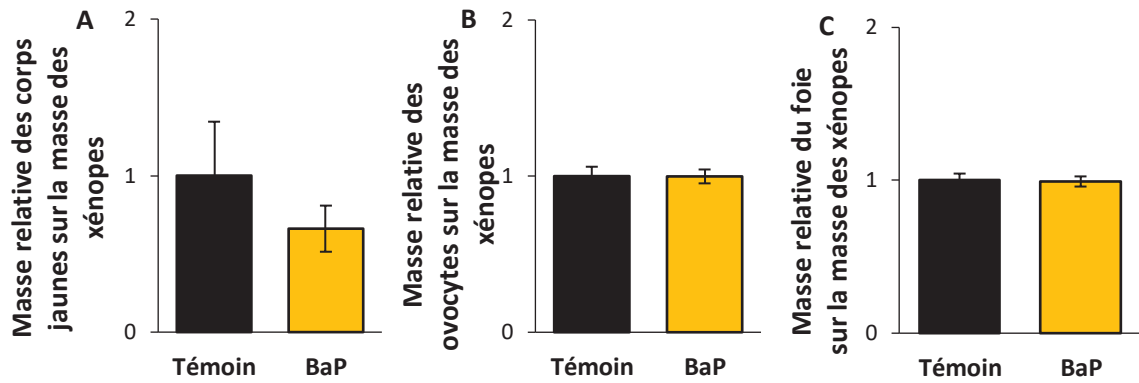
Aucune différence significative de la glycémie basale à jeun n'est constatée entre les femelles *F1.Témoin* et *F1.BaP* (Figure 4.3A). Cependant, les femelles *F1.BaP* montrent une diminution significative de la concentration en insuline plasmatique à jeun par rapport aux femelles témoins (0,36 fois) (Figure 4.3B). De plus, l'exposition parentale au benzo[a]pyrène n'impacte ni la concentration en cholestérol ni la concentration en triglycérides plasmatiques à jeun (Figure 4.3C-D).



**Figure 4.3 : Dosages plasmatiques relatifs mesurés à jeun chez les femelles *F1.Témoin* et *F1.BaP*.** (A) Glycémie basale relative ( $n_{\text{Témoin}} = 7$ ,  $n_{\text{BaP}} = 21$ ). Concentrations plasmatiques relatives (B) de l'insuline ( $n_{\text{Témoin}} = 4$ ,  $n_{\text{BaP}} = 8$ ), (C) du cholestérol ( $n_{\text{Témoin}} = 5$ ,  $n_{\text{BaP}} = 14$ ) et (D) des triglycérides ( $n_{\text{Témoin}} = 5$ ,  $n_{\text{BaP}} = 14$ ). Les astérisques indiquent une différence significative avec les individus du groupe *F1.Témoin* : \*\*  $p < 0,01$ .

### 2.1.1.2 Traits anatomiques

L'exposition parentale aux perturbateurs endocriniens n'a pas d'effet sur les rapports adipeux-somatique, gonado-somatique et hépato-somatique des femelles *F1.BaP* (Figure 4.4).

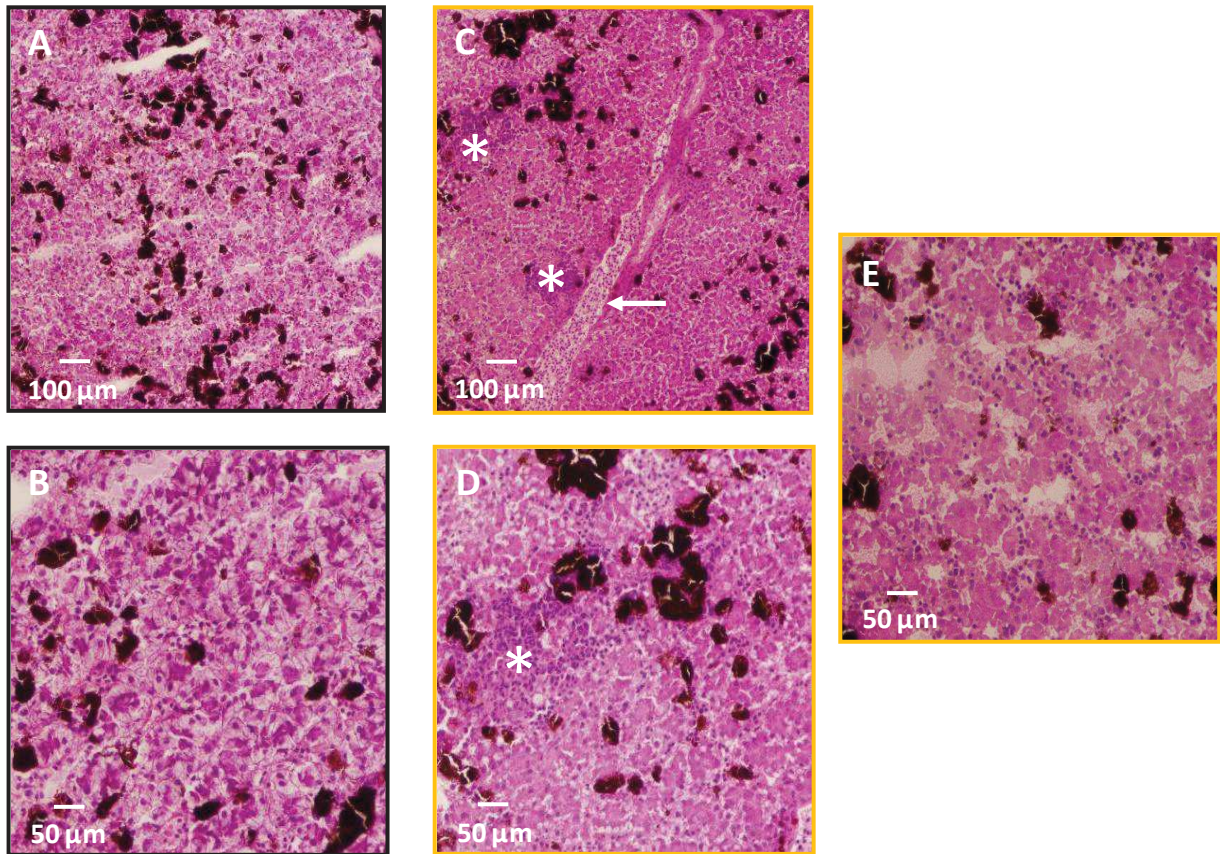


**Figure 4.4 : Effets des perturbateurs endocriniens sur la physiologie générale des femelles *F1.BaP*.** (A) Rapport adipeux-somatique relatif. (B) Rapport gonado-somatique relatif. (C) Rapport hépato-somatique relatif. ( $n_{\text{Témoin}} = 5$ ,  $n_{\text{BaP}} = 21$ ).

### 2.1.1.3 Métabolisme hépatique

#### 2.1.1.3.1 Organisation tissulaire

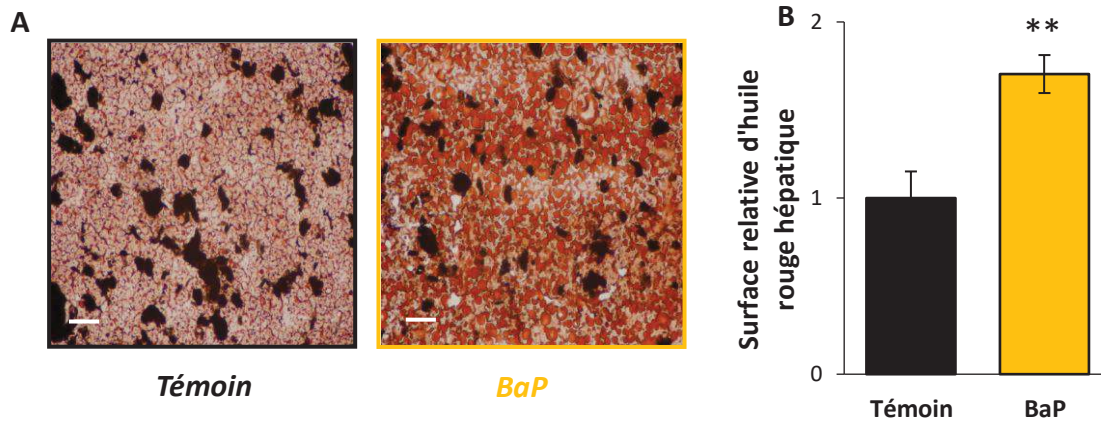
Le foie des femelles *F1.BaP* présente des infiltrats inflammatoires (*Figure 4.5C-D*) et des vaisseaux dilatés (*Figure 4.5C*) non retrouvés dans le tissu hépatique des femelles *F1.Témoin* (*Figure 4.5A-B*). De plus, une désorganisation tissulaire due à une altération des jonctions serrées est constatée chez ces mêmes femelles (*Figure 4.5E*).



**Figure 4.5 :** Organisation du tissu hépatique des femelles *F1.Témoin* et *F1.BaP* coloré à l'hématoxyline et à l'érythrosine. Coupe de foie des femelles *F1.Témoin* (A) et (B). Coupe de foie des femelles *F1.BaP* (C), (D) et (E). Les astérisques indiquent des infiltrats inflammatoires et la flèche indique un vaisseau dilaté. ( $n_{\text{Témoin}} = 6$ ,  $n_{\text{BaP}} = 10$ ).

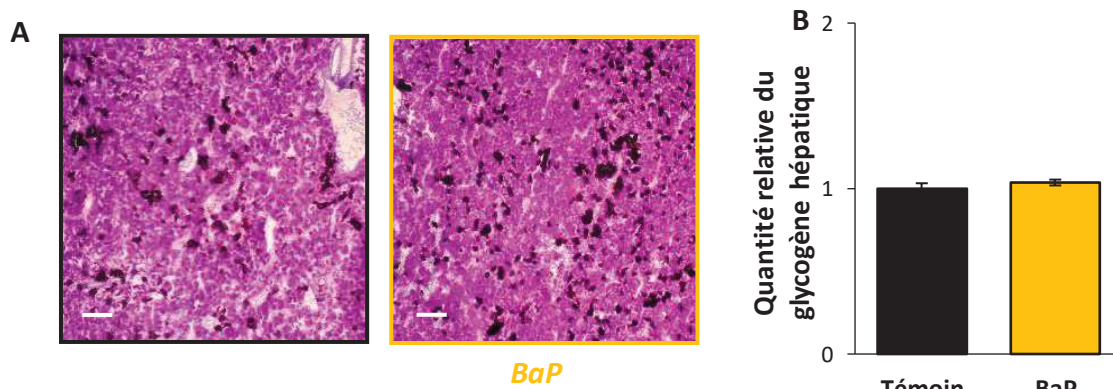
#### 2.1.1.3.2 Quantification des lipides et du glycogène

Une augmentation significative de la surface en huile rouge est constatée chez les femelles *F1.BaP* (1,7 fois) par rapport aux femelles *F1.Témoin* démontrant le développement d'une stéatose hépatique (Figure 4.6).



**Figure 4.6 : Contenu en lipides hépatiques des femelles *F1.Témoin* et *F1.BaP*.** (A) Coloration à l'huile rouge correspondant aux lipides. La barre d'échelle correspond à 150  $\mu\text{m}$ . (B) Surface relative d'huile rouge. Les astérisques indiquent une différence significative avec les individus du groupe *F1.Témoin* : \*\*  $p < 0,01$  ( $n_{\text{Témoin}} = 6$ ,  $n_{\text{BaP}} = 10$ ).

En revanche, aucune différence de la quantité en glycogène n'est observée entre les deux groupes *F1.Témoin* et *F1.BaP* (Figure 4.7).



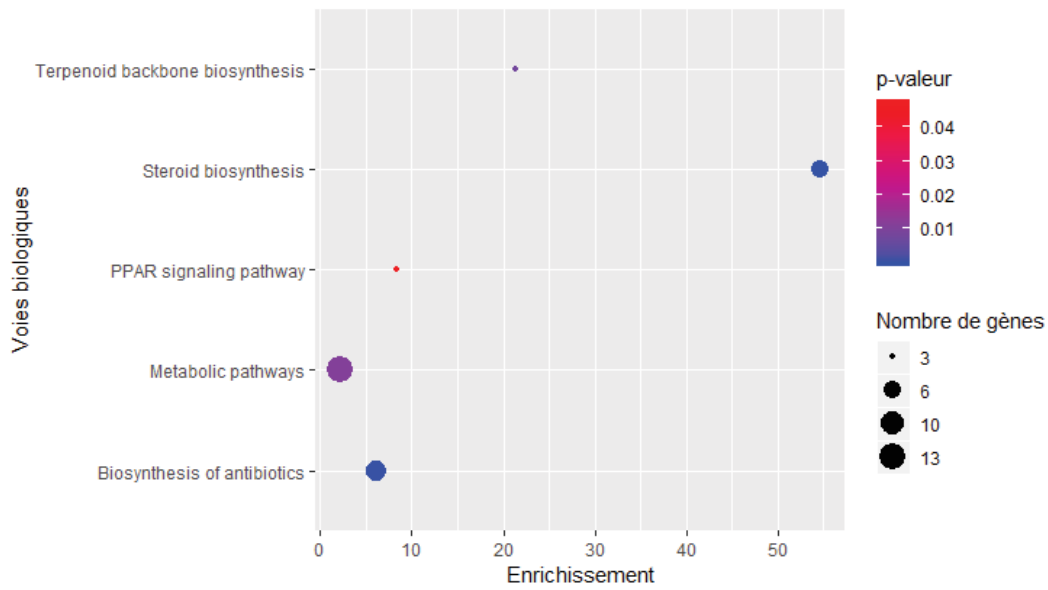
**Figure 4.7 : Contenu en glycogène hépatique des femelles *F1.Témoin* et *F1.BaP*.** (A) Coloration à l'acide périodique de Schiff. La barre d'échelle correspond à 150  $\mu\text{m}$ . (B) Quantité relative du glycogène hépatique. ( $n_{\text{Témoin}} = 5$ ,  $n_{\text{BaP}} = 10$ ).

### 2.1.1.3.3 Analyse transcriptomique

Pour les femelles *F1.BaP*, 149 gènes hépatiques dont 74 gènes annotés sont significativement différentiellement transcrits par rapport aux femelles *F1.Témoin*. Les gènes différentiellement transcrits représentent 0,56% des gènes détectés. L'ensemble des gènes différentiellement transcrits est disponible en *annexe IV*. Parmi les gènes annotés, 28% sont sur-transcrits et 72% apparaissent sous-transcrits.

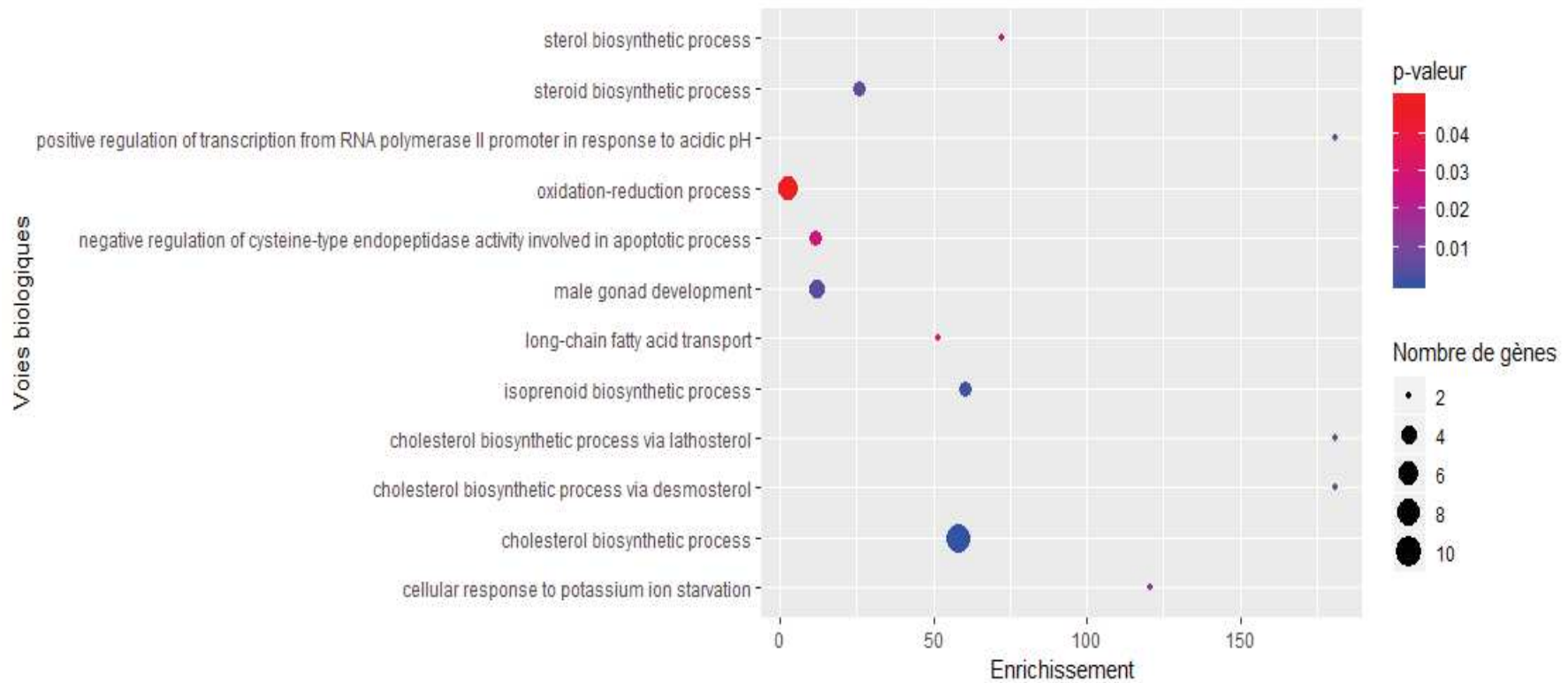
L'ensemble des voies associées au KEGG réalisé à partir des gènes différentiellement transcrits chez les femelles *F1.BaP* sont présentées dans la *figure 4.8*. Dans cette partie, nous nous intéresserons exclusivement aux voies d'intérêts se déroulant dans le tissu hépatique. Des voies impliquées dans la régulation des stéroïdes sont significativement enrichies telles que les voies de « biosynthèse des stéroïdes » (enrichissement de 54,7 avec 6 gènes) ou de « biosynthèse des terpénoïdes » (enrichissement de 21,3 avec 3 gènes). D'autres voies liées au métabolisme énergétique apparaissent significativement enrichies chez les femelles *F1.BaP* comme les « voies métaboliques » (enrichissement de 2,1 avec 13 gènes) ou les « voies de signalament des récepteurs activées par les proliférateurs de peroxysome (PPAR) » (enrichissement de 8,3 avec 3 gènes).





**Figure 4.8 : Voies issues du KEGG significativement enrichies parmi les gènes hépatiques significativement différentiellement transcrits chez les femelles *F1.BaP* par rapport aux femelles *F1.Témoin*.** L'échelle de couleur indique la valeur de la *p-valeur* obtenue par un test de Fisher : significativité lorsque la *p-valeur* < 0,05. Les bulles correspondent au nombre de gènes participant aux différentes voies biologiques ( $n_{\text{Témoin}} = 5$ ,  $n_{\text{BaP}} = 6$ ).

L'analyse d'enrichissement des voies associées aux termes GO « Biological Pathway » réalisée à partir des gènes différentiellement transcrits indique un lien entre l'exposition parentale au benzo[a]pyrène et une perturbation du métabolisme énergétique à travers l'enrichissement de la voie « transport des acides gras à longue chaîne » (enrichissement de 51,7 avec 2 gènes) et de certaines voies de régulation de la synthèse du cholestérol telles que les voies « processus biosynthétique des stérols » (enrichissement de 72,3 avec 2 gènes), « processus biosynthétique des stéroïdes » (enrichissement de 25,8 avec 3 gènes), « processus biosynthétique du cholestérol *via* le lathostérol » (enrichissement de 180,9 avec 2 gènes), « processus biosynthétique du cholestérol *via* le desmostérol » (enrichissement de 180,9 avec 2 gènes), « processus biosynthétique du cholestérol » (enrichissement de 58,1 avec 9 gènes) et « processus biosynthétique des isoprénoïdes » (enrichissement de 60,3 avec 3 gènes) (Figure 4.9). Enfin, les femelles *F1.BaP* montrent une altération de la transcription de gènes impliqués dans l'apoptose à travers l'enrichissement de la voie « régulation négative de l'activité de l'endopeptidase de type cystéine impliquée dans le processus apoptotique » (enrichissement de 11,5 avec 3 gènes) (Figure 4.9).



**Figure 4.9 : Voies issues des GO Term « Biological Pathway » significativement enrichies parmi les gènes hépatiques significativement différentiellement transcrits chez les femelles *F1.BaP* par rapport aux femelles *F1.Témoin*. L'échelle de couleur indique la valeur de la *p-valeur* obtenue par un test de Fisher : significativité lorsque la *p-valeur* < 0,05. Les bulles correspondent au nombre de gènes participant aux différentes voies biologiques. ( $n_{\text{Témoin}} = 5$ ,  $n_{\text{BaP}} = 6$ ).**

Une forte proportion des gènes différentiellement transcrits chez les femelles *F1.BaP* est relative au métabolisme énergétique, à l'organisation du tissu hépatique et au système immunitaire (Figure 4.10).

Pour le métabolisme, une majorité des gènes différentiellement transcrits appartient au métabolisme lipidique ou à sa régulation. Plus spécifiquement, la voie de signallement des facteurs de transcription PPAR agissant sur des gènes cibles impliqués dans l'homéostasie des lipides est enrichie. Trois gènes sont impliqués dans cette voie dont un sous-transcrit (*Solute Carrier family 27 member 4 (slc27a4)*, x -0,30) et deux sur-transcrits (*Solute Carrier family 27 member 6 (slc27a6)*, x 2,50 et *Phosphoenolpyruvate Carboxykinase 1 (pck1)*, x 42) (Guo et al., 2018). De plus, le gène *Ras-related protein Rab-30 (rab30)*, régulé par PPAR $\alpha$ , apparaît sur-transcrit (x 2,65) (Régnier et al., 2018). De nombreux gènes appartenant à la voie de biosynthèse du cholestérol sont sous-transcrits (*methylsterol monooxygenase 1 (msmo1)*, x -0,05 ; *cytochrome P450 family 51 subfamily A member 1 (cyp51a1)*, x -0,07 ; *3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 1 (hmgcs1)*, x -0,15 ; *lanosterol synthase (lss)*, x -0,18 ; *24-dehydrocholesterol reductase (dhcr24)*, x -0,25 ; *mevalonate diphosphate decarboxylase (mvd)*, x -0,30 ; *7-Dehydrocholesterol Reductase (dhcr7)*, x -0,33 ; *isopentenyl-diphosphate delta isomerase 1 (idi1)*, x -0,34 ; *NAD(P) dependent steroid dehydrogenase-like (nsdhl)*, x -0,38 et *farnesyl diphosphate synthase (fdps)*, x -0,40) (Moebius et al., 1998; Waterham et al., 2001; Caldas and Herman, 2003; Krepkiv and Mizioroko, 2004; Beyea et al., 2007; Romanelli et al., 2009; Gaudet et al., 2011; Frisso et al., 2017; Quintana et al., 2017; Fang et al., 2018). La voie de synthèse et de dégradation des triglycérides semble également impactée par une sous-transcription du gène *lysophosphatidylglycerol acyltransferase 1 (lpgat1)* (x -0,35) (Hiramine et al., 2010) et du gène *lipase hormone sensitive (lipo)* (x -0,37) (Wu et al., 2017a). Les gènes *slc27a4* (x -0,30) et *slc27a6* (x 2,50) qui codent pour des protéines impliquées dans le transport des acides gras à longue chaîne à travers la membrane plasmique apparaissent différentiellement transcrits (Gimeno et al., 2003). Deux gènes impliqués dans le métabolisme glucidique et régulés par l'insuline apparaissent fortement sur-transcrits (*insulin like growth factor binding protein 1 (igfbp1)*, x 9 ; *pck1*, x 42) (Lewitt et al., 1991; Orłowski et al., 1991; Hanson and Reshef, 1997; Gomez-Valades et al., 2008). Le gène *pck1* code une enzyme clé de la néoglucogenèse (production de glucose à partir de précurseurs non glucidiques) (Santra et al., 2016) (Figure 1.17). Le gène *igfbp1* possède des rôles variés dans le métabolisme et notamment dans la sensibilité à l'insuline, mais également dans le développement, la protection mitochondriale, la croissance cellulaire, la différenciation et l'apoptose (Major et al., 2010; Kashyap, 2015).

Plusieurs gènes codants pour des protéines impliquées dans le fonctionnement du système immunitaire semblent être affectés par l'exposition parentale au benzo[a]pyrène. Cependant, seulement deux gènes différentiellement transcrits pourraient permettre d'expliquer le phénotype inflammatoire observé sur les coupes. Il s'agit du gène *DEXD/H-box helicase 58 (ddx58)*, x 3,70) impliqué dans les voies de signalisation de cytokines comme l'interféron gamma et le gène *signal transducer and activator of transcription 4 (stat4)*, x 3,70) dont la surexpression a été associée à des états inflammatoires notamment au niveau du tissu adipeux (Knudsen and Lee, 2013; Cunnion et al., 2017; Shi et al., 2017).

La désorganisation du tissu hépatique observée chez les femelles *F1.BaP* (Partie 2.1.1.3.1) est corroborée par la sous-transcription du gène *Claudin 15 (gene 1) (cldn15.1)* codant des protéines constituant les jonctions cellulaires (x -0,36) (Günzel and Yu, 2013).

L'exposition parentale au benzo[a]pyrène provoque une transcription différentielle d'une cohorte de gènes impliqués dans la régulation de l'apoptose et de la prolifération cellulaire chez les femelles F1. Deux gènes associés à la voie de suppression de l'apoptose sont retrouvés sous-transcrits chez les femelles *F1.BaP* (*sphingosine-1-phosphate receptor 3 (s1pr3)*, x -0,05 et *dhcr24*, x -0,25) témoignant d'un potentiel phénomène pro-apoptotique (An et al., 2000; Lu et al., 2014). De plus, plusieurs gènes impliqués dans les processus de prolifération cellulaire apparaissent sous-transcrits (*s1pr3*, x -0,05 ; *secreted frizzled-related protein 2 (sfrp2)*, x -0,18 ; *tubulin polymerization-promoting protein family member 3 (tppp3)*, x -0,28 ; *plexin B1 (plxnb1)*, x -0,46) (An et al., 2000; Roth et al., 2000; Giordano et al., 2002; Tong et al., 2009; Zhou et al., 2010). Un certain nombre de gènes impliqués dans la régulation de la voie de la cancérogénèse chez l'homme apparaissent différentiellement transcrits et tendent vers une inhibition des phénomènes prolifératifs, corroborant l'absence de désordre hépatique de type carcinome chez les femelles *F1.BaP*. En effet, les gènes *s1pr3* (x -0,05), *ergosterol biosynthesis 28 homolog (c14orf1)* (x -0,24), *MAM domain containing 2 (mamdc2)* (x -0,24), *hmgcs1* (x -0,15) et *hspa1l* (x -0,09) ont été montrés sur-transcrits dans des tissus tumoraux (Veitia et al., 1999; An et al., 2000; Darda et al., 2015; Meng et al., 2016; Ashida et al., 2017; Lee et al., 2017; Zhao et al., 2017) tandis que le gène *rab30* (x 2,65) a été observé sous-transcrit dans ce même type de pathologie (Devaney et al., 2013; Liu et al., 2016).

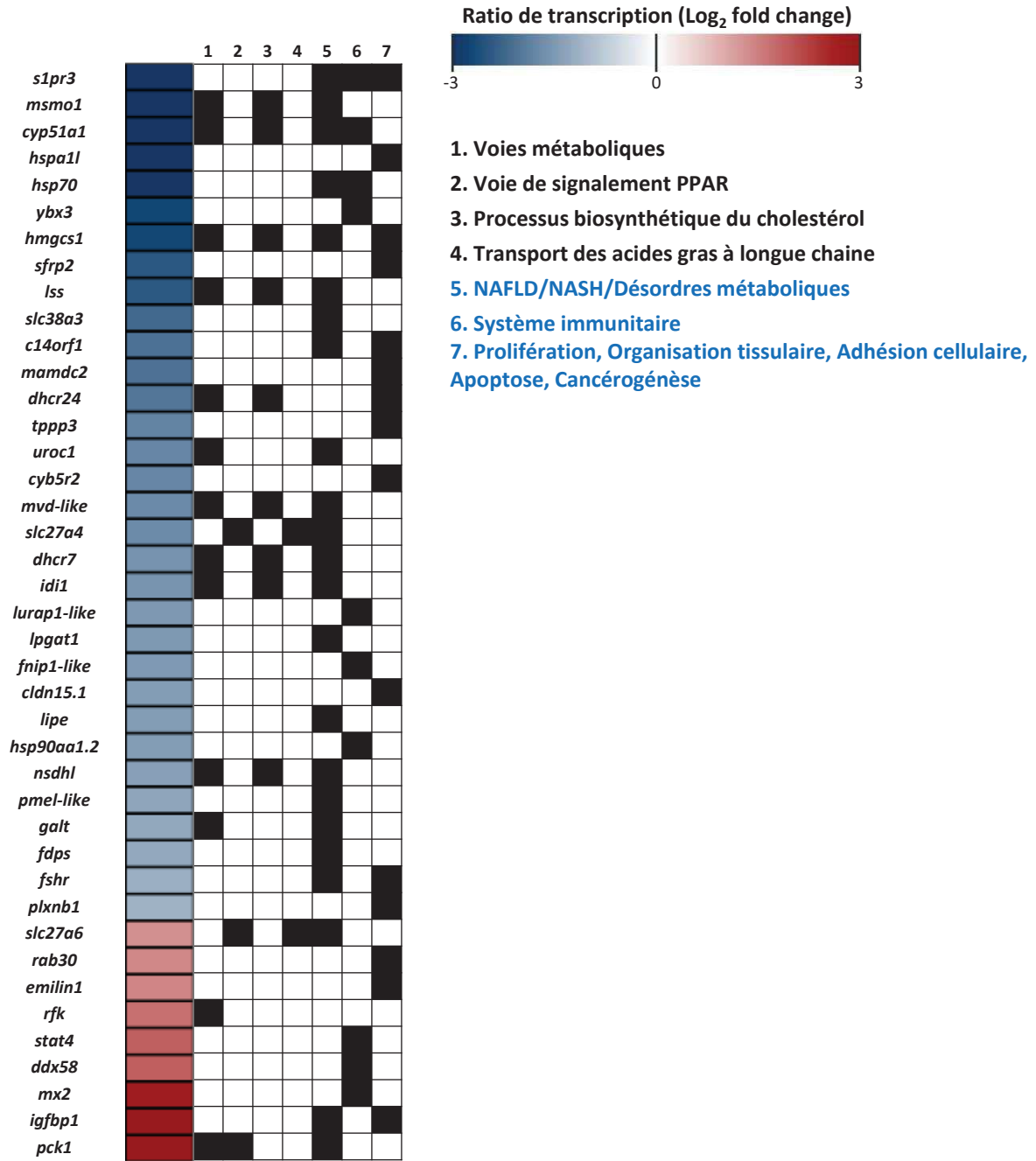


Figure 4.10 : Représentation des gènes hépatiques significativement différentiellement transcrits chez les femelles *F1.BaP* par rapport aux femelles *F1.Témoin*. L'échelle de couleur indique les ratios de transcription relatifs aux témoins. Les cases noires indiquent les voies dans lesquelles les gènes différentiellement transcrits apparaissent. Les voies colorées en noir ont été regroupées suivant la description des GO Term KEGG et Biological Pathways (BP). Les voies colorées en bleu correspondent à des gènes identifiés dans ces voies par une étude bibliographique. ( $n_{\text{Témoin}} = 5$ ,  $n_{\text{BaP}} = 6$ ).

## 2.1.1.4 Métabolisme musculaire

### 2.1.1.4.1 Analyse transcriptomique

Les niveaux de transcription de plusieurs gènes impliqués dans les désordres métaboliques au niveau musculaire ont été suivis par qPCR afin de confirmer le phénotype observé au niveau hépatique. Le gène *SLC2A4* codant pour la protéine glut4 impliquée dans la capture du glucose vers la cellule musculaire est sur-transcrit chez les femelles *F1.BaP* (x 2,50 fois) par rapport aux femelles *F1.Témoin* mais de façon non significative (*Figure 4.11A*). Le gène *RAB4B*, impliqué dans la translocation des protéines glut4 vers la membrane plasmique (Imamura et al., 2003), n'est pas différentiellement transcrit entre les femelles *F1.Témoin* et *F1.BaP* (*Figure 4.11B*). Le gène *HK1* qui intervient lors de la première étape de la glycolyse et qui catalyse la phosphorylation du D-glucose en D-glucose 6-phosphate (Magnani et al., 1992) apparaît non significativement sur-transcrit chez les femelles *F1.BaP* (1,70 fois) (*Figures 1.17* et *4.11C*). Le gène *GYG1*, impliqué dans la synthèse de glycogène (Chaikuad et al., 2011), apparaît non significativement sur-transcrit d'un facteur 3 (*Figure 4.11D*). Le gène *ACADL* qui catalyse la première étape de la  $\beta$ -oxydation des acides gras (Ji and Friedman, 2007; Liu et al., 2017a) apparaît sur-transcrit mais de manière non significative (4,80 fois) chez les femelles *F1.BaP* par rapport aux femelles *F1.Témoin* (*Figures 1.17* et *4.11E*). Enfin, le gène *PDHA1* qui est impliqué dans la conversion du pyruvate en acétyl-CoA et ainsi lie la voie de la glycolyse à celle du cycle de Krebs (Korotchkina and Patel, 1995; Kato et al., 2008) apparaît sur-transcrit non significativement chez les femelles *F1.BaP* (2,10 fois) (*Figures 1.17* et *4.11F*).

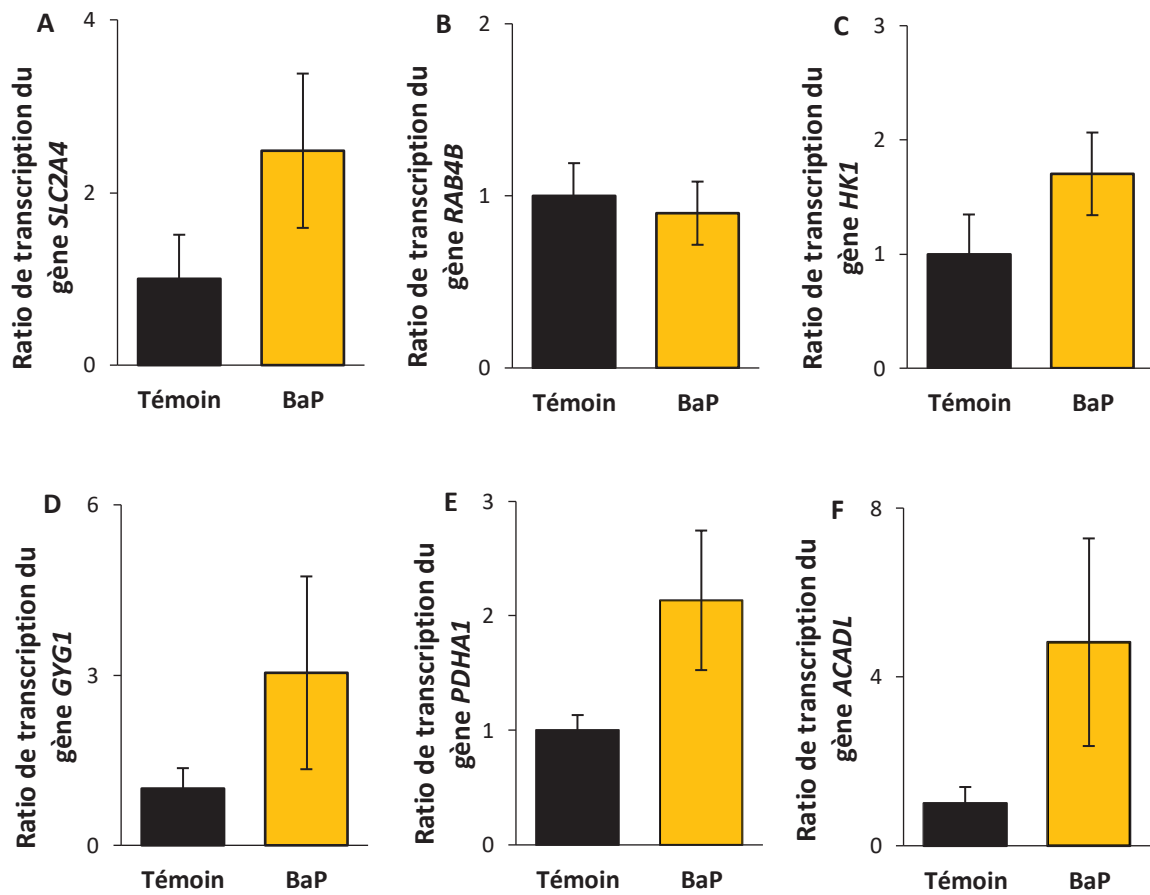
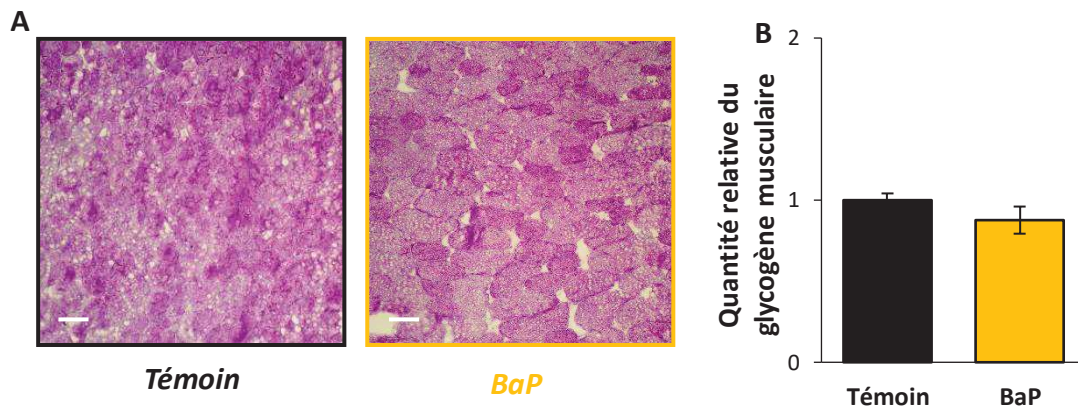


Figure 4.11 : Transcription relative de gènes musculaires chez les femelles *F1.Témoin* par rapport aux femelles *F1.BaP*. ( $n_{\text{Témoin}} = 6$ ,  $n_{\text{BaP}} = 9$ ).

#### 2.1.1.4.2 Quantification du glycogène

Aucune différence de la quantité de glycogène musculaire n'est observée chez les femelles *F1.BaP* par rapport aux femelles *F1.Témoin* (0,88 fois) (Figure 4.12).



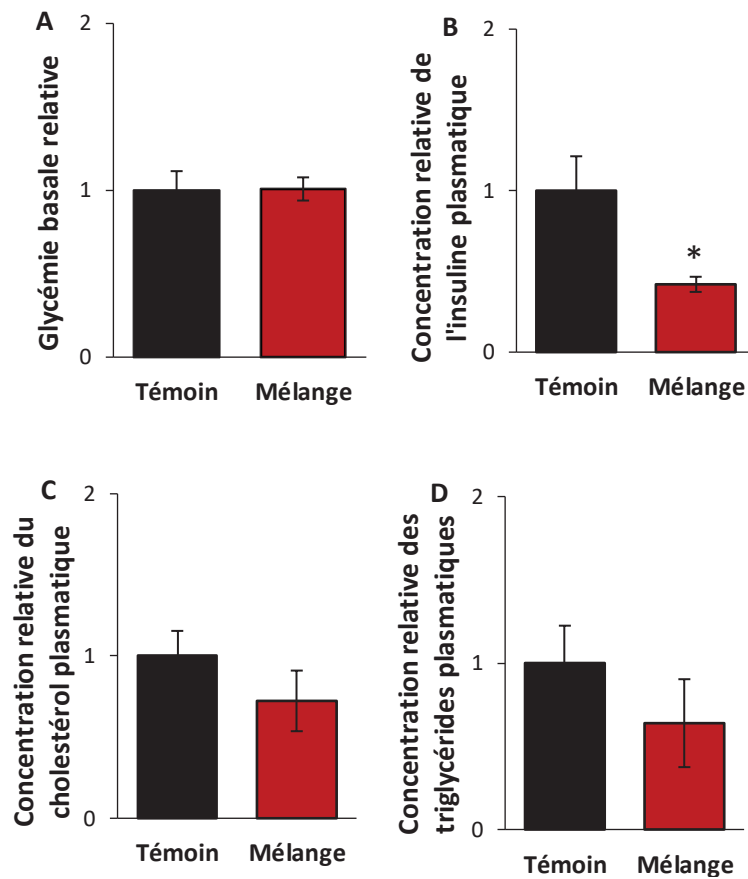
**Figure 4.12 : Contenu en glycogène musculaire des femelles *F1.Témoin* et *F1.BaP*.** (A) Coloration à l'acide périodique de Schiff. La barre d'échelle correspond à 150  $\mu\text{m}$ . (B) Quantité relative du glycogène musculaire. ( $n_{\text{Témoin}} = 5$ ,  $n_{\text{BaP}} = 10$ ).

### 2.1.2 Effets du mélange benzo[a]pyrène/triclosan

#### 2.1.2.1 Dosages plasmatiques à jeun

La glycémie basale à jeun des femelles *F1.Témoin* et *F1.Mix* est similaire (Figure 4.13A). Néanmoins, les femelles *F1.Mix* ont une concentration en insuline plasmatique à jeun significativement plus faible comparativement aux femelles *F1.Témoin* (0,40 fois) (Figure 4.13B). De plus, aucune différence de concentration en cholestérol et en triglycérides plasmatiques à jeun n'est observée entre les deux populations *F1.Témoin* et *F1.Mix* (Figure 4.13C-D).

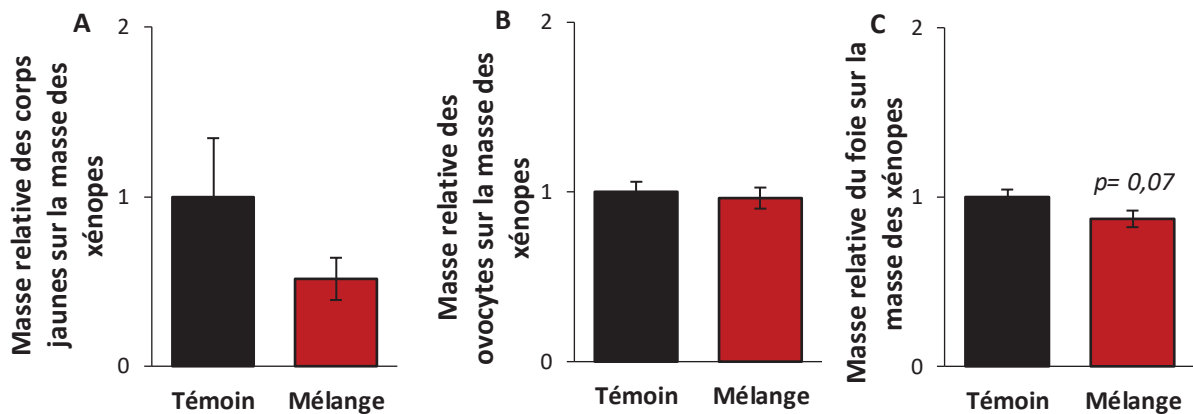




**Figure 4.13 : Dosages plasmatiques relatifs mesurés à jeun chez les femelles *F1.Témoin* et *F1.BaP*.** (A) Glycémie basale relative ( $n_{\text{Témoin}} = 7$ ,  $n_{\text{Mélange}} = 14$ ). Concentrations plasmatiques relatives (B) de l'insuline ( $n_{\text{Témoin}} = 4$ ,  $n_{\text{Mélange}} = 7$ ), (C) du cholestérol ( $n_{\text{Témoin}} = 5$ ,  $n_{\text{Mélange}} = 9$ ) et (D) des triglycérides ( $n_{\text{Témoin}} = 5$ ,  $n_{\text{Mélange}} = 9$ ). L'astérisque indique une différence significative avec les individus du groupe *F1.Témoin* : \*  $p < 0,05$  ( $n_{\text{Témoin}} = 4$ ,  $n_{\text{Mélange}} = 7$ ).

### 2.1.2.2 Traits anatomiques

Les rapports adipeux-somatique, gonado-somatique et hépato-somatique des femelles *F1.Mix* ne sont pas significativement différents des femelles *F1.Témoin* (Figure 4.14).

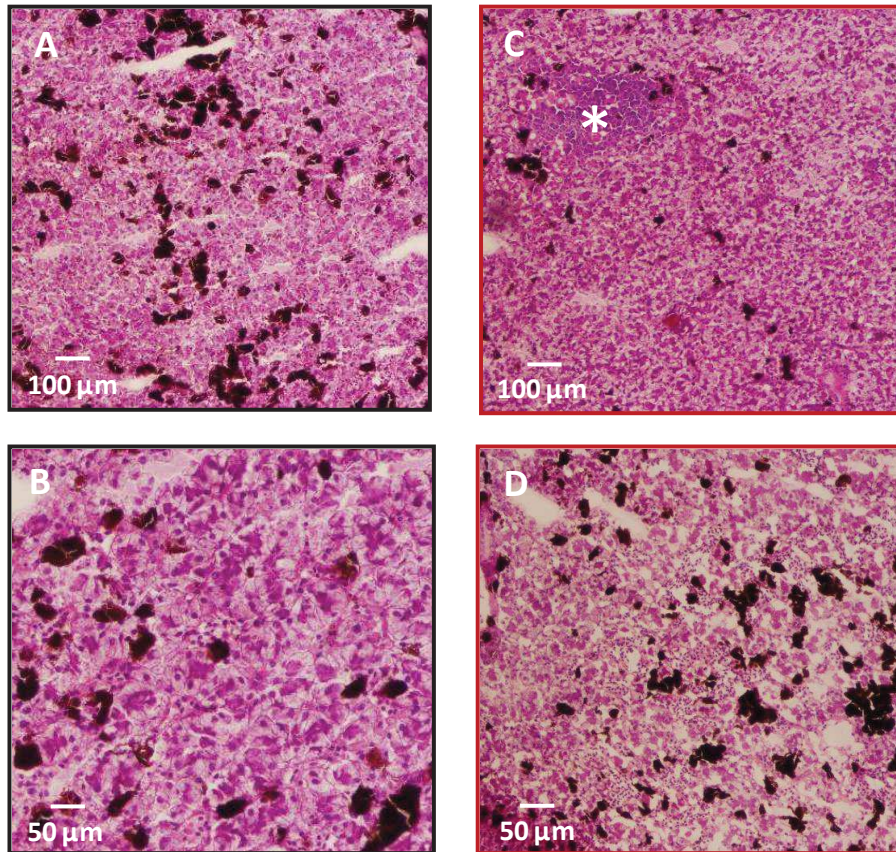


**Figure 4.14 : Effets des perturbateurs endocriniens sur la physiologie générale des femelles *F1.Mix*.** (A) Rapport adipeux-somatique relatif. (B) Rapport gonado-somatique relatif. (C) Rapport hépato-somatique relatif. (n<sub>Témoin</sub> = 5, n<sub>Mélange</sub> = 14).

### 2.1.2.3 Métabolisme hépatique

#### 2.1.2.3.1 Organisation tissulaire

Le foie des femelles *F1.Mix* présente des infiltrats inflammatoires (Figure 4.15C) et une désorganisation tissulaire (Figure 4.15D) comparativement aux femelles *F1.Témoin* (Figure 4.15A-B).



**Figure 4.15 : Organisation du tissu hépatique des femelles *F1.Témoin* et *F1.Mix* coloré à l'hématoxyline et à l'érythrosine. Coupe de foie des femelles *F1.Témoin* (A) et (B). Coupe de foie des femelles *F1.Mix* (C) et (D). L'astérisque indique un infiltrat inflammatoire. (n <sub>Témoin</sub> = 6, n <sub>Mélange</sub> = 9).**

#### 2.1.2.3.2 Quantification des lipides et du glycogène

L'exposition parentale au mélange benzo[a]pyrène/triclosan ne provoque pas le développement d'une stéatose ni une variation des contenus hépatocytaires en glycogène chez la descendance F1 (Figures 4.16 et 4.17).

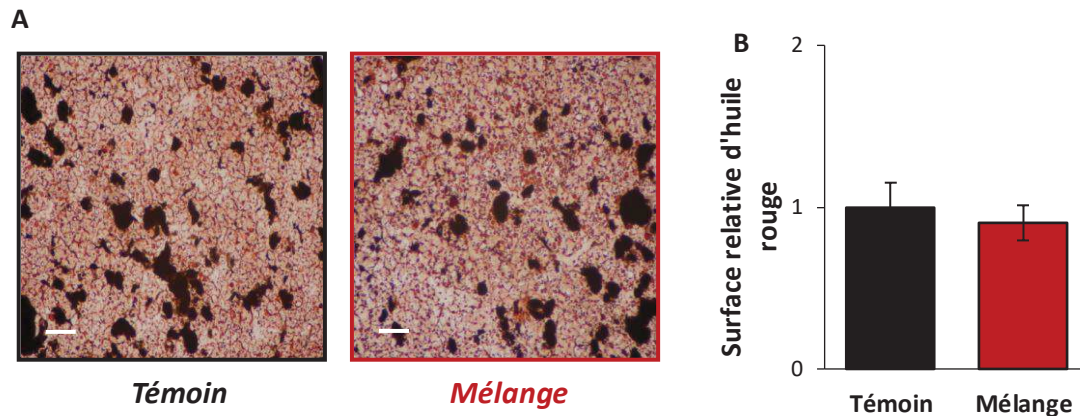


Figure 4.16 : Contenu en lipides hépatiques des femelles *F1.Témoin* et *F1.Mix*. (A) Coloration à l'huile rouge correspondant aux lipides. La barre d'échelle correspond à 150  $\mu$ m. (B) Surface relative d'huile rouge. ( $n_{\text{Témoin}} = 6$ ,  $n_{\text{Mélange}} = 9$ ).

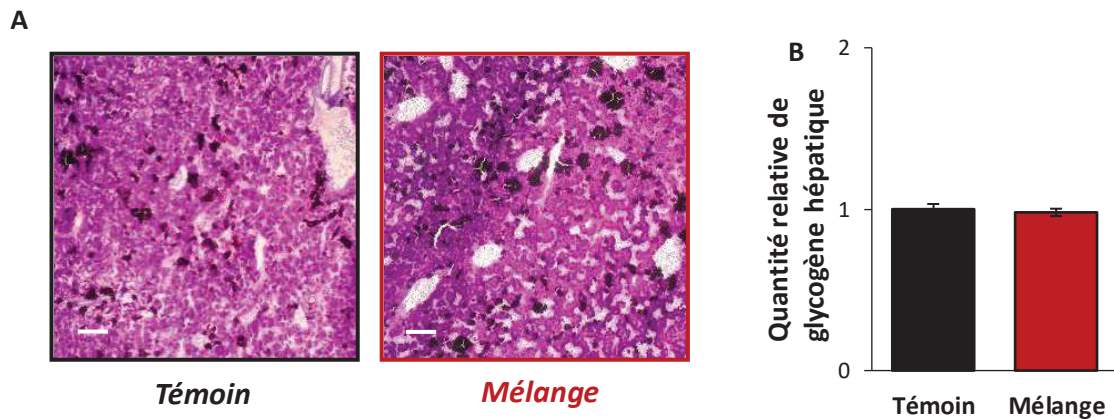
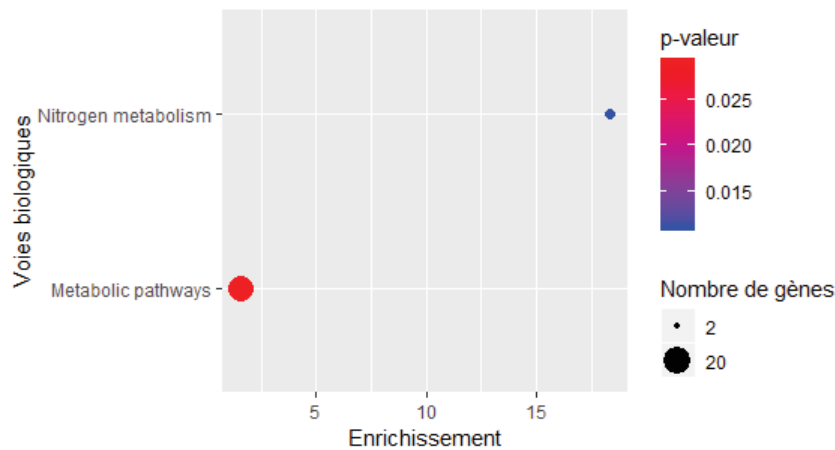


Figure 4.17 : Contenu en glycogène hépatique des femelles *F1.Témoin* et *F1.Mix*. (A) Coloration à l'acide périodique de Schiff. La barre d'échelle correspond à 150  $\mu$ m. (B) Quantité relative du glycogène hépatique. ( $n_{\text{Témoin}} = 5$ ,  $n_{\text{Mélange}} = 9$ ).

### 2.1.2.3.3 Analyse transcriptomique

Le nombre de gènes différentiellement transcrits chez les femelles *F1.Mix* comparativement aux femelles *F1.Témoin* est de 239 dont 144 gènes annotés. Le nombre de gènes différentiellement transcrits représentent 0,90% des gènes détectés. L'ensemble des gènes différentiellement transcrits est disponible en *annexe V*. Parmi les gènes annotés, 43% sont sur-transcrits et 57% apparaissent sous-transcrits.

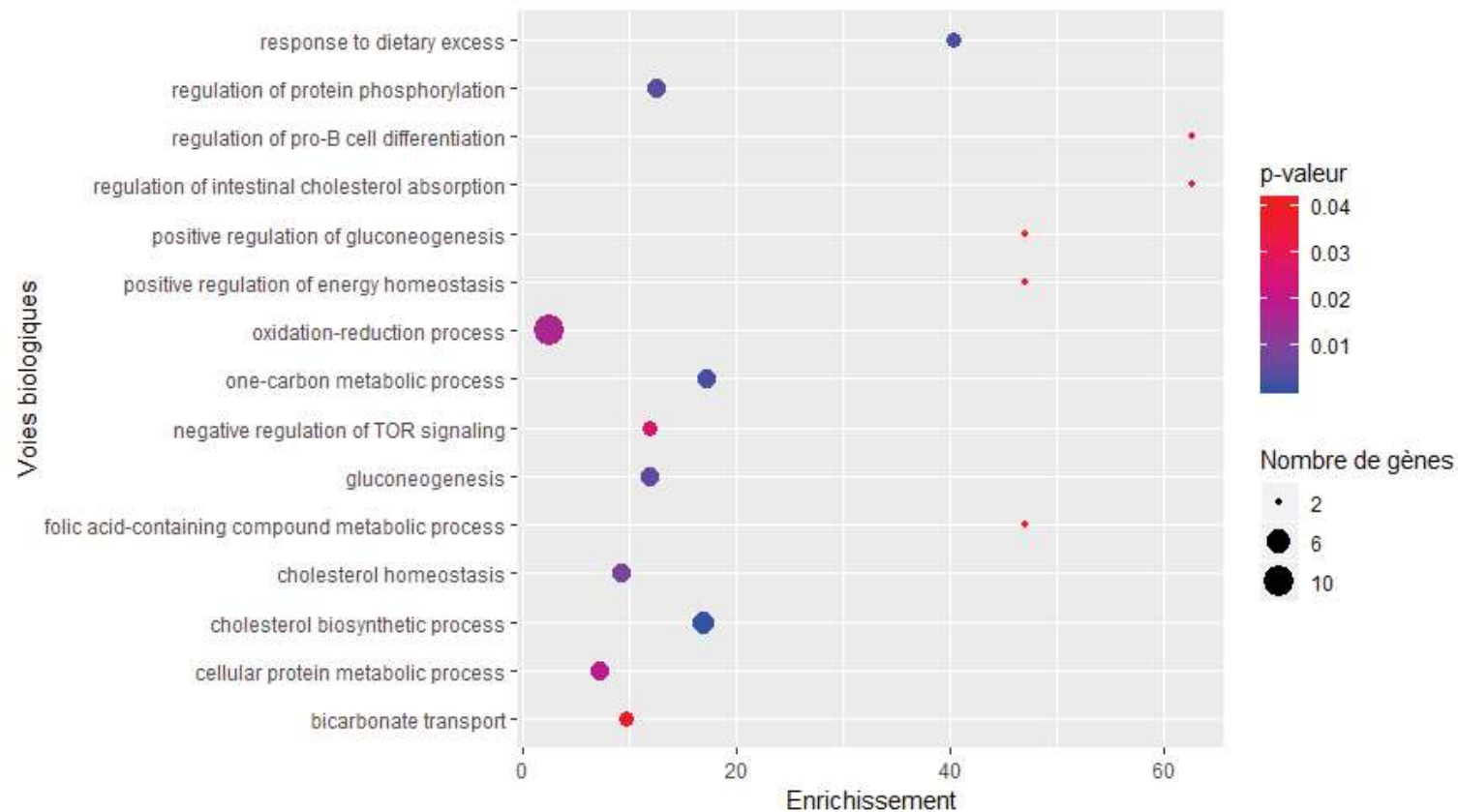
D'après l'analyse d'enrichissement des voies associées au KEGG réalisée à partir des gènes différentiellement transcrits, les voies « métabolisme de l'azote » (enrichissement de 18,3 avec 3 gènes) et « voies métaboliques » (enrichissement de 1,6 avec 18 gènes) apparaissent enrichies (Figure 4.18).



**Figure 4.18 : Voies issues du KEGG significativement enrichies parmi les gènes hépatiques significativement différentiellement transcrits chez les femelles *F1.Mix* par rapport aux femelles *F1.Témoin*.** L'échelle de couleur indique la valeur de la *p-valeur* obtenue par un test de Fisher : significativité lorsque la *p-valeur* < 0,05. Les bulles correspondent au nombre de gènes participant aux différentes voies biologiques ( $n_{\text{Témoin/Mélange}} = 5$ ).

Comme indiqué dans la *partie 2.1.1.3.3*, nous nous intéresserons exclusivement aux voies d'intérêts se déroulant dans le tissu hépatique. L'analyse des voies associées aux termes GO « Biological Pathways » réalisée à partir des gènes différentiellement transcrits chez les femelles *F1.Mix* indique un enrichissement de nombreuses voies liées au métabolisme énergétique, comme en témoigne l'enrichissement de la voie « régulation positive de l'homéostasie énergétique » (enrichissement de 47,1 avec 2 gènes) (Figure 4.19). Un enrichissement des voies impliquées dans la régulation ou l'assimilation du cholestérol telles que les voies « processus biosynthétique du cholestérol (enrichissement de 16,8 avec 5 gènes), « homéostasie du cholestérol » (enrichissement de 9,2 avec 4 gènes) et « régulation de l'absorption du cholestérol intestinal » (enrichissement de 62,7 avec 2 gènes) est constaté chez les femelles *F1.Mix* (Figure 4.19). De plus, les voies « régulation positive de la

néoglucogenèse » (enrichissement de 47,1 avec 2 gènes) et « néoglucogenèse » (enrichissement de 11,8 avec 4 gènes) apparaissent également enrichies chez les femelles *F1.Mix* (Figure 4.19). Toujours lié au métabolisme, trois voies liées à la régulation du métabolisme des protéines comme la « régulation de la phosphorylation des protéines » (enrichissement de 12,5 avec 4 gènes), la « régulation négative du signalment TOR » (enrichissement de 11,8 avec 3 gènes) et le « processus métabolique des protéines cellulaires » (enrichissement de 7,1 avec 4 gènes) apparaissent enrichies (Figure 4.19).



**Figure 4.19 : Voies issues des GO Term « Biological Pathway » significativement enrichies parmi les gènes hépatiques significativement différentiellement transcrits chez les femelles *F1.Mix* par rapport aux femelles *F1.Témoin*. L'échelle de couleur indique la valeur de la *p-valeur* obtenue par un test de Fisher : significativité lorsque la *p-valeur* < 0,05. Les bulles correspondent au nombre de gènes participant aux différentes voies biologiques. (n *Témoin*/*Mélange* = 5).**

Certains gènes différentiellement transcrits chez les femelles *F1.Mix* sont impliqués dans le métabolisme et le système immunitaire (*Figure 4.20*).

Plusieurs gènes impliqués dans la voie du métabolisme lipidique apparaissent différentiellement transcrits chez les femelles *F1.Mix*. La synthèse des triglycérides (*diacylglycerol O-acyltransferase 2 (dgat2)*, x -0,36) (Bell and Coleman, 1980) ainsi que la synthèse du cholestérol (*apolipoprotein A5 (apoa5)*, x -0,28 ; *hmgcs1*, x -0,30 ; *msmo1*, x -0,30 ; *apolipoprotein A-I (apoa1)*, x -0,36 ; *acetyl-CoA acyltransferase 2 (aca2)*, x -0,42 ; *Aldo-Keto Reductase Family 1 Member D1 (akr1d1)*, x 2,54) (Akerlöf et al., 1991; Gaudet et al., 2011; Simigdala et al., 2016; Quintana et al., 2017) semblent sous-régulées par l'exposition des parents au mélange. En parallèle, la sous-transcription du gène *apoa1* (x -0,36) pourrait indiquer une diminution du transport du cholestérol vers le tissu hépatique chez les femelles *F1.Mix* (Fournier et al., 1999). De plus, le gène *clusterin (clu)* impliqué dans l'inhibition de la biosynthèse des lipides apparaît sur-transcrit (x 2,50) (Seo et al., 2013). Une sous-régulation des voies d'oxydation des acides gras est également observée (*PPARG coactivator 1 alpha (ppargc1a)*, x -0,33 ; *aca2*, x -0,42) (Puigserver and Spiegelman, 2003; Kiema et al., 2014). Concernant le métabolisme glucidique, la voie de la néoglucogenèse (*Figure 1.17*) semble fortement inhibée au vu de la sous-transcription des gènes *Nuclear Receptor Subfamily 4 Group A Member 2 (nr4a2)* (x -0,06), *Glucose-6-Phosphatase (g6pc-like.1)* (x -0,10), *g6pc2* (x -0,12), *nuclear receptor subfamily 4 group A member 1 (nr4a1)* (x -0,14), *g6pc-like.2* (x -0,17), *fructose-bisphosphatase 2 (fbp2)* (x -0,25), *ppargc1a* (x -0,33) et *Malate Dehydrogenase 2 (mdh2)* (x 2,25) (Lei et al., 1993; Yoon et al., 2001; Wu et al., 2005; Pearen and Muscat, 2010) et de la sur-transcription du gène *prolylcarboxypeptidase (prcp)*, x 2,25) (Jeong et al., 2012). Il est difficile de conclure quant à l'assimilation du glucose chez les femelles *F1.Mix* étant donné que le gène *arrestin domain containing 4 (arrdc4)* (x -0,46), jouant un rôle dans l'inhibition de l'assimilation du glucose (Patwari et al., 2009), est sous-transcrit et que le gène *suppressor of cytokine signaling 3 (socs3)* (x 4,22), impliqué dans la régulation négative de la voie de signalisation du récepteur à l'insuline (Gaudet et al., 2011), est sur-transcrit chez les femelles *F1.Mix*.

Les femelles *F1.Mix* présentent une sous-transcription de gènes associés à la voie des réponses inflammatoires tels que *nr4a2* (x -0,06), *tnip2* (x -0,09), *s1pr3* (x -0,24) et *F-box protein 32 (fbxo32)* (x -0,40) (Van Koppen et al., 1996; Leotoing et al., 2011; Han and Cao,

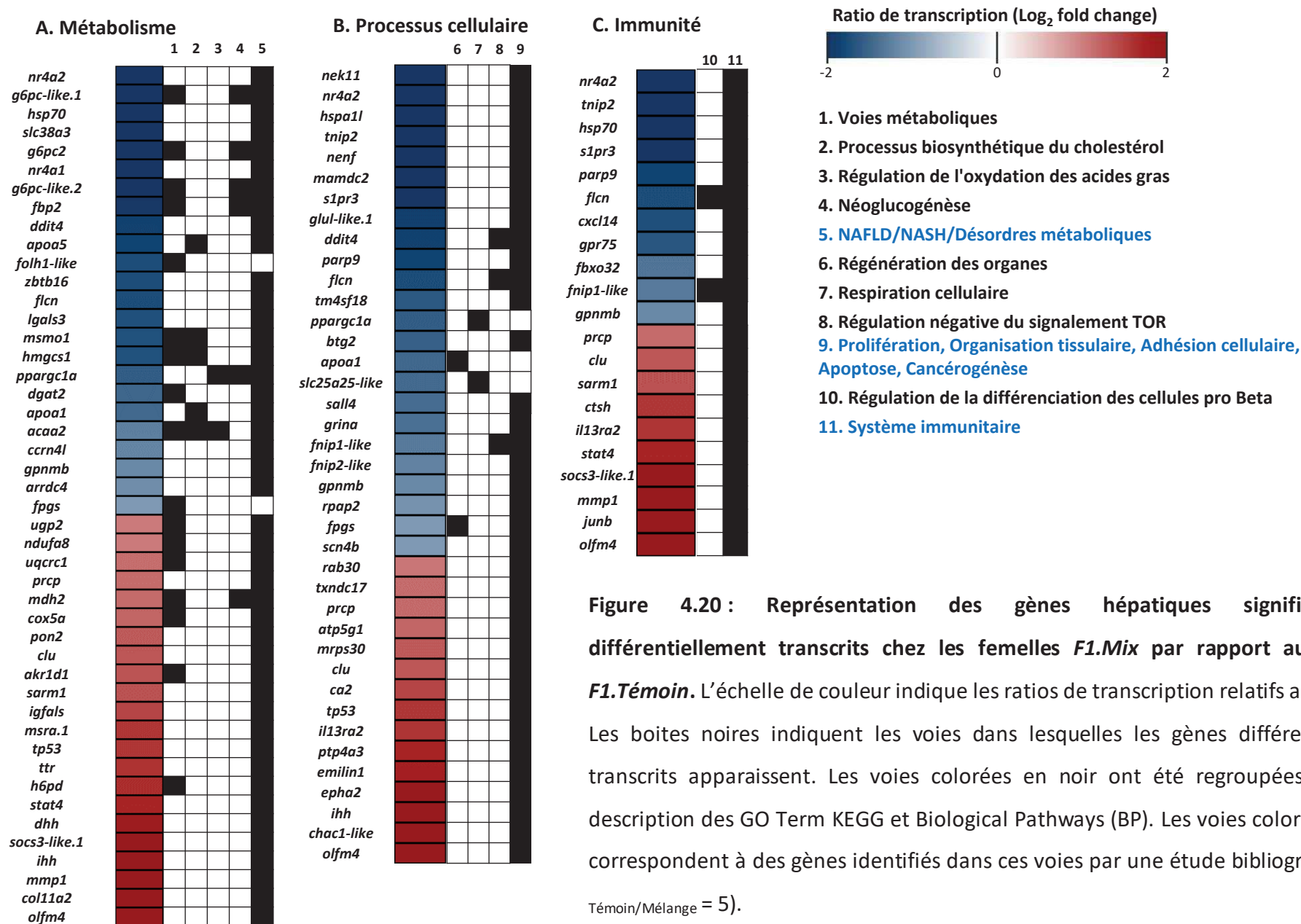


2012; Raveney et al., 2013; Meshram et al., 2017; Takahashi et al., 2017). En revanche, plusieurs autres gènes associés à la voie des réponses inflammatoires apparaissent également sur-transcrits comme *clu* (x 2,50), *sterile alpha and TIR motif containing 1 (sarm1)*, (x 2,55), *cathepsin H (ctsh)* (x 3), *stat4* (x 3,30), *socs3* (x 4,20) et *olfactomedin 4 (olfm4)* (x 9) (Kamura et al., 2004; Zavasnik-Bergant et al., 2004; Carty et al., 2006; Liu et al., 2010; Zoubeidi et al., 2010).

Contrairement aux femelles *F1.BaP*, plusieurs gènes impliqués dans la gestion du stress oxydant apparaissent sur transcrits chez les femelles *F1.Mix*, notamment le gène *prcp* (x 2,25) qui régule les processus des espèces réactives de l'oxygène (Adams et al., 2011), le gène *thioredoxin domain containing 17 (txndc17)* (x 2,20) qui permet l'élimination des peroxydes d'hydrogène cellulaires (Jeong et al., 2004a, 2004b) et le gène *methionine sulfoxide reductase A (msra)* (x 2,95) impliqué dans la réparation des dommages oxydatifs (Kuschel et al., 1999).

De manière générale, un phénomène de pro-prolifération semble présent au sein du tissu hépatique des femelles *F1.Mix* à travers la transcription différentielle de gènes dont l'activation (*prolylcarboxypeptidase (prcp)*, x 2,25 ; *protein tyrosine phosphatase type IVA, member 3 (ptp4a3)*, x 3,30) (Choi and Donehower, 1999; Zeng et al., 2003; Duan et al., 2014) et l'inactivation (*BTG family member 2 (btg2)*, x -0,35 ; *glycoprotein nmb (gpnmb)*, x -0,50) (Weterman et al., 1995; Doidge et al., 2012) inhiberaient le phénomène d'anti-prolifération. Concernant la régulation de l'apoptose, il est plus difficile de conclure si les gènes reflètent un phénomène de pro-apoptose ou d'anti-apoptose bien qu'un ensemble de gènes impliqués dans cette voie apparait différentiellement transcrits (*TNFAIP3 interacting protein 2 (tnip2)*, x -0,09 ; *s1pr3*, x -0,24 ; *DNA damage inducible transcript 4 (ddit4)*, x -0,27 ; *folliculin (flcn)*, x -0,30 ; *glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate-associated protein 1 (grina)*, x -0,40 ; *folliculin interacting protein 1 (fnip1)*, x -0,40 ; *folliculin interacting protein 2 (fnip2)*, x -0,45 ; *mitochondrial ribosomal protein S30 (mrps30)*, 2,50 ; *clusterin (clu)*, x 2,50 ; *tp53*, x 3 ; *indian hedgehog (ihh)*, x 4,50 ; *chac glutathione-specific gamma-glutamylcyclotransferase 1 (chac1)*, x 5) (Carim et al., 1999; An et al., 2000; Tadros, 2003; Bourdon et al., 2005; Zhang et al., 2005; Gaudet et al., 2011; Lim et al., 2012; Mungrue et al., 2015; Woodford et al., 2016). Le déséquilibre entre les phénomènes de prolifération et d'apoptose constaté chez les femelles *F1.Mix* pourrait amener à une perturbation de la

régulation de la cancérogenèse. Bien qu'aucune atteinte hépatique de type carcinome n'ait été observée chez les femelles *F1.Mix*, la régulation de la cancérogenèse semble être affectée, mais de façon contradictoire, notamment par une transcription différentielle de gènes observés sur-transcrits (*NIMA-related kinase 11 (nek11)*, x -0,04 ; *hspa1l*, x -0,08 ; *neudesin neurotrophic factor (nenf)*, x -0,20 ; *s1pr3*, x -0,24 ; *mamdc2*, x -0,25 ; *poly(ADP-ribose) polymerase family member 9 (parp9)*, x -0,30 ; *transmembrane 4L six family member 18 (tm4sf18)*, x -0,30 ; *spalt-like transcription factor 4 (sall4)*, x -0,40 ; *prcp*, x 2,25 ; *clu*, x 2,50 ; *interleukin 13 receptor subunit alpha 2 (il13ra2)*, x 3 ; *ptp4a3*, x 3,30 ; *elastin microfibril interfacier 1 (emilin1)*, x 3,40 ; *EPH receptor A2 (epha2)*, x 4,25 et *olfactomedin 4 (olfm4)*, x 9) et sous-transcrits dans des cellules cancéreuses (*tnip2*, x -0,09 ; *sodium voltage-gated channel beta subunit 4 (scn4b)*, x -0,50 ; *rab30*, x 2,11 ; *ATP synthase membrane subunit c locus 1 (atp5g1)*, x 2,30 ; *carbonic anhydrase 2 (ca2)*, 2,75 et *tp53*, x 3) (An et al., 2000; Duxbury et al., 2004; Ghosh et al., 2004; Trougakos and Gonos, 2006; Kobayashi et al., 2007; Menker et al., 2009; Liu et al., 2010; Watson et al., 2010; Chen et al., 2011a; Tognolini et al., 2012; Duan et al., 2014; Stefanska et al., 2014; Darda et al., 2015; Sabir et al., 2015; Bon et al., 2016; Liu et al., 2016; Meng et al., 2016; Rabajdova et al., 2016; Wang et al., 2016; Zhou et al., 2016; Brüggemann et al., 2017; Grönroos et al., 2017; Lee et al., 2017; Liu et al., 2017b; Tang et al., 2018; Zhang et al., 2018a; Singhal et al., 2019).



## 2.1.2.4 Métabolisme musculaire

### 2.1.2.4.1 Analyse transcriptomique

Les gènes *SLC2A4*, *HK1*, *PDHA1* et *ACADL* apparaissent non différenciellement transcrits chez les femelles *F1.Mix* par rapport aux femelles *F1.Témoin* (Figure 4.21A-C-E-F). L'exposition parentale au mélange provoque une sous-transcription significative du gène *RAB4B* (0,60 fois) (Figure 4.21B) et non significative du gène *GYG1* (0,30 fois) (Figure 4.21D).

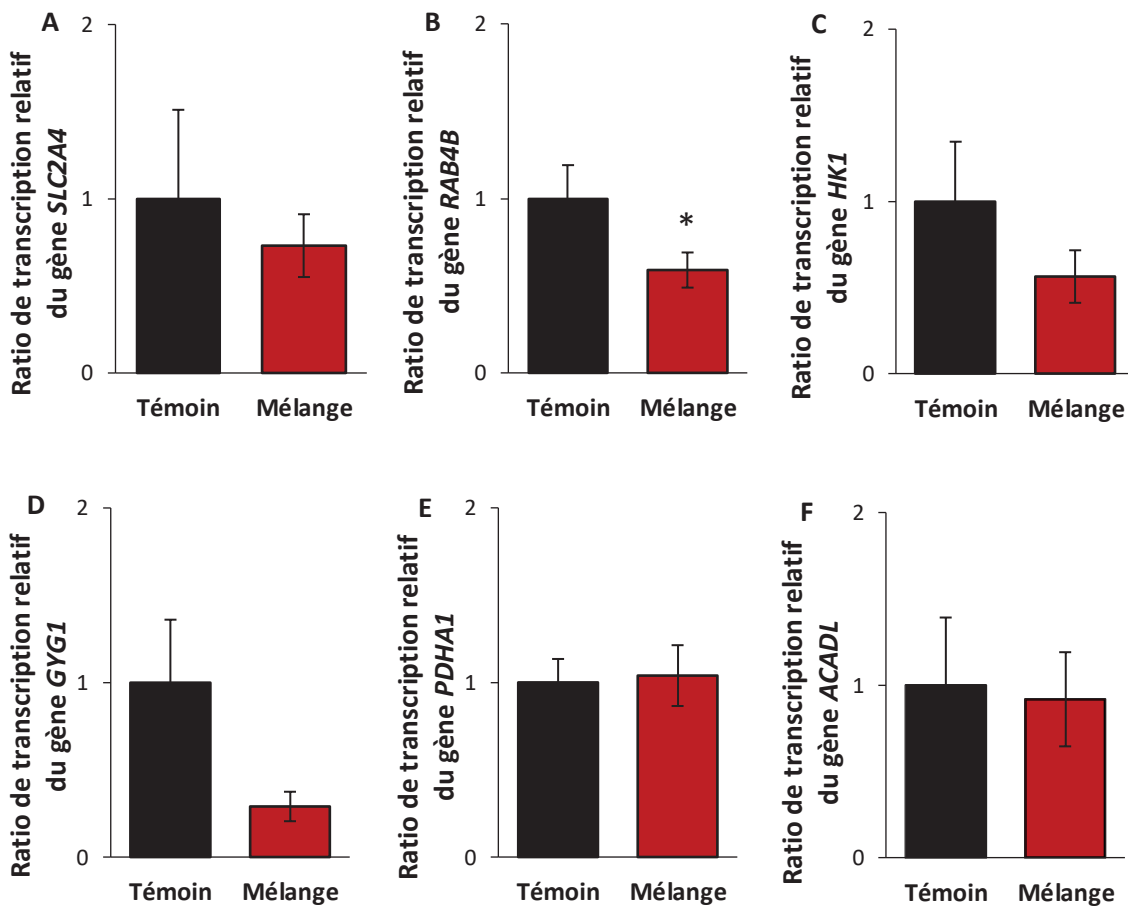
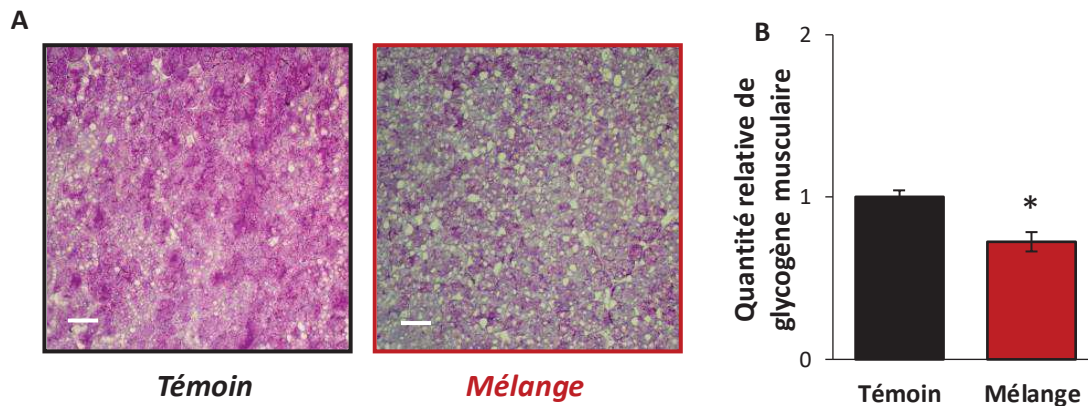


Figure 4.21 : Transcription relative de gènes musculaires chez les femelles *F1.Mix* par rapport aux femelles *F1.Témoin*. L'astérisque indique une différence significative par rapport à la population *F1.Témoin* : \*  $p < 0,05$  ( $n_{\text{Témoin}} = 6$ ,  $n_{\text{Mélange}} = 9$ ).

#### 2.1.2.4.2 Quantification du glycogène

Les femelles *F1.Mix* présentent significativement moins de réserve en glycogène musculaire que les femelles *F1.Témoin* (0,7 fois) (Figure 4.22).



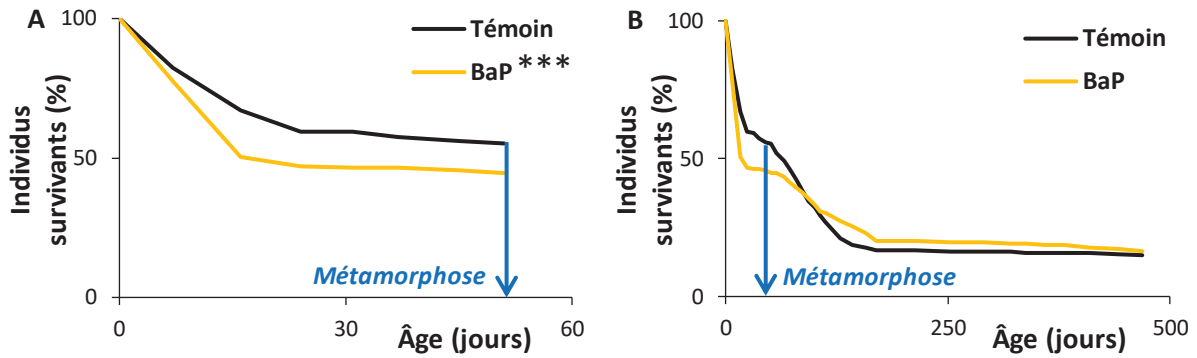
**Figure 4.22 : Contenu en glycogène musculaire des femelles *F1.Témoin* et *F1.Mix*.** (A) Coloration à l'acide périodique de Schiff. La barre d'échelle correspond à 150  $\mu$ m. (B) Quantité relative du glycogène musculaire. L'astérisque indique une différence significative par rapport à la population *F1.Témoin* : \*  $p < 0,05$  ( $n_{\text{Témoin}} = 5$ ,  $n_{\text{Mélange}} = 7$ ).

## 2.2 Effets transgénérationnels sur le développement des individus F2

### 2.2.1 Effets sur les individus F2 issus de grands-parents F0 exposés au benzo[a]pyrène

#### 2.2.1.1 Survie

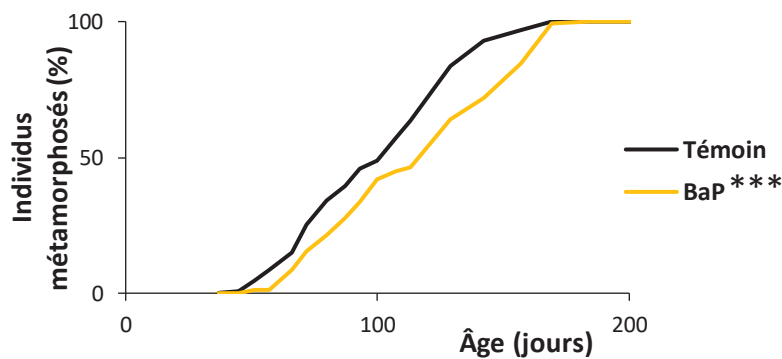
Une mortalité significative est observée jusqu'au début de la métamorphose pour les individus *F2.BaP* comparativement aux individus *F2.Témoin*. En effet, 50% des individus *F2.BaP* sont vivants à 16 jours contre 67% pour les individus *F2.Témoin* (Figure 4.23A). Néanmoins, à partir de 100 jours, les deux courbes se croisent montrant une survie de 20% en moyenne pour les deux groupes. De cette manière, aucune différence significative de la mortalité sur l'ensemble de la durée de vie des xénopes n'est constatée (Figure 4.23B).



**Figure 4.23 : Survie des individus *F2.Témoin* et *F2.BaP*.** (A) Survie des xénopes jusqu'à la métamorphose. (B) Survie des xénopes au cours de la totalité du développement. Les astérisques indiquent une différence significative par rapport à la population *F2.Témoin* : \*\*\*  $p < 0,001$  ( $n_{\text{Témoin}} = 1204$ ,  $n_{\text{BaP}} = 592$ ).

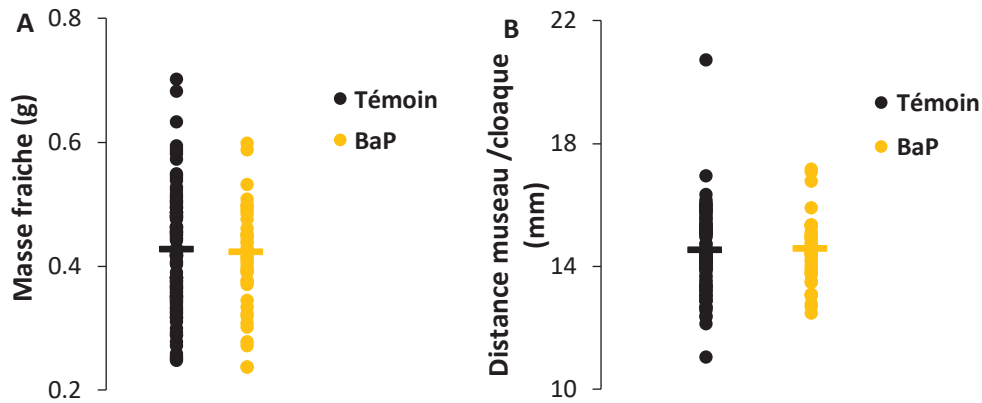
### 2.2.1.2 Métamorphose

Un retard significatif de l'âge à la métamorphose est observé pour les individus *F2.BaP* par rapport aux individus *F2.Témoin*. Cinquante pourcent des individus *F2.Témoin* sont métamorphosés à 100 jours tandis qu'il faut attendre 20 jours de plus chez les individus *F2.BaP* pour obtenir le même pourcentage (Figure 4.24).



**Figure 4.24 : Âge à la métamorphose des individus *F2.Témoin* et *F2.BaP*.** Les astérisques indiquent une différence significative par rapport à la population *F2.Témoin* : \*\*\*  $p < 0,001$  ( $n_{\text{Témoin}} = 216$ ,  $n_{\text{BaP}} = 134$ ).

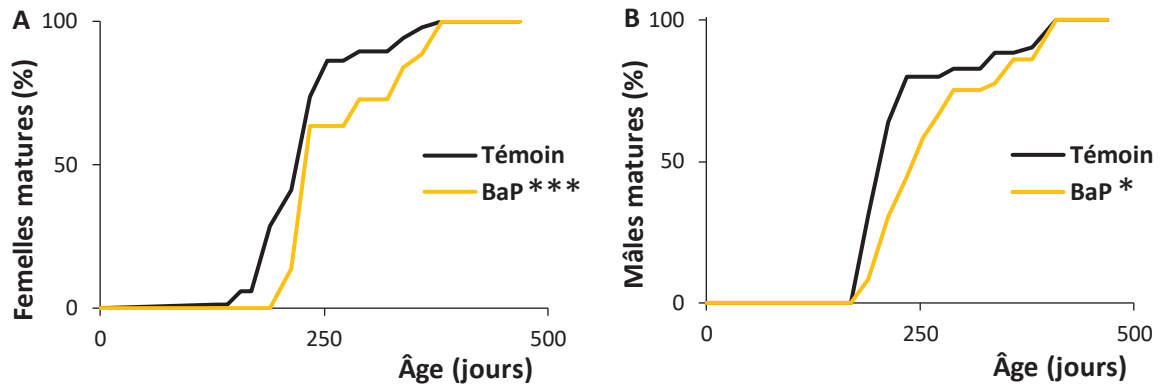
Au stade métamorphique, les individus *F2.Témoin* et *F2.BaP* pèsent 0,45 g et mesurent 15 mm en moyenne ne démontrant ainsi aucune différence de la masse et de la taille entre les deux groupes (Figure 4.25).



**Figure 4.25 : Croissance des individus *F2.Témoin* et *F2.BaP* à la métamorphose.** (A) Masse fraîche des xénopes. (B) Taille des xénopes. ( $n_{\text{Témoin}} = 76$ ,  $n_{\text{BaP}} = 45$ ).

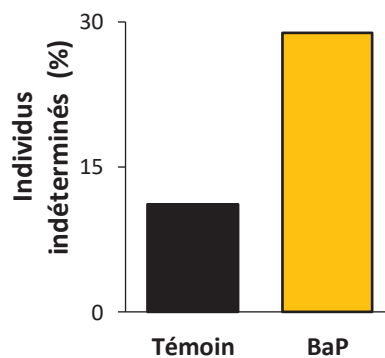
### 2.2.1.3 Maturité sexuelle et sexe-ratio

Les femelles *F2.BaP* montrent un retard de l'âge à la maturité sexuelle par rapport aux femelles *F2.Témoin*. À 250 jours, 85% des femelles *F2.Témoin* sont à maturité sexuelle contre seulement 65% des femelles *F2.BaP* (Figure 4.26A). Cet effet transgénérationnel est également constaté pour le groupe mâle *F2.BaP*. En effet, 50% des mâles *F2.Témoin* sont à maturité sexuelle à 210 jours tandis qu'il faut attendre 240 jours pour le groupe *F2.BaP* (Figure 4.26B).



**Figure 4.26 : Maturité sexuelle des individus *F2.Témoin* et *F2.BaP*.** (A) Maturité des femelles ( $n_{\text{Témoin}} = 87$ ,  $n_{\text{BaP}} = 44$ ). (B) Maturité des mâles ( $n_{\text{Témoin}} = 94$ ,  $n_{\text{BaP}} = 36$ ). Les astérisques indiquent une différence significative par rapport à la population *F2.Témoin* : \*  $p < 0,05$  ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

Une augmentation du nombre d'individus dont le sexe est indéterminé est également constatée chez la population *F2.BaP* par rapport à la population *F2.Témoin* (30% et 11%, respectivement) (Figure 4.27B).



**Figure 4.27 : Pourcentage des individus *F2.Témoin* et *F2.BaP* dont le sexe est indéterminé au stade adulte.**



Une distorsion non significative du sexe-ratio en faveur des femelles apparaît chez la population *F2.BaP* par rapport à la population *F2.Témoin* (Tableau 4.1).

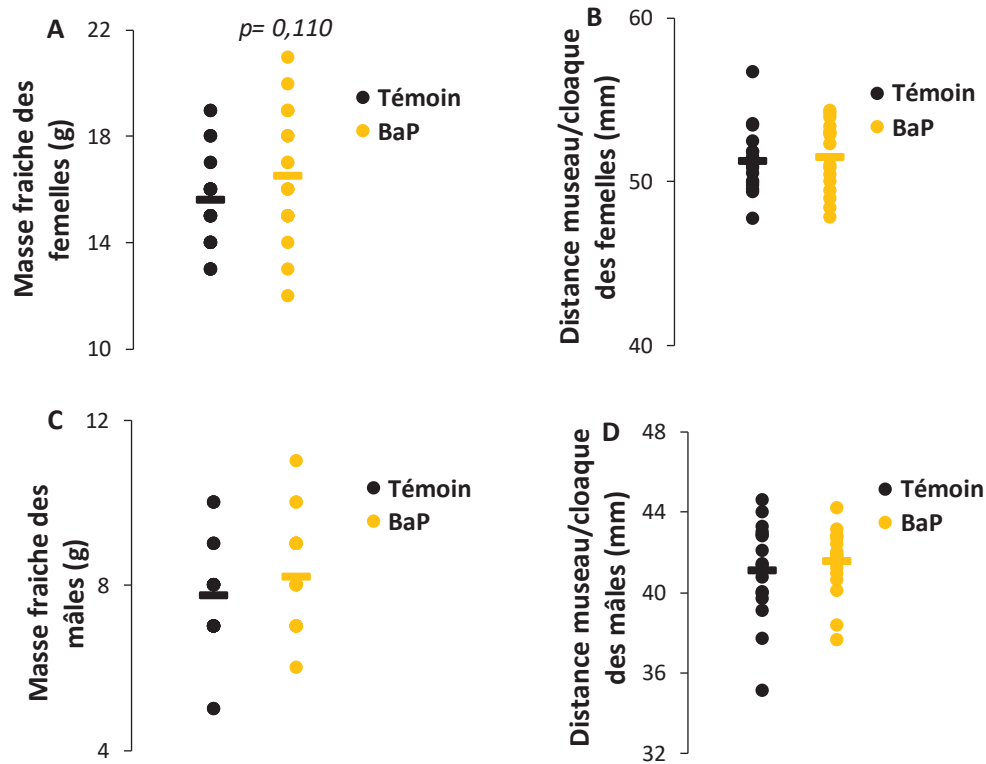
Exposition	<i>n</i>	<i>n</i> mâle	<i>n</i> femelle	Sexe-ratio	<i>p</i> -valeur
Témoin	181	94	87	1,08	
BaP	80	36	44	0,82	0,2168

**Tableau 4.1 : Sexe-ratio des populations F2 issues de l'exposition des grands-parents F0 au benzo[a]pyrène.** Le terme *n* correspond au nombre total d'individus au sein de chaque population.

#### 2.2.1.4 Croissance au stade adulte

Aucune différence significative n'est constatée en ce qui concerne la masse des femelles et des mâles. Les femelles *F2.BaP* adultes pèsent 16,5 g contre 15,5 g pour les *F2.Témoin* (Figure 4.28A). Les mâles *F2.Témoin* et *F2.BaP* pèsent en moyenne 8 g (Figure 4.28B).

La taille des femelles et des mâles *F2.BaP* adultes ne semble pas impactée par l'exposition de leurs grands-parents au benzo[a]pyrène. En moyenne, les femelles *F2.Témoin* et *F2.BaP* mesurent 52 mm et les mâles 42 mm (Figure 4.28B-D).

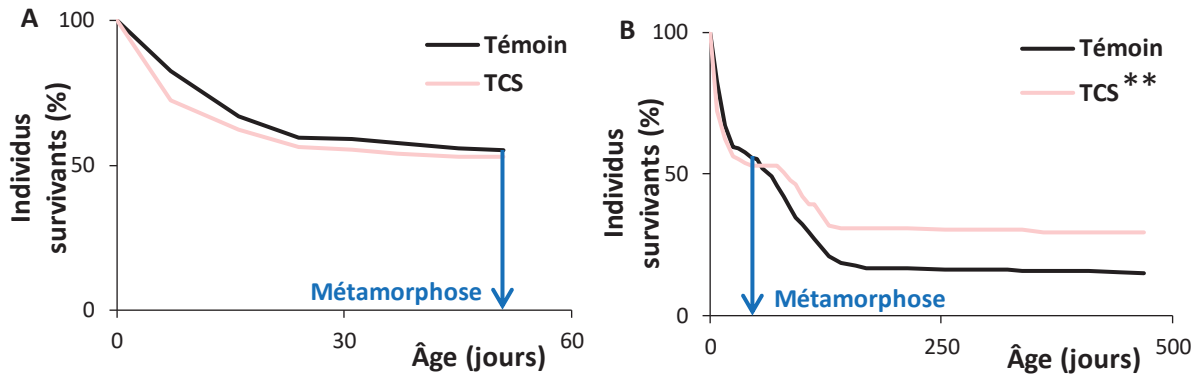


**Figure 4.28 : Croissance des femelles et des mâles *F2.Témoin* et *F2.BaP* au stade adulte. (A)** Masse fraîche des femelles ( $n_{\text{Femelle Témoin}} = 35$ ,  $n_{\text{Femelle BaP}} = 22$ ). (B) Taille des femelles ( $n_{\text{Femelle Témoin}} = 16$ ,  $n_{\text{Femelle BaP}} = 16$ ). (C) Masse fraîche des mâles ( $n_{\text{Mâle Témoin}} = 28$ ,  $n_{\text{Mâle BaP}} = 25$ ). (D) Taille des mâles ( $n_{\text{Mâle Témoin}} = 16$ ,  $n_{\text{Mâle BaP}} = 16$ ). Le trait horizontal correspond à la moyenne de chaque population et les points désignent les individus.

## 2.2.2 Effets sur les individus F2 issus de grands-parents F0 exposés au triclosan

### 2.2.2.1 Survie

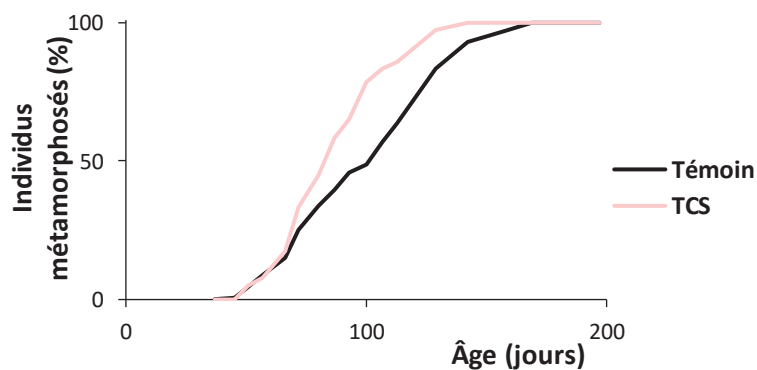
Aucune différence de mortalité jusqu'au stade métamorphique n'est constatée entre les groupes *F2.Témoin* et *F2.TCS* (Figure 4.29A). En revanche, une meilleure survie des descendants *F2.TCS* est constatée à partir du 60<sup>ième</sup> jour de vie par rapport aux individus *F2.Témoin*. En effet, le pourcentage d'individus vivants stagne à 15% pour les individus *F2.Témoin* contre 30% pour les individus *F2.TCS* (Figure 4.29B).



**Figure 4.29 : Survie des individus *F2.Témoin* et *F2.TCS*.** (A) Survie des xénopes jusqu'à la métamorphose. (B) Survie des xénopes au cours de la totalité du développement. Les astérisques indiquent une différence significative par rapport à la population *F2.Témoin* : \*\*  $p < 0,01$  ( $n_{\text{Témoin}} = 1204$ ,  $n_{\text{TCS}} = 119$ ).

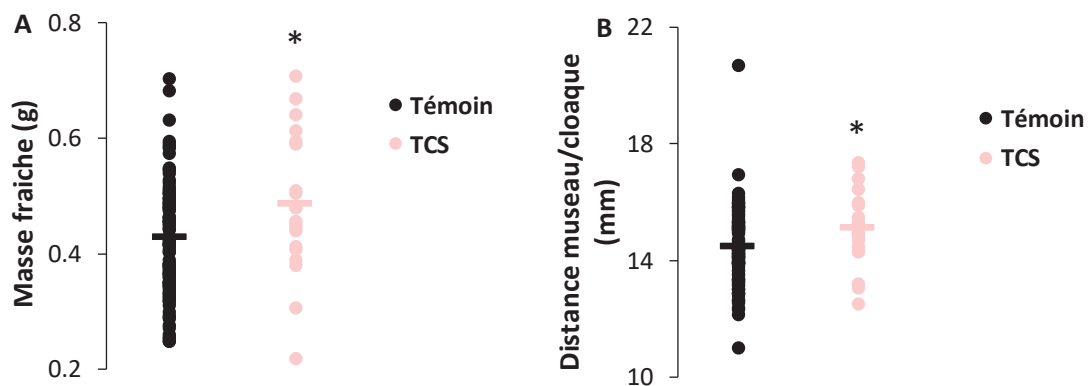
### 2.2.2.2 Métamorphose

Malgré un âge à la métamorphose qui semble plus précoce pour les individus *F2.TCS*, la différence n'apparaît pas significative. Par exemple, à 100 jours, 50% des individus *F2.Témoin* sont métamorphosés contre 80% des individus *F2.TCS*. La différence non significative entre les deux courbes peut s'expliquer par un faible nombre d'individus *F2.TCS* par rapport au nombre d'individus de la population *F2.Témoin* (Figure 4.30).



**Figure 4.30 : Âge à la métamorphose des individus *F2.Témoin* et *F2.TCS*.** ( $n_{\text{Témoin}} = 216$ ,  $n_{\text{TCS}} = 42$ ).

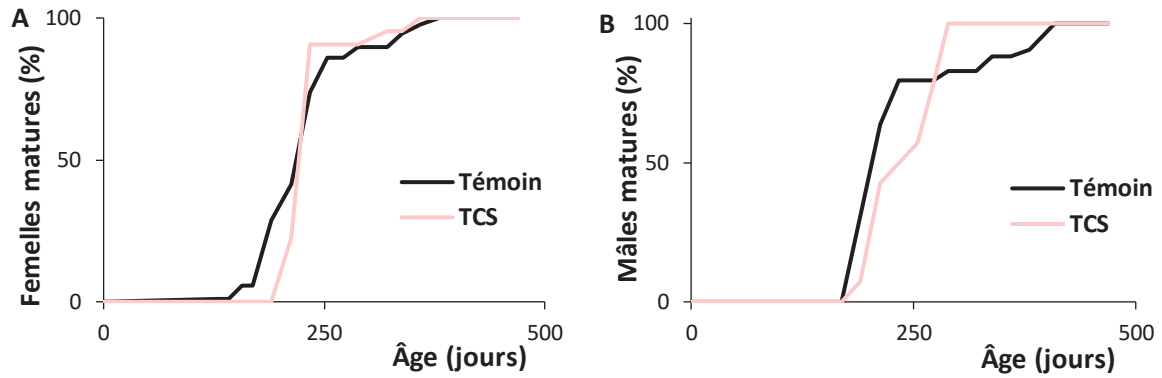
Au stade métamorphique, les individus *F2.TCS* montrent une augmentation significative de leur masse (Figure 4.31A) et de leur taille (Figure 4.31B) par rapport aux individus *F2.Témoin*. Les individus *F2.Témoin* pèsent 0,43 g et mesurent 14,5 mm alors que les individus *F2.TCS* pèsent 0,48 g et font 15,1 mm.



**Figure 4.31 : Croissance des individus *F2.Témoin* et *F2.TCS* à la métamorphose.** (A) Masse fraîche des xénopes. (B) Taille des xénopes. L'astérisque indique une différence significative par rapport à la population *F2.Témoin* : \*  $p < 0,05$  ( $n_{\text{Témoin}} = 76$ ,  $n_{\text{TCS}} = 19$ ).

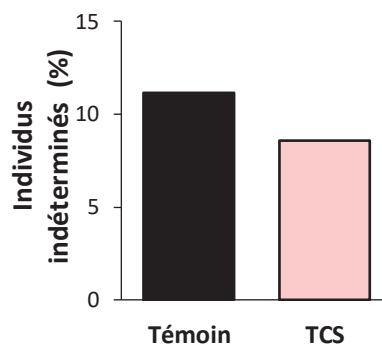
### 2.2.2.3 Maturité sexuelle et sexe-ratio

Avant le 200<sup>ième</sup> jour, les femelles *F2.TCS* semblent présenter un retard de l'âge à la maturité sexuelle. Par exemple, à 200 jours, 40% des femelles *F2.Témoin* sont matures contre seulement 22% des femelles *F2.TCS*. Lorsqu'un certain nombre de femelles de la population *F2.TCS* deviennent matures, les deux courbes se croisent et le pourcentage de maturité des femelles *F2.TCS* passe de 22% à plus de 90% en seulement un mois (40% à 75% pour la population *F2.Témoin*). Cette augmentation rapide du pourcentage de maturité peut s'expliquer par un très faible nombre d'individus au sein de la population *F2.TCS* (Figure 4.32A). L'allure de la courbe qui indique le pourcentage de femelles matures est similaire à celle des mâles avec un léger décalage dans le temps qui s'explique également par un faible nombre de mâles au sein de la population *F2.TCS*. Avant le 230<sup>ième</sup> jour, 80% des mâles *F2.Témoin* sont à maturité sexuelle contre seulement 50% des mâles *F2.TCS*. En deux mois, le pourcentage de maturité sexuelle des mâles *F2.TCS* passe de 50% à 100% tandis que celui des mâles *F2.Témoin* passe simplement de 80% à 83% (Figure 4.32B).



**Figure 4.32 : Maturité sexuelle des individus *F2.Témoin* et *F2.TCS*.** (A) Maturité des femelles ( $n_{\text{Témoin}} = 87$ ,  $n_{\text{TCS}} = 22$ ). (B) Maturité des mâles ( $n_{\text{Témoin}} = 94$ ,  $n_{\text{TCS}} = 14$ ).

Le pourcentage d'individus de sexe indéterminé est de 11% pour le groupe *F2.Témoin* et de 9% pour le groupe *F2.TCS* (Figure 4.33).



**Figure 4.33 : Pourcentage des individus *F2.Témoin* et *F2.TCS* dont le sexe est indéterminé au stade adulte.**

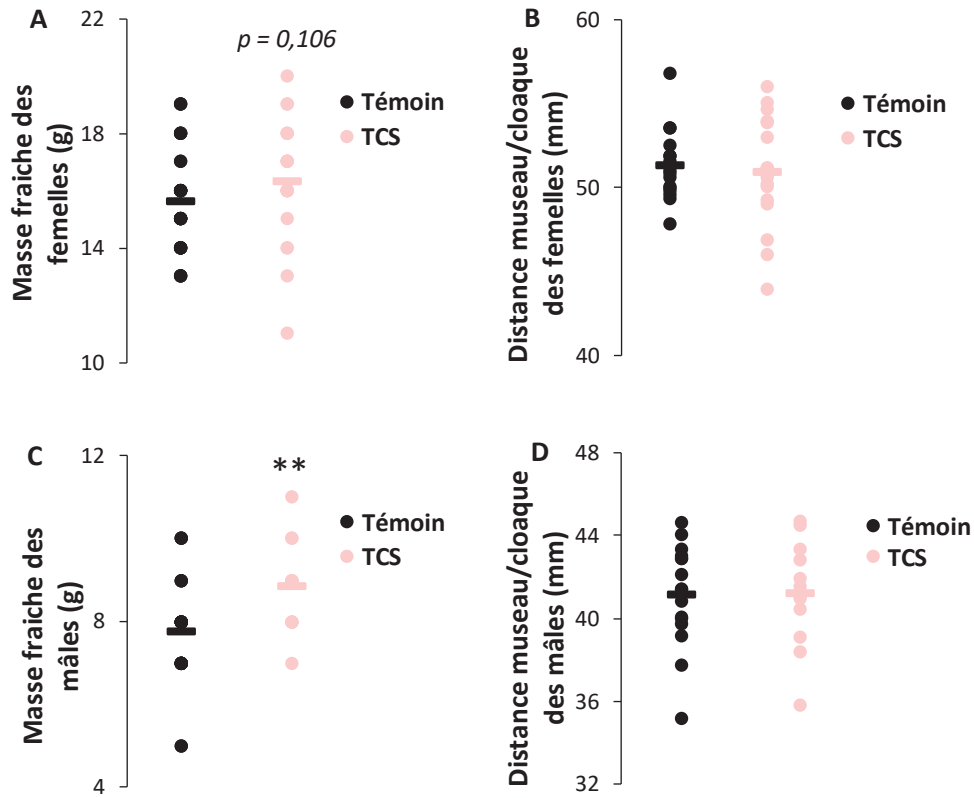
Une féminisation non significative de la population *F2.TCS* est observée par rapport à la population *F2.Témoin*. Le sexe-ratio de la population *F2.Témoin* est de 1,08 et celui de la population *F2.TCS* est de 0,64 (Tableau 4.2).

<b>Exposition</b>	<b><i>n</i></b>	<b><i>n</i> mâle</b>	<b><i>n</i> femelle</b>	<b>Sexe-ratio</b>	<b><i>p</i>-valeur</b>
<b>Témoin</b>	181	94	87	1,08	
<b>TCS</b>	36	14	22	0,64	0,1182

**Tableau 4.2 : Sexe-ratio des populations F2 issues de l'exposition des grands-parents au triclosan.** Le terme *n* correspond au nombre d'individus total au sein de chaque population.

#### 2.2.2.4 Croissance au stade adulte

Au stade adulte, aucune différence de masse n'est constatée pour les femelles (16,3 g pour les femelles *F2.TCS* et 15,6 g pour le groupe *F2.Témoin*) (*Figure 4.34A*) tandis que les mâles *F2.TCS* montrent une masse corporelle plus élevée que les mâles *F2.Témoin* (8,8 g et 7,8 g, respectivement) (*Figure 4.34C*). Indépendamment du sexe, aucune différence de la taille n'est constatée entre les individus *F2.Témoin* et *F2.TCS*. En moyenne, les femelles *F2.Témoin* et *F2.TCS* mesurent 51 mm (*Figure 4.34B*) et les mâles 41 mm (*Figure 4.34D*).

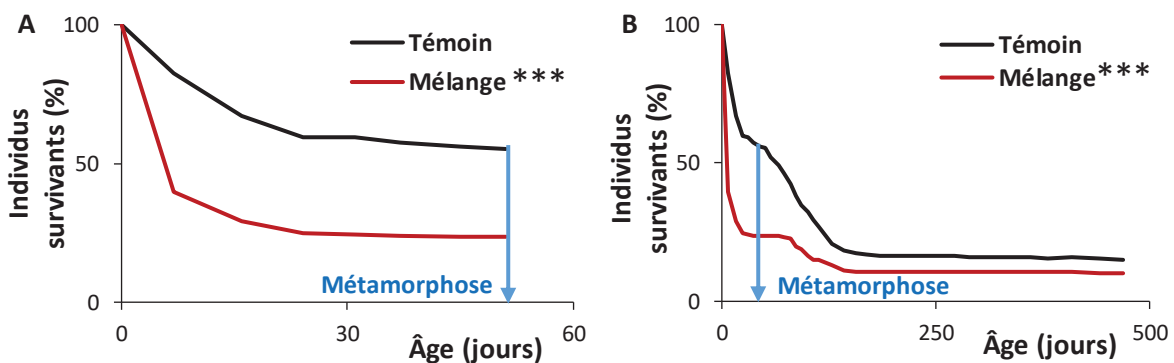


**Figure 4.34 : Croissance des individus *F2.Témoin* et *F2.TCS* au stade adulte.** (A) Masse fraîche des femelles ( $n_{\text{Femelle Témoin}} = 35$ ,  $n_{\text{Femelle TCS}} = 21$ ). (B) Taille des femelles ( $n_{\text{Femelle Témoin}} = 16$ ,  $n_{\text{Femelle TCS}} = 18$ ). (C) Masse fraîche des mâles ( $n_{\text{Mâle Témoin}} = 28$ ,  $n_{\text{Mâle TCS}} = 13$ ). (D) Taille des mâles ( $n_{\text{Mâle Témoin}} = 16$ ,  $n_{\text{Mâle TCS}} = 12$ ). Le trait horizontal correspond à la moyenne de chaque population et les points désignent les individus. Les astérisques indiquent une différence significative par rapport à la population *F2.Témoin* : \*\*  $p < 0,01$ .

## 2.2.3 Effets sur les individus F2 issus de grands-parents exposés au mélange benzo[a]pyrène/triclosan

### 2.2.3.1 Survie

Une mortalité significative du groupe *F2.Mix* est constatée par rapport au groupe *F2.Témoin* et semble plus prononcée dans les premiers stades de développement mais reste significative tout au long de la vie des xénopes F2. À 50 jours, 55% des individus *F2.Témoin* sont en vie contre seulement 25% des individus *F2.Mix*. À partir du 150<sup>ième</sup> jour, le pourcentage de survie des individus *F2.Témoin* et *F2.Mix* stagne à 19% et 11%, respectivement (Figure 4.35).

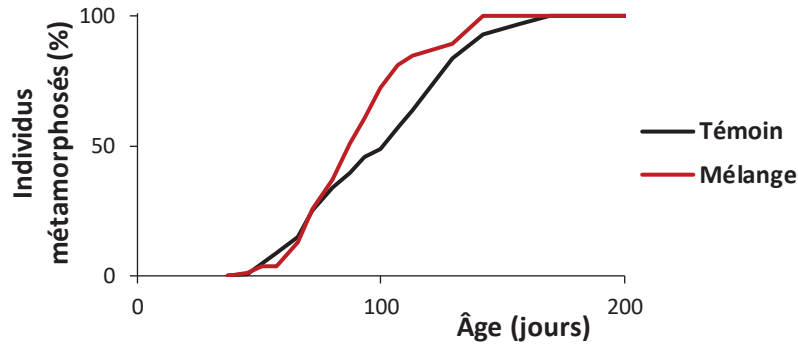


**Figure 4.35 : Survie des individus *F2.Témoin* et *F2.Mix*.** (A) Survie des xénopes jusqu'à la métamorphose. (B) Survie des xénopes au cours de leur développement. Les astérisques indiquent une différence significative par rapport à la population *F2.Témoin* : \*\*\*  $p < 0,001$  ( $n_{\text{Témoin}} = 1204$ ,  $n_{\text{Mélange}} = 335$ ).

### 2.2.3.2 Métamorphose

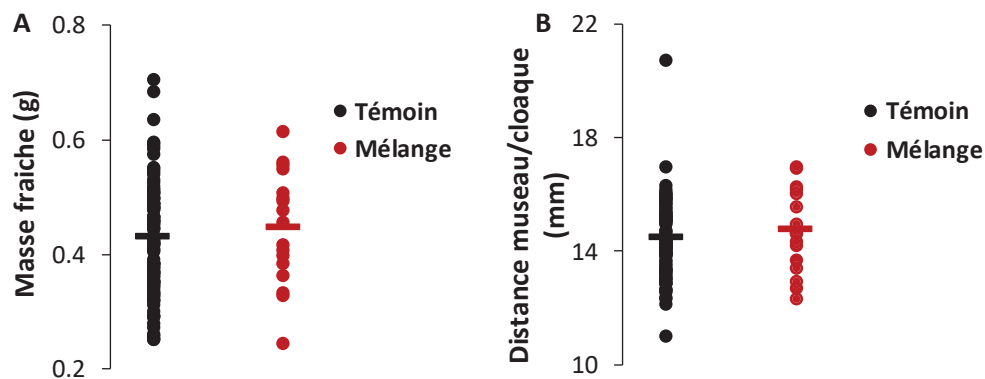
L'âge à la métamorphose des individus *F2.Mix* n'est pas impacté significativement par l'exposition des individus F0 malgré l'apparition d'un âge à la métamorphose plus précoce. Cette différence non significative peut également s'expliquer par un nombre d'individus de la population *F2.Mix* plus faible. À 85 jours, 50% des individus *F2.Mix* sont métamorphosés tandis qu'il faut attendre 15 jours de plus pour la population *F2.Témoin* (Figure 4.36).





**Figure 4.36 :** Âge à la métamorphose des individus *F2.Témoin* et *F2.Mix*. ( $n_{\text{Témoin}} = 216$ ,  $n_{\text{Mélange}} = 45$ ).

Les xénopes métamorphiques F2 pèsent 0,43 g et mesurent 14,5 mm en moyenne quelle que soit la population considérée (Figure 4.37).

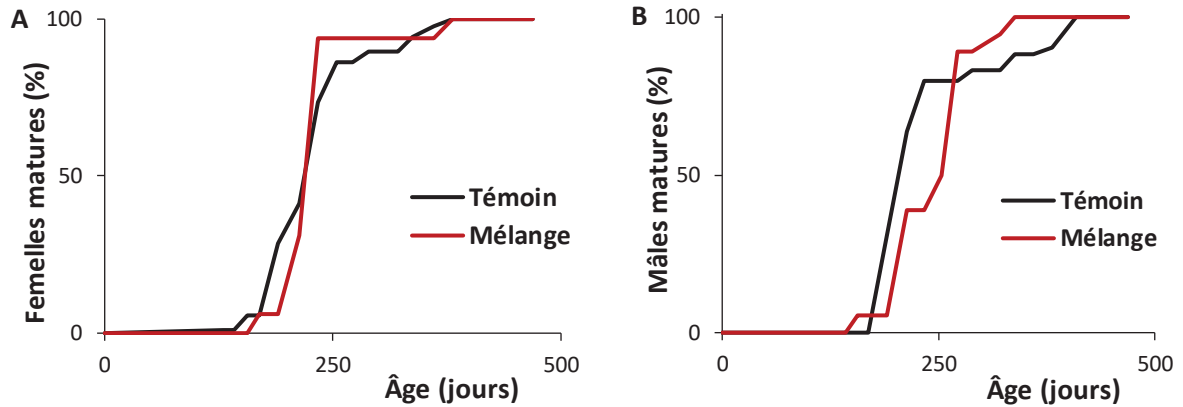


**Figure 4.37 :** Croissance des individus *F2.Témoin* et *F2.Mix* à la métamorphose. (A) Masse fraîche des xénopes. (B) Taille des xénopes. ( $n_{\text{Témoin}} = 76$ ,  $n_{\text{Mélange}} = 17$ ).

### 2.2.3.3 Maturité sexuelle et sexe-ratio

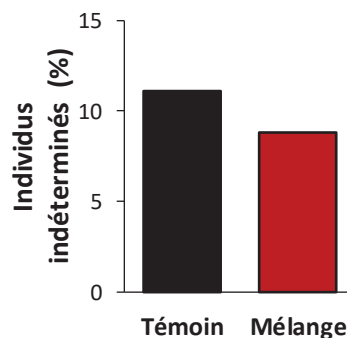
Indépendamment du sexe et au cours des premiers jours, les individus *F2.Mix* montrent un retard de l'âge à la maturité sexuelle. À 200 jours, 40% des femelles *F2.Témoin* sont matures pour 30% des femelles *F2.Mix*. Ensuite, les courbes se croisent et le pourcentage de femelles matures à 230 jours passe de 40% à 75% et de 30% à plus de 94% pour les populations *F2.Témoin* et *F2.Mix*, respectivement (Figure 4.38A). À 250 jours de vie, 80% des mâles

*F2.Témoin* sont à maturité sexuelle contre seulement 50% de la population *F2.Mix*. À 270 jours, les courbes s'inversent et le pourcentage de maturité des mâles *F2.Témoin* stagne à 80% tandis que celui des mâles *F2.Mix* passe de 50% à 90% (Figure 4.38B).



**Figure 4.38 : Âge à la maturité sexuelle des individus *F2.Témoin* et *F2.Mix*.** (A) Maturité des femelles (n *Témoin* = 87, n *Mélange* = 16). (B) Maturité des mâles (n *Témoin* = 94, n *Mélange* = 18).

Le pourcentage d'individus pour lesquels les caractères sexuels secondaires ne sont pas apparus est de 11% et 9% pour les populations *F2.Témoin* et *F2.Mix*, respectivement (Figure 4.39).



**Figure 4.39 : Pourcentage des individus *F2.Témoin* et *F2.Mix* de sexe indéterminé au stade adulte.**

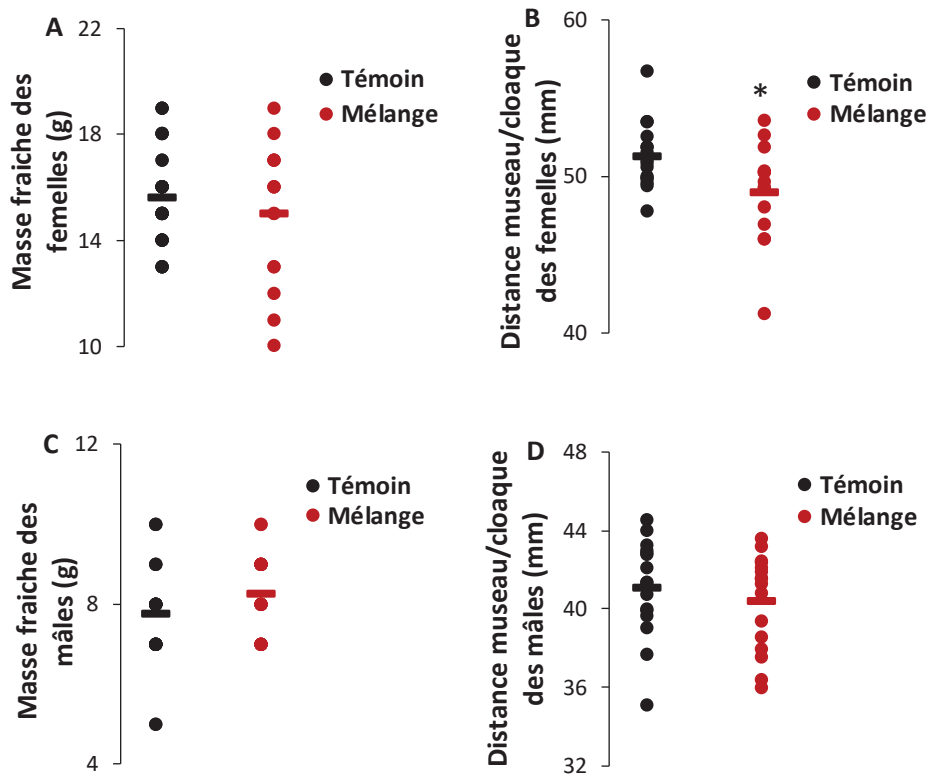
Aucun déséquilibre du sexe-ratio n'est observé chez la population *F2.Mix* par rapport à la population *F2.Témoin* (Tableau 4.3).

Exposition	<i>n</i>	<i>n</i> mâle	<i>n</i> femelle	Sexe-ratio	<i>p</i> -valeur
Témoin	181	94	87	1,08	
Mélange	34	18	16	1,13	0,9033

**Tableau 4.3 : Sexe-ratio des populations F2 issues de l'exposition des grands-parents au mélange benzo[a]pyrène/triclosan.** Le terme *n* correspond au nombre d'individus total au sein de chaque population.

#### 2.2.3.4 Croissance au stade adulte

Les femelles adultes *F2.Témoin* et *F2.Mix* pèsent environ 15,3 g tandis que les mâles pèsent environ 8 g (Figure 4.40A-C). Contrairement au stade métamorphique, une diminution significative de la taille des femelles *F2.Mix* (49 mm) est constatée par rapport aux femelles *F2.Témoin* (51 mm) (Figure 4.40B). Les mâles *F2.Témoin* et *F2.Mix* mesurent en moyenne 41 mm (Figure 4.40D).



**Figure 4.40 : Croissance des femelles et mâles *F2.Témoin* et *F2.Mélange* au stade adulte.**

(A) Masse fraîche des femelles ( $n_{\text{Femelle Témoin}} = 35$ ,  $n_{\text{Femelle Mélange}} = 15$ ). (B) Taille des femelles ( $n_{\text{Femelle Témoin}} = 16$ ,  $n_{\text{Femelle Mélange}} = 14$ ). (C) Masse fraîche des mâles ( $n_{\text{Mâle Témoin}} = 28$ ,  $n_{\text{Mâle Mélange}} = 20$ ). (D) Taille des mâles ( $n_{\text{Mâle Témoin}} = 16$ ,  $n_{\text{Mâle Mélange}} = 16$ ). Le trait horizontal correspond à la moyenne de chaque population et les points désignent les individus. L'astérisque indique une différence significative par rapport à la population *F2.Témoin* : \*  $p < 0,05$ .

### 3. Discussion

#### 3.1 Développement d'un syndrome métabolique chez les femelles F1

L'exposition parentale au benzo[a]pyrène induit le développement d'une stéatose hépatique chez la génération F1 corroboré par l'augmentation de la transcription du gène *slc27a6* impliqué dans la translocation d'acides gras à longue chaîne à travers la membrane plasmique (Figure 4.41). Une dérégulation de l'assimilation des acides gras serait impliquée

dans la détérioration hépatique et le développement du diabète de type 2 (Stahl, 2004). La présence en grande quantité de triglycérides au niveau hépatique est associée à une sous-transcription du gène *lipe* impliqué dans leur hydrolyse en acides gras libres. En parallèle, un ensemble de gènes hépatiques impliqués dans la synthèse du cholestérol apparaît sous-transcrit chez les femelles *F1.BaP* (*msmo1*, *cyp51a1*, *hmgcs1*, *lss*, *dhcr24*, *mvd*, *dhcr7*, *idi1*, *nsdhl*, *fdps*) (Zerenturk et al., 2013; Prabhu et al., 2016; Simigdala et al., 2016; Quintana et al., 2017). Les effets du benzo[a]pyrène sur l'accumulation de lipides hépatiques ont été démontrés dans plusieurs études et semblent liés à sa capacité de liaison au récepteur AhR (Neuschäfer-Rube et al., 2015; Regnault et al., 2016, 2018; Usal et al., 2019). Les femelles *F1.Mix* ne montrent pas d'accumulation de lipides hépatiques, ce résultat pouvant s'expliquer par la sous-transcription d'un certain nombre de gènes impliqués dans la synthèse du cholestérol (*apoa5*, *msmo1*, *hmgcs1*, *apoa1* et *acaa2*) (Figure 4.41).

L'accumulation de lipides hépatiques est très souvent associée au stress oxydant et à une hépatotoxicité (Feldstein et al., 2004; Yamaguchi et al., 2007). La sur-transcription des gènes *txndc17* (*F1.Mix*) -permettant l'élimination des espèces réactives de l'oxygène telles que les molécules de peroxyde d'hydrogène cellulaire (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) (Alkatib et al., 2019)- et *msra* (*F1.Mix*) -régulateur des défenses anti-oxydantes (Moskovitz et al., 2001)- pourrait indiquer la présence de stress oxydant hépatique. L'exposition parentale au benzo[a]pyrène et au mélange provoque une désorganisation du tissu hépatique (Parties 2.1.1.3.1 et 2.1.2.3.1 et Figure 4.41) corroborée par la sous-transcription du gène *cldn15.1*, constituant majeur des jonctions serrées (Colegio et al., 2002; Van Itallie et al., 2003), chez les femelles *F1.BaP*. La sous-transcription de gènes anti-prolifération comme *s1pr3*, *sfrp2*, *tppp3* ou *plxnb1* chez les femelles *F1.BaP* pourrait témoigner d'un phénomène pro-prolifératif au sein du tissu hépatique (An et al., 2000; Roth et al., 2000; Giordano et al., 2002; Vincze et al., 2006; Tong et al., 2009; Zhou et al., 2010). Cependant, la sous-transcription des gènes *s1pr3* et *dhcr24*, associés à la voie de suppression de l'apoptose, indique un phénomène pro-apoptotique chez les femelles *F1.BaP* (An et al., 2000; Lu et al., 2014). Le déséquilibre entre les voies de l'apoptose et celles associées à la prolifération cellulaire pourrait avoir un impact sur la régulation des voies associées à la cancérogenèse, mais aucun carcinome hépatique n'a cependant été observé chez les femelles *F1.BaP*. Ces résultats sont corroborés par les différences de transcription des gènes *s1pr3*, *hspa1l*, *hmgcs1*, *sfrp2*, *c14orf1*, *mamdc2*, *rab30* et *emilin1* (Veitia et al., 1999; An et al., 2000; Devaney et al., 2013; Xiao et al., 2014; Darda et

al., 2015; Liu et al., 2016; Meng et al., 2016; Rabajdova et al., 2016; Ashida et al., 2017; Lee et al., 2017; Zhao et al., 2017; Fan et al., 2018). Les réponses transcriptomiques liées à la voie de l'apoptose sont plus contradictoires pour les femelles *F1.Mix* malgré un ensemble de gènes différentiellement transcrits impliqués dans cette voie tels que les gènes *s1pr3*, *grina*, *tp53* ou *flcn* (An et al., 2000; Lim et al., 2012; Stanelle et al., 2005; Xu et al., 2018). Chez ces femelles *F1.Mix*, la voie de la prolifération cellulaire semble fortement activée par une sur-transcription de gènes pro-prolifération (*prcp* ou *ptp4a3*) et la sous-transcription de gènes anti-prolifération comme les gènes *btg2* ou *gpnmb* (Weterman et al., 1995; Choi and Donehower, 1999; Zeng et al., 2003; Doidge et al., 2012; Duan et al., 2014). Aucun carcinome n'a été observé chez les femelles *F1.Mix* mais des gènes associés à la régulation de la voie de cancérogenèse tels que les gènes *tnip2*, *nenf*, *parp9*, *prcp* ou *clu* apparaissent différentiellement transcrits (Ghosh et al., 2004; Trougakos and Gonos, 2006; Duan et al., 2014; Stefanska et al., 2014; Zhou et al., 2016; Tang et al., 2018). En revanche, l'étude transcriptomique ne permet pas de conclure quant à l'évolution du tissu en carcinome hépatique. Les réponses contradictoires observées pour les voies de l'apoptose et de prolifération cellulaire pourraient s'expliquer par l'hétérogénéité du tissu hépatique avec des zones où on peut trouver de la mort cellulaire et des zones où les infiltrats de cellules immunitaires pourraient être associés à des phénomènes prolifératifs.

En résumé, l'exposition parentale au benzo[a]pyrène entraîne un impact métabolique qui se traduit par l'apparition d'une stéatose hépatique accompagnée d'une hépatotoxicité. Ces effets s'apparentent à la pathologie NAFLD (Naik et al., 2013; Bedossa, 2016) (*Figure 1.18*). Chez les femelles *F1.BaP*, la présence d'infiltrats inflammatoires (*Partie 2.1.1.3.1*) et de gènes impliqués dans la régulation des réponses inflammatoires (*stat4*, *ddx58*) (Cunnion et al., 2017; Shi et al., 2017) pourrait indiquer une progression de la pathologie hépatique NAFLD en pathologie plus avancée, la NASH (*Figures 1.18* et *4.41*). De plus, la sous-transcription du gène *lpgat1* (impliqué dans la synthèse des lipides) observée chez les femelles *F1.BaP* a été définie comme une évolution de la pathologie NASH en fibrose (*Figure 1.18*). Les mêmes symptômes de la pathologie NAFLD sont observés pour l'exposition parentale au mélange benzo[a]pyrène/triclosan (gènes impliqués dans les réponses inflammatoires : *olfm4*, *stat4*, *socs3*, *clu*, *sarm1* et *s1pr3* ; *Infiltrats inflammatoires : partie 2.1.2.3.1*) exceptée la présence de stéatose hépatique (*Figure 4.41*). Cependant, une

réduction significative de l'accumulation des triglycérides hépatiques a été montrée chez des patients possédant une NASH avancée (Caldwell et al., 1999; Nagaya et al., 2008).

D'après Naik et al., 2013, la stéatose hépatique est souvent associée à l'insulino-résistance. En effet, au cours de la pathologie NAFLD, un stress du réticulum endoplasmique caractérisé par l'accumulation de protéines dégradées, déclenche une réponse UPR (*pour Unfolded Protein Response*) qui est l'un des premiers symptômes d'apparition d'une résistance à l'insuline (Pagliassotti et al., 2016). Des gènes codant pour des protéines impliquées dans la réponse UPR apparaissent sous-transcrits tels que *hspa1l* (*F1.BaP* et *F1.Mix*), *hsp70* (*F1.BaP* et *F1.Mix*) ou *hsp90aa1.2* (*F1.BaP*). L'inhibition de la réponse UPR a été associée à des phénomènes de mort cellulaire et pourrait expliquer la transcription différentielle de gènes impliqués dans cette voie décrite plus haut (Bensellam et al., 2016). Chez les femelles *F1.BaP*, le métabolisme glucidique semble fortement impacté et pourrait confirmer le développement d'un phénomène de résistance à l'insuline. Ainsi, la sur-transcription du gène *pck1*, impliqué dans la néoglucogenèse et du gène *igfbp1*, normalement réprimé par l'insuline dans des conditions physiologiques normales, constatée chez les femelles *F1.BaP* confirme ce phénotype (Brismar et al., 1994; Burri et al., 2010; Bechmann et al., 2012) (*Figure 1.17*). Bien que nous n'ayons pas observé d'augmentation de glycogène hépatique chez les femelles *F1.Mix* comparativement aux témoins (*Partie 2.1.2.3.2*), leur transcriptome semble indiquer un stockage du glucose sous forme de glycogène plutôt qu'une synthèse du glucose par la voie de la néoglucogenèse (*Figure 1.17*). En effet, le gène *UDP-glucose pyrophosphorylase 2* (*ugp2*), impliqué dans la synthèse du glycogène, apparaît sur-transcrit tandis qu'une sous-transcription des gènes *g6pc*, *ppargc1a* et *fbp2*, impliqués dans la néoglucogenèse, est observée. De plus, l'exposition parentale au mélange entraîne une sous-transcription des gènes *nr4a1* et *nr4a2*, gènes activateurs clés de la production de glucose hépatique, confirmant l'inhibition de la néoglucogenèse (Pei et al., 2006; Pearen and Muscat, 2010) (*Figure 1.17*). Enfin, le gène *socs3* régulant négativement la signalisation du récepteur à l'insuline apparaît également sur-transcrit chez les femelles *F1.Mix* et pourrait ainsi contribuer à augmenter la résistance à l'insuline (Guo, 2014; Sun et al., 2017).

L'ensemble des résultats décrits plus haut révèle un syndrome métabolique de type diabète quel que soit le perturbateur endocrinien considéré (*Figure 4.41*). Ainsi, le gène *ppargc1a* qui coordonne l'expression de différents gènes impliqués dans le métabolisme du glucose et

dont l'inhibition a été associée au diabète de type 2 apparaît sous-transcrit chez les femelles *F1.Mix* (Gilardi et al., 2019). En parallèle, le gène *hexose-6-phosphate dehydrogenase (h6pd)* dont l'activation a été associée au diabète de type 2 apparaît sur-transcrit chez les femelles *F1.Mix* (Üçkaya et al., 2008). Enfin, la diminution de l'expression du gène *apoa1* chez les femelles *F1.Mix* a également été associée avec le diabète de type 2 (Wu et al., 2017b; Viktorinova et al., 2018). Chez les femelles *F1.BaP* et *F1.Mix*, le gène *msmo1*, impliqué dans la synthèse du cholestérol et limitant l'apparition du diabète apparaît également sous-transcrit (Lu et al., 2008). Pour les femelles *F1.BaP*, la sous-transcription du gène *cyp51a1* inhibant la synthèse de cholestérol a également été associée au diabète de type 2 (Harwood et al., 2005).

Le phénotype d'insulino-résistance et de diabète apparaît également au niveau musculaire (Petersen et al., 2007b) où le gène *RAB4B* activé par l'insuline et jouant un rôle important dans le transport des vésicules contenant les transporteurs du glucose *glut4* à la membrane, apparaît sous-transcrit chez les femelles *F1.Mix* (Mora et al., 1997; Kaddai et al., 2009) (*Partie 2.1.2.4.1* et *Figure 4.41*). Corrélativement, une diminution de la quantité de glycogène musculaire est observée chez les femelles *F1.Mix* (*Partie 2.1.2.4.2* et *Figure 4.41*). Ce phénomène semble moins marqué chez les femelles *F1.BaP* (*Partie 2.1.1.4.2*). Cette diminution des réserves énergétiques est directement liée à la baisse de la concentration en insuline plasmatique à jeun constatée chez les femelles *F1.BaP* et *F1.Mix* (*Parties 2.1.1.1* et *2.1.2.1* et *Figure 4.41*) probablement due à une diminution de sa sécrétion pancréatique (diabète de type 1 ou 2 avancé).



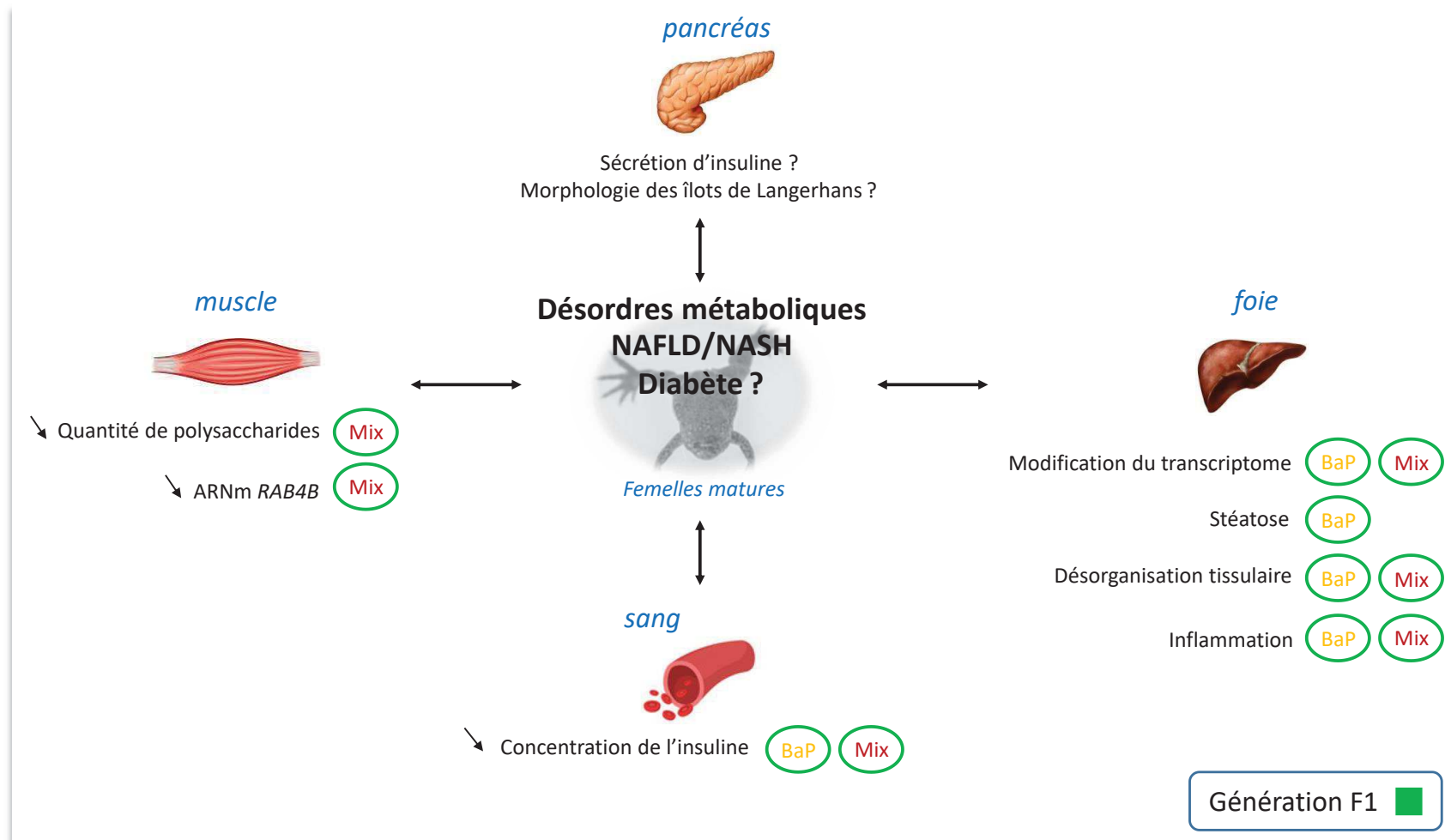


Figure 4.41 : Effets multigénérationnels du benzo[a]pyrène et du mélange benzo[a]pyrène/triclosan sur le métabolisme des femelles matures F1 *X. tropicalis*.

## 3.2 Effets transgénérationnels sur le développement des individus F2

### 3.2.1 Mortalité au cours du développement

Les individus de la génération F2 issus de l'exposition au benzo[a]pyrène montrent une mortalité significative au cours des premiers stades de développement (œufs et têtards) tandis que les individus F2 issus des grands-parents exposés au triclosan ont une meilleure survie dans les derniers stades de développement (métamorphique et adulte) (*Figure 4.42*). En revanche, les individus F2 issus d'exposition au mélange des deux perturbateurs endocriniens présentent une mortalité significative durant toute leur croissance comparés à la population témoin (*Figure 4.42*). Peu d'études se sont intéressées aux effets transgénérationnels d'exposition chronique sur les amphibiens. Concernant d'autres espèces aquatiques comme les poissons, une mortalité significative a également été observée chez des descendants F1 *Danio rerio* issus d'exposition au benzo[a]pyrène ainsi que chez des descendants F2 *Fundulus heteroclitus* issus d'exposition aux PCB (Matta et al., 2001; Corrales et al., 2014a).

### 3.2.2 Métamorphose

Seuls les individus F2 issus de l'exposition au benzo[a]pyrène montrent un retard de l'âge à la métamorphose (*Partie 2.2.1.2* et *Figure 4.42*). Cet effet sur le développement des amphibiens a été montré en exposition directe au benzo[a]pyrène et au triclosan (Sadinski et al., 1995; Marlatt et al., 2013; Regnault, Usal et al., 2018). L'effet transgénérationnel ainsi observé chez les xénopes F2 peut s'expliquer par le statut énergétique perturbé des femelles F0 et F1 qui impacte la qualité des œufs et la croissance de leurs descendants (Brooks et al., 1997). Ainsi, le retard de l'âge à la métamorphose des individus F2 *BaP* peut se justifier par une diminution de l'énergie allouée pour le développement des embryons (sous forme de vitellus) par les femelles F1 (Dawson, 1998). L'impact du triclosan sur le stade métamorphique n'est cependant pas clair et semble varier suivant le modèle biologique et le temps d'exposition. En effet, une étude a attesté qu'après exposition du stade têtard au stade métamorphique et à des concentrations allant de 0,87 à 87 µg/L, la métamorphose

d'individus *Pelophylax nigromaculatus* a été plus précoce (Chen et al., 2018) tandis que Fort et al. (2011) ont démontré que le triclosan n'impactait pas l'âge à la métamorphose d'individus *Xenopus laevis* exposés à des concentrations allant de 0,8 à 50 µg/L durant 32 jours. En ce qui concerne les individus *F2.TCS* et *F2.Mix*, aucun impact sur le déroulement de la métamorphose n'a été observé (*Parties 2.2.2.2* et *2.2.3.2*). Malgré l'absence d'impact significatif sur l'âge à la métamorphose des individus *F2.TCS*, une augmentation de leur taille et de leur masse à ce stade est observée (*Partie 2.2.2.2* et *Figure 4.42*). Dans la littérature, une exposition directe au triclosan a diminué la taille d'individus zebrafish (Stenzel et al., 2019). Ces études sont en contradiction avec les études de Marlatt et al. (2013) et Chen et al. (2018) qui ont montré qu'une exposition directe au triclosan (de 0 à 40 µg/L) n'impacte ni la taille ni la masse des amphibiens. D'autres études ont démontré qu'une exposition au triclosan provoque une augmentation de la taille d'individus *Xenopus laevis* (Fort et al., 2011).

### 3.2.3 Maturité sexuelle

Bien qu'aucun effet transgénérationnel sur la maturité sexuelle des individus *F2* n'ait été montré avec le mélange des deux perturbateurs endocriniens (*Partie 2.2.3.3*), l'exposition de la génération *F0* au benzo[a]pyrène et au triclosan seuls semble impacter le développement des caractères sexuels de la génération *F2* (*Parties 2.2.1.3* et *2.2.2.3* et *Figure 4.42*). Tout d'abord, les femelles et les mâles *F2* issus d'exposition au benzo[a]pyrène ont montré un retard de l'âge à la maturité sexuelle (*Figure 4.42*). Cet effet est associé à une augmentation du nombre d'individus indéterminés chez la population *F2* (*Partie 2.2.1.3* et *Figure 4.42*). Ces désordres pourraient être liés à une perturbation du système reproducteur des descendants issus d'exposition au benzo[a]pyrène. Par exemple, une sous-transcription du gène *dio1*, codant l'hormone thyroïdienne déiodinase qui joue un rôle fondamental dans le développement et le fonctionnement testiculaire (Maran, 2003; Wagner et al., 2008; Flood et al., 2013), pourrait être à l'origine des perturbations (exposition au perchlorate de potassium, *Xenopus tropicalis*, Campbell et al., 2018). Une autre origine potentielle serait le sous-développement des gonades. Par exemple, chez des rats, une exposition parentale au triclosan a provoqué un retard du développement des organes de reproduction des

descendants F1 exposés durant la période néonatale et fœtale, retard dû à l'hypothyroïdisme maternelle (Machado et al., 2019). Concernant le triclosan, un déséquilibre non significatif du sexe-ratio est observé au sein de la population F2.TCS à cause d'un nombre de femelle supérieur au nombre de mâles (*Partie 2.2.2.3* et *Figure 4.42*). Dans la littérature, lors d'expositions directes au triclosan à concentrations environnementales et non environnementales, ce perturbateur endocrinien a entraîné un déséquilibre du sexe-ratio au profit des mâles (Chen et al., 2018; Stenzel et al., 2019). Des effets multi- et transgénérationnels de perturbateurs endocriniens sur le sexe-ratio ont été décrits chez la souris lors d'exposition aux phtalates (Brehm et al., 2018) mais aucune étude ne rapporte de tels effets pour les perturbateurs endocriniens étudiés dans ce travail. Une diminution de la testostérone plasmatique (corrélée négativement avec une exposition à l'atrazine et observée après exposition à l'éthinylestradiol) ou une augmentation de l'œstrogène 17 $\beta$ -œstradiol plasmatique (observée après exposition au tamoxifène) pourraient expliquer cette distorsion du sexe-ratio chez la population F2.TCS (Urbatzka et al., 2007; McDaniel et al., 2008) (*Figure 1.14*).

### 3.2.4 Croissance post-métamorphique

Une corrélation positive existe entre le temps de développement larvaire et la masse à la métamorphose (effet pouvant se prolonger au stade adulte) (Breden and Kelly, 1982; Marlatt et al., 2013). Étonnamment, les individus F2.TCS et F2.Mix qui montrent une légère accélération du temps nécessaire à la métamorphose ne présentent pas de diminution de leur masse ou de leur taille à ce stade comparativement aux individus F2.Témoin (*Parties 2.2.2.2* et *2.2.3.2*); résultat qui perdure au stade adulte (*Parties 2.2.2.4* et *2.2.3.4*). En effet, au stade adulte, les individus F2 mâles issus d'exposition au triclosan montrent une augmentation de leur masse tandis que les individus femelles issus du mélange benzo[a]pyrène/triclosan présentent une augmentation de leur taille (*Figure 4.42*). Aucune étude ne s'est intéressée à l'impact transgénérationnel de polluants sur la croissance des amphibiens à l'âge adulte.

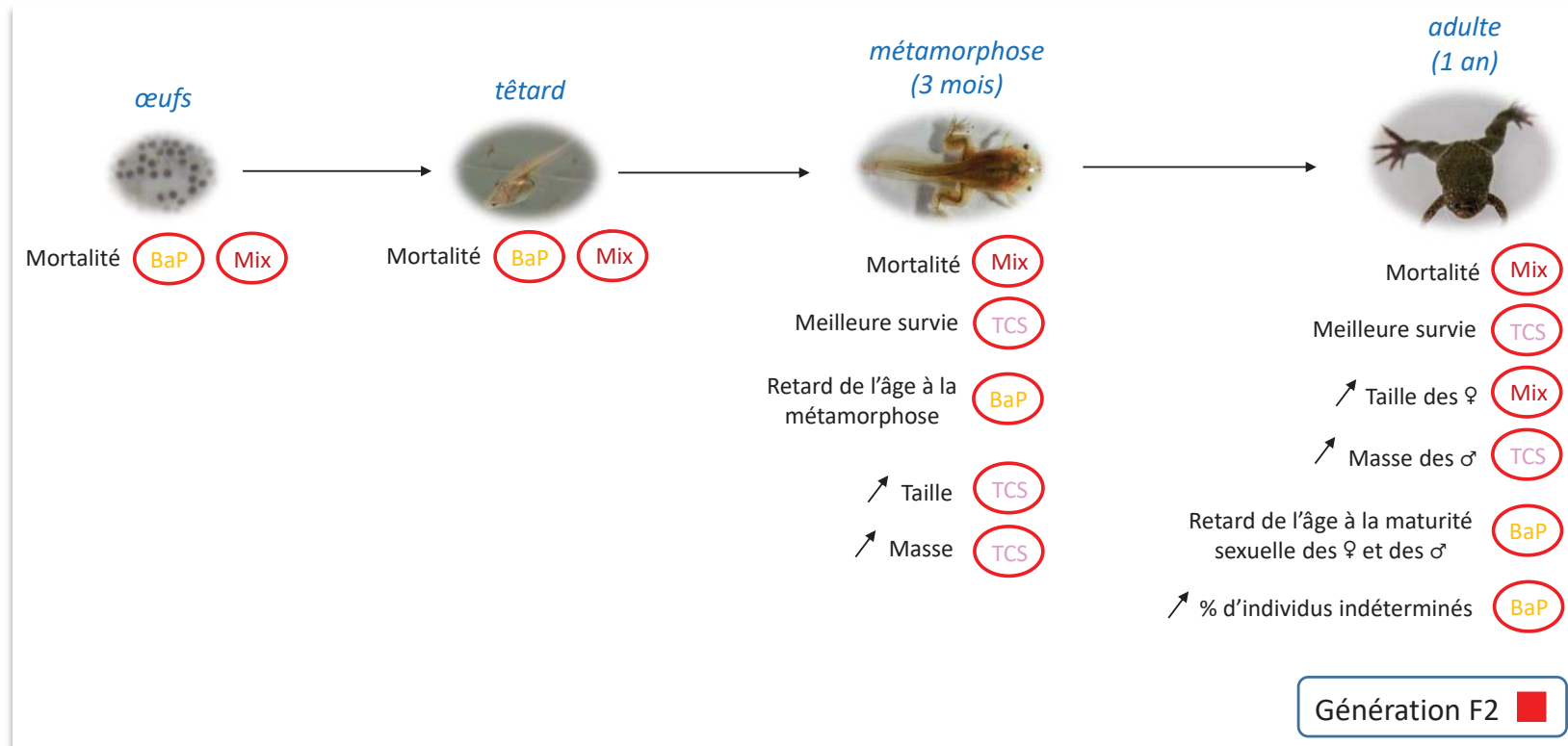


Figure 4.42 : Effets transgénérationnels du benzo[a]pyrène, du triclosan et du mélange benzo[a]pyrène/triclosan sur le développement des individus F2 *X. tropicalis*.

# Chapitre V

---

## Effets transgénérationnels du Benzo[a]pyrène et du Triclosan seuls ou en mélange sur le métabolisme énergétique de *Xenopus tropicalis* et leurs conséquences transgénérationnelles sur la reproduction

<b>1. Introduction .....</b>	<b>245</b>
<b>2. Résultats .....</b>	<b>246</b>
<b>2.1 Effets transgénérationnels sur le métabolisme énergétique des femelles F2 ....</b>	<b>246</b>
<b>2.1.1 Effets du benzo[a]pyrène .....</b>	<b>246</b>
2.1.1.1 <i>Dosages plasmatiques à jeun .....</i>	246
2.1.1.2 <i>Tolérance au glucose .....</i>	247
2.1.1.3 <i>Tolérance à l'insuline .....</i>	248
2.1.1.4 <i>Activation du système de régulation de la glycémie.....</i>	249
2.1.1.5 <i>Traits anatomiques.....</i>	250
2.1.1.6 <i>Métabolisme hépatique .....</i>	251
2.1.1.6.1 <i>Organisation tissulaire .....</i>	251
2.1.1.6.2 <i>Quantification des lipides et du glycogène .....</i>	252
2.1.1.6.3 <i>Analyse transcriptomique .....</i>	253
2.1.1.7 <i>Quantification du glycogène musculaire .....</i>	259
<b>2.1.2 Effets du triclosan .....</b>	<b>259</b>
2.1.2.1 <i>Dosages plasmatiques à jeun .....</i>	259
2.1.2.2 <i>Tolérance au glucose .....</i>	260

2.1.2.3	<i>Traits anatomiques</i>	261
2.1.2.4	<i>Métabolisme hépatique</i>	262
2.1.2.4.1	<i>Organisation tissulaire</i>	262
2.1.2.4.2	<i>Quantification des lipides et du glycogène</i>	263
2.1.2.4.3	<i>Analyse transcriptomique</i>	265
2.1.2.5	<i>Quantification du glycogène musculaire</i>	272
<b>2.1.3</b>	<b>Effets du mélange benzo[a]pyrène/triclosan</b>	<b>272</b>
2.1.3.1	<i>Dosages plasmatiques à jeun</i>	272
2.1.3.2	<i>Tolérance au glucose</i>	273
2.1.3.3	<i>Traits anatomiques</i>	274
2.1.3.4	<i>Métabolisme hépatique</i>	275
2.1.3.4.1	<i>Organisation tissulaire</i>	275
2.1.3.4.2	<i>Quantification des lipides et du glycogène</i>	276
2.1.3.4.3	<i>Analyse transcriptomique</i>	278
2.1.3.5	<i>Quantification du glycogène musculaire</i>	290
<b>2.2</b>	<b>Effets transgénérationnels sur la reproduction des individus F2</b>	<b>290</b>
2.2.1	<b>Effets sur les individus F2 issus de grands-parents F0 exposés au benzo[a]pyrène</b>	<b>290</b>
2.2.2	<b>Effets sur les individus F2 issus de grands-parents F0 exposés au triclosan</b>	<b>293</b>
2.2.3	<b>Effets sur les individus F2 issus de grands-parents F0 exposés au mélange benzo[a]pyrène/triclosan</b>	<b>295</b>
<b>3.</b>	<b>Discussion</b>	<b>297</b>
3.1	<b>Apparition de désordres métaboliques chez les femelles F2</b>	<b>297</b>
3.2	<b>Effets transgénérationnels sur la reproduction des individus F2</b>	<b>303</b>

## 1. Introduction

L'étude transgénérationnelle des effets du benzo[a]pyrène et du triclosan sur le métabolisme énergétique est effectuée sur les femelles de la génération F2 non exposées. Cette étude permet de révéler si les perturbations des voies métaboliques mises en évidence chez les générations précédentes, exposées (F0) et indirectement exposées (F1), sont également observées chez une génération (F2) n'ayant jamais été en contact avec ces perturbateurs endocriniens (Figure 1.21).

Les paramètres étudiés sur le métabolisme des individus F2 sont présentés dans la figure 5.1 tandis que ceux étudiés sur leur reproduction sont résumés dans la figure 5.2.

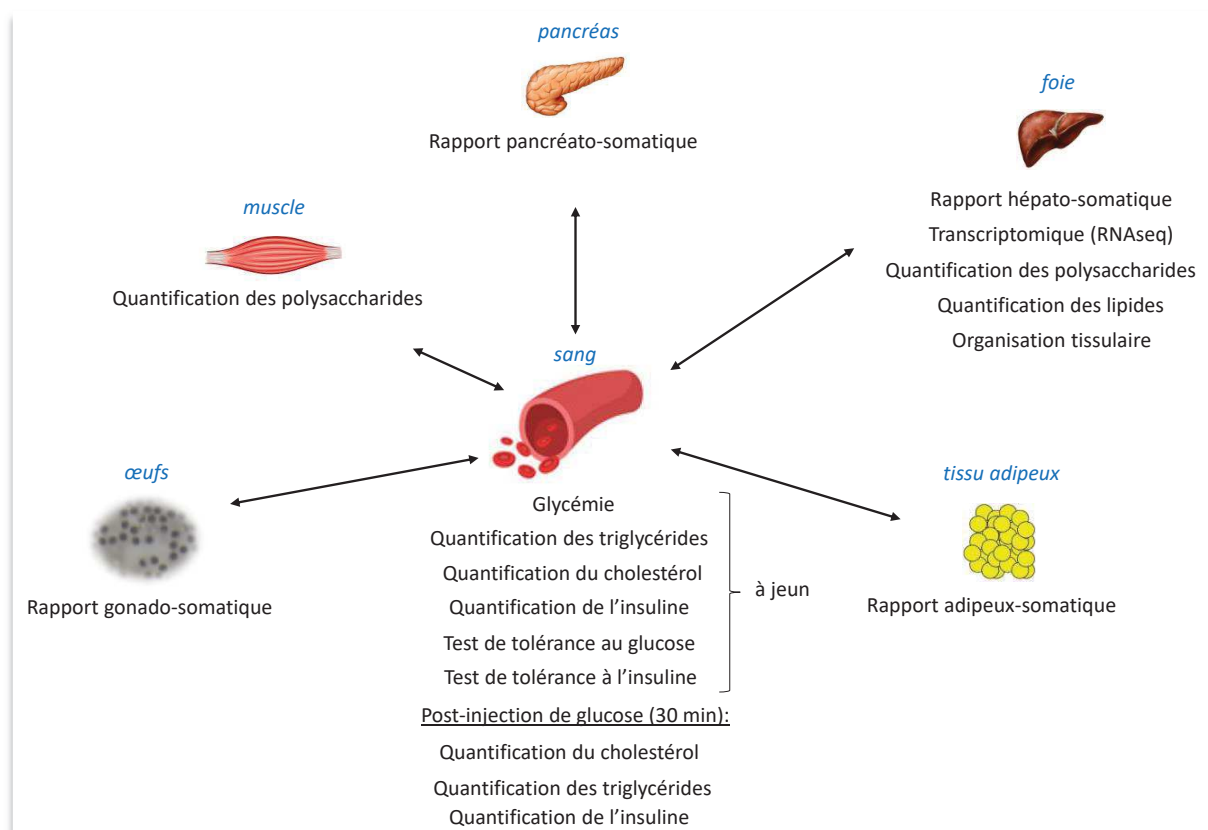


Figure 5.1 : Paramètres étudiés sur le métabolisme des femelles de la génération F2.



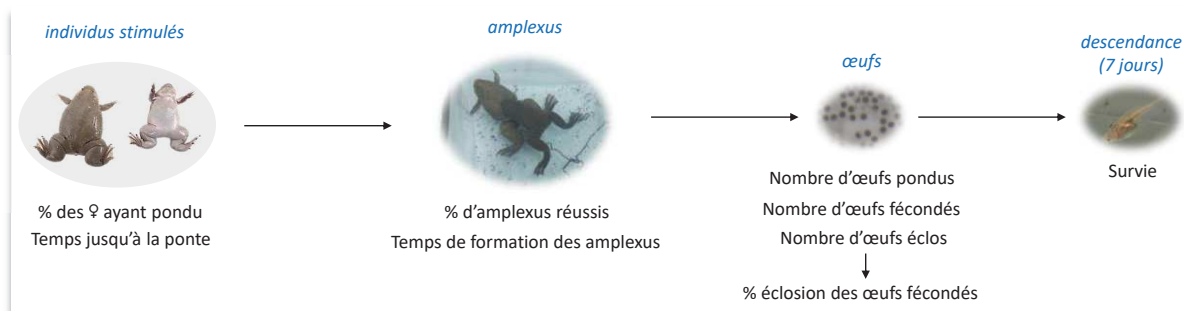


Figure 5.2 : Paramètres étudiés sur la reproduction de la génération F2.

## 2. Résultats

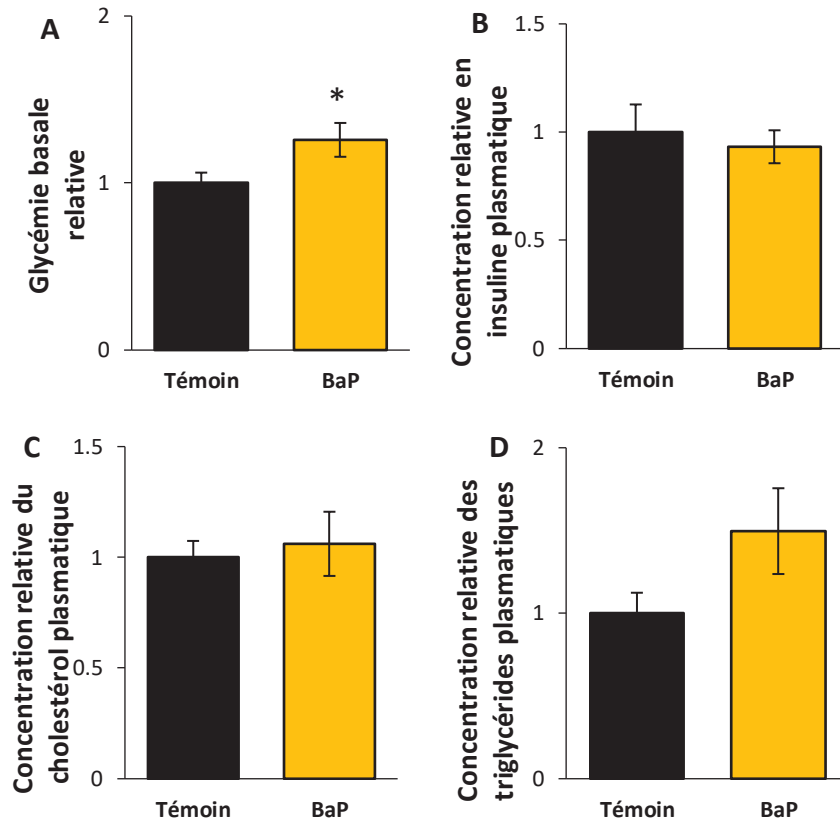
Au cours de ce chapitre, les individus de la génération F2 non exposés et issus de l'exposition des grands-parents (F0) au benzo[a]pyrène, au triclosan et au mélange benzo[a]pyrène/triclosan sont notés *F2.BaP*, *F2.TCS* et *F2.Mix* respectivement, tandis que les individus F2 issus d'individus témoins sont notés *F2.Témoin*.

### 2.1 Effets transgénérationnels sur le métabolisme énergétique des femelles F2

#### 2.1.1 Effets du benzo[a]pyrène

##### 2.1.1.1 Dosages plasmatiques à jeun

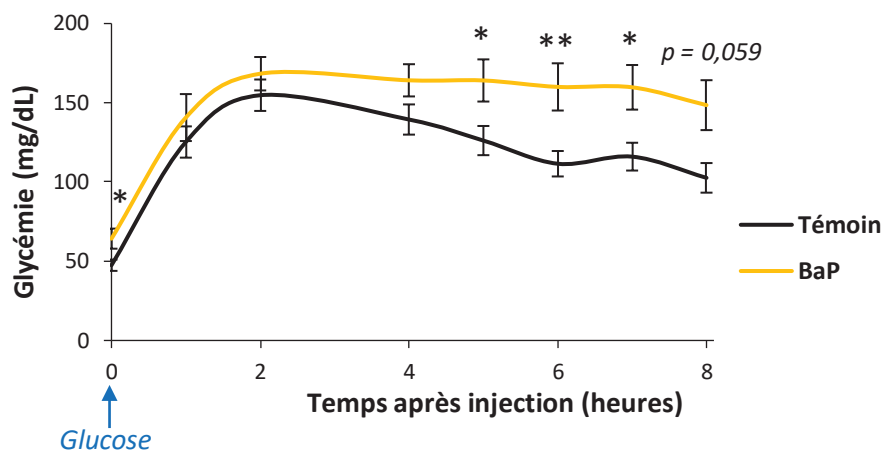
Une augmentation significative de la glycémie basale à jeun est observée chez les femelles *F2.BaP* (1,3 fois) par rapport aux femelles *F2.Témoin* (Figure 5.3A). Cependant, l'exposition des grands-parents (F0) au benzo[a]pyrène n'influence pas la concentration en insuline plasmatique à jeun des femelles F2 (Figure 5.3B). Aucune différence de la concentration en cholestérol plasmatique à jeun n'est observée entre les femelles *F2.Témoin* et *F2.BaP* (Figure 5.3C). Enfin, une augmentation non significative de la concentration en triglycérides plasmatiques à jeun (1,5 fois) est constatée pour les femelles *F2.BaP* (Figure 5.3D).



**Figure 5.3 : Dosages plasmatiques relatifs mesurés à jeun chez les femelles *F2.Témoins* et *F2.BaP*.** (A) Glycémie basale relative ( $n_{\text{Témoins}} = 36$ ,  $n_{\text{BaP}} = 22$ ). Concentrations plasmatiques relatives (B) de l'insuline ( $n_{\text{Témoins/BaP}} = 10$ ), (C) du cholestérol ( $n_{\text{Témoins/BaP}} = 10$ ) et (D) des triglycérides ( $n_{\text{Témoins/BaP}} = 10$ ). L'astérisque indique une différence significative par rapport à la population *F2.Témoins* : \*  $p < 0,05$ .

### 2.1.1.2 Tolérance au glucose

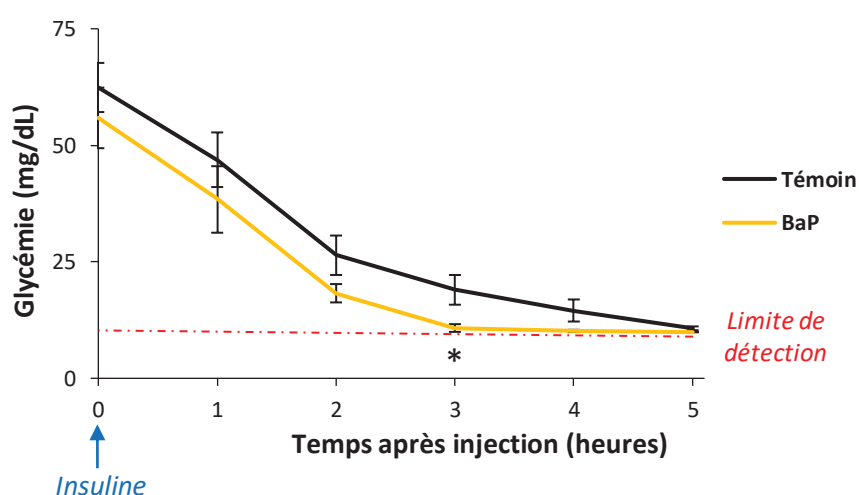
Après injection de glucose, la glycémie maximale atteinte à 2 heures post-injection n'est pas statistiquement différente entre les femelles *F2.Témoins* et *F2.BaP* (155 mg/dL et 168 mg/dL, respectivement). Néanmoins, le retour à une glycémie basale prend plus de temps pour les femelles *F2.BaP* comparativement aux témoins avec des concentrations en glucose significativement plus élevées à 5, 6 et 7h post-injection (*Figure 5.4*).



**Figure 5.4 :** Tolérance au glucose des femelles *F2.Témoin* et *F2.BaP*. Les astérisques indiquent une différence significative par rapport à la population *F2.Témoin* : \*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$  ( $n_{\text{Témoin}} = 21$ ,  $n_{\text{BaP}} = 12$ ).

### 2.1.1.3 Tolérance à l'insuline

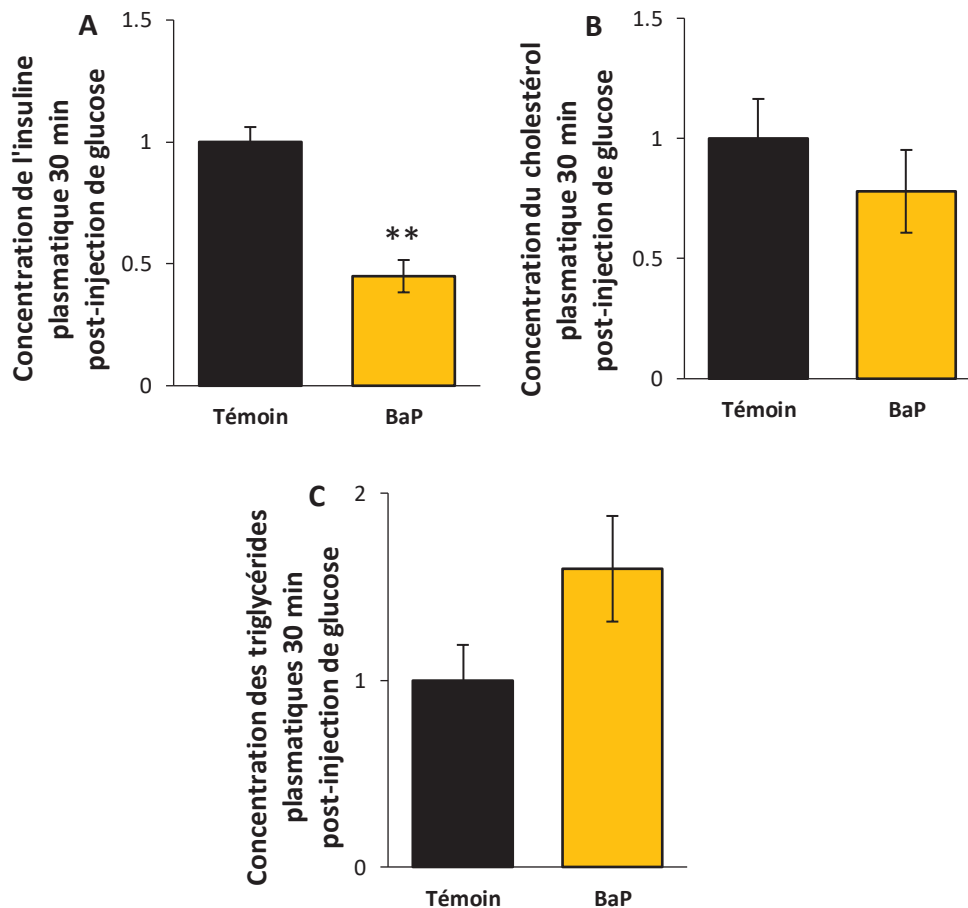
Après injection d'insuline, les femelles *F2.Témoin* et *F2.BaP* voient leur glycémie diminuer au cours du temps témoignant d'une sensibilité à l'insuline. Cette diminution est significativement plus importante après 3h post-injection pour les femelles *F2.BaP* comparativement aux témoins (10,78 mg/dL et 18,98 mg/dL, respectivement) (Figure 5.5).



**Figure 5.5 :** Tolérance à l'insuline des femelles *F2.Témoin* et *F2.BaP*. L'astérisque indique une différence significative par rapport à la population *F2.Témoin* : \*  $p < 0,05$  ( $n_{\text{Témoin}} = 10$ ,  $n_{\text{BaP}} = 8$ ).

### 2.1.1.4 Activation du système de régulation de la glycémie

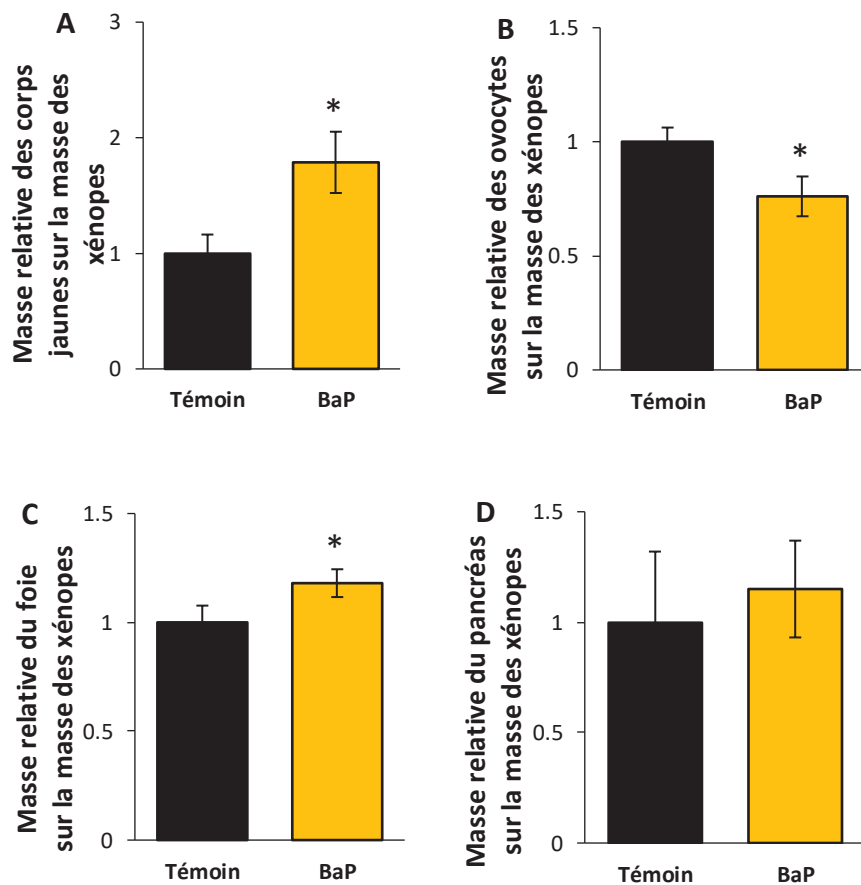
Les individus *F2.BaP* étant intolérants au glucose mais sensibles à l'insuline, nous avons cherché à savoir s'ils présentaient un défaut de sécrétion d'insuline après injection de glucose qui pourrait expliquer ce phénotype. À 30 min post-injection de glucose, contrairement à l'état basal, la concentration en insuline plasmatique des femelles *F2.BaP* est deux fois plus faible que celle des femelles *F2.Témoin* (Figure 5.6A). Parallèlement, aucune différence de la concentration en cholestérol plasmatique n'est remarquée entre les deux groupes (Figure 5.6B) alors qu'une augmentation non significative de la concentration en triglycérides plasmatiques est constatée pour les femelles *F2.BaP* (1,6 fois) par rapport aux femelles *F2.Témoin* (Figure 5.6C).



**Figure 5.6 : Dosages plasmatiques 30 min post-injection de glucose des femelles *F2.Témoin* et *F2.BaP*.** (A) Concentration de l'insuline, (B) du cholestérol et (C) des triglycérides plasmatiques. Les astérisques indiquent une différence significative avec les individus du groupe *F2.Témoin* : \*\*  $p < 0,01$  ( $n_{\text{Témoin/BaP}} = 6$ ).

### 2.1.1.5 Traits anatomiques

Les rapports adipeux-somatique et hépato-somatique sont significativement plus élevés pour les femelles *F2.BaP* comparativement aux femelles *F2.Témoin* (1,8 fois et 1,2 fois, respectivement) (Figure 5.7A-C). Au contraire, le rapport gonado-somatique est significativement plus faible chez les femelles *F2.BaP* comparativement aux femelles *F2.Témoin* (0,75 fois) (Figure 5.7B). Aucune différence de la masse relative du pancréas n'est observée entre les femelles *F2.Témoin* et *F2.BaP* (Figure 5.7D).

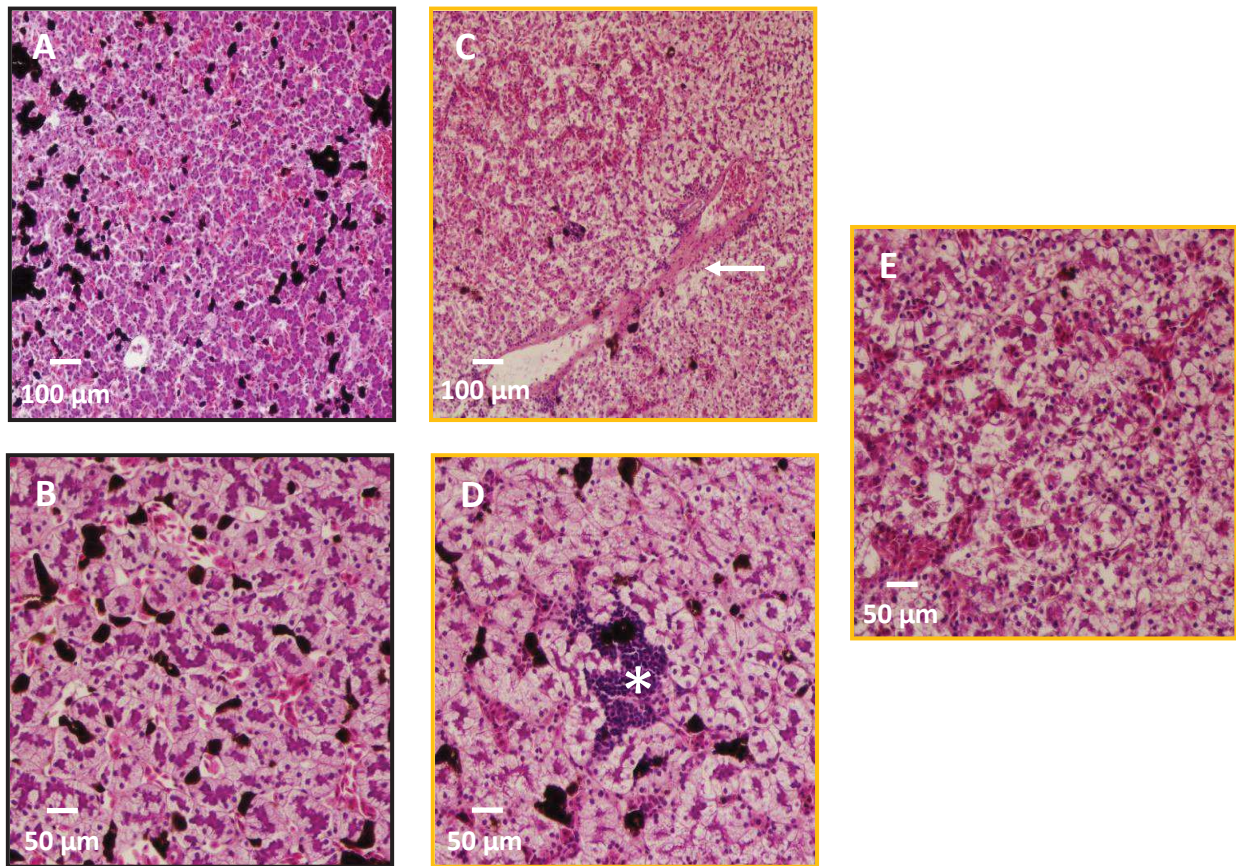


**Figure 5.7 : Effets du benzo[a]pyrène sur la physiologie générale des femelles *F2.BaP*.** (A) Rapport adipeux-somatique relatif ( $n_{\text{Témoin/BaP}} = 16$ ). (B) Rapport gonado-somatique relatif ( $n_{\text{Témoin/BaP}} = 16$ ). (C) Rapport hépato-somatique relatif ( $n_{\text{Témoin/BaP}} = 16$ ). (D) Rapport pancréato-somatique ( $n_{\text{Témoin}} = 10$ ,  $n_{\text{BaP}} = 9$ ). L'astérisque indique une différence significative par rapport à la population *F2.Témoin* : \*  $p < 0,05$ .

### 2.1.1.6 Métabolisme hépatique

#### 2.1.1.6.1 Organisation tissulaire

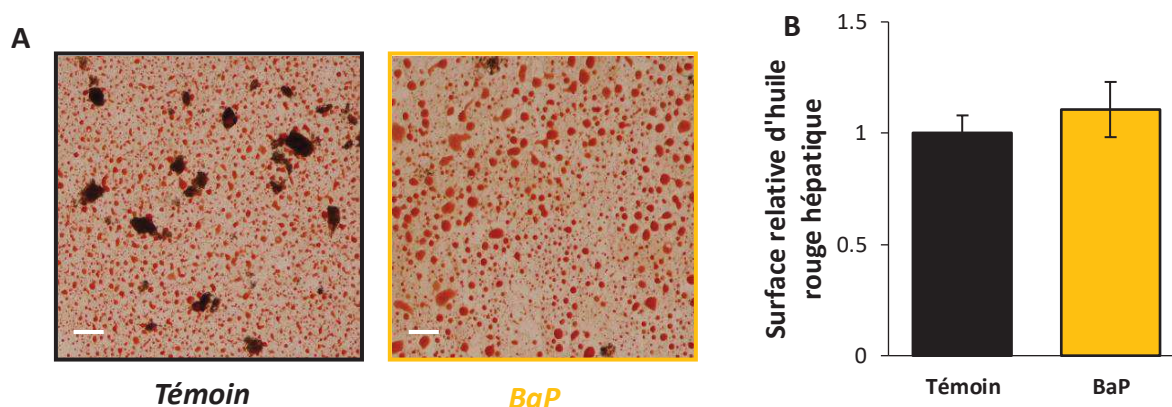
Le foie des femelles *F2.BaP* présente une vasodilatation des vaisseaux sanguins (*Figure 5.8C*), des infiltrats inflammatoires (*Figure 5.8D*) et une désorganisation du tissu hépatique (*Figure 5.8E*), phénotypes non observés chez les femelles *F2.Témoin* (*Figure 5.8A-B*).



**Figure 5.8 : Organisation du tissu hépatique des femelles *F2.Témoin* et *F2.BaP* coloré à l'hématoxyline et à l'érythrosine. Coupe de foie des femelles *F2.Témoin* (A) et (B). Coupe de foie des femelles *F2.BaP* (C), (D) et (E). L'astérisque indique un infiltrat inflammatoire et la flèche indique un vaisseau sanguin dilaté. (n <sub>Témoin/BaP</sub> = 10).**

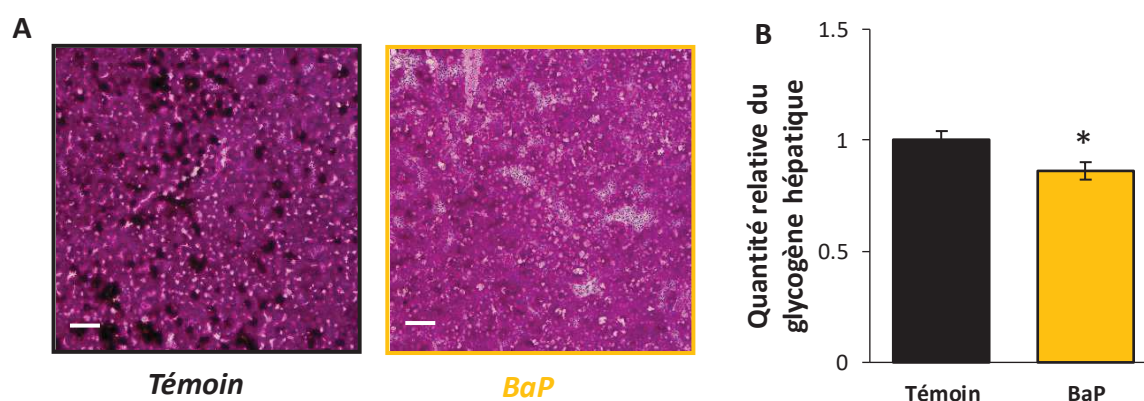
### 2.1.1.6.2 Quantification des lipides et du glycogène

Aucune différence statistique concernant la quantité de lipides hépatiques n'est constatée entre les femelles *F2.Témoin* et *F2.BaP* (Figure 5.9).



**Figure 5.9 : Contenu en lipides hépatiques des femelles *F2.Témoin* et *F2.BaP*.** (A) Coloration à l'huile rouge correspondant aux lipides. La barre d'échelle correspond à 150  $\mu$ m. (B) Surface relative d'huile rouge. ( $n_{\text{Témoin/BaP}} = 16$ ).

Une diminution significative de la quantité de glycogène hépatique est observée pour les femelles *F2.BaP* comparativement aux femelles *F2.Témoin* (0,85 fois) (Figure 5.10).

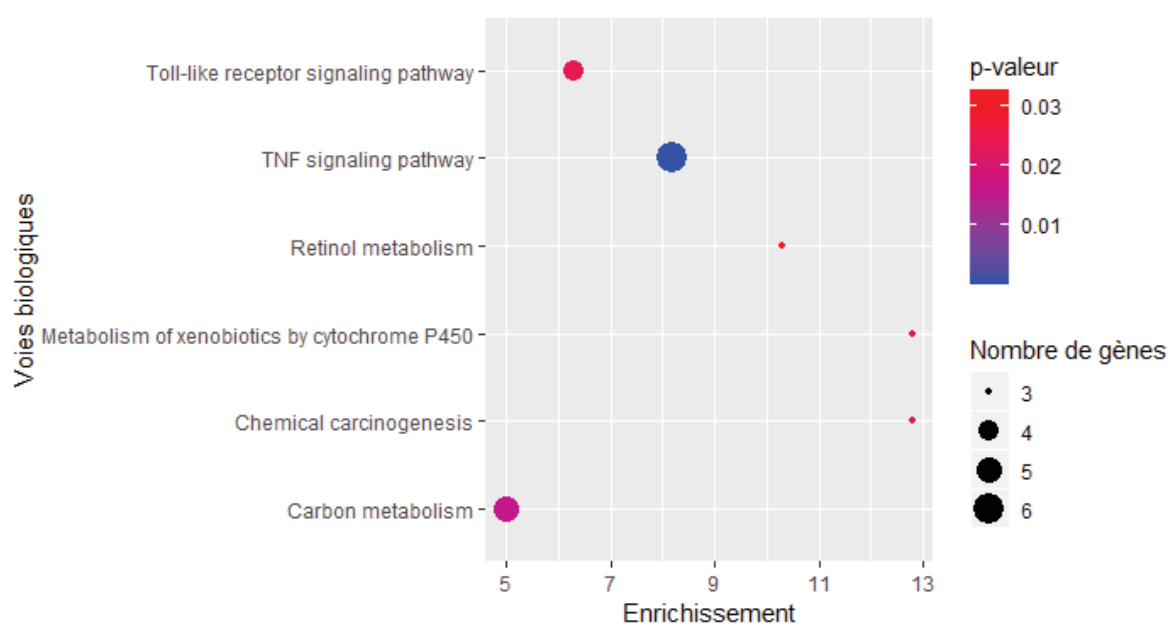


**Figure 5.10 : Contenu en glycogène hépatique des femelles *F2.Témoin* et *F2.BaP*.** (A) Coloration à l'acide périodique de Schiff. La barre d'échelle correspond à 150  $\mu$ m. (B) Quantité relative du glycogène hépatique. L'astérisque indique une différence significative par rapport aux individus du groupe *F2.Témoin* : \*  $p < 0,05$  ( $n_{\text{Témoin/BaP}} = 15$ ).

### 2.1.1.6.3 Analyse transcriptomique

Le nombre de gènes différentiellement transcrits chez les femelles *F2.BaP* comparativement aux femelles *F2.Témoin* est de 202 dont 114 annotés, ce qui représente 0,77% des gènes détectés. Parmi les gènes annotés, 47% sont trouvés sur-transcrits contre 53% sous-transcrits. La liste de l'ensemble des gènes différentiellement transcrits est donnée en annexe VI.

D'après l'analyse d'enrichissement des voies associées au KEGG réalisée à partir des gènes différentiellement transcrits chez les femelles *F2.BaP*, les voies « métabolisme des xénobiotiques par les cytochromes P450 » (enrichissement de 12,8 avec 3 gènes), «cancérogénèse chimique» (enrichissement de 12,8 avec 3 gènes), « métabolisme du rétinol » (enrichissement de 10,3 avec 3 gènes), « voie de signalment des TNF» (enrichissement de 8,2 avec 6 gènes), « voie de signalment des récepteurs toll-like» (enrichissement de 6,3 avec 4 gènes) et « métabolisme du carbone » (enrichissement de 5 avec 5 gènes) sont des voies significativement enrichies (Figure 5.11).



**Figure 5.11 : Voies issues du KEGG significativement enrichies parmi les gènes hépatiques significativement différentiellement transcrits chez les femelles *F2.BaP* par rapport aux femelles *F2.Témoin*.** L'échelle de couleur indique la valeur de la *p-valeur* obtenue par un test de Fisher : significativité lorsque la *p-valeur* < 0,05. Les bulles correspondent au nombre de gènes participant aux différentes voies biologiques ( $n_{\text{Témoin/BaP}} = 5$ ).



Dans cette partie, nous nous intéresserons exclusivement aux voies GO « Biological Pathways » d'intérêts et se déroulant dans le tissu hépatique. L'analyse des voies associées aux termes GO « Biological Pathways » réalisée à partir des gènes différentiellement transcrits chez les femelles *F2.BaP* indique un enrichissement des voies liées au métabolisme telles que « hydroxylation des lipides » (enrichissement de 58,5 avec 2 gènes), « processus métabolique des stéroïdes » (enrichissement de 19,5 avec 3 gènes), « génération de métabolites précurseurs et d'énergie » (enrichissement de 10,3 avec 3 gènes) et « processus métabolique du cholestérol » (enrichissement de 9 avec 3 gènes) (*Figure 5.12*). De plus, le système immunitaire semble également impacté par l'exposition des grands-parents au benzo[a]pyrène par l'enrichissement des voies « réponse aux cytokines » (enrichissement de 14,6 avec 4 gènes) et « réponse aux lipopolysaccharides » (enrichissement de 7,3 avec 5 gènes) (*Figure 5.12*). Plusieurs voies impliquées dans les processus de mort cellulaire apparaissent enrichies telles que les voies « régulation de la mort cellulaire » (enrichissement de 43,9 avec 3 gènes) et « régulation négative des processus apoptotiques » (enrichissement de 2,8 avec 7 gènes) (*Figure 5.12*). Enfin, l'étude transcriptomique révèle que les voies « régulation positive de la différenciation cellulaire » (enrichissement de 16,1 avec 4 gènes), « vieillissement » (enrichissement de 5,6 avec 5 gènes), « régulation du cycle cellulaire » (enrichissement de 5,1 avec 4 gènes), « angiogénèse » (enrichissement de 4,1 avec 5 gènes), liées à la prolifération et au cycle cellulaire, sont également enrichies chez les femelles *F2.BaP* (*Figure 5.12*).

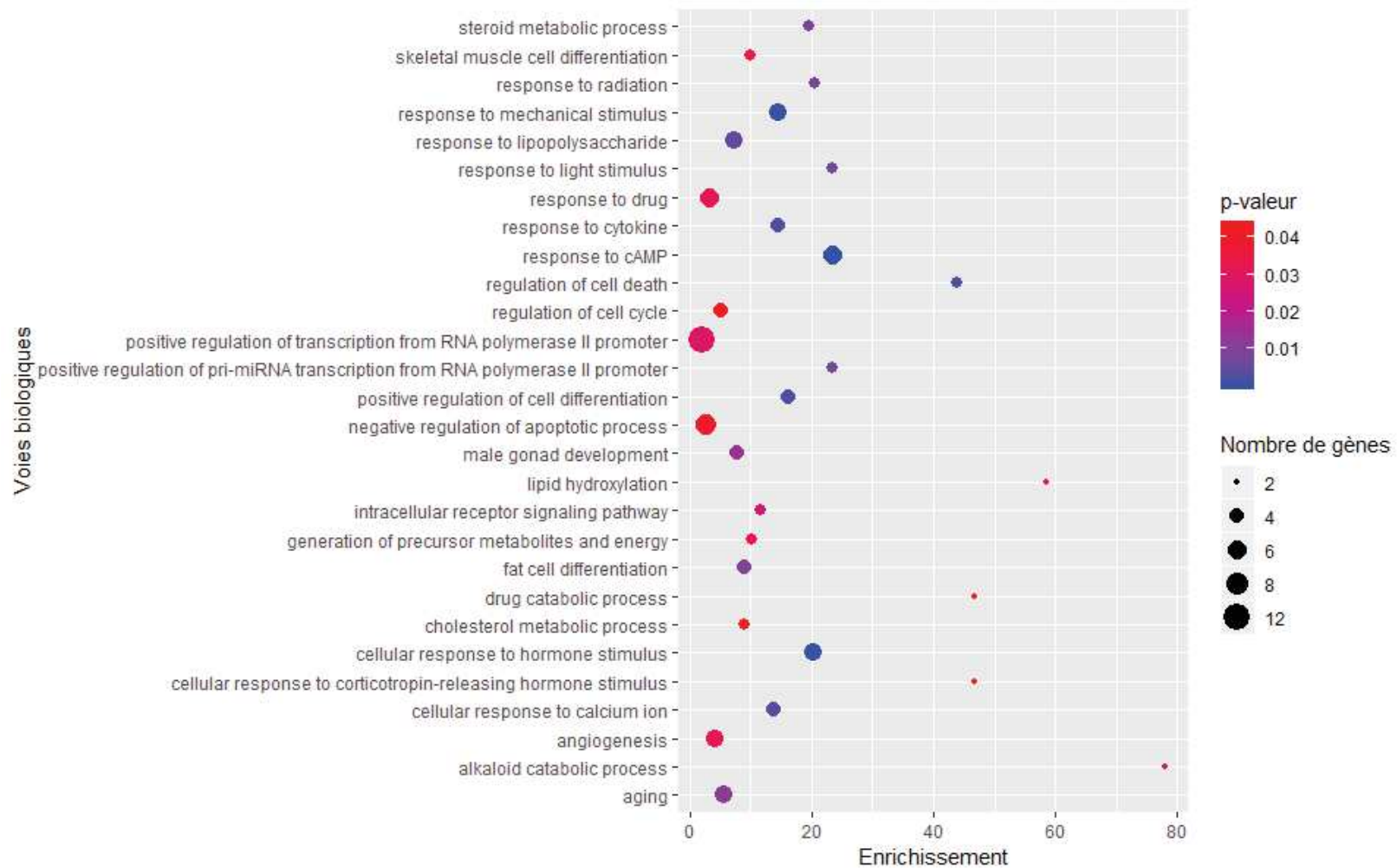


Figure 5.12 : Voies issues des GO Term « Biological Pathway » significativement enrichies parmi les gènes hépatiques significativement différentiellement transcrits chez les femelles *F2.BaP* par rapport aux femelles *F2.Témoin*. L'échelle de couleur indique la valeur de la *p-valeur* obtenue par un test de Fisher : significativité lorsque la *p-valeur* < 0,05. Les bulles correspondent au nombre de gènes participant aux différentes voies biologiques. ( $n_{\text{Témoin/BaP}} = 5$ ).

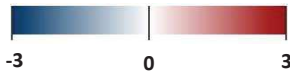
Plusieurs gènes impliqués dans les métabolismes lipidique et glucidique apparaissent différemment transcrits chez les femelles *F2.BaP* par rapport aux femelles *F2.Témoin* (Figure 5.13). La transcription différentielle des gènes *insulin induced gene 1 (insig1)* (x -0,30), *Ccaat/Enhancer binding protein alpha (cebpa)* (x -0,41), *cytochrome P450 family 3 subfamily A member 5 (cyp3a5)* (x 2,12), *cytochrome P450 family 3 subfamily A member 4 (cyp3a4)* (x -0,41) et *lipe* (x 2,15) témoigne de processus métaboliques associés au cholestérol et aux triglycérides. En parallèle, les mécanismes cellulaires régulés par l'insuline sont impactés par l'exposition des grands-parents au benzo[a]pyrène avec une transcription différentielle des gènes suivants : *nr4a1* (x -0,14), *nr4a2* (x -0,19), *insig1* (x -0,30), *cebpa* (x -0,41), *glucan (1,4-alpha-) branching enzyme 1 (gbe1)* (x -0,52), *growth factor receptor bound protein 10 (grb10)* (x 2,22) et *igfbp1* (x 5,66) (Mori et al., 2005; Pei et al., 2006; Major et al., 2010; Boden et al., 2013; Kashyap, 2015). De plus, la diminution du glycogène hépatique observée chez les femelles *F2.BaP* (Partie 2.1.1.6.2) est corroborée par la sous-transcription de gènes impliqués dans la production de glucose et son stockage sous forme de glycogène chez les femelles *F2.BaP* par rapport aux femelles *F2.Témoin*. En effet, le gène *gbe1*, nécessaire à l'accumulation du glycogène dans des conditions physiologiques normales, apparaît sous-transcrit chez les femelles *F2.BaP* (x -0,52) ainsi que les gènes *nr4a1* et *nr4a2* (x -0,14 et -0,19, respectivement) impliqués dans la production de glucose (néoglucogenèse) (Pei et al., 2006; Pearen and Muscat, 2010) (Figure 1.17).

Une cohorte de gènes différemment transcrits chez les femelles *F2.BaP* est impliquée dans la réponse immunitaire et plus précisément dans la réponse inflammatoire avec la sur-transcription des gènes *matrix metalloproteinase 14 (mmp14)* (x 1,83), *mitogen-activated protein kinase kinase kinase 8 (map3k8)* (x 2,90), *TNF receptor associated factor 3 (traf3)* (x 2,94), *ficolin1 (fcn1)* (x 3,36), *C-reactive protein pentraxin-related (crp)* (x 4,26), *FERM domain containing 8 (frmd8)* (x 4,43) (LeVan et al., 1998; He et al., 2004; Zhang et al., 2010; Gaudet et al., 2011; Künzel et al., 2018) (Figure 5.13).

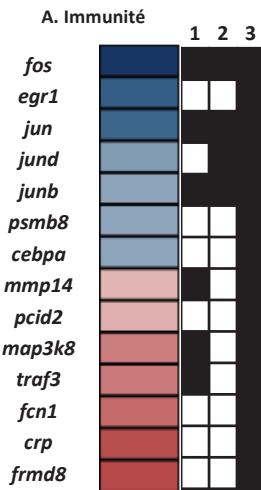
Des gènes impliqués dans la cohésion et l'adhésion cellulaire apparaissent sur-transcrits pour l'un (*emilin1*, x 2,22) et sous-transcrits pour d'autres (*opioid binding protein/cell adhesion molecule-like (opcml)*, x -0,17 et *cldn15.1*, x -0,27) démontrant un effet transgénérationnel potentiel du benzo[a]pyrène sur l'organisation du tissu hépatique (Doliana et al., 1999; Van Itallie et al., 2003; Kim et al., 2012a) (Figure 5.13).

Au vu des résultats transcriptomiques, il semblerait que les gènes montrent des effets anti-apoptoses chez les femelles *F2.BaP* (Figure 5.13). En effet, le phénomène pro-apoptotique semble plus faible comme l'atteste la sous-transcription de gènes associés à la voie de l'apoptose tels que *cysteine rich angiogenic inducer 61 (cyr61)* (x -0,23), *dual specificity phosphatase 1 (dusp1)* (x -0,24), *ctsh* (x -0,28), *siah E3 ubiquitin protein ligase 2 (siah2)* (x -0,46) et *polo-like kinase 2 (plk2)* (x -0,50) et la sur-transcription de gènes associés à un phénomène anti-apoptotique (*PCI domain containing 2 (pcid2)*, x 1,92 ; *regucalcin (rgn)*, x 2,44 et *clu*, x 3,2) (Nakaya et al., 2010; Christian et al., 2011; Gaudet et al., 2011; Kögel et al., 2012). Bien qu'aucune atteinte hépatique de type carcinome n'ait été observée chez les femelles *F2.BaP*, plusieurs gènes impliqués dans la régulation de cette voie ont été retrouvés différemment transcrits dans notre jeu de données (Figure 5.13). Plusieurs de ces gènes vont dans le sens de phénomènes prolifératifs (*mmp14*, x 1,83 ; *phosphoglycerate dehydrogenase (phgdh)*, x 2,78 et *map3k8*, x 2,90) alors que d'autres ont été montrés sous-transcrits dans les tissus cancéreux (*cyr61*, x -0,23 ; *dusp1*, x -0,24 ; *sphingomyelin phosphodiesterase 3 (smpd3)*, x -0,34 ; *mamdc2*, x -0,41 ; *cebpa*, x -0,41 et *plk2*, x -0,50) (Feng et al., 2008; Pellegrino et al., 2010; Shpyleva et al., 2011; Revill et al., 2013; Hao et al., 2015; Chen et al., 2016; Meng et al., 2016; Minner et al., 2019) (Figure 5.13).

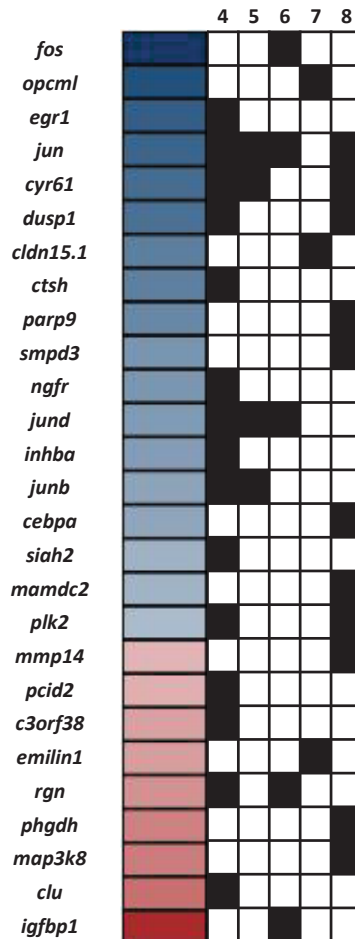
Ratio de transcription (Log<sub>2</sub> fold change)



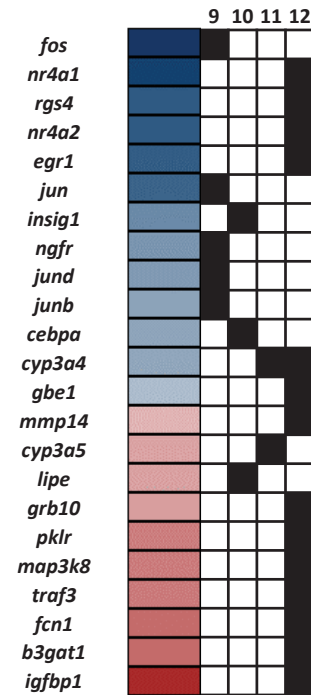
1. Voie de signalage des TNF
2. Réponse aux cytokines
3. **Système immunitaire**
4. Régulation de la mort cellulaire
5. Régulation positive de la différenciation cellulaire
6. *Agging* (Perte et détérioration dans le temps)
7. **Adhésion cellulaire**
8. **Cancérogénèse**
9. Réponse aux lipopolysaccharides
10. Processus métabolique du cholestérol
11. Hydroxylation des lipides
12. **NAFLD/NASH/Désordres métaboliques**



**B. Organisation tissulaire**



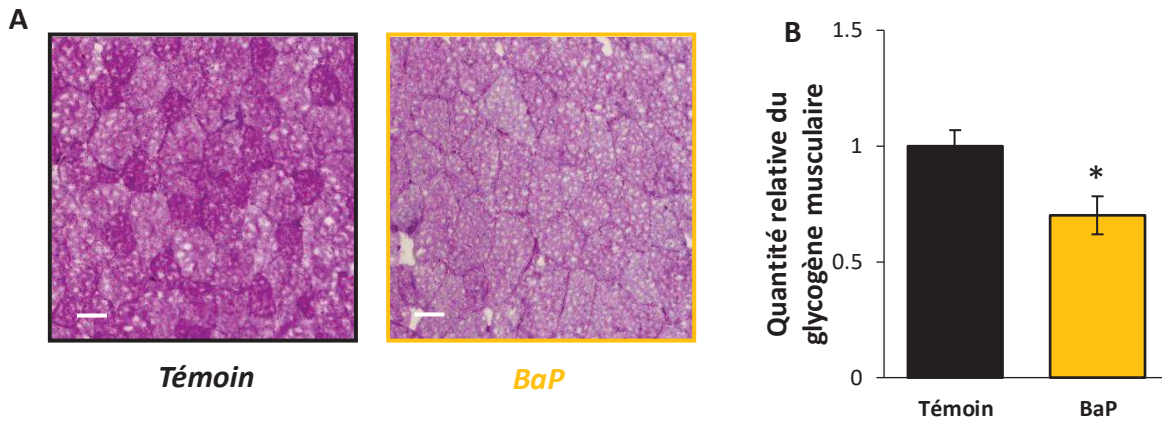
**C. Métabolisme**



**Figure 5.13 : Représentation des gènes hépatiques significativement différentiellement transcrits chez les femelles *F2.BaP* par rapport aux femelles *F2.Témoin*. L'échelle de couleur indique les ratios de transcription relatifs aux témoins. Les boîtes noires indiquent les voies dans lesquelles les gènes différentiellement transcrits apparaissent. Les voies colorées en noir ont été regroupées suivant la description des GO Term, KEGG et Biological Pathways (BP). Les voies colorées en bleu correspondent à des gènes identifiés dans ces voies par une étude bibliographique. ( $n_{\text{Témoin/BaP}} = 5$ ).**

### 2.1.1.7 Quantification du glycogène musculaire

Une diminution significative de la quantité du glycogène musculaire est remarquée pour les femelles *F2.BaP* (0,7 fois) par rapport aux femelles *F2.Témoin* (Figure 5.14).

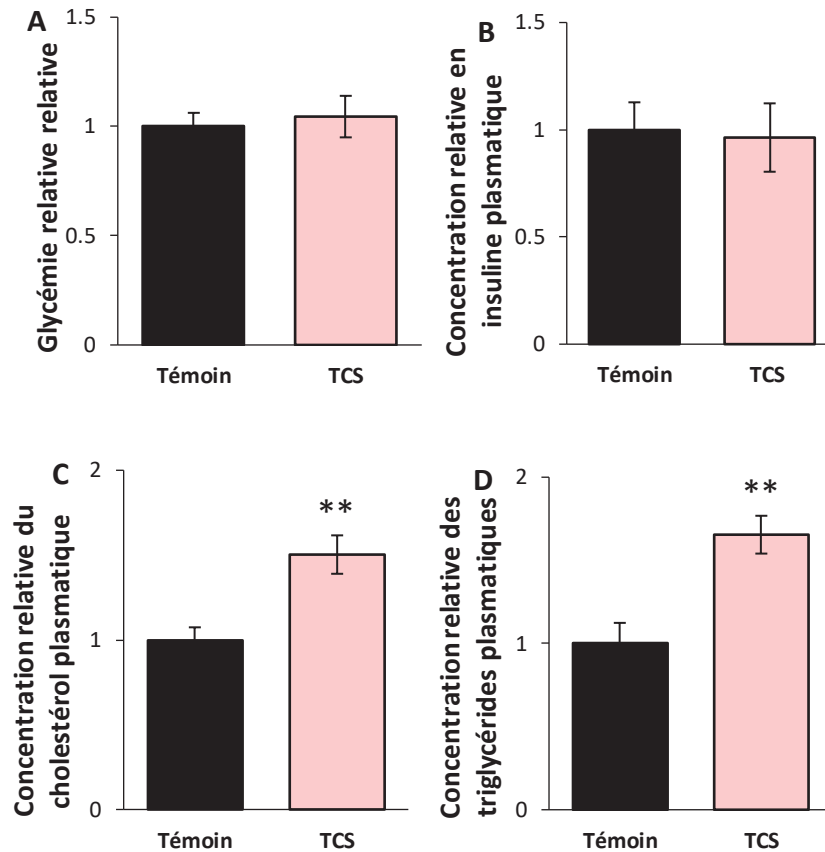


**Figure 5.14 : Contenu en glycogène musculaire des femelles *F2.Témoin* et *F2.BaP*.** (A) Coloration à l'acide périodique de Schiff. La barre d'échelle correspond à 150  $\mu\text{m}$ . (B) Quantité relative du glycogène musculaire. L'astérisque indique une différence significative avec les individus du groupe *F2.Témoin* : \*  $p < 0,05$  ( $n_{\text{Témoin}} = 16$ ,  $n_{\text{BaP}} = 13$ ).

## 2.1.2 Effets du triclosan

### 2.1.2.1 Dosages plasmatiques à jeun

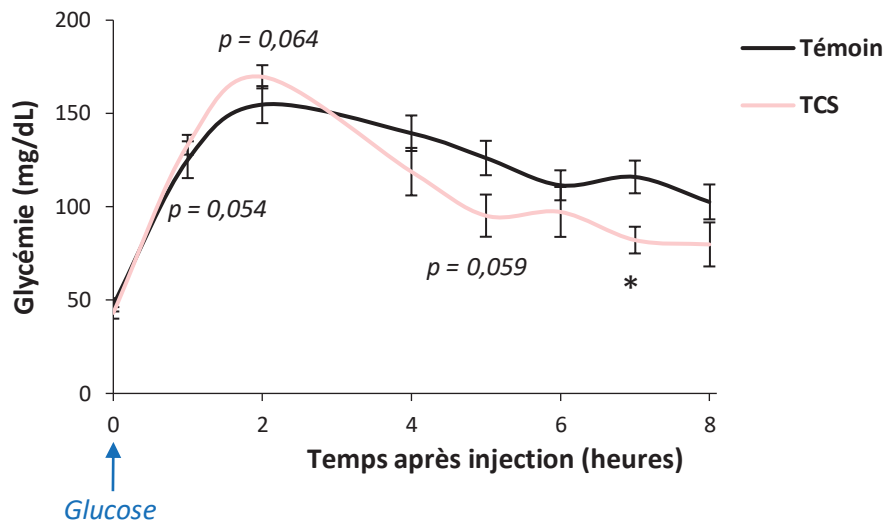
À jeun, aucune différence de la glycémie basale et de la concentration en insuline n'est remarquée entre les femelles *F2.Témoin* et *F2.TCS* (Figure 5.15A-B). Les concentrations en cholestérol et en triglycérides plasmatiques à jeun sont significativement plus élevées chez les femelles *F2.TCS* (1,5 fois et 1,65 fois, respectivement) comparées aux femelles *F2.Témoin* (Figure 5.15C-D).



**Figure 5.15 : Dosages plasmatiques relatifs mesurés à jeun chez les femelles *F2.Témoin* et *F2.TCS*.** (A) Glycémie basale relative ( $n_{\text{Témoin}} = 36$ ,  $n_{\text{TCS}} = 21$ ). Concentrations plasmatiques relatives (B) de l'insuline ( $n_{\text{Témoin}} = 10$ ,  $n_{\text{TCS}} = 12$ ), (C) du cholestérol ( $n_{\text{Témoin}} = 10$ ,  $n_{\text{TCS}} = 12$ ) et (D) des triglycérides ( $n_{\text{Témoin}} = 10$ ,  $n_{\text{TCS}} = 12$ ). Les astérisques indiquent une différence significative avec les individus du groupe *F1.Témoin* : \*\*  $p < 0,01$ .

### 2.1.2.2 Tolérance au glucose

Une et deux heures après injection de glucose, la glycémie atteinte semble plus importante chez les femelles *F2.TCS* (135 mg/dL et 170 mg/dL, respectivement) que chez les femelles *F2.Témoin* (125 mg/dL et 155 mg/dL, respectivement). Ensuite, à partir de 3h post-injection, les deux courbes s'inversent et la glycémie des femelles *F2.TCS* apparaît plus faible que celle du groupe témoin. À 7h post-injection, les femelles *F2.TCS* ont une glycémie significativement plus faible équivalente à 80 mg/dL contre une glycémie de 115 mg/dL pour les femelles *F2.Témoin* (Figure 5.16).

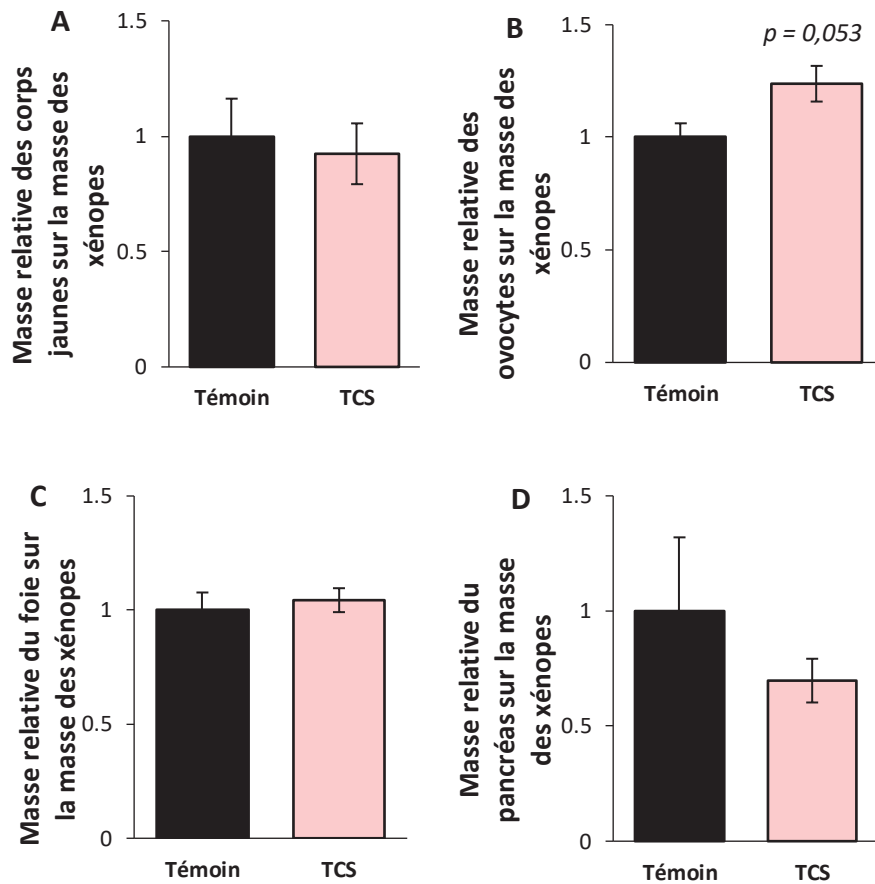


**Figure 5.16 :** Tolérance au glucose des femelles *F2.Témoin* et *F2.TCS*. L'astérisque indique une différence significative par rapport à la population *F2.Témoin* : \*  $p < 0,05$  ( $n_{\text{Témoin}} = 21$ ,  $n_{\text{TCS}} = 12$ ).

### 2.1.2.3 Traits anatomiques

Aucune différence n'est constatée entre les femelles *F2.Témoin* et *F2.TCS* concernant la masse relative des corps jaunes, du pancréas et du foie (*Figure 5.17A-C-D*). En revanche, une augmentation non significative de la masse relative des ovocytes est constatée chez les femelles *F2.TCS* (1,25 fois) (*Figure 5.17B*).



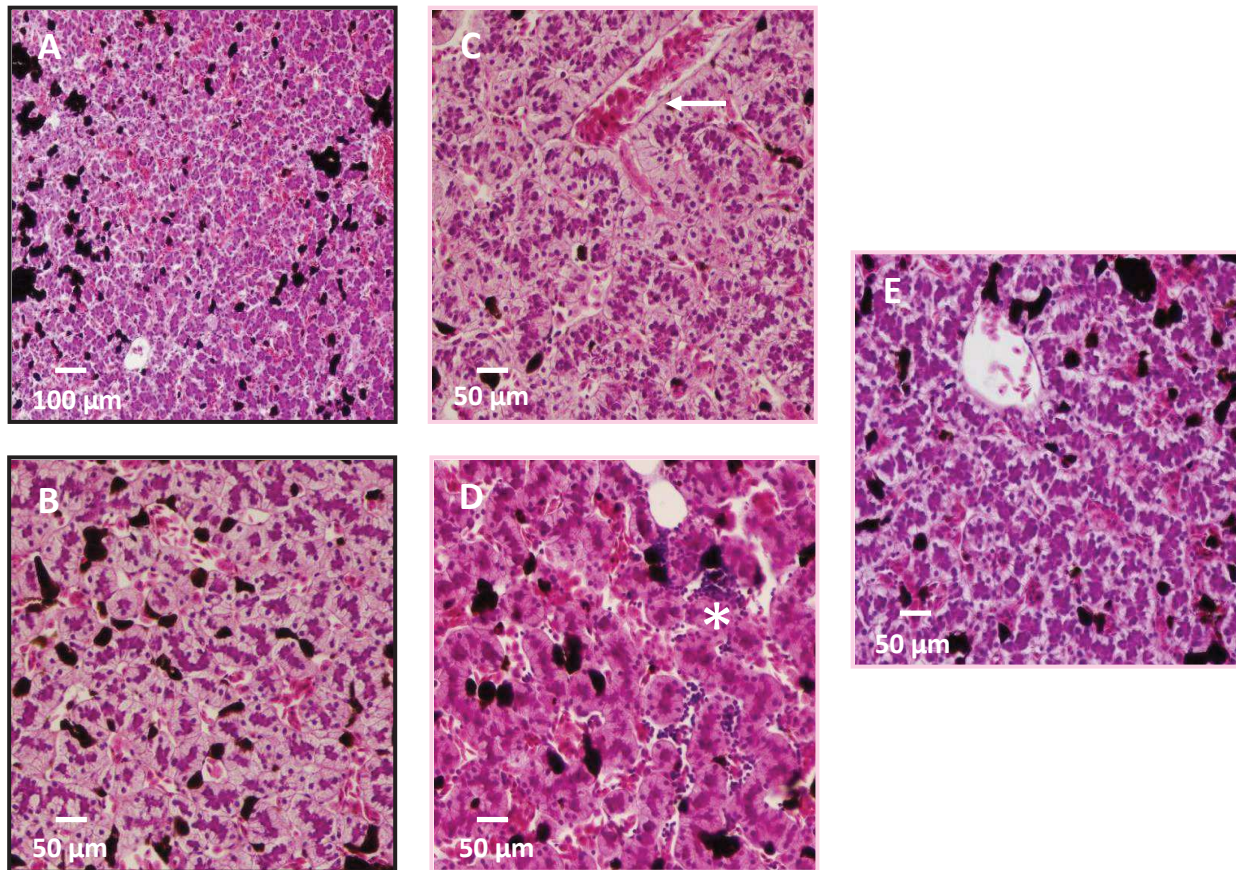


**Figure 5.17 : Effets du triclosan sur la physiologie générale des femelles *F2.TCS*.** (A) Rapport graisseux relatif ( $n_{\text{Témoin}} = 16$ ,  $n_{\text{TCS}} = 18$ ). (B) Rapport gonado-somatique relatif ( $n_{\text{Témoin}} = 16$ ,  $n_{\text{TCS}} = 18$ ). (C) Rapport hépato-somatique relatif ( $n_{\text{Témoin}} = 16$ ,  $n_{\text{TCS}} = 18$ ). (D) Rapport pancréato-somatique relatif ( $n_{\text{Témoin}} = 10$ ,  $n_{\text{TCS}} = 12$ ).

## 2.1.2.4 Métabolisme hépatique

### 2.1.2.4.1 Organisation tissulaire

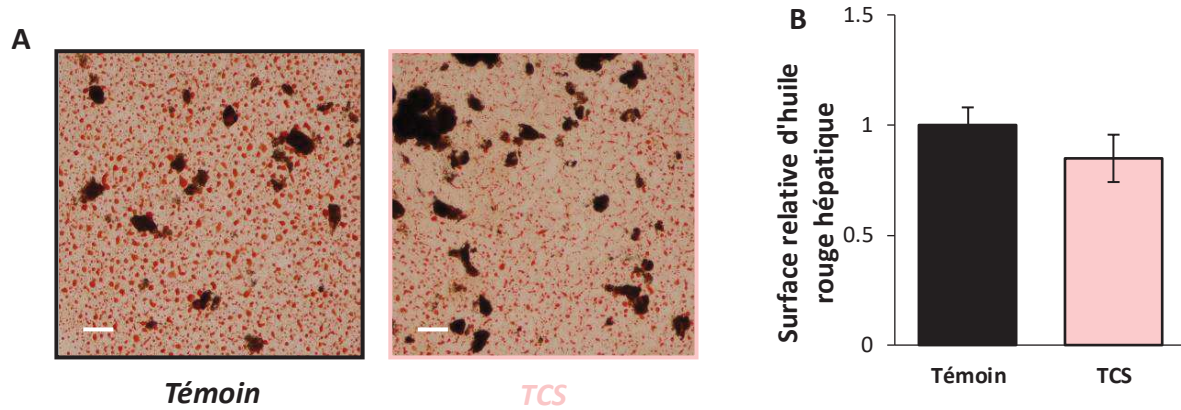
Le foie des femelles *F2.TCS* présente des vaisseaux sanguins dilatés (*Figure 5.18C*) et quelques infiltrats inflammatoires (*Figure 5.18D*) mais conserve une bonne organisation tissulaire (*Figure 5.18E*), comparativement aux femelles *F2.Témoin* (*Figure 5.18A-B*).



**Figure 5.18 : Organisation du tissu hépatique des femelles *F2.Témoin* et *F2.TCS* coloré à l'hématoxyline et à l'érythrosine. Coupe de foie des femelles *F2.Témoin* (A) et (B). Coupe de foie des femelles *F2.TCS* (C), (D) et (E). L'astérisque indique un infiltrat inflammatoire et la flèche indique un vaisseau sanguin dilaté. (n<sub>Témoin</sub> = 10, n<sub>TCS</sub> = 12).**

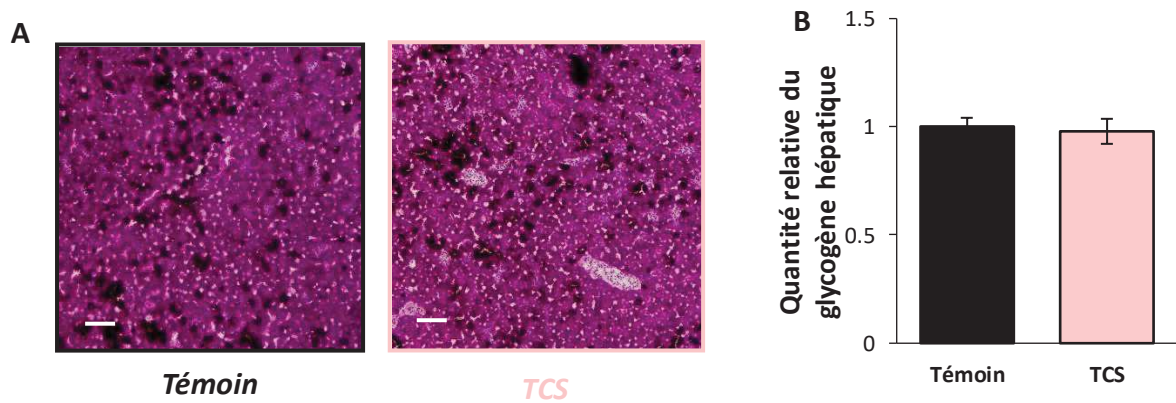
#### 2.1.2.4.2 Quantification des lipides et du glycogène

L'exposition des grands-parents au triclosan n'influence pas la quantité de lipides hépatiques de leurs descendants femelles (*Figure 5.19*).



**Figure 5.19 : Contenu en lipides hépatiques des femelles *F2.Témoin* et *F2.TCS*.** (A) Coloration à l'huile rouge correspondant aux lipides. La barre d'échelle correspond à 150  $\mu\text{m}$ . (B) Surface relative d'huile rouge. ( $n_{\text{Témoin}} = 16$ ,  $n_{\text{TCS}} = 10$ ).

Aucune différence de la quantité de glycogène hépatique n'est mise en évidence entre les femelles *F2.Témoin* et *F2.TCS* (Figure 5.20).

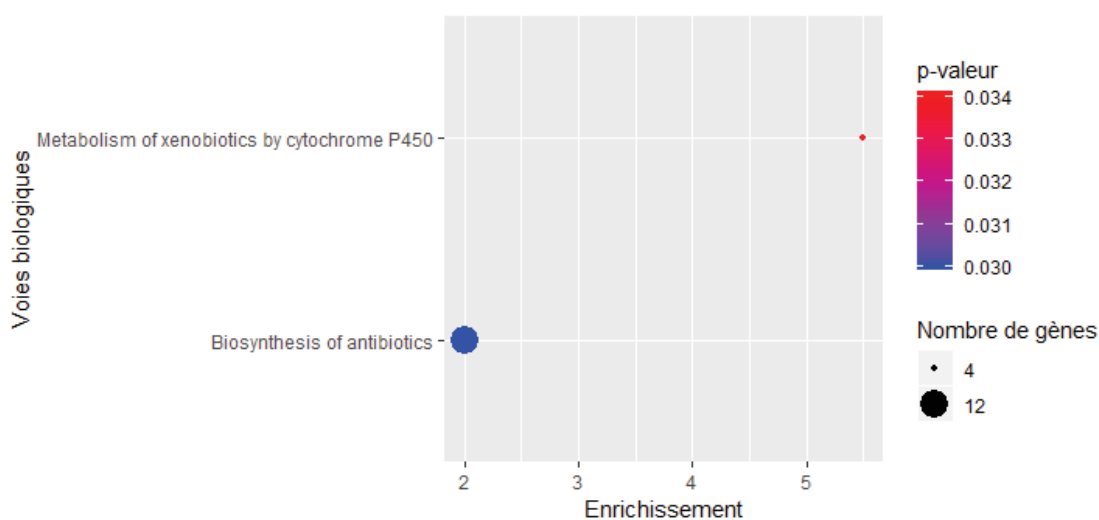


**Figure 5.20 : Contenu en glycogène hépatique des femelles *F2.Témoin* et *F2.TCS*.** (A) Coloration à l'acide périodique de Schiff. La barre d'échelle correspond à 150  $\mu\text{m}$ . (B) Quantité relative du glycogène hépatique. ( $n_{\text{Témoin}} = 15$ ,  $n_{\text{TCS}} = 9$ ).

### 2.1.2.4.3 Analyse transcriptomique

Le nombre de gènes différentiellement transcrits chez les femelles *F2.TCS* par rapport aux femelles *F2.Témoin* représente 710 gènes dont 449 sont annotés. Ce nombre correspond à 2,68% des gènes détectés. Une majorité des gènes différentiellement transcrits chez ces femelles *F2.TCS* se trouvent sur-transcrits soit environ 70%. La liste de l'ensemble des gènes différentiellement transcrits est disponible en *annexe VII*.

D'après l'analyse d'enrichissement des voies associées au KEGG réalisée à partir des gènes différentiellement transcrits, les voies « métabolisme des xénobiotiques par les cytochromes P450 » (enrichissement de 5,5 avec 4 gènes) et « biosynthèse des antibiotiques » (enrichissement de 2 avec 12 gènes) apparaissent enrichies (*Figure 5.21*).



**Figure 5.21 : Voies issues du KEGG significativement enrichies parmi les gènes hépatiques significativement différentiellement transcrits chez les femelles *F2.TCS* par rapport aux femelles *F2.Témoin*.** L'échelle de couleur indique la valeur de la *p-valeur* obtenue par un test de Fisher : significativité lorsque la *p-valeur* < 0,05. Les bulles correspondent au nombre de gènes participant aux différentes voies biologiques ( $n_{\text{Témoin/TCS}} = 5$ ).

Au vu du nombre de gènes différentiellement transcrits chez les femelles *F2.TCS*, seules les voies en lien avec le métabolisme, le système immunitaire et les processus cellulaires associés à la prolifération et à la mort cellulaire sont considérées dans cette partie. L'analyse d'enrichissement des voies associées aux termes GO « Biological Pathway » réalisée à partir des gènes différentiellement transcrits indique un lien entre l'exposition des grands-parents au triclosan et des perturbations du métabolisme du cholestérol avec l'enrichissement des voies « processus métabolique des stéroïdes » (enrichissement de 6,5 avec 4 gènes) et « processus biosynthétique du cholestérol » (enrichissement de 6,3 avec 6 gènes) (*Figure 5.22*). Les voies de régulation par l'insuline et le métabolisme glucidique semblent également impactées chez les femelles *F2.TCS* comme l'atteste l'enrichissement des voies « transport du glycérol » (enrichissement de 8,8 avec 3 gènes), « régulation du signalment du récepteur à l'insuline » (enrichissement de 14,7 avec 3 gènes), « voie de signalment du récepteur du facteur de croissance comme l'insuline » (enrichissement de 9 avec 4 gènes) et « réponse à l'insuline » (enrichissement de 5,7 avec 8 gènes) (*Figure 5.22*). De plus, une voie impliquée dans le stress oxydant (« processus métabolique des espèces réactives de l'oxygène » (enrichissement de 8,9 avec 7 gènes) ainsi que des voies impliquées dans le cycle cellulaire (« régulation positive de la différenciation cellulaire » (enrichissement de 5,1 avec 5 gènes), « arrêt du cycle cellulaire » (enrichissement de 2,7 avec 9 gènes) apparaissent enrichies chez les femelles *F2.TCS* (*Figure 5.22*). Enfin, les voies « voie de signalment Wnt, voie modulant le calcium (enrichissement de 4,4 avec 5 gènes) et « processus apoptotique » (enrichissement de 1,7 avec 21 gènes), impliquées dans la prolifération et l'apoptose, apparaissent enrichies chez ces femelles (*Figure 5.22*).

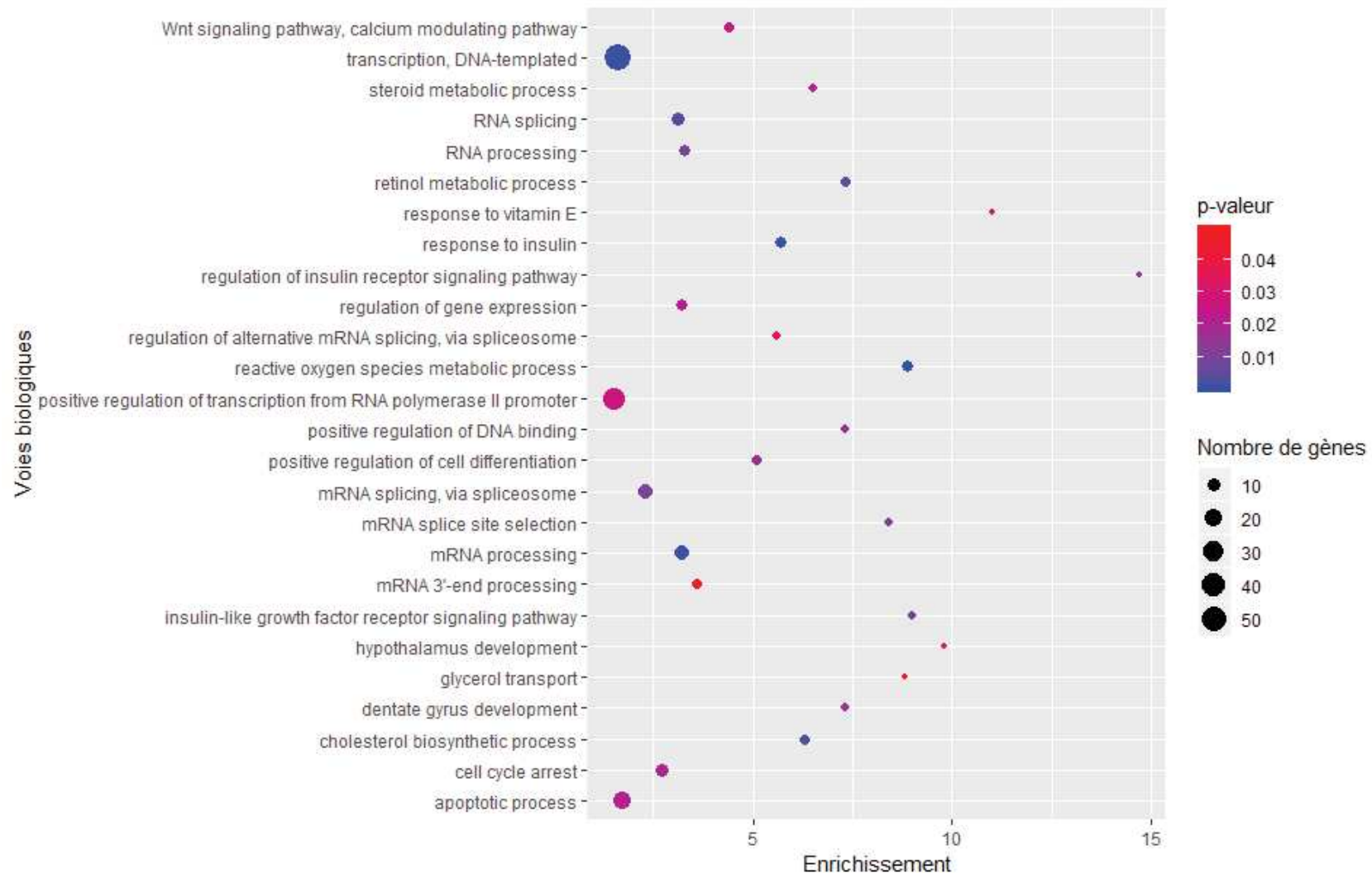


Figure 5.22 : Voies issues des GO Term « Biological Pathway » significativement enrichies parmi les gènes hépatiques significativement différentiellement transcrits chez les femelles *F2.TCS* par rapport aux femelles *F2.Témoin*. L'échelle de couleur indique la valeur de la *p-valeur* obtenue par un test de Fisher : significativité lorsque la *p-valeur* < 0,05. Les bulles correspondent au nombre de gènes participant aux différentes voies biologiques. ( $n_{\text{Témoin/TCS}} = 5$ ).

Les voies associées au métabolisme des acides gras semblent influencées par l'exposition des grands-parents au triclosan comme le montre la transcription différentielle des gènes *cytochrome P450 family 2 subfamily D member 6 (cyp2d6)* (x -0,27), *ELOVL fatty acid elongase 1 (elovl1)* (x -0,40), *acyl-CoA thioesterase 11 (acot11)* (x 2,20), *cyp3a5* (x 3) et *lipe* (x 11) (Adams et al., 2001; Lee et al., 2003b; Ofman et al., 2010; Wu et al., 2017a) (Figure 5.23). La synthèse du cholestérol et son stockage semblent être également favorisés chez les femelles *F2.TCS* comparativement aux femelles *F2.Témoin* confirmant ainsi l'augmentation du cholestérol plasmatique à jeun (Partie 2.1.2.1 et Figure 5.23). En effet, une majorité de gènes impliqués dans les processus biosynthétiques du cholestérol apparaît sur-transcrit (*geranylgeranyl diphosphate synthase 1 (ggps1)*, x 2 ; *hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 7 (hsd17b7)*, x 2 ; *dhcr24*, x 2,1 ; *hmgcs1*, x 2,5 et *msmo1*, x 5,7) tandis que le gène *tetratricopeptide repeat domain 39B (ttc39b)* (x -0,50) qui régule négativement le stockage du cholestérol apparaît sous-transcrit (Zerenturk et al., 2013; Simigdala et al., 2016; Quintana et al., 2017). Les gènes *ATP binding cassette subfamily D member 1 (abcd1)* (x -0,40) et *enoyl-CoA hydratase domain containing 2 (echdc2)* (x -0,50) régulant la  $\beta$ -oxydation des acides gras apparaissent sous-transcrits et le gène *Fas associated factor family member 2 (faf2)* (x 2) inhibant la dégradation des gouttelettes lipidiques apparaît sur-transcrit (Gaudet et al., 2011; Morita et al., 2012; Olzmann et al., 2013) (Figure 5.23). Bien que l'exposition des grands-parents au triclosan n'affecte pas la concentration plasmatique en insuline à jeun (Partie 2.1.2.1), une majorité de gènes hépatiques répondant à l'insuline apparaît différemment transcrit (*igf1*, x -0,18 ; *catalase (cat)*, x -0,30 ; *early growth response 1 (egr1)*, x -0,35 ; *serine/arginine-rich splicing factor 6 (srsf6)*, x 1,9 ; *GRB10 interacting GYF protein 2 (gigyf2)*, x 1,9 ; *sestrin 3 (sesn3)*, x 2,2 ; *cryptochrome circadian regulator 2 (cry2)*, x 2,25 ; *growth factor receptor bound protein 10 (grb10)*, x 2,3 ; *serine/arginine-rich splicing factor 4 (srsf4)*, x 2,4 ; *O-linked N-acetylglucosamine (ogt)*, x 2,4 ; *salt inducible kinase 2 (sik2)*, x 2,5 et *phospholipase C beta 1 (plcb1)*, x 9) (Yakar et al., 2001; Keeton et al., 2003; Mori et al., 2005; Yang et al., 2008; Higashi et al., 2010; Yang et al., 2013; Tao et al., 2015) (Figure 5.23).

La voie « réponse inflammatoire » est particulièrement représentée au sein du transcriptome des femelles *F2.TCS* avec la transcription différentielle des gènes *lymphoid enhancer binding factor 1 (lef1)* (x -0,16), *igf1* (x -0,20), *FBJ murine osteosarcoma viral*

*oncogene homolog (fos)* (x -0,20), *jun B proto-oncogene (junb)* (x -0,35), *egr1* (x -0,35), *socs3* (x -0,40), *abcd1* (x -0,40), *gpnmb* (x -0,45), *signal peptide peptidase like 2A (sppl2a)* (x -0,45), *TNF receptor associated factor 4 (traf4)* (x -0,45), *ATP binding cassette subfamily F member 1 (abcf1)* (x 2), *ankyrin repeat and KH domain containing 1 (ankhd1)* (x 2,25), *DNA damage inducible transcript 3 (ddit3)* (x 2,25), *mitogen-activated protein kinase binding protein 1 (mapkbp1)* (x 2,55), *traf3* (x 3,50), *crp* (x 5,30), *plcb1* (x 9) et *recombination activating gene 1 (rag1)* (x 22) (LeVan et al., 1998; Richard et al., 1998; Nagaoka et al., 2000; Ponti et al., 2002; Kamura et al., 2004; Xie et al., 2005; Friedmann et al., 2006; Hossain et al., 2008; Bista et al., 2010; Cullen et al., 2010; Gaudet et al., 2011; Wang et al., 2010; Zhang et al., 2010; Lecat et al., 2012; Xing et al., 2016) (Figure 5.23).

Une majorité de gènes impliqués dans la cohésion et l'adhésion cellulaire apparaît sous-transcrite, ce qui pourrait indiquer une désorganisation du tissu hépatique (*lef1*, x -0,17 ; *connective tissue growth factor (ctgf)*, x -0,27 ; *cldn15*, x -0,30 ; *cadherin 10 (cdh10)*, x -0,50 ; *pinin desmosome associated protein (pnn)*, x 2,4 ; *myosin 10 (myo10)*, x 2,5 et *par-3 family cell polarity regulator beta (pard3b)*, x 2,7) (Ouyang, 1996; Novak et al., 1998; Gaudet et al., 2011; Günzel and Yu, 2013; Gul et al., 2017; Ear et al., 2019) (Figure 5.23).

Une perturbation du fonctionnement hépatique semble être observée chez les femelles F2.TCS (Figure 5.23). La voie « arrêt du cycle cellulaire » est enrichie et mise en évidence par la transcription différentielle des gènes inhibin subunit beta A (*inhba*) (x -0,43), *mitogen-activated protein kinase kinase 6 (map2k6)* (x -0,45), *late endosomal/lysosomal adaptor, MAPK and MTOR activator 2 (lamtor2)* (x -0,50), *dhcr24* (x 2), *protein kinase, AMP-activated, gamma 2 non-catalytic subunit (prkag1)* (x 2,10), *ddit3* (x 2,25), *serine/threonine kinase 11 (stk11)* (x 2,25), *transcription factor 7 like 2 (tcf7l2)* (x 2,20) et *growth arrest and dna-damage-inducible alpha (gadd45a)* (x 2,45) (Figure 5.23). L'exposition des grands-parents au triclosan impacterait également la voie de la régulation positive de la différenciation cellulaire puisque les gènes suivants sont différentiellement transcrits : *cyr61* (x -0,17), *ctgf* (x -0,25), *junb* (x -0,35), *socs3* (x -0,40) et *protein phosphatase 1 regulatory subunit 13 like (ppp1r13l)* (x 2,30). Enfin, les gènes *cat* (x -0,30), *cyr61* (x -0,20), *ctgf* (x -0,30), *nicotinamide nucleotide transhydrogenase (nnt)* (x -0,35), *glutaminase 2 (gls2)* (x -0,40), *BCL2/adenovirus E1B 19kDa interacting protein 3 (bnip3)* (x -0,50), *pdk4* (x -0,50) et *phospholipase A2 receptor 1 (pla2r1)* (x 2,35), impliqués dans les processus métaboliques des espèces réactives de l'oxygène, apparaissent différentiellement transcrits chez les femelles F2.TCS (Figure 5.23).



D'après l'analyse transcriptomique, un phénomène pouvant favoriser la mort cellulaire est observé au sein du tissu hépatique (*Figure 5.23*). Au vu des fonctions et du ratio de transcription des gènes *lef1* (x -0,15), *cyr61* (x -0,17), *igf1* (x -0,18), *ctgf* (x -0,25), *ctsh* (x -0,30), *nnt* (x -0,35), *anxa5* (x -0,50), *TNF receptor associated factor 7 (traf7)* (x 1,9), *A-kinase anchoring protein 13 like (akap13)* (x 2), *dhcr24* (x 2,15), *nuclear receptor coactivator 1 (ncoa1)* (x 2,4), *ogt* (x 2,4), *gadd45a* (x 2,45), *RNA binding motif protein 25 (rbm25)* (x 2,7), *RNA binding motif protein 5 (rbm5)* (x 2,75), *eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 2 (eef1a2)* (x 3), *membrane associated guanylate kinase WW and PDZ domain containing 3 (magi3)* (x 3,8), *RING1 and YY1 binding protein (rybp)* (x 4) et *BCL2/adenovirus E1B 19kD interacting protein like (bnip1)* (x 6), il semblerait que la mort cellulaire soit favorisée alors que la sous-transcription des gènes *BCL2-like 13 (bcl2l13)* (x -0,30), *junb* (x -0,35), *inhba* (x -0,45), *map2k6* (x -0,45), *bnip3* (x -0,50) et *mrps30* (x -0,50) témoignerait plutôt des effets inverses (Boyd et al., 1994; Takekawa and Saito, 1998; Carim et al., 1999; Kasof et al., 1999; Wu et al., 2000; Kataoka et al., 2001; Accorsi et al., 2002; Bruneel et al., 2005; Hilfiker-Kleiner et al., 2005; Clément et al., 2006; Fushimi et al., 2008; Bellot et al., 2009; Burton and Gibson, 2009; Seder et al., 2009; Gandhirajan et al., 2010; Gaudet et al., 2011; Shin et al., 2011; Jauhainen et al., 2012; Ma et al., 2016). Bien qu'aucun désordre de type carcinome hépatique n'ait été observé chez les femelles *F2.TCS*, un ensemble de gènes impliqués dans la voie de cancérogenèse est observé au sein du transcriptome (*Figure 5.23*). L'analyse révèle un phénomène de régulation positive de la cancérogenèse attesté par une majorité de gènes différentiellement transcrits chez les femelles *F2.TCS* qui ont été montrés sur-exprimés (*akap13*, x 2 ; *v-ral simian leukemia viral oncogene homolog A (rala)*, x 2 ; *ggps1*, x 2 ; *chromodomain helicase DNA binding protein 1 (chd1)*, x 2 ; *tcf7l2*, x 2 ; *ankhd1*, x 2,25 ; *ncoa1*, x 2,4 ; *integrin subunit alpha 2 (itga2)*, x 2,6 ; *mitogen-activated protein kinase kinase 2 (map3k2)*, x 3 ; *MADS box transcription enhancer factor 2, polypeptide C (mef2c)*, x 3 et *plcb1*, x 9) et sous-exprimés dans des tissus cancéreux (*cyr61*, x -0,17 ; *gls2*, x -0,40 ; *aquaporin 9 (aqp9)*, x -0,40 ; *socs3*, x -0,40 ; *pdk4*, x -0,50) (Wang et al., 2005a; Bai et al., 2007; Feng et al., 2008; Chen et al., 2009; Rajabi et al., 2012; Ezzeldin et al., 2014; Yu et al., 2014; Molee et al., 2015; Chen et al., 2016; Luo et al., 2016; Zhang et al., 2016a; Ma et al., 2017; Wang et al., 2018; Jiang et al., 2019; Wang et al., 2019; Yang et al., 2019; Yu et al., 2019; Zhou et al., 2019).

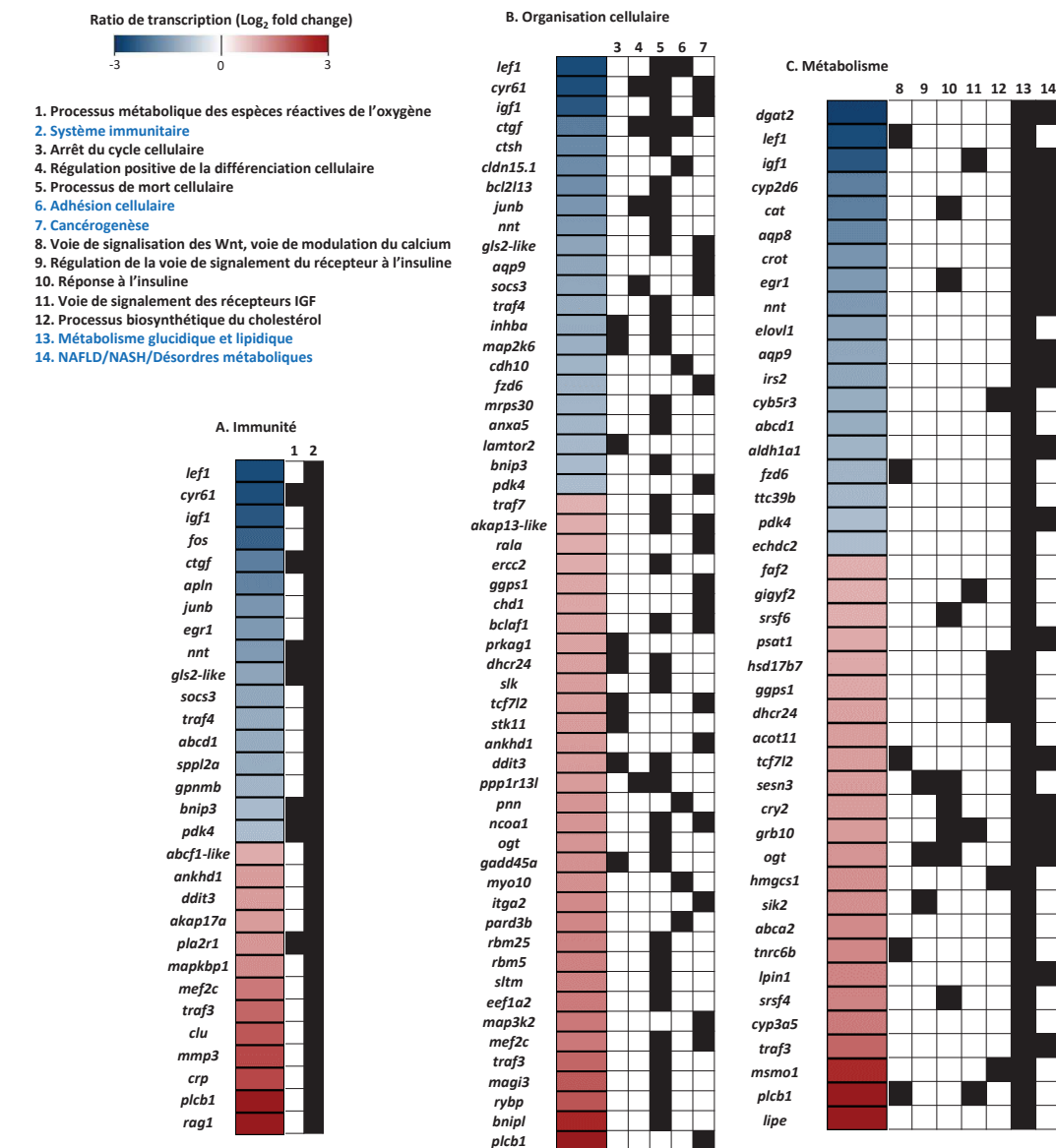
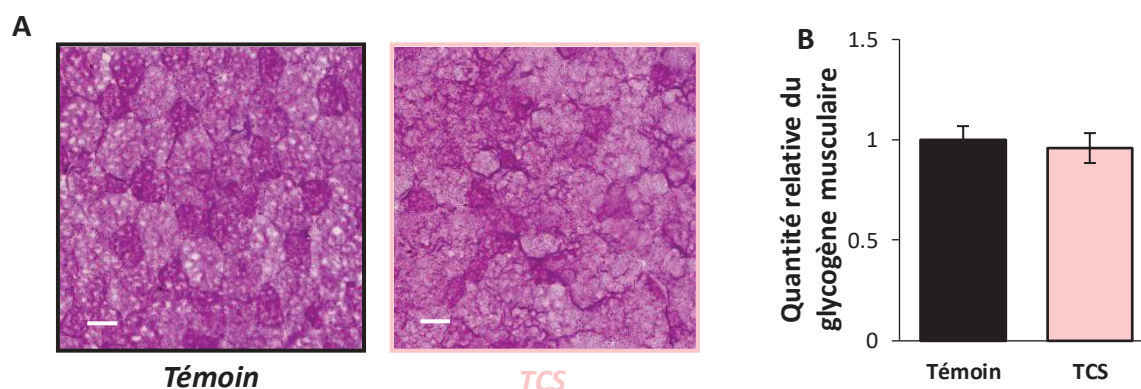


Figure 5.23 : Représentation des gènes hépatiques significativement différentiellement transcrits chez les femelles *F2.TCS* par rapport aux femelles *F2.Témoin*. L'échelle de couleur indique les ratios de transcription relatifs aux témoins. Les boîtes noires indiquent les voies dans lesquelles les gènes différentiellement transcrits apparaissent. Les voies colorées en noir ont été regroupées suivant la description des GO Term, KEGG et Biological Pathways (BP). Les voies colorées en bleu correspondent à des gènes identifiés dans ces voies par une étude bibliographique. (n<sub>Témoin/TCS</sub> = 5).

### 2.1.2.5 Quantification du glycogène musculaire

La quantité de glycogène musculaire est similaire quelle que soit l'exposition des grands-parents (Figure 5.24).

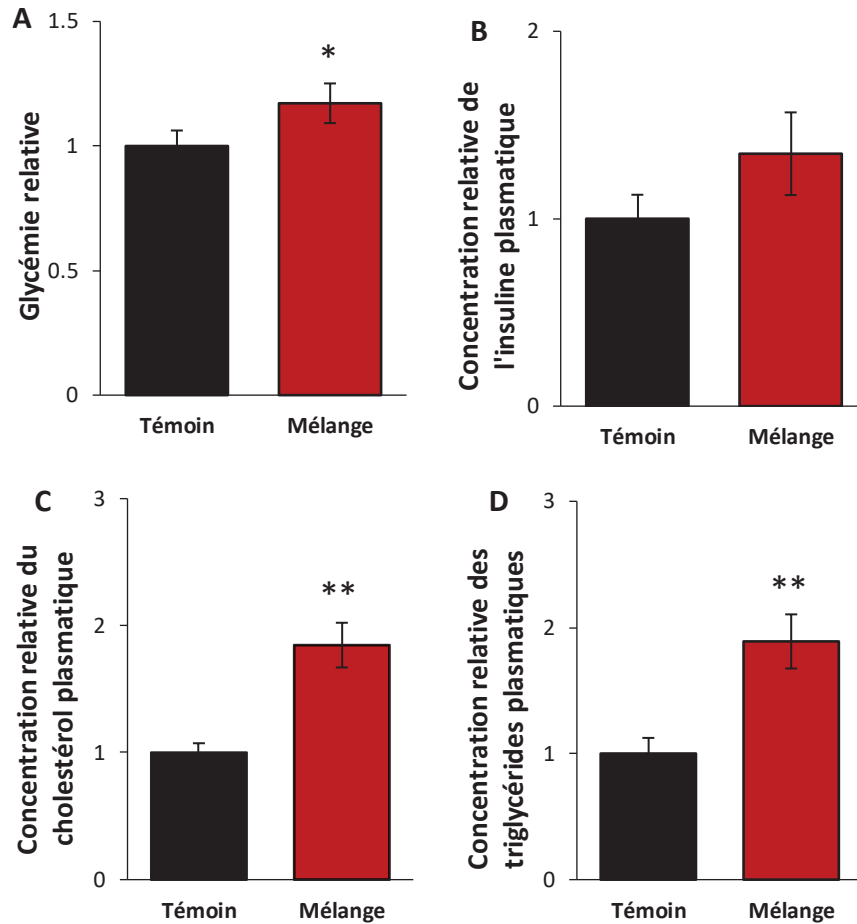


**Figure 5.24 : Contenu en glycogène musculaire des femelles *F2.Témoin* et *F2.TCS*.** (A) Coloration à l'acide périodique de Schiff. La barre d'échelle correspond à 150  $\mu$ m. (B) Quantité relative du glycogène musculaire. ( $n_{\text{Témoin}} = 16$ ,  $n_{\text{TCS}} = 10$ ).

### 2.1.3 Effets du mélange benzo[a]pyrène/triclosan

#### 2.1.3.1 Dosages plasmatiques à jeun

La glycémie basale à jeun est significativement plus élevée chez les femelles *F2.Mix* comparativement aux femelles *F2.Témoin* (1,2 fois) (Figure 5.25A). De plus, une augmentation non significative de la concentration en insuline plasmatique à jeun (1,35 fois) est observée chez les femelles *F2.Mix* comparativement aux femelles *F2.Témoin* (Figure 5.25B). En parallèle, une augmentation significative de la concentration en cholestérol et en triglycérides plasmatiques à jeun est montrée pour les femelles *F2.Mix* comparativement aux femelles *F2.Témoin* (1,85 fois) (Figure 5.25C-D).



**Figure 5.25 : Dosages plasmatiques relatifs mesurés à jeun chez les femelles *F2.Témoin* et *F2.Mix*.** (A) Glycémie basale relative ( $n_{\text{Témoin}} = 36$ ,  $n_{\text{Mix}} = 15$ ). Concentrations plasmatiques relatives (B) de l'insuline ( $n_{\text{Témoin/Mix}} = 10$ ), (C) du cholestérol ( $n_{\text{Témoin/Mix}} = 10$ ) et (D) des triglycérides ( $n_{\text{Témoin/Mix}} = 10$ ). Les astérisques indiquent une différence significative avec les individus du groupe *F1.Témoin* : \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .

### 2.1.3.2 Tolérance au glucose

Les femelles *F2.Mix* ne présentent pas de défaut dans la régulation du glucose comme en témoignent les tests de tolérance (Figure 5.26).

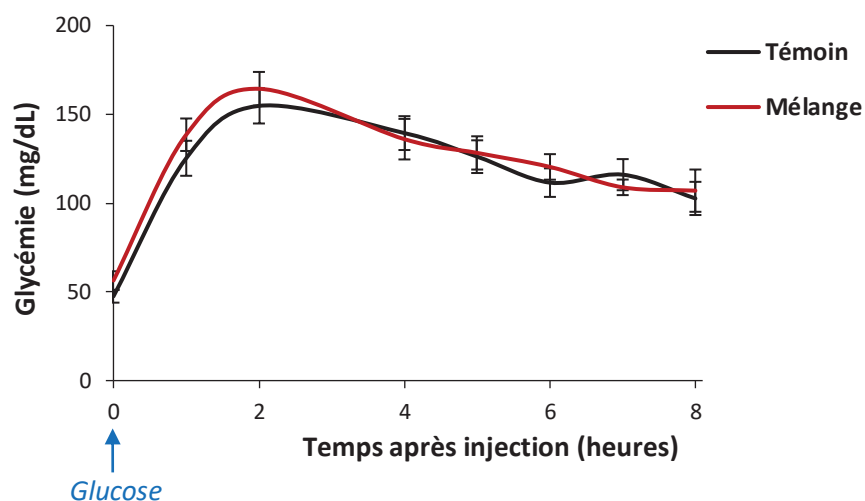
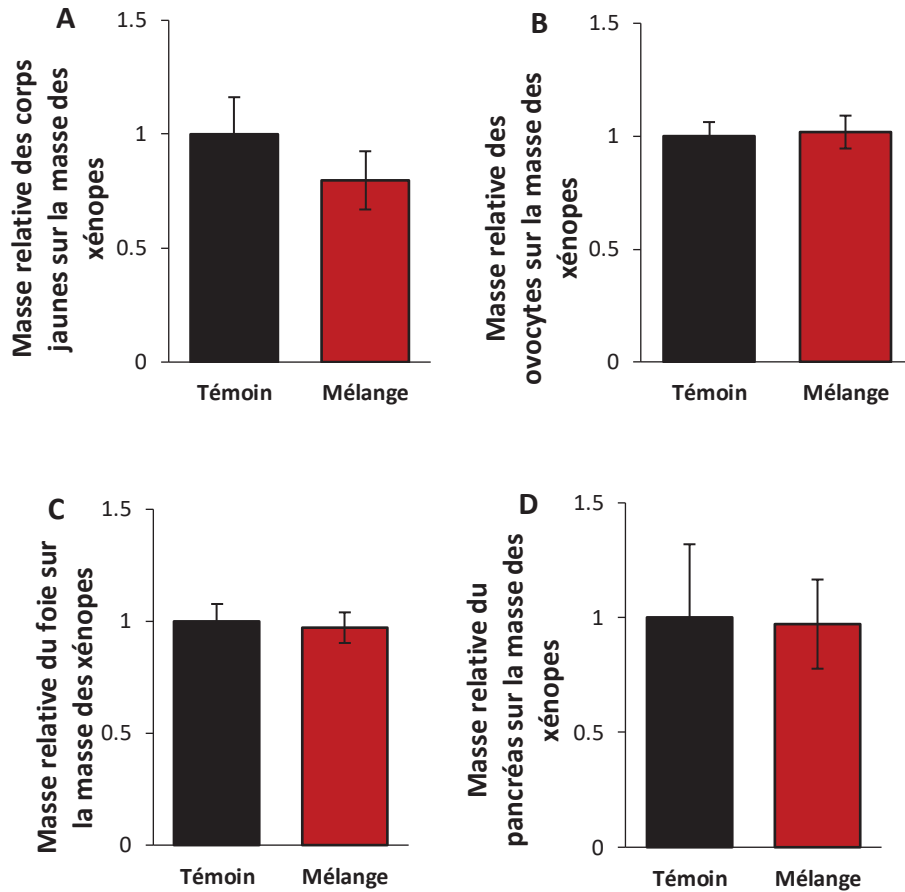


Figure 5.26 : Tolérance au glucose des femelles *F2.Témoin* et *F2.Mix*. ( $n_{\text{Témoin}} = 21$ ,  $n_{\text{Mix}} = 8$ ).

### 2.1.3.3 Traits anatomiques

L'exposition des grands-parents au mélange benzo[a]pyrène/triclosan ne modifie pas la masse relative des corps jaunes, des ovocytes, du pancréas et du foie de leurs descendants femelles F2 comme en témoignent les différents indices (Figure 5.27).

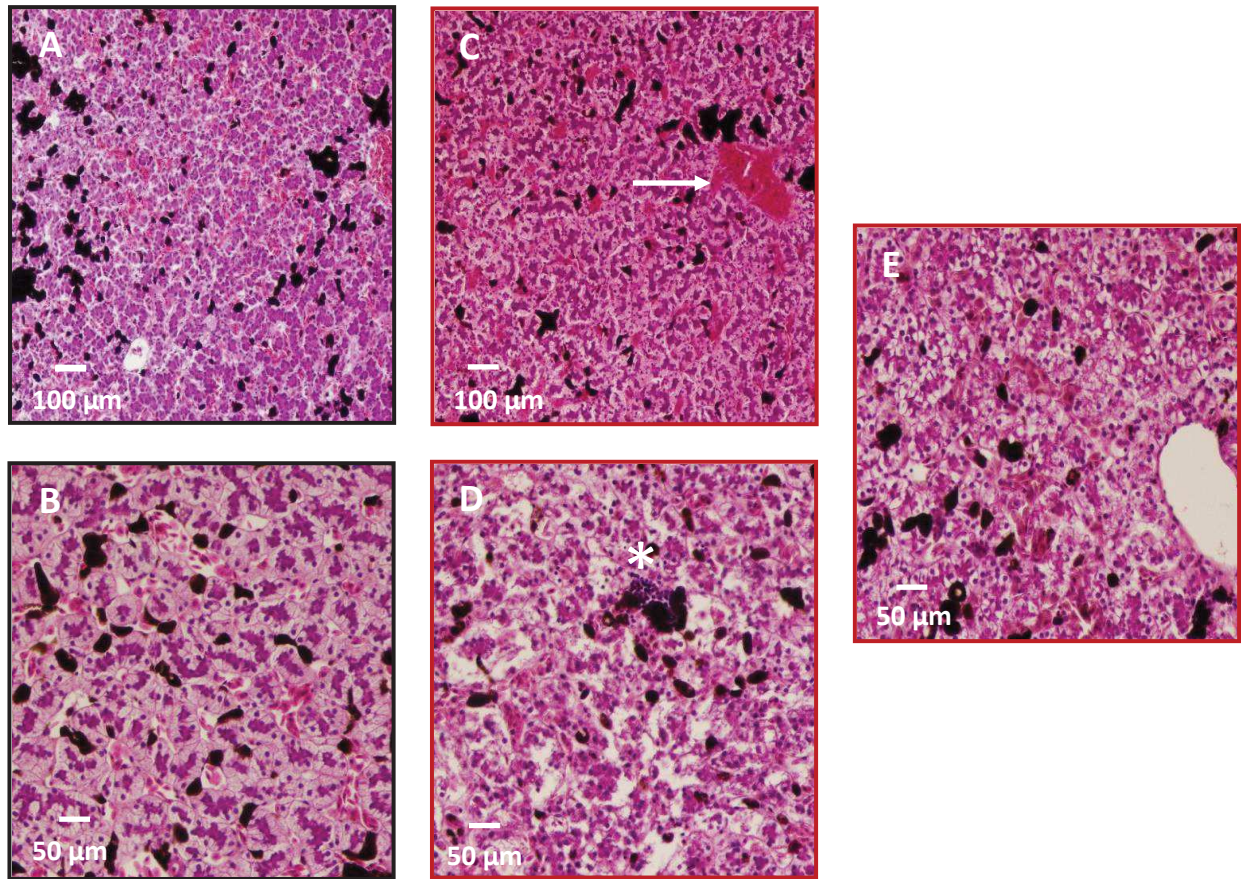


**Figure 5.27 : Effets du mélange benzo[a]pyrène/triclosan sur la physiologie générale des femelles *F2.Mix*.** (A) Rapport graisseux relatif ( $n_{\text{Témoin}} = 16$ ,  $n_{\text{Mix}} = 14$ ). (B) Rapport gonadosomatique relatif ( $n_{\text{Témoin}} = 16$ ,  $n_{\text{Mix}} = 14$ ). (C) Rapport hépato-somatique relatif ( $n_{\text{Témoin}} = 16$ ,  $n_{\text{Mix}} = 14$ ). (D) Rapport pancréato-somatique ( $n_{\text{Témoin}} = 10$ ,  $n_{\text{Mix}} = 8$ ).

### 2.1.3.4 Métabolisme hépatique

#### 2.1.3.4.1 Organisation tissulaire

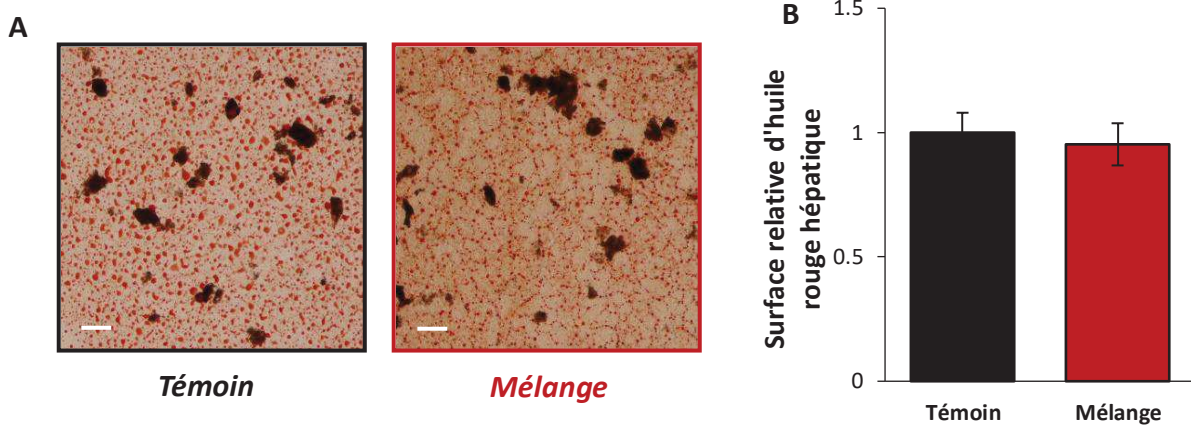
Les femelles *F2.Mix* présentent une vasodilatation des vaisseaux (*Figure 5.28C*) associée à la présence d'infiltrats inflammatoires (*Figure 5.28D*) et à une désorganisation du tissu hépatique (*Figure 5.28E*) par rapport au tissu des femelles *F2.Témoin* (*Figure 5.28A-B*).



**Figure 5.28 : Organisation du tissu hépatique des femelles *F2.Témoin* et *F2.Mix* coloré à l'hématoxyline et à l'érythrosine. Coupe de foie des femelles *F2.Témoin* (A) et (B). Coupe de foie des femelles *F2.Mix* (C), (D) et (E). L'astérisque indique un infiltrat inflammatoire et la flèche indique un vaisseau dilaté. ( $n_{\text{Témoin}} = 10$ ,  $n_{\text{Mix}} = 6$ ).**

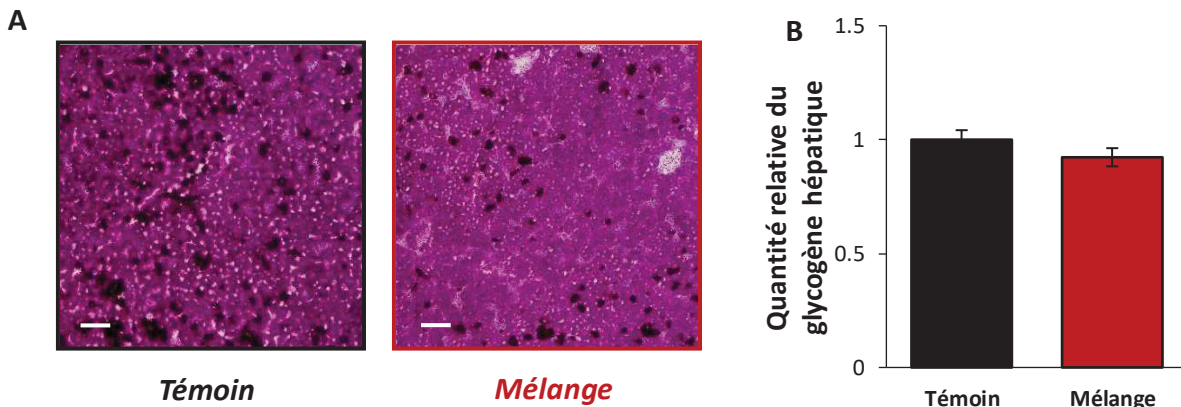
#### 2.1.3.4.2 Quantification des lipides et du glycogène

La quantité de lipides hépatiques des femelles *F2.Témoin* est similaire à celle des femelles *F2.Mix* (Figure 5.29).



**Figure 5.29 : Contenu en lipides hépatiques des femelles *F2.Témoin* et *F2.Mix*.** (A) Coloration à l'huile rouge correspondant aux lipides. La barre d'échelle correspond à 150  $\mu\text{m}$ . (B) Surface relative d'huile rouge. ( $n_{\text{Témoin}} = 16$ ,  $n_{\text{Mix}} = 14$ ).

Aucune différence de la quantité de glycogène hépatique n'est observée entre les femelles issues des grands-parents non exposés et exposés au mélange (Figure 5.30).



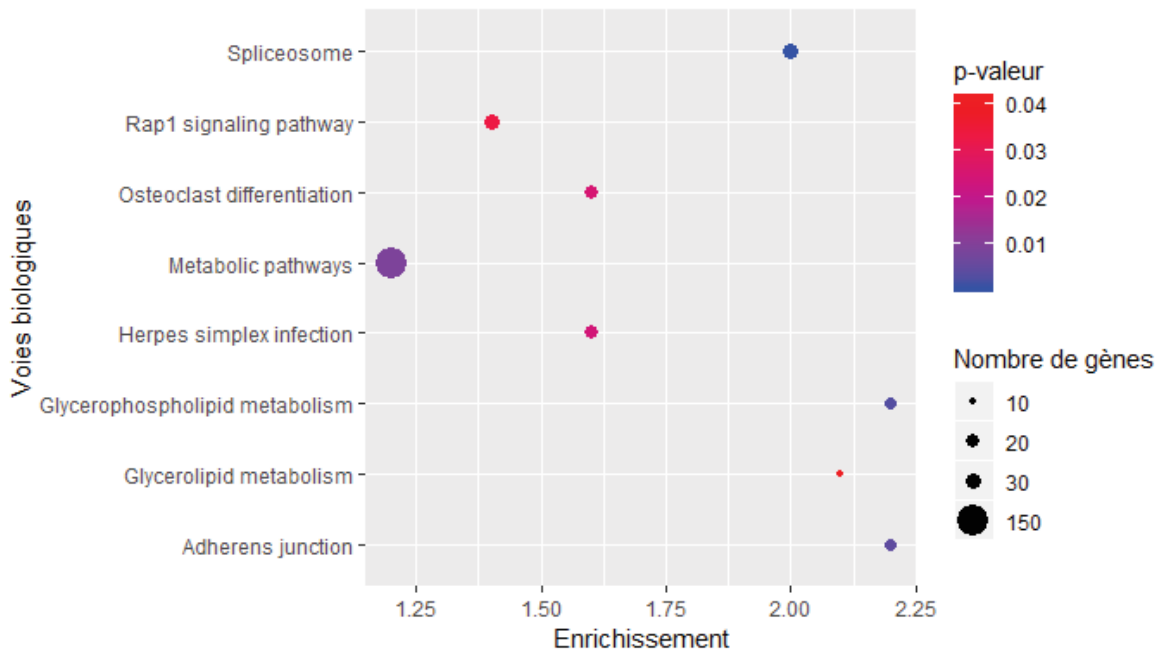
**Figure 5.30 : Contenu en glycogène hépatique des femelles *F2.Témoin* et *F2.Mix*.** (A) Coloration à l'acide périodique de Schiff. La barre d'échelle correspond à 150  $\mu\text{m}$ . (B) Quantité relative du glycogène hépatique. ( $n_{\text{Témoin}} = 15$ ,  $n_{\text{Mix}} = 14$ ).



### 2.1.3.4.3 Analyse transcriptomique

Le pourcentage de gènes trouvés différentiellement transcrits (en comparaison avec les femelles *F2.Témoin*) parmi les gènes détectés chez les femelles *F2.Mix* est de 10,2%, ce qui correspond à 2703 gènes dont 1870 sont annotés. Au sein des gènes annotés, 55% sont des gènes sur-transcrits contre 45% de sous-transcrits. La liste de l'ensemble des gènes différentiellement transcrits est accessible en *annexe VIII*.

Comme dans la *partie 2.1.2.4.3 de ce chapitre*, plusieurs voies sans rapport avec le foie apparaissent enrichies, ainsi, seules les voies liées au métabolisme, au système immunitaire, aux processus de prolifération et de mort cellulaire ainsi qu'à la méthylation de l'ADN sont traitées. D'après l'analyse d'enrichissement des voies associées au KEGG réalisée à partir des gènes différentiellement transcrits des femelles *F2.Mix*, les voies enrichies sont liées au métabolisme telles que les voies « métabolisme des glycérophospholipides » (enrichissement de 2,2 avec 17 gènes), « métabolisme des glycérolipides » (enrichissement de 2,1 avec 10 gènes), « voie de signallement rap1 » (enrichissement de 1,4 avec 31 gènes) et « voies métaboliques » (enrichissement de 1,2 avec 142 gènes) (*Figure 5.31*). La voie « jonctions adhérentes » (enrichissement de 2,2 avec 16 gènes) liée à l'organisation tissulaire du foie apparaît également enrichie chez les femelles *F2.Mix* (*Figure 5.31*).



**Figure 5.31 : Voies issues du KEGG significativement enrichies parmi les gènes hépatiques significativement différentiellement transcrits chez les femelles *F2.Mix* par rapport aux femelles *F2.Témoin*.** L'échelle de couleur indique la valeur de la *p-valeur* obtenue par un test de Fisher : significativité lorsque la *p-valeur* < 0,05. Les bulles correspondent au nombre de gènes participant aux différentes voies biologiques ( $n_{\text{Témoin}/\text{Mix}} = 5$ ).

L'analyse des voies associées aux termes GO « Biological Pathways » réalisée à partir des gènes différentiellement transcrits chez les femelles *F2.Mix* indique un enrichissement de la voie « développement du foie » (enrichissement de 1,7 avec 15 gènes) (*Figure 5.32*). Les voies du métabolisme montrent un enrichissement : « processus métabolique » (enrichissement de 1,9 avec 27 gènes) et « régulation positive de la voie de signalment Wnt » (enrichissement de 2,2 avec 9 gènes) (*Figure 5.32*). Plus précisément, l'exposition des grands-parents au mélange des deux perturbateurs endocriniens provoque l'enrichissement de voies liées au métabolisme lipidique telles que les voies « processus biosynthétique des triglycérides » (enrichissement de 4,2 avec 9 gènes), « processus métabolique du cholestérol » (enrichissement de 2,1 avec 12 gènes), « stockage des lipides » (enrichissement de 3 avec 7 gènes), « processus biosynthétique des acides gras » (enrichissement de 2,1 avec 11 gènes) et « processus catabolique des lipides » (enrichissement de 2,1 avec 12 gènes) (*Figure 5.32*). Conjointement à l'enrichissement de voies impliquées dans le métabolisme

des lipides, des voies associées au métabolisme glucidique comme les voies « régulation positive des processus de biosynthèse du glycogène » (enrichissement de 3,5 avec 5 gènes), « réponse au glucose » (enrichissement de 2 avec 13 gènes) et « homéostasie du glucose » (enrichissement de 1,7 avec 16 gènes) apparaissent enrichies chez les femelles *F2.Mix* (Figure 5.32). De plus, les voies faisant intervenir l'insuline apparaissent également enrichies chez les femelles *F2.Mix* comme les voies « signalment du récepteur du facteur de croissance comme l'insuline » (enrichissement de 3,2 avec 6 gènes), « réponse à l'insuline » (enrichissement de 2,4 avec 14 gènes) et « réponse cellulaire aux stimulus de l'insuline » (enrichissement de 2 avec 15 gènes) (Figure 5.32). Par ailleurs, des voies impliquées dans le système immunitaire sont également enrichies comme les voies « réponse aux cytokines » (enrichissement de 2,4 avec 11 gènes) et « voie restreinte de la phosphorylation des protéines SMAD » (enrichissement de 3,5 avec 5 gènes) (Figure 5.32). Un ensemble de voies impliquées dans l'apoptose est enrichi chez les femelles *F2.Mix* telles que les voies « anoikis » (enrichissement de 6,9 avec 4 gènes), « régulation négative de l'activité de l'endopeptidase de type cystéine impliquée dans les processus apoptotiques » (enrichissement de 2,1 avec 14 gènes) et « processus apoptotique » (enrichissement de 1,3 avec 69 gènes) (Figure 5.32). Comme observé pour les femelles *F2.TCS*, un enrichissement d'une voie liée au stress oxydant est observé (« processus métabolique des espèces réactives de l'oxygène » (enrichissement de 2,4 avec 8 gènes) ainsi que des voies liées au cycle cellulaire (« régulation du cycle cellulaire » (enrichissement de 1,8 avec 23 gènes) et « arrêt du cycle cellulaire » (enrichissement de 1,6 avec 23 gènes) (Figure 5.32). La voie « réponse protéique médiée par IRE1 » (enrichissement de 2,3 avec 10 gènes), impliquée dans le stress du réticulum endoplasmique, apparaît également enrichie chez les femelles *F2.Mix* (Figure 5.32). Enfin, la voie « méthylation de l'ADN » (enrichissement de 2,7 avec 7 gènes) apparaît également enrichie chez les femelles *F2.Mix* (Figure 5.32).

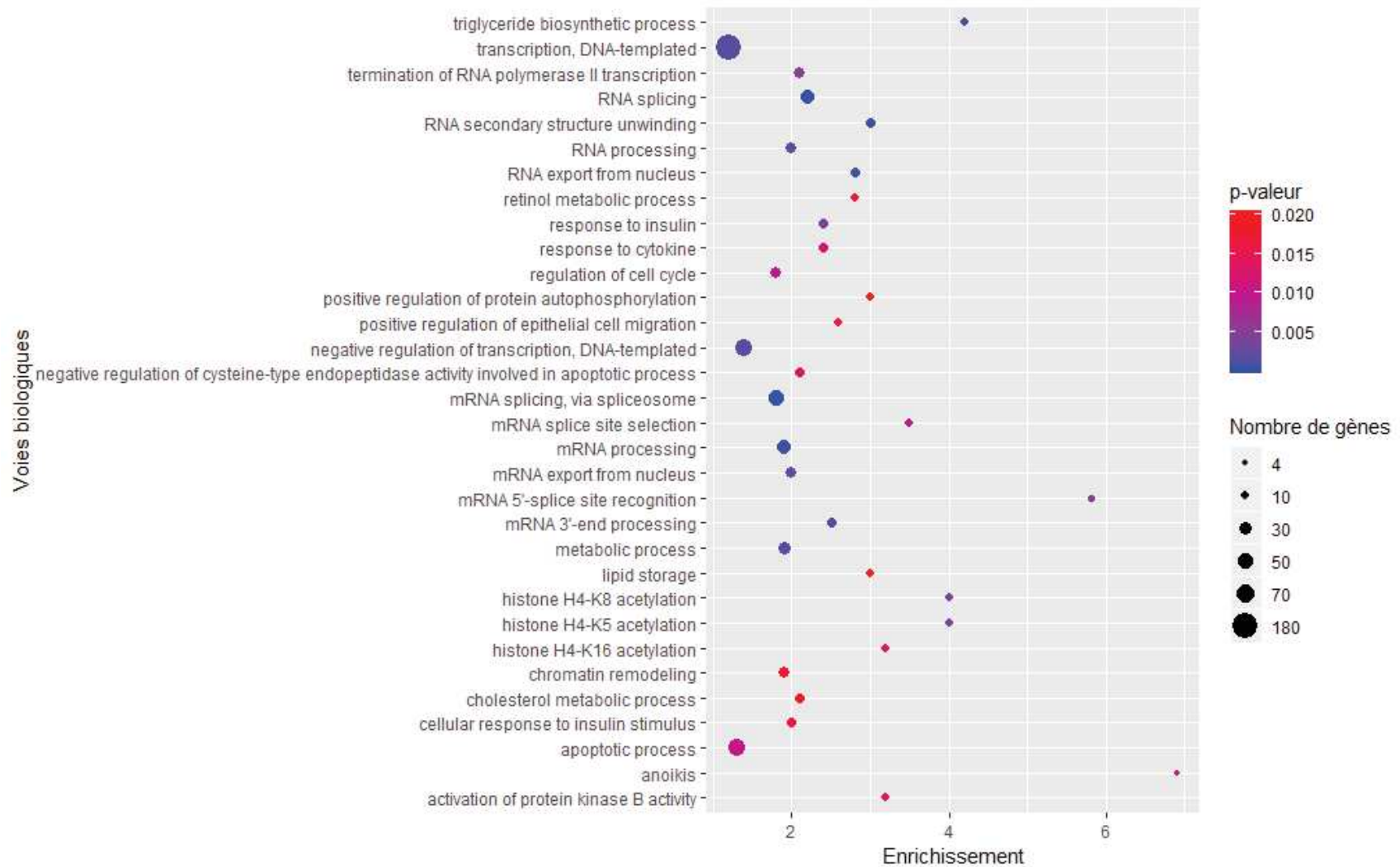


Figure 5.32 (partie 1) : Voies issues des GO Term « Biological Pathway » significativement enrichies parmi les gènes hépatiques significativement différentiellement transcrits chez les femelles *F2.Mix* par rapport aux femelles *F2.Témoin*. L'échelle de couleur indique la valeur de la *p-valeur* obtenue par un test de Fisher : significativité lorsque la *p-valeur* < 0,05. Les bulles correspondent au nombre de gènes participant aux différentes voies biologiques. ( $n_{\text{Témoin}/\text{Mix}} = 5$ ).

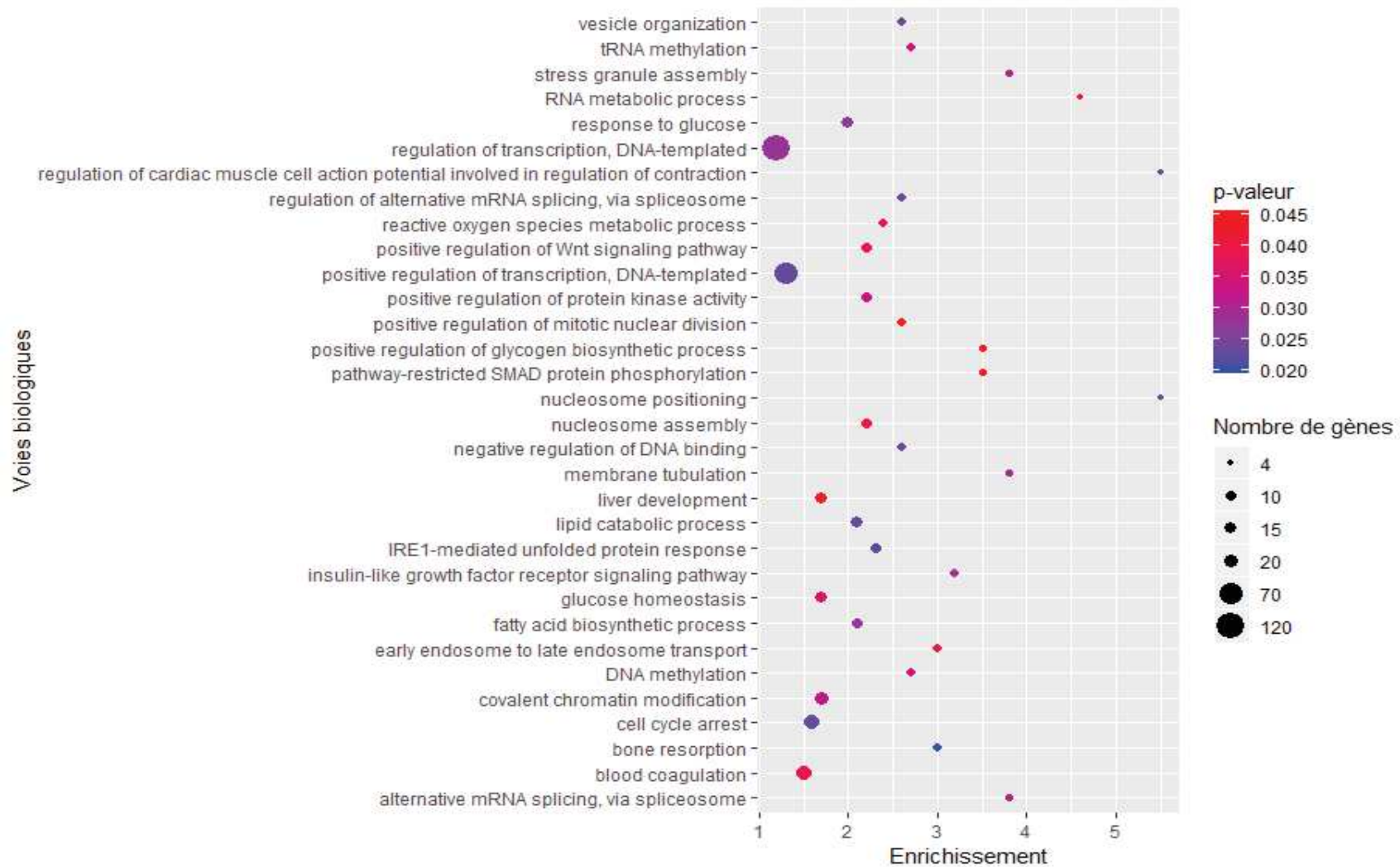


Figure 5.32 (partie 2) : Voies issues des GO Term « Biological Pathway » significativement enrichies parmi les gènes hépatiques significativement différentiellement transcrits chez les femelles *F2.Mix* par rapport aux femelles *F2.Témoin*. L'échelle de couleur indique la valeur de la p-valeur obtenue par un test de Fisher : significativité lorsque la p-valeur < 0,05. Les bulles correspondent au nombre de gènes participant aux différentes voies biologiques. ( $n_{\text{Témoin/Mix}} = 5$ ).

De nombreux gènes impliqués dans les processus métaboliques du cholestérol (*cebpa*, x -0,24 ; *Ceroid-lipofuscinosis neuronal protein 6 (cln6)*, x -0,29 ; *insig1*, x -0,32 ; *lecithin-cholesterol acyltransferase (lcat)*, x -0,35 ; *Hepatic triacylglycerol lipase (lipc)*, x -0,46 ; *ferredoxin 1 (fdx1)*, x -0,46 ; *cytochrome P450 family 7 subfamily B member 1 (cyp7b1)*, x -0,47 ; *high density lipoprotein binding protein (hdlbp)*, x -0,49 ; *LDL receptor related protein 5 (lrp5)*, x -0,55 ; *ER lipid raft associated 2 (erlin2)*, x -0,57 ; *HNF1 homeobox A (hnf1a)*, x 2,30 ; *ATP binding cassette subfamily A member 1 (abca1)*, x 2,40) (Oram and Lawn, 2001; Pandak et al., 2002; Yang et al., 2002b; Fujino et al., 2003; Teixeira et al., 2006; Xiao et al., 2012; Piper et al., 2015) ainsi que dans les processus biosynthétiques des triglycérides (*dgat2*, x -0,08 ; *1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 3 (agpat3)*, x -0,26 ; *lysocardiolipin acyltransferase 1 (lclat1)*, x -0,33 ; *1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 5 (agpat5)*, x -0,36 ; *Alkylglycerol Monooxygenase (agmo)*, x -0,37 ; *patatin-like phospholipase domain containing 3 (pnpla3)*, x -0,45 ; *lipin 2 (lpin2)*, x 1,98 ; *lipin 3-like (lpin3-like)*, x 2,64 et *lipin1 (lpin1)*, x 3,55) (Jenkins et al., 2004; Millar et al., 2006; Takeuchi and Reue, 2009; Prasad et al., 2011) apparaissent pour beaucoup sous-transcrits chez les femelles *F2.Mix* (Figure 5.33). Bien que ne corroborant pas les dosages plasmatiques à jeun en cholestérol et en triglycérides (Partie 2.1.3.1), ces résultats indiqueraient une plus faible synthèse de lipides au niveau du foie des femelles *F2.Mix* par rapport aux femelles *F2.Témoin*. De plus, l'étude transcriptomique révèle une sur-transcription de gènes impliqués dans la  $\beta$ -oxydation (*mitochondrial trans-2-enoyl-CoA reductase (mecn)*, x 1,76 ; *acyl-CoA dehydrogenase family member 10 (acad10)*, x 3,71) (Bian et al., 2010) (Figure 5.33). En parallèle, une majorité de gènes impliqués dans le stockage des lipides apparaît sous-transcrits (*dgat2*, x -0,08 ; *activin A receptor type 1C (acvr1c)*, x -0,38 ; *abhydrolase domain containing 4 (abhd4)*, x -0,42 ; *fat storage-inducing transmembrane protein 2 (fitm2)*, x -0,44 ; *GM2 ganglioside activator (gm2a)*, x -0,56 ; *caveolin 1 (cav1)*, x -0,60) (Figure 5.33). Une diminution de la régulation de la synthèse de glycogène est également constatée chez les femelles *F2.Mix* (*insulin like growth factor 1 (igf1)*, x -0,18 ; *insulin receptor substrate 2 (irs2)*, x -0,24 ; *insulin receptor (insr)*, x -0,42 ; *dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 2 (dyrk2)*, x -0,44 ; *insulin like growth factor 2 (igf2)*, x 2,30) (Park et al., 1999; Previs et al., 2000; Ide et al., 2004; Liang et al., 2010) (Figure 5.33). Ainsi, la diminution de la production de réserves énergétiques est confirmée par la forte proportion de gènes impliqués dans la voie de réponse à l'insuline qui apparaissent sur-transcrits chez les femelles *F2.Mix* (*GRB10*

*interacting GYF protein 1 (gigyf1)*, x 1,83 ; *carbamoyl-phosphate synthetase 2, aspartate transcarbamylase, and dihydroorotase-like (cad-like)*, x 1,96 ; *eukaryotic translation initiation factor 6 (eif6)*, x 2,05 ; *srsf6*, x 2,37 ; *cry2*, x 2,71 ; *gigyf2*, x 3,08 ; *ogt*, x 3,11 ; *protein tyrosine phosphatase, receptor type N (ptprn)*, x 3,11 ; *sesn3*, x 3,36 ; *grb10*, x 4,13 ; *cysteine rich transmembrane BMP regulator 1 (crim1)*, x 4,39 ; *srsf4-like*, x 4,68 ; *pck1*, x 5,61 ; *plcb1*, x 6,59) (Figure 5.33). Le transcriptome des femelles *F2.Mix* témoignerait ainsi d'une bonne sensibilité à l'insuline.

Les résultats transcriptomiques des femelles *F2.Mix* révèlent que plusieurs gènes impliqués dans la réponse inflammatoire apparaissent différemment transcrits et ne permettent pas de mettre clairement en évidence un phénotype transcriptionnel associé à l'inflammation (*coagulation factor 2 (f2r)*, x -0,07 ; *fos*, x -0,11 ; *jun* proto-oncogene (*jun*), x -0,13 ; *lef1*, x -0,15 ; *ADAM metallopeptidase domain 15 (adam15)*, x -0,18 ; *jun D* proto-oncogene (*jund*), x -0,29 ; *crp.1*, x -0,29 ; *junb*, x -0,34 ; *SKI-like proto-oncogene (skil)*, x -0,34 ; *hyaluronidase 2 (hyal2)*, x -0,37 ; *interleukin 6 signal transducer (il6st)*, x -0,39 ; *Toll like receptor 2 (tlr2)*, x -0,42 ; *Hydroxyacid Oxidase 1 (hao1)*, x -0,42 ; *Signal transducer and activator of transcription 1 (stat1)*, x -0,43 ; *cysteine-rich protein 1 (crip1)*, x -0,46 ; *gpnmb*, x -0,50 ; *protein geranylgeranyltransferase type I, beta subunit (pggt1b)*, x -0,51 ; *annexin A1-like (anxa1-like)*, x -0,53 ; *acid phosphatase 5 (acp5)*, x -0,55 ; *cav1*, x -0,60 ; *nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 2 (nfkb2)*, x 1,79 ; *growth arrest specific 6 (gas6)*, x 1,86 ; *adenosine deaminase B1 (adarb1)*, x 1,90 ; *nerve growth factor (ngf)*, x 2,06 ; *cactin*, x 2,16 ; *G protein subunit alpha o1 (gnao1)*, x 2,16 ; *NFKB inhibitor zeta (nfkbiz)*, x 2,25 ; *abca1*, x 2,40 ; *leucine rich adaptor protein 1-like (lurap1-like)*, x 2,50 ; *DEAD-box helicase 3 X-linked (ddx3x)*, x 2,78 et *crp.4*, x 3,61) (Lourbakos et al., 2001; Hossain et al., 2008; Soulat et al., 2008; Chung et al., 2009; de la Motte et al., 2009; Scutera et al., 2009; Yu et al., 2009; Alciato et al., 2010; Atzei et al., 2010; Latonen et al., 2010; Lee et al., 2012; Li et al., 2015) (Figure 5.33). De la même façon, les gènes *crp* codant pour un marqueur de l'inflammation chez l'homme apparaissent différemment transcrits chez ces femelles issues d'une exposition des grands-parents au mélange sans qu'une réponse claire puisse être obtenue (*crp.1*, x -0,29 ; *crp.4*, x 3,61) (Sproston and Ashworth, 2018) (Figure 5.33).

Une majorité de gènes impliqués dans la cohésion et l'adhésion cellulaire apparaît sous-transcrite chez les femelles *F2.Mix* (*integrin subunit beta 2 (itgb2)*, x -0,14 ; *lef1*, x -0,15 ; *SRC*

*proto-oncogene, non-receptor tyrosine kinase (src)*, x -0,28 ; *v-crk avian sarcoma virus CT10 oncogene homolog-like (crkl)*, x -0,30 ; *Rac family small GTPase 1 (rac1)*, x -0,33 ; *cell division cycle 42 (cdc42)*, x -0,36 ; *epithelial membrane protein 2 (emp2)*, x -0,42 ; *desmocollin 3 (dsc3)*, x -0,45 ; *cldn15.1*, x -0,46 ; *endothelial cell adhesion molecule (esam)*, x -0,52 ; *gas6*, x 1,86 ; *Rho GTPase activating protein 5-like (arhgap5-like)*, x 1,87 ; *cell adhesion molecule 1-like (cadm1-like)*, x 1,91 ; *cadherin 17 (cdh17)*, x 2,22 ; *pard3*, x 4,21 (Dantzig et al., 1994; Kawamura et al., 1994; Burbelo et al., 1995; Kheradmand et al., 1998; Novak et al., 1998; Wang et al., 2003; Saller et al., 2006; Morales et al., 2009; Sakurai-Yageta et al., 2009; Kimura et al., 2010; Günzel and Yu, 2013; Gul et al., 2017; Ear et al., 2019) (*Figure 5.33*) corroborant la désorganisation hépatique observée histologiquement (*Partie 2.1.3.4.1*).

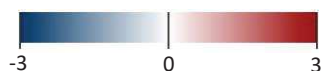
Un effet prédominant de pro-apoptose chez les femelles issues d'une exposition des grands-parents au mélange est constaté avec un déséquilibre entre le phénomène d'apoptose (gènes sur- et sous-exprimés impliqués et associés à ce phénomène) (*lef1*, x -0,15 ; *fatty acid binding protein 1 (fabp1)*, x -0,34 ; *palmitoyl-protein thioesterase 1 (ppt1)*, x -0,48 ; *activating transcription factor 5, gene 2 (atf5.2)*, x -0,52 ; *anxa1-like*, x -0,53 ; *GATA binding protein 6 (gata6)*, x -0,53 ; *Late endosomal/lysosomal adaptor, MAPK and MTOR activator 5 (lamtor5)*, x -0,54 ; *protein phosphatase 1 regulatory subunit 13B-like (ppp1r13b-like)*, x 1,95 ; *akap13-like*, x 2,04 ; *P21 Protein (Cdc42/Rac)-Activated Kinase 1 (pak1)*, x 2,16 ; *family with sequence similarity 32 member A (fam32a)*, x 2,21 ; *death-associated protein 6 (daxx)*, x 2,42 ; *excision repair cross-complementation group 3 (ercc3)*, x 2,57 ; *traf7*, x 2,72 ; *BCL2 associated transcription factor 1 (bclaf1)* (x 2,74) ; *RE1 silencing transcription factor (rest)*, x 4,12 ; *NADPH oxidase, EF-hand calcium binding domain 5 (nox5)* x 4,58 ; *bnip1*, x 6,41 ; *rybp*, x 6,53) et le phénomène d'anti-apoptose (gènes sur- et sous-exprimés impliqués et associés à ce phénomène) (*E2F transcription factor 1 (e2f1)*, x -0,29 ; *tumor protein p53 inducible nuclear protein 1-like (tp53inp1-like)*, x -0,40 ; *stat1* x -0,43 ; *tgfbr2*, x -0,44 ; *gas6*, x 1,86 ; *ATPase family, AAA domain containing 3A (atad3a)*, x 2,82 ; *casp3*, x 3,15) (Vito et al., 1997; Kasof et al., 1999; Bánfi et al., 2001; Samuels-Lev et al., 2001; Accorsi et al., 2002; Battle and Frank, 2002; Fan et al., 2003; Marusawa et al., 2003; Qin et al., 2003; Xu et al., 2004; Bruneel et al., 2005; Goswami et al., 2005; Stanelle et al., 2005; Wang et al., 2005b; Hu et al., 2006; Saeki et al., 2007; Polzien et al., 2009; Fang et al., 2010b; Gandhirajan et al., 2010; Lv et al., 2010; Shiozawa et al., 2010; Chen et al., 2011b; Dluzen et al., 2011; Froese et al., 2011; Seillier et



al., 2012; Ma et al., 2016; Zhang et al., 2018b) (Figure 5.33). Enfin, un ensemble de gènes impliqués dans la voie de cancérogenèse apparaît différemment transcrit bien qu'aucune pathologie hépatique de type carcinome n'ait été observée chez les femelles *F2.Mix* (Figure 5.33). En effet, un phénotype associé à des processus de cancérogenèse est constaté chez les femelles *F2.Mix* avec la transcription différentielle de gènes ayant été montrés sur-transcrits (*aldehyde dehydrogenase 18 family member A1 (aldh18a1)*, x 1,79 ; *arhgap5-like*, x 1,87 ; WAS protein family member (*wasf3*), x 1,94 ; *akap13-like*, x 2,04 ; *Chromobox protein homolog 1 (cbx1)*, x 2,06 ; *pak1*, x 2,16 ; *armadillo repeat containing 8 (armc8)*, x 2,20 ; *cdh17*, x 2,22 ; *Raf-1 proto-oncogene, serine/threonine kinase (raf1)*, x 2,41 ; *rala*, x 2,42 ; *tcf7l2*, x 2,52 ; *integrin subunit alpha 3 (itga3)*, x 2,77 ; *mef2c*, x 4,45 ; *plcb1*, x 6,59) et sous-transcrits dans les tissus cancéreux (*Bcl2 modifying factor (bmf)*, x -0,20 ; *death-associated protein kinase 2 (dapk2)*, x -0,31 ; *tlr2*, x -0,42) (Hwang et al., 2004; Bai et al., 2007; Lee et al., 2010; Teng et al., 2010; Kojima et al., 2011; Wong et al., 2013; Ezzeldin et al., 2014; Kang et al., 2014; Wang et al., 2014; Li et al., 2015; Molee et al., 2015; Chi et al., 2016; Luo et al., 2016; Zhao et al., 2016; Huang et al., 2018; Liang et al., 2018; Ning et al., 2018; Wang et al., 2018; Zhang et al., 2018b).

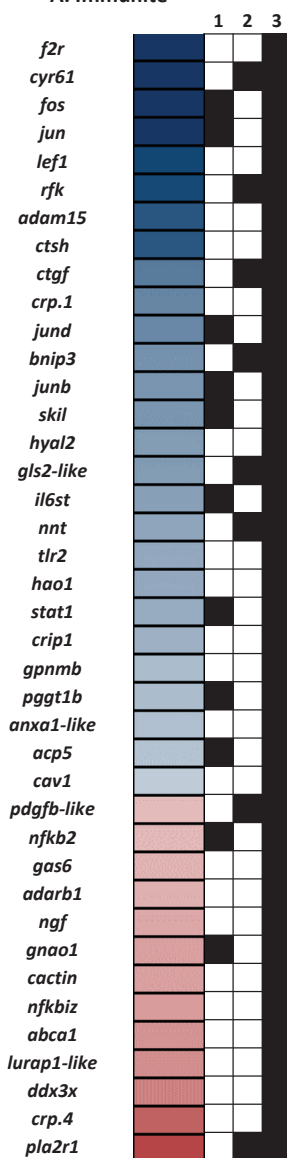


Ratio de transcription (Log<sub>2</sub> fold change)

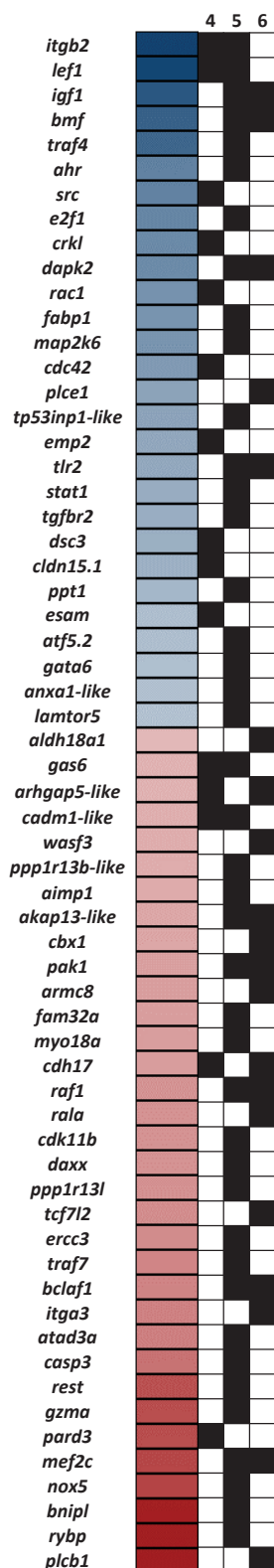


1. Réponse aux cytokines
2. Processus métabolique des espèces réactives de l'oxygène
3. **Système immunitaire**
4. Adhésion cellulaire
5. Processus apoptotique
6. **Cancérogénèse**

**A. Immunité**



**B. Organisation tissulaire**



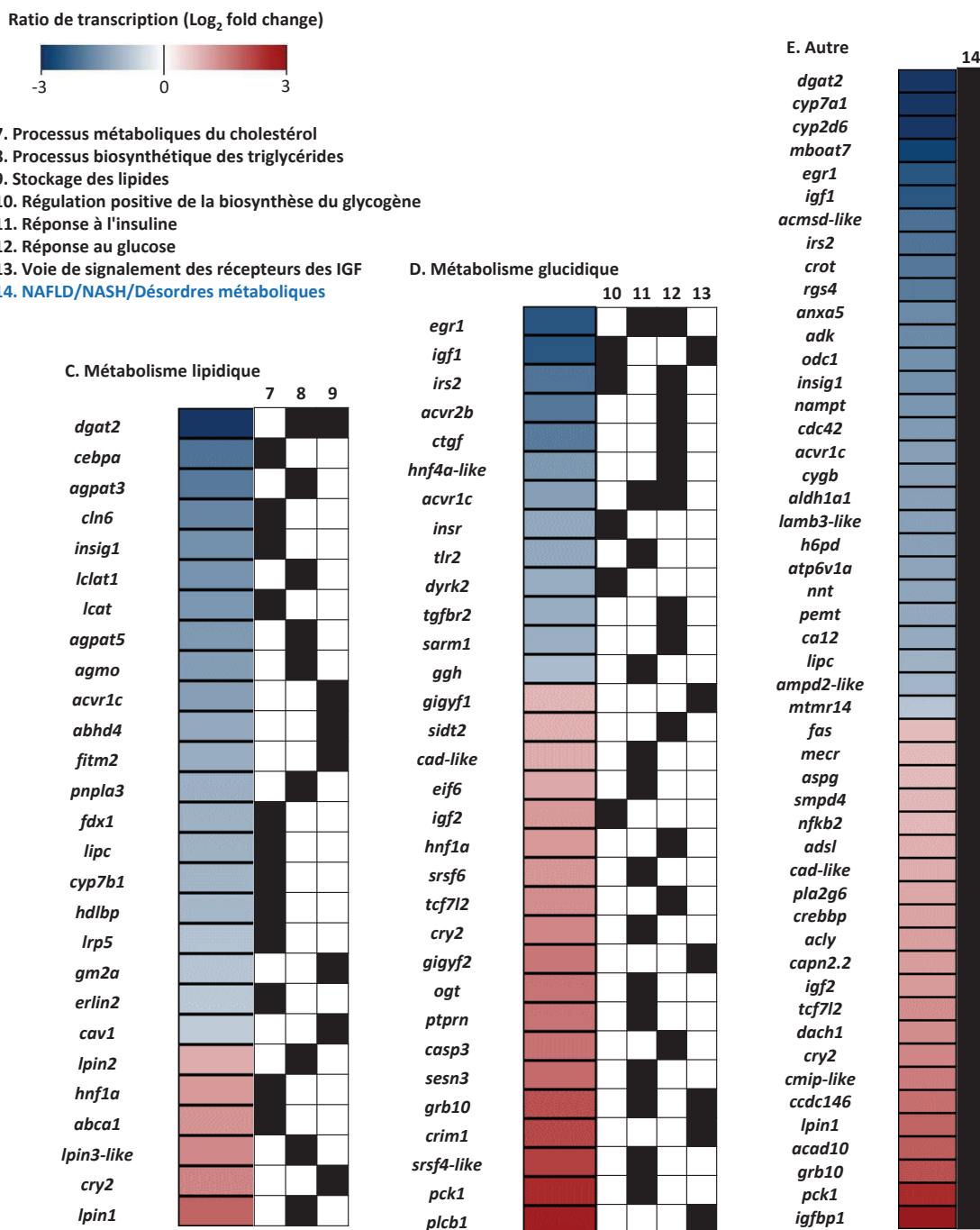
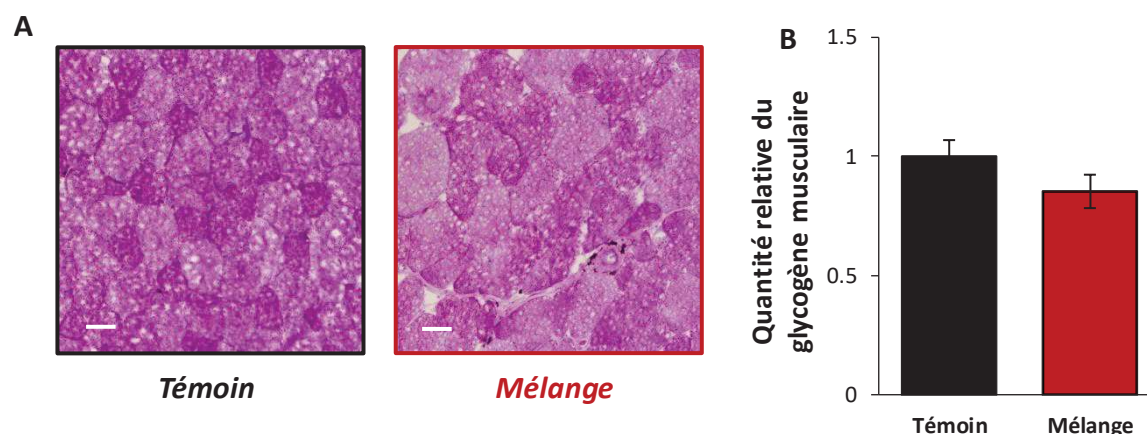


Figure 5.33 : Représentation des gènes hépatiques significativement différentiellement transcrits chez les femelles *F2.Mix* par rapport aux femelles *F2.Témoin*. L'échelle de couleur indique les ratios de transcription relatifs aux témoins. Les boîtes noires indiquent les voies dans lesquelles les gènes différentiellement transcrits apparaissent. Les voies colorées en noir ont été regroupées suivant la description des GO Term, KEGG et Biological Pathways (BP). Les voies colorées en bleu correspondent à des gènes identifiés dans ces voies par une étude bibliographique. ( $n_{\text{Témoin/Mix}} = 5$ ).

### 2.1.3.5 Quantification du glycogène musculaire

Les femelles *F2.Mix* révèlent une diminution non significative de la quantité de glycogène musculaire comparée aux femelles *F2.Témoin* (0,85 fois) (Figure 5.34).



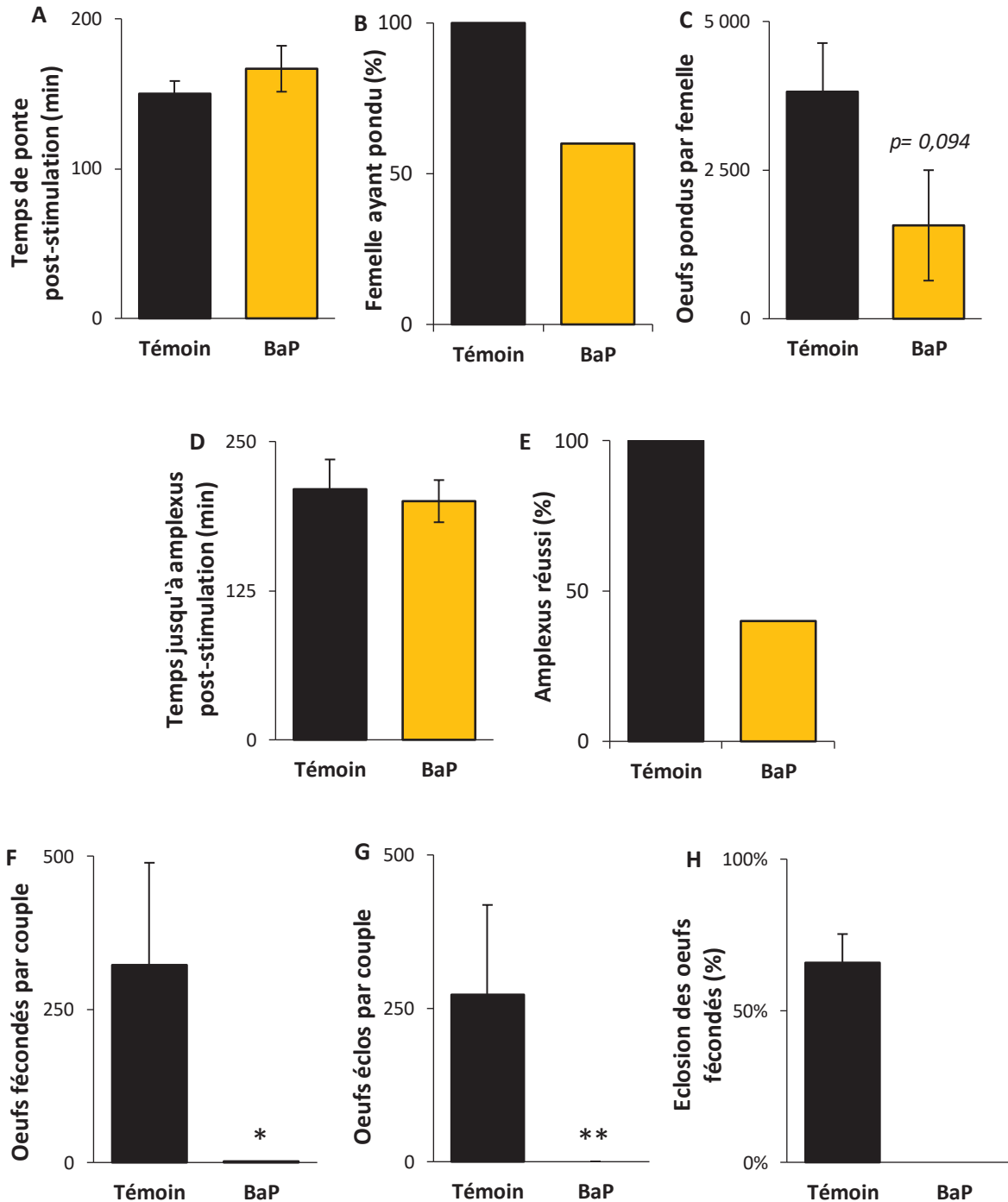
**Figure 5.34 :** Contenu en glycogène musculaire des femelles *F2.Témoin* et *F2.Mix*. (A) Coloration à l'acide périodique de Schiff. La barre d'échelle correspond à 150  $\mu$ m. (B) Quantité relative du glycogène musculaire. ( $n_{\text{Témoin}} = 16$ ,  $n_{\text{Mix}} = 13$ ).

## 2.2 Effets transgénérationnels sur la reproduction des individus F2

### 2.2.1 Effets sur les individus F2 issus de grands-parents F0 exposés au benzo[a]pyrène

Les femelles *F2.Témoin* et *F2.BaP* ont pondu en moyenne 150 min après stimulation par l'hCG (Figure 5.35A). Néanmoins, un effet transgénérationnel du benzo[a]pyrène sur le comportement reproducteur est souligné par une diminution du nombre de femelle ayant pondu (100% des femelles *F2.Témoin* contre 60% des femelles *F2.BaP* soit 3 femelles sur 5) et par une diminution du nombre d'œufs pondus par femelle (en moyenne 3800 œufs et 1500 œufs pour les femelles *F2.Témoin* et *F2.BaP*, respectivement) (Figure 5.35B-C). Le temps nécessaire pour former un amplexus est de 200 min quel que soit le groupe d'étude (Figure 5.35D). En revanche, le pourcentage de couple ayant formé un amplexus est diminué chez la population *F2.BaP* (40% contre 100% pour la population *F2.Témoin*) (Figure 5.35E).

Un impact significatif sur le succès reproducteur est observé pour la population *F2.BaP* avec une diminution du nombre d'œufs fécondés. En effet, en moyenne, 320 œufs ont été fécondés par couple *F2.Témoin* contre 0,4 œufs fécondés par couple *F2.BaP* (Figure 5.35F). De plus, aucun œuf des couples *F2.BaP* n'ayant éclos, le succès reproducteur final des individus *F2.BaP* est nul (Figure 5.35G-H).

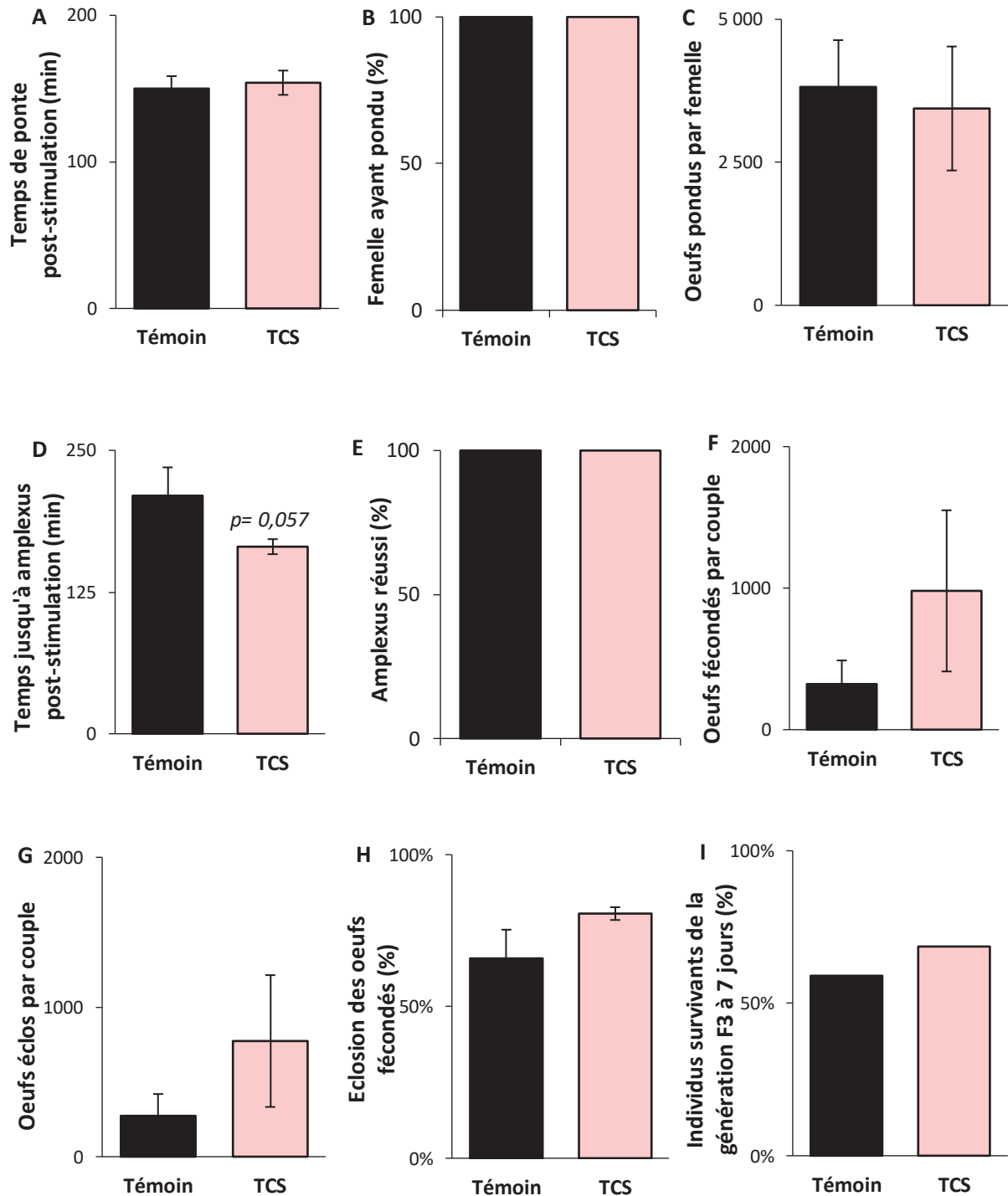


**Figure 5.35 : Etude du comportement et du succès reproducteur des individus *F2.Témoins* et *F2.BaP*.** (A) Temps de ponte post-stimulation ( $n_{\text{Femelle Témoins}} = 5$ ,  $n_{\text{Femelle BaP}} = 3$ ). (B) Pourcentage de femelles ayant pondu. (C) Nombre d'œufs pondus par femelle ( $n_{\text{Femelle Témoins/BaP}} = 5$ ). (D) Temps jusqu'à formation d'un amplexus ( $n_{\text{Témoins}} = 5$ ,  $n_{\text{BaP}} = 2$ ). (E) Pourcentage d'amplexus réussis. (F) Nombre d'œufs fécondés par couple ( $n_{\text{Témoins/BaP}} = 5$ ). (G) Nombre d'œufs éclos par couple ( $n_{\text{Témoins/BaP}} = 5$ ). (H) Pourcentage d'éclosion des œufs fécondés ( $n_{\text{Témoins}} = 5$ ,  $n_{\text{BaP}} = 1$ ). Les astérisques indiquent une différence significative par rapport à la population *F2.Témoins* : \*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$ .

## 2.2.2 Effets sur les individus F2 issus de grands-parents F0 exposés au triclosan

Les femelles *F2.Témoin* et *F2.TCS* ont pondu en moyenne 150 min après stimulation à l'hCG (*Figure 5.36A*). L'ensemble des femelles *F2.Témoin* et *F2.TCS* ont pondu (*Figure 5.36B*). Aucune différence significative du nombre d'œufs pondus par femelle n'est constatée entre les groupes *F2.Témoin* et *F2.TCS*. En moyenne, les femelles *F2.Témoin* ont pondu 3800 œufs et les femelles *F2.TCS* ont pondu 3400 œufs (*Figure 5.36C*). Les couples *F2.TCS* ont mis moins de temps pour former un amplexus soit environ 165 min post-stimulation tandis que pour les couples *F2.Témoin* 200 min ont été nécessaires, mais cette différence est non significative (*Figure 5.36D*). De plus, 100% des couples témoins et des couples issus de grands-parents (F0) exposés au triclosan ont réussi à former un amplexus (*Figure 5.36E*). En moyenne, le nombre d'œufs fécondés et éclos est plus important pour les *F2.TCS* par rapport aux couples *F2.Témoin*. En effet, 320 et 980 œufs sont fécondés en moyenne par couple *F2.Témoin* et *F2.TCS* respectivement (*Figure 5.36F*) et 270 œufs ont éclos pour les couples *F2.Témoin* contre 770 œufs pour les couples *F2.TCS* (*Figure 5.36G*). Une augmentation non significative du pourcentage d'éclosion des œufs fécondés est observée pour les couples *F2.TCS* par rapport aux couples *F2.Témoin* (81% et 66%, respectivement) (*Figure 5.36H*). Enfin, le pourcentage de survie de la descendance F3 à 7 jours est plus important pour le groupe *F2.TCS* par rapport au groupe *F2.Témoin* (70% et 60%, respectivement) (*Figure 5.36I*).

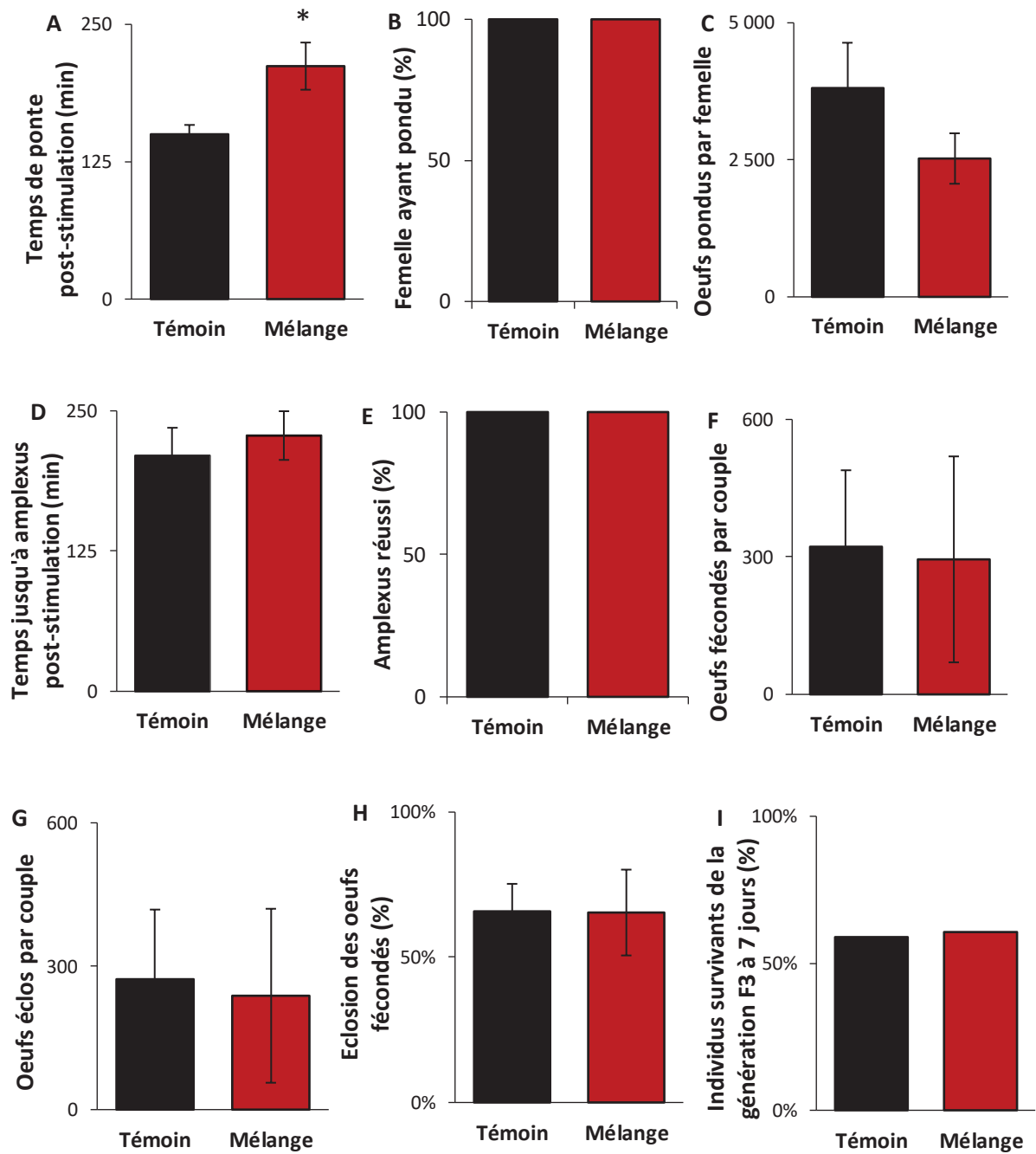




**Figure 5.36 : Etude du comportement et du succès reproducteur des individus *F2.Témoin* et *F2.TCS*.** (A) Temps de ponte post-stimulation ( $n_{\text{Femelle Témoin/TCS}} = 5$ ). (B) Pourcentage de femelles ayant pondu. (C) Nombre d'œufs pondus par femelle ( $n_{\text{Femelle Témoin/TCS}} = 5$ ). (D) Temps jusqu'à formation d'un amplexus ( $n_{\text{Témoin/TCS}} = 5$ ). (E) Pourcentage d'amplesus réussis. (F) Nombre d'œufs fécondés par couple ( $n_{\text{Témoin/TCS}} = 5$ ). (G) Nombre d'œufs éclos par couple ( $n_{\text{Témoin/TCS}} = 5$ ). (H) Pourcentage d'éclosion des œufs fécondés ( $n_{\text{Témoin/TCS}} = 5$ ). (I) Pourcentage des individus survivants de la génération F3 à 7 jours ( $n_{\text{Témoin/TCS}} = 5$ ).

### 2.2.3 Effets sur les individus F2 issus de grands-parents F0 exposés au mélange benzo[a]pyrène/triclosan

Le temps de ponte des femelles *F2.Mix* est rallongé significativement de 60 min par rapport à celui des femelles *F2.Témoin* (Figure 5.37A). Les 5 femelles de chaque groupe de cette étude ont pondu (Figure 5.37B). Néanmoins, un impact sur le comportement reproducteur est constaté par une diminution non significative du nombre moyens d'œufs pondus par les femelles *F2.Mix* (2500 œufs) comparé à celui des femelles *F2.Témoin* (3800 œufs) (Figure 5.37C). Les 5 couples *F2.Témoin* et *F2.Mix* ont formé des amplexus et le temps nécessaire pour les réaliser est identique (en moyenne 200 min) (Figure 5.37D-E). Aucun impact sur le succès reproducteur n'est à déplorer. En effet, les couples *F2.Témoin* et *F2.Mix* ont produit en moyenne 310 œufs fécondés (Figure 5.37F) et 250 œufs éclos (Figure 5.37G) et le pourcentage d'éclosion des œufs fécondés est d'environ 66% (Figure 5.37H). Enfin, la survie des descendants F3 à 7 jours est d'environ 60% pour les deux groupes considérés (Figure 5.37I).



**Figure 5.37 : Etude du comportement et du succès reproducteur des individus *F2.Témoin* et *F2.Mix*.** (A) Temps de ponte post-stimulation ( $n_{\text{Femelle Témoin/Mélange}} = 5$ ). (B) Pourcentage de femelles ayant pondu. (C) Nombre d'œufs pondus par femelle ( $n_{\text{Femelle Témoin/Mélange}} = 5$ ). (D) Temps jusqu'à formation d'un amplexus ( $n_{\text{Témoin/Mélange}} = 5$ ). (E) Pourcentage d'amplexus réussis. (F) Nombre d'œufs fécondés par couple ( $n_{\text{Témoin/Mélange}} = 5$ ). (G) Nombre d'œufs éclos par couple ( $n_{\text{Témoin/Mélange}} = 5$ ). (H) Pourcentage d'éclosion des œufs fécondés ( $n_{\text{Témoin/Mélange}} = 5$ ). (I) Pourcentage des individus survivants de la génération F3 à 7 jours. ( $n_{\text{Témoin/Mélange}} = 5$ ). L'astérisque indique une différence significative par rapport à la population *F2.Témoin* : \*  $p < 0,05$ .

## 3. Discussion

### 3.1 Apparition de désordres métaboliques chez les femelles F2

Une hypertrophie hépatique est constatée chez les femelles *F2.BaP* (Partie 2.1.1.5 et Figure 5.38). Cependant, contrairement aux générations F0 et F1, l'hypertrophie n'est pas corrélée à une augmentation du contenu en lipides hépatiques (Teubner et al., 2015) (Partie 2.1.1.6.2 et Figure 5.38). L'absence de stéatose pourrait s'expliquer par la sur-transcription du gène *lipo* impliqué dans l'hydrolyse des triglycérides en acides gras libres et la sous-transcription du gène *cebpa* impliqué dans la régulation de la lipogenèse. Cette absence de stéatose a également été observée pour les femelles *F2.TCS* (Partie 2.1.2.4.2) ce qui peut s'expliquer par la sous-transcription des gènes *cyp2d6* et *elovl1* impliqués dans la biosynthèse des lipides (Ofman et al., 2010) et par la sur-transcription du gène *cyp3a5* impliqué dans leur hydroxylation (Lee et al., 2003b) (Figure 5.38). La sous-transcription du gène *pdk4* qui code pour une protéine améliorant la stéatose en diminuant l'expression de gènes liés à l'assimilation des acides gras confirme le phénotype (Zhang et al., 2018c). Une cohorte de gènes (*dhcr24*, *hmgcs1*, *hsd17b7*, *msmo1*) ayant un rôle dans la biosynthèse du cholestérol apparaît néanmoins sur-transcrite chez les femelles *F2.TCS* (Seth et al., 2006; Zerenturk et al., 2013; Simigdala et al., 2016; Quintana et al., 2017). Les femelles *F2.Mix* ne présentent également pas de stéatose (Partie 2.1.3.4.2 et Figure 5.38). Ce phénomène pourrait être relié à une sur-transcription de gènes impliqués dans la  $\beta$ -oxydation (*mecr*, x 1,76 ; *acad10*, x 3,71) (Bian et al., 2010) et une sous-transcription de gènes impliqués dans la biosynthèse des lipides (*cyp7b1*, *lipc*, *agpat3*, *dgat2*, *aldehyde dehydrogenase 1 family member A1 (aldh1a1)*) (Pandak et al., 2002; Jenkins et al., 2004; Prasad et al., 2011; Kiefer et al., 2012; Xiao et al., 2012; Blaner, 2019). Cette absence de stéatose est également corroborée par la sur-transcription du gène *adenylosuccinate lyase (adsl)* qui diminue l'accumulation des triglycérides (Sadasivan et al., 2014). Contrairement aux femelles *F2.TCS*, une majorité de gènes impliqués dans la biosynthèse du cholestérol est sous-transcrite chez les femelles *F2.Mix*. De façon intéressante, l'absence de stéatose hépatique est corrélée à une augmentation de la concentration en cholestérol et en triglycérides plasmatiques à jeun chez les femelles *F2.TCS* et *F2.Mix* (Parties 2.1.2.1 et 2.1.3.1 et Figure 5.38). La même tendance est observée pour les triglycérides chez les femelles *F2.BaP* (Partie 2.1.1.1 et Figure 5.38). L'augmentation des triglycérides et du cholestérol plasmatiques est communément

observée chez des patients atteints de diabète (Brunzell et al., 1979; Barrett-Connor et al., 1982; Schaefer et al., 2002).

Une augmentation des réponses inflammatoires semble être observée chez les femelles *F2.BaP* avec la sur-transcription des gènes *crp*, *fcn1*, *frmd8* et *traf3* impliqués dans la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (He et al., 2004; Zhang et al., 2010; Künzel et al., 2018; Oikonomidi et al., 2018). Ces données confirment la présence d'infiltrats inflammatoires (*Partie 2.1.1.6.1* et *Figure 5.38*). Ce même constat est fait pour les femelles *F2.TCS* pour lesquelles la sur-transcription des gènes hépatiques *abcf1*, *clu*, *ddit3*, *crp*, *plcb1* et *rag1* caractérise également un phénotype inflammatoire corroborant la présence d'infiltrats inflammatoires (Richard et al., 1998; Nagaoka et al., 2000; Ponti et al., 2002; Xie et al., 2005; Kim et al., 2017; Sproston and Ashworth, 2018) (*Partie 2.1.2.4.1* et *Figure 5.38*). Chez les femelles *F2.Mix*, l'analyse transcriptomique ne permet pas de conclure quant à la présence d'une réponse inflammatoire avec la sous-transcription des gènes *anxa1*, *stat1*, *jun* et *crp.1* et la sur-transcription des gènes *lurap1*, *ddx3x* et *crp.4*; cependant des infiltrats inflammatoires sont observés histologiquement (Kim et al., 2003; Iwasa et al., 2012; Iwata et al., 2016; Sproston and Ashworth, 2018) (*Partie 2.1.3.4.1* et *Figure 5.38*).

Une désorganisation du tissu hépatique est observée chez les femelles *F2.BaP* et *F2.Mix* (*Parties 2.1.1.6.1* et *2.1.3.4.1* et *Figure 5.38*) probablement due à une détérioration des jonctions cellulaires. Ce phénotype est confirmé par la sous-transcription de gènes impliqués dans la cohésion et l'adhérence cellulaire (benzo[a]pyrène : *cldn15.1*, *opcml* ; Mélange : *emp2*, *esam*, *cldn15.1*, *itgb2*) (Wang et al., 2003; Reed et al., 2007; Morales et al., 2009; Kimura et al., 2010; Günzel and Yu, 2013). Ces impacts sur le tissu hépatique des femelles *F2.BaP* et *F2.Mix* sont également accompagnés de gènes différentiellement transcrits impliqués dans la régulation de la mort cellulaire. Chez les femelles *F2.BaP*, le transcriptome semble révéler un phénomène anti-apoptose par la transcription différentielle des gènes *inhba*, *jund*, *clu*, *pcid2* ou *rgn* tandis que dans celui des femelles *F2.Mix*, une majorité de gènes différentiellement transcrits amène à un phénomène pro-apoptotique (*bclaf1*, *traf7*, *rybp*, *rest*, *daxx* ou *bnip1*) (Yang et al., 1997; Kasof et al., 1999; Fan et al., 2003; Qin et al., 2003; Xu et al., 2004; Hilfiker-Kleiner et al., 2005; Seder et al., 2009; Lv et al., 2010; Nakaya et al., 2010; Kögel et al., 2012; Ma et al., 2016). Contrairement aux femelles *F2.BaP* et *F2.Mix*, le tissu hépatique des femelles *F2.TCS* n'est pas désorganisé (*Partie 2.1.2.4.1* et *Figure 5.38*). Cependant, une cohorte de gènes différentiellement transcrits associée à des

processus de mort cellulaire est observée chez les femelles *F2.TCS* (*lef1*, *rybp*, *cyr61*, *traf7*, *magi3*, *rbm25* ou *gadd45a*) (Takekawa and Saito, 1998; Wu et al., 2000; Xu et al., 2004; Zhou et al., 2008; Gandhirajan et al., 2010; Ma et al., 2016).

Les effets sur les traits physiologiques et transcriptomiques décrits chez les femelles *F2.BaP*, *F2.TCS* et *F2.Mix* et présentés ci-dessus s'apparentent à la pathologie NAFLD (Naik et al., 2013; Bedossa, 2016) mais l'absence de stéatose pourrait démontrer que le foie se situe dans une pathologie plus avancée, la NASH (Caldwell et al., 1999; Nagaya et al., 2008) (Figures 1.18 et 5.38). Ainsi, chez les femelles *F2.BaP*, plusieurs gènes témoigneraient du développement de cette pathologie hépatique. Par exemple, le gène *beta-1,3-glucuronyltransferase 1 (b3gat1)* apparaissant sur-transcrit chez les femelles *F2.BaP* est un biomarqueur de la pathologie NASH chez l'homme (Seth et al., 2014). De plus, le gène *map3k8*, apparaissant sur-transcrit chez les femelles *F2.BaP*, aurait un rôle dans l'inflammation et les désordres métaboliques. En effet, des souris n'exprimant pas le gène *map3k8* ont montré une diminution de l'inflammation et de l'accumulation de lipides hépatiques permettant une atténuation du dysfonctionnement métabolique (Perfield et al., 2011). Chez les femelles *F2.TCS*, la sous-transcription du gène *igf1* pourrait être associée au développement de la pathologie NAFLD (Adamek and Kasprzak, 2018). De plus, des souris *nnt*<sup>-/-</sup> ont montré une accumulation des triglycérides hépatiques ainsi qu'une augmentation de la prévalence de la pathologie NASH (Navarro et al., 2017). Le gène *nnt* est également sous-transcrit chez les femelles *F2.TCS*. Les gènes codant des lipases, tels que le gène *lipc*, ont été montrés sous-transcrits dans la pathologie NAFLD (Andrés-Blasco et al., 2015); résultat que nous avons également observé chez les femelles *F2.Mix*. Chez ces mêmes femelles, le gène *ATP citrate lyase (acly)* apparaît sur-transcrit et l'augmentation de la quantité de protéines acly a été observée chez des souris présentant une pathologie NAFLD (Ma et al., 2018). L'étude transcriptomique des femelles *F2.Mix* révèle également une sous-transcription du gène *aminocarboxymuconate semialdehyde decarboxylase (acmsd)* dont la sous-expression a été associée à une amélioration des pathologies NAFLD et NASH (Katsyuba et al., 2018). La dernière étape de l'évolution du NASH est le carcinome hépatique (Figure 1.18). Un nombre important de gènes régulant la voie de la cancérogénèse ont été identifiés différemment transcrits et témoignent d'un phénomène pouvant favoriser la cancérogénèse dans les trois transcriptomes hépatiques. La sous-transcription des gènes *cebpa*, *cyr61* et *dusp1* et la sur-transcription des gènes *map3k8* et *mmp1* ont été montrées au sein de tissu cancéreux ; résultats également constatés chez les femelles *F2.BaP* (Harada

et al., 1998; Wang et al., 2005a; Dempsey et al., 2006; Shpyleva et al., 2011; Hao et al., 2015; Chen et al., 2016). De même, chez les femelles *F2.TCS*, la sous-transcription du gène *aqp9* et la sur-transcription des gènes *chd1*, *mef2c*, *plcb1*, *akap13* et *ankhd1* pourraient également témoigner d'un phénomène de cancérogenèse (Bai et al., 2007; Chen et al., 2009; Molee et al., 2015; Luo et al., 2016; Zhang et al., 2016a; Zhou et al., 2019). Enfin, chez les femelles *F2.Mix*, ce sont les gènes sur-transcrits *rara*, *mef2c*, *plcb1* et *pak1* entre autres dont la transcription différentielle a été observée dans des tissus cancéreux (Bai et al., 2007; Gen et al., 2009; Wong et al., 2013; Ezzeldin et al., 2014; Luo et al., 2016; Krivtsova et al., 2018; Zhang et al., 2018b).

Les individus F2 issus des individus F0 exposés au benzo[a]pyrène montrent une intolérance au glucose traduite par un retour à une glycémie basale plus lente dans le temps comparé aux individus témoins (*Partie 2.1.1.2* et *Figure 5.38*). Cette intolérance au glucose est également associée à une glycémie basale à jeun significativement plus élevée chez les femelles *F2.BaP* par rapport aux femelles *F2.Témoin* (*Partie 2.1.1.1* et *Figure 5.38*). Ces effets démontrent une perturbation de la captation du glucose sanguin par les cellules périphériques comme les cellules musculaires ou adipeuses. Ces résultats sont corroborés par la diminution de la quantité de polysaccharides musculaires chez ces femelles (*Partie 2.1.1.7* et *Figure 5.38*). L'assimilation du glucose est stimulée par l'insuline et la diminution de sa captation est un des effets du diabète (Cersosimo et al., 2000). Plus précisément, cette diminution peut être due à une résistance des cellules à l'insuline. Pour tester si les effets observés chez les femelles xénopes *F2.BaP* s'assimilent à des effets d'insulino-résistance, un test de tolérance à l'insuline a été entrepris et les femelles ont montré une bonne sensibilité des cellules périphériques à l'insuline (*Partie 2.1.1.3* et *Figure 5.38*). Le foie maintient la balance entre la concentration du glucose apporté (par le biais de l'assimilation du glucose et de la synthèse de glycogène) et du glucose produit (par le biais de la glycolyse et de la néoglucogenèse) (Okamoto et al., 2011) (*Figure 1.17*). Dans des conditions physiologiques normales, l'insuline inhibe l'expulsion du glucose hépatique en supprimant les voies de néoglucogenèse et de glycolyse (*Figure 1.17*). Néanmoins, chez un individu diabétique, l'insuline, qui est soit produite en plus faible quantité, soit non fonctionnelle ou non reconnue, ne permet pas de bloquer ces voies ce qui conduit à une production accrue de glucose expulsé dans le système sanguin (Okamoto et al., 2011). Ainsi, une augmentation de l'expulsion de glucose hépatique pourrait entraîner une diminution de la quantité de glycogène hépatique (Lavoie and Werve, 1991); résultat observé chez les femelles *F2.BaP* (*Partie 2.1.1.6.2* et *Figure 5.38*). Après injection de glucose, qui nous a permis de stimuler la

sécrétion d'insuline, la concentration en insuline plasmatique est significativement plus faible chez les femelles *F2.BaP* comparée aux femelles *F2.Témoin* ce qui démontre un défaut de sécrétion d'insuline par le pancréas (*Partie 2.1.1.4* et *Figure 5.38*). Les effets observés chez ces femelles s'apparenteraient ainsi à un diabète de type 1 (Drouin et al., 1999; Bergman et al., 2002). L'obésité est un des facteurs pouvant conduire au développement du diabète (Kusminski et al., 2005). Bien qu'il soit très difficile de définir ce qu'est l'obésité chez un amphibien, nous avons observé une augmentation de la masse des corps jaunes chez les femelles *F2.BaP* (*Partie 2.1.1.5* et *Figure 5.38*). La glycémie basale, la tolérance au glucose et la quantité de polysaccharides musculaires sont similaires entre les femelles *F2.Témoin* et *F2.TCS* ce qui indique un métabolisme glucidique peu impacté (*Parties 2.1.2.1, 2.1.2.2* et *2.1.2.5*). Concernant les femelles *F2.Mix*, un désordre du métabolisme glucidique est observé. Leur glycémie basale à jeun est significativement plus élevée (*Partie 2.1.3.1*) mais les femelles apparaissent tolérantes au glucose (*Partie 2.1.3.2* et *Figure 5.38*). Les effets observés ne sont pas assimilables aux effets du diabète mais pourraient s'expliquer par une dégradation importante du tissu hépatique (Garcia-Compean et al., 2009).

Les effets transgénérationnels observés chez les xénopes femelles ont déjà été observés chez des mammifères. Des descendants de rats possédant des désordres métaboliques de type diabète ou obésité étaient hyperglycémiques, intolérants au glucose et avaient une perturbation de la concentration en insuline (Steculorum and Bouret, 2011; Hanafi et al., 2016). Ces effets ont également été montrés chez une descendance F2 issue de mères sous-nourries et diabétiques (Aerts and Van Assche, 2006). Aerts and Van Assche (1979) ont également montré des désordres métaboliques tels que des effets sur le pancréas d'individus F2 issus de femelles F0 possédant un diabète gestationnel. Enfin, des désordres métaboliques de type diabète ou obésité maternelle provoqueraient le développement de la pathologie NAFLD chez des descendants humains (Modi et al., 2011; Brumbaugh et al., 2013; Patel et al., 2016). Le transfert générationnel de la pathologie NAFLD pourrait se faire à travers des changements épigénétiques<sup>1</sup> hépatiques de la descendance (Brumbaugh et al., 2013). Cet aspect est une des perspectives de la thèse qui sera développée dans la *partie 4.3.2 du chapitre VI*.

---

<sup>1</sup> L'épigénétique étudie les changements dans l'expression des gènes n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN.



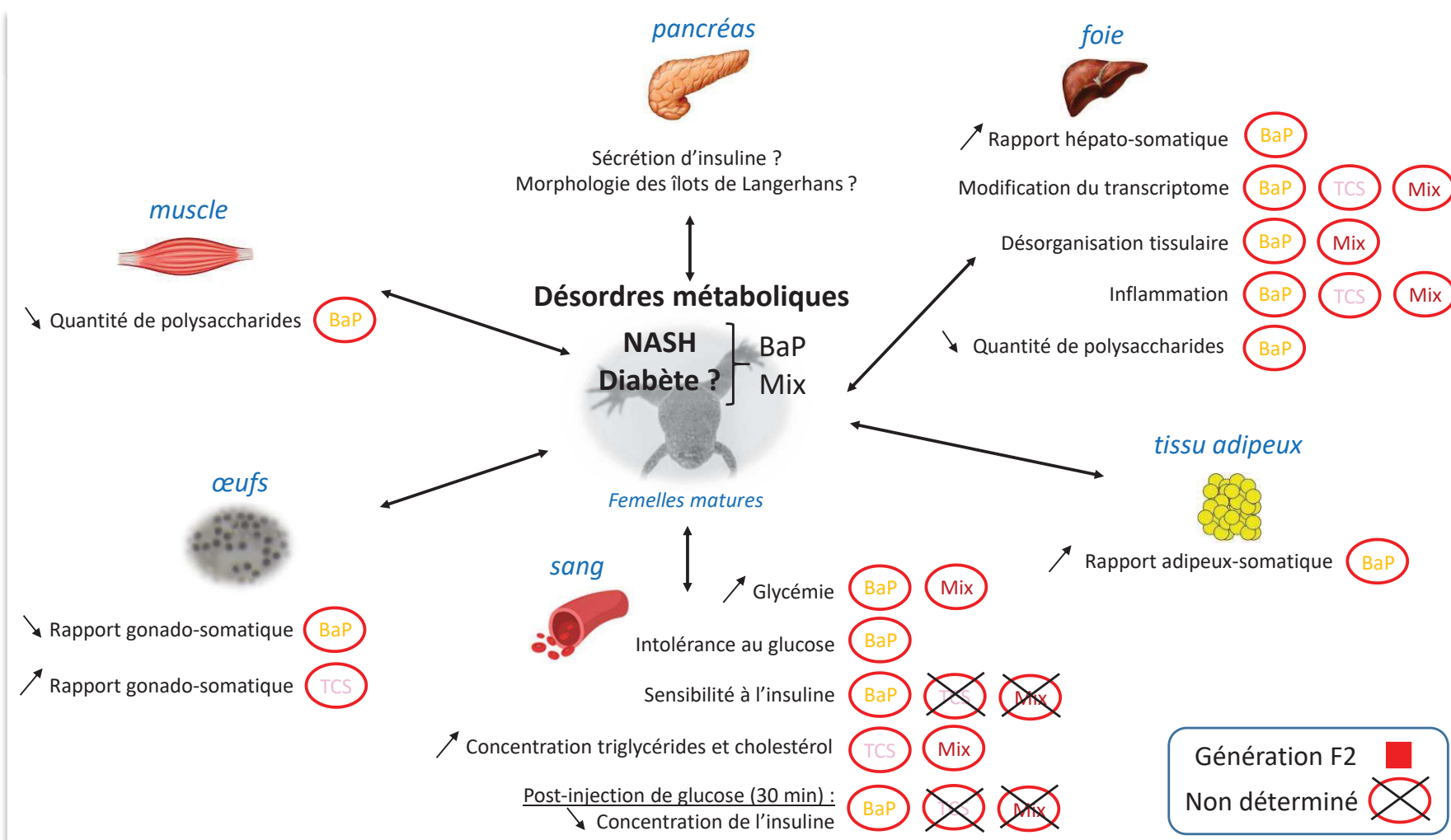


Figure 5.38 : Effets transgénérationnels du benzo[a]pyrène, du triclosan et du mélange benzo[a]pyrène/triclosan sur le métabolisme des femelles matures F2 *X. tropicalis*.

### 3.2 Effets transgénérationnels sur la reproduction des individus F2

Un impact sur le comportement reproducteur est démontré chez les individus F2 issus d'une exposition des grands-parents F0 au benzo[a]pyrène (*Partie 2.2.1*) et au mélange (*Partie 2.2.3*) (*Figure 5.40*). Le pourcentage de femelles *F2.BaP* ayant pondu est plus faible et le temps jusqu'à la ponte est rallongé pour les femelles *F2.Mix* comparativement aux témoins (*Figure 5.40*). De plus, une diminution du pourcentage d'amplexus réussis est observée pour la population *F2.BaP* (*Figure 5.40*). Les effets transgénérationnels sur le succès reproducteur se sont traduits par une diminution du nombre d'œufs pondus par femelles *F2.BaP* et *F2.Mix* (*Figure 5.40*). Les couples *F2.BaP* présentent également un pourcentage d'œufs fécondés et éclos plus faible comparativement aux couples *F2.Témoin*, conduisant à un effondrement de la population *F2.BaP* par une absence de descendance F3 (*Figure 5.40*). Des effets transgénérationnels similaires sur le comportement et le succès reproducteur ont également été observés sur différentes espèces aquatiques. Une diminution du nombre d'œufs fécondés par femelle *Danio rerio* d'une génération F2 issue de femelles F0 exposées à 20 µg/L de bisphénol A a été décrite (Santangeli et al., 2019). De plus, une inhibition de la reproduction a été observée chez une génération F3 de *Daphnia magna* issue d'une génération F0 exposée au flumequine (antibiotique) (De Liguoro et al., 2019). Un taux de fertilisation perturbé a également été constaté chez une génération F2 issue d'une génération F0 exposée à l'atrazine et au 17α-éthynylestradiol (Cleary et al., 2019). Ce même type d'effets transgénérationnels a été montré chez une génération F2 de Medaka japonais (*Oryzias latipes*) issue d'une génération F0 exposée au bisphénol A durant les 7 premiers jours de développement embryonnaire (Bhandari et al., 2015). Plusieurs hypothèses peuvent expliquer les effets transgénérationnels sur la reproduction des individus *F2.BaP*. Tout d'abord, une altération de la spermatogenèse impactant la qualité, la quantité et la mobilité du sperme pourrait conduire à une perturbation du succès reproducteur (Mohamed et al., 2010; Chen et al., 2015; Cleary et al., 2019). Une des hypothèses est qu'une exposition aux perturbateurs endocriniens causerait des effets épigénétiques et que l'épigénome altéré serait transmis aux générations futures (Shahidehnia, 2016) (*Chapitre VI : partie 4.3.2*). Une autre hypothèse serait liée à une perturbation des ressources allouées à la reproduction traduite par une diminution de la masse des ovocytes observée chez les femelles *F2.BaP*. En effet, les femelles *F2.BaP*, qui montrent de fortes perturbations métaboliques, pourraient

allouer leurs ressources dans leur survie plutôt que dans la reproduction (Figure 5.39). Quant aux individus *F2.TCS*, ils ont montré un comportement et un succès reproducteur efficaces attestés par un temps jusqu'à la formation d'un amplexus diminué ainsi que par un nombre d'œufs fécondés et éclos plus important (Partie 2.2.2 et Figure 5.40). De plus, nous avons observé une masse des ovocytes augmentée chez les femelles *F2.TCS* par rapport aux femelles *F2.Témoin* (Partie 2.2.2 et Figure 5.40). Ainsi, contrairement aux individus *F2.BaP*, des ressources ont été allouées pour la reproduction chez les femelles *F2.TCS* permettant d'obtenir une augmentation du taux d'éclosion des œufs fécondés et une meilleure survie de leur descendance *F3* (Figures 5.39 et 5.40). Pour résumer, une notion de *trade-off* ressort de ces résultats (Figure 5.39). Le cholestérol est un précurseur de la vitellogénine, elle-même précurseur du vitellus qui est la réserve énergétique utilisée par les embryons lors de leur développement (Denslow et al., 1999; Matozzo et al., 2008) (Chapitre I : partie 2.3.1.3.1). Chez la population *F2.BaP*, une perturbation de la régulation de la voie du cholestérol est constatée (Partie 2.1.1.6.3). Ainsi, peu de ressources ont pu être allouées pour la reproduction en ce qui concerne ces femelles. L'effet inverse est constaté pour les femelles *F2.TCS* chez lesquelles la sur-transcription de gènes impliqués dans la synthèse du cholestérol (Partie 2.1.2.4.3) corroborerait l'augmentation de l'énergie allouée pour la production de descendants ainsi que pour leur survie (Figure 5.39).

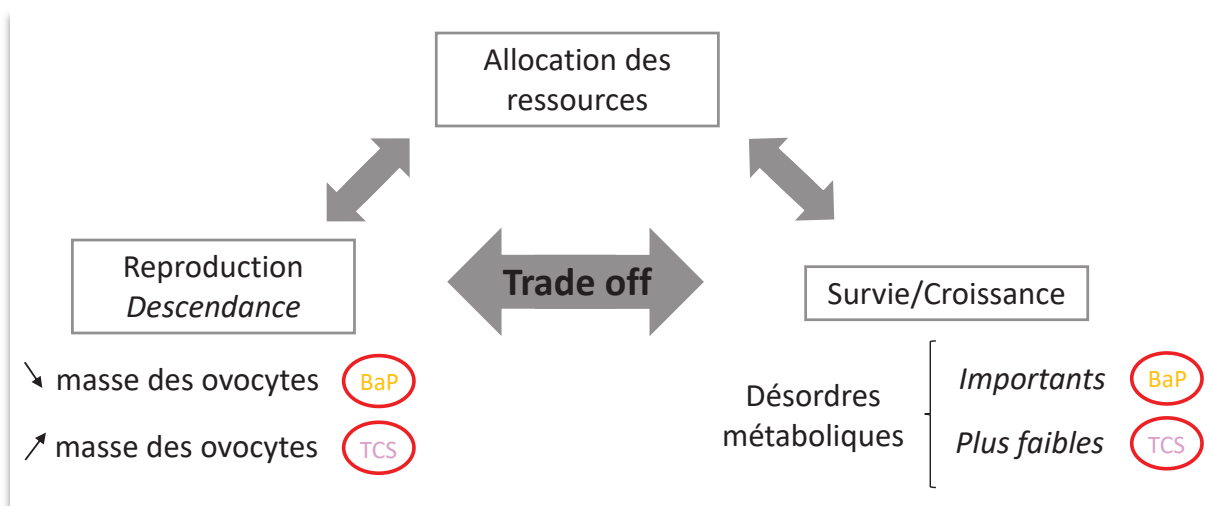


Figure 5.39 : Allocation des ressources pour les populations *F2.BaP* et *F2.TCS*.

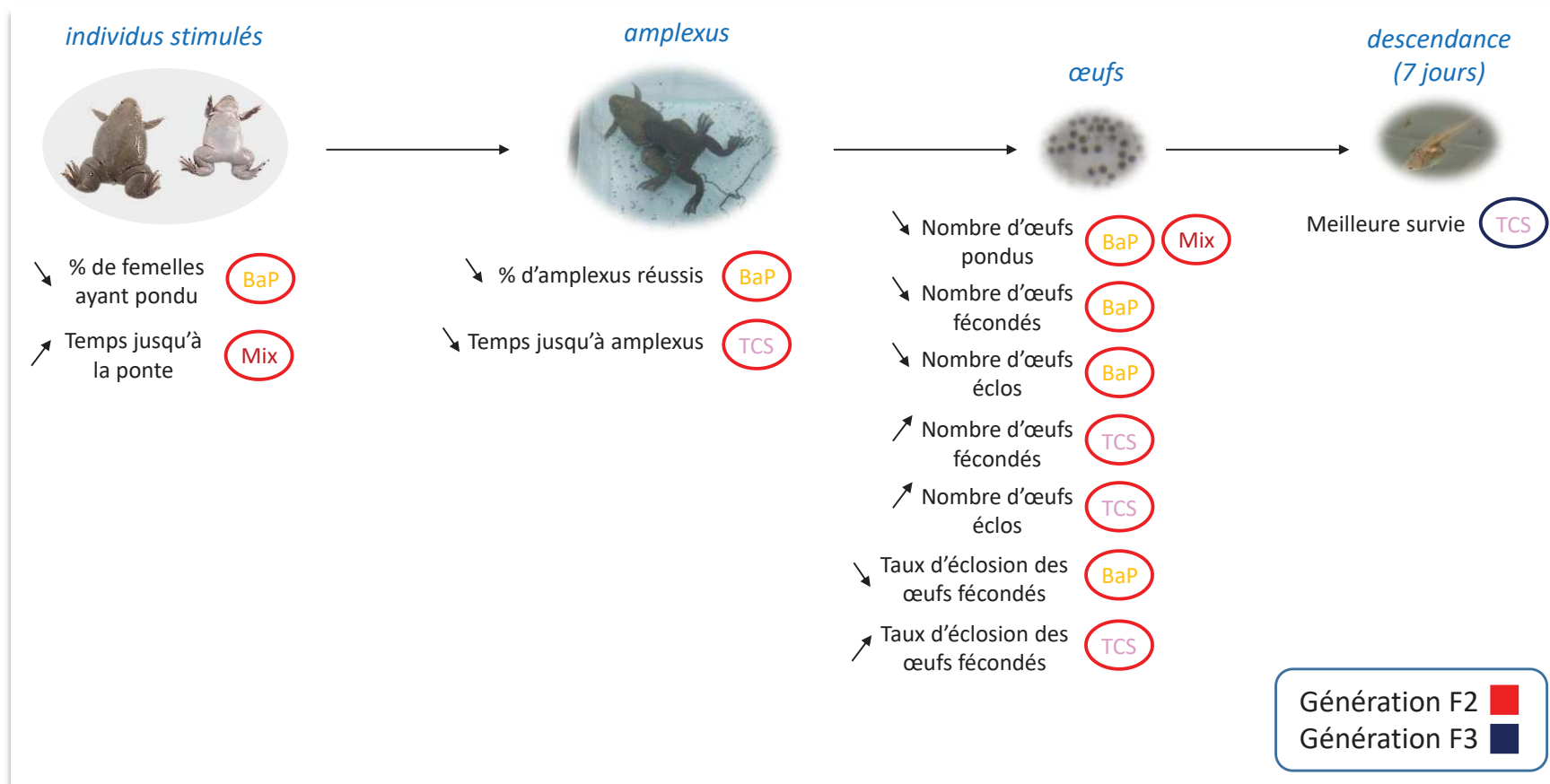


Figure 5.40 : Effets transgénérationnels du benzo[a]pyrène, du triclosan et du mélange benzo[a]pyrène/triclosan sur la reproduction des individus F2 *X. tropicalis*.



# Chapitre VI

---

## Synthèse générale

<b>1. Rappel des objectifs de la thèse .....</b>	<b>309</b>
<b>2. Effets directs, multi- et trans-générationnels des perturbateurs endocriniens sur <i>Xenopus tropicalis</i>.....</b>	<b>309</b>
2.1 Développement des individus .....	309
2.2 Reproduction des individus.....	312
2.3 Métabolisme énergétique des femelles.....	314
<b>3. Conséquences sur le déclin des amphibiens .....</b>	<b>317</b>
<b>4. Perspectives de la thèse .....</b>	<b>321</b>
4.1 Vers une validation des phénotypes de désordres métaboliques .....	321
4.2 Vers une compréhension des perturbations du système reproducteur .....	323
4.3 Hypothèses sur la transmission des effets des perturbateurs endocriniens....	324
4.3.1 Implication des perturbations des réserves ovocytaires .....	324
4.3.2 Implication des mécanismes épigénétiques .....	324
4.4 Projet annexe : implication du microbiote intestinal dans les perturbations métaboliques .....	326



## 1. Rappel des objectifs de la thèse

Le but de cette thèse est de comprendre les effets directs, multi- et trans-générationnels induits par l'exposition de xénopes (*Xenopus tropicalis*) à des perturbateurs endocriniens à faible concentration. Pour cela, l'impact des perturbateurs endocriniens a été étudié à différentes échelles d'organisation, de la transcriptomique à la fitness des individus en passant par leur statut métabolique. Afin d'appréhender les effets transmis des perturbateurs endocriniens, ces fonctions ont également été étudiées sur la génération F1 indirectement exposée et sur la génération F2 non exposée. Les perturbateurs endocriniens choisis pour cette thèse sont le benzo[a]pyrène, molécule d'origine naturelle et anthropique, et le triclosan, molécule de synthèse d'origine exclusivement anthropique.

## 2. Effets directs, multi- et trans-générationnels des perturbateurs endocriniens sur *Xenopus tropicalis*

### 2.1 Développement des individus

La molécule benzo[a]pyrène semble fortement impacter le développement des individus (Tableau 6.1). Tout d'abord, un retard de l'âge à la métamorphose est observé quelle que soit la génération considérée (Chapitre III : partie 2.1 et Chapitre IV : partie 2.2.1.2). Sadinski et al., (1995) ont également montré un retard de l'âge à la métamorphose d'individus *Xenopus laevis* directement exposés à des concentrations benzo[a]pyrène oscillant entre 7,8 et 125 µg/L. Pour les individus F1 métamorphiques, ce retard de l'âge à la métamorphose s'accompagne également d'une diminution de la taille et de la masse (Chapitre III : partie 2.1). Concernant la maturité sexuelle, l'exposition au benzo[a]pyrène entraîne un retard de maturité des mâles F0 (Regnault, 2016) tandis que pour la génération F1 ce sont les femelles qui sont affectées (Chapitre III : partie 2.1). De plus, une diminution de la masse est observée chez les femelles F1 adultes issues d'une exposition au benzo[a]pyrène (Chapitre III : partie 2.2.2.2). Pour les individus F2, le retard de maturité sexuelle est observé pour les deux sexes (Chapitre IV : partie 2.2.1.3) ce qui démontre des effets plus prononcés sur ce stade de



développement que chez les populations F0 et F1. De façon logique, l'âge à la métamorphose influence l'âge à la maturité sexuelle comme cela a été démontré pour l'espèce *Pseudacris triseriata* par Smith (1987) et confirmé dans notre étude pour l'un des deux sexes ou les deux sexes en fonction de la génération considérée (*Tableau 6.1*).

Les effets du triclosan sur le développement des xénopes semblent moins accentués que ceux du benzo[a]pyrène (*Tableau 6.1*). Toutefois, des effets négatifs sur le stade métamorphique apparaissent pour les générations F0 et F1. Le retard de l'âge à la métamorphose n'est observé que pour la génération F0 directement exposée (*Chapitre III : partie 2.1*). Ce résultat semble en contradiction avec la littérature qui a montré une diminution de la durée larvaire chez *Pelophylax nigromaculatus* pour des expositions entre 0,87 et 87 µg/L (Chen et al., 2018). En ce qui concerne la génération F1 et malgré leur faible nombre dans notre étude (n= 10), les individus montrent une diminution de leur masse au stade métamorphique (*Chapitre III : partie 2.1*), ce qui concorde avec les effets directs du triclosan observés sur les têtards *Bufo gargarizans* et *Lithobates catesbeianus* (Veldhoen et al., 2006; Chai et al., 2016). Bien que l'âge à la maturité sexuelle soit retardé chez les mâles de la génération F0 (Regnault, 2016), nous n'avons aucune indication sur les possibles effets du triclosan au stade adulte pour la génération F1 et ce à cause du manque d'individus (un mâle et une femelle). Le goulot d'étranglement<sup>1</sup> ainsi observé au niveau de la génération F1 semble avoir sélectionné les individus les plus aptes à se développer et à se reproduire. En effet, à la génération F2, une augmentation de la taille et de la masse des individus métamorphiques est observée (*Chapitre IV : partie 2.2.2.2*) ce qui suggère un plus fort investissement dans la reproduction des individus F1. Cette augmentation de masse se maintient à l'âge adulte pour les mâles (*Chapitre IV : partie 2.2.2.4*).

Les effets du mélange benzo[a]pyrène/triclosan sont plutôt inattendus au regard des effets observés pour les expositions aux deux perturbateurs endocriniens seuls (*Tableau 6.1*). Tout d'abord, aucun effet sur le développement n'est montré chez les individus F0 exposés au mélange contrairement aux expositions seules (Regnault (2016); *Chapitre III : partie 3.1*). Les plus forts impacts sont constatés chez la population F1 pour laquelle un retard de l'âge à la métamorphose et à la maturité sexuelle des femelles est observé (*Chapitre III : partie 3.1*). À

---

<sup>1</sup> Un goulot d'étranglement est un épisode de diminution importante de la taille d'une population suivi par une expansion démographique de celle-ci entraînant une perte de diversité génétique.

l'inverse, la maturité des mâles F1 est plus précoce que celle des témoins (*Chapitre III : partie 3.2.2.2*). De plus, une diminution de la masse corporelle des individus F1 est remarquée au stade métamorphique ainsi qu'au stade adulte chez les femelles matures pour lesquelles une diminution de la taille est également décelée (*Chapitre III : partie 3.1*). Une mortalité significative est observée à la fois chez la génération F1 (*Chapitre III : partie 3.1*) et chez la génération F2 (*Chapitre IV : partie 2.2.3.1*). La mortalité accumulée sur les générations F1 et F2 a conduit à des individus F2 qui présentent moins d'effets sur le développement que la génération F1. Les femelles adultes matures F2 montrent une diminution de leur taille (*Chapitre IV : partie 2.2.3.4*), effet connu pour engendrer des problèmes de reproduction dans les populations naturelles (Hayes et al., 2010b).

		BaP			TCS			Mix		
		F0	F1	F2	F0	F1	F2	F0	F1	F2
Métamorphose	Survie	=	↗	=	=	=	=	=	↘	↘
	Âge à la métamorphose	↗	↗	↗	↗	=	=	=	↗	=
	Masse	=	↘	=	=	↘	↗	=	↘	=
	Taille	=	↘	=	=	=	↗	=	=	=
Adulte	Âge à la maturité sexuelle des ♂	↗	=	↗	↗	=	=	=	↘	=
	Masse ♂		=	=			↗		=	=
	Taille ♂		=	=			=		=	=
	Âge à la maturité sexuelle des ♀	=	↗	↗	=	=	=	=	↗	=
	Masse ♀		↘	=			=		↘	=
	Taille ♀		=	=			=		↘	↘
	Pourcentage d'individu dont le sexe est indéterminé		=	↗			=		=	=

**Tableau 6.1 : Effets directs (F0), multigénérationnels (F1) et transgénérationnels (F2) du benzo[a]pyrène, du triclosan et du mélange benzo[a]pyrène/triclosan sur le développement d'individus *X. tropicalis*.** À chaque génération, les effets sont comparés aux témoins. Le symbole « flèche » indique une augmentation ou une diminution du paramètre cité tandis que le symbole « = » signifie une valeur similaire. L'absence de symbole atteste que le paramètre n'a pas été analysé. La zone grisée indique la non-analyse du paramètre sur les individus F1.TCS à cause du faible nombre d'individus.

## 2.2 Reproduction des individus

Les effets du benzo[a]pyrène sur la reproduction s'aggravent au fur et à mesure des générations (*Tableau 6.2*). La génération F0 exposée montre un pourcentage d'éclosion des œufs plus faible que les témoins mais aucun impact sur le comportement reproducteur n'est relevé (Regnault, 2016). Les effets transmis du benzo[a]pyrène sur la génération F1 indirectement exposée impactent le comportement (diminution des femelles ayant pondu) (*Chapitre III : partie 2.2.2.5*), le pourcentage de couples ayant formé un amplexus (*Chapitre III : partie 2.1*) et le succès reproducteur (diminution du nombre d'œufs éclos) (*Chapitre III : partie 2.1*). Ainsi, une aggravation des impacts sur la reproduction est observée chez la génération F1 comparée à la génération F0 exposée. Les effets sur la génération F2 sont critiques avec une diminution du nombre d'œufs pondus, fécondés et éclos conduisant à l'effondrement de la population « benzo[a]pyrène » suite à l'absence de descendance F3 viable (*Chapitre V : partie 2.2.1*).

La population F0 est la génération la plus fortement impactée par l'exposition au triclosan au niveau de la fonction reproductrice (*Tableau 6.2*) (Regnault, 2016; Regnault, Usal et al., 2018). Dans notre étude, le comportement reproducteur est perturbé à cause du rejet des mâles par les femelles provoquant une diminution du pourcentage d'amplexus réussis. Cet effet s'est accompagné d'une altération du succès reproducteur par la diminution d'œufs pondus, fécondés et éclos (Regnault, 2016), altération également observée chez une autre espèce d'amphibiens, *Pelophylax perezi* (Martins et al., 2017). Dans notre étude, l'ensemble de ces effets a entraîné un faible nombre de descendants F1 réduisant cette population à un seul couple viable à l'âge adulte. Il est impossible de conclure quant aux effets transmis sur la population F1 au vu du faible nombre d'individus. Bien que la reproduction de la génération F1 se soit bien déroulée, nous avons observé un nombre d'œufs éclos plus faible pour ce couple (*Chapitre III : partie 2.1*). Ces résultats sont en accord avec une étude précédente qui a également montré chez *Oryzias latipes* une diminution de l'éclosion des embryons d'individus F1 issus de parents exposés à 20 µg/L de triclosan (Ishibashi et al., 2004). Dans notre étude, la génération F2 montre un meilleur comportement (diminution du temps de formation des amplexus) et succès (augmentation du nombre d'œufs fécondés et éclos) reproducteur que les individus F2 témoins (*Chapitre V : partie 2.2.2*). Cet effet pourrait être dû à une sélection drastique des individus F1 les plus aptes à survivre et à se reproduire.

La génération F0 exposée au mélange benzo[a]pyrène/triclosan montre un pourcentage d'éclosion des œufs plus faible (Regnault, 2016) (Tableau 6.2). Les générations F1 et F2 montrent également des perturbations importantes de la fonction reproductrice. En effet, le nombre de femelles F1 ayant pondu à 2h30 post-stimulation était plus faible que les témoins (Chapitre III : partie 3.2.2.4). De plus, le pourcentage d'amplexus formés au bout de 3h après stimulation est apparu également plus faible tout comme le nombre d'œufs éclos ce qui témoigne d'une perturbation du succès reproducteur (Chapitre III : partie 3.1). Pour la génération F2, le comportement et le succès reproducteur sont également altérés par une diminution du nombre d'œufs pondus associée à l'allongement du temps moyen nécessaire à la ponte pour toutes les femelles (Chapitre V : partie 2.2.3). Par ailleurs, les effets sur la reproduction des individus F1 sont les mêmes pour le mélange que ceux observés avec chacun des perturbateurs endocriniens séparément tandis que pour la génération F2 issue de grands-parents exposés au mélange, les effets des deux perturbateurs endocriniens semblent être annulés plutôt que cumulatifs ou synergiques.

		BaP			TCS			Mix		
		F0	F1	F2	F0	F1	F2	F0	F1	F2
Comportement	Temps jusqu'à la ponte			=			=			↗
	♀ ayant pondu	=	↘	↘	=	↘	=	=	↘	=
	Amplexus réussi	=	↘	↘	↘	↘	=	=	↘	=
	Temps jusqu'à formation d'un amplexus			=			↘			=
Succès	Ovocytes pondus	=	=	↘	↘	=	=	=	=	↘
	Œufs fécondés	=	=	↘	↘	=	↗	=	=	=
	Œufs éclos	=	↘	↘	↘	↘	↗	=	↘	=
	Fécondité des œufs	=	=	↘	=	=	↗	=	=	=
	Éclosion des œufs fécondés	↘	=	↘	↘	=	↗	↘	=	=

**Tableau 6.2 : Effets directs (F0), multigénérationnels (F1) et transgénérationnels (F2) du benzo[a]pyrène, du triclosan et du mélange benzo[a]pyrène/triclosan sur la reproduction d'individus *X. tropicalis*.** À chaque génération, les effets sont comparés aux témoins. Le symbole « flèche » indique une augmentation ou une diminution du paramètre cité tandis que le symbole « = » signifie une valeur similaire. L'absence de symbole atteste que le paramètre n'a pas été analysé.

## 2.3 Métabolisme énergétique des femelles

Les effets transmis du benzo[a]pyrène sur le métabolisme énergétique des femelles F1 et F2 semblent plus prononcés que les effets directs observés chez les femelles F0 (*Tableau 6.3*). Les trois générations développent un phénotype commun associant inflammation et désorganisation du tissu hépatique qui s'apparente à la pathologie hépatique NASH chez l'humain (*Figure 1.18*). Des différences de transcription de gènes impliqués dans la régulation de ces voies corroborent ces impacts histologiques et sont observées chez les trois générations (*Chapitre III : partie 2.1, Chapitre IV : partie 2.1.1.3.3 et Chapitre V : partie 2.1.1.6.3*). Néanmoins, cette pathologie semble plus évoluée chez les femelles F2 issues de la population F0 directement exposée au benzo[a]pyrène pour lesquelles l'absence de stéatose hépatique pourrait témoigner d'une NASH avancée (Caldwell et al., 1999; Nagaya et al., 2008) (*Chapitre V : partie 2.1.1.6.2*). Ces désordres métaboliques sont corroborés par l'étude transcriptomique qui a mis en évidence des perturbations des voies du métabolisme lipidique chez les trois générations (*Chapitre III : partie 2.1, Chapitre IV : partie 2.1.1.3.3 et Chapitre V : partie 2.1.1.6.3*). Ces dernières montrent également des effets qui s'apparentent à ceux du diabète mais dont le type pourrait différer selon la génération considérée. Chez la population F0, les effets s'associent plus particulièrement au pré-diabète de type 2 défini par une intolérance au glucose, une augmentation de la sécrétion d'insuline pancréatique et une glycémie basale à jeun non perturbée (Drouin et al., 1999) (*Chapitre III : partie 2.1*). Les femelles de la population F1 présentent des effets observés chez des individus diabétiques de type 1 ou 2 avancé tandis que les femelles de la population F2 montrent des effets associés au diabète de type 1 (Drouin et al., 1999; Bergman et al., 2002). En effet, les femelles F1 montrent une diminution de la concentration en insuline plasmatique (*Chapitre IV : partie 2.1.1.1*) mais pas de changement dans la glycémie basale à jeun (*Chapitre IV : partie 2.1.1.1*). Les femelles F2 possèdent une glycémie basale à jeun plus élevée (*Chapitre V : partie 2.1.1.1*), une intolérance au glucose (*Chapitre V : partie 2.1.1.2*) et une concentration en insuline plasmatique après injection de glucose plus faible que les femelles témoins (*Chapitre V : partie 2.1.1.4*). Ce phénotype, s'accompagnant d'une sensibilité normale à l'insuline (*Chapitre V : partie 2.1.1.3*), exclut un phénotype diabétique de type 2.

Les désordres métaboliques observés chez les femelles F0 exposées au triclosan sont différents de ceux transmis à la génération F2 (*Tableau 6.3*). Les femelles F0 exposées au triclosan ont développé un phénotype de type NAFLD (*Chapitre III : partie 2.1 et Figure 1.18*) et un pré-diabète de type 2 défini par une intolérance au glucose et une sécrétion d'insuline pancréatique augmentée (*Chapitre III : partie 2.1*). Les effets associés à ces pathologies sont « gommés » au fur et à mesure des générations en lien avec le goulot d'étranglement

observé à la génération F1. Malgré une sélection drastique des individus, les femelles F2 présentent encore des désordres métaboliques : une augmentation de la concentration en lipides plasmatiques (*Chapitre V : partie 2.1.2.1*), la présence d'îlots inflammatoires hépatiques (*Chapitre V : partie 2.1.2.4.1*) et une perturbation de la transcription de gènes hépatiques impliqués dans la régulation du métabolisme lipidique et glucidique et du système immunitaire (*Chapitre V : partie 2.1.2.4.3*).

Pour l'exposition au mélange, les désordres métaboliques associés au diabète sont présents à chaque génération, et ce malgré la sélection des individus causée par une mortalité significative chez les populations F1 et F2 (*Tableau 6.3*). Les trois générations montrent une pathologie hépatique de type NASH (*Figure 1.18*) corroborée par une transcription différentielle de gènes impliqués dans l'organisation tissulaire, dans l'inflammation ainsi que dans les métabolismes glucidique et lipidique (*Chapitre III : partie 3.1, Chapitre IV : partie 2.1.2.3.3 et Chapitre V : partie 2.1.3.4.3*). Comme observé pour l'évolution des effets liés à l'exposition au benzo[a]pyrène, la pathologie pourrait être à un stade plus avancé chez les générations F1 et F2 car les femelles ne présentent plus de stéatose hépatique (*Chapitre IV : partie 2.1.2.3.2 et Chapitre V : partie 2.1.3.4.2*). Le phénotype de pré-diabète de type 2 est constaté chez les femelles F0 exposées au mélange et caractérisé par une intolérance au glucose, une sécrétion d'insuline pancréatique augmentée et une glycémie basale à jeun stable (Drouin et al., 1999) (*Chapitre III : partie 3.1*). Chez la génération F1, les femelles montrent encore une glycémie basale similaire à celle des femelles témoins mais la concentration en insuline plasmatique est plus faible ce qui témoigne d'effets s'apparentant à la pathologie de diabète de type 1 ou 2 avancé (Drouin et al., 1999; Bergman et al., 2002) (*Chapitre IV : partie 2.1.2.1*). Les femelles F2 ont une glycémie basale significativement plus élevée ainsi que des taux de triglycérides et de cholestérol plasmatiques augmentés (*Chapitre V : partie 2.1.3.1*). Ces effets pourraient faire penser à une aggravation des effets au cours des générations mais les femelles ne sont pas intolérantes au glucose ce qui exclut le phénotype « diabétique ». Deux hypothèses, agissant potentiellement de concert, pourraient expliquer ces effets. La première serait que les désordres métaboliques sont engendrés par la dégradation du foie comme expliqué au cours du *chapitre V*. La seconde hypothèse serait que la mortalité significative observée chez les populations F1 et F2 ait sélectionné certains individus. Ainsi, les effets observés chez la génération F0 pourraient être transmis seulement à certains individus ce qui expliquerait une perte de significativité pour certains effets au niveau de la génération F2 comme l'intolérance au glucose (due à la forte variabilité des données obtenues) (*Chapitre V : partie 2.1.3.2*).

		BaP			TCS			Mix		
		F0	F1	F2	F0	F1	F2	F0	F1	F2
Foie	Rapport hépato-somatique	↗	=	↗	↗		=	↗	=	=
	Transcriptome	-	-	-	-		-	-	-	-
	Quantité des lipides	↗	↗	=	↗		=	↗	=	=
	Quantité des polysaccharides	=	=	↘	=		=	↗	=	=
	Organisation du tissu	↘	↘	↘	↘		=	↘	↘	↘
	Inflammation	↗	↗	↗	=		↗	↗	↗	↗
Muscle	Quantité des polysaccharides	↘	=	↘	=		=	=	↘	=
	Quantité des protéines	=			↗		=			
	Transcription du gène SLC2A4 *	=	=		=			↘	=	
	Transcription du gène RAB4B *	=	=		=			=	↘	
Tissu adipeux	Rapport adipeux-somatique		=	↗			=	=	=	=
	Transcription du gène PGC-1α **	↗			=		=			
Plasma	Glycémie basale	=	=	↗	=		=	=	=	↗
	Tolérance au glucose	↘		↘	↘		=	↘		=
	Sensibilité à l'insuline			↗						
	Concentration de l'insuline à jeun		↘	=			=		↘	=
	Concentration de l'insuline post-injection de glucose			↘						
	Concentration des TG	=	=	=	↗		↗	=	=	↗
	Concentration du Chol	=	=	=	=		↗	=	=	↗
	Activité ALAT	↗			↗		↗			
Pancréas	Sécrétion de l'insuline	↗			↗		↗			
Ovocytes	Rapport gonado-somatique		=	↘			↗	=	=	

**Tableau 6.3 : Effets directs (F0), multigénérationnels (F1) et transgénérationnels (F2) du benzo[a]pyrène, du triclosan et du mélange benzo[a]pyrène/triclosan sur le métabolisme des femelles *X. tropicalis*.** À chaque génération, les effets sont comparés aux témoins. Le symbole « flèche » indique une augmentation ou une diminution du paramètre cité, le symbole « = » signifie une valeur similaire et le symbole « - » montre un effet sur le paramètre cité. L'absence de symbole atteste que le paramètre n'a pas été analysé. La zone grisée montre que l'analyse du métabolisme n'a pu être réalisée sur les individus F1.TCS à cause du faible nombre de femelles. Le sigle « TG » indique les triglycérides, le sigle « Chol » indique le cholestérol et le sigle « ALAT » indique l'alanine aminotransférase. L'astérisque signale des gènes impliqués dans l'assimilation du glucose tandis que l'hashtag signale un gène impliqué dans la respiration mitochondriale.

### 3. Conséquences des perturbateurs endocriniens sur le déclin des amphibiens

Les contaminants environnementaux et en particulier les perturbateurs endocriniens sont une des causes avérées d'impacts sur la biodiversité. Notre étude met en évidence les effets multiples de tels contaminants sur les traits d'histoire de vie ou sur la physiologie des xénopes directement exposés et sur leurs descendances (F1 et F2). Ainsi, les perturbateurs endocriniens pourraient jouer un rôle majeur dans le déclin mondial des populations d'amphibiens.

Les impacts que nous avons observés sur le développement (retard de croissance) et la reproduction (comportement et succès reproducteur) d'individus directement et indirectement exposés aux perturbateurs endocriniens (benzo[a]pyrène, triclosan, mélange) pourraient diminuer le recrutement dans les populations (Hayes et al., 2010a) (*Figures 1.3 et 6.1*). L'augmentation du temps jusqu'à la métamorphose complète, constatée chez les populations *F0.BaP*, *F0.TCS*, *F1.BaP*, *F1.Mix* et *F2.BaP*, implique que des individus de terrain pourraient être plus longtemps vulnérables à la prédation. De plus, beaucoup d'espèces d'amphibiens pondent dans des eaux temporaires. Pour éviter une mortalité des larves à cause de la dessiccation de ces habitats éphémères, il est primordial que les individus se métamorphosent rapidement (Denver et al., 1998). Lorsque qu'un habitat aquatique temporaire s'assèche, la concentration des polluants augmente ce qui pourrait renforcer les impacts sur la physiologie et/ou la viabilité des larves avant métamorphose. L'effet des perturbateurs endocriniens sur la taille et la masse observé chez les populations *F1.BaP*, *F1.TCS*, *F1.Mix* et *F2.Mix* pourrait également engendrer une vulnérabilité aux prédateurs *in natura* (De Vito et al., 1999). De plus, à cause de la diminution de la taille de la mâchoire des amphibiens et l'impossibilité à ingérer des proies habituellement consommées, leur capacité à se nourrir pourrait être compromise (Hayes et al., 2006). La perturbation de la croissance des amphibiens diminue également les chances de survie durant l'hibernation (Berven and Gill, 1983; Smith, 1987). Une relation positive existe entre le temps nécessaire à la métamorphose et la taille à ce même stade étant donné que la période larvaire est une période de croissance. Autrement dit, un individu qui prend plus de temps pour se métamorphoser deviendra plus grand. Néanmoins, les individus exposés ou issus



d'exposition au benzo[a]pyrène, au triclosan et au mélange ne montrent pas une augmentation de leur taille et/ou de leur masse malgré une augmentation de leur phase larvaire. Des perturbations du développement des membres et des organes reproducteurs ainsi qu'un retard de croissance (taille) pourraient limiter le potentiel de reproduction (Wilbur and Collins, 1973; Berven and Gill, 1983; Smith, 1987; Hayes et al., 2010b). En effet, la taille détermine l'âge à la maturité sexuelle ainsi que le nombre maximum et la taille des œufs que les femelles sont capables de produire (Shine, 1979, 1989; Mays et al., 2006). Ainsi, une augmentation de l'âge à la maturité sexuelle et une diminution du nombre d'individus matures et du nombre d'œufs pondus, comme constatées avec les perturbateurs endocriniens benzo[a]pyrène et triclosan, pourraient engendrer des perturbations du succès reproducteur et contribuer à un effondrement de la population à long terme (*Figures 1.3 et 6.1*). De plus, une perturbation du comportement reproducteur associée à une diminution du pourcentage d'amplex réussis (populations *F1.BaP*, *F1.TCS*, *F1.Mix* et *F2.BaP*) et de femelles ayant pondu (populations *F0.TCS*, *F1.BaP*, *F1.TCS*, *F1.Mix* et *F2.BaP*), pourraient également diminuer le recrutement pour des espèces de terrain (*Figures 1.3 et 6.1*).

Bien que les amphibiens présentent une régulation de leur métabolisme moins fine que certains mammifères et qu'ils tolèrent de grandes variations de leur glycémie, les désordres métaboliques peuvent affecter leur développement, leur reproduction et leur survie (*Figure 6.1*). Pendant l'hibernation, les amphibiens utilisent leurs réserves glycogéniques qui sont essentielles pour maintenir un métabolisme basal nécessaire aux fonctions vitales (Byrne and White, 1975). Une atteinte hépatique, comme celle observée chez les femelles xénopes à toutes les générations, pourrait perturber ce métabolisme et ainsi nuire aux chances de survie des individus sauvages en cours d'hibernation (*Chapitre I : partie 2.3.1.3.1*). Le foie régule également la synthèse du cholestérol, à partir duquel sont synthétisées les hormones stéroïdiennes, et la partie lipidique de la vitellogénine qui est le précurseur des réserves énergétiques utilisées par les embryons en cours de développement (Di Croce et al., 1997; Denslow et al., 1999) (*Chapitre I : partie 2.3.1.3.1*). Ainsi, la dérégulation de cette voie pourrait également expliquer les effets observés sur le développement et la reproduction des xénopes. Par exemple, la voie du cholestérol est particulièrement impactée chez les femelles de la population *F2.BaP* pour laquelle aucune descendance F3 n'a été viable (*Chapitre V : parties 2.1.1.6.3 et 2.2.1*). En revanche, la voie du cholestérol est enrichie chez

les femelles de la population *F2.TCS* qui ont montré un comportement et un succès reproducteur efficaces (*Chapitre V : parties 2.1.2.4.3 et 2.2.2*). Comme énoncé dans la *partie 3.2 du chapitre V*, une notion de *trade-off* est mise en avant pour les populations issues d'exposition aux deux perturbateurs endocriniens seuls. La notion de *trade-off* se réfère à une corrélation négative entre certains aspects de performance ou de fitness (Futuyma and Moreno, 1988; Whitlock, 1996; Roff and Fairbairn, 2007), autrement dit des ressources sont allouées soit dans la croissance/survie soit dans la future reproduction (Stearns, 1992; Nilsson and Svensson, 1996; Roff, 2002). Au vu des importants désordres métaboliques, la population « benzo[a]pyrène » aurait allouée de l'énergie dans la croissance/survie plutôt que dans la reproduction, expliquant ainsi les perturbations de la reproduction à un an de maturité et l'effondrement de cette population (Lardner and Loman, 2003) (*Chapitre V : partie 2.2.1 et Figures 5.39 et 6.1*). Les ressources allouées pour la croissance sont particulièrement importantes chez les vertébrés ectothermes comme les amphibiens, étant donné que ces derniers continuent leur croissance même après avoir atteint leur maturité sexuelle et que la taille et la masse sont associées à un meilleur succès reproducteur (Reiss, 1989; Heino and Kaitala, 1999). Ainsi, la stratégie de la population « benzo[a]pyrène » serait d'allouer de l'énergie dans la croissance pour envisager une meilleure reproduction à plus long terme. La population *F2.TCS* montre peu d'effets sur leur métabolisme et a donc pu allouer de l'énergie pour la reproduction bien qu'en fonction des espèces, la reproduction peut avoir un important coût énergétique (Crump and Kaplan, 1979; Berven, 1988; Lemckert and Shine, 1993; Lips, 2001; Lüddecke, 2002).

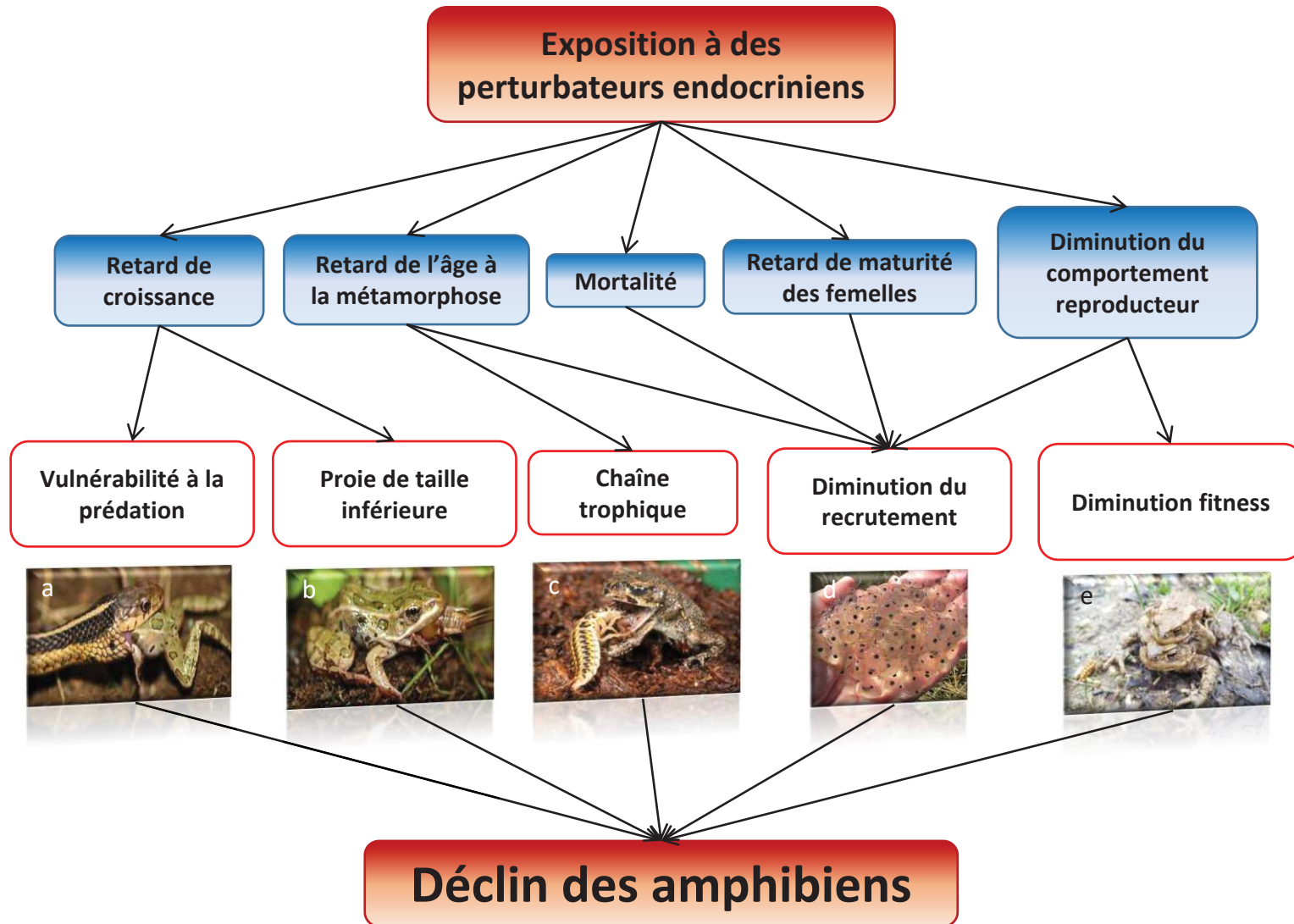


Figure 6.1 : Perturbations du métabolisme, du développement et de la reproduction observées chez les générations F0, F1 et F2 directement et indirectement exposées au benzo[a]pyrène, au triclosan et au mélange pouvant aboutir au déclin des populations d'amphibiens. Photographies (a) et (b) issues de Hayes et al. (2006), (c) issue du site dailygeekshow.com, (d) issue du site bestioles.ca, (e) issue du site Aquaportail.com.

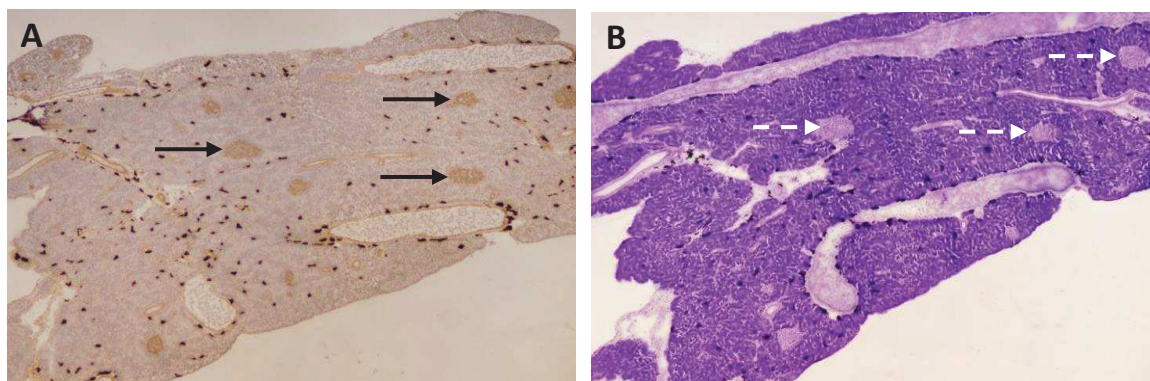
## 4. Perspectives de la thèse

Les effets multi- et trans-générationnels du benzo[a]pyrène, du triclosan et du mélange pourraient trouver leurs origines dans différents mécanismes tels que les désordres des réserves énergétiques et/ou l'épigénétique. Il est probable que les deux mécanismes soient impliqués dans les effets observés chez les générations F0, F1 et F2. Une manipulation complémentaire a également été réalisée pour étudier l'impact de ces perturbateurs endocriniens sur le microbiote intestinal et ainsi comprendre le lien entre cet organe et les désordres métaboliques observés.

### 4.1 Vers une validation des phénotypes de désordres métaboliques

Les femelles de la génération F0 ont montré des effets typiques de la pathologie de diabète de type 2 chez l'homme (Regnault, Usal et al., 2018; Usal et al., 2019). Les femelles F1 issues de parents F0 exposés au benzo[a]pyrène et au mélange ont montré des effets associés au diabète de type 1 ou 2 avancé tandis que les femelles F2 issues de grands-parents F0 exposés au benzo[a]pyrène ont montré des effets associés au diabète de type 1. Ces résultats corroborent la littérature dans laquelle de tels désordres métaboliques peuvent être transmis aux générations futures (Aerts and Van Assche, 2006; Ng et al., 2010; Steculorum and Bouret, 2011; Hanafi et al., 2016). Par exemple, des géniteurs mâles (rats) présentant des désordres métaboliques (obésité, intolérance au glucose) ont produit des descendants femelles développant également des dérèglements du métabolisme. En effet, ces descendants femelles ont montré une sécrétion d'insuline pancréatique altérée, une expression différentielle de gènes d'ilots pancréatiques impliqués dans le signalement wnt ou dans la voie de l'apoptose ainsi qu'une intolérance au glucose (Ng et al., 2010). Une perturbation du fonctionnement des cellules  $\beta$  pancréatiques est caractéristique d'un désordre métabolique de type diabète. Ces altérations peuvent être de différents types : une diminution de la masse des cellules  $\beta$ , un développement altéré du pancréas ou un défaut de maturation des cellules  $\beta$  (Hill, 2011). Ces dysfonctionnements peuvent conduire à de l'apoptose des cellules  $\beta$  et au développement d'infiltrats inflammatoires (Fonseca et al.,

2011). Pour valider les hypothèses émises ici, il serait intéressant de comparer la sécrétion d'insuline pancréatique (*Figure 6.2A*) et l'organisation tissulaire générale du pancréas (*Figure 6.2B*) (altération des jonctions serrées, présence d'infiltrats inflammatoires) entre les différents groupes. Cette expérimentation est en cours d'analyse au sein du laboratoire.



**Figure 6.2 : Histologie du pancréas d'un témoin xénope de la génération F2.** (A) Immunomarquage de l'insuline pancréatique. (B) Coloration giemsa. Grossissement x4. Les flèches noires indiquent des ilots de Langerhans avec de l'insuline marquée et les flèches blanches en pointillé montrent des ilots de Langerhans. (Photographies : S. Veyrenc)

Les effets multi- et trans-générationnels ne sont peut-être pas exclusivement dus au phénotype maternel. En effet, des effets transgénérationnels paternels sur le métabolisme ont également été décrits chez des descendants de rats femelles (Ng et al., 2010). Ainsi, dans notre cas d'étude, le phénotype des mâles F0, F1 et F2 (quantification des polysaccharides et lipides hépatiques, étude du transcriptome et du fonctionnement hépatique, fonctionnement du pancréas, dosage des réserves énergétiques musculaires et des concentrations en lipides et insuline plasmatique) pourra être déterminé puisque les individus mâles de chaque génération ont été conservés dans les conditions optimales pour répondre à ces questions.

## 4.2 Vers une compréhension des perturbations du système reproducteur

Les hormones gonadotrophines FSH et LH pourraient être dosées dans le plasma des femelles et des mâles des différentes générations. Ces hormones initient les changements structuraux et fonctionnels des gonades permettant ainsi la maturation des ovocytes et la spermatogénèse chez les amphibiens (Browne, 2007). Chez les mâles, la production de l'hormone FSH induit la synthèse de testostérone tandis que chez les femelles, elle induit la production d'œstrogène qui, en retour, active la synthèse de vitellogénine et conduit à la maturation des ovocytes (*Chapitre I : partie 2.3.1.2.1*). Une diminution de la concentration plasmatique de cette hormone pourrait expliquer le retard de maturité et l'altération du comportement et/ou du succès reproducteur observés chez certains de nos animaux. Par exemple, un dérèglement dans ce processus pourrait amener à un comportement de ponte perturbé, ce qui a été observé chez les femelles F2 issues d'une exposition des grands-parents (F0) au mélange (*Chapitre V : partie 2.2.3*). Par ailleurs, une étude histologique des gonades femelles peut également être réalisée à la fois pour comptabiliser le nombre d'ovocytes en stade pré-vitellogénique, en stade vitellogénique et les ovocytes atrétiques (en cours de mortalité) et pour déterminer si des tissus mâles sont présents au sein des ovaires, ce qui démontrerait une perturbation endocrine. Pour les mâles, une étude de la qualité du sperme pourrait être menée en comptabilisant le nombre de spermatozoïdes, en déterminant la taille des testicules et la présence de structures ovariennes afin de comprendre la contribution paternelle dans la perturbation du succès reproducteur. Pour rappel, chez les amphibiens, l'œstrogène principal est le  $17\beta$ -œstradiol et les androgènes sont la testostérone et l'androstanolone (métabolite actif de la testostérone) (*Figure 1.14*). La conversion de la testostérone en  $17\beta$ -œstradiol est catalysée par l'aromatase (*cyp19a1*) et la conversion de la testostérone en androstanolone est catalysée par la 3-oxo-5-alpha-steroid-4-dehydrogenase (*srd5a1* et *srd5a2*) (Kanehisa et al., 2012). La transcription des gènes codant les enzymes *cyp19a1*, *srd5a1* et *srd5a2* peut être étudiée au niveau des gonades femelles et mâles pour comprendre s'il existe un lien entre la perturbation de la synthèse des hormones stéroïdiennes et le retard de maturité ou la perturbation du comportement reproducteur des xénopes issus des différentes générations et expositions. Cependant, lors d'une étude précédente caractérisée par une exposition à court-terme de xénopes mâles aux différents perturbateurs endocriniens étudiés, aucune différence dans la transcription des gènes codant pour *cyp19* et *srd5a* n'avait été observée (Regnault et al., 2016).

## 4.3 Hypothèses sur la transmission des effets des perturbateurs endocriniens

### 4.3.1 Implication des perturbations des réserves ovocytaires

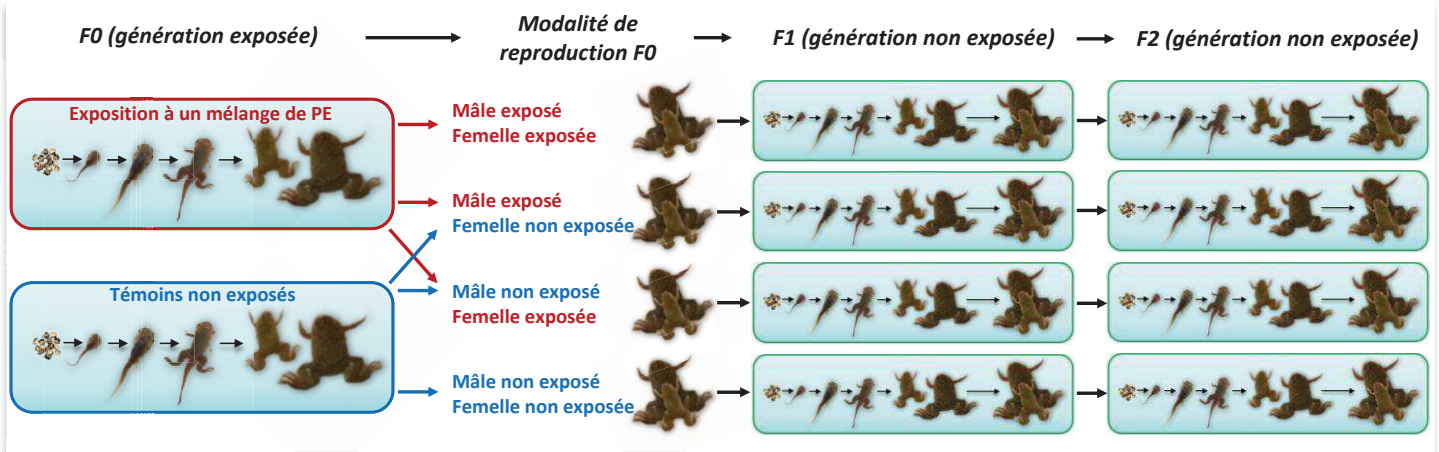
Les perturbations métaboliques observées chez les femelles pourraient modifier les réserves ovocytaires perturbant ainsi le métabolisme et le développement de leurs descendants (Dziminski and Roberts, 2006). Ces réserves, principalement les lipides (cholestérol, triglycérides, acides gras et phospholipides), vont être dosées en métabolomique par Résonance Magnétique Nucléaire avec la plateforme MetaToul-AXIOM (Toxalim, INRA de Toulouse). Un lien entre des effets sur le statut métabolique maternel d'une part et des désordres métaboliques ainsi que du stress oxydatif observés au sein d'ovocytes d'autre part a déjà été décrit (Colton et al., 2003; Ratchford et al., 2007; Igosheva et al., 2010; Wu et al., 2010). En effet, ces études ont montré une augmentation de la quantité en glycogène, une diminution de la quantité d'ATP et une augmentation de la production de ROS au sein d'ovocytes de souris diabétiques (Colton et al., 2003; Ratchford et al., 2007) ainsi qu'une augmentation de la production de lipides et de ROS au sein d'ovocytes de souris obèses (Igosheva et al., 2010; Wu et al., 2010). Les désordres métaboliques observés chez les ovocytes pourraient se retrouver à l'âge adulte.

### 4.3.2 Implication des mécanismes épigénétiques

La transmission génétique basée sur le transfert vertical de l'ADN n'est pas le seul mécanisme impliqué dans l'hérédité. Le deuxième mécanisme pouvant expliquer les effets transgénérationnels observés chez les xénopes est relié à l'épigénétique qui étudie les changements dans l'expression des gènes n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN. Les voies épigénétiques ne sont pas à négliger puisqu'elles sont plus sensibles aux changements induits par l'environnement que le mécanisme génétique. Les changements épigénétiques se traduisent par des fixations de transposons (ARN non codants) aux molécules d'ADN, des modifications des histones (acétylation, méthylation, ...) et des méthylations de l'ADN caractérisées par la méthylation des cytosines au sein des sites CpG.

Une méthylation de ces sites module l'expression des gènes (Head et al., 2012). Sachant que les mécanismes épigénétiques sont héréditaires et sensibles aux modifications environnementales (comme une exposition à des polluants), une exposition d'individus à ces changements peut avoir des conséquences sur des générations n'ayant pas été en contact avec ceux-ci. Les molécules que nous avons étudié, le benzo[a]pyrène et le triclosan, peuvent avoir des effets sur la méthylation de l'ADN (Corrales et al., 2014b; Zeng et al., 2016). Ainsi, une des perspectives de cette thèse serait d'étudier la méthylation de l'ADN des gonades et du foie chez la population F0 exposée et la transmission de ces marques aux descendants F1 et F2. Une méthode possible pour étudier la méthylation de l'ADN consiste à immunoprécipiter l'ADN méthylé afin de le purifier en vue de son séquençage (méthode MeDIP-Seq pour *Methylated DNA immunoprecipitation sequencing*). Cette perturbation de la méthylation de l'ADN pourrait expliquer les désordres métaboliques transmis aux femelles des générations F1 et F2. En effet, des effets transgénérationnels d'obésité ont été constatés chez des descendants de rats exposés au bisphénol A et expliqués par la transmission d'ADN déméthylé *via* les spermatozoïdes (Manikkam et al., 2013). Eslam et al. (2018) ont également montré que la pathologie hépatique NAFLD pourrait induire des modifications de méthylation de l'ADN favorisant la transmission de perturbations du métabolisme mitochondrial et d'une pathologie de type résistance à l'insuline. Dans notre étude, nous ne pouvons savoir quels sont les effets transmis par la mère et ceux transmis par le père. Par conséquent, un projet a été déposé à l'Agence Nationale de la Recherche pour comprendre les effets sur le métabolisme transmis par chacun des sexes. Pour cela, une génération F0 de xénopes sera exposée pendant 12 mois du stade gastrula au stade adulte mature à un mélange de perturbateurs endocriniens. Par la suite, différentes modalités de reproduction des individus F0 seront réalisées pour comprendre la contribution de chaque sexe dans le développement de désordres métaboliques (*Figure 6.3*). Les effets sur le métabolisme seront étudiés sur la génération F0 exposée et sur les générations F1 et F2 non exposées.



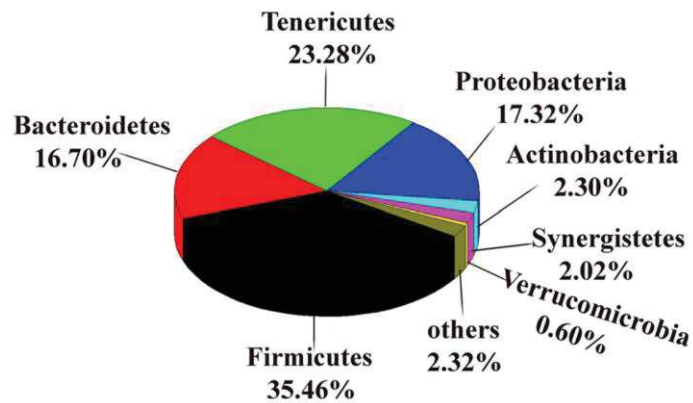


**Figure 6.3 :** Effets maternels vs effets paternels des perturbateurs endocriniens. (Photographies : C. Regnault)

#### 4.4 Projet annexe : implication du microbiote intestinal dans les perturbations métaboliques

Chez l'humain, le microbiote intestinal est indispensable à la fermentation des sucres et à l'absorption des nutriments (Qin et al., 2010), à la réponse immunitaire (Kamada et al., 2012) et à la régulation des désordres métaboliques (Cho et al., 2012). Les acides gras à courte chaîne sont les principaux métabolites produits par le microbiote durant la fermentation des aliments et leur niveau dépend de la composition taxonomique du microbiote. Les acides gras tels que le propionate, butyrate et l'acétate passent la barrière intestinale pour être assimilés par le foie. Un déséquilibre de leur quantité contribuerait à des désordres métaboliques et inflammatoires (Puertollano et al., 2014). Ainsi, la composition bactérienne de l'intestin module le gain de poids, l'altération du métabolisme résultant de l'obésité (Harris et al., 2012) et l'immunité (Kim et al., 2012b). La composition précise du microbiote qui induirait ces désordres métaboliques est encore controversée. Certains scientifiques ont mis en avant le phylum Firmicutes, tandis que d'autres mettent en cause l'augmentation de la présence du phylum Bacteroidetes ou encore la perturbation du ratio Firmicutes/Bacteroidetes (Ley et al., 2006; Schwartz et al., 2010; Koren et al., 2012).

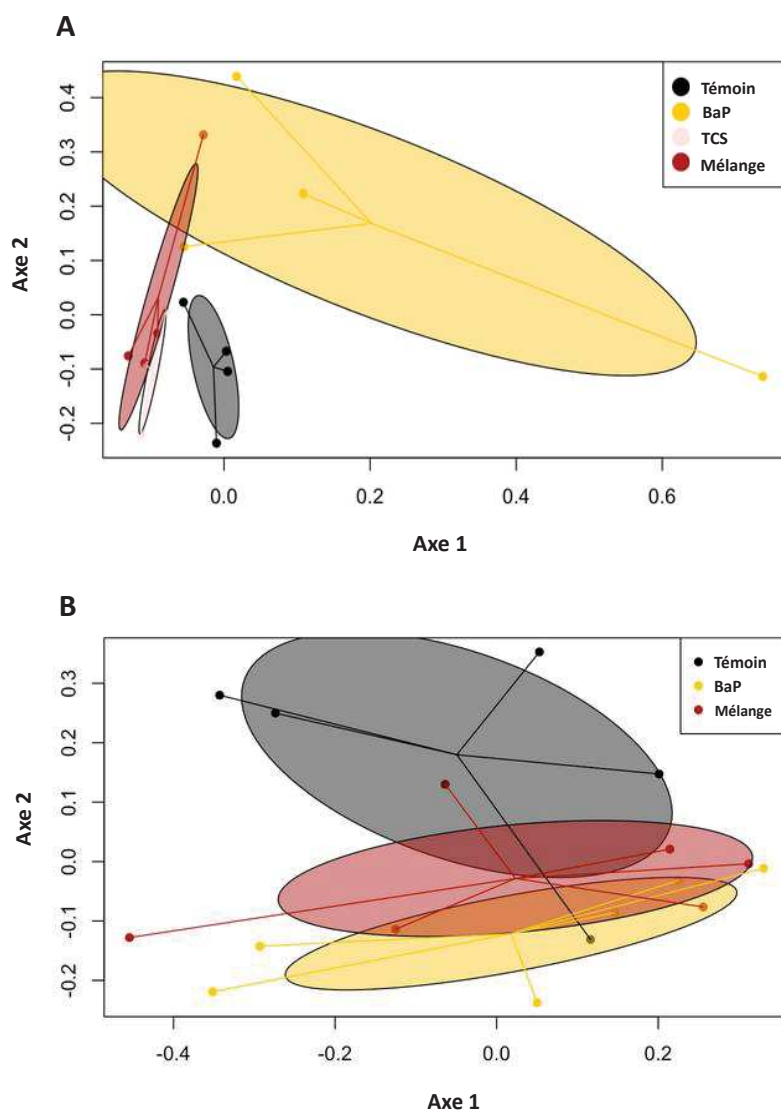
Les principaux phylums trouvés chez l'homme (Muñoz-Garach et al., 2016) sont également retrouvés dans l'intestin des amphibiens comme le montre la *figure 6.4* (Zhang et al., 2016b).



**Figure 6.4 : Structure du microbiote intestinal de *Bufo raddei* représentant l'abondance relative des phylums.** Analyse issue de la publication de Zhang et al. (2016b).

Dans notre étude, les désordres métaboliques observés chez les femelles issues des différentes générations et des différentes expositions pourraient être associés à des modifications de la composition bactérienne intestinale. Quelques résultats préliminaires issus de cette étude en collaboration avec Aurélie Bonin du Laboratoire d'Ecologie Alpine sont présentés dans cette partie.

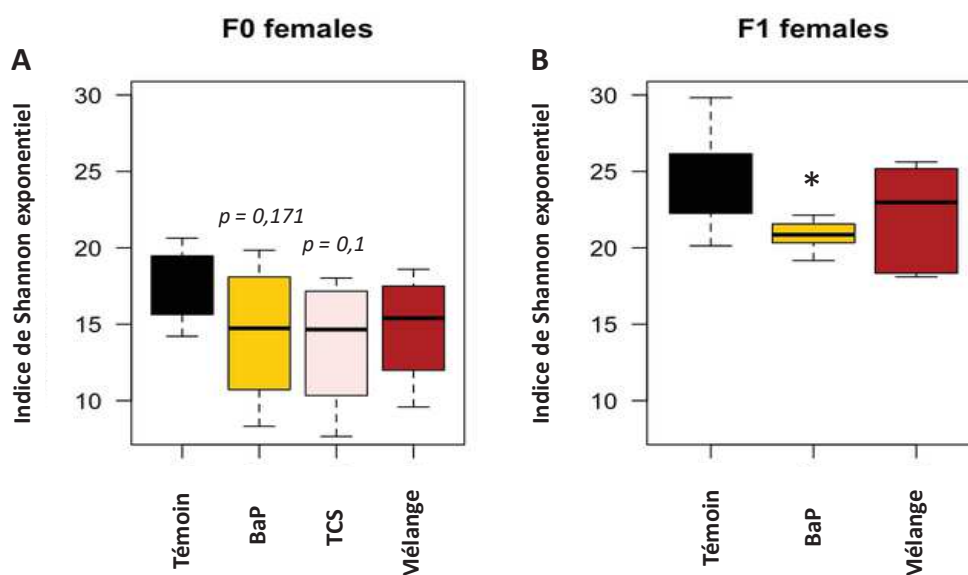
La composition taxonomique bactérienne intestinale des femelles F0 témoins semble différente de la composition des femelles F0 exposées aux perturbateurs endocriniens (Figure 6.5A). Concernant la génération F1, les groupes n'apparaissent plus distincts à cause de la présence d'une femelle F1 témoin vers les groupes des femelles issues des expositions au benzo[a]pyrène et au mélange (Figure 6.5B).



**Figure 6.5 : Représentation de l'analyse en coordonnées principales de la composition taxonomique du microbiote intestinal des femelles exposées et issues de l'exposition au benzo[a]pyrène, triclosan et mélange benzo[a]pyrène/triclosan. (A) Génération F0 (n Témoin/BaP/TCS/Mélange = 4). (B) Génération F1 (n Témoin = 5, BaP/Mélange = 6). Les lignes permettent de relier les points du même traitement pour mettre en évidence un centre du groupe et les ellipses représentent un intervalle de confiance de 95% autour de ces centres.**

Aucune différence de l'indice de Shannon, témoignant de la diversité des bactéries intestinales, n'est observée entre les femelles F0 exposées aux trois perturbateurs endocriniens et les femelles F0 témoins (*Figure 6.6A*). Cependant, une diminution significative de l'indice de Shannon est observée chez les femelles F1 issues d'exposition au benzo[a]pyrène alors qu'aucune différence de l'indice de Shannon n'est constatée entre les femelles F1 témoins et F1 mélange (*Figure 6.6B*). Une diminution de cet indice a déjà été

observée chez des mâles adultes *Bufo raddei* exposés à des métaux (Zhang et al., 2016b). De plus, chez des souris obèses avec un syndrome métabolique de type diabète, une diminution de la diversité bactérienne intestinale a également été décrite (Turnbaugh et al., 2008).



**Figure 6.6 : Indice de Shannon du microbiote intestinal de xénopes.** (A) Femelles F0 témoins et exposées au benzo[a]pyrène, triclosan et mélange benzo[a]pyrène/triclosan. (B) Femelles F1 issues de la génération témoin et exposées au benzo[a]pyrène, triclosan et mélange benzo[a]pyrène/triclosan. Les moyennes sont représentées par les barres horizontales et les barres verticales mènent jusqu'aux valeurs minimales et maximales. (n F0 Témoin/BaP/TCS/Mélange = 4 ; n F1 Témoin = 5, BaP/Mélange = 6)

Au vu de ces résultats, il semblerait que la composition du microbiote soit légèrement impactée par l'exposition aux perturbateurs endocriniens. Cependant, la variabilité inter-individuelle amène à une diminution de la puissance statistique et pourrait « gommer » les effets des perturbateurs endocriniens sur le microbiote intestinal. Les grands écart-types observés s'expliquent probablement par un trop faible nombre de répliques pour ce genre d'étude. Ainsi, il serait intéressant d'augmenter le nombre de répliques pour pouvoir conclure sur les effets des perturbateurs endocriniens sur le microbiote. En perspective, le microbiote intestinal pourrait être analysé chez les femelles F2 en utilisant un nombre de répliques supérieur ou égal à au moins dix individus.



# Références bibliographiques

---



Accorsi, P.A., Pacioni, B., Pezzi, C., Forni, M., Flint, D.J., Seren, E., 2002. Role of prolactin, growth hormone and insulin-like growth factor 1 in mammary gland involution in the dairy cow. *J. Dairy Sci.* 85, 507–513. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(02\)74102-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(02)74102-7)

Ackerman, J., 1949. Annual rhythm of the fatty metamorphosis of the liver in the frog *Rana esculenta*. *Bull Intern. Acad. Polon. Sci. Classe Sci. Math. Nat. Ser. BII*: 145-174

Adamek, A., Kasprzak, A., 2018. Insulin-Like Growth Factor (IGF) System in Liver Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 19, 1308. <https://doi.org/10.3390/ijms19051308>

Adams, A.E., Rae, E.E., 1929. An experimental study of the fat bodies in *Tnturus (Diemyctylus) viridescens*. *Anat. Rec.* 41:181-203

Adams, M.J., 1999. Correlated factors in amphibian decline: Exotic species and habitat change in western Washington. *J. Wildl. Manag.* 63, 1162-1171. <https://doi.org/10.2307/3802834>

Adams, S.H., Chui, C., Schilbach, S.L., Yu, X.X., Goddard, A.D., Grimaldi, J.C., Lee, J., Dowd, P., Colman, S., Lewin, D.A., 2001. BFIT, a unique acyl-CoA thioesterase induced in thermogenic brown adipose tissue: cloning, organization of the human gene and assessment of a potential link to obesity. *Biochem. J.* 360, 135–142. <https://doi.org/10.1042/bj3600135>

Adams, G.N., LaRusch, G.A., Stavrou, E., Zhou, Y., Nieman, M.T., Jacobs, G.H., Cui, Y., Lu, Y., Jain, M.K., Mahdi, F., Shariat-Madar, Z., Okada, Y., D'Alecy, L.G., Schmaier, A.H., 2011. Murine prolylcarboxypeptidase depletion induces vascular dysfunction with hypertension and faster arterial thrombosis. *Blood* 117, 3929–3937. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-11-318527>

Aerts, L., Van Assche, F.A., 1979. Is gestational diabetes an acquired condition? *J. Dev. Physiol.* 1, 219–225

Aerts, L., Van Assche, F.A., 2006. Animal evidence for the transgenerational development of diabetes mellitus. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 38, 894–903. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2005.07.006>

Agarwal, A.K., Sukumaran, S., Cortés, V.A., Tunison, K., Mizrachi, D., Sankella, S., Gerard, R.D., Horton, J.D., Garg, A., 2011. Human 1-Acylglycerol-3-phosphate O-Acyltransferase Isoforms 1 and 2 : Biochemical characterization and inability to rescue hepatic steatosis in *Agpat2<sup>-/-</sup>* gene lipodystrophic mice. *J. Biol. Chem.* 286, 37676–37691. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.250449>

Akerlöf, E., Jörnvall, H., Slotte, H., Pousette, A., 1991. Identification of apolipoprotein A1 and immunoglobulin as components of a serum complex that mediates activation of human sperm motility. *Biochemistry* 30, 8986–8990. <https://doi.org/10.1021/bi00101a011>

Alciato, F., Sainaghi, P.P., Sola, D., Castello, L., Avanzi, G.C., 2010. TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-1 expression is inhibited by GAS6 in monocytes/macrophages. *Journal of Leukocyte Biology* 87, 869–875. <https://doi.org/10.1189/jlb.0909610>

Alfonso, S., Blanc, M., Joassard, L., Keiter, S.H., Munschy, C., Loizeau, V., Bégout, M.-L., Cousin, X., 2019. Examining multi- and transgenerational behavioral and molecular alterations resulting from parental exposure to an environmental PCB and PBDE mixture. *Aquat. Toxicol.* 208, 29–38. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2018.12.021>

Alford, R.A., Richards, S.J., 1999. Global Amphibian Declines: A Problem in Applied Ecology. *Annu. Rev. Ecol. Syst.* 30, 133–165. <https://doi.org/10.1146/annurev.ecolsys.30.1.133>

Alford, R.A., 2010. Declines and the Global Status of Amphibians. *Ecotoxicol. Amphib. Reptil.* <https://doi.org/10.1201/EBK1420064162-9>

Alkatib, S.M., Ismail, M.K., AlMoula, A.H., Alkennany, I.R., 2019. Hepatoprotective role of Legalon 70 against hydrogen peroxide in chickens. *Int. J. Health Sci.* 13, 6

- Alvarez, L.W., Alvarez, W., Asaro, F., Michel, H.V., 1980. Extraterrestrial Cause for the Cretaceous-Tertiary Extinction. *Science* 208, 1095–1108. <https://doi.org/10.1126/science.208.4448.1095>
- Alves da Silva, A.P., De Oliveira, C.D.L., Siqueira Quirino, A.M., Da Silva, F.D.M., Aquino Saraiva, R. de, Silva-Cavalcanti, J.S., 2018. Endocrine Disruptors in Aquatic Environment: Effects and Consequences on the Biodiversity of Fish and Amphibian Species. *Aquat. Sci. Technol.* 6, 35. <https://doi.org/10.5296/ast.v6i1.12565>
- Amphibiaweb, 2015. AmphibiaWeb: About Amphibians. <http://amphibiaweb.org/>
- An, S., Zheng, Y., Bleu, T., 2000. Sphingosine 1-phosphate-induced cell proliferation, survival, and related signaling events mediated by G protein-coupled receptors Edg3 and Edg5. *J. Biol. Chem.* 275, 288–296. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.1.288>
- Anciaux, H., 1952. Study of metabolism of lipids of the frog with the aid of  $^{14}C$ . *Verhandel. Koninkl. Vlaam. Acad. Wetenschap. Belg. Kl. Wetenschap.* 14, 5-46
- Andelman, J.B., Suess, M.J., 1970. Polynuclear aromatic hydrocarbons in the water environment. *Bull. World Health Organ.* 43, 479–508
- Andrés-Blasco, I., Herrero-Cervera, A., Vinué, Á., Martínez-Hervás, S., Piqueras, L., Sanz, M.J., Burks, D.J., González-Navarro, H., 2015. Hepatic lipase deficiency produces glucose intolerance, inflammation and hepatic steatosis. *Journal of Endocrinology* 227, 179–191. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0219>
- Anthony, C.D., Hickerson, C.-A.M., Venesky, M.D., 2007. Responses of juvenile terrestrial salamanders to introduced (*Lithobius forficatus*) and native centipedes (*Scolopocryptops sexspinosus*). <https://doi.org/10.1111/j.1469-7998.2006.00202.x>
- Aranami, K., Readman, J.W., 2007. Photolytic degradation of triclosan in freshwater and seawater. *Chemosphere* 66, 1052–1056. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.07.010>
- Archibald, J.D., Clemens, W.A., Padian, K., Rowe, T., Macleod, N., Barrett, P.M., Gale, A., Holroyd, P., Sues, H.-D., Arens, N.C., Horner, J.R., Wilson, G.P., Goodwin, M.B., Brochu, C.A., Lofgren, D.L., Hurlbert, S.H., Hartman, J.H., Eberth, D.A., Wignall, P.B., Currie, P.J., Weil, A., Prasad, G.V.R., Dingus, L., Courtillot, V., Milner, A., Milner, A., Bajpai, S., Ward, D.J., Sahni, A., 2010. Cretaceous Extinctions: Multiple Causes. *Science* 328, 973–973. <https://doi.org/10.1126/science.328.5981.973-a>
- Ares, J., 2003. Time and space issues in ecotoxicology: Population models, landscape pattern analysis, and long-range environmental chemistry. *Environ. Toxicol. and Chem.* 22, 945-957
- Armentrout, D., Rose, F.L., 1971. Some physiological responses to anoxia in the great plains toad, *Bufo cognatus*. *Comp. Biochem. Physiol. A* 39, 447–455. [https://doi.org/10.1016/0300-9629\(71\)90308-2](https://doi.org/10.1016/0300-9629(71)90308-2)
- Ash, A.N., 1988. Disappearance of salamanders from clearcut plots. *J. Elisha Mitchell Sci. Soc.* 104, 116–122
- Ashida, S., Kawada, C., Inoue, K., 2017. Stromal regulation of prostate cancer cell growth by mevalonate pathway enzymes HMGCS1 and HMGR. *Oncol. Lett.* 2017 Dec;14(6):6533-6542. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7025>
- Athanasiu, J., Dragoiu, J., 1910. The migration of fat in frog tissues in relation to the season. *Arch. Ges. Physiol. Pfluger's* 132:296-306
- Atzei, P., Gargan, S., Curran, N., Moynagh, P.N., 2010. Cactin Targets the MHC Class III Protein I $\kappa$ B-like (I $\kappa$ BL) and Inhibits NF- $\kappa$ B and Interferon-regulatory Factor Signaling Pathways. *Journal of Biological Chemistry* 285, 36804–36817. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.139113>

-B-

- Badawy, M.I., Wahaab, R.A., Abou Waly, H.F., 1995. Petroleum and chlorinated hydrocarbons in water from Lake Manzala and associated canals. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 55, 258–263. <https://doi.org/10.1007/bf00203018>

- Bai, X., Wu, L., Liang, T., Liu, Z., Li, J., Li, D., Xie, H., Yin, S., Yu, J., Lin, Q., Zheng, S., 2007. Overexpression of myocyte enhancer factor 2 and histone hyperacetylation in hepatocellular carcinoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 134, 83–91. <https://doi.org/10.1007/s00432-007-0252-7>
- Bambach, R.K., 2006. Phanerozoic Biodiversity Mass Extinctions. *Annu. Rev. Earth Planet. Sci.* 34, 127–155. <https://doi.org/10.1146/annurev.earth.33.092203.122654>
- Bánfi, B., Molnár, G., Maturana, A., Steger, K., Hegedűs, B., Demareux, N., Krause, K.H., 2001. A Ca<sup>2+</sup>-activated NADPH oxidase in testis, spleen, and lymph nodes. *J. Biol. Chem.* 276, 37594–37601. <https://doi.org/10.1074/jbc.M103034200>
- Barak, Y., Nelson, M.C., Ong, E.S., Jones, Y.Z., Ruiz-Lozano, P., Chien, K.R., Koder, A., Evans, R.M., 1999. PPAR gamma is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. *Mol. Cell* 4, 585–595
- Barnosky, A.D., Matzke, N., Tomiya, S., Wogan, G.O.U., Swartz, B., Quental, T.B., Marshall, C., McGuire, J.L., Lindsey, E.L., Maguire, K.C., Mersey, B., Ferrer, E.A., 2011. Has the Earth's sixth mass extinction already arrived? *Nature* 471, 51–57. <https://doi.org/10.1038/nature09678>
- Barrett-Connor, E., Grundy, S.M., Holdbrook, M.J., 1982. Plasma lipids and diabetes mellitus in an adult community. *American Journal of Epidemiology* 115, 657–663. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113348>
- Battle, T., Frank, D., 2002. The Role of STATs in Apoptosis. *CMM* 2, 381–392. <https://doi.org/10.2174/1566524023362456>
- Bechmann, L.P., Hannivoort, R.A., Gerken, G., Hotamisligil, G.S., Trauner, M., Canbay, A., 2012. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases. *J. Hepatol.* 56, 952–964. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.08.025>
- Bedossa, P., 2016. Histological Assessment of NAFLD. *Dig Dis Sci* 61, 1348–1355. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4062-0>
- Bell, R.M., Coleman, R.A., 1980. Enzymes of glycerolipid synthesis in eukaryotes. *Annu. Rev. Biochem.* 49, 459–487. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.49.070180.002331>
- Bellot, G., Garcia-Medina, R., Gounon, P., Chiche, J., Roux, D., Pouyssegur, J., Mazure, N.M., 2009. Hypoxia-Induced Autophagy Is Mediated through Hypoxia-Inducible Factor Induction of BNIP3 and BNIP3L via Their BH3 Domains. *Molecular and Cellular Biology* 29, 2570–2581. <https://doi.org/10.1128/MCB.00166-09>
- Bennett, A., 1974. Enzymatic correlates of activity metabolism in anuran amphibians. *Am. J. Physiol.-Leg. Content* 226, 1149–1151. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1974.226.5.1149>
- Bennett, A.F., Licht, P., 1974. Anaerobic metabolism during activity in amphibians. *Comp. Biochem. Physiol. A Physiol.* 48, 319–327. [https://doi.org/10.1016/0300-9629\(74\)90712-9](https://doi.org/10.1016/0300-9629(74)90712-9)
- Bennett, A. F., Dawson, W. R., 1976. Metabolism. Pages 127-223 in C. Gans and W. R. Dawson, editors. *Biology of the Reptilia*. Volume 5. Academic Press, London, England
- Bensellam, M., Maxwell, E.L., Chan, J.Y., Luzuriaga, J., West, P.K., Jonas, J.-C., Gunton, J.E., Laybutt, D.R., 2016. Hypoxia reduces ER-to-Golgi protein trafficking and increases cell death by inhibiting the adaptive unfolded protein response in mouse beta cells. *Diabetologia* 59, 1492–1502. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3947-y>
- Berger, L., Speare, R., Daszak, P., Green, D.E., Cunningham, A.A., Goggin, C.L., Slocombe, R., Ragan, M.A., Hyatt, A.D., McDonald, K.R., Hines, H.B., Lips, K.R., Marantelli, G., Parkes, H., 1998. Chytridiomycosis causes amphibian mortality associated with population declines in the rain forests of Australia and Central America. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95, 9031–9036. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.15.9031>
- Berger, L., Speare, R., Hyatt, A., 1999. Chytrid Fungi and Amphibian Declines: Overview, Implications and Future Directions. *Declines Disappearances Aust. Frogs Environ. Aust.* Canberra 1999
- Bergerard, Y., Lamotte, M., 1949. L'emploi d'un crapaud Ouest-Africain, *Xenopus tropicalis* (Gray) (*X. calcaratus* Peters) pour le diagnostic de la grossesse. 1949; 41
- Bergman, R.N., Ader, M., Huecking, K., Van Citters, G., 2002. Accurate assessment of beta-cell function: the hyperbolic correction. *Diabetes* 51 Suppl 1, S212-220. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.2007.s212>
- Bergman, Å., United Nations Environment Programme, World Health Organization (WHO), 2013. State of the science of endocrine disrupting chemicals. UNEP, Geneva



- Berner, R.A., 2002. Examination of hypotheses for the Permo–Triassic boundary extinction by carbon cycle modeling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 4172–4177. <https://doi.org/10.1073/pnas.032095199>
- Berven, K.A., Gill, D.E., 1983. Interpreting Geographic Variation in Life-History Traits. *Integr. Comp. Biol.* 23, 85–97. <https://doi.org/10.1093/icb/23.1.85>
- Berven, K.A., 1988. Factors Affecting Variation in Reproductive Traits within a Population of Wood Frogs (*Rana sylvatica*). *Copeia* 1988, 605–615. <https://doi.org/10.2307/1445378>
- Bester, K., 2005. Fate of triclosan and triclosan-methyl in sewage treatment plants and surface waters. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 49, 9–17. <https://doi.org/10.1007/s00244-004-0155-4>
- Beyea, M.M., Heslop, C.L., Sawyez, C.G., Edwards, J.Y., Markle, J.G., Hegele, R.A., Huff, M.W., 2007. Selective up-regulation of LXR-regulated genes ABCA1, ABCG1, and APOE in macrophages through increased endogenous synthesis of 24(S),25-epoxycholesterol. *J. Biol. Chem.* 282, 5207–5216. <https://doi.org/10.1074/jbc.M611063200>
- Bhandari, R.K., Deem, S.L., Holliday, D.K., Jandegian, C.M., Kassotis, C.D., Nagel, S.C., Tillitt, D.E., vom Saal, F.S., Rosenfeld, C.S., 2015. Effects of the environmental estrogenic contaminants bisphenol A and 17 $\alpha$ -ethinyl estradiol on sexual development and adult behaviors in aquatic wildlife species. *General and Comparative Endocrinology* 214, 195–219. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2014.09.014>
- Bhargava, H.N., Leonard, P.A., 1996. Triclosan: Applications and safety. *Am. J. Infect. Control* 24, 209–218. [https://doi.org/10.1016/S0196-6553\(96\)90017-6](https://doi.org/10.1016/S0196-6553(96)90017-6)
- Bian, L., Hanson, R.L., Muller, Y.L., Ma, L., Kobes, S., Knowler, W.C., Bogardus, C., Baier, L.J., Magic Investigators, 2010. Variants in ACAD10 are associated with type 2 diabetes, insulin resistance and lipid oxidation in Pima Indians. *Diabetologia* 53, 1349–1353. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1695-y>
- Bista, P., Zeng, W., Ryan, S., Bailly, V., Browning, J.L., Lukashev, M.E., 2010. TRAF3 Controls Activation of the Canonical and Alternative NF $\kappa$ B by the Lymphotoxin Beta Receptor. *Journal of Biological Chemistry* 285, 12971–12978. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.076091>
- Blaner, W.S., 2019. Vitamin A signaling and homeostasis in obesity, diabetes, and metabolic disorders. *Pharmacology & Therapeutics* 197, 153–178. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.01.006>
- Blaustein, A.R., Wake, D.B., 1990. Declining amphibian populations: A global phenomenon? *Trends Ecol. Evol.* 5, 203–204. [https://doi.org/10.1016/0169-5347\(90\)90129-2](https://doi.org/10.1016/0169-5347(90)90129-2)
- Blaustein, A.R., Kiesecker, J.M., 2002. Complexity in conservation: lessons from the global decline of amphibian populations. *Ecol. Lett.* 5, 597–608. <https://doi.org/10.1046/j.1461-0248.2002.00352.x>
- Boden, G., Salehi, S., Cheung, P., Homko, C., Song, W., Loveland-Jones, C., Jayarajan, S., 2013. Comparison of *in vivo* effects of insulin on SREBP-1c activation and INSIG-1/2 in rat liver and human and rat adipose tissue. *Obesity* 21, 1208–1214. <https://doi.org/10.1002/oby.20134>
- Bon, E., Driffort, V., Gradek, F., Martinez-Caceres, C., Anchelin, M., Pelegrin, P., Cayuela, M.-L., Marionneau-Lambot, S., Oullier, T., Guibon, R., Fromont, G., Gutierrez-Pajares, J.L., Domingo, I., Piver, E., Moreau, A., Burlaud-Gaillard, J., Frank, P.G., Chevalier, S., Besson, P., Roger, S., 2016. SCN4B acts as a metastasis-suppressor gene preventing hyperactivation of cell migration in breast cancer. *Nat. Commun.* 7. <https://doi.org/10.1038/ncomms13648>
- Bonduriansky, R., Day, T., 2009. Nongenetic inheritance and its evolutionary implications. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics* 40, 103-125
- Boone, M.D., Semlitsch, R.D., Little, E.E., Doyle, M.C., 2007. Multiple stressors in amphibian communities: effects of chemical contamination, bullfrogs, and fish. *Ecol. Appl. Publ. Ecol. Soc. Am.* 17, 291–301. [https://doi.org/10.1890/1051-0761\(2007\)017\[0291:msiace\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1890/1051-0761(2007)017[0291:msiace]2.0.co;2)
- Bourdon, J.-C., Fernandes, K., Murray-Zmijewski, F., Liu, G., Diot, A., Xirodimas, D.P., Saville, M.K., Lane, D.P., 2005. p53 isoforms can regulate p53 transcriptional activity. *Genes Dev.* 19, 2122–2137. <https://doi.org/10.1101/gad.1339905>
- Boyd, E.M., 1938. Lipoid substances of the ovary during ova production in *Rana pipiens*. *J. Physiol.* 91:394-397

- Boyd, J.M., Malstrom, S., Subramanian, T., Venkatesh, L.K., Schaeper, U., Elangovan, B., D'Sa-Eipper, C., Chinnadurai, G., 1994. Adenovirus E1B 19 kDa and Bcl-2 proteins interact with a common set of cellular proteins. *Cell* 79, 341–351. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90202-X](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90202-X)
- Boyer, F., Mercier, C., Bonin, A., Le Bras, Y., Taberlet, P., Coissac, E., 2016. Obitools: a unix-inspired software package for DNA metabarcoding. *Mol. Ecol. Resour.* 16, 176–182. <https://doi.org/10.1111/1755-0998.12428>
- Bradford, M.M., 1976. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.* 72, 248–254. <https://doi.org/10.1006/abio.1976.9999>
- Bradford, D.F., 1983. Winterkill, Oxygen Relations, and Energy Metabolism of a Submerged Dormant Amphibian, *Rana muscosa*. *Ecology* 64, 1171–1183. <https://doi.org/10.2307/1937827>
- Bradford, D.F., Graber, D.M., Tabatabai, F., 1994. Population declines of the native frog, *Rana muscosa*, in Sequoia and Kings Canyon National Parks, California. *Southwest Nat* 39:323–327.
- Brande-Lavridsen, N., Christensen-Dalsgaard, J., Korsgaard, B., 2010. Effects of Ethinylestradiol and the Fungicide Prochloraz on Metamorphosis and Thyroid Gland Morphology in *Rana temporaria*. *Open Zool. J.* 3, 7–16. <https://doi.org/10.2174/1874336601003020007>
- Breden, F., Kelly, C.H., 1982. The Effect of Conspecific Interactions on Metamorphosis in *Bufo Americanus*. *Ecology* 63, 1682–1689. <https://doi.org/10.2307/1940110>
- Brehm, E., Rattan, S., Gao, L., Flaws, J.A., 2018. Prenatal Exposure to Di(2-Ethylhexyl) Phthalate Causes Long-Term Transgenerational Effects on Female Reproduction in Mice. *Endocrinology* 159, 795–809. <https://doi.org/10.1210/en.2017-03004>
- Brismar, K., Fernqvist-Forbes, E., Wahren, J., Hall, K., 1994. Effect of insulin on the hepatic production of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-3, and IGF-I in insulin-dependent diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 79, 872–878. <https://doi.org/10.1210/jcem.79.3.7521354>
- Brodeur, J.C., Sassone, A., Hermida, G.N., Codugnello, N., 2013. Environmentally-relevant concentrations of atrazine induce non-monotonic acceleration of developmental rate and increased size at metamorphosis in *Rhinella arenarum* tadpoles. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 92, 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2013.01.019>
- Brooks, S., Tyler, C.R., Sumpter, J.P., 1997. Egg quality in fish: what makes a good egg? *Rev. Fish Biol. Fish.* 7, 387–416. <https://doi.org/10.1023/A:1018400130692>
- Brown, J.H., Marquet, P.A., Taper, M.L., 1993. Evolution of body size: consequences of an energetic definition of fitness. *Am. Nat.* 142, 573–584. <https://doi.org/10.1086/285558>
- Brown, J.R., Miiller, T., Kerby, J.L., 2013. The interactive effect of an emerging infectious disease and an emerging contaminant on Woodhouse's toad (*Anaxyrus woodhousii*) tadpoles. *Environ. Toxicol. Chem.* 32, 2003–2008. <https://doi.org/10.1002/etc.2266>
- Browne, R.K., 2007. Reproduction and larval rearing of amphibians. *ILAR*, pp. 214–234
- Brüggemann, M., Gromes, A., Poss, M., Schmidt, D., Klümper, N., Tolkach, Y., Dietrich, D., Kristiansen, G., Müller, S.C., Ellinger, J., 2017. Systematic Analysis of the Expression of the Mitochondrial ATP Synthase (Complex V) Subunits in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Transl. Oncol.* 10, 661–668. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2017.06.002>
- Brumana, L., Arroyo, A., Schwalbe, N.R., Lehtimäki, S., Hipgrave, D.B., 2017. Maternal and child health services and an integrated, life-cycle approach to the prevention of non-communicable diseases. *BMJ Glob. Health* 2. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2017-000295>
- Brumbaugh, D.E., Tearse, P., Cree-Green, M., Fenton, L.Z., Brown, M., Scherzinger, A., Reynolds, R., Alston, M., Hoffman, C., Pan, Z., Friedman, J.E., Barbour, L.A., 2013. Intrahepatic Fat is Increased in Neonatal Offspring of Obese Women with Gestational Diabetes. *J Pediatr* 162, 930-936.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.11.017>
- Bruneel, A., Labas, V., Mailloux, A., Sharma, S., Royer, N., Vinh, J., Pernet, P., Vaubourdoille, M., Baudin, B., 2005. Proteomics of human umbilical vein endothelial cells applied to etoposide-induced apoptosis. *Proteomics*, 3876–3884. <https://doi.org/10.1002/pmic.200401239>

Bruning, A., Gaitán-Espitia, J.D., González, A., Bartheld, J.L., Nespolo, R.F., 2013. Metabolism, Growth, and the Energetic Definition of Fitness: A Quantitative Genetic Study in the Land Snail *Cornu aspersum*. *Physiological and Biochemical Zoology* 86, 538–546. <https://doi.org/10.1086/672092>

Brunner, J., Schock, D., Davidson, E., Collins, J., 2004. Intraspecific reservoirs: Complex life history and the persistence of a lethal ranavirus. *Ecology* 85, 560–566. <https://doi.org/10.1890/02-0374>

Brunzell, J.D., Porte, D., Bierman, E.L., 1979. Abnormal lipoprotein-lipase-mediated plasma triglyceride removal in untreated diabetes mellitus associated with hypertriglyceridemia. *Metabolism* 28, 901–907. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(79\)90089-1](https://doi.org/10.1016/0026-0495(79)90089-1)

Bucciarelli, G.M., Blaustein, A.R., Garcia, T.S., Kats, L.B., 2014. Invasion Complexities: The Diverse Impacts of Nonnative Species on Amphibians. *Copeia* 2014, 611–632. <https://doi.org/10.1643/OT-14-014>

Bulteau, A.-L., Szweda, L.I., Friguet, B., 2002. Age-dependent declines in proteasome activity in the heart. *Arch. Biochem. Biophys.* 397, 298–304. <https://doi.org/10.1006/abbi.2001.2663>

Bulteau, A.-L., Ikeda-Saito, M., Szweda, L.I., 2003. Redox-Dependent Modulation of Aconitase Activity in Intact Mitochondria. *Biochemistry* 42, 14846–14855. <https://doi.org/10.1021/bi0353979>

Burbelo, P.D., Miyamoto, S., Utani, A., Brill, S., Yamada, K.M., Hall, A., Yamada, Y., 1995. p190-B, a new member of the Rho GAP family, and Rho are induced to cluster after integrin cross-linking. *J. Biol. Chem.* 270, 30919–30926. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.52.30919>

Burri, L., Thoresen, G.H., Berge, R.K., 2010. The Role of PPAR  $\alpha$  Activation in Liver and Muscle. *PPAR Res.* 2010, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2010/542359>

Burton, T.R., Gibson, S.B., 2009. The role of Bcl-2 family member BNIP3 in cell death and disease: NIPping at the heels of cell death. *Cell Death Differ* 16, 515–523. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.185>

Bush, F. M., 1963. Effects of light and temperature on the gross composition of the toad, *Bufo fowleri*. *J. Exp. Zool.* 153.1-13.

Byrne, J.J., White, R.J., 1975. Cyclic changes in liver and muscle glycogen, tissue lipid and blood glucose in a naturally occurring population of *Rana catesbeiana*. *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol* 50, 709–715. [https://doi.org/10.1016/0300-9629\(75\)90133-4](https://doi.org/10.1016/0300-9629(75)90133-4)



Caldas, H., Herman, G.E., 2003. NSDHL, an enzyme involved in cholesterol biosynthesis, traffics through the Golgi and accumulates on ER membranes and on the surface of lipid droplets. *Hum. Mol. Genet.* 12, 2981–2991. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddg321>

Caldwell, S.H., Oelsner, D.H., Iezzoni, J.C., Hespenheide, E.E., Battle, E.H., Driscoll, C.J., 1999. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 29, 664–669. <https://doi.org/10.1002/hep.510290347>

Campbell, D.E.K., Montgomerie, R.D., Langlois, V.S., 2018. Lifecycle exposure to perchlorate differentially alters morphology, biochemistry, and transcription as well as sperm motility in *Silurana tropicalis* frogs. *Environ. Pollut.* 237, 196–204. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.02.038>

Carim, L., Sumoy, L., Nadal, M., Estivill, X., Escarceller, M., 1999. Cloning, expression, and mapping of PDCD9, the human homolog of *Gallus gallus* pro-apoptotic protein p52. *Cytogenet. Cell Genet.* 87, 85–88. <https://doi.org/10.1159/000015397>

Carr, J.A., Gentles, A., Smith, E.E., Goleman, W.L., Urquidi, L.J., Thuett, K., Kendall, R.J., Giesy, J.P., Gross, T.S., Solomon, K.R., van Der Kraak, G., 2003. Response of larval *Xenopus laevis* to atrazine: assessment of growth, metamorphosis, and gonadal and laryngeal morphology. *Environ. Toxicol. Chem.* 22, 396–405

- Carty, M., Goodbody, R., Schröder, M., Stack, J., Moynagh, P.N., Bowie, A.G., 2006. The human adaptor SARM negatively regulates adaptor protein TRIF-dependent Toll-like receptor signaling. *Nat. Immunol.* 7, 1074–1081. <https://doi.org/10.1038/ni1382>
- Castro, B.B., Freches, A.R., Rodrigues, M., Nunes, B., Antunes, S.C., 2018. Transgenerational Effects of Toxicants: An Extension of the Daphnia 21-day Chronic Assay? *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 74, 616–626. <https://doi.org/10.1007/s00244-018-0507-0>
- Ceballos, G., Ehrlich, P.R., Barnosky, A.D., García, A., Pringle, R.M., Palmer, T.M., 2015. Accelerated modern human-induced species losses: Entering the sixth mass extinction. *Sci. Adv.* 1, e1400253. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1400253>
- Cersosimo, E., Triplitt, C., Solis-Herrera, C., Mandarino, L.J., DeFronzo, R.A., 2000. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus, Endotext. MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA)
- Cevasco, A., Urbatzka, R., Bottero, S., Massari, A., Pedemonte, F., Kloas, W., Mandich, A., 2008. Endocrine disrupting chemicals (EDC) with (anti)estrogenic and (anti)androgenic modes of action affecting reproductive biology of *Xenopus laevis*: II. Effects on gonad histomorphology. *Comp. Biochem. Physiol. Part C Toxicol. Pharmacol.* 147, 241–251. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2007.10.001>
- Chai, L., Wang, H., Zhao, H., Deng, H., 2016. Chronic effects of triclosan on embryonic development of Chinese toad, *Bufo gargarizans*. *Ecotoxicology* 25, 1600–1608. <https://doi.org/10.1007/s10646-016-1715-x>
- Chai, L., Chen, A., Luo, P., Zhao, H., Wang, H., 2017. Histopathological changes and lipid metabolism in the liver of *Bufo gargarizans* tadpoles exposed to Triclosan. *Chemosphere* 182, 255–266. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.05.040>
- Chaikuad, A., Froese, D.S., Berridge, G., von Delft, F., Oppermann, U., Yue, W.W., 2011. Conformational plasticity of glycogenin and its maltosaccharide substrate during glycogen biogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108, 21028–21033. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113921108>
- Chao, L.C., Zhang, Z., Pei, L., Saito, T., Tontonoz, P., Pilch, P.F., 2007. Nur77 coordinately regulates expression of genes linked to glucose metabolism in skeletal muscle. *Mol. Endocrinol. Baltim. Md* 21, 2152–2163. <https://doi.org/10.1210/me.2007-0169>
- Chen, L., Hu, L., Chan, T.H.M., Tsao, G.S.-W., Xie, D., Huo, K.-K., Fu, L., Ma, S., Zheng, B.-J., Guan, X.-Y., 2009. Chromodomain helicase/adenosine triphosphatase DNA binding protein 1-like (CHD1l) gene suppresses the nucleus-to-mitochondria translocation of nur77 to sustain hepatocellular carcinoma cell survival. *Hepatology* 50, 122–129. <https://doi.org/10.1002/hep.22933>
- Chen, L., Li, H., Liu, W., Zhu, J., Zhao, X., Wright, E., Cao, L., Ding, I., Rodgers, G.P., 2011a. Olfactomedin 4 suppresses prostate cancer cell growth and metastasis *via* negative interaction with cathepsin D and SDF-1. *Carcinogenesis* 32, 986–994. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgr065>
- Chen, X., Zhang, H., Aravindakshan, J.P., Gotlieb, W.H., Sairam, M.R., 2011b. Anti-proliferative and pro-apoptotic actions of a novel human and mouse ovarian tumor-associated gene OTAG-12: downregulation, alternative splicing and drug sensitization. *Oncogene* 30, 2874–2887. <https://doi.org/10.1038/onc.2011.11>
- Chen, J., Xiao, Y., Gai, Z., Li, R., Zhu, Z., Bai, C., Tanguay, R.L., Xu, X., Huang, C., Dong, Q., 2015. Reproductive toxicity of low level bisphenol A exposures in a two-generation zebrafish assay: Evidence of male-specific effects. *Aquat. Toxicol.* 169, 204–214. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2015.10.020>
- Chen, C.-C., Kim, K.-H., Lau, L.F., 2016. The matricellular protein CCN1 suppresses hepatocarcinogenesis by inhibiting compensatory proliferation. *Oncogene* 35, 1314–1323. <https://doi.org/10.1038/onc.2015.190>
- Chen, J., Meng, T., Li, Y., Gao, K., Qin, Z., 2018. Effects of triclosan on gonadal differentiation and development in the frog *Pelophylax nigromaculatus*. *J. Environ. Sci.* 64, 157–165. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2017.05.040>
- Chevalier, N., Fénichel, P., 2015. Endocrine disruptors: new players in the pathophysiology of type 2 diabetes? *Diabetes Metab.* 41, 107–115. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2014.09.005>
- Chi, H.-C., Chen, S.-L., Tsai, C.-Y., Chuang, W.-Y., Huang, Y.-H., Tsai, M.-M., Wu, S.-M., Sun, C.-P., Yeh, C.-T., Lin, K.-H., 2016. Thyroid hormone suppresses hepatocarcinogenesis *via* DAPK2 and SQSTM1-dependent selective autophagy. *Autophagy* 12, 2271–2285. <https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1230583>

- Cho, I., Yamanishi, S., Cox, L., Methé, B.A., Zavadil, J., Li, K., Gao, Z., Mahana, D., Raju, K., Teitler, I., Li, H., Alekseyenko, A.V., Blaser, M.J., 2012. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature* 488, 621–626. <https://doi.org/10.1038/nature11400>
- Choi, J., Donehower, L.A., 1999. p53 in embryonic development: maintaining a fine balance. *Cell. Mol. Life Sci. CMLS* 55, 38–47. <https://doi.org/10.1007/s000180050268>
- Christen, V., Crettaz, P., Oberli-Schrämli, A., Fent, K., 2010. Some flame retardants and the antimicrobials triclosan and triclocarban enhance the androgenic activity *in vitro*. *Chemosphere* 81, 1245–1252. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.09.031>
- Christian, P.A., Fiandalo, M.V., Schwarze, S.R., 2011. Possible role of death receptor-mediated apoptosis by the E3 ubiquitin ligases Siah2 and POSH. *Molecular Cancer* 10, 57. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-10-57>
- Chung, J.-S., Bonkobara, M., Tomihari, M., Cruz, P.D., Ariizumi, K., 2009. The DC-HIL/syndecan-4 pathway inhibits human allogeneic T-cell responses. *Eur. J. Immunol.* 39, 965–974. <https://doi.org/10.1002/eji.200838990>
- Cleary, J.A., Tillitt, D.E., vom Saal, F.S., Nicks, D.K., Claunch, R.A., Bhandari, R.K., 2019. Atrazine induced transgenerational reproductive effects in medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Pollution* 251, 639–650. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.05.013>
- Clément, V., Dunand-Sauthier, I., Clarkson, S.G., 2006. Suppression of UV-induced apoptosis by the human DNA repair protein XPG. *Cell Death & Differentiation* 13, 478–488. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401764>
- Cliff, T.S., Dalton, S., 2017. Metabolic switching and cell fate decisions: implications for pluripotency, reprogramming and development. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 46, 44–49. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2017.06.008>
- Coissac, E., 2012. OligoTag: a program for designing sets of tags for next-generation sequencing of multiplexed samples. *Methods Mol. Biol. Clifton NJ* 888, 13–31. [https://doi.org/10.1007/978-1-61779-870-2\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-870-2_2)
- Colegio, O.R., Van Itallie, C.M., McCrear, H.J., Rahner, C., Anderson, J.M., 2002. Claudins create charge-selective channels in the paracellular pathway between epithelial cells. *Am. J. Physiol., Cell Physiol.* 283, C142–147. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00038.2002>
- Collins, J.F., Brown, J.P., Dawson, S.V., Marty, M.A., 1991. Risk assessment for benzo[a]pyrene. *Regul. Toxicol. Pharmacol. RTP* 13, 170–184. [https://doi.org/10.1016/0273-2300\(91\)90020-v](https://doi.org/10.1016/0273-2300(91)90020-v)
- Collins, J., Brunner, J.L., Jancovich, J.K., Schock, D.M., 2004. A model host-pathogen system for studying infectious disease dynamics in amphibians: Tiger salamanders (*Ambystoma tigrinum*) and *Ambystoma tigrinum* virus. *Herpetol. J.* 14, 195–200.
- Colombo, A., Bonfanti, P., Orsi, F., Camatini, M., 2003. Differential modulation of cytochrome P-450 1A and P-glycoprotein expression by aryl hydrocarbon receptor agonists and thyroid hormone in *Xenopus laevis* liver and intestine. *Aquat. Toxicol.* 63, 173–186. [https://doi.org/10.1016/S0166-445X\(02\)00178-9](https://doi.org/10.1016/S0166-445X(02)00178-9)
- Colton, S.A., Humpherson, P.G., Leese, H.J., Downs, S.M., 2003. Physiological changes in oocyte-cumulus cell complexes from diabetic mice that potentially influence meiotic regulation. *Biol. Reprod.* 69, 761–770. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.102.013649>
- Coquery M., Pomies M., Martin-Ruel S., Budzinski H., Miège C., Esperanza M., et al., 2011. Mesurer les micropolluants dans les eaux usées brutes et traitées-Protocoles et résultats pour l'analyse des concentrations et des flux. *Tech. Sci. Méthodes* 2011: 25–43.
- Corrales, J., Thornton, C., White, M., Willett, K.L., 2014a. Multigenerational effects of benzo[a]pyrene exposure on survival and developmental deformities in zebrafish larvae. *Aquat. Toxicol.* 148, 16–26. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2013.12.028>
- Corrales, J., Fang, X., Thornton, C., Mei, W., Barbazuk, W.B., Duke, M., Scheffler, B.E., Willett, K.L., 2014b. Effects on specific promoter DNA methylation in zebrafish embryos and larvae following benzo[a]pyrene exposure. *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.* 163, 37–46. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2014.02.005>
- Correa-Reyes, G., Viana, M.T., Marquez-Rocha, F.J., Licea, A.F., Ponce, E., Vazquez-Duhalt, R., 2007. Nonylphenol algal bioaccumulation and its effect through the trophic chain. *Chemosphere* 68, 662–670. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2007.02.030>

Coutellec, M.-A., Barata, C., 2013. Special issue on long-term ecotoxicological effects: an introduction. *Ecotoxicology* 22, 763–766. <https://doi.org/10.1007/s10646-013-1092-7>

Crump, M.L., Kaplan, R.H., 1979. Clutch Energy Partitioning of Tropical Tree Frogs (*Hylidae*). *Copeia* 1979, 626–635. <https://doi.org/10.2307/1443869>

Crump, D., Werry, K., Veldhoen, N., Van Aggelen, G., Helbing, C.C., 2002. Exposure to the herbicide acetochlor alters thyroid hormone-dependent gene expression and metamorphosis in *Xenopus Laevis*. *Environ. Health Perspect.* 110, 1199–1205

Cullen, E.M., Brazil, J.C., O'Connor, C.M., 2010. Mature human neutrophils constitutively express the transcription factor EGR-1. *Molecular Immunology* 47, 1701–1709. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2010.03.003>

Cunnion, K.M., Krishna, N.K., Pallera, H.K., Pineros-Fernandez, A., Rivera, M.G., Hair, P.S., Lassiter, B.P., Huyck, R., Clements, M.A., Hood, A.F., Rodeheaver, G.T., Cottler, P.S., Nadler, J.L., Dobrian, A.D., 2017. Complement Activation and STAT4 Expression Are Associated with Early Inflammation in Diabetic Wounds. *PLOS ONE*. 12, e0170500. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170500>

-D-

D'Amore, A., Kirby, E., McNicholas, M., 2009. Invasive species shifts ontogenetic resource partitioning and microhabitat use of a threatened native amphibian. *Aquat. Conserv. Mar. Freshw. Ecosyst.* 19, 534–541. <https://doi.org/10.1002/aqc.1026>

Daly, A., Zannetti, P., 2007. An Introduction to Air Pollution – Definitions, Classifications, and History 14. The Arab School for Science and Technology and the EnviroComp Institute

Damstra, T., 2002. Potential Effects of Certain Persistent Organic Pollutants and Endocrine Disrupting Chemicals on the Health of Children. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 40, 457–465. <https://doi.org/10.1081/CLT-120006748>

Dang, Z., Kienzler, A., 2019. Changes in fish sex ratio as a basis for regulating endocrine disruptors. *Environ. Int.* 130, 104928. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.104928>

Dantzig, A.H., Hoskins, J.A., Tabas, L.B., Bright, S., Shepard, R.L., Jenkins, I.L., Duckworth, D.C., Sportsman, J.R., Mackensen, D., Rosteck, P.R., 1994. Association of intestinal peptide transport with a protein related to the cadherin superfamily. *Science* 264, 430–433. <https://doi.org/10.1126/science.8153632>

Darda, L., Hakami, F., Morgan, R., Murdoch, C., Lambert, D.W., Hunter, K.D., 2015. The Role of HOXB9 and miR-196a in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *PLOS ONE* 10, e0122285. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122285>

Daszak, P., Berger, L., Cunningham, A.A., Hyatt, A.D., Green, D.E., Speare, R., 1999. Emerging Infectious Diseases and Amphibian Population Declines. *Emerg. Infect. Dis.* 5, 735–748. <https://doi.org/10.3201/eid0506.990601>

Davidson, C., Shaffer, H., Jennings, M., 2002. Spatial Tests of the Pesticide Drift, Habitat Destruction, UV-B, and Climate-Change Hypotheses for California Amphibian Declines. *Conserv. Biol.* 16, 1588–1601. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1739.2002.01030.x>

Dawson, A., 1998. Comparative reproductive physiology of non-mammalian species. *Pure Appl. Chem.* 70, 1657–1669. <https://doi.org/10.1351/pac199870091657>

Debecker, S., Dinh, K.V., Stoks, R., 2017. Strong Delayed Interactive Effects of Metal Exposure and Warming: Latitude-Dependent Synergisms Persist Across Metamorphosis. *Environ. Sci. Technol.* 51, 2409–2417. <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b04989>

De Gregorio, L.S., Franco-Belussi, L., Gomes, F.R., de Oliveira, C., 2016. Flutamide effects on morphology of reproductive organs and liver of Neotropical Anura, *Rhinella schneideri*. *Aquat. Toxicol.* 176, 181–189. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2016.04.022>

De la Motte, C., Nigro, J., Vasanji, A., Rho, H., Kessler, S., Bandyopadhyay, S., Danese, S., Fiocchi, C., Stern, R., 2009. Platelet-derived hyaluronidase 2 cleaves hyaluronan into fragments that trigger monocyte-mediated production of proinflammatory cytokines. *Am. J. Pathol.* 174, 2254–2264. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080831>

- De Liguoro, M., Maraj, S., Merlanti, R., 2019. Transgenerational toxicity of flumequine over four generations of *Daphnia magna*. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 169, 814–821. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.11.077>
- De Vito, J., Chivers, D.P., Kiesecker, J.M., Belden, L.K., Blaustein, A.R., 1999. Effects of Snake Predation on Aggregation and Metamorphosis of Pacific Treefrog (*Hyla regilla*) Larvae. *J. Herpetol.* 33, 504–507. <https://doi.org/10.2307/1565654>
- Delarue, M., Arnoult, C., 2004. Le xénope, animal de laboratoire - élevage et fécondation. *Lab. Biol. Dev.*
- Delhomme, O., Rieb, E., Millet, M., 2008. Polycyclic aromatic hydrocarbons analysed in rainwater collected on two sites in east of France (Strasbourg and Erstein). *Polycycl. Aromat. Compd.* 28, 472–485. <https://doi.org/10.1080/10406630802377898>
- Dempsey, J.M., Pandey, J., Gunsior, M., Goldsmith, P., Wiest, J.S., 2006. Differential expression of MAP3K8 levels in lung cancer cell lines and the effects on downstream pathways. *Cancer Res* 66, 965–965.
- Denslow, N.D., Chow, M.C., Kroll, K.J., Green, L., 1999. Vitellogenin as a Biomarker of Exposure for Estrogen or Estrogen Mimics. *Ecotoxicology* 8, 385–398. <https://doi.org/10.1023/A:1008986522208>
- Denver, R.J., Mirhadi, N., Phillips, M., 1998. Adaptive plasticity in amphibian metamorphosis : response of *scaphiopus hammondi* tadpoles to habitat dessication. *Ecology* Vol. 79, No. 6, pp. 1859-1872.
- Denver, R.J., 2013. Neuroendocrinology of amphibian metamorphosis. *Curr. Top. Dev. Biol.* 103, 195–227. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385979-2.00007-1>
- Détaint, M., Coïc, C., 2006. La grenouille taureau *Rana castebeiana* dans le sous ouest de la France. Premiers résultats du programme de lutte. *Bull. Soc. Herp. Fr.* (2006) 117 : 41-56
- Devaney, J.M., Wang, S., Funda, S., Long, J., Taghipour, D.J., Tbaishat, R., Furbert-Harris, P., Ittmann, M., Kwabi-Addo, B., 2013. Identification of novel DNA-methylated genes that correlate with human prostate cancer and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 16, 292–300. <https://doi.org/10.1038/pcan.2013.21>
- Di Croce, L., Bruscalupi, G., Trentalance, A., 1997. Independent responsiveness of frog liver low-density lipoprotein receptor and HMGCoA reductase to estrogen treatment. *Pflugers Arch.* 435, 107–111. <https://doi.org/10.1007/s004240050489>
- Djomo, J.E., Ferrier, V., Gauthier, L., Zoll-Moreux, C., Marty, J., 1995. Amphibian micronucleus test *in vivo*: evaluation of the genotoxicity of some major polycyclic aromatic hydrocarbons found in a crude oil. *Mutagenesis* 10, 223–226. <https://doi.org/10.1093/mutage/10.3.223>
- Dluzen, D., Li, G., Tancelosky, D., Moreau, M., Liu, D.X., 2011. BCL-2 is a downstream target of ATF5 that mediates the prosurvival function of ATF5 in a cell type-dependent manner. *J. Biol. Chem.* 286, 7705–7713. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.207639>
- Dodd, M.H.I., Dodd, J.M., 1976. The biology of metamorphosis. *Physiology of Amphibia*, Vol. III, pp. 467-599
- Dodd, C.K., 1997. Imperiled amphibians: A historical perspective. *Lenz Design and Communications*, Decatur, Georgia, p. 165-200
- Doidge, R., Mittal, S., Aslam, A., Winkler, G.S., 2012. The anti-proliferative activity of BTG/TOB proteins is mediated *via* the Caf1a (CNOT7) and Caf1b (CNOT8) deadenylase subunits of the Ccr4-not complex. *PLoS One* 7, e51331. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051331>
- Doliana, R., Mongiat, M., Bucciotti, F., Giacomello, E., Deutzmann, R., Volpin, D., Bressan, G.M., Colombatti, A., 1999. EMILIN, a component of the elastic fiber and a new member of the C1q/tumor necrosis factor superfamily of proteins. *J. Biol. Chem.* 274, 16773–16781. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.24.16773>
- Drouin, P., Blickle, J.F., Charbonnel, B., Eschwege, E., Guillausseau, P.J., Plouin, P.F., Daninos, J.M., Balarac, N., Sauvanet, J.P., 1999. Diagnostic et classification du diabète sucré - Les nouveaux critères. *Diabetes & Metabolism*, Vol 25, N° 1, p. 72. Doi : DM-05-1999-25-1-1262-3636-101019-ART66
- Duan, L., Ying, G., Danzer, B., Perez, R.E., Shariat-Madar, Z., Levenson, V.V., Maki, C.G., 2014. The Prolyl Peptidases PRCP/PREP Regulate IRS-1 Stability Critical for Rapamycin-induced Feedback Activation of PI3K and AKT. *J. Biol. Chem.* 289, 21694–21705. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.550038>

Dubinin, M.V., Tenkov, K.S., Svinin, A.O., Samartsev, V.N., Belosludtsev, K.N., 2019. Effect of Triclosan on the Functioning of Liver Mitochondria and Permeability of Erythrocyte Membranes of Marsh Frog (*Pelophylax ridibundus* (Pallas, 1771)). *J. Membr. Biol.* <https://doi.org/10.1007/s00232-019-00099-w>

Durán-Álvarez, J.C., Prado-Pano, B., Jiménez-Cisneros, B., 2012. Sorption and desorption of carbamazepine, naproxen and triclosan in a soil irrigated with raw wastewater: estimation of the sorption parameters by considering the initial mass of the compounds in the soil. *Chemosphere* 88, 84–90. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.02.067>

Duxbury, M.S., Ito, H., Zinner, M.J., Ashley, S.W., Whang, E.E., 2004. EphA2: a determinant of malignant cellular behavior and a potential therapeutic target in pancreatic adenocarcinoma. *Oncogene* 23, 1448–1456. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207247>

Dyke, P.H., Foan, C., Fiedler, H., 2003. PCB and PAH releases from power stations and waste incineration processes in the UK. *Chemosphere* 50, 469–480. [https://doi.org/10.1016/s0045-6535\(02\)00627-6](https://doi.org/10.1016/s0045-6535(02)00627-6)

Dziminski, M.A., Roberts, J.D., 2006. Fitness consequences of variable maternal provisioning in quacking frogs (*Crinia georgiana*). *J. Evol. Biol.* 19, 144–155. <https://doi.org/10.1111/j.1420-9101.2005.00978.x>

-E-

Ear, J., Saklecha, A., Ghassemian, M., Kufareva, I., Ghosh, P., 2019. Tyrosine-based Signals Converge on Daple•PARD3 Complex to Fine-tune Polarized Planar Cell Migration. *bioRxiv* 717041. <https://doi.org/10.1101/717041>

Elzanowski, A., Ciesiołkiewicz, J., Kaczor, M., Radwańska, J., Urban, R., 2009. Amphibian road mortality in Europe: A meta-analysis with new data from Poland. *Eur. J. Wildl. Res.* 55, 33–43. <https://doi.org/10.1007/s10344-008-0211-x>

Erwin, D.H., 1994. The Permo–Triassic extinction. *Nature* 367, 231–236. <https://doi.org/10.1038/367231a0>

Erwin, D., 2001. Lessons from the past: Biotic recoveries from mass extinctions. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 5399–403. <https://doi.org/10.1073/pnas.091092698>

Eslam, M., Valenti, L., Romeo, S., 2018. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *Journal of Hepatology* 68, 268–279. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.003>

Ezzeldin, M., Borrego-Diaz, E., Taha, M., Esfandyari, T., Wise, A.L., Peng, W., Rouyanian, A., Asvadi Kermani, A., Soleimani, M., Patrad, E., Lialyte, K., Wang, K., Williamson, S., Abdulkarim, B., Olyaei, M., Farassati, F., 2014. RalA signaling pathway as a therapeutic target in hepatocellular carcinoma (HCC). *Molecular Oncology* 8, 1043–1053. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2014.03.020>

-F-

Faßbender, C., Braunbeck, T., 2013. Reproductive and genotoxic effects in zebrafish after chronic exposure to methyl methanesulfonate in a multigeneration study. *Ecotoxicology* 22, 825–837. <https://doi.org/10.1007/s10646-013-1057-x>

Fan, Z., Beresford, P.J., Zhang, D., Xu, Z., Novina, C.D., Yoshida, A., Pommier, Y., Lieberman, J., 2003. Cleaving the oxidative repair protein Ape1 enhances cell death mediated by granzyme A. *Nature Immunology* 4, 145–153. <https://doi.org/10.1038/ni885>

Fan, J., Zhang, Y., Mu, J., He, X., Shao, B., Zhou, D., Peng, W., Tang, J., Jiang, Y., Ren, G., Xiang, T., 2018. TET1 exerts its anti-tumor functions *via* demethylating DACT2 and SFRP2 to antagonize Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in nasopharyngeal carcinoma cells. *Clin. Epigenetics* 10. <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0535-7>



- Fanali, L.Z., Franco-Belussi, L., Bonini-Domingos, C.R., de Oliveira, C., 2018. Effects of benzo[a]pyrene on the blood and liver of *Physalaemus cuvieri* and *Leptodactylus fuscus* (Anura: *Leptodactylidae*). *Environ. Pollut.* 237, 93–102. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.02.030>
- Fang, J.-L., Stingley, R.L., Beland, F.A., Harrouk, W., Lumpkins, D.L., Howard, P., 2010a. Occurrence, efficacy, metabolism, and toxicity of triclosan. *J. Environ. Sci. Health Part C Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.* 28, 147–171. <https://doi.org/10.1080/10590501.2010.504978>
- Fang, H.-Y., Chang, C.-L., Hsu, S.-H., Huang, C.-Y., Chiang, S.-F., Chiou, S.-H., Huang, C.-H., Hsiao, Y.-T., Lin, T.-Y., Chiang, I.-P., Hsu, W.-H., Sugano, S., Chen, C.-Y., Lin, C.-Y., Ko, W.-J., Chow, K.-C., 2010b. ATPase family AAA domain-containing 3A is a novel anti-apoptotic factor in lung adenocarcinoma cells. *J. Cell. Sci.* 123, 1171–1180. <https://doi.org/10.1242/jcs.062034>
- Fang, C.-Y., Chen, M.-C., Chang, T.-H., Wu, C.-C., Chang, J.-P., Huang, H.-D., Ho, W.-C., Wang, Y.-Z., Pan, K.-L., Lin, Y.-S., Huang, Y.-K., Chen, C.-J., Lee, W.-C., 2018. Id1 and Hmgs2 Are Affected by Stretch in HL-1 Atrial Myocytes. *Int. J. Mol. Sci.* 19, 4094. <https://doi.org/10.3390/ijms19124094>
- Fedorenkova, A., Vonk, J.A., Lenders, H.J.R., Creemers, R.C.M., Breure, A.M., Hendriks, A.J., 2012. Ranking ecological risks of multiple chemical stressors on amphibians. *Environ. Toxicol. Chem.* 31, 1416–1421. <https://doi.org/10.1002/etc.1831>
- Feldstein, A.E., Werneburg, N.W., Canbay, A., Guicciardi, M.E., Bronk, S.F., Rydzewski, R., Burgart, L.J., Gores, G.J., 2004. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- $\alpha$  expression *via* a lysosomal pathway. *Hepatology* 40, 185–194. <https://doi.org/10.1002/hep.20283>
- Feng, P., Wang, B., Ren, E.C., 2008. Cyr61/CCN1 is a tumor suppressor in human hepatocellular carcinoma and involved in DNA damage response. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 40, 98–109. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2007.06.020>
- Fernandez, M., L'Haridon, J., 1992. Influence of lightning conditions on toxicity and genotoxicity of various PAH in the newt *in vivo*. *Mutat. Res. Toxicol.* 298, 31–41. [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(92\)90026-V](https://doi.org/10.1016/0165-1218(92)90026-V)
- Fernandez, M., l'Haridon, J., 1994. Effects of light on the cytotoxicity and genotoxicity of benzo(a)pyrene and an oil refinery effluent in the newt. *Environ. Mol. Mutagen.* 24, 124–136. <https://doi.org/10.1002/em.2850240208>
- Ferré, P., Foufelle, F., 2010. Hepatic steatosis: a role for de novo lipogenesis and the transcription factor SREBP-1c. *Diabetes Obes. Metab.* 12, 83–92. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01275.x>
- Ficetola, G.F., Coissac, E., Zundel, S., Riaz, T., Shehzad, W., Bessière, J., Taberlet, P., Pompanon, F., 2010. An *In silico* approach for the evaluation of DNA barcodes. *BMC Genomics* 11, 434. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-11-434>
- Fini, J.-B., Le Mével, S., Turque, N., Palmier, K., Zalko, D., Cravedi, J.-P., Demeneix, B.A., 2007. An *In Vivo* Multiwell-Based Fluorescent Screen for Monitoring Vertebrate Thyroid Hormone Disruption. *Environ. Sci. Technol.* 41, 5908–5914. <https://doi.org/10.1021/es0704129>
- Fini, J.-B., Riu, A., Debrauwer, L., Hillenweck, A., Le Mével, S., Chevolleau, S., Boulahtouf, A., Palmier, K., Balaguer, P., Cravedi, J.-P., Demeneix, B.A., Zalko, D., 2012. Parallel Biotransformation of Tetrabromobisphenol A in *Xenopus laevis* and Mammals: *Xenopus* as a Model for Endocrine Perturbation Studies. *Toxicol. Sci.* 125, 359–367. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr312>
- Finlayson, C.M., Davidson, N.C., Spiers, A.G., Stevenson, N.J., 1999. Global wetland inventory - current status and future priorities. *Mar. Freshw. Res.* <https://doi.org/10.1071/MF99098>
- Fisher, M.C., Garner, T.W.J., 2007. The relationship between the emergence of *Batrachochytrium dendrobatidis*, the international trade in amphibians and introduced amphibian species. *Fungal Biol. Rev.* 21, 2–9. <https://doi.org/10.1016/j.fbr.2007.02.002>
- Fitzpatrick, L.C., 1973. Energy Allocation in the Allegheny Mountain Salamander, *Desmognathus Ochrophaeus*. *Ecol. Monogr.* 43, 43–58. <https://doi.org/10.2307/1942158>
- Fitzpatrick, L.C., 1976. Life History Patterns of Storage and Utilization of Lipids for Energy in Amphibians. *Integr. Comp. Biol.* 16, 725–732. <https://doi.org/10.1093/icb/16.4.725>
- Flood, D.E.K., Fernandino, J.I., Langlois, V.S., 2013. Thyroid hormones in male reproductive development: Evidence for direct crosstalk between the androgen and thyroid hormone axes. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 7th International Symposium on Fish Endocrinology 192, 2–14. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2013.02.038>

- Fonseca, S.G., Gromada, J., Urano, F., 2011. Endoplasmic reticulum stress and pancreatic  $\beta$ -cell death. *Trends Endocrinol. Metab.* 22, 266–274. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.02.008>
- Foran, C.M., Bennett, E.R., Benson, W.H., 2000. Developmental evaluation of a potential non-steroidal estrogen: triclosan. *Mar. Environ. Res.* 50, 153–156. [https://doi.org/10.1016/S0141-1136\(00\)00080-5](https://doi.org/10.1016/S0141-1136(00)00080-5)
- Fort, D.J., James, B.L., Bantle, J.A., 1989. Evaluation of the developmental toxicity of five compounds with the frog embryo teratogenesis assay: *Xenopus* (FETAX) and a metabolic activation system. *J. Appl. Toxicol.* JAT 9, 377–388. <https://doi.org/10.1002/jat.2550090603>
- Fort, D.J., Rogers, R.L., Morgan, L.A., Miller, M.F., Clark, P.A., White, J.A., Paul, R.R., Stover, E.L., 2000. Preliminary validation of a short-term morphological assay to evaluate adverse effects on amphibian metamorphosis and thyroid function using *Xenopus laevis*. *J. Appl. Toxicol.* 20, 419–425. [https://doi.org/10.1002/1099-1263\(200009/10\)20:5<419::AID-JAT708>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/1099-1263(200009/10)20:5<419::AID-JAT708>3.0.CO;2-A)
- Fort, D.J., Degitz, S., Tietge, J., Touart, L.W., 2007. The hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis in frogs and its role in frog development and reproduction. *Crit. Rev. Toxicol.* 37, 117–161. <https://doi.org/10.1080/10408440601123545>
- Fort, D.J., Pawlowski, S., 2011. Triclosan Enhances Larval Amphibian Growth, but Does Not Alter Thyroid-Driven Metamorphosis in *Xenopus laevis*. *Toxicol. Sci.* 123, 603–605. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr186>
- Fort, D.J., Mathis, M.B., Hanson, W., Fort, C.E., Navarro, L.T., Peter, R., Büche, C., Unger, S., Pawlowski, S., Plautz, J.R., 2011. Triclosan and Thyroid-Mediated Metamorphosis in Anurans: Differentiating Growth Effects from Thyroid-Driven Metamorphosis in *Xenopus laevis*. *Toxicol. Sci.* 121, 292–302. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr069>
- Fort, D.J., Mathis, M.B., Pawlowski, S., Wolf, J.C., Peter, R., Champ, S., 2017. Effect of triclosan on anuran development and growth in a larval amphibian growth and development assay: Development and Growth in *Xenopus* Exposed to Triclosan. *J. Appl. Toxicol.* 37, 1182–1194. <https://doi.org/10.1002/jat.3474>
- Fournier, N., Atger, V., Paul, J.P., de la Llera Moya, M., Rothblat, G., Moatti, N., 1999. Fractional efflux and net change in cellular cholesterol content mediated by sera from mice expressing both human apolipoprotein AI and human lecithin:cholesterol acyltransferase genes. *Atherosclerosis* 147, 227–235. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(99\)00188-4](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(99)00188-4)
- Fox, S.F., Greer, A.L., Torres-Cervantes, R., Collins, J.P., 2006. First case of ranavirus-associated morbidity and mortality in natural populations of the South American frog *Atelognathus patagonicus*. *Dis. Aquat. Organ.* 72, 87–92. <https://doi.org/10.3354/dao072087>
- Fraker, S.L., Smith, G.R., 2004. Direct and interactive effects of ecologically relevant concentrations of organic wastewater contaminants on *Rana pipiens* tadpoles. *Environ. Toxicol.* 19, 250–256. <https://doi.org/10.1002/tox.20017>
- Francini, F., Madsen, O., Gómez Dumm, C.L.A., Gagliardino, J.J., 1996. Topographic Differences in Cell Populations and Insulin Secretion in the Endocrine Pancreas of the Toad *Bufo arenarum*. *Gen. Comp. Endocrinol.* 104, 346–355. <https://doi.org/10.1006/gcen.1996.0180>
- Friedmann, E., Hauben, E., Maylandt, K., Schleege, S., Vreugde, S., Lichtenthaler, S.F., Kuhn, P.-H., Stauffer, D., Rovelli, G., Martoglio, B., 2006. SPPL2a and SPPL2b promote intramembrane proteolysis of TNF $\alpha$  in activated dendritic cells to trigger IL-12 production. *Nature Cell Biology* 8, 843–848. <https://doi.org/10.1038/ncb1440>
- Frisso, G., Gelzo, M., Procopio, E., Sica, C., Lenza, M.P., Dello Russo, A., Donati, M.A., Salvatore, F., Corso, G., 2017. A rare case of sterol-C4-methyl oxidase deficiency in a young Italian male: Biochemical and molecular characterization. *Mol. Genet. Metab.* 121, 329–335. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.06.013>
- Froese, N., Kattih, B., Breitbart, A., Grund, A., Geffers, R., Molkentin, J.D., Kispert, A., Wollert, K.C., Drexler, H., Heineke, J., 2011. GATA6 Promotes Angiogenic Function and Survival in Endothelial Cells by Suppression of Autocrine Transforming Growth Factor  $\beta$ /Activin Receptor-like Kinase 5 Signaling. *Journal of Biological Chemistry* 286, 5680–5690. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.176925>
- Frost, D.R., Grant, T., Faivovich, J., Bain, R.H., Haas, A., Haddad, C.F.B., De Sa, R.O., Channing, A., Wilkinson, M., Donnellan, S.C., Raxworthy, C.J., Campbell, J.A., Blotto, B.L., Moler, P., Drewes, R.C., Nussbaum, R.A., Lynch, J.D., Green, D.M., Wheeler, W.C., 2006. The amphibian tree of life. *Bulletin of the AMNH* ; no. 297

Fujino, T., Asaba, H., Kang, M.-J., Ikeda, Y., Sone, H., Takada, S., Kim, D.-H., Ioka, R.X., Ono, M., Tomoyori, H., Okubo, M., Murase, T., Kamataki, A., Yamamoto, J., Magoori, K., Takahashi, S., Miyamoto, Y., Oishi, H., Nose, M., Okazaki, M., Usui, S., Imaizumi, K., Yanagisawa, M., Sakai, J., Yamamoto, T.T., 2003. Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) is essential for normal cholesterol metabolism and glucose-induced insulin secretion. *PNAS* 100, 229–234. <https://doi.org/10.1073/pnas.0133792100>

Fushimi, K., Ray, P., Kar, A., Wang, L., Sutherland, L.C., Wu, J.Y., 2008. Up-regulation of the proapoptotic caspase 2 splicing isoform by a candidate tumor suppressor, RBM5. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105, 15708–15713. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805569105>

Futuyma, D.J., Moreno, G., 1988. The evolution of ecological specialization. *Annu. Rev. Ecol. Syst.* 19, 207–233. <https://doi.org/10.1146/annurev.es.19.110188.001231>

-G-

Gallant, M.J., Hogan, N.S., 2018. Developmental expression profiles and thyroidal regulation of cytokines during metamorphosis in the amphibian *Xenopus laevis*. *Gen. Comp. Endocrinol.* 263, 62–71. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2018.04.008>

Gandhirajan, R.K., Staib, P.A., Minke, K., Gehrke, I., Plickert, G., Schlösser, A., Schmitt, E.K., Hallek, M., Kreuzer, K.-A., 2010. Small Molecule Inhibitors of Wnt/ $\beta$ -Catenin/Lef-1 Signaling Induces Apoptosis in Chronic Lymphocytic Leukemia Cells *In Vitro* and *In Vivo*. *Neoplasia* 12, 326-IN6. <https://doi.org/10.1593/neo.91972>

Garait, B., Couturier, K., Servais, S., Letexier, D., Perrin, D., Batandier, C., Rouanet, J.-L., Sibille, B., Rey, B., Leverage, X., Favier, R., 2005. Fat intake reverses the beneficial effects of low caloric intake on skeletal muscle mitochondrial H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production. *Free Radic. Biol. Med.* 39, 1249–1261. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.06.026>

García-Compeán, D., Jaquez-Quintana, J.O., Gonzalez-Gonzalez, J.A., Maldonado-Garza, H., 2009. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J. Gastroenterol.* 15, 280–288. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.280>

García-Muñoz, E., Guerrero, F., Parra, G., 2009. Effects of copper sulfate on growth, development, and escape behavior in *Epidalea calamita* embryos and larvae. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 56, 557–565. <https://doi.org/10.1007/s00244-008-9201-y>

Garner, T.W., Perkins, M.W., Govindarajulu, P., Seglie, D., Walker, S., Cunningham, A.A., Fisher, M.C., 2006. The emerging amphibian pathogen *Batrachochytrium dendrobatidis* globally infects introduced populations of the North American bullfrog, *Rana catesbeiana*. *Biol. Lett.* 2, 455–459. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2006.0494>

Gasperi, J., Garnaud, S., Rocher, V., Moilleron, R., 2009. Priority pollutants in surface waters and settleable particles within a densely urbanized area: case study of Paris (France). *Sci. Total Environ.* 407, 2900–2908. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.01.024>

Gaston, K.J., Fuller, R.A., 2008. Commonness, population depletion and conservation biology. *Trends Ecol. Evol.* 23, 14–19. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2007.11.001>

Gatten, R.E., 1987. Activity Metabolism of Anuran Amphibians: Tolerance to Dehydration. *Physiol. Zool.* 60, 576–585. <https://doi.org/10.1086/physzool.60.5.30156131>

Gaudet, P., Livstone, M.S., Lewis, S.E., Thomas, P.D., 2011. Phylogenetic-based propagation of functional annotations within the Gene Ontology consortium. *Brief. Bioinform.* 12, 449–462. <https://doi.org/10.1093/bib/bbr042>

Gee, R.H., Charles, A., Taylor, N., Darbre, P.D., 2008. Oestrogenic and androgenic activity of triclosan in breast cancer cells. *J. Appl. Toxicol.* JAT 28, 78–91. <https://doi.org/10.1002/jat.1316>

- Gen, Y., Yasui, K., Zen, K., Nakajima, T., Tsuji, K., Endo, M., Mitsuyoshi, H., Minami, M., Itoh, Y., Tanaka, S., Taniwaki, M., Arij, S., Okanou, T., Yoshikawa, T., 2009. A novel amplification target, ARHGAP5, promotes cell spreading and migration by negatively regulating RhoA in Huh-7 hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Letters* 275, 27–34. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.09.036>
- Ghosh, A., Stewart, D., Matlashewski, G., 2004. Regulation of Human p53 Activity and Cell Localization by Alternative Splicing. *Mol. Cell. Biol.* 24, 7987–7997. <https://doi.org/10.1128/MCB.24.18.7987-7997.2004>
- Gibbons, J.W., Winne, C.T., Scott, D.E., Willson, J.D., Glaudas, X., Andrews, K.M., Todd, B.D., Fedewa, L.A., Wilkinson, L., Tsaliagos, R.N., Harper, S.J., Greene, J.L., Tuberville, T.D., Metts, B.S., Dorcas, M.E., Nestor, J.P., Young, C.A., Akre, T., Reed, R.N., Buhlmann, K.A., Norman, J., Croshaw, D.A., Hagen, C., Rothermel, B.B., 2006. Remarkable amphibian biomass and abundance in an isolated wetland: implications for wetland conservation. *Conserv. Biol.* 20, 1457–1465. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1739.2006.00443.x>
- Gilardi, F., Winkler, C., Quignodon, L., Diserens, J.-G., Toffoli, B., Schiffrin, M., Sardella, C., Preitner, F., Desvergne, B., 2019. Systemic PPAR $\gamma$  deletion in mice provokes lipoatrophy, organomegaly, severe type 2 diabetes and metabolic inflexibility. *Metabolism* 95, 8–20. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.03.003>
- Gimeno, R.E., Ortegon, A.M., Patel, S., Punreddy, S., Ge, P., Sun, Y., Lodish, H.F., Stahl, A., 2003. Characterization of a heart-specific fatty acid transport protein. *J. Biol. Chem.* 278, 16039–16044. <https://doi.org/10.1074/jbc.M211412200>
- Giordano, S., Corso, S., Conrotto, P., Artigiani, S., Gilestro, G., Barberis, D., Tamagnone, L., Comoglio, P.M., 2002. The Semaphorin 4D receptor controls invasive growth by coupling with Met. *Nat. Cell Biol.* 4, 720–724. <https://doi.org/10.1038/ncb843>
- Gleeson, T.T., 1991. Patterns of Metabolic Recovery from Exercise in Amphibians and Reptiles. *J. Exp. Biol.* 160, 187–207
- Goleman, W.L., Carr, J.A., Anderson, T.A., 2002. Environmentally relevant concentrations of ammonium perchlorate inhibit thyroid function and alter sex ratios in developing *Xenopus laevis*. *Environ. Toxicol. Chem.* 21, 590–597. <https://doi.org/10.1002/etc.5620210318>
- Gomez-Valades, A.G., Mendez-Lucas, A., Vidal-Alabro, A., Blasco, F.X., Chillón, M., Bartrons, R., Bermudez, J., Perales, J.C., 2008. Pck1 Gene Silencing in the Liver Improves Glycemia Control, Insulin Sensitivity, and Dyslipidemia in db/db Mice. *Diabetes* 57, 2199–2210. <https://doi.org/10.2337/db07-1087>
- Gore, A.C., Chappell, V.A., Fenton, S.E., Flaws, J.A., Nadal, A., Prins, G.S., Toppari, J., Zoeller, R.T., 2015. Executive Summary to EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr. Rev.* 36, 593–602. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1093>
- Gosner, K.L., 1960. A Simplified Table for Staging Anuran Embryos and Larvae with Notes on Identification. *Herpetologica* 1960; 16: 183–190
- Goswami, R., Ahmed, M., Kilgus, J., Han, T., Dawson, S.A., Dawson, G., 2005. Differential regulation of ceramide in lipid-rich microdomains (rafts): antagonistic role of palmitoyl:protein thioesterase and neutral sphingomyelinase 2. *J. Neurosci. Res.* 81, 208–217. <https://doi.org/10.1002/jnr.20549>
- Goto, Y., Kitamura, S., Kashiwagi, K., Oofusa, K., Tooi, O., Yoshizato, K., Sato, J., Ohta, S., Kashiwagi, A., 2006. Suppression of Amphibian Metamorphosis by Bisphenol A and Related Chemical Substances. *J. Health Sci.* 52, 160–168. <https://doi.org/10.1248/jhs.52.160>
- Götz, R., Bauer, O.H., Friesel, P., Roch, K., 1998. Organic trace compounds in the water of the River Elbe near Hamburg part II. *Chemosphere* 36, 2103–2118. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(98\)00009-5](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(98)00009-5)
- Gracia-Navarro, F., Porter, D., Malagón, M.M., Licht, P., 1990. Stereological study of gonadotropes in the frog, *Rana pipiens*, after GnRH stimulation *in vitro*. *Cell Tissue Res.* 262, 171–176. <https://doi.org/10.1007/BF00327759>
- Greenspan, S.E., Calhoun, A.J., Longcore, J.E., Levy, M.G., 2012. Transmission of *Batrachochytrium dendrobatidis* to wood frogs (*Lithobates sylvaticus*) via a bullfrog (*L. catesbeianus*) vector. *J Wildl Dis.* 2012 Jul;48(3):575-82. <https://doi.org/10.7589/0090-3558-48.3.575>
- Grönroos, T., Teppo, S., Mehtonen, J., Laukkanen, S., Liuksiala, T., Nykter, M., Heinäniemi, M., Lohi, O., 2017. Overexpression of PTP4A3 in ETV6-RUNX1 acute lymphoblastic leukemia. *Leuk. Res.* 54, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2016.12.005>

Gu, H., Dai, Q., Wang, Q., Wang, Y., 2011. Factors contributing to amphibian road mortality in a wetland. *Curr. Zool.* 57, 768–774. <https://doi.org/10.1093/czoolo/57.6.768>

Guillén, J., Bernabeu, A., Shapiro, S., Villalaín, J., 2004. Location and orientation of Triclosan in phospholipid model membranes. *Eur. Biophys. J. EBJ* 33, 448–453. <https://doi.org/10.1007/s00249-003-0378-8>

Günzel, D., Yu, A.S.L., 2013. Claudins and the Modulation of Tight Junction Permeability. *Physiol. Rev.* 93, 525–569. <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2012>

Gul, I.S., Hulpiau, P., Saeys, Y., van Roy, F., 2017. Evolution and diversity of cadherins and catenins. *Experimental Cell Research, Cell Sensing and Signaling via Cell-Cell Adhesion* 358, 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.03.001>

Guo, S., 2014. Insulin signaling, resistance, and metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. *J. Endocrinol.* 220, T1–T23. <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0327>

Guo, X.-Y., Sun, F., Chen, J.-N., Wang, Y.-Q., Pan, Q., Fan, J.-G., 2018. circRNA\_0046366 inhibits hepatocellular steatosis by normalization of PPAR signaling. *World J. Gastroenterol.* 24, 323–337. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i3.323>

Guyer, C., Bailey, M.A., 1993. Amphibians and Reptiles of Longleaf Pine Communities. *Proceedings of the Tall Timbers Fire Ecology Conference, No. 18, The Longleaf Pine Ecosystem: ecology, restoration and management, Tallahassee*

-H-

Halpin, P., 1997. Global Climate Change and Natural-Area Protection : Management Responses and Research Directions. *Ecol. Appl.* 7, 828–843. <https://doi.org/10.2307/2269436>

Hammond, S.A., Veldhoen, N., Helbing, C.C., 2015. Influence of temperature on thyroid hormone signaling and endocrine disruptor action in *Rana (Lithobates) catesbeiana* tadpoles. *Gen. Comp. Endocrinol.* 219, 6–15. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2014.12.001>

Han, Y.-F., Cao, G.-W., 2012. Role of nuclear receptor NR4A2 in gastrointestinal inflammation and cancers. *World J Gastroenterol* 18, 6865–6873. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i47.6865>

Hanafi, M.Y., Saleh, M.M., Saad, M.I., Abdelkhalek, T.M., Kamel, M.A., 2016. Transgenerational effects of obesity and malnourishment on diabetes risk in F2 generation. *Mol Cell Biochem* 412, 269–280. <https://doi.org/10.1007/s11010-015-2633-6>

Hanselmann, R., Rodríguez, A., Lampo, M., Fajardo-Ramos, L., Alonso Aguirre, A., Marm Kilpatrick, A., Paul Rodríguez, J., Daszak, P., 2004. Presence of an emerging pathogen of amphibians in introduced bullfrogs *Rana catesbeiana* in Venezuela. *Biol. Conserv.* 120, 115–119. <https://doi.org/10.1016/j.biocon.2004.02.013>

Hanson, R.W., Reshef, L., 1997. Regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) gene expression. *Annu. Rev. Biochem.* 66, 581–611. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.66.1.581>

Hao, P.-P., Li, H., Lee, M.-J., Wang, Y.-P., Kim, J.-H., Yu, G.-R., Lee, S.-Y., Leem, S.-H., Jang, K.-Y., Kim, D.-G., 2015. Disruption of a regulatory loop between DUSP1 and p53 contributes to hepatocellular carcinoma development and progression. *Journal of Hepatology* 62, 1278–1286. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.033>

Harada, T., Arii, S., Mise, M., Imamura, T., Higashitsuji, H., Furutani, M., Niwano, M., Ishigami, S., Fukumoto, M., Seiki, M., Sato, H., Imamura, M., 1998. Membrane-type matrix metalloproteinase-1(MT1-MMP) gene is overexpressed in highly invasive hepatocellular carcinomas. *Journal of Hepatology* 28, 231–239. [https://doi.org/10.1016/0168-8278\(88\)80010-2](https://doi.org/10.1016/0168-8278(88)80010-2)

Harp, E.M., Petranka, J.W., 2006. Ranavirus in wood frogs (*Rana sylvatica*): potential sources of transmission within and between ponds. *J. Wildl. Dis.* 42, 307–318. <https://doi.org/10.7589/0090-3558-42.2.307>

Harris, K., Kassis, A., Major, G., Chou, C.J., 2012. Is the Gut Microbiota a New Factor Contributing to Obesity and Its Metabolic Disorders? *Journal of Obesity* 2012, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2012/879151>

- Harwood, H.J., Petras, S.F., Hoover, D.J., Mankowski, D.C., Soliman, V.F., Sugarman, E.D., Hulin, B., Kwon, Y., Gibbs, E.M., Mayne, J.T., Treadway, J.L., 2005. Dual-action hypoglycemic and hypocholesterolemic agents that inhibit glycogen phosphorylase and lanosterol demethylase. *J. Lipid Res.* 46, 547–563. <https://doi.org/10.1194/jlr.M400436-JLR200>
- Hayes, T., Haston, K., Tsui, M., Hoang, A., Haeffele, C., Vonk, A., 2002. Herbicides : Feminization of male frogs in the wild. *Nature* 419, 895–896. <https://doi.org/10.1038/419895a>
- Hayes, T., Haston, K., Tsui, M., Hoang, A., Haeffele, C., Vonk, A., 2003. Atrazine-induced hermaphroditism at 0.1 ppb in American leopard frogs (*Rana pipiens*): laboratory and field evidence. *Environ. Health Perspect.* 111, 568–575
- Hayes, T.B., Case, P., Chui, S., Chung, D., Haeffele, C., Haston, K., Lee, M., Mai, V.P., Marjuoa, Y., Parker, J., Tsui, M., 2006. Pesticide Mixtures, Endocrine Disruption, and Amphibian Declines : Are We Underestimating the Impact? *Environ. Health Perspect.* 114, 40–50. <https://doi.org/10.1289/ehp.8051>
- Hayes, T. B., Falso, P., Gallipeau, S., Stice, M., 2010a. The cause of global amphibian declines : a developmental endocrinologist's perspective. *J. Exp. Biol.* 213, 921–933. <https://doi.org/10.1242/jeb.040865>
- Hayes, T. B., Khoury, V., Narayan, A., Nazir, M., Park, A., Brown, T., Adame, L., Chan, E., Buchholz, D., Stueve, T., Gallipeau, S., 2010b. Atrazine induces complete feminization and chemical castration in male African clawed frogs (*Xenopus laevis*). *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107, 4612–4617. <https://doi.org/10.1073/pnas.0909519107>
- He, L., Grammer, A.C., Wu, X., Lipsky, P.E., 2004. TRAF3 Forms Heterotrimers with TRAF2 and Modulates Its Ability to Mediate NF- $\kappa$ B Activation. *J. Biol. Chem.* 279, 55855–55865. <https://doi.org/10.1074/jbc.M407284200>
- Head, J.A., Dolinoy, D.C., Basu, N., 2012. Epigenetics for ecotoxicologists. *Environmental Toxicology and Chemistry* 31, 221–227. <https://doi.org/10.1002/etc.1707>
- Heath, R.J., Yu, Y.T., Shapiro, M.A., Olson, E., Rock, C.O., 1998. Broad spectrum antimicrobial biocides target the FabI component of fatty acid synthesis. *J. Biol. Chem.* 273, 30316–30320. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.46.30316>
- Heimeier, R.A., Das, B., Buchholz, D.R., Shi, Y.-B., 2009. The xenoestrogen bisphenol A inhibits postembryonic vertebrate development by antagonizing gene regulation by thyroid hormone. *Endocrinology* 150, 2964–2973. <https://doi.org/10.1210/en.2008-1503>
- Heindel, J.J., Blumberg, B., Cave, M., Machtinger, R., Mantovani, A., Mendez, M.A., Nadal, A., Palanza, P., Panzica, G., Sargis, R., Vandenberg, L.N., Vom Saal, F., 2017. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reprod. Toxicol. Elmsford N* 68, 3–33. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.10.001>
- Heino, M., Kaitala, V., 1999. Evolution of resource allocation between growth and reproduction in animals with indeterminate growth. *Journal of Evolutionary Biology* 12, 423–429. <https://doi.org/10.1046/j.1420-9101.1999.00044.x>
- Helbing, C.C., 2012. The Metamorphosis of Amphibian Toxicogenomics. *Front. Genet.* 3. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00037>
- Hellsten, U., Harland, R.M., Gilchrist, M.J., Hendrix, D., Jurka, J., Kapitonov, V., Ovcharenko, I., Putnam, N.H., Shu, S., Taher, L., Blitz, I.L., Blumberg, B., Dichmann, D.S., Dubchak, I., Amaya, E., Detter, J.C., Fletcher, R., Gerhard, D.S., Goodstein, D., Graves, T., Grigoriev, I.V., Grimwood, J., Kawashima, T., Lindquist, E., Lucas, S.M., Mead, P.E., Mitros, T., Ogino, H., Ohta, Y., Poliakov, A.V., Pollet, N., Robert, J., Salamov, A., Sater, A.K., Schmutz, J., Terry, A., Vize, P.D., Warren, W.C., Wells, D., Wills, A., Wilson, R.K., Zimmerman, L.B., Zorn, A.M., Grainger, R., Grammer, T., Khokha, M.K., Richardson, P.M., Rokhsar, D.S., 2010. The genome of the Western clawed frog *Xenopus tropicalis*. *Science* 328, 633–636. <https://doi.org/10.1126/science.1183670>
- Henner, P., Schiavon, M., Druelle, V., Lichtfouse, E., 1999. Phytotoxicity of ancient gaswork soils. Effect of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) on plant germination. *Org. Geochem.* 30, 963–969. [https://doi.org/10.1016/S0146-6380\(99\)00080-7](https://doi.org/10.1016/S0146-6380(99)00080-7)
- Hesselbo, S., McRoberts, C., Pálffy, J., 2007. Triassic–Jurassic boundary events: Problems, progress, possibilities. *Palaeogeogr. Palaeoclimatol. Palaeoecol.* 244, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.palaeo.2006.06.020>
- Higashi, S., Iseki, E., Minegishi, M., Togo, T., Kabuta, T., Wada, K., 2010. GIGYF2 is present in endosomal compartments in the mammalian brains and enhances IGF-1-induced ERK1/2 activation. *J. Neurochem.* 115, 423–437. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06930.x>
- Hilfiker-Kleiner D., Hilfiker A., Kaminski K., Schaefer A., Park J., Michel K., Quint A., Yaniv M., Weitzman J. B., Drexler H., 2005. Lack of JunD Promotes Pressure Overload–Induced Apoptosis, Hypertrophic Growth, and Angiogenesis in the Heart. *Circulation* 112, 1470–1477. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.518472>

- Hill, R.L., Janz, D.M., 2003. Developmental estrogenic exposure in zebrafish (*Danio rerio*): I. Effects on sex ratio and breeding success. *Aquat. Toxicol.* 63, 417–429. [https://doi.org/10.1016/s0166-445x\(02\)00207-2](https://doi.org/10.1016/s0166-445x(02)00207-2)
- Hill, D.J., 2011. Nutritional programming of pancreatic  $\beta$ -cell plasticity. *World J Diabetes* 2, 119–126. <https://doi.org/10.4239/wjd.v2.i8.119>
- Hinther, A., Bromba, C.M., Wulff, J.E., Helbing, C.C., 2011. Effects of triclocarban, triclosan, and methyl triclosan on thyroid hormone action and stress in frog and mammalian culture systems. *Environ. Sci. Technol.* 45, 5395–5402. <https://doi.org/10.1021/es1041942>
- Hiramine, Y., Emoto, H., Takasuga, S., Hiramatsu, R., 2010. Novel acyl-coenzyme A:monoacylglycerol acyltransferase plays an important role in hepatic triacylglycerol secretion. *J. Lipid Res.* 51, 1424–1431. <https://doi.org/10.1194/jlr.M002584>
- Hobbs, R.J., Mooney, H.A., 1998. Broadening the Extinction Debate: Population Deletions and Additions in California and Western Australia. *Conserv. Biol.* 12, 271–283
- Hocking, D.J., Babbitt, K.J., 2014. Amphibian contributions to ecosystem services. *Herpetological Conservation and Biology* 17
- Hoffmann, F., Kloas, W., 2010. An environmentally relevant endocrine-disrupting antiandrogen, vinclozolin, affects calling behavior of male *Xenopus laevis*. *Horm. Behav.* 58, 653–659. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.06.008>
- Hogben, L., 1930. Some remarks on the relation of the pituitary gland to ovulation and skin secretion in *Xenopus laevis*. *Proc R Soc Afr*
- Höhn-Bentz, J., Kurelec, B., Zahn, R.K., 1983. Fast ephemeral DNA damage upon B $\beta$ P injection. *Sci. Total Environ.* 32, 13–27. [https://doi.org/10.1016/0048-9697\(83\)90129-8](https://doi.org/10.1016/0048-9697(83)90129-8)
- Holdway, D.A., Hefferman, J., Smith, A., 2008. Multigeneration assessment of nonylphenol and endosulfan using a model Australian freshwater fish, *Melanotaenia fluviatilis*. *Environ. Toxicol.* 23, 253–262. <https://doi.org/10.1002/tox.20329>
- Hondares, E., Mora, O., Yubero, P., de la Concepción, M.R., Iglesias, R., Giral, M., Villarroya, F., 2006. Thiazolidinediones and Rexinoids Induce Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Coactivator (PGC)-1 $\alpha$  Gene Transcription: An Autoregulatory Loop Controls PGC-1 $\alpha$  Expression in Adipocytes via Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$  Coactivation. *Endocrinology* 147, 2829–2838. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0070>
- Hossain, M.B., Hosokawa, H., Hasegawa, A., Watarai, H., Taniguchi, M., Yamashita, M., Nakayama, T., 2008. Lymphoid enhancer factor interacts with GATA-3 and controls its function in T helper type 2 cells. *Immunology* 125, 377–386. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2008.02854.x>
- Hu, G.-M., Liu, L.-M., Zhang, J.-X., Hu, X.-D., Duan, H.-J., Deng, H., He, M., Luo, Z.-J., Liu, J.-M., Luo, J., 2006. The role of XPB in cell apoptosis and viability and its relationship with p53, p21(waf1/cip1) and c-myc in hepatoma cells. *Dig Liver Dis* 38, 755–761. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2006.06.009>
- Hua, W., Bennett, E.R., Letcher, R.J., 2005. Triclosan in waste and surface waters from the upper Detroit River by liquid chromatography-electrospray-tandem quadrupole mass spectrometry. *Environ. Int.* 31, 621–630. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2004.10.019>
- Huang, H., Du, G., Zhang, W., Hu, J., Wu, D., Song, L., Xia, Y., Wang, X., 2014. The *in vitro* estrogenic activities of triclosan and triclocarban. *J. Appl. Toxicol. JAT* 34, 1060–1067. <https://doi.org/10.1002/jat.3012>
- Huang, M.-Y., Duan, R.-Y., Ji, X., 2015. The influence of long-term cadmium exposure on phototaxis in male *Pelophylax nigromaculata*. *Chemosphere* 119, 763–768. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.08.014>
- Huang, Y., Kong, Y., Zhang, Lufei, He, T., Zhou, X., Yan, Y., Zhang, Linshi, Zhou, D., Lu, S., Zhou, J., Zhou, L., Xie, H., Zheng, S., Wang, W., 2018. High Expression of ITGA3 Promotes Proliferation and Cell Cycle Progression and Indicates Poor Prognosis in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *BioMed Research International* 2018, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2018/2352139>
- Hughes, J.B., Daily, G.C., Ehrlich, P.R., 1997. Population Diversity : Its Extent and Extinction. *Science* 278, 689–692. <https://doi.org/10.1126/science.278.5338.689>
- Hwang, Y.H., Choi, J.Y., Kim, S., Chung, E.S., Kim, T., Koh, S.S., Lee, B., Bae, S.H., Kim, J., Park, Y.M., 2004. Over-expression of c-raf-1 proto-oncogene in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research* 29, 113–121. <https://doi.org/10.1016/j.hepres.2004.02.009>

Hyötyläinen, T., Oikari, A., 2004. Bioaccumulation of PAHs from creosote-contaminated sediment in a laboratory-exposed freshwater oligochaete, *Lumbriculus variegatus*. *Chemosphere* 57, 159–164. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2004.05.001>



Ide, T., Shimano, H., Yahagi, N., Matsuzaka, T., Nakakuki, M., Yamamoto, T., Nakagawa, Y., Takahashi, A., Suzuki, H., Sone, H., Toyoshima, H., Fukamizu, A., Yamada, N., 2004. SREBPs suppress IRS-2-mediated insulin signalling in the liver. *Nat Cell Biol* 6, 351–357. <https://doi.org/10.1038/ncb1111>

Igosheva, N., Abramov, A.Y., Poston, L., Eckert, J.J., Fleming, T.P., Duchon, M.R., McConnell, J., 2010. Maternal diet-induced obesity alters mitochondrial activity and redox status in mouse oocytes and zygotes. *PLoS ONE* 5, e10074. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010074>

Imamura, T., Huang, J., Usui, I., Satoh, H., Bever, J., Olefsky, J.M., 2003. Insulin-Induced GLUT4 Translocation Involves Protein Kinase C- $\beta$ -Mediated Functional Coupling between Rab4 and the Motor Protein Kinesin. *Mol. Cell. Biol.* 23, 4892–4900. <https://doi.org/10.1128/MCB.23.14.4892-4900.2003>

Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS), 2006. Benzo[a]pyrene. Donnée Tech.-Économiques Sur Subst. Chim. En Fr. 2006: 1–44

Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS), 2015. Triclosan. Donnée Tech.-Économiques Sur Subst. Chim. En Fr. 2015: 1–42

Ishibashi, H., Matsumura, N., Hirano, M., Matsuoka, M., Shiratsuchi, H., Ishibashi, Y., Takao, Y., Arizono, K., 2004. Effects of triclosan on the early life stages and reproduction of medaka *Oryzias latipes* and induction of hepatic vitellogenin. *Aquat. Toxicol.* 67, 167–179. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2003.12.005>

IUCN, 2008. The IUCN Global Amphibian Assessment. Available from: <http://www.iucnredlist.org>

IUCN, 2015. The IUCN Red List of Threatened Species. Available from: <http://www.iucnredlist.org>

Iwamuro, S., Sakakibara, M., Terao, M., Ozawa, A., Kurobe, C., Shigeura, T., Kato, M., Kikuyama, S., 2003. Teratogenic and anti-metamorphic effects of bisphenol A on embryonic and larval *Xenopus laevis*. *Gen. Comp. Endocrinol.* 133, 189–198. [https://doi.org/10.1016/s0016-6480\(03\)00188-6](https://doi.org/10.1016/s0016-6480(03)00188-6)

Iwamuro, S., Yamada, M., Kato, M., Kikuyama, S., 2006. Effects of bisphenol A on thyroid hormone-dependent up-regulation of thyroid hormone receptor alpha and beta and down-regulation of retinoid X receptor gamma in *Xenopus* tail culture. *Life Sci.* 79, 2165–2171. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.07.013>

Iwasa, T., Takahashi, R., Nagata, K., Kobayashi, Y., 2012. Suppression of MIP-2 or IL-8 production by annexins A1 and A4 during coculturing of macrophages with late apoptotic human peripheral blood neutrophils. *Biochim. Biophys. Acta* 1822, 204–211. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.10.013>

Iwata, H., Goettsch, C., Sharma, A., Ricchiuto, P., Goh, W.W.B., Halu, A., Yamada, I., Yoshida, H., Hara, T., Wei, M., Inoue, N., Fukuda, D., Mojcher, A., Mattson, P.C., Barabási, A.-L., Boothby, M., Aikawa, E., Singh, S.A., Aikawa, M., 2016. PARP9 and PARP14 cross-regulate macrophage activation via STAT1 ADP-ribosylation. *Nat Commun* 7, 12849. <https://doi.org/10.1038/ncomms12849>



- Jagnytsch, O., Opitz, R., Lutz, I., Kloas, W., 2006. Effects of tetrabromobisphenol A on larval development and thyroid hormone-regulated biomarkers of the amphibian *Xenopus laevis*. *Environ. Res.* 101, 340–348. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2005.09.006>
- Jauhainen, A., Thomsen, C., Strömbom, L., Grundevik, P., Andersson, C., Danielsson, A., Andersson, M.K., Nerman, O., Rörkvist, L., Ståhlberg, A., Åman, P., 2012. Distinct Cytoplasmic and Nuclear Functions of the Stress Induced Protein DDIT3/CHOP/GADD153. *PLoS ONE* 7, e33208. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033208>
- Jenkins, C.M., Mancuso, D.J., Yan, W., Sims, H.F., Gibson, B., Gross, R.W., 2004. Identification, cloning, expression, and purification of three novel human calcium-independent phospholipase A2 family members possessing triacylglycerol lipase and acylglycerol transacylase activities. *J. Biol. Chem.* 279, 48968–48975. <https://doi.org/10.1074/jbc.M407841200>
- Jennings, M.R., Hayes, M.P., 1985. Pre-1900 Overharvest of California Red-Legged Frogs (*Rana aurora draytonii*) : The Inducement for Bullfrog (*Rana catesbeiana*) Introduction. *Herpetologica* 41, 94–103
- Jensen, P., 2013. Transgenerational epigenetic effects on animal behaviour. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 113(3), 447–454. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2013.01.001
- Jeong, W., Chang, T.-S., Boja, E.S., Fales, H.M., Rhee, S.G., 2004a. Roles of TRP14, a Thioredoxin-related Protein in Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Signaling Pathways. *J. Biol. Chem.* 279, 3151–3159. <https://doi.org/10.1074/jbc.M307959200>
- Jeong, W., Yoon, H.W., Lee, S.-R., Rhee, S.G., 2004b. Identification and Characterization of TRP14, a Thioredoxin-related Protein of 14 kDa. New insights into the specificity of thioredoxin function. *J. Biol. Chem.* 279, 3142–3150. <https://doi.org/10.1074/jbc.M307932200>
- Jeong, J.K., Szabo, G., Raso, G.M., Meli, R., Diano, S., 2012. Deletion of prolyl carboxypeptidase attenuates the metabolic effects of diet-induced obesity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 302, E1502–E1510. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00544.2011>
- Jeyaraj, S., Boehmer, C., Lang, F., Palmada, M., 2007. Role of SGK1 kinase in regulating glucose transport *via* glucose transporter GLUT4. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 356, 629–635. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.03.029>
- Ji, H., Friedman, M.I., 2007. Reduced capacity for fatty acid oxidation in rats with inherited susceptibility to diet-induced obesity. *Metabolism* 56, 1124–1130. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.04.006>
- Jiang, L.-H., Hao, Y.-L., Zhu, J.-W., 2019. Expression and prognostic value of HER-2/neu, STAT3 and SOCS3 in hepatocellular carcinoma. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 43, 282–291. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.09.011>
- Johnson, P.T.J., Lunde, K.B., Ritchie, E.G., Launer, A.E., 1999. The Effect of Trematode Infection on Amphibian Limb Development and Survivorship. *Science* 284, 802–804. <https://doi.org/10.1126/science.284.5415.802>
- Johnson, P.T.J., Chase, J.M., Dosch, K.L., Hartson, R.B., Gross, J.A., Larson, D.J., Sutherland, D.R., Carpenter, S.R., 2007. Aquatic eutrophication promotes pathogenic infection in amphibians. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 15781–15786. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707763104>
- Jung, E.-M., An, B.-S., Choi, K.-C., Jeung, E.-B., 2012. Potential estrogenic activity of triclosan in the uterus of immature rats and rat pituitary GH3 cells. *Toxicol. Lett.* 208, 142–148. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.10.017>
- Juráni, M., Murgas, K., Mikulaj, L., Babusíková, F., 1973. Effect of stress and environmental temperature on adrenal function in *Rana esculenta*. *J. Endocrinol.* 57, 385–391. <https://doi.org/10.1677/joe.0.0570385>

- Kaddai, V., Gonzalez, T., Keslair, F., Grémeaux, T., Bonnafous, S., Gugenheim, J., Tran, A., Gual, P., Le Marchand-Brustel, Y., Cormont, M., 2009. Rab4b Is a Small GTPase Involved in the Control of the Glucose Transporter GLUT4 Localization in Adipocyte. *PLoS ONE* 4, e5257. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005257>
- Kamada, N., Kim, Y.-G., Sham, H.P., Vallance, B.A., Puente, J.L., Martens, E.C., Núñez, G., 2012. Regulated virulence controls the ability of a pathogen to compete with the gut microbiota. *Science* 336, 1325–1329. <https://doi.org/10.1126/science.1222195>
- Kamura, T., Maenaka, K., Kotoshiba, S., Matsumoto, M., Kohda, D., Conaway, R.C., Conaway, J.W., Nakayama, K.I., 2004. VHL-box and SOCS-box domains determine binding specificity for Cul2-Rbx1 and Cul5-Rbx2 modules of ubiquitin ligases. *Genes Dev.* 18, 3055–3065. <https://doi.org/10.1101/gad.1252404>
- Kanally, R.A., Harayama, S., 2000. Biodegradation of High-Molecular-Weight Polycyclic Aromatic Hydrocarbons by Bacteria. *J. Bacteriol.* 182, 2059–2067. <https://doi.org/10.1128/JB.182.8.2059-2067.2000>
- Kanehisa, M., Goto, S., Sato, Y., Furumichi, M., Tanabe, M., 2012. KEGG for integration and interpretation of large-scale molecular data sets. *Nucleic Acids Res.* 40, D109-114. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr988>
- Kang, Y., Nian, H., Rajendran, P., Kim, E., Dashwood, W.M., Pinto, J.T., Boardman, L.A., Thibodeau, S.N., Limburg, P.J., Löhr, C.V., Bisson, W.H., Williams, D.E., Ho, E., Dashwood, R.H., 2014. HDAC8 and STAT3 repress BMF gene activity in colon cancer cells. *Cell Death Dis* 5, e1476–e1476. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.422>
- Kaplan, M., 2009. Amphibians rarely give earliest warning of pollution. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/news.2009.1048>
- Kashyap, M.K., 2015. Role of insulin-like growth factor-binding proteins in the pathophysiology and tumorigenesis of gastroesophageal cancers. *Tumor Biol.* 36, 8247–8257. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3972-3>
- Kasof, G.M., Goyal, L., White, E., 1999. Btf, a Novel Death-Promoting Transcriptional Repressor That Interacts with Bcl-2-Related Proteins. *Molecular and Cellular Biology* 19, 4390–4404. <https://doi.org/10.1128/MCB.19.6.4390>
- Kasuga, M., 2006. Insulin resistance and pancreatic  $\beta$  cell failure. *J. Clin. Invest.* 116, 1756–1760. <https://doi.org/10.1172/JCI29189>
- Kataoka, T., Holler, N., Micheau, O., Martinon, F., Tinel, A., Hofmann, K., Tschopp, J., 2001. Bcl-rambo, a Novel Bcl-2 Homologue That Induces Apoptosis *via* Its Unique C-terminal Extension. *Journal of Biological Chemistry* 276, 19548–19554. <https://doi.org/10.1074/jbc.M010520200>
- Kato, M., Wynn, R.M., Chuang, J.L., Tso, S.-C., Machius, M., Li, J., Chuang, D.T., 2008. Structural basis for inactivation of the human pyruvate dehydrogenase complex by phosphorylation : role of disordered phosphorylation loops. *Struct. Lond. Engl.* 1993 16, 1849–1859. <https://doi.org/10.1016/j.str.2008.10.010>
- Katsyuba, E., Mottis, A., Zietak, M., De Franco, F., van der Velpen, V., Gariani, K., Ryu, D., Cialabrini, L., Matilainen, O., Liscio, P., Giacchè, N., Stokar-Regenscheit, N., Legouis, D., de Seigneux, S., Ivanisevic, J., Raffaelli, N., Schoonjans, K., Pellicciari, R., Auwerx, J., 2018. De novo NAD<sup>+</sup> synthesis enhances mitochondrial function and improves health. *Nature* 563, 354–359. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0645-6>
- Kawamura, K., Watanabe, K., Suzuki, T., Yamakawa, T., Kamiyama, T., Nakagawa, H., Tsurufuji, S., 1994. cDNA cloning and expression of a novel human desmocollin. *J. Biol. Chem.* 269, 26295–26302.
- Keeton, A.B., Bortoff, K.D., Bennett, W.L., Franklin, J.L., Venable, D.Y., Messina, J.L., 2003. Insulin-Regulated Expression of Egr-1 and Krox20: Dependence on ERK1/2 and Interaction with p38 and PI3-Kinase Pathways. *Endocrinology* 144, 5402–5410. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0592>
- Keller, G., 2008. Cretaceous climate, volcanism, impacts, and biotic effects. *Cretac. Res., Life and the environment during the Cretaceous* 29, 754–771. <https://doi.org/10.1016/j.cretres.2008.05.030>
- Kerby, J.L., Richards-Hrdlicka, K.L., Storfer, A., Skelly, D.K., 2010. An examination of amphibian sensitivity to environmental contaminants : are amphibians poor canaries? *Ecol. Lett.* 13, 60–67. <https://doi.org/10.1111/j.1461-0248.2009.01399.x>

- Kheradmand, F., Werner, E., Tremble, P., Symons, M., Werb, Z., 1998. Role of Rac1 and Oxygen Radicals in Collagenase-1 Expression Induced by Cell Shape Change. *Science* 280, 898–902. <https://doi.org/10.1126/science.280.5365.898>
- Kiefer, F.W., Orasanu, G., Nallamshetty, S., Brown, J.D., Wang, H., Luger, P., Qi, N.R., Burant, C.F., Duester, G., Plutzky, J., 2012. Retinaldehyde Dehydrogenase 1 Coordinates Hepatic Gluconeogenesis and Lipid Metabolism. *Endocrinology* 153, 3089–3099. <https://doi.org/10.1210/en.2011-2104>
- Kiema, T.R., Harijan, R.K., Strozyk, M., Fukao, T., Alexson, S.E.H., Wierenga, R.K., 2014. The crystal structure of human mitochondrial 3-ketoacyl-CoA thiolase (T1) : insight into the reaction mechanism of its thiolase and thioesterase activities. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 70, 3212–3225. <https://doi.org/10.1107/S1399004714023827>
- Kiesecker, J.M., Blaustein, A.R., 1997. Population Differences in Responses of Red-Legged Frogs (*Rana Aurora*) to Introduced Bullfrogs. *Ecology* 78, 1752. <https://doi.org/10.2307/2266098>
- Kim, D.-S., Ho Han, J., Kwon, H.-J., 2003. NF- $\kappa$ B and c-Jun-dependent regulation of macrophage inflammatory protein-2 gene expression in response to lipopolysaccharide in RAW 264.7 cells. *Molecular Immunology* 40, 633–643. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2003.07.001>
- Kim, T.N., Park, M.S., Yang, S.J., Yoo, H.J., Kang, H.J., Song, W., Seo, J.A., Kim, S.G., Kim, N.H., Baik, S.H., Choi, D.S., Choi, K.M., 2010. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes : the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Care* 33, 1497–1499. <https://doi.org/10.2337/dc09-2310>
- Kim, H.S., Ullevig, S.L., Zamora, D., Lee, C.F., Asmis, R., 2012a. Redox regulation of MAPK phosphatase 1 controls monocyte migration and macrophage recruitment. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109, E2803–E2812. <https://doi.org/10.1073/pnas.1212596109>
- Kim, K.-A., Gu, W., Lee, I.-A., Joh, E.-H., Kim, D.-H., 2012b. High fat diet-induced gut microbiota exacerbates inflammation and obesity in mice *via* the TLR4 signaling pathway. *PLoS ONE* 7, e47713. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047713>
- Kim, J.-Y., Yi, B.-R., Go, R.-E., Hwang, K.-A., Nam, K.-H., Choi, K.-C., 2014. Methoxychlor and triclosan stimulates ovarian cancer growth by regulating cell cycle- and apoptosis-related genes *via* an estrogen receptor-dependent pathway. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 37, 1264–1274. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2014.04.013>
- Kim, J., Song, H., Heo, H.-R., Kim, J.W., Kim, H.-R., Hong, Y., Yang, S.-R., Han, S.-S., Lee, S.-J., Kim, W.J., Hong, S.-H., 2017. Cadmium-induced ER stress and inflammation are mediated through C/EBP–DDIT3 signaling in human bronchial epithelial cells. *Exp Mol Med* 49, e372–e372. <https://doi.org/10.1038/emm.2017.125>
- Kimura, R., Ishida, T., Kuriyama, M., Hirata, K., Hayashi, Y., 2010. Interaction of endothelial cell-selective adhesion molecule and MAGI-1 promotes mature cell-cell adhesion *via* activation of RhoA. *Genes Cells* 15, 385–396. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2443.2010.01387.x>
- King, E.G., Roff, D.A., Fairbairn, D.J., 2011. Trade-off acquisition and allocation in *Gryllus firmus*: a test of the Y model. *J. Evol. Biol.* 24, 256–264. <https://doi.org/10.1111/j.1420-9101.2010.02160.x>
- Kinney, C.A., Furlong, E.T., Kolpin, D.W., Burkhardt, M.R., Zaugg, S.D., Werner, S.L., Bossio, J.P., Benotti, M.J., 2008. Bioaccumulation of Pharmaceuticals and Other Anthropogenic Waste Indicators in Earthworms from Agricultural Soil Amended With Biosolid or Swine Manure. *Environ. Sci. Technol.* 42, 1863–1870. <https://doi.org/10.1021/es702304c>
- Klecka, G., Persoon, C., Currie, R., 2010. Chemicals of emerging concern in the Great Lakes Basin : an analysis of environmental exposures. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 207, 1–93. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6406-9\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6406-9_1)
- Kloas, W., Lutz, I., 2006. Amphibians as model to study endocrine disrupters. *J. Chromatogr. A* 1130, 16–27. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2006.04.001>
- Kloas, W., Lutz, I., 2009. The hypothalamic pituitary gonadal axis in anuran amphibians. *Endocr. Toxicol.* 1, 352–364
- Kloas, W., Urbatzka, R., Opitz, R., Würtz, S., Behrends, T., Hermelink, B., Hofmann, F., Jagnytsch, O., Kroupova, H., Lorenz, C., Neumann, N., Pietsch, C., Trubiroha, A., Van Ballegooy, C., Wiedemann, C., Lutz, I., 2009. Endocrine disruption in aquatic vertebrates. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1163, 187–200. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04453.x>
- Knecht, A.L., Truong, L., Marvel, S.W., Reif, D.M., Garcia, A., Lu, C., Simonich, M.T., Teeguarden, J.G., Tanguay, R.L., 2017. Transgenerational inheritance of neurobehavioral and physiological deficits from developmental exposure to benzo[a]pyrene in zebrafish. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 329, 148–157. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.05.033>

- Knight, J.A., Anderson, S., Rawle, J.M., 1972. Chemical basis of the sulfo-phospho-vanillin reaction for estimating total serum lipids. *Clin. Chem.* 18, 199–202
- Knoll, A.H., Bambach, R.K., Payne, J.L., Pruss, S., Fischer, W.W., 2007. Paleophysiology and end-Permian mass extinction. *Earth Planet. Sci. Lett.* 256, 295–313. <https://doi.org/10.1016/j.epsl.2007.02.018>
- Knudsen, N.H., Lee, C.-H., 2013. STAT4: An Initiator of Meta-Inflammation in Adipose Tissue? *Diabetes* 62, 4002–4003. <https://doi.org/10.2337/db13-1416>
- Kobayashi, D., Koshida, S., Moriai, R., Tsuji, N., Watanabe, N., 2007. Olfactomedin 4 promotes S-phase transition in proliferation of pancreatic cancer cells. *Cancer Sci.* 98, 334–340. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2007.00397.x>
- Kögel, D., Concannon, C.G., Müller, T., König, H., Bonner, C., Poeschel, S., Chang, S., Egensperger, R., Prehn, J.H.M., 2012. The APP intracellular domain (AICD) potentiates ER stress-induced apoptosis. *Neurobiol. Aging* 33, 2200–2209. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.012>
- Kojima, K., Takata, A., Vadnais, C., Otsuka, M., Yoshikawa, T., Akanuma, M., Kondo, Y., Kang, Y.J., Kishikawa, T., Kato, N., Xie, Z., Zhang, W.J., Yoshida, H., Omata, M., Nepveu, A., Koike, K., 2011. MicroRNA122 is a key regulator of  $\alpha$ -fetoprotein expression and influences the aggressiveness of hepatocellular carcinoma. *Nature Communications* 2. <https://doi.org/10.1038/ncomms1345>
- Kolpin, D.W., Skopec, M., Meyer, M.T., Furlong, E.T., Zaugg, S.D., 2004. Urban contribution of pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants to streams during differing flow conditions. *Sci. Total Environ.* 328, 119–130. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2004.01.015>
- Koren, O., Goodrich, J.K., Cullender, T.C., Spor, A., Laitinen, K., Bäckhed, H.K., Gonzalez, A., Werner, J.J., Angenent, L.T., Knight, R., Bäckhed, F., Isolauri, E., Salminen, S., Ley, R.E., 2012. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell* 150, 470–480. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.07.008>
- Korotchkina, L.G., Patel, M.S., 1995. Mutagenesis Studies of the Phosphorylation Sites of Recombinant Human Pyruvate Dehydrogenase. Site-specific regulation. *J. Biol. Chem.* 270, 14297–14304. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.24.14297>
- Krepkiy, D., Miziorko, H.M., 2004. Identification of active site residues in mevalonate diphosphate decarboxylase : implications for a family of phosphotransferases. *Protein Sci. Publ. Protein Soc.* 13, 1875–1881. <https://doi.org/10.1110/ps.04725204>
- Krivtsova, O., Makarova, A., Lazarevich, N., 2018. Aberrant expression of alternative isoforms of transcription factors in hepatocellular carcinoma. *World Journal of Hepatology* 10, 645–661. <https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i10.645>
- Kubota, N., Terauchi, Y., Miki, H., Tamemoto, H., Yamauchi, T., Komeda, K., Satoh, S., Nakano, R., Ishii, C., Sugiyama, T., Eto, K., Tsubamoto, Y., Okuno, A., Murakami, K., Sekihara, H., Hasegawa, G., Naito, M., Toyoshima, Y., Tanaka, S., Shiota, K., Kitamura, T., Fujita, T., Ezaki, O., Aizawa, S., Kadowaki, T., 1999. PPAR gamma mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Mol. Cell* 4, 597–609.
- Kumar, K.S., Priya, S.M., Peck, A.M., Sajwan, K.S., 2010. Mass loadings of triclosan and triclocarban from four wastewater treatment plants to three rivers and landfill in Savannah, Georgia, USA. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 58, 275–285. <https://doi.org/10.1007/s00244-009-9383-y>
- Kumar, V., Johnson, A.C., Trubiroha, A., Tumová, J., Ihara, M., Grabic, R., Kloas, W., Tanaka, H., Kroupová, H.K., 2015. The Challenge Presented by Progestins in Ecotoxicological Research : A Critical Review. *Environ. Sci. Technol.* 49, 2625–2638. <https://doi.org/10.1021/es5051343>
- Künzel, U., Grieve, A.G., Meng, Y., Sieber, B., Cowley, S.A., Freeman, M., 2018. FRMD8 promotes inflammatory and growth factor signalling by stabilising the iRhom/ADAM17 sheddase complex. *eLife* 7. <https://doi.org/10.7554/eLife.35012>
- Kuschel, L., Hansel, A., Schönherr, R., Weissbach, H., Brot, N., Hoshi, T., Heinemann, S.H., 1999. Molecular cloning and functional expression of a human peptide methionine sulfoxide reductase (hMsra). *FEBS Lett.* 456, 17–21. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(99\)00917-5](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(99)00917-5)
- Kusminski, C.M., McEernan, P.G., Kumar, S., 2005. Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clinical Science* 109, 243–256. <https://doi.org/10.1042/CS20050078>

- Lalonde, B., Garron, C., Dove, A., Struger, J., Farmer, K., Sekela, M., Gledhill, M., Backus, S., 2019. Investigation of Spatial Distributions and Temporal Trends of Triclosan in Canadian Surface Waters. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 76, 231–245. <https://doi.org/10.1007/s00244-018-0576-0>
- Langlois, V.S., Duarte-Guterman, P., Ing, S., Pauli, B.D., Cooke, G.M., Trudeau, V.L., 2010. Fadrozole and finasteride exposures modulate sex steroid- and thyroid hormone-related gene expression in *Silurana (Xenopus) tropicalis* early larval development. *Gen. Comp. Endocrinol.* 166, 417–427. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2009.11.004>
- Lardner, B., Loman, J., 2003. Growth or reproduction? Resource allocation by female frogs *Rana temporaria*. *Oecologia* 137, 541–546. <https://doi.org/10.1007/s00442-003-1390-5>
- Latonen, L., Järvinen, P.M., Suomela, S., Moore, H.M., Saarialho-Kere, U., Laiho, M., 2010. Ultraviolet B radiation regulates cysteine-rich protein 1 in human keratinocytes. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 26, 70–77. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2010.00488.x>
- Laufer, G., Canavero, A., Núñez, D., Maneyro, R., 2008. Bullfrog (*Lithobates catesbeianus*) invasion in Uruguay. *Biol Invasions* 10, 1183–1189. <https://doi.org/10.1007/s10530-007-9178-x>
- Lavoie, L., van de Werve, G., 1991. Hormone-stimulated glucose production from glycogen in hepatocytes from streptozotocin diabetic rats. *Metabolism - Clinical and Experimental* 40, 1031–1036. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(91\)90125-G](https://doi.org/10.1016/0026-0495(91)90125-G)
- Lecat, A., Di Valentin, E., Somja, J., Jourdan, S., Fillet, M., Kufer, T., Habraken, Y., Sadzot-Delvaux, C., Louis, E., Delvenne, P., Piette, J., Legrand-Poels, S., 2012. The c-jun N-terminal Kinase (JNK)-binding Protein (JNKBP1) Acts as a Negative Regulator of NOD2 Protein Signaling by Inhibiting Its Oligomerization Process. *Journal of Biological Chemistry* 287. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.355545>
- Lee, C.-H., Olson, P., Evans, R.M., 2003a. Minireview : Lipid Metabolism, Metabolic Diseases, and Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. *Endocrinology* 144, 2201–2207. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0288>
- Lee, A.J., Conney, A.H., Zhu, B.T., 2003b. Human Cytochrome P450 3A7 Has a Distinct High Catalytic Activity for the 16 $\alpha$ -Hydroxylation of Estrone but not 17 $\beta$ -Estradiol. *Cancer Res* 63, 6532–6536
- Lee, N.P., Poon, R.T.P., Shek, F.H., Ng, I.O.L., Luk, J.M., 2010. Role of cadherin-17 in oncogenesis and potential therapeutic implications in hepatocellular carcinoma. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 1806, 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2010.05.002>
- Lee, H.D., Koo, B.-H., Kim, Y.H., Jeon, O.-H., Kim, D.-S., 2012. Exosome release of ADAM15 and the functional implications of human macrophage-derived ADAM15 exosomes. *FASEB J.* 26, 3084–3095. <https://doi.org/10.1096/fj.11-201681>
- Lee, H.-R., Hwang, K.-A., Nam, K.-H., Kim, H.-C., Choi, K.-C., 2014. Progression of breast cancer cells was enhanced by endocrine-disrupting chemicals, triclosan and octylphenol, *via* an estrogen receptor-dependent signaling pathway in cellular and mouse xenograft models. *Chem. Res. Toxicol.* 27, 834–842. <https://doi.org/10.1021/tx5000156>
- Lee, J.H., Han, Y.-S., Yoon, Y.M., Yun, C.W., Yun, S.P., Kim, S.M., Kwon, H.Y., Jeong, D., Baek, M.J., Lee, H.J., Lee, S.-J., Han, H.J., Lee, S.H., 2017. Role of HSPA1L as a cellular prion protein stabilizer in tumor progression *via* HIF-1 $\alpha$ /GP78 axis. *Oncogene* 36, 6555–6567. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.263>
- Legler, J., Fletcher, T., Govarts, E., Porta, M., Blumberg, B., Heindel, J.J., Trasande, L., 2015. Obesity, diabetes, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, 1278–1288. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4326>
- Lei, K.J., Shelly, L.L., Pan, C.J., Sidbury, J.B., Chou, J.Y., 1993. Mutations in the glucose-6-phosphatase gene that cause glycogen storage disease type 1a. *Science* 262, 580–583. <https://doi.org/10.1126/science.8211187>
- Lemckert, F.L., Shine, R., 1993. Costs of Reproduction in a Population of the Frog *Crinia signifera* (*Anura: Myobatrachidae*) from Southeastern Australia. *Journal of Herpetology* 27, 420–425. <https://doi.org/10.2307/1564830>

- LeNoir, J.S., McConnell, L.L., Fellers, G.M., Cahill, T.M., Seiber, J.N., 1999. Summertime transport of current-use pesticides from California's Central Valley to the Sierra Nevada Mountain Range, USA. *Environ. Toxicol. Chem.* 18, 2715–2722. <https://doi.org/10.1002/etc.5620181210>
- Leotoing, L., Chereau, F., Baron, S., Hube, F., Valencia, H.J., Bordereaux, D., Demmers, J.A., Strouboulis, J., Baud, V., 2011. A20-binding inhibitor of nuclear factor-kappaB (NF-kappaB)-2 (ABIN-2) is an activator of inhibitor of NF-kappaB (IkappaB) kinase alpha (IKKalpha)-mediated NF-kappaB transcriptional activity. *J. Biol. Chem.* 286, 32277–32288. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.236448>
- Leuenberger, C., Czuczwa, J., Heyerdahl, E., Giger, W., 1988. Aliphatic and polycyclic aromatic hydrocarbons in urban rain, snow and fog. *Atmospheric Environ.* 1967 22, 695–705. [https://doi.org/10.1016/0004-6981\(88\)90007-8](https://doi.org/10.1016/0004-6981(88)90007-8)
- LeVan, T.D., Bloom, J.W., Adams, D.G., Hensel, J.L., Halonen, M., 1998. Platelet-activating factor induction of activator protein-1 signaling in bronchial epithelial cells. *Mol. Pharmacol.* 53, 135–140. <https://doi.org/10.1124/mol.53.1.135>
- Ley, R.E., Turnbaugh, P.J., Klein, S., Gordon, J.I., 2006. Microbial ecology : human gut microbes associated with obesity. *Nature* 444, 1022–1023. <https://doi.org/10.1038/4441022a>
- Lewitt, M.S., Denyerf, G.S., Cooney J, G., Baxter, R.C., 1991. Insulin-like growth factor-binding protein-1 modulates blood glucose levels. *Endocrinology* 129, 2254–2256. <https://doi.org/10.1210/endo-129-4-2254>
- Li, X., Liu, C., Ip, B.C., Hu, K.-Q., Smith, D.E., Greenberg, A.S., Wang, X.-D., 2015. Tumor progression locus 2 ablation suppressed hepatocellular carcinoma development by inhibiting hepatic inflammation and steatosis in mice. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 34. <https://doi.org/10.1186/s13046-015-0254-2>
- Liang, L., Guo, W.H., Esquiliano, D.R., Asai, M., Rodriguez, S., Giraud, J., Kushner, J.A., White, M.F., Lopez, M.F., 2010. Insulin-Like Growth Factor 2 and the Insulin Receptor, But Not Insulin, Regulate Fetal Hepatic Glycogen Synthesis. *Endocrinology* 151, 741–747. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0705>
- Liang, J.Q., Teoh, N., Xu, L., Pok, S., Li, X., Chu, E.S.H., Chiu, J., Dong, L., Arfianti, E., Haigh, W.G., Yeh, M.M., Ioannou, G.N., Sung, J.J.Y., Farrell, G., Yu, J., 2018. Dietary cholesterol promotes steatohepatitis related hepatocellular carcinoma through dysregulated metabolism and calcium signaling. *Nature Communications* 9. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06931-6>
- Lienesch, L.A., Dumont, J.N., Bantle, J.A., 2000. The effect of cadmium on oogenesis in *Xenopus laevis*. *Chemosphere* 41, 1651–1658. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(00\)00046-1](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(00)00046-1)
- Lim, T.H., Fujikane, R., Sano, S., Sakagami, R., Nakatsu, Y., Tsuzuki, T., Sekiguchi, M., Hidaka, M., 2012. Activation of AMP-activated protein kinase by MAPO1 and FLCN induces apoptosis triggered by alkylated base mismatch in DNA. *DNA Repair* 11, 259–266. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2011.11.006>
- Lin, T.-C., Chang, F.-H., Hsieh, J.-H., Chao, H.-R., Chao, M.-R., 2002. Characteristics of polycyclic aromatic hydrocarbons and total suspended particulate in indoor and outdoor atmosphere of a Taiwanese temple. *J. Hazard. Mater.* 95, 1–12. [https://doi.org/10.1016/S0304-3894\(02\)00146-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3894(02)00146-2)
- Lindström, A., Buerge, I.J., Poiger, T., Bergqvist, P.-A., Müller, M.D., Buser, H.-R., 2002. Occurrence and environmental behavior of the bactericide triclosan and its methyl derivative in surface waters and in wastewater. *Environ. Sci. Technol.* 36, 2322–2329
- Lips, K.R., 2001. Reproductive trade-offs and bet-hedging in *Hyla calypsa*, a Neotropical treefrog. *Oecologia* 128, 509–518. <https://doi.org/10.1007/s004420100687>
- Liu, W., Lee, H.W., Liu, Y., Wang, R., Rodgers, G.P., 2010. Olfactomedin 4 is a novel target gene of retinoic acids and 5-aza-2'-deoxycytidine involved in human myeloid leukemia cell growth, differentiation, and apoptosis. *Blood* 116, 4938–4947. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-10-246439>
- Liu, H.M., Tey, S.K., Yam, J.W.P., 2016. Rab20 and Rab30 regulate hepatocellular carcinoma (HCC) for tumor suppression. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(16\)61116-4](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(16)61116-4)
- Liu, R., Wang, H., Liu, J., Wang, J., Zheng, M., Tan, X., Xing, S., Cui, H., Li, Q., Zhao, G., Wen, J., 2017a. Uncovering the embryonic development-related proteome and metabolome signatures in breast muscle and intramuscular fat of fast-and slow-growing chickens. *BMC Genomics* 18. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4150-3>

- Liu, C., Wu, H., Li, Y., Shen, L., Yu, R., Yin, H., Sun, T., Sun, C., Zhou, Y., Du, Z., 2017b. SALL4 suppresses PTEN expression to promote glioma cell proliferation via PI3K/AKT signaling pathway. *J. Neurooncol.* 135, 263–272. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2589-3>
- Lombó, M., Fernández-Díez, C., González-Rojo, S., Navarro, C., Robles, V., Herráez, M.P., 2015. Transgenerational inheritance of heart disorders caused by paternal bisphenol A exposure. *Environ. Pollut.* 206, 667–678. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2015.08.016>
- Loos, R., Wollgast, J., Huber, T., Hanke, G., 2007. Polar herbicides, pharmaceutical products, perfluorooctanesulfonate (PFOS), perfluorooctanoate (PFOA), and nonylphenol and its carboxylates and ethoxylates in surface and tap waters around Lake Maggiore in Northern Italy. *Anal. Bioanal. Chem.* 387, 1469–1478. <https://doi.org/10.1007/s00216-006-1036-7>
- Lopez de Alda, M., Barceló, D., 2001. Review of analytical methods for the determination of estrogens and progestogens in waste waters. *Fresenius J. Anal. Chem.* 371, 437–47. <https://doi.org/10.1007/s002160101027>
- Loraine, G.A., Pettigrove, M.E., 2006. Seasonal Variations in Concentrations of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Drinking Water and Reclaimed Wastewater in Southern California. *Environ. Sci. Technol.* 40, 687–695. <https://doi.org/10.1021/es051380x>
- Lorenz, C., Contardo-Jara, V., Pflugmacher, S., Wiegand, C., Nützmann, G., Lutz, I., Kloas, W., 2011. The Synthetic Gestagen Levonorgestrel Impairs Metamorphosis in *Xenopus laevis* by Disruption of the Thyroid System. *Toxicol. Sci.* 123, 94–102. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr159>
- Lorenz, C., Opitz, R., Trubiroha, A., Lutz, I., Zikova, A., Kloas, W., 2016. The synthetic gestagen levonorgestrel directly affects gene expression in thyroid and pituitary glands of *Xenopus laevis* tadpoles. *Aquat. Toxicol. Amst. Neth.* 177, 63–73. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2016.05.011>
- Lourbakos, A., Potempa, J., Travis, J., D'Andrea, M.R., Andrade-Gordon, P., Santulli, R., Mackie, E.J., Pike, R.N., 2001. Arginine-specific protease from *Porphyromonas gingivalis* activates protease-activated receptors on human oral epithelial cells and induces interleukin-6 secretion. *Infect. Immun.* 69, 5121–5130. <https://doi.org/10.1128/IAI.69.8.5121-5130.2001>
- Lu, Y., Dollé, M.E.T., Imholz, S., Slot, R. van 't, Verschuren, W.M.M., Wijmenga, C., Feskens, E.J.M., Boer, J.M.A., 2008. Multiple genetic variants along candidate pathways influence plasma high-density lipoprotein cholesterol concentrations. *J. Lipid Res.* 49, 2582–2589. <https://doi.org/10.1194/jlr.M800232-JLR200>
- Lu, X., Li, Y., Wang, W., Chen, S., Liu, T., Jia, D., Quan, X., Sun, D., Chang, A.K., Gao, B., 2014. 3  $\beta$ -Hydroxysteroid- $\Delta$  24 Reductase (DHCR24) Protects Neuronal Cells from Apoptotic Cell Death Induced by Endoplasmic Reticulum (ER) Stress. *PLOS ONE* 9, e86753. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086753>
- Lüddecke, H., 2002. Variation and trade-off in reproductive output of the Andean frog *Hyla labialis*. *Oecologia* 130, 403–410. <https://doi.org/10.1007/s00442-001-0820-5>
- Luo, X., Mai, B., Yang, Q., Fu, J., Sheng, G., Wang, Z., 2004. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and organochlorine pesticides in water columns from the Pearl River and the Macao harbor in the Pearl River Delta in South China. *Mar. Pollut. Bull.* 48, 1102–1115. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2003.12.018>
- Luo, K., Li, J., Zhao, X., Wang, D., He, W., Zhang, S., Cao, W., Huang, Y., Wang, L., Zhou, S., 2016. Up-regulated expression of phospholipase C,  $\beta$ 1 is associated with tumor cell proliferation and poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *OncoTargets and Therapy* 1697. <https://doi.org/10.2147/OTT.S97189>
- Lv, H., Pan, G., Zheng, G., Wu, X., Ren, H., Liu, Y., Wen, J., 2010. Expression and functions of the repressor element 1 (RE-1)-silencing transcription factor (REST) in breast cancer. *J. Cell. Biochem.* 110, 968–974. <https://doi.org/10.1002/jcb.22610>
- Lyndall, J., Barber, T., Mahaney, W., Bock, M., Capdevielle, M., 2017. Evaluation of triclosan in Minnesota lakes and rivers: Part I – ecological risk assessment. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 142, 578–587. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2017.04.049>

- Ma, W., Zhang, X., Li, M., Ma, X., Huang, B., Chen, H., Chen, D., 2016. Proapoptotic RYBP interacts with FANK1 and induces tumor cell apoptosis through the AP-1 signaling pathway. *Cellular Signalling* 28, 779–787. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2016.03.012>
- Ma, Y.-S., Wu, T.-M., Lv, Z.-W., Lu, G.-X., Cong, X.-L., Xie, R.-T., Yang, H.-Q., Chang, Z.-Y., Sun, R., Chai, L., Cai, M.-X., Zhong, X.-J., Zhu, J., Fu, D., 2017. High expression of miR-105-1 positively correlates with clinical prognosis of hepatocellular carcinoma by targeting oncogene NCOA1. *Oncotarget* 8. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14435>
- Ma, T., Huang, C., Ni, Y., Yang, Y., Li, J., 2018. ATP Citrate Lyase and LncRNA NONMMUT010685 Play Crucial Role in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Based on Analysis of Microarray Data. *Cellular Physiology and Biochemistry* 51, 871–885. <https://doi.org/10.1159/000495384>
- Machado, C.S., Amorim, J.P.D.A., Welter, R.W., Machado, M.A., Amorim, E.M.P., 2019. Maternal exposure of triclosan cause intrauterine development restriction, delay in puberty installation and deregulation of testicular function in rat offspring. *Acta Sci. Health Sci.* 41, 37929. <https://doi.org/10.4025/actascihealthsci.v41i1.37929>
- Mackenzie, C.A., Berrill, M., Metcalfe, C., Pauli, B.D., 2003. Gonadal differentiation in frogs exposed to estrogenic and antiestrogenic compounds. *Environ. Toxicol. Chem.* 22, 2466–2475
- Magnani, M., Bianchi, M., Casabianca, A., Stocchi, V., Daniele, A., Altruda, F., Ferrone, M., Silengo, L., 1992. A recombinant human ‘mini’-hexokinase is catalytically active and regulated by hexose 6-phosphates. *Biochem. J.* 285, 193–199. <https://doi.org/10.1042/bj2850193>
- Maiorana, V. C., 1975. Studies in the behavioral ecology of the plethodontid salamander *Batrachoseps attenuatus*. Ph.D. Diss., University of California, Berkeley, California
- Major, J.M., Laughlin, G.A., Kritz-Silverstein, D., Wingard, D.L., Barrett-Connor, E., 2010. Insulin-Like Growth Factor-I and Cancer Mortality in Older Men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95, 1054–1059. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1378>
- Manikkam, M., Tracey, R., Guerrero-Bosagna, C., Skinner, M.K., 2013. Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PLoS ONE* 8, e55387. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055387>
- Manoli, E., Samara, C., Konstantinou, I., Albanis, T., 2000. Polycyclic aromatic hydrocarbons in the bulk precipitation and surface waters of Northern Greece. *Chemosphere* 41, 1845–1855. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(00\)00134-X](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(00)00134-X)
- Maran, R.R.M., 2003. Thyroid hormones: their role in testicular steroidogenesis. *Arch. Androl.* 49, 375–388. <https://doi.org/10.1080/01485010390204968>
- Marjanović, D., Laurin, M., 2007. Fossils, molecules, divergence times, and the origin of lissamphibians. *Syst. Biol.* 56, 369–388. <https://doi.org/10.1080/10635150701397635>
- Marlatt, V.L., Veldhoen, N., Lo, B.P., Bakker, D., Rehaume, V., Vallée, K., Haberl, M., Shang, D., van Aggelen, G.C., Skirrow, R.C., Elphick, J.R., Helbing, C.C., 2013. Triclosan exposure alters postembryonic development in a Pacific tree frog (*Pseudacris regilla*) Amphibian Metamorphosis Assay (TREEMA). *Aquat. Toxicol.* 126, 85–94. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2012.10.010>
- Marquis, O., Miaud, C., Ficetola, G.F., Bocher, A., Mouchet, F., Guittonneau, S., Devaux, A., 2009. Variation in genotoxic stress tolerance among frog populations exposed to UV and pollutant gradients. *Aquat. Toxicol.* 95, 152–161. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2009.09.001>
- Martini, F., Fernández, C., Tarazona, J.V., Pablos, M.V., 2012. Gene expression of heat shock protein 70, interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor  $\alpha$  as tools to identify immunotoxic effects on *Xenopus laevis*: A dose-response study with benzo[a]pyrene and its degradation products. *Environ. Pollut.* 160, 28–33. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2011.09.016>
- Martins, D., Monteiro, M., Soares, A., Quintaneiro, C., 2017. Effects of 4-MBC and triclosan in embryos of the frog *Pelophylax perezi*. *Chemosphere* 178. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.03.038>



- Marty, J., Djomo, J.E., Bekaert, C., Pfohl-Leszkowicz, A., 1998. Relationships between formation of micronuclei and DNA adducts and EROD activity in newts following exposure to benzo(a)pyrene. *Environ. Mol. Mutagen.* 32, 397–405
- Marusawa, H., Matsuzawa, S.-I., Welsh, K., Zou, H., Armstrong, R., Tamm, I., Reed, J.C., 2003. HBXIP functions as a cofactor of survivin in apoptosis suppression. *EMBO J.* 22, 2729–2740. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg263>
- Matos, C., Sillero, N., Argaña Pérez, E., 2012. Spatial analysis of Amphibian road mortality levels in northern Portugal country roads. *Amphib.-Reptil.* 33, 469–483. <https://doi.org/10.1163/15685381-00002850>
- Matozzo, V., Gagné, F., Marin, M.G., Ricciardi, F., Blaise, C., 2008. Vitellogenin as a biomarker of exposure to estrogenic compounds in aquatic invertebrates: a review. *Environ Int* 34, 531–545. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2007.09.008>
- Matsumura, N., Ishibashi, H., Hirano, M., Nagao, Y., Watanabe, N., Shiratsuchi, H., Kai, T., Nishimura, T., Kashiwagi, A., Arizono, K., 2005. Effects of nonylphenol and triclosan on production of plasma vitellogenin and testosterone in male South African clawed frogs (*Xenopus laevis*). *Biol. Pharm. Bull.* 28, 1748–1751
- Matsunawa, M., Amano, Y., Endo, K., Uno, S., Sakaki, T., Yamada, S., Makishima, M., 2009. The aryl hydrocarbon receptor activator benzo[a]pyrene enhances vitamin D3 catabolism in macrophages. *Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol.* 109, 50–58. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp044>
- Matta, M.B., Linse, J., Cairncross, C., Francendese, L., Kocan, R.M., 2001. Reproductive and transgenerational effects of methylmercury or Aroclor 1268 on *Fundulus heteroclitus*. *Environ. Toxicol. Chem.* 20, 327–335
- Matthews, J., Gustafsson, J.-Å., 2006. Estrogen receptor and aryl hydrocarbon receptor signaling pathways. *Nuclear Receptor Signaling* 4, nrs.04016. <https://doi.org/10.1621/nrs.04016>
- Mays, H.L., Doucet, S.M., Yao, C.-T., Yuan, H.-W., 2006. Sexual Dimorphism and Dichromatism in Steere's Liocichla (*Liocichla steerii*). *Journal of Field Ornithology* 77, 437–443
- McAvoy, D.C., Schatowitz, B., Jacob, M., Hauk, A., Eckhoff, W.S., 2002. Measurement of triclosan in wastewater treatment systems. *Environ. Toxicol. Chem.* 21, 1323–1329. <https://doi.org/10.1002/etc.5620210701>
- McDaniel, T.V., Martin, P.A., Struger, J., Sherry, J., Marvin, C.H., McMaster, M.E., Clarence, S., Tetreault, G., 2008. Potential endocrine disruption of sexual development in free ranging male northern leopard frogs (*Rana pipiens*) and green frogs (*Rana clamitans*) from areas of intensive row crop agriculture. *Aquat. Toxicol.* 88, 230–242. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2008.05.002>
- McGhee, G.R., 1996. *The Late Devonian Mass Extinction: The Frasnian/Famennian Crisis*. Columbia University Press
- McKenney, C.L., 2005. The influence of insect juvenile hormone agonists on metamorphosis and reproduction in estuarine crustaceans. *Integr. Comp. Biol.* 45, 97–105. <https://doi.org/10.1093/icb/45.1.97>
- McMurry, L.M., Oethinger, M., Levy, S.B., 1998. Triclosan targets lipid synthesis. *Nature* 394, 531–532. <https://doi.org/10.1038/28970>
- Medina, M.F., Cosci, A., Cisint, S., Crespo, C.A., Ramos, I., Iruzubieta Villagra, A.L., Fernández, S.N., 2012. Histopathological and biological studies of the effect of cadmium on *Rhinella arenarum* gonads. *Tissue Cell* 44, 418–426. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2012.08.005>
- Mehlem, A., Hagberg, C.E., Muhl, L., Eriksson, U., Falkevall, A., 2013. Imaging of neutral lipids by oil red O for analyzing the metabolic status in health and disease. *Nat Protoc* 8, 1149–1154. <https://doi.org/10.1038/nprot.2013.055>
- Meng, L., Xu, Y., Xu, C., Zhang, W., 2016. Biomarker discovery to improve prediction of breast cancer survival: using gene expression profiling, meta-analysis, and tissue validation. *OncoTargets Ther.* Volume 9, 6177–6185. <https://doi.org/10.2147/OTT.S113855>
- Menker, K., Weng, J., Duh, Q., Clark, O., Kebebew, E., 2009. QS135. IL13RA2 is Overexpressed in Adrenocortical Carcinoma and Regulates Cell Growth. *J. Surg. Res.* 151, 288. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2008.11.432>
- Menzie, C.A., Potocki, B.B., Santodonato, J., 1992. Exposure to carcinogenic PAHs in the environment. *Environ. Sci. Technol.* 26, 1278–1284. <https://doi.org/10.1021/es00031a002>
- Mercier C., Boyer F., Kopylova E., Taberlet P., Bonin A., Coissac E., 2013. SUMATRA and SUMACLUST: Fast and exact comparison and clustering of sequences. *Programs and Abstracts of the SeqBio 2013 Workshop*, 27-29

- Meshram, S.N., Paul, D., Manne, R., Choppara, S., Sankaran, G., Agrawal, Y., Santra, M.K., 2017. FBXO32 activates NF- $\kappa$ B through I $\kappa$ B $\alpha$  degradation in inflammatory and genotoxic stress. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 92, 134–140. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2017.09.021>
- Michael, L.F., Wu, Z., Cheatham, R.B., Puigserver, P., Adelmant, G., Lehman, J.J., Kelly, D.P., Spiegelman, B.M., 2001. Restoration of insulin-sensitive glucose transporter (GLUT4) gene expression in muscle cells by the transcriptional coactivator PGC-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 3820–3825. <https://doi.org/10.1073/pnas.061035098>
- Milano, E.G., Accordi, F., 1983. Comparative morphology of the adrenal gland of anuran Amphibia. *J Anat* 1983 136 1 Pp 165-174 10
- Millar, J.S., Stone, S.J., Tietge, U.J.F., Tow, B., Billheimer, J.T., Wong, J.S., Hamilton, R.L., Farese, R.V., Rader, D.J., 2006. Short-term overexpression of DGAT1 or DGAT2 increases hepatic triglyceride but not VLDL triglyceride or apoB production. *J. Lipid Res.* 47, 2297–2305. <https://doi.org/10.1194/jlr.M600213-JLR200>
- Miller, D.L., Rajeev, S., Gray, M.J., Baldwin, C.A., 2007. Frog Virus 3 Infection, Cultured American Bullfrogs. *Emerg. Infect. Dis.* 13, 342–343. <https://doi.org/10.3201/eid1302.061073>
- Minner, S., Lutz, J., Hube-Magg, C., Kluth, M., Simon, R., Höflmayer, D., Burandt, E., Tsourlakis, M.C., Sauter, G., Büscheck, F., Wilczak, W., Steurer, S., Schlomm, T., Huland, H., Graefen, M., Haese, A., Heinzer, H., Jacobsen, F., Hinsch, A., Poos, A., Oswald, M., Rippe, K., König, R., Schroeder, C., 2019. Loss of CCAAT-enhancer-binding protein alpha (CEBPA) is linked to poor prognosis in PTEN deleted and TMPRSS2:ERG fusion type prostate cancers. *Prostate* 79, 302–311. <https://doi.org/10.1002/pros.23736>
- Modi, N., Murgasova, D., Ruager-Martin, R., Thomas, E.L., Hyde, M.J., Gale, C., Santhakumaran, S., Doré, C.J., Alavi, A., Bell, J.D., 2011. The influence of maternal body mass index on infant adiposity and hepatic lipid content. *Pediatr. Res.* 70, 287–291. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318225f9b1>
- Moebius, F.F., Fitzky, B.U., Lee, J.N., Paik, Y.K., Glossmann, H., 1998. Molecular cloning and expression of the human delta7-sterol reductase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95, 1899–1902. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.4.1899>
- Mohamed, E.-S.A., Song, W.-H., Oh, S.-A., Park, Y.-J., You, Y.-A., Lee, S., Choi, J.-Y., Kim, Y.-J., Jo, I., Pang, M.-G., 2010. The transgenerational impact of benzo(a)pyrene on murine male fertility. *Hum Reprod* 25, 2427–2433. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq205>
- Mohneke M., Rödel M.-O., 2009. Declining amphibian populations and possible ecological consequences – a review. *Salamandra*; 45: 203–210
- Molee, P., Adisakwattana, P., Reamtong, O., Petmitr, S., Sricharunrat, T., Suwandittakul, N., Chaisri, U., 2015. Up-regulation of AKAP13 and MAGT1 on cytoplasmic membrane in progressive hepatocellular carcinoma: a novel target for prognosis. *Int J Clin Exp Pathol* 8, 9796–9811.
- Mootha, V.K., Lindgren, C.M., Eriksson, K.-F., Subramanian, A., Sihag, S., Lehar, J., Puigserver, P., Carlsson, E., Ridderstråle, M., Laurila, E., Houstis, N., Daly, M.J., Patterson, N., Mesirov, J.P., Golub, T.R., Tamayo, P., Spiegelman, B., Lander, E.S., Hirschhorn, J.N., Altshuler, D., Groop, L.C., 2003. PGC-1 $\alpha$ -responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nat. Genet.* 34, 267–273. <https://doi.org/10.1038/ng1180>
- Mora, S., Monden, I., Zorzano, A., Keller, K., 1997. Heterologous expression of rab4 reduces glucose transport and GLUT4 abundance at the cell surface in oocytes. *Biochem. J.* 324, 455–459
- Morales, S.A., Mareninov, S., Coulam, P., Wadehra, M., Goodglick, L., Braun, J., Gordon, L.K., 2009. Functional consequences of interactions between FAK and epithelial membrane protein 2 (EMP2). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 50, 4949–4956. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-3315>
- Mori, K., Giovannone, B., Smith, R.J., 2005. Distinct Grb10 domain requirements for effects on glucose uptake and insulin signaling. *Molecular and Cellular Endocrinology* 230, 39–50. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2004.11.004>
- Morita, M., Shinbo, S., Asahi, A., Imanaka, T., 2012. Very Long Chain Fatty Acid  $\beta$ -Oxidation in Astrocytes: Contribution of the ABCD1-Dependent and -Independent Pathways 35, 8
- Morse, H.R., Jones, N.J., Peltonen, K., Harvey, R.G., Waters, R., 1996. The identification and repair of DNA adducts induced by waterborne benzo[a]pyrene in developing *Xenopus laevis* larvae. *Mutagenesis* 11, 101–109. <https://doi.org/10.1093/mutage/11.1.101>

Mosconi, G., Carnevali, O., Franzoni, M.F., Cottone, E., Lutz, I., Kloas, W., Yamamoto, K., Kikuyama, S., Polzonetti-Magni, A.M., 2002. Environmental Estrogens and Reproductive Biology in Amphibians. *Gen. Comp. Endocrinol.* 126, 125–129. <https://doi.org/10.1006/gcen.2002.7781>

Moskovitz, J., Bar-Noy, S., Williams, W.M., Requena, J., Berlett, B.S., Stadtman, E.R., 2001. Methionine sulfoxide reductase (MsrA) is a regulator of antioxidant defense and lifespan in mammals. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98, 12920–12925. <https://doi.org/10.1073/pnas.231472998>

Mouchet, F., Gauthier, L., Mailhes, C., Ferrier, V., Devaux, A., 2005. Comparative study of the comet assay and the micronucleus test in amphibian larvae (*Xenopus laevis*) using benzo(a)pyrene, ethyl methanesulfonate, and methyl methanesulfonate: Establishment of a positive control in the amphibian comet assay. *Environ. Toxicol.* 20, 74–84. <https://doi.org/10.1002/tox.20080>

Mungrue, I.N., Pagnon, J., Kohanim, O., Gargalovic, P.S., Lusic, A.J., 2009. CHAC1/MGC4504 Is a Novel Proapoptotic Component of the Unfolded Protein Response, Downstream of the ATF4-ATF3-CHOP Cascade. *J. Immunol.* 182, 466–476. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.182.1.466>

Muñoz-Garach, A., Diaz-Perdigones, C., Tinahones, F.J., 2016. Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinología y Nutrición* 63, 560–568. <https://doi.org/10.1016/j.endoen.2016.07.004>

Murphy, A.E., Sageman, B.B., Hollander, D.J., 2000. Eutrophication by decoupling of the marine biogeochemical cycles of C, N, and P: A mechanism for the Late Devonian mass extinction. *Geology* 28, 427–430. [https://doi.org/10.1130/0091-7613\(2000\)28<427:EBDOTM>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1130/0091-7613(2000)28<427:EBDOTM>2.0.CO;2)

-N-

Nagaoka, H., Yu, W., Nussenzweig, M.C., 2000. Regulation of RAG expression in developing lymphocytes. *Current Opinion in Immunology* 12, 187–190. [https://doi.org/10.1016/S0952-7915\(99\)00070-9](https://doi.org/10.1016/S0952-7915(99)00070-9)

Nagaya, T., Tanaka, N., Komatsu, M., Ichijo, T., Sano, K., Horiuchi, A., Joshita, S., Umemura, T., Matsumoto, A., Yoshizawa, K., Aoyama, T., Kiyosawa, K., Tanaka, E., 2008. Development from simple steatosis to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a 27-year follow-up case. *Clin. J. Gastroenterol.* 1, 116–121. <https://doi.org/10.1007/s12328-008-0017-0>

Naik, A., Košir, R., Rozman, D., 2013. Genomic aspects of NAFLD pathogenesis. *Genomics, SI: Clinical and Translational Genomics* 102, 84–95. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2013.03.007>

Nakaya, T., Kuwahara, K., Ohta, K., Kitabatake, M., Toda, T., Takeda, N., Tani, T., Kondo, E., Sakaguchi, N., 2010. Critical role of Pcid2 in B cell survival through the regulation of MAD2 expression. *J. Immunol.* 185, 5180–5187. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002026>

National Academy of Science Reports, 1972. Particulate polycyclic organic matter. Washington, DC: Committee on Biologic Effects of Atmospheric Pollutants, Div. Med. Sci., Natl. Res. Council

Navarro, C.D.C., Figueira, T.R., Francisco, A., Dal'Bó, G.A., Ronchi, J.A., Rovani, J.C., Escanhoela, C.A.F., Oliveira, H.C.F., Castilho, R.F., Vercesi, A.E., 2017. Redox imbalance due to the loss of mitochondrial NAD(P)-transhydrogenase markedly aggravates high fat diet-induced fatty liver disease in mice. *Free Radical Biology and Medicine* 113, 190–202. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.09.026>

Neuschäfer-Rube, F., Schraplau, A., Schewe, B., Lieske, S., Krützfeldt, J.-M., Ringel, S., Henkel, J., Birkenfeld, A.L., Püschel, G.P., 2015. Arylhydrocarbon receptor-dependent mIndy (Slc13a5) induction as possible contributor to benzo[a]pyrene-induced lipid accumulation in hepatocytes. *Toxicology* 337, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2015.08.007>

Ng, S.-F., Lin, R.C.Y., Laybutt, D.R., Barres, R., Owens, J.A., Morris, M.J., 2010. Chronic high-fat diet in fathers programs  $\beta$ -cell dysfunction in female rat offspring. *Nature* 467, 963–966. <https://doi.org/10.1038/nature09491>

Nice, H.E., Morritt, D., Crane, M., Thorndyke, M., 2003. Long-term and transgenerational effects of nonylphenol exposure at a key stage in the development of *Crassostrea gigas*. Possible endocrine disruption? *Marine Ecology Progress Series* 256, 293–300. <https://doi.org/10.3354/meps256293>

Nieuwkoop, P.D., Faber, J., 1956. Normal Table of *Xenopus laevis* (Daudin): A Systematical and Chronological Survey of the Development From the Fertilized Egg Till the End of Metamorphosis. North-Holland Pub. Co. Amsterdam: 1956

Nilsson, J.-Å., Svensson, E., 1996. The cost of reproduction: a new link between current reproductive effort and future reproductive success. Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences 263, 711–714. <https://doi.org/10.1098/rspb.1996.0106>

Ning, G., Huang, Y.-L., Zhen, L.-M., Xu, W.-X., Jiao, Q., Yang, F.-J., Wu, L.-N., Zheng, Y.-Y., Song, J., Wang, Y.-S., Xie, C., Peng, L., 2018. Transcriptional expressions of Chromobox 1/2/3/6/8 as independent indicators for survivals in hepatocellular carcinoma patients. Aging 10, 3450–3473. <https://doi.org/10.18632/aging.101658>

Noble, G.K., 1931. The biology of the Amphibia. McGraw-Hill, New York

Novak, A., Hsu, S.-C., Leung-Hagesteijn, C., Radeva, G., Papkoff, J., Montesano, R., Roskelley, C., Grosschedl, R., Dedhar, S., 1998. Cell adhesion and the integrin-linked kinase regulate the LEF-1 and  $\beta$ -catenin signaling pathways. PNAS 95, 4374–4379. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.8.4374>

Nunes, A.L., Orizaola, G., Laurila, A., Rebelo, R., 2014. Morphological and life-history responses of anurans to predation by an invasive crayfish: an integrative approach. Ecol. Evol. 4, 1491–1503. <https://doi.org/10.1002/ece3.979>



OCDE, 2015. Essai n° 240 : Étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération chez le poisson medaka (MEOGRT), Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 2, Ed. OCDE, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264242319-fr>

O'Connor, C.M., Norris, D.R., Crossin, G.T., Cooke, S.J., 2014. Biological carryover effects: linking common concepts and mechanisms in ecology and evolution. Ecosphere 5, art28. <https://doi.org/10.1890/ES13-00388.1>

Ofman, R., Dijkstra, I.M.E., van Roermund, C.W.T., Burger, N., Turkenburg, M., van Cruchten, A., van Engen, C.E., Wanders, R.J.A., Kemp, S., 2010. The role of ELOVL1 in very long-chain fatty acid homeostasis and X-linked adrenoleukodystrophy. EMBO Molecular Medicine 2, 90–97. <https://doi.org/10.1002/emmm.201000061>

Oikonomidi, I., Burbridge, E., Cavadas, M., Sullivan, G., Collis, B., Naegele, H., Clancy, D., Brezinova, J., Hu, T., Bileck, A., Gerner, C., Bolado, A., Martin, S.J., Steinberg, F., Strisovsky, K., Adrain, C., 2018. iTAP, a novel iRhom interactor, controls TNF secretion by policing the stability of iRhom/TACE 35

Okamoto, M.M., Anhô, G.F., Sabino-Silva, R., Marques, M.F. dos S.F., Freitas, H.S., Mori, R.C.T., Melo, K.F.S., Machado, U.F., 2011. Intensive insulin treatment induces insulin resistance in diabetic rats by impairing glucose metabolism-related mechanisms in muscle and liver. J. Endocrinol. 211, 55–64. <https://doi.org/10.1530/JOE-11-0105>

Olzmann, J.A., Richter, C.M., Kopito, R.R., 2013. Spatial regulation of UBXD8 and p97/VCP controls ATGL-mediated lipid droplet turnover. Proceedings of the National Academy of Sciences 110, 1345–1350. <https://doi.org/10.1073/pnas.1213738110>

Omar, N.Y.M.J., Abas, M.R.B., Ketuly, K.A., Tahir, N.M., 2002. Concentrations of PAHs in atmospheric particles (PM-10) and roadside soil particles collected in Kuala Lumpur, Malaysia. Atmos. Environ. 36, 247–254. [https://doi.org/10.1016/S1352-2310\(01\)00425-3](https://doi.org/10.1016/S1352-2310(01)00425-3)

Opitz, R., Braunbeck, T., Bögi, C., Pickford, D.B., Nentwig, G., Oehlmann, J., Tooi, O., Lutz, I., Kloas, W., 2005. Description and initial evaluation of a *Xenopus* metamorphosis assay for detection of thyroid system-disrupting activities of environmental compounds. Environ. Toxicol. Chem. 24, 653–664. <https://doi.org/10.1897/04-214r.1>

Oram, J.F., Lawn, R.M., 2001. ABCA1: the gatekeeper for eliminating excess tissue cholesterol. J. Lipid Res. 42, 1173–1179

Orlowski, C.C., Ooi, G.T., Brown, D.R., Yang, Y.W.-H., Tseng, L.Y.-H., Rechler, M.M., 1991. Insulin Rapidly Inhibits Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-1 Gene Expression in H4-II-E Rat Hepatoma Cells. Mol Endocrinol 5, 1180–1187. <https://doi.org/10.1210/mend-5-8-1180>

- Orton, F., Lutz, I., Kloas, W., Routledge, E.J., 2009. Endocrine disrupting effects of herbicides and pentachlorophenol: *in vitro* and *in vivo* evidence. *Environ. Sci. Technol.* 43, 2144–2150. <https://doi.org/10.1021/es8028928>
- Orvos, D.R., Versteeg, D.J., Inauen, J., Capdevielle, M., Rothenstein, A., Cunningham, V., 2002. Aquatic toxicity of triclosan. *Environ. Toxicol. Chem.* 21, 1338–1349. <https://doi.org/10.1002/etc.5620210703>
- Ouellet, M., Mikaelian, I., Pauli, B.D., Rodrigue, J., Green, D.M., 2005. Historical Evidence of Widespread Chytrid Infection in North American Amphibian Populations. *Conserv. Biol.* 19, 1431–1440
- Ouyang, P., 1996. Characterization of pinin, a novel protein associated with the desmosome-intermediate filament complex. *The Journal of Cell Biology* 135, 1027–1042. <https://doi.org/10.1083/jcb.135.4.1027>
- Oza, G.M., 1990. Ecological effects of the frog's legs trade. *Environmentalist* 10, 39–42. <https://doi.org/10.1007/BF02239556>
- Ozaki, N., Bester, K., Moldrup, P., Henriksen, K., Komatsu, T., 2011. Photodegradation of the synthetic fragrance OTNE and the bactericide triclosan adsorbed on dried loamy sand--results from models and experiments. *Chemosphere* 83, 1475–1479. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.03.006>

-P-

- Pagliassotti, M.J., Kim, P.Y., Estrada, A.L., Stewart, C.M., Gentile, C.L., 2016. Endoplasmic reticulum stress in obesity and obesity-related disorders: An expanded view. *Metabolism* 65, 1238–1246. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.05.002>
- Palen, W. J., 2006. Freshwater vertebrates: American bullfrog (*Rana catesbeiana*). Pp. 146-147. in: P. D. Boersma, S. H. Reichard, and A. N. Van Buren (Eds.), *Invasive Species in the Pacific Northwest*. Univ. of Washington Press, Seattle, WA
- Palenske, N.M., Nallani, G.C., Dzialowski, E.M., 2010. Physiological effects and bioconcentration of triclosan on amphibian larvae. *Comp. Biochem. Physiol. Part C Toxicol. Pharmacol.* 152, 232–240. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2010.04.009>
- Pandak, W.M., Hylemon, P.B., Ren, S., Marques, D., Gil, G., Redford, K., Mallonee, D., Vlahcevic, Z.R., 2002. Regulation of oxysterol 7 $\alpha$ -hydroxylase (CYP7B1) in primary cultures of rat hepatocytes. *Hepatology* 35, 1400–1408. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.33200>
- Parisis, N., 2012. *Xenopus laevis* as a Model System. *Mater. Methods* 2. <https://doi.org/10.13070/mm.en.2.151>
- Park, B.-C., Kido, Y., Accili, D., 1999. Differential Signaling of Insulin and IGF-1 Receptors to Glycogen Synthesis in Murine Hepatocytes. *Biochemistry* 38, 7517–7523. <https://doi.org/10.1021/bi9830718>
- Park, C.-J., Kang, H.S., Gye, M.C., 2010. Effects of nonylphenol on early embryonic development, pigmentation and 3,5,3'-triiodothyronine-induced metamorphosis in *Bombina orientalis* (*Amphibia: Anura*). *Chemosphere* 81, 1292–1300. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.08.039>
- Patel, S., Lawlor, D.A., Callaway, M., Macdonald-Wallis, C., Sattar, N., Fraser, A., 2016. Association of maternal diabetes/glycosuria and pre-pregnancy body mass index with offspring indicators of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Pediatr* 16. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0585-y>
- Patrolecco, L., Ademollo, N., Capri, S., Pagnotta, R., Polesello, S., 2010. Occurrence of priority hazardous PAHs in water, suspended particulate matter, sediment and common eels (*Anguilla anguilla*) in the urban stretch of the River Tiber (Italy). *Chemosphere* 81, 1386–1392. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.09.027>
- Patti, M.E., Butte, A.J., Crunkhorn, S., Cusi, K., Berria, R., Kashyap, S., Miyazaki, Y., Kohane, I., Costello, M., Saccone, R., Landaker, E.J., Goldfine, A.B., Mun, E., DeFronzo, R., Finlayson, J., Kahn, C.R., Mandarino, L.J., 2003. Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: Potential role of PGC1 and NRF1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100, 8466–8471. <https://doi.org/10.1073/pnas.1032913100>
- Patwari, P., Chutkow, W.A., Cummings, K., Verstraeten, V.L.R.M., Lammerding, J., Schreiter, E.R., Lee, R.T., 2009. Thioredoxin-independent regulation of metabolism by the alpha-arrestin proteins. *J. Biol. Chem.* 284, 24996–25003. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.018093>

- Payne, J.L., Turchyn, A.V., Paytan, A., DePaolo, D.J., Lehrmann, D.J., Yu, M., Wei, J., 2010. Calcium isotope constraints on the end-Permian mass extinction. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107, 8543–8548. <https://doi.org/10.1073/pnas.0914065107>
- Pearen, M.A., Muscat, G.E.O., 2010. Minireview: Nuclear Hormone Receptor 4A Signaling: Implications for Metabolic Disease. *Mol. Endocrinol.* 24, 1891–1903. <https://doi.org/10.1210/me.2010-0015>
- Pearl, C.A., Adams, M.J., Bury, R.B., McCreary, B., 2004. Asymmetrical Effects of Introduced Bullfrogs (*Rana catesbeiana*) on Native Ranid Frogs in Oregon. *COPE* 2004, 11–20. <https://doi.org/10.1643/CE-03-010R2>
- Pechenik, J.A., 2006. Larval experience and latent effects--metamorphosis is not a new beginning. *Integr. Comp. Biol.* 46, 323–333. <https://doi.org/10.1093/icb/icj028>
- Pechmann, J.H.K., Wilbur, H.M., 1994. Putting Declining Amphibian Populations in Perspective: Natural Fluctuations and Human Impacts. *Herpetologica* 50, 65–84
- Pei, L., Waki, H., Vaitheesvaran, B., Wilpitz, D.C., Kurland, I.J., Tontonoz, P., 2006. NR4A orphan nuclear receptors are transcriptional regulators of hepatic glucose metabolism. *Nat. Med.* 12, 1048–1055. <https://doi.org/10.1038/nm1471>
- Pellegrino, R., Calvisi, D.F., Ladu, S., Ehemann, V., Staniscia, T., Evert, M., Dombrowski, F., Schirmacher, P., Longerich, T., 2010. Oncogenic and tumor suppressive roles of polo-like kinases in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 51, 857–868. <https://doi.org/10.1002/hep.23467>
- Penhos, J.C., Ramey, E., 1973. Studies on the Endocrine Pancreas of Amphibians and Reptiles. *Am. Zool.* 13, 667–698. <https://doi.org/10.1093/icb/13.3.667>
- Perfield, J.W., Lee, Y., Shulman, G.I., Samuel, V.T., Jurczak, M.J., Chang, E., Xie, C., Tschlis, P.N., Obin, M.S., Greenberg, A.S., 2011. Tumor Progression Locus 2 (TPL2) Regulates Obesity-Associated Inflammation and Insulin Resistance. *Diabetes* 60, 1168–1176. <https://doi.org/10.2337/db10-0715>
- Pessier, A.P., Nichols, D.K., Longcore, J.E., Fuller, M.S., 1999. Cutaneous chytridiomycosis in poison dart frogs (*Dendrobates spp.*) and White's tree frogs (*Litoria caerulea*). *J. Vet. Diagn. Investig. Off. Publ. Am. Assoc. Vet. Lab. Diagn. Inc.* 11, 194–199. <https://doi.org/10.1177/104063879901100219>
- Petersen G., Rasmussen D., Gustavson K., 2007a. Study on enhancing the endocrine disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals (European Commission, Brussels). Available at [ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/final\\_report\\_2007.pdf](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/final_report_2007.pdf). Accessed June 4, 2001
- Petersen, K.F., Dufour, S., Savage, D.B., Bilz, S., Solomon, G., Yonemitsu, S., Cline, G.W., Befroy, D., Zeman, L., Kahn, B.B., Papademetris, X., Rothman, D.L., Shulman, G.I., 2007b. The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 12587–12594. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705408104>
- Petrakis, D., Vassilopoulou, L., Mamoulakis, C., Psycharakis, C., Anifantaki, A., Sifakis, S., Docea, A.O., Tsiaoussis, J., Makrigiannakis, A., Tsatsakis, A.M., 2017. Endocrine Disruptors Leading to Obesity and Related Diseases. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 14. <https://doi.org/10.3390/ijerph14101282>
- Petrovic, M., 2003. Analysis and removal of emerging contaminants in wastewater and drinking water. *TrAC Trends Anal. Chem.* 22, 685–696. [https://doi.org/10.1016/S0165-9936\(03\)01105-1](https://doi.org/10.1016/S0165-9936(03)01105-1)
- Pfaffl, M.W., 2001. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT–PCR. *Nucleic Acids Res.* 29, e45
- Piotrowski, J.S., Annis, S.L., Longcore, J.E., 2004. Physiology of *Batrachochytrium dendrobatidis*, a Chytrid Pathogen of Amphibians. *Mycologia* 96, 9–15. <https://doi.org/10.2307/3761981>
- Piper, D.E., Romanow, W.G., Gunawardane, R.N., Fordstrom, P., Masterman, S., Pan, O., Thibault, S.T., Zhang, R., Meininger, D., Schwarz, M., Wang, Z., King, C., Zhou, M., Walker, N.P.C., 2015. The high-resolution crystal structure of human LCAT. *J. Lipid Res.* 56, 1711–1719. <https://doi.org/10.1194/jlr.M059873>
- Plaistow, S.J., Bollache, L., Cézilly, F., 2003. Energetically costly precopulatory mate guarding in the amphipod *Gammarus pulex*: causes and consequences. *Anim. Behav.* 65, 683–691. <https://doi.org/10.1006/anbe.2003.2116>
- Plautz, S.C., Salice, C.J., 2013. Plasticity in offspring contaminant tolerance traits: developmental cadmium exposure trumps parental effects. *Ecotoxicology* 22, 847–853. <https://doi.org/10.1007/s10646-013-1076-7>

- Po, B., Chiu, J., 2018. Transgenerational impairments of reproduction and development of the marine invertebrate *Crepidula onyx* resulted from long-term dietary exposure of 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (BDE-47). *Environmental pollution* 235, 730–738. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.12.087>
- Poiani, K.A., Johnson, W.C., 1991. Global Warming and Prairie Wetlands. *BioScience* 41, 611–618. <https://doi.org/10.2307/1311698>
- Polzien, L., Baljuls, A., Rennefahrt, U.E.E., Fischer, A., Schmitz, W., Zahedi, R.P., Sickmann, A., Metz, R., Albert, S., Benz, R., Hekman, M., Rapp, U.R., 2009. Identification of novel *in vivo* phosphorylation sites of the human proapoptotic protein BAD: pore-forming activity of BAD is regulated by phosphorylation. *J. Biol. Chem.* 284, 28004–28020. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.010702>
- Ponti, C., Falconi, M., Billi, A.M., Faenza, I., Castorina, S., Caimi, L., Cacchioli, A., Cocco, L., Vitale, M., 2002. IL-12 and IL-15 induce activation of nuclear PLCBeta in human natural killer cells. *Int. J. Oncol.* 20, 149–153
- Pounds, J.A., Crump, M.L., 1994. Amphibian Declines and Climate Disturbance: The Case of the Golden Toad and the Harlequin Frog. *Conserv. Biol.* 8, 72–85
- Pounds, J.A., Fogden, M.P.L., Savage, J.M., Gorman, G.C., 1997. Tests of Null Models for Amphibian Declines on a Tropical Mountain. *Conserv. Biol.* 11, 1307–1322
- Pounds, J.A., Fogden, M.P.L., Campbell, J.H., 1999. Biological response to climate change on a tropical mountain. *Nature* 398, 611–615. <https://doi.org/10.1038/19297>
- Pounds, J.A., Bustamante, M.R., Coloma, L.A., Consuegra, J.A., Fogden, M.P.L., Foster, P.N., Marca, E.L., Masters, K.L., Merino-Viteri, A., Puschendorf, R., Ron, S.R., Sánchez-Azofeifa, G.A., Still, C.J., Young, B.E., 2006. Widespread amphibian extinctions from epidemic disease driven by global warming. *Nature* 439, 161–167. <https://doi.org/10.1038/nature04246>
- Prabhu, A.V., Luu, W., Li, D., Sharpe, L.J., Brown, A.J., 2016. DHCR7: A vital enzyme switch between cholesterol and vitamin D production. *Progress in Lipid Research* 64, 138–151. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2016.09.003>
- Prasad, S.S., Garg, A., Agarwal, A.K., 2011. Enzymatic activities of the human AGPAT isoform 3 and isoform 5: localization of AGPAT5 to mitochondria. *J. Lipid Res.* 52, 451–462. <https://doi.org/10.1194/jlr.M007575>
- Preston, D.L., Henderson, J.S., Johnson, P.T.J., 2012. Community ecology of invasions: direct and indirect effects of multiple invasive species on aquatic communities. *Ecology* 93, 1254–1261. <https://doi.org/10.1890/11-1821.1>
- Previs, S.F., Withers, D.J., Ren, J.-M., White, M.F., Shulman, G.I., 2000. Contrasting Effects of IRS-1 Versus IRS-2 Gene Disruption on Carbohydrate and Lipid Metabolism *in Vivo*. *J. Biol. Chem.* 275, 38990–38994. <https://doi.org/10.1074/jbc.M006490200>
- Puertollano, E., Kolida, S., Yaqoob, P., 2014. Biological significance of short-chain fatty acid metabolism by the intestinal microbiome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 17, 139–144. <https://doi.org/10.1097/MCO.000000000000025>
- Puigserver, P., Spiegelman, B.M., 2003. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 alpha): transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocr. Rev.* 24, 78–90. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0012>



- Qin, W., Hu, J., Guo, M., Xu, J., Li, J., Yao, G., Zhou, X., Jiang, H., Zhang, P., Shen, L., Wan, D., Gu, J., 2003. BNIPL-2, a novel homologue of BNIP-2, interacts with Bcl-2 and Cdc42GAP in apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 308, 379–385. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(03\)01387-1](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(03)01387-1)
- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K.S., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., Mende, D.R., Li, J., Xu, J., Li, Shaochuan, Li, D., Cao, J., Wang, B., Liang, H., Zheng, H., Xie, Y., Tap, J., Lepage, P., Bertalan, M., Batto, J.-M., Hansen, T., Paslier, D.L., Linneberg, A., Nielsen, H.B., Pelletier, E., Renault, P., Sicheritz-Ponten, T., Turner, K., Zhu, H., Yu, C., Li, Shengting, Jian, M., Zhou, Y., Li, Y., Zhang, X., Li, Songgang, Qin, N., Yang, H., Wang, Jian, Brunak, S., Doré, J., Guarner, F., Kristiansen, K., Pedersen, O., Parkhill, J., Weissenbach, J., Bork, P., Ehrlich, S.D., Wang, J., 2010. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464, 59–65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>

Quintana, A.M., Hernandez, J.A., Gonzalez, C.G., 2017. Functional analysis of the zebrafish ortholog of HMGCS1 reveals independent functions for cholesterol and isoprenoids in craniofacial development. PLOS ONE 12, e0180856. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180856>

-R-

Rabajdova, M., Urban, P., Spakova, I., Saksun, L., Dudic, R., Ostro, A., Caprnda, M., Kruzliak, P., Adamek, M., Marekova, M., 2016. The crucial role of emilin 1 gene expression during progression of tumor growth. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 142, 2397–2402. <https://doi.org/10.1007/s00432-016-2226-0>

Rajabi, H., Ahmad, R., Jin, C., Kosugi, M., Alam, M., Joshi, M.D., Kufe, D., 2012. MUC1-C Oncoprotein Induces TCF7L2 Transcription Factor Activation and Promotes Cyclin D1 Expression in Human Breast Cancer Cells. J. Biol. Chem. 287, 10703–10713. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.323311>

Rajakaruna (Amarakoon), R., Piyatissa, P., Jayawardena, U., Navaratne, A., Amerasinghe, P., 2008. Trematode infection induced malformations in the common hourglass treefrogs. J. Zool. 275, 89–95. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7998.2008.00416.x>

Ranvestel, A.W., Lips, K.R., Pringle, C.M., Whiles, M.R., Bixby, R.J., 2004. Neotropical tadpoles influence stream benthos: evidence for the ecological consequences of decline in amphibian populations. Freshwater Biology 49, 274–285. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2427.2004.01184.x>

Ratchford, A.M., Chang, A.S., Chi, M.M.-Y., Sheridan, R., Moley, K.H., 2007. Maternal diabetes adversely affects AMP-activated protein kinase activity and cellular metabolism in murine oocytes. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 293, E1198-1206. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00097.2007>

Raveney, B.J.E., Oki, S., Yamamura, T., 2013. Nuclear Receptor NR4A2 Orchestrates Th17 Cell-Mediated Autoimmune Inflammation via IL-21 Signalling. PLoS ONE 8, e56595. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056595>

Reátegui-Zirena, E.G., Fidder, B.N., Olson, A.D., Dawson, D.E., Bilbo, T.R., Salice, C.J., 2017. Transgenerational endpoints provide increased sensitivity and insight into multigenerational responses of *Lymnaea stagnalis* exposed to cadmium. Environ. Pollut. 224, 572–580. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.02.040>

Reddy, S.S., Shruthi, K., Joy, D., Reddy, G.B., 2019. 4-PBA prevents diabetic muscle atrophy in rats by modulating ER stress response and ubiquitin-proteasome system. Chem. Biol. Interact. 306, 70–77. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.04.009>

Reed, B., 2005. Guidance on the housing and care of the African clawed frog, *Xenopus laevis*. Animal Technology and Welfare

Reed, J.E., Dunn, J.R., Plessis, D.G.D., Shaw, E.J., Reeves, P., Gee, A.L., Warnke, P.C., Sellar, G.C., Moss, D.J., Walker, C., 2007. Expression of cellular adhesion molecule ‘OPCML’ is down-regulated in gliomas and other brain tumours. Neuropathology and Applied Neurobiology 33, 77–85. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2006.00786.x>

Regnault, C., Worms, I.A., Oger-Desfeux, C., Melodelima, C., Veyrenc, S., Bayle, M.-L., Combourieu, B., Bonin, A., Renaud, J., Raveton, M., Reynaud, S., 2014. Impaired liver function in *Xenopus tropicalis* exposed to benzo[a]pyrene: transcriptomic and metabolic evidence. BMC Genomics 15. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-666>

Regnault, C., 2016. Désordres métaboliques et conséquences multigénérationnelles liés à l’exposition aux perturbateurs endocriniens chez un modèle d’amphibien : (*Xenopus tropicalis*) (thesis). Université Grenoble Alpes

Regnault, C., Willison, J., Veyrenc, S., Airieau, A., Méresse, P., Fortier, M., Fournier, M., Brousseau, P., Raveton, M., Reynaud, S., 2016. Metabolic and immune impairments induced by the endocrine disruptors benzo[a]pyrene and triclosan in *Xenopus tropicalis*. Chemosphere 155, 519–527. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.04.047>

Regnault, C., Usal, M., Veyrenc, S., Couturier, K., Batandier, C., Bulteau, A.-L., Lejon, D., Sapin, A., Combourieu, B., Chetiveaux, M., May, C.L., Lafond, T., Raveton, M., Reynaud, S., 2018. Unexpected metabolic disorders induced by endocrine disruptors in *Xenopus tropicalis* provide new lead for understanding amphibian decline. Proc. Natl. Acad. Sci. 115, E4416–E4425. <https://doi.org/10.1073/pnas.1721267115>



- Régnier, M., Polizzi, A., Lippi, Y., Fouché, E., Michel, G., Lukowicz, C., Smati, S., Marrot, A., Lasserre, F., Naylies, C., Batut, A., Viars, F., Bertrand-Michel, J., Postic, C., Loiseau, N., Wahli, W., Guillou, H., Montagner, A., 2018. Insights into the role of hepatocyte PPAR $\alpha$  activity in response to fasting. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 'Omics of nuclear receptor signaling pathways 471, 75–88. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.07.035>
- Reiss, M.J., 1989. *The Allometry of Growth and Reproduction*. Cambridge University Press, Cambridge
- Relyea, R.A., 2009. A cocktail of contaminants: how mixtures of pesticides at low concentrations affect aquatic communities. *Oecologia* 159, 363–376. <https://doi.org/10.1007/s00442-008-1213-9>
- Revill, K., Wang, T., Lachenmayer, A., Kojima, K., Harrington, A., Li, J., Hoshida, Y., Llovet, J.M., Powers, S., 2013. Genome-wide methylation analysis and epigenetic unmasking identify tumor suppressor genes in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 145, 1424-1435.e1–25. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.08.055>
- Reynaud, S., Worms, I.A.M., Veyrenc, S., Portier, J., Maitre, A., Miaud, C., Raveton, M., 2012. Toxicokinetic of benzo[a]pyrene and fipronil in female green frogs (*Pelophylax kl. esculentus*). *Environ. Pollut. Barking Essex* 1987 161, 206–214. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2011.10.029>
- Richard, M., Drouin, R., Beaulieu, A.D., 1998. ABC50, a Novel Human ATP-Binding Cassette Protein Found in Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ -Stimulated Synoviocytes. *Genomics* 53, 137–145. <https://doi.org/10.1006/geno.1998.5480>
- Ricklefs, R.E., Relyea, R., 2019. *Ecologie - L'économie de la nature*. Vol 8, De Boeck supérieur
- Roccaro, P., Vagliasindi F., 2014. Risk assessment of the use of biosolids containing emerging organic contaminants in agriculture. *Chem. Eng. Trans.* 37, 817–822. <https://doi.org/10.3303/CET1437137>
- Rocha Monteiro, P.R., Reis-Henriques, M.A., Coimbra, J., 2000. Polycyclic aromatic hydrocarbons inhibit *in vitro* ovarian steroidogenesis in the flounder (*Platichthys flesus* L.). *Aquat. Toxicol.* 48, 549–559. [https://doi.org/10.1016/S0166-445X\(99\)00055-7](https://doi.org/10.1016/S0166-445X(99)00055-7)
- Roelants, K., Gower, D.J., Wilkinson, M., Loader, S.P., Biju, S.D., Guillaume, K., Moriau, L., Bossuyt, F., 2007. Global patterns of diversification in the history of modern amphibians. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 104, 887–892. <https://doi.org/10.1073/pnas.0608378104>
- Roff, D.A., 2002. *Life History Evolution*. Sinauer Associates, Sunderland
- Roff, D.A., Fairbairn, D.J., 2007. The evolution of trade-offs: where are we? *J. Evol. Biol.* 20, 433–447. <https://doi.org/10.1111/j.1420-9101.2006.01255.x>
- Rohr, J.R., Sager, T., Sesterhenn, T.M., Palmer, B.D., 2006. Exposure, Postexposure, and Density-Mediated Effects of Atrazine on Amphibians: Breaking Down Net Effects into Their Parts. *Environ. Health Perspect.* 114, 46–50. <https://doi.org/10.1289/ehp.8405>
- Romanelli, M.G., Lorenzi, P., Sangalli, A., Diani, E., Mottes, M., 2009. Characterization and functional analysis of cis-acting elements of the human farnesyl diphosphate synthetase (FDPS) gene 5' flanking region. *Genomics* 93, 227–234. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2008.11.002>
- Ron, S., Duellman, W., Coloma, L., Bustamante, M., 2003. Population Decline of the Jambato Toad *Atelopus ignescens* (*Anura: Bufonidae*) in the Andes of Ecuador. *J. Herpetol.* 37, 116–126. [https://doi.org/10.1670/0022-1511\(2003\)037\[0116:PDOTJT\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1670/0022-1511(2003)037[0116:PDOTJT]2.0.CO;2)
- Root, T.L., Schneider, S.H., 2002. *Climate Change: Overview and Implications for Wildlife*. Wildlife responses to climate change: North American Case Studies, Washington D.C., Island Press, 437 pp
- Rose, F.L., 1967. Seasonal changes in lipid levels of the salamander *Amphtuma means*. *Copeia*. (3):662- 666
- Rose, F.L., Drotman, R.B., 1967. Anaerobiosis in a frog, *Rana pipiens*. *J. Exp. Zool.* 166, 427–431. <https://doi.org/10.1002/jez.1401660314>
- Rose, F.L., Lewis, H.L., 1968. Changes in weight and free fatty acid concentration of fat bodies of paedogenic mbystoma tignnum during vitellogenesis. *Comp. Biochem. Physiol.* 26:149-154
- Rose, F.L., Armentrout, D., Roper, P., 1971. Physiological Responses of *Paedogenic Ambystoma tigrinum* to Acute Anoxia. *Herpetologica* 27, 101–107

Rose, J.P., Todd, B.D., 2014. Projecting Invasion Risk of Non-Native Watersnakes (*Nerodia fasciata* and *Nerodia sipedon*) in the Western United States. PLOS ONE 9, e100277. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100277>

Rosen, E.D., Sarraf, P., Troy, A.E., Bradwin, G., Moore, K., Milstone, D.S., Spiegelman, B.M., Mortensen, R.M., 1999. PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue *in vivo* and *in vitro*. Mol. Cell 4, 611–617

Roth, W., Wild-Bode, C., Platten, M., Grimm, C., Melkonyan, H.S., Dichgans, J., Weller, M., 2000. Secreted Frizzled-related proteins inhibit motility and promote growth of human malignant glioma cells. Oncogene 19, 4210–4220. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203783>

Royer, D.L., 2006. CO<sub>2</sub>-forced climate thresholds during the Phanerozoic. Geochim. Cosmochim. Acta, A Special Issue Dedicated to Robert A. Berner 70, 5665–5675. <https://doi.org/10.1016/j.gca.2005.11.031>

Ruhí, A., Acuña, V., Barceló, D., Huerta, B., Mor, J.-R., Rodríguez-Mozaz, S., Sabater, S., 2016. Bioaccumulation and trophic magnification of pharmaceuticals and endocrine disruptors in a Mediterranean river food web. Sci. Total Environ., Part of special issue: 5th Special Issue SCARCE: River Conservation under Multiple stressors: Integration of ecological status, pollution and hydrological variability. 540, 250–259. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.06.009>

-S-

Sabir, S.R., Sahota, N.K., Jones, G.D.D., Fry, A.M., 2015. Loss of Nek11 Prevents G2/M Arrest and Promotes Cell Death in HCT116 Colorectal Cancer Cells Exposed to Therapeutic DNA Damaging Agents. PLOS ONE 10, e0140975. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140975>

Sadasivan, S., Vasamsetti, B., Singh, J., Siddaraju, N., Khan, K., Oommen, A., Jagannath, M.R., Rao, R., 2014. Modulation of *de novo* purine biosynthesis leads to activation of AMPK and results in improved glucose handling and insulin sensitivity. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders 13, 51. <https://doi.org/10.1186/2251-6581-13-51>

Sadinski, W.J., Levay, G., Wilson, M.C., Hoffman, J.R., Bodell, W.J., Anderson, S.L., 1995. Relationships among DNA adducts, micronuclei, and fitness parameters in *Xenopus laevis* exposed to benzo[a]pyrene. Aquat. Toxicol. 32, 333–352. [https://doi.org/10.1016/0166-445X\(94\)00092-5](https://doi.org/10.1016/0166-445X(94)00092-5)

Saeki, N., Kim, D.H., Usui, T., Aoyagi, K., Tatsuta, T., Aoki, K., Yanagihara, K., Tamura, M., Mizushima, H., Sakamoto, H., Ogawa, K., Ohki, M., Shiroishi, T., Yoshida, T., Sasaki, H., 2007. GASDERMIN, suppressed frequently in gastric cancer, is a target of LMO1 in TGF-beta-dependent apoptotic signalling. Oncogene 26, 6488–6498. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210475>

Saka, M., 2004. Developmental toxicity of p,p'-dichlorodiphenyltrichloroethane, 2,4,6-trinitrotoluene, their metabolites, and benzo[a]pyrene in *Xenopus laevis* embryos. Environ. Toxicol. Chem. 23, 1065–1073. <https://doi.org/10.1897/03-272>

Sakai, R., Siegmann, H.C., Sato, H., Voorhees, A.S., 2002. Particulate matter and particle-attached polycyclic aromatic hydrocarbons in the indoor and outdoor air of Tokyo measured with personal monitors. Environ. Res. 89, 66–71. <https://doi.org/10.1006/enrs.2002.4355>

Sakurai-Yageta, M., Masuda, M., Tsuboi, Y., Ito, A., Murakami, Y., 2009. Tumor suppressor CADM1 is involved in epithelial cell structure. Biochemical and Biophysical Research Communications 390, 977–982. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.10.088>

Saller, F., Burnier, L., Schapira, M., Angelillo-Scherrer, A., 2006. Role of the growth arrest-specific gene 6 (gas6) product in thrombus stabilization. Blood Cells, Molecules, and Diseases 36, 373–378. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2005.12.038>

Samuels-Lev, Y., O'Connor, D.J., Bergamaschi, D., Trigiant, G., Hsieh, J.K., Zhong, S., Campargue, I., Naumovski, L., Crook, T., Lu, X., 2001. ASPP proteins specifically stimulate the apoptotic function of p53. Mol. Cell 8, 781–794. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(01\)00367-7](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(01)00367-7)

Sandri, M., Sandri, C., Gilbert, A., Skurk, C., Calabria, E., Picard, A., Walsh, K., Schiaffino, S., Lecker, S.H., Goldberg, A.L., 2004. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. Cell 117, 399–412

San Mauro, D., 2010. A multilocus timescale for the origin of extant amphibians. Mol. Phylogenet. Evol. 2010; 56: 554–561

- Santangeli, S., Consales, C., Pacchierotti, F., Habibi, H.R., Carnevali, O., 2019. Transgenerational effects of BPA on female reproduction. *Science of The Total Environment* 685, 1294–1305. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.06.029>
- Santra, S., Cameron, J.M., Shyr, C., Zhang, L., Drögemöller, B., Ross, C.J., Wasserman, W.W., Wevers, R.A., Rodenburg, R.J., Gupte, G., Preece, M.A., van Karnebeek, C.D., 2016. Cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase deficiency presenting with acute liver failure following gastroenteritis. *Mol. Genet. Metab.* 118, 21–27. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.03.001>
- Savci, S., 2012. An Agricultural Pollutant: Chemical Fertilizer. *Int. J. Environ. Sci. Dev.* 73–80. <https://doi.org/10.7763/IJESD.2012.V3.191>
- Schaefer, E.J., McNamara, J.R., Shah, P.K., Nakajima, K., Cupples, L.A., Ordovas, J.M., Wilson, P.W.F., 2002. Elevated Remnant-Like Particle Cholesterol and Triglyceride Levels in Diabetic Men and Women in the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 25, 989–994. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.6.989>
- Schnell, I.B., Bohmann, K., Gilbert, M.T.P., 2015. Tag jumps illuminated - reducing sequence-to-sample misidentifications in metabarcoding studies. *Mol. Ecol. Resour.* 15, 1289–1303. <https://doi.org/10.1111/1755-0998.12402>
- Schulte, P., Alegret, L., Arenillas, I., Arz, J.A., Barton, P.J., Bown, P.R., Bralower, T.J., Christeson, G.L., Claeys, P., Cockell, C.S., Collins, G.S., Deutsch, A., Goldin, T.J., Goto, K., Grajales-Nishimura, J.M., Grieve, R.A.F., Gulick, S.P.S., Johnson, K.R., Kiessling, W., Koeberl, C., Kring, D.A., MacLeod, K.G., Matsui, T., Melosh, J., Montanari, A., Morgan, J.V., Neal, C.R., Nichols, D.J., Norris, R.D., Pierazzo, E., Ravizza, G., Rebolledo-Vieyra, M., Reimold, W.U., Robin, E., Salge, T., Speijer, R.P., Sweet, A.R., Urrutia-Fucugauchi, J., Vajda, V., Whalen, M.T., Willumsen, P.S., 2010. The Chicxulub Asteroid Impact and Mass Extinction at the Cretaceous-Paleogene Boundary. *Science* 327, 1214–1218. <https://doi.org/10.1126/science.1177265>
- Schumacher-Petersen, C., Christoffersen, B.Ø., Kirk, R.K., Ludvigsen, T.P., Zois, N.E., Pedersen, H.D., Vyberg, M., Olsen, L.H., 2019. Experimental non-alcoholic steatohepatitis in Göttingen Minipigs: consequences of high fat-fructose-cholesterol diet and diabetes. *J. Transl. Med.* 17. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1854-y>
- Schweizer, H.P., 2001. Triclosan: a widely used biocide and its link to antibiotics. *FEMS Microbiol. Lett.* 202, 1–7. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2001.tb10772.x>
- Schwartz, A., Taras, D., Schäfer, K., Beijer, S., Bos, N.A., Donus, C., Hardt, P.D., 2010. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)* 18, 190–195. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.167>
- Scutera, S., Fraone, T., Musso, T., Cappello, P., Rossi, S., Pierobon, D., Orinska, Z., Paus, R., Bulfone-Paus, S., Giovarelli, M., 2009. Survival and Migration of Human Dendritic Cells Are Regulated by an IFN- $\alpha$ -Inducible Axl/Gas6 Pathway. *The Journal of Immunology* 183, 3004–3013. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0804384>
- Seder, C.W., Hartojo, W., Lin, L., Silvers, A.L., Wang, Z., Thomas, D.G., Giordano, T.J., Chen, G., Chang, A.C., Orringer, M.B., Beer, D.G., 2009. Upregulated INHBA Expression May Promote Cell Proliferation and Is Associated with Poor Survival in Lung Adenocarcinoma. *Neoplasia* 11, 388–396.
- Seemann, F., Peterson, D.R., Witten, P.E., Guo, B.-S., Shanthanagouda, A.H., Ye, R.R., Zhang, G., Au, D.W.T., 2015. Insight into the transgenerational effect of benzo[a]pyrene on bone formation in a teleost fish (*Oryzias latipes*). *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.* 178, 60–67. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2015.10.001>
- Seillier, M., Peugeot, S., Gayet, O., Gauthier, C., N'Guessan, P., Monte, M., Carrier, A., Iovanna, J.L., Dusetti, N.J., 2012. TP53INP1, a tumor suppressor, interacts with LC3 and ATG8-family proteins through the LC3-interacting region (LIR) and promotes autophagy-dependent cell death. *Cell Death Differ.* 19, 1525–1535. <https://doi.org/10.1038/cdd.2012.30>
- Seo, H.-Y., Kim, M.-K., Jung, Y.-A., Jang, B.K., Yoo, E.-K., Park, K.-G., Lee, I.-K., 2013. Clusterin Decreases Hepatic SREBP-1c Expression and Lipid Accumulation. *Endocrinology* 154, 1722–1730. <https://doi.org/10.1210/en.2012-2009>
- Seth, R.K., Das, S., Kumar, A., Chanda, A., Kadiiska, M.B., Michelotti, G., Manautou, J., Diehl, A.M., Chatterjee, S., 2014. CYP2E1-dependent and leptin-mediated hepatic CD57 expression on CD8+ T cells aid progression of environment-linked nonalcoholic steatohepatitis. *Toxicology and Applied Pharmacology* 274, 42–54. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.10.029>
- Seymour, R.S., 1973. Energy Metabolism of Dormant Spadefoot Toads (*Scaphiopus*). *Copeia* 1973, 435–445. <https://doi.org/10.2307/1443107>
- Shabad, L.M., Cohan, Y.L., Ilnitsky, A.P., Khesina, A.Y., Shcherbak, N.P., Smirnov, G.A., 1971. The Carcinogenic Hydrocarbon Benzo[a]pyrene in the Soil. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 47, 1179–1192. <https://doi.org/10.1093/jnci/47.6.1179>

- Shahidehnia, M., 2016. Epigenetic Effects of Endocrine Disrupting Chemicals. *Journal of Environmental & Analytical Toxicology* 6. <https://doi.org/10.4172/2161-0525.1000381>
- Sheehan, P.M., 2001. The Late Ordovician Mass Extinction. *Annu. Rev. Earth Planet. Sci.* 29, 331–364. <https://doi.org/10.1146/annurev.earth.29.1.331>
- Sheridan, M.A., 1994. Regulation of lipid metabolism in poikilothermic vertebrates. *Comp. Biochem. Physiol. Part B Comp. Biochem.* 107, 495–508. [https://doi.org/10.1016/0305-0491\(94\)90176-7](https://doi.org/10.1016/0305-0491(94)90176-7)
- Shi, Y., Yuan, B., Zhu, W., Zhang, R., Li, L., Hao, X., Chen, S., Hou, F., 2017. Ube2D3 and Ube2N are essential for RIG-I-mediated MAVS aggregation in antiviral innate immunity. *Nat Commun* 8, 1–14. <https://doi.org/10.1038/ncomms15138>
- Shi, Q., Sun, N., Kou, H., Wang, H., Zhao, H., 2018. Chronic effects of mercury on *Bufo gargarizans* larvae: Thyroid disruption, liver damage, oxidative stress and lipid metabolism disorder. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 164, 500–509. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.08.058>
- Shin, S.-H., Love, D.C., Hanover, J.A., 2011. Elevated O-GlcNAc-dependent signaling through inducible mOGT expression selectively triggers apoptosis. *Amino Acids* 40, 885–893. <https://doi.org/10.1007/s00726-010-0719-8>
- Shine, R., 1979. Sexual Selection and Sexual Dimorphism in the Amphibia. *Copeia* 1979, 297–306. <https://doi.org/10.2307/1443418>
- Shine, R., 1989. Ecological causes for the evolution of sexual dimorphism: a review of the evidence. *Q Rev Biol* 64, 419–461. <https://doi.org/10.1086/416458>
- Shiozawa, Y., Pedersen, E.A., Taichman, R.S., 2010. GAS6/Mer axis regulates the homing and survival of the E2A/PBX1-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in the bone marrow niche. *Experimental Hematology* 38, 132–140. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2009.11.002>
- Shpyleva, S.I., Muskhelishvili, L., Tryndyak, V.P., Koturbash, I., Tokar, E.J., Waalkes, M.P., Beland, F.A., Pogribny, I.P., 2011. Chronic Administration of 2-Acetylaminofluorene Alters the Cellular Iron Metabolism in Rat Liver. *Toxicological Sciences* 123, 433–440. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr193>
- Simigdala, N., Gao, Q., Pancholi, S., Roberg-Larsen, H., Zvelebil, M., Ribas, R., Folkerd, E., Thompson, A., Bhamra, A., Dowsett, M., Martin, L.-A., 2016. Cholesterol biosynthesis pathway as a novel mechanism of resistance to estrogen deprivation in estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res.* 18. <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0713-5>
- Singare, P.U., 2016. Carcinogenic and endocrine-disrupting PAHs in the aquatic ecosystem of India. *Environ. Monit. Assess.* 188, 599. <https://doi.org/10.1007/s10661-016-5597-4>
- Singhal, M., Khatibeghdami, M., Principe, D.R., Mancinelli, G.E., Schachtschneider, K.M., Schook, L.B., Grippo, P.J., Grimaldo, S.R., 2019. TM4SF18 is aberrantly expressed in pancreatic cancer and regulates cell growth. *PLOS ONE* 14, e0211711. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211711>
- Skinner, M. K., Manikkam, M., & Guerrero-Bosagna, C., 2010. Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 21(4), 214–222. doi:10.1016/j.tem.2009.12.007
- Smith, D.C., 1987. Adult Recruitment in Chorus Frogs: Effects of Size and Date at Metamorphosis. *Ecology* 68, 344–350. <https://doi.org/10.2307/1939265>
- Smith, G.R., Burgett, A.A., 2005. Effects of Three Organic Wastewater Contaminants on American Toad, *Bufo americanus*, Tadpoles. *Ecotoxicology* 14, 477–482. <https://doi.org/10.1007/s10646-004-1352-7>
- Soulat, D., Bürckstümmer, T., Westermayer, S., Goncalves, A., Bauch, A., Stefanovic, A., Hantschel, O., Bennett, K.L., Decker, T., Superti-Furga, G., 2008. The DEAD-box helicase DDX3X is a critical component of the TANK-binding kinase 1-dependent innate immune response. *The EMBO Journal* 27, 2135–2146. <https://doi.org/10.1038/emboj.2008.126>
- Sowers, A.D., Mills, M.A., Klaine, S.J., 2009. The developmental effects of a municipal wastewater effluent on the northern leopard frog, *Rana pipiens*. *Aquat. Toxicol.* 94, 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2009.06.013>
- Sproston, N.R., Ashworth, J.J., 2018. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol* 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>
- Srogi, K., 2007. Monitoring of environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: a review. *Environ. Chem. Lett.* 5, 169–195. <https://doi.org/10.1007/s10311-007-0095-0>

- Stahl, A., 2004. A current review of fatty acid transport proteins (SLC27). *Pflüg. Arch.* 447, 722–727. <https://doi.org/10.1007/s00424-003-1106-z>
- Stanelle, J., Tu-Rapp, H., Pützer, B.M., 2005. A novel mitochondrial protein DIP mediates E2F1-induced apoptosis independently of p53. *Cell Death Differ.* 12, 347–357. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401532>
- Stearns, S.C., 1992. *The Evolution of Life Histories*. Oxford University Press, Oxford
- Steculorum, S.M., Bouret, S.G., 2011. Maternal diabetes compromises the organization of hypothalamic feeding circuits and impairs leptin sensitivity in offspring. *Endocrinology* 152, 4171–4179. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1279>
- Stefanska, B., Cheishvili, D., Suderman, M., Arakelian, A., Huang, J., Hallett, M., Han, Z.-G., Al-Mahtab, M., Akbar, S.M.F., Khan, W.A., Raqib, R., Tanvir, I., Khan, H.A., Rabbani, S.A., Szyf, M., 2014. Genome-Wide Study of Hypomethylated and Induced Genes in Patients with Liver Cancer Unravels Novel Anticancer Targets. *Clin. Cancer Res.* 20, 3118–3132. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0283>
- Stenzel, A., Wirt, H., Patten, A., Theodore, B., King-Heiden, T., 2019. Larval exposure to environmentally relevant concentrations of triclosan impairs metamorphosis and reproductive fitness in zebrafish. *Reprod. Toxicol.* 87, 79–86. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.05.055>
- Stewart, M.J., Parikh, S., Xiao, G., Tonge, P.J., Kisker, C., 1999. Structural basis and mechanism of enoyl reductase inhibition by triclosan. *J. Mol. Biol.* 290, 859–865. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1999.2907>
- Still, C.J., Foster, P.N., Schneider, S.H., 1999. Simulating the effects of climate change on tropical montane cloud forests. *Nature* 398, 608–610. <https://doi.org/10.1038/19293>
- Stoks, R., Córdoba-Aguilar, A., 2012. Evolutionary Ecology of *Odonata*: A Complex Life Cycle Perspective. *Annual Review of Entomology* 57, 249–265. <https://doi.org/10.1146/annurev-ento-120710-100557>
- Stuart, S., Chanson, J., Cox, N., Young, B., Rodrigues, A., Fischman, D., Waller, R., 2005. Status and Trends of Amphibian Declines and Extinctions Worldwide. *Science* 306, 1783–6. <https://doi.org/10.1126/science.1103538>
- Suedel, B.C., Boraczek, J.A., Peddicord, R.K., Clifford, P.A., Dillon, T.M., 1994. Trophic Transfer and Biomagnification Potential of Contaminants in Aquatic Ecosystems, in: Ware, G.W. (Ed.), *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*. Springer New York, New York, NY, pp. 21–89. [https://doi.org/10.1007/978-1-4612-2656-7\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4612-2656-7_2)
- Sun, W., Sun, J., Zhang, B., Xing, Y., Yu, X., Li, X., Xiu, Z., Dong, Y., 2017. Baicalein improves insulin resistance *via* regulating SOCS3 and enhances the effect of acarbose on diabetes prevention. *J. Funct. Foods* 37, 339–353. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.08.005>
- Sutcliffe, O.E., Dowdeswell, J.A., Whittington, R.J., Theron, J.N., Craig, J., 2000. Calibrating the Late Ordovician glaciation and mass extinction by the eccentricity cycles of Earth's orbit. *Geology* 28, 967–970. [https://doi.org/10.1130/0091-7613\(2000\)28<967:CTLOGA>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1130/0091-7613(2000)28<967:CTLOGA>2.0.CO;2)

-T-

- Taberlet, P., Bonin, A., Zinger, L., Coissac, E., 2018. *Environmental DNA: For Biodiversity Research and Monitoring*. OUP Oxford, Oxford, United Kingdom
- Tadros, A., 2003. ABIN-2 protects endothelial cells from death and has a role in the antiapoptotic effect of angiotensin-1. *Blood* 102, 4407–4409. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1602>
- Taft, J.D., Colonna, M.M., Schafer, R.E., Plick, N., Powell, W.H., 2018. Dioxin Exposure Alters Molecular and Morphological Responses to Thyroid Hormone in *Xenopus laevis* Cultured Cells and Prometamorphic Tadpoles. *Toxicol. Sci.* 161, 196–206. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx213>
- Takahashi, H., Tsuboi, H., Asashima, H., Hirota, T., Kondo, Y., Moriyama, M., Matsumoto, I., Nakamura, S., Sumida, T., 2017. cDNA microarray analysis identifies NR4A2 as a novel molecule involved in the pathogenesis of Sjögren's syndrome: cDNA microarray identifies NR4A2 in SS. *Clin. Exp. Immunol.* 190, 96–109. <https://doi.org/10.1111/cei.13000>

- Takekawa, M., Saito, H., 1998. A Family of Stress-Inducible GADD45-like Proteins Mediate Activation of the Stress-Responsive MTK1/MEKK4 MAPKKK. *Cell* 95, 521–530. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81619-0](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81619-0)
- Takeuchi, K., Reue, K., 2009. Biochemistry, physiology, and genetics of GPAT, AGPAT, and lipin enzymes in triglyceride synthesis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 296, E1195–E1209. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90958.2008>
- Tanaka, S., Fujioka, Y., Tsujino, T., Ishida, T., Hirata, K., 2018. Impact of serum cholesterol esterification rates on the development of diabetes mellitus in a general population. *Lipids Health Dis.* 17. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0822-5>
- Tang, X., Zhang, H., Long, Y., Hua, H., Jiang, Y., Jing, J., 2018. PARP9 is overexpressed in human breast cancer and promotes cancer cell migration. *Oncol. Lett.* <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9124>
- Tao, R., Xiong, X., Liangpunsakul, S., Dong, X.C., 2015. Sestrin 3 Protein Enhances Hepatic Insulin Sensitivity by Direct Activation of the mTORC2-Akt Signaling. *Diabetes* 64, 1211–1223. <https://doi.org/10.2337/db14-0539>
- Teixeira, C.A.F., Lin, S., Mangas, M., Quinta, R., Bessa, C.J.P., Ferreira, C., Sá Miranda, M.C., Boustany, R.-M.N., Ribeiro, M.G., 2006. Gene expression profiling in vLINCL CLN6-deficient fibroblasts: Insights into pathobiology. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1762, 637–646. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2006.06.002>
- Teng, Y., Ren, M.Q., Cheney, R., Sharma, S., Cowell, J.K., 2010. Inactivation of the WASF3 gene in prostate cancer cells leads to suppression of tumorigenicity and metastases. *Br J Cancer* 103, 1066–1075. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605850>
- Terashima, J., Jimma, Y., Jimma, K., Hakata, S., Yachi, M., Habano, W., Ozawa, S., 2018. The regulation mechanism of AhR activated by benzo[a]pyrene for CYP expression are different between 2D and 3D culture of human lung cancer cells. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 33, 211–214. <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2018.04.002>
- Testoni, G., 2016. A novel role for glycogenin in the regulation of glycogen metabolism (Thesis). Universitat de Barcelona
- Teubner, D., Paulus, M., Veith, M., Klein, R., 2015. Biometric parameters of the bream (*Abramis brama*) as indicators for long-term changes in fish health and environmental quality--data from the German ESB. *Environ Sci Pollut Res Int* 22, 1620–1627. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3008-3>
- Thambirajah, A.A., Koide, E.M., Imbery, J.J., Helbing, C.C., 2019. Contaminant and Environmental Influences on Thyroid Hormone Action in Amphibian Metamorphosis. *Front. Endocrinol.* 10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00276>
- Thomas, C.D., Cameron, A., Green, R.E., Bakkenes, M., Beaumont, L.J., Collingham, Y.C., Erasmus, B.F.N., Siqueira, M.F. de, Grainger, A., Hannah, L., Hughes, L., Huntley, B., Jaarsveld, A.S. van, Midgley, G.F., Miles, L., Ortega-Huerta, M.A., Peterson, A.T., Phillips, O.L., Williams, S.E., 2004. Extinction risk from climate change. *Nature* 427, 145–148. <https://doi.org/10.1038/nature02121>
- Tietge, J.E., Holcombe, G.W., Flynn, K.M., Kosian, P.A., Korte, J.J., Anderson, L.E., Wolf, D.C., Degitz, S.J., 2005. Metamorphic inhibition of *Xenopus laevis* by sodium perchlorate: Effects on development and thyroid histology. *Environ. Toxicol. Chem.* 24, 926–933. <https://doi.org/10.1897/04-105R.1>
- Tindall, A.J., Morris, I.D., Pownall, M.E., Isaacs, H.V., 2007. Expression of enzymes involved in thyroid hormone metabolism during the early development of *Xenopus tropicalis*. *Biol. Cell* 99, 151–163. <https://doi.org/10.1042/BC20060074>
- Tinsley, R.C., Mccoid, M.J., 1996. Feral populations of *Xenopus* outside Africa. *Biol. Xenopus* 81–94
- Tixier, C., Singer, H.P., Canonica, S., Müller, S.R., 2002. Phototransformation of Triclosan in Surface Waters: A Relevant Elimination Process for This Widely Used Biocide Laboratory Studies, Field Measurements, and Modeling. *Environ. Sci. Technol.* 36, 3482–3489. <https://doi.org/10.1021/es025647t>
- Tognolini, M., Giorgio, C., Hassan Mohamed, I., Barocelli, E., Calani, L., Reynaud, E., Dangles, O., Borges, G., Crozier, A., Brighenti, F., Del Rio, D., 2012. Perturbation of the EphA2–EphrinA1 System in Human Prostate Cancer Cells by Colonic (Poly)phenol Catabolites. *J. Agric. Food Chem.* 60, 8877–8884. <https://doi.org/10.1021/jf205305m>
- Tomita, T., Pollock, H.G., 1981. Four pancreatic endocrine cells in the bullfrog (*Rana catesbeiana*). *Gen. Comp. Endocrinol.* 45, 355–363. [https://doi.org/10.1016/0016-6480\(81\)90075-7](https://doi.org/10.1016/0016-6480(81)90075-7)
- Tong, Y., Hota, P.K., Penachioni, J.Y., Hamaneh, M.B., Kim, S., Alviani, R.S., Shen, L., He, H., Tempel, W., Tamagnone, L., Park, H.-W., Buck, M., 2009. Structure and function of the intracellular region of the plexin-b1 transmembrane receptor. *J. Biol. Chem.* 284, 35962–35972. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.056275>

Trougakos, I.P., Gonos, E.S., 2006. Regulation of clusterin/apolipoprotein J, a functional homologue to the small heat shock proteins, by oxidative stress in ageing and age-related diseases. *Free Radic. Res.* 40, 1324–1334. <https://doi.org/10.1080/10715760600902310>

Turnbaugh, P.J., Bäckhed, F., Fulton, L., Gordon, J.I., 2008. Diet-Induced Obesity Is Linked to Marked but Reversible Alterations in the Mouse Distal Gut Microbiome. *Cell Host & Microbe* 3, 213–223. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2008.02.015>

-U-

Üçkaya, G., Karadurmuş, N., Kutlu, O., Çorakçı, A., Kızıldağ, S., Ural, A.U., Gül, D., Kutlu, M., 2008. Adipose tissue 11-beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 and Hexose-6-Phosphate Dehydrogenase gene expressions are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, Proceedings of the 7th Regional Medical Conference on the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus 82, S135–S140. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.09.022>

Urbatzka, R., Lutz, I., Opitz, R., Kloas, W., 2006. Luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, and gonadotropin releasing hormone mRNA expression of *Xenopus laevis* in response to endocrine disrupting compounds affecting reproductive biology. *Gen. Comp. Endocrinol.* 146, 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2005.10.005>

Urbatzka, R., Bottero, S., Mandich, A., Lutz, I., Kloas, W., 2007. Endocrine disrupters with (anti)estrogenic and (anti)androgenic modes of action affecting reproductive biology of *Xenopus laevis*: I. Effects on sex steroid levels and biomarker expression. *Comp. Biochem. Physiol. Part C Toxicol. Pharmacol.* 144, 310–318. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2006.10.008>

US Environmental Protection Agency (USEPA), 2010. Endocrine disruptor screening program; second list of chemicals for tier 1 screening. Federal Register, ed US Environmental Protection Agency (Office of the Federal Register, National Archives and Records Administration, Washington, DC)

US Environmental Protection Agency (USEPA), 2014. Endocrine Disruptor Screening Program for the 21st Century. Available at <https://actor.epa.gov/edsp21/>

Usal, M., Regnault, C., Veyrenc, S., Couturier, K., Batandier, C., Bulteau, A.-L., Lejon, D., Combourieu, B., Lafond, T., Raveton, M., Reynaud, S., 2019. Concomitant exposure to benzo[a]pyrene and triclosan at environmentally relevant concentrations induces metabolic syndrome with multigenerational consequences in *Silurana (Xenopus) tropicalis*. *Sci. Total Environ.* 689, 149–159. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.06.386>

-V-

Van Beurden, E.K., 1980. Energy metabolism of dormant Australian water-holding frogs (*Cyclorana pl/ tvceplhalus*). *Copeia* 1980:787-799

Van Handel, E., 1985. Rapid determination of total lipids in mosquitoes. *J. Am. Mosq. Control Assoc.* 1, 302–304

Van Itallie, C.M., Fanning, A.S., Anderson, J.M., 2003. Reversal of charge selectivity in cation or anion-selective epithelial lines by expression of different claudins. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 285, F1078-1084. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00116.2003>

Van Koppen, C.J., Meyer Zu Heringdorf, D., Zhang, C., Laser, K.T., Jakobs, K.H., 1996. A distinct G(i) protein-coupled receptor for sphingosylphosphorylcholine in human leukemia HL-60 cells and human neutrophils. *Mol. Pharmacol.* 49, 956–961

Vandegehuchte, M.B., Lemièrre, F., Vanhaecke, L., Vanden Berghe, W., Janssen, C.R., 2010. Direct and transgenerational impact on *Daphnia magna* of chemicals with a known effect on DNA methylation. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part C: Toxicology & Pharmacology* 151, 278–285. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2009.11.007>

- Vandenberg, L.N., Colborn, T., Hayes, T.B., Heindel, J.J., Jacobs, D.R., Lee, D.-H., Shioda, T., Soto, A.M., vom Saal, F.S., Welshons, W.V., Zoeller, R.T., Myers, J.P., 2012. Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses. *Endocr. Rev.* 33, 378–455. <https://doi.org/10.1210/er.2011-1050>
- Veitia, R.A., Ottolenghi, C., Bissery, M.C., Fellous, A., 1999. A novel human gene, encoding a potential membrane protein conserved from yeast to man, is strongly expressed in testis and cancer cell lines. *Cytogenet. Cell Genet.* 85, 217–220
- Veldhoen, N., Skirrow, R.C., Osachoff, H., Wigmore, H., Clapson, D.J., Gunderson, M.P., Van Aggelen, G., Helbing, C.C., 2006. The bactericidal agent triclosan modulates thyroid hormone-associated gene expression and disrupts postembryonic anuran development. *Aquat. Toxicol.* 80, 217–227. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2006.08.010>
- Verlicchi, P., Zambello, E., 2015. Pharmaceuticals and personal care products in untreated and treated sewage sludge: Occurrence and environmental risk in the case of application on soil - A critical review. *Sci. Total Environ.* 538, 750–767. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.08.108>
- Vestri, H.S., Maianu, L., Moellering, D.R., Garvey, W.T., 2007. Atypical Antipsychotic Drugs Directly Impair Insulin Action in Adipocytes: Effects on Glucose Transport, Lipogenesis, and Antilipolysis. *Neuropsychopharmacol* 32, 765–772. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301142>
- Vieites, D., Min, M.-S., Wake, D., 2008. Rapid diversification and dispersal during periods of global warming by plethodontid salamanders. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104, 19903–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705056104>
- Viktorinova, A., Jurkovicova, I., Fabryova, L., Kinova, S., Koren, M., Stecova, A., Svitekova, K., 2018. Abnormalities in the relationship of paraoxonase 1 with HDL and apolipoprotein A1 and their possible connection to HDL dysfunctionality in type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 140, 174–182. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.03.055>
- Vincze, O., Tökési, N., Oláh, J., Hlavanda, E., Zotter, Á., Horváth, I., Lehotzky, A., Tirián, L., Medzihradzsky, K.F., Kovács, J., Orosz, F., Ovádi, J., 2006. Tubulin Polymerization Promoting Proteins (TPPPs): Members of a New Family with Distinct Structures and Functions. *Biochemistry* 45, 13818–13826. <https://doi.org/10.1021/bi061305e>
- Vito, P., Ghayur, T., D'Adamo, L., 1997. Generation of anti-apoptotic presenilin-2 polypeptides by alternative transcription, proteolysis, and caspase-3 cleavage. *J. Biol. Chem.* 272, 28315–28320. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.45.28315>
- Von Lawzewitsch, 1963. Topographical distribution of the islets of Langerhans in the toad *Bufo arenarum* hensel. *Acta Physiol. Lat. Am.* 13, 382–384



- Wagner, M.S., Wajner, S.M., Maia, A.L., 2008. The role of thyroid hormone in testicular development and function. *J. Endocrinol.* 199, 351–365. <https://doi.org/10.1677/JOE-08-0218>
- Wake, D.B., Vredenburg, V.T., 2008. Are we in the midst of the sixth mass extinction? A view from the world of amphibians. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 105, 11466–11473. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801921105>
- Wallingford, J.B., Liu, K.J., Zheng, Y., 2010. *Xenopus*. *Curr. Biol.* CB 20, R263–264. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.01.012>
- Wang, X.L., Tao, S., Dawson, R.W., Xu, F.L., 2002. Characterizing and comparing risks of polycyclic aromatic hydrocarbons in a Tianjin wastewater-irrigated area. *Environ. Res.* 90, 201–206. [https://doi.org/10.1016/s0013-9351\(02\)00026-9](https://doi.org/10.1016/s0013-9351(02)00026-9)
- Wang, H., Moon, E.-Y., Azouz, A., Wu, X., Smith, A., Schneider, H., Hogg, N., Rudd, C.E., 2003. SKAP-55 regulates integrin adhesion and formation of T cell-APC conjugates. *Nat. Immunol.* 4, 366–374. <https://doi.org/10.1038/ni913>
- Wang, B., Ren, J., Ooi, L.L.P.J., Chong, S.S., Lee, C.G.L., 2005a. Dinucleotide repeats negatively modulate the promoter activity of *Cyr61* and is unstable in hepatocellular carcinoma patients. *Oncogene* 24, 3999–4008. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208550>
- Wang, G., Gong, Y., Anderson, J., Sun, D., Minuk, G., Roberts, M.S., Burczynski, F.J., 2005b. Antioxidative function of L-FABP in L-FABP stably transfected Chang liver cells. *Hepatology* 42, 871–879. <https://doi.org/10.1002/hep.20857>



- Wang B., Chen J., Santiago Fernando S., Janes M., Kavurma M.M., Chong B.H., Pimanda J.E., Khachigian Levon M., 2010. Phosphorylation and Acetylation of Histone H3 and Autoregulation by Early Growth Response 1 Mediate Interleukin 1 $\beta$  Induction of Early Growth Response 1 Transcription. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 30, 536–545. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.193821>
- Wang, J., Tian, X., Han, R., Zhang, X., Wang, X., Shen, H., Xue, L., Liu, Y., Yan, X., Shen, J., Mannoor, K., Deepak, J., Donahue, J.M., Stass, S.A., Xing, L., Jiang, F., 2014. Downregulation of miR-486-5p contributes to tumor progression and metastasis by targeting protumorigenic ARHGAP5 in lung cancer. *Oncogene* 33, 1181–1189. <https://doi.org/10.1038/onc.2013.42>
- Wang, L., Liu, J., Zhong, Z., Gong, X., Liu, W., Shi, L., Li, X., 2016. PTP4A3 is a target for inhibition of cell proliferation, migration and invasion through Akt/mTOR signaling pathway in glioblastoma under the regulation of miR-137. *Brain Res.* 1646, 441–450. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.06.026>
- Wang, J., Tian, Y., Chen, H., Li, H., Zheng, S., 2018. Key signaling pathways, genes and transcription factors associated with hepatocellular carcinoma. *Molecular Medicine Reports.* <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8871>
- Wang, F., Liu, F., Chen, W., Xu, R., Wang, W., 2018. Effects of triclosan (TCS) on hormonal balance and genes of hypothalamus-pituitary-gonad axis of juvenile male Yellow River carp (*Cyprinus carpio*). *Chemosphere* 193, 695–701. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.11.088>
- Wang, M., Lv, G., Jiang, C., Xie, S., Wang, G., 2019. miR-302a inhibits human HepG2 and SMMC-7721 cells proliferation and promotes apoptosis by targeting MAP3K2 and PBX3. *Scientific Reports* 9. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38435-0>
- Ward, P.D., Haggart, J.W., Carter, E.S., Wilbur, D., Tipper, H.W., Evans, T., 2001. Sudden productivity collapse associated with the Triassic-Jurassic boundary mass extinction. *Science* 292, 1148–1151. <https://doi.org/10.1126/science.1058574>
- Waterham, H.R., Koster, J., Romeijn, G.J., Hennekam, R.C.M., Vreken, P., Andersson, H.C., FitzPatrick, D.R., Kelley, R.I., Wanders, R.J.A., 2001. Mutations in the 3 $\beta$ -Hydroxysterol  $\Delta$ 24-Reductase Gene Cause Desmosterolosis, an Autosomal Recessive Disorder of Cholesterol Biosynthesis. *Am. J. Hum. Genet.* 69, 685–694
- Watson, C., Long, J.S., Orange, C., Tannahill, C.L., Mallon, E., McGlynn, L.M., Pyne, S., Pyne, N.J., Edwards, J., 2010. High Expression of Sphingosine 1-Phosphate Receptors, S1P1 and S1P3, Sphingosine Kinase 1, and Extracellular Signal-Regulated Kinase-1/2 Is Associated with Development of Tamoxifen Resistance in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Patients. *The American Journal of Pathology* 177, 2205–2215. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.100220>
- Weiner, J., 1987. Limits to energy budget and tactics in energy investments during reproduction in the Djungarian hamster (*Phodopus sungorus sungorus*, Pallas 1770). *Symp Zool Lond.* 57:167–187
- Welshons, W.V., Thayer, K.A., Judy, B.M., Taylor, J.A., Curran, E.M., vom Saal, F.S., 2003. Large effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity. *Environ. Health Perspect.* 111, 994–1006.
- Welshons, W.V., Nagel, S.C., vom Saal, F.S., 2006. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology* 147, S56-69. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1159>
- Westergren, R., Nilsson, D., Heglind, M., Arani, Z., Grände, M., Cederberg, A., Åhrén, B., Enerbäck, S., 2010. Overexpression of Foxf2 in adipose tissue is associated with lower levels of IRS1 and decreased glucose uptake *in vivo*. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 298, E548-554. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00395.2009>
- Weteman, M.A.J., Ajubi, N., Dinter, I.M.R. van, Degen, W.G.J., Muijen, G.N.P. van, Ruiter, D.J., Bloemers, H.P.J., 1995. nmb, a novel gene, is expressed in low-metastatic human melanoma cell lines and xenografts. *Int. J. Cancer.* <https://doi.org/10.1002/ijc.2910600111>
- Wheeler, G.N., Brändli, A.W., 2009. Simple vertebrate models for chemical genetics and drug discovery screens: lessons from zebrafish and *Xenopus*. *Dev. Dyn. Off. Publ. Am. Assoc. Anat.* 238, 1287–1308. <https://doi.org/10.1002/dvdy.21967>
- Whitlock, M.C., 1996. The Red Queen Beats the Jack-Of-All-Trades: The Limitations on the Evolution of Phenotypic Plasticity and Niche Breadth. *The American Naturalist* 148, S65–S77
- World Health Organization (WHO), 2012. State of the science of endocrine disrupting chemicals. World Health Organ. URL <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/> (accessed 11.8.19)
- Wilbur, H.M., Collins, J.P., 1973. Ecological Aspects of Amphibian Metamorphosis: Nonnormal distributions of competitive ability reflect selection for facultative metamorphosis. *Science* 182, 1305–1314. <https://doi.org/10.1126/science.182.4119.1305>

- Williamson, M., Griffiths, B., 1996. *Biological Invasions*. Springer Science & Business Media. p 225
- Wind, T., Werner, U., Jacob, M., Hauk, A., 2004. Environmental concentrations of boron, LAS, EDTA, NTA and Triclosan simulated with GREAT-ER in the river Itter. *Chemosphere* 54, 1135–1144.
- Witschi, H., 1999. Some notes on the history of Haber's law. *Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol.* 50, 164–168. <https://doi.org/10.1093/toxsci/50.2.164>
- Wong, L.L.-Y., Lam, I.P.-Y., Wong, T.Y.-N., Lai, W.-L., Liu, H.-F., Yeung, L.-L., Ching, Y.-P., 2013. IPA-3 Inhibits the Growth of Liver Cancer Cells By Suppressing PAK1 and NF-κB Activation. *PLOS ONE* 8, e68843. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068843>
- Woodford, M.R., Dunn, D.M., Blanden, A.R., Capriotti, D., Loiselle, D., Prodromou, C., Panaretou, B., Hughes, P.F., Smith, A., Ackerman, W., Haystead, T.A., Loh, S.N., Bourbouli, D., Schmidt, L.S., Marston Linehan, W., Bratslavsky, G., Mollapour, M., 2016. The FNIP co-chaperones decelerate the Hsp90 chaperone cycle and enhance drug binding. *Nat. Commun.* 7. <https://doi.org/10.1038/ncomms12037>
- Wu, Y., Dowbenko, D., Spencer, S., Laura, R., Lee, J., Gu, Q., Lasky, L.A., 2000. Interaction of the Tumor Suppressor PTEN/MMAC with a PDZ Domain of MAGI3, a Novel Membrane-associated Guanylate Kinase. *Journal of Biological Chemistry* 275, 21477–21485. <https://doi.org/10.1074/jbc.M909741199>
- Wu, C., Okar, D.A., Kang, J., Lange, A.J., 2005. Reduction of Hepatic Glucose Production as a Therapeutic Target in the Treatment of Diabetes. *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 5, 51–59. <https://doi.org/10.2174/1568008053174769>
- Wu, J.-L., Lam, N.P., Martens, D., Kettrup, A., Cai, Z., 2007. Triclosan determination in water related to wastewater treatment. *Talanta* 72, 1650–1654. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2007.03.024>
- Wu, L.L.-Y., Dunning, K.R., Yang, X., Russell, D.L., Lane, M., Norman, R.J., Robker, R.L., 2010. High-fat diet causes lipotoxicity responses in cumulus-oocyte complexes and decreased fertilization rates. *Endocrinology* 151, 5438–5445. <https://doi.org/10.1210/en.2010-0551>
- Wu, B., Zhang, R., Cheng, S.-P., Ford, T., Li, A.-M., Zhang, X.-X., 2011. Risk assessment of polycyclic aromatic hydrocarbons in aquatic ecosystems. *Ecotoxicol. Lond. Engl.* 20, 1124–1130. <https://doi.org/10.1007/s10646-011-0653-x>
- Wu, J.W., Preuss, C., Wang, S.P., Yang, H., Ji, B., Carter, G.W., Gladly, R., Andelfinger, G., Mitchell, G.A., 2017a. Epistatic interaction between the lipase-encoding genes *Pnpla2* and *Lipe* causes liposarcoma in mice. *PLOS Genet.* 13, e1006716. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006716>
- Wu, X., Yu, Z., Su, W., Isquith, D.A., Neradilek, M.B., Lu, N., Gu, F., Li, H., Zhao, X.-Q., 2017b. Low levels of ApoA1 improve risk prediction of type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Lipidol.* 11, 362–368. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.01.009>



- Xiao, Z., Wang, J., Chen, Weirong, Wang, P., Zeng, H., Chen, Weixi, 2012. Association studies of several cholesterol-related genes (ABCA1, CETP and LIPC) with serum lipids and risk of Alzheimer's disease. *Lipids in Health and Disease* 11, 163. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-11-163>
- Xiao, X., Zhao, W., Tian, F., Zhou, X., Zhang, J., Huang, T., Hou, B., Du, C., Wang, S., Mo, Y., Yu, N., Zhou, S., You, J., Zhang, Z., Huang, G., Zeng, X., 2014. Cytochrome b5 reductase 2 is a novel candidate tumor suppressor gene frequently inactivated by promoter hypermethylation in human nasopharyngeal carcinoma. *Tumor Biol.* 35, 3755–3763. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-1497-1>
- Xie, Z., Harris-White, M.E., Wals, P.A., Frautschy, S.A., Finch, C.E., Morgan, T.E., 2005. Apolipoprotein J (clusterin) activates rodent microglia *in vivo* and *in vitro*. *Journal of Neurochemistry* 93, 1038–1046. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03065.x>

Xing, H., Guo, S., Zhang, Y., Zheng, Z., Wang, H., 2016. Upregulation of microRNA-206 enhances lipopolysaccharide-induced inflammation and release of amyloid- $\beta$  by targeting insulin-like growth factor 1 in microglia. *Molecular Medicine Reports* 14, 1357–1364. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5369>

Xu, L.-G., Li, L.-Y., Shu, H.-B., 2004. TRAF7 potentiates MEKK3-induced AP1 and CHOP activation and induces apoptosis. *J. Biol. Chem.* 279, 17278–17282. <https://doi.org/10.1074/jbc.C400063200>

Xu, D.-H., Li, Q., Hu, H., Ni, B., Liu, X., Huang, C., Zhang, Z.-Z., Zhao, G., 2018. Transmembrane protein GRINA modulates aerobic glycolysis and promotes tumor progression in gastric cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 37. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0974-1>



Yakar, S., Liu, J.-L., Fernandez, A.M., Wu, Y., Schally, A.V., Frystyk, J., Chernausek, S.D., Mejia, W., Roith, D.L., 2001. Liver-Specific igf-1 Gene Deletion Leads to Muscle Insulin Insensitivity. *Diabetes* 50, 1110–1118. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.5.1110>

Yamaguchi, K., Yang, L., McCall, S., Huang, J., Yu, X.X., Pandey, S.K., Bhanot, S., Monia, B.P., Li, Y.-X., Diehl, A.M., 2007. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 45, 1366–1374. <https://doi.org/10.1002/hep.21655>

Yang, X., Khosravi-Far, R., Chang, H.Y., Baltimore, D., 1997. Daxx, a novel Fas-binding protein that activates JNK and apoptosis. *Cell* 89, 1067–1076. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80294-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80294-9)

Yang, H.-H., Lai, S.-O., Hsieh, L.-T., Hsueh, H.-J., Chi, T.-W., 2002a. Profiles of PAH emission from steel and iron industries. *Chemosphere* 48, 1061–1074. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(02\)00175-3](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(02)00175-3)

Yang, T., Espenshade, P.J., Wright, M.E., Yabe, D., Gong, Y., Aebersold, R., Goldstein, J.L., Brown, M.S., 2002b. Crucial step in cholesterol homeostasis: sterols promote binding of SCAP to INSIG-1, a membrane protein that facilitates retention of SREBPs in ER. *Cell* 110, 489–500. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00872-3](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00872-3)

Yang, X., Enerbäck, S., Smith, U., 2003. Reduced expression of FOXC2 and brown adipogenic genes in human subjects with insulin resistance. *Obes. Res.* 11, 1182–1191. <https://doi.org/10.1038/oby.2003.163>

Yang, X., Ongusaha, P.P., Miles, P.D., Havstad, J.C., Zhang, F., So, W.V., Kudlow, J.E., Michell, R.H., Olefsky, J.M., Field, S.J., Evans, R.M., 2008. Phosphoinositide signalling links O-GlcNAc transferase to insulin resistance. *Nature* 451, 964–969. <https://doi.org/10.1038/nature06668>

Yang, S.-C., Tseng, H.-L., Shieh, K.-R., 2013. Circadian-clock system in mouse liver affected by insulin resistance. *Chronobiology International* 30, 796–810. <https://doi.org/10.3109/07420528.2013.766204>

Yang, C., Wang, S., Ruan, H., Li, B., Cheng, Z., He, J., Zuo, Q., Yu, C., Wang, H., Lv, Y., Gu, D., Jin, G., Yao, M., Qin, W., Jin, H., 2019. Downregulation of PDK4 Increases Lipogenesis and Associates with Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Cancer* 10, 918–926. <https://doi.org/10.7150/jca.27226>

Ying, G.-G., Kookana, R.S., 2007. Triclosan in wastewaters and biosolids from Australian wastewater treatment plants. *Environ. Int.* 33, 199–205. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2006.09.008>

Yoon, J.C., Puigserver, P., Chen, G., Donovan, J., Wu, Z., Rhee, J., Adelmant, G., Stafford, J., Kahn, C.R., Granner, D.K., Newgard, C.B., Spiegelman, B.M., 2001. Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC-1. *Nature* 413, 131–138. <https://doi.org/10.1038/35093050>

Younes, M., 1999. Specific issues in health risk assessment of endocrine disrupting chemicals and international activities. *Chemosphere* 39, 1253–1257. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(99\)00193-9](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(99)00193-9)

Young, B.E., Lips, K.R., Reaser, J.K., Ibáñez, R., Salas, A.W., Cedeño, J.R., Coloma, L.A., Ron, S., Marca, E.L., Meyer, J.R., Muñoz, A., Bolaños, F., Chaves, G., Romo, D., 2001. Population Declines and Priorities for Amphibian Conservation in Latin America. *Conserv. Biol.* 15, 1213–1223. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1739.2001.00218.x>

Yu, N., Zhang, S., Zuo, F., Kang, K., Guan, M., Xiang, L., 2009. Cultured human melanocytes express functional toll-like receptors 2-4, 7 and 9. *J. Dermatol. Sci.* 56, 113–120. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2009.08.003>

Yu, D., Liu, J., Chen, J., Shao, J., Shen, X., Xia, H., Li, C., Xue, B., Ding, Y., 2014. GGPPS1 predicts the biological character of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *BMC Cancer* 14. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-248>

Yu, J., Deng, T., Xiang, S., 2018. Structural basis for protein phosphatase 1 recruitment by glycogen-targeting subunits. *FEBS J.* <https://doi.org/10.1111/febs.14699>

Yu, J., Zhang, C., Yu, Q., Yu, H., Zhang, B., 2019. ADAR1 p110 Enhances Adhesion of Tumor Cells to Extracellular Matrix in Hepatocellular Carcinoma *via* Up-Regulating ITGA2 Expression. *Medical Science Monitor* 25, 1469–1479. <https://doi.org/10.12659/MSM.911944>

Yueh, M.-F., Tukey, R.H., 2016. Triclosan: A Widespread Environmental Toxicant with Many Biological Effects. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 56, 251–272. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010715-103417>

-Z-

Zavasnik-Bergant, V., Schweiger, A., Bevec, T., Golouh, R., Turk, V., Kos, J., 2004. Inhibitory p41 isoform of invariant chain and its potential target enzymes cathepsins L and H in distinct populations of macrophages in human lymph nodes. *Immunology* 112, 378–385. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2004.01879.x>

Zeng, Q., Dong, J.-M., Guo, K., Li, J., Tan, H.-X., Koh, V., Pallen, C.J., Manser, E., Hong, W., 2003. PRL-3 and PRL-1 promote cell migration, invasion, and metastasis. *Cancer Res.* 63, 2716–2722

Zeng, L., Ma, H., Pan, S., You, J., Zhang, G., Yu, Z., Sheng, G., Fu, J., 2016. LINE-1 gene hypomethylation and p16 gene hypermethylation in HepG2 cells induced by low-dose and long-term triclosan exposure: The role of hydroxyl group. *Toxicology in Vitro*. 34, 35–44. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2016.03.002>

Zerenturk, E.J., Sharpe, L.J., Ikonen, E., Brown, A.J., 2013. Desmosterol and DHCR24: Unexpected new directions for a terminal step in cholesterol synthesis. *Progress in Lipid Research* 52, 666–680. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2013.09.002>

Zhang, H., Kim, J.K., Edwards, C.A., Xu, Z., Taichman, R., Wang, C.-Y., 2005. Clusterin inhibits apoptosis by interacting with activated Bax. *Nat. Cell Biol.* 7, 909–915. <https://doi.org/10.1038/ncb1291>

Zhang, S., Zhang, Q., Darisaw, S., Ehie, O., Wang, G., 2007. Simultaneous quantification of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), polychlorinated biphenyls (PCBs), and pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in Mississippi river water, in New Orleans, Louisiana, USA. *Chemosphere* 66, 1057–1069. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.06.067>

Zhang, J., Yang, L., Ang, Z., Yoong, S.L., Tran, T.T.T., Anand, G.S., Tan, N.S., Ho, B., Ding, J.L., 2010. Secreted M-Ficolin Anchors onto Monocyte Transmembrane G Protein-Coupled Receptor 43 and Cross Talks with Plasma C-Reactive Protein to Mediate Immune Signaling and Regulate Host Defense. *The Journal of Immunology* 185, 6899–6910. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001225>

Zhang, W., Li, C., Liu, M., Chen, X., Shuai, K., Kong, X., Lv, L., Mei, Z., 2016a. Aquaporin 9 is down-regulated in hepatocellular carcinoma and its over-expression suppresses hepatoma cell invasion through inhibiting epithelial-to-mesenchymal transition. *Cancer Letters* 378, 111–119. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.05.021>

Zhang, W., Guo, R., Yang, Y., Ding, J., Zhang, Y., 2016b. Long-term effect of heavy-metal pollution on diversity of gastrointestinal microbial community of *Bufo raddei*. *Toxicology Letters* 258, 192–197. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.07.003>

Zhang, C., Wang, H., Chen, Z., Zhuang, L., Xu, L., Ning, Z., Zhu, Z., Wang, P., Meng, Z., 2018a. Carbonic anhydrase 2 inhibits epithelial–mesenchymal transition and metastasis in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 39, 562–570. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgx148>

Zhang, Z.-L., Liu, G., Peng, L., Zhang, C., Jia, Y.-M., Yang, W.-H., Mao, L., 2018b. Effect of PAK1 gene silencing on proliferation and apoptosis in hepatocellular carcinoma cell lines MHCC97-H and HepG2 and cells in xenograft tumor. *Gene Therapy* 25, 284–296. <https://doi.org/10.1038/s41434-018-0016-9>

- Zhang, M., Zhao, Y., Li, Z., Wang, C., 2018c. Pyruvate dehydrogenase kinase 4 mediates lipogenesis and contributes to the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 495, 582–586. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.11.054>
- Zhao, Y., Peng, S., Jia, C., Xu, F., Xu, Y., Dai, C., 2016. Armc8 regulates the invasive ability of hepatocellular carcinoma through E-cadherin/catenin complex. *Tumor Biology* 37, 11219–11224. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5006-1>
- Zhao, L., Fan, J., Xia, S., Pan, Y., Liu, S., Qian, G., Qian, Z., Kang, H.-B., Arbiser, J.L., Pollack, B.P., Kudchadkar, R.R., Lawson, D.H., Rossi, M., Abdel-Wahab, O., Merghoub, T., Khoury, H.J., Khuri, F.R., Boise, L.H., Lonial, S., Chen, F., Chen, J., Lin, R., 2017. HMG-CoA synthase 1 is a synthetic lethal partner of BRAF V600E in human cancers. *J. Biol. Chem.* 292, 10142–10152. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.788778>
- Zhou, J., Maskaoui, K., 2003. Distribution of polycyclic aromatic hydrocarbons in water and surface sediments from Daya Bay, China. *Environ. Pollut. Barking Essex 1987* 121, 269–81. [https://doi.org/10.1016/S0269-7491\(02\)00215-4](https://doi.org/10.1016/S0269-7491(02)00215-4)
- Zhou, A., Ou, A.C., Cho, A., Benz, E.J., Huang, S.-C., 2008. Novel Splicing Factor RBM25 Modulates Bcl-x Pre-mRNA 5' Splice Site Selection. *Molecular and Cellular Biology* 28, 5924–5936. <https://doi.org/10.1128/MCB.00560-08>
- Zhou, W., Wang, X., Li, L., Feng, X., Yang, Z., Zhang, W., Hu, R., 2010. Depletion of tubulin polymerization promoting protein family member 3 suppresses HeLa cell proliferation. *Mol. Cell. Biochem.* 333, 91–98. <https://doi.org/10.1007/s11010-009-0208-0>
- Zhou, X., Zhu, H., Ma, C., Li, H., Liu, F., Chang, H., Lu, J., 2016. MiR-1180 promoted the proliferation of hepatocellular carcinoma cells by repressing TNIP2 expression. *Biomed. Pharmacother.* 79, 315–320. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.02.025>
- Zhou, Z., Yang, J., Chan, K.M., 2017. Toxic effects of triclosan on a zebrafish (*Danio rerio*) liver cell line, ZFL. *Aquat. Toxicol.* 191, 175–188. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2017.08.009>
- Zhou, Z., Jiang, H., Tu, K., Yu, W., Zhang, J., Hu, Z., Zhang, H., Hao, D., Huang, P., Wang, J., Wang, A., Xiao, Z., He, C., 2019. ANKHD1 is required for SMYD3 to promote tumor metastasis in hepatocellular carcinoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 38, 18. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-1011-0>
- Zhu, L., Chen, B., Wang, J., Shen, H., 2004. Pollution survey of polycyclic aromatic hydrocarbons in surface water of Hangzhou, China. *Chemosphere* 56, 1085–1095. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2004.05.025>
- Zimmerman, L.B., 2010. Operation and maintenance of *Xenopus tropicalis*. Zimmerman Lab. Div. Dev. Biol. - Natl. Inst. Med. Res.
- Zoubeidi, A., Ettinger, S., Beraldi, E., Hadaschik, B., Zardan, A., Klomp, L.W.J., Nelson, C.C., Rennie, P.S., Gleave, M.E., 2010. Clusterin facilitates COMMD1 and I-kappaB degradation to enhance NF-kappaB activity in prostate cancer cells. *Mol. Cancer Res. MCR* 8, 119–130. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-09-0277>

# Annexe I

Xenopus Ensembl ID	Gene symbol	Gene description	Human Ensembl ID	Fold Change
ENSXETG00000019534	aanat	aralkylamine N-acetyltransferase	ENSG00000129673	→inf
ENSXETG00000022747	aass	Amino adipate-Semialdehyde Synthase	ENSG00000008311	0,47
ENSXETG00000033201	ABCB5 putative	ATP binding cassette subfamily B member 5 putative	ENSG00000004846	4,40
ENSXETG00000024487	acer2	Alkaline Ceramidase 2	ENSG00000177076	2,24
ENSXETG00000031495	ACOX3	Acyl-Coenzyme A Oxidase	ENSG00000087008	0,44
ENSXETG00000004291	acss2.2	Acyl-Coa Synthetase Short-Chain Family Member 2, Gene 2	ENSG00000131069	0,24
ENSXETG00000032120	ACY1 putative	aminoacylase 1 putative	ENSG00000243989	2,23
ENSXETG00000008519	add2	Adducin 2 (Beta)	ENSG00000075340	3,99
ENSXETG00000009313	ADH1B	Class I Alcohol Dehydrogenase, Beta Subunit	ENSG00000196616	0,49
ENSXETG00000004222	adora2a	Adenosine A2A Receptor	ENSG00000128271	2,08
ENSXETG00000004169	aff4	Af4/Fmr2 Family, Member 4	ENSG00000072364	0,27
ENSXETG00000005052	agmo	Alkylglycerol Monooxygenase	ENSG00000187546	0,31
ENSXETG00000011083	ahsa1	Aha1, Activator Of Heat Shock 90Kda Protein Atpase Homolog 1	ENSG00000100591	0,43
ENSXETG00000007623	akap13	A Kinase (Prka) Anchor Protein 13	ENSG00000170776	2,54
ENSXETG00000016564	AKR1C3 putative	aldo-keto reductase family 1 member C3 putative	ENSG00000196139	0,40
ENSXETG00000026269	akr1d1	Aldo-Keto Reductase Family 1, Member D1 (Delta 4-3-Ketosteroid-5-Beta-Reductase)	ENSG00000122787	0,44
ENSXETG00000023474	alad	Aminolevulinatase Dehydratase	ENSG00000148218	0,45
ENSXETG00000004757	aldh9a1	Aldehyde Dehydrogenase 9 Family, Member A1	ENSG00000143149	0,37
ENSXETG00000011972	alg2	Asparagine-Linked Glycosylation 2 Homolog	ENSG00000119523	0,40
ENSXETG00000001813	alg5	Asparagine-Linked Glycosylation 5, Dolichyl-Phosphate Beta-Glucosyltransferase Homolog	ENSG00000120697	0,47
ENSXETG00000026001	alox5ap	Arachidonate 5-Lipoxygenase-Activating Protein	ENSG00000132965	0,36
ENSXETG00000010841	angptl3	Dedicator Of Cytokinesis 7	ENSG00000116641	0,37
ENSXETG00000016798	ank1	Ankyrin 1, Erythrocytic	ENSG00000029534	2,62
ENSXETG00000011277	ANKRD11	Ankyrin Repeat Domain 11	ENSG00000167522	2,06
ENSXETG00000004049	ankrd12	Ankyrin Repeat Domain 12	ENSG00000101745	2,49
ENSXETG00000012973	anpep	Alanyl (Membrane) Aminopeptidase	ENSG00000166825	0,33
ENSXETG00000013663	ap3d1	Adaptor-Related Protein Complex 3, Delta 1 Subunit	ENSG00000065000	2,29
ENSXETG00000027272	apcs	amyloid P component, serum protein	ENSG00000132693	0,30
ENSXETG00000030626	APLN	Apelin Preproprotein	ENSG00000171388	0,35
ENSXETG00000002499	apom	Apolipoprotein M	ENSG00000204444	0,49
ENSXETG00000027084	aprt	Adenine Phosphoribosyltransferase	ENSG00000198931	0,45
ENSXETG00000006227	arhgef25	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 25	ENSG00000240771	2,86
ENSXETG00000032383	arl13b	Adp-Ribosylation Factor-Like 13B	ENSG00000169379	3,37
ENSXETG00000025707	asns	Asparagine Synthetase (Glutamine-Hydrolyzing)	ENSG00000070669	0,40
ENSXETG00000019402	ATP13A5 putative	ATPase 13A5 putative	ENSG00000187527	0,31
ENSXETG00000002512	atp2a2	Atpase, Ca++ Transporting, Cardiac Muscle, Slow Twitch 2	ENSG00000174437	0,36
ENSXETG00000033246	B2M	beta-2-microglobulin	ENSG00000166710	2,77
ENSXETG00000031393	B3GALT5 putative	beta-1,3-galactosyltransferase 5 putative	ENSG00000183778	5,25
ENSXETG00000020266	bach1	Btb And Cnc Homology 1, Basic Leucine Zipper Transcription Factor 1	ENSG00000156273	2,84
ENSXETG00000021380	basp1	Brain Abundant, Membrane Attached Signal Protein 1	ENSG00000176788	0,46
ENSXETG00000021782	baz2a	Bromodomain Adjacent To Zinc Finger Domain, 2A	ENSG00000076108	4,56
ENSXETG00000005802	bcl7b	B-Cell ClI/Lymphoma 7B	ENSG00000106635	0,34
ENSXETG00000013844	bcs1l	Bcs1-Like (S. Cerevisiae)	ENSG00000074582	2,53
ENSXETG00000027380	bet1	Blocked Early In Transport 1 Homolog	ENSG00000105829	0,40
ENSXETG00000032164	BHLHA15	Small nucleolar RNA SNORA57	ENSG00000180535	0,00
ENSXETG00000008571	brdt	Bromodomain, Testis-Specific	ENSG00000137948	0,10

**Table S1 (P1). List of the genes significantly differentially transcribed after BaP exposure. (Génération F0)**

Xenopus Ensembl ID	Gene symbol	Gene description	Human Ensembl ID	Fold Change
ENSXETG00000016954	c19orf47	Chromosome 19 Open Reading Frame 47	ENSG00000160392	2,10
ENSXETG00000017105	c1orf116	chromosome 1 open reading frame 116	ENSG00000182795	0,41
ENSXETG00000025909	c1orf35	chromosome 1 open reading frame 35	ENSG00000143793	2,39
ENSXETG00000019460	c20orf24	Chromosome 20 Open Reading Frame 24	ENSG00000259399	0,38
ENSXETG00000013740	ca2	Carbonic Anhydrase 2	ENSG00000164879	2,05
ENSXETG00000007937	calr	Calreticulin	ENSG00000179218	0,33
ENSXETG00000032225	CAPS2	Calcyphosine 2	ENSG00000180881	2,47
ENSXETG00000007561	cat.1	Catalase, Gene 1	ENSG00000121691	0,49
ENSXETG00000007834	CCDC167 putative	coiled-coil domain containing 167 putative	ENSG00000198937	0,32
ENSXETG00000030104	CCDC34	Coiled-Coil Domain Containing 34	ENSG00000109881	4,36
ENSXETG00000010071	ccdc84	Coiled-Coil Domain Containing 84	ENSG00000186166	2,57
ENSXETG00000002227	cct4	Chaperonin Containing Tcp1, Subunit 4 (Delta)	ENSG00000115484	0,48
ENSXETG00000010119	cd3e	CD3e molecule, epsilon (CD3-TCR complex)	ENSG00000198851	3,15
ENSXETG00000033362	CD40	CD40 antigen precursor	ENSG00000101017	3,34
ENSXETG00000011877	cd74	CD74 molecule, major histocompatibility complex, class II invariant chain	ENSG00000019582	2,57
ENSXETG00000023034	cdc7	Cell Division Cycle 7 Homolog	ENSG00000097046	2,43
ENSXETG00000030117	CDCA3	cell division cycle associated 3	ENSG00000111665	3,80
ENSXETG00000004314	cdk5rap1	Cdk5 Regulatory Subunit Associated Protein 1	ENSG00000101391	2,29
ENSXETG00000018291	cebpa	Ccaat/Enhancer Binding Protein (C/Ebp), Alpha	ENSG00000245848	0,33
ENSXETG00000017901	chp1	Calcium Binding Protein P22	ENSG00000187446	0,42
ENSXETG00000002538	chpt1	Choline Phosphotransferase 1	ENSG00000111666	0,48
ENSXETG00000008492	cir1	Corepressor Interacting With Rbpj, 1	ENSG00000138433	3,69
ENSXETG00000000506	clca1	chloride channel accessory 1	ENSG00000016602	0,17
ENSXETG00000024073	clic1	Chloride Intracellular Channel 1	ENSG00000213719	0,48
ENSXETG00000016268	clic4	Chloride Intracellular Channel 4	ENSG00000112782	2,15
ENSXETG00000023302	cnksr3	Cnksr Family Member 3	ENSG00000153721	1,93
ENSXETG00000009510	cnp2	Canopy 2 Homolog	ENSG00000257727	0,40
ENSXETG00000033623	COL28A1	Collagen, Type Xxviii, Alpha 1	ENSG00000215018	0,39
ENSXETG00000006108	col9a3	Collagen, Type Ix, Alpha 3	ENSG00000092758	2,70
ENSXETG00000026124	cpb2	Carboxypeptidase B2 (Plasma)	ENSG00000080618	0,42
ENSXETG00000003737	cpn1	Carboxypeptidase N, Polypeptide 1	ENSG00000120054	0,44
ENSXETG00000015426	cpt1b	Carnitine Palmitoyltransferase 1B (Muscle)	ENSG00000205560	2,84
ENSXETG00000023010	creg1	Cellular Repressor Of E1A-Stimulated Genes 1	ENSG00000143162	2,63
ENSXETG00000003916	csf3r	colony stimulating factor 3 receptor (granulocyte)	ENSG00000119535	0,36
ENSXETG00000011183	cth	Cystathionase (Cystathionine Gamma-Lyase)	ENSG00000116761	0,37
ENSXETG00000008929	CTSK	Cathepsin K	ENSG00000143387	0,17
ENSXETG00000008949	cuedc1	Cue Domain Containing 1	ENSG00000180891	0,18
ENSXETG00000027531	cycs	Cytochrome C, Somatic	ENSG00000172115	0,32
ENSXETG00000009665	cyp2a13	Cytochrome P450, Family 2, Subfamily A, Polypeptide 13	ENSG00000197838	0,31
ENSXETG00000008798	cyp2A13 putative	cytochrome P450 family 2 subfamily A member 13 putative	ENSG00000197838	0,32
ENSXETG00000027561	CYP2A13 putative	cytochrome P450 family 2 subfamily A member 13 putative	ENSG00000197838	2,21
ENSXETG00000033940	CYP3A5	Cytochrome P450, Family 3, Subfamily A, Polypeptide 5	ENSG00000160868	2,58
ENSXETG00000022308	dao	D-Amino-Acid Oxidase	ENSG00000110887	0,44
ENSXETG00000014181	dek	Dek Oncogene	ENSG00000124795	2,09
ENSXETG00000004660	dnajb11	Dnaj (Hsp40) Homolog, Subfamily B, Member 11	ENSG00000090520	0,48
ENSXETG00000015752	dnajb9	Dnaj (Hsp40) Homolog, Subfamily B, Member 9	ENSG00000128590	0,11
ENSXETG00000006458	dnajc3	Dnaj (Hsp40) Homolog, Subfamily C, Member 3	ENSG00000102580	0,27
ENSXETG00000007481	dnajc9	Dnaj (Hsp40) Homolog, Subfamily C, Member 9	ENSG00000213551	0,47
ENSXETG00000005433	dpep2	Dipeptidase 2	ENSG00000167261	4,03

**Table S1 (P2). List of the genes significantly differentially transcribed after BaP exposure. (Génération F0)**

Xenopus Ensembl ID	Gene symbol	Gene description	Human Ensembl ID	Fold Change
ENSXETG00000033882	DUSP3	Dual Specificity Phosphatase 3	ENSG00000108861	0,27
ENSXETG00000021871	dup6	Dual Specificity Phosphatase 6	ENSG00000139318	0,47
ENSXETG00000024641	elovl2	Elovl Fatty Acid Elongase 2	ENSG00000197977	0,35
ENSXETG00000031904	epgn	epithelial mitogen homolog precursor	ENSG00000182585	0,14
ENSXETG00000007924	epor	erythropoietin receptor	ENSG00000187266	2,35
ENSXETG00000019727	epx	Eosinophil Peroxidase	ENSG00000005381	0,24
ENSXETG00000015425	esd	Esterase D	ENSG00000139684	0,45
ENSXETG00000009043	fads2	Fatty Acid Desaturase 2	ENSG00000149485	0,34
ENSXETG00000027391	fam133b	Family With Sequence Similarity 133, Member B	ENSG00000234545	2,69
ENSXETG00000031916	fas	Fas cell surface death receptor precursor	ENSG0000026103	2,11
ENSXETG00000000392	FCN1 putative	ficolin 1 putative	ENSG00000085265	9,55
ENSXETG00000024588	G6PC	Glucose-6-Phosphatase, Catalytic (Glycogen Storage Disease Type I, Von Gierke Disease)	ENSG00000131482	6,80
ENSXETG00000012392	gadd45a	Growth Arrest And Dna-Damage-Inducible, Alpha	ENSG00000116717	0,24
ENSXETG00000026537	gadd45g	Growth Arrest And Dna-Damage-Inducible, Gamma	ENSG00000130222	2,15
ENSXETG00000003703	gamt	Guanidinoacetate N-Methyltransferase	ENSG00000130005	0,37
ENSXETG00000027208	gbp6	Guanylate Binding Protein Family, Member 6	ENSG00000183347	2,95
ENSXETG00000021554	gchfr	Gtp Cyclohydrolase I Feedback Regulator	ENSG00000137880	0,35
ENSXETG00000000187	gcsh	Glycine Cleavage System Protein H (Aminomethyl Carrier)	ENSG00000140905	0,51
ENSXETG00000014678	gem	Gtp Binding Protein Overexpressed In Skeletal Muscle	ENSG00000164949	2,89
ENSXETG00000006263	gfi1b	Growth Factor Independent 1B Transcription Repressor	ENSG00000165702	2,25
ENSXETG00000008199	gfpt1	Glutamine--Fructose-6-Phosphate Transaminase 1	ENSG00000198380	0,24
ENSXETG00000013890	GIGYF2	GRB10 interacting GYF protein 2	ENSG00000204120	2,90
ENSXETG00000026112	gjb2	Gap Junction Protein, Beta 2, 26Kda	ENSG00000121742	0,47
ENSXETG00000032815	GPCPD1	Glycerophosphocholine Phosphodiesterase Gde1 Homolog	ENSG00000125772	2,16
ENSXETG00000012204	gpr137c	G Protein-Coupled Receptor 137C	ENSG00000180998	2,13
ENSXETG00000007140	gpt2	Glutamic Pyruvate Transaminase (Alanine Aminotransferase) 2	ENSG00000167701	0,50
ENSXETG00000025842	grhpr.1	Glyoxylate Reductase/Hydroxypyruvate Reductase, Gene 1	ENSG00000137106	2,59
ENSXETG00000014715	grk4	G Protein-Coupled Receptor Kinase 4	ENSG00000125388	2,28
ENSXETG00000032788	GSTK1 putative	glutathione S-transferase kappa 1 putative	ENSG00000197448	0,50
ENSXETG00000003788	guca1b	Guanylate Cyclase Activator 1B (Retina)	ENSG00000112599	4,08
ENSXETG00000005520	hao1	Hydroxyacid Oxidase (Glycolate Oxidase) 1	ENSG00000101323	0,47
ENSXETG00000025663	hba3	Hemoglobin Alpha 3 Subunit	ENSG00000130656	3,57
ENSXETG00000001141	hba4	Putative Ortholog Of Hemoglobin Alpha Chain., 2 of 3	ENSG00000130656	2,26
ENSXETG00000024626	hbd	Hemoglobin, Delta	ENSG00000223609	6,18
ENSXETG00000024628	hbg2	Hemoglobin, Gamma G	ENSG00000196565	3,18
ENSXETG00000012164	hdlbp	High Density Lipoprotein Binding Protein (Vigilin)	ENSG00000115677	0,43
ENSXETG00000000342	herc6	HECT and RLD domain containing E3 ubiquitin protein ligase family member 6	ENSG00000138642	2,39
ENSXETG00000026099	herpud1	Homocysteine-Inducible, Endoplasmic Reticulum Stress-Inducible, Ubiquitin-Like Domain Member 1	ENSG00000051108	0,43
ENSXETG00000008860	hk1	Hexokinase 1	ENSG00000156515	2,49
ENSXETG00000024014	hm13	Histocompatibility (Minor) 13	ENSG00000101294	0,36
ENSXETG00000016587	hmgcs1	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coa Synthase 1 (Soluble)	ENSG00000112972	0,31
ENSXETG00000016904	hpgd	Hydroxyprostaglandin Dehydrogenase 15-(Nad)	ENSG00000164120	3,21
ENSXETG00000008941	hsd11b1	Hydroxysteroid (11-Beta) Dehydrogenase 1	ENSG00000117594	0,46
ENSXETG00000005359	hsp90b1	Heat Shock Protein 90Kda Beta (Grp94), Member 1	ENSG00000166598	0,12
ENSXETG00000016838	hspa5	Heat Shock 70Kda Protein 5 (Glucose-Regulated Protein, 78Kda)	ENSG00000044574	0,06
ENSXETG00000007509	hspd1	Heat Shock 60Kda Protein 1 (Chaperonin)	ENSG00000144381	0,46
ENSXETG00000007510	hspe1	Heat Shock 10Kda Protein 1 (Chaperonin 10)	ENSG00000115541	0,50
ENSXETG00000014192	htatip2	Hiv-1 Tat Interactive Protein 2, 30Kda	ENSG00000109854	0,48
ENSXETG00000010075	hyou1	Hypoxia Up-Regulated 1	ENSG00000149428	0,27

**Table S1 (P3). List of the genes significantly differentially transcribed after BaP exposure. (Génération F0)**



Xenopus Ensembl ID	Gene symbol	Gene description	Human Ensembl ID	Fold Change
ENSXETG00000008032	idh1	Isocitrate Dehydrogenase 1 (Nadp+), Soluble	ENSG00000138413	0,47
ENSXETG000000021523	ier3ip1	Immediate Early Response 3 Interacting Protein 1	ENSG00000134049	0,45
ENSXETG000000021822	ifit1	interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 1	ENSG00000152778	3,97
ENSXETG000000013218	ift43	Intraflagellar Transport 43 Homolog (Chlamydomonas)	ENSG00000119650	2,64
ENSXETG00000002876	igf3	insulin-like growth factor 3	ENSG00000167244	0,48
ENSXETG000000015656	igfbp1	insulin-like growth factor binding protein 1	ENSG00000146678	3,52
ENSXETG000000019875	igfbp2	Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 2, 36Kda	ENSG00000115457	0,29
ENSXETG00000009343	impdh2	Imp (Inosine 5'-Monophosphate) Dehydrogenase 2	ENSG00000178035	0,45
ENSXETG000000017149	inhbc.1	inhibin, beta C, gene 1	ENSG00000175189	0,42
ENSXETG000000004129	jade3	Phd Finger Protein 16	ENSG00000102221	5,80
ENSXETG000000015433	jarid2	Jumonji, At Rich Interactive Domain 2	ENSG00000008083	0,21
ENSXETG000000027589	kdelr1	Kdel (Lys-Asp-Glu-Leu) Endoplasmic Reticulum Protein Retention Receptor 1	ENSG00000136240	0,31
ENSXETG000000015636	kdm6b	Lysine (K)-Specific Demethylase 6B	ENSG00000132510	4,15
ENSXETG000000008940	lamb3	Laminin, Beta 3	ENSG00000196878	0,34
ENSXETG000000002320	lars	Leucyl-Trna Synthetase	ENSG00000133706	0,42
ENSXETG000000001714	ldb1	Lim Domain Binding 1	ENSG00000198728	2,21
ENSXETG000000014525	lin7a	Lin-7 Homolog A	ENSG00000111052	4,91
ENSXETG000000006741	lman2	Lectin, Mannose-Binding 2	ENSG00000169223	0,50
ENSXETG000000031238	LRRC43	leucine rich repeat containing 43	ENSG00000158113	11,14
ENSXETG000000006835	lrrc59	Leucine Rich Repeat Containing 59	ENSG00000108829	0,38
ENSXETG000000022859	lrrc8e	Leucine Rich Repeat Containing 8 Family, Member E	ENSG00000171017	2,15
ENSXETG000000024077	lsm2	Lsm2 Homolog, U6 Small Nuclear Rna Associated	ENSG00000204392	0,43
ENSXETG000000004899	lss	Lanosterol Synthase (2,3-Oxidosqualene-Lanosterol Cyclase)	ENSG00000160285	0,41
ENSXETG000000024502	lurap1	leucine rich adaptor protein 1	ENSG00000171357	0,20
ENSXETG000000018054	maats1	MYCBP-associated, testis expressed 1	ENSG00000183833	3,15
ENSXETG000000027834	MAEL	Protein maelstrom homolog	ENSG00000143194	0,23
ENSXETG000000000073	manf	Mesencephalic Astrocyte-Derived Neurotrophic Factor	ENSG00000145050	0,06
ENSXETG000000031922	mapk13	Mitogen-Activated Protein Kinase 13	ENSG00000156711	0,30
ENSXETG000000008910	mcl1	myeloid cell leukemia 1	ENSG00000143384	1,98
ENSXETG000000009113	mcm10	Minichromosome Maintenance Complex Component 10	ENSG00000065328	2,12
ENSXETG000000008976	mdh2	Malate Dehydrogenase 2, Nad (Mitochondrial)	ENSG00000146701	0,43
ENSXETG000000023696	med1	Mediator Of Rna Polymerase Ii Transcription Subunit 1	ENSG00000125686	0,44
ENSXETG000000021451	med26	Mediator Complex Subunit 26	ENSG00000105085	2,52
ENSXETG000000018209	mfsd2b	Major Facilitator Superfamily Domain-Containing Protein 2B	ENSG00000205639	3,19
ENSXETG000000009121	mgat2	Mannosyl (Alpha-1,6-)-Glycoprotein Beta-1,2-N-Acetylglucosaminyltransferase	ENSG00000168282	0,34
ENSXETG000000025659	MGC147405	Dnaj (Hsp40) Homolog, Subfamily C, Member 12	ENSG00000108176	0,19
ENSXETG000000020165	mkrn2	Makorin Ring Finger Protein 2	ENSG00000075975	2,33
ENSXETG000000014530	mcl1	megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts 1	ENSG00000100427	6,96
ENSXETG000000002978	msh4	Muts Homolog 4	ENSG00000057468	3,22
ENSXETG000000027594	msl1	Male-Specific Lethal 1 Homolog	ENSG00000188895	2,71
ENSXETG000000000914	MSMO1	Methylsterol Monooxygenase 1	ENSG00000052802	0,39
ENSXETG000000021439	msto1	misato 1, mitochondrial distribution and morphology regulator	ENSG00000125459	2,19
ENSXETG000000020483	mxd4	Max Dimerization Protein 4	ENSG00000123933	4,82
ENSXETG000000017861	nfat5	Nuclear Factor Of Activated T-Cells 5, Tonicity-Responsive	ENSG00000102908	0,33
ENSXETG000000022049	nmrk2	Integrin Beta 1 Binding Protein 3	ENSG00000077009	2,15
ENSXETG000000024771	nop10	Nop10 Ribonucleoprotein Homolog	ENSG00000182117	0,49
ENSXETG000000008403	npm1	Nucleophosmin (Nucleolar Phosphoprotein B23, Numatrin)	ENSG00000181163	0,51
ENSXETG000000001136	nprl3	Nitrogen Permease Regulator-Like 3	ENSG00000103148	2,16
ENSXETG000000000579	nr4a1	Nuclear Receptor Subfamily 4, Group A, Member 1	ENSG00000123358	6,67

**Table S1 (P4). List of the genes significantly differentially transcribed after BaP exposure. (Génération F0)**

Xenopus Ensembl ID	Gene symbol	Gene description	Human Ensembl ID	Fold Change
ENSXETG00000031753	NR4A2	Nuclear Receptor Subfamily 4 Group A Member 2	ENSG00000153234	13,99
ENSXETG00000015708	nrde2	Chromosome 14 Open Reading Frame 102	ENSG00000119720	2,11
ENSXETG000000021122	nt5c3a	5'-Nucleotidase, Cytosolic Iii	ENSG00000122643	2,99
ENSXETG00000005405	p4hb	Prolyl 4-Hydroxylase, Beta Polypeptide	ENSG00000185624	0,36
ENSXETG00000019626	pah	Phenylalanine Hydroxylase	ENSG00000171759	0,50
ENSXETG00000010703	pak1	P21 Protein (Cdc42/Rac)-Activated Kinase 1	ENSG00000149269	0,44
ENSXETG00000012083	pank4	Pantothenate Kinase 4	ENSG00000157881	2,15
ENSXETG00000000658	paqr8	Progesterone And Adipoq Receptor Family Member Viii	ENSG00000170915	2,45
ENSXETG00000020374	pde4b	Phosphodiesterase 4B, Camp-Specific	ENSG00000184588	2,34
ENSXETG00000004650	pdia3	Protein Disulfide Isomerase Family A, Member 3	ENSG00000167004	0,28
ENSXETG00000017929	pdia4	Protein Disulfide Isomerase Family A, Member 4	ENSG00000155660	0,18
ENSXETG00000003512	pdia6	Protein Disulfide Isomerase Family A, Member 6	ENSG00000143870	0,18
ENSXETG000000023046	phf201	PHD finger protein 20-like 1	ENSG00000129292	2,19
ENSXETG000000009467	pipox	Pipecolic Acid Oxidase	ENSG00000179761	0,44
ENSXETG00000027262	pkia	Protein Kinase (Camp-Dependent, Catalytic) Inhibitor Alpha	ENSG00000171033	0,23
ENSXETG00000016792	plat	Plasminogen Activator, Tissue	ENSG00000104368	2,21
ENSXETG00000004865	pnpla3	patatin-like phospholipase domain containing 3	ENSG00000100344	0,26
ENSXETG00000010651	ppib	Peptidylprolyl Isomerase B (Cyclophilin B)	ENSG00000166794	0,46
ENSXETG00000011444	ppic	Peptidylprolyl Isomerase C (Cyclophilin C)	ENSG00000168938	0,33
ENSXETG00000008726	ppm1l	Protein Phosphatase, Mg2+/Mn2+ Dependent, 1L	ENSG00000163590	0,47
ENSXETG00000020984	ppp1r3c.1	Protein Phosphatase 1, Regulatory (Inhibitor) Subunit 3C, Gene 1	ENSG00000119938	0,37
ENSXETG00000010361	prdx4	Peroxiredoxin 4	ENSG00000123131	0,49
ENSXETG00000000525	prdx6	Peroxiredoxin 6	ENSG00000117592	0,41
ENSXETG00000007235	prelid1	Preli Domain Containing 1	ENSG00000169230	0,51
ENSXETG00000002877	prmt1	Protein Arginine Methyltransferase 1	ENSG00000126457	0,47
ENSXETG00000016850	prnp	prion protein	ENSG00000171867	2,05
ENSXETG00000002945	prodh2	Proline Dehydrogenase (Oxidase) 2	ENSG00000250799	0,39
ENSXETG00000021647	prt3	Proteinase 3	ENSG00000197561	0,36
ENSXETG00000003954	ptgds	prostaglandin D2 synthase 21kDa (brain)	ENSG00000107317	0,33
ENSXETG00000001907	PYCARD putative	Putative ortholog of apoptosis-associated speck-like protein, 1 of 1	ENSG00000103490	9,34
ENSXETG00000018901	qprt	Quinolinate Phosphoribosyltransferase	ENSG00000103485	0,33
ENSXETG00000002264	qtrt1	Queuine Trna-Ribosyltransferase 1	ENSG00000213339	0,25
ENSXETG00000002305	rab5a	Rab5A, Member Ras Oncogene Family	ENSG00000144566	0,43
ENSXETG00000013833	rasa3	Ras P21 Protein Activator 3	ENSG00000185989	2,09
ENSXETG00000019780	rassf10	Ras association (RalGDS/AF-6) domain family (N-terminal) member 10	ENSG00000189431	0,39
ENSXETG00000024429	rbbp6	Retinoblastoma Binding Protein 6	ENSG00000122257	2,36
ENSXETG00000008249	rbp1	Retinol Binding Protein 1, Cellular	ENSG00000114115	0,46
ENSXETG00000003708	reep6	Receptor Accessory Protein 6	ENSG00000115255	0,45
ENSXETG00000013365	rfsd	Rieske (Fe-S) Domain Containing	ENSG00000175449	2,20
ENSXETG00000004127	rgn	Regucalcin (Senescence Marker Protein-30)	ENSG00000130988	0,41
ENSXETG00000020565	rin1	Ras and Rab interactor 1	ENSG00000174791	0,26
ENSXETG00000030371	RNASEH1 putative	ribonuclease H1 putative	ENSG00000171865	0,04
ENSXETG00000006284	rnf112.2	ring finger protein 112, gene 2	ENSG00000128482	0,34
ENSXETG00000001266	rnf181	Ring Finger Protein 181	ENSG00000168894	0,50
ENSXETG00000016175	rpn1	Ribophorin I	ENSG00000163902	0,34
ENSXETG00000000777	rrbp1	ribosome binding protein 1	ENSG00000125844	0,30
ENSXETG00000010445	rsf1	Remodeling And Spacing Factor 1	ENSG00000048649	2,70
ENSXETG00000001195	scarb1	Scavenger Receptor Class B, Member 1	ENSG00000073060	0,14
ENSXETG00000018564	sdf2l1	Stromal Cell-Derived Factor 2-Like 1	ENSG00000128228	0,28

**Table S1 (P5). List of the genes significantly differentially transcribed after BaP exposure. (Génération F0)**

Xenopus Ensembl ID	Gene symbol	Gene description	Human Ensembl ID	Fold Change
ENSXETG00000017659	sdsl	Serine Dehydratase-Like	ENSG00000139410	0,50
ENSXETG00000023794	sebox	sebox homeobox	ENSG00000274529	5,52
ENSXETG00000027226	sec11c	Sec11 Homolog C	ENSG00000166562	0,31
ENSXETG00000024743	sec61a1	Sec61 Alpha 1 Subunit	ENSG00000058262	0,39
ENSXETG00000027356	sec61b	Sec61 Beta Subunit	ENSG00000106803	0,41
ENSXETG00000015843	sec61g	Sec61 Gamma Subunit	ENSG00000132432	0,32
ENSXETG00000010316	serpina10	Serpin Peptidase Inhibitor, Clade A (Alpha-1 Antiproteinase, Antitrypsin), Member 10	ENSG00000140093	0,24
ENSXETG00000027357	skap1	Src Kinase Associated Phosphoprotein 1	ENSG00000141293	0,32
ENSXETG00000007767	slc25a37	Solute Carrier Family 25, Member 37	ENSG00000147454	2,53
ENSXETG00000020572	slc29a2	Solute Carrier Family 29 (Nucleoside Transporters), Member 2	ENSG00000174669	2,54
ENSXETG00000015126	slc35b1	Solute Carrier Family 35, Member B1	ENSG00000121073	0,31
ENSXETG00000015401	slc38a10	Solute Carrier Family 38, Member 10	ENSG00000157637	3,75
ENSXETG00000020367	slc39a7	Solute Carrier Family 39 (Zinc Transporter), Member 7	ENSG00000112473	0,28
ENSXETG00000018279	slc7a10	Solute Carrier Family 7 (Neutral Amino Acid Transporter Light Chain, Asc System), Member 10	ENSG00000130876	0,19
ENSXETG00000027289	slmo1	Slowmo Homolog 1	ENSG00000141391	0,26
ENSXETG00000023043	snd1	Staphylococcal Nuclease And Tudor Domain Containing Protein 1	ENSG00000197157	0,47
ENSXETG00000029880	SNORA57	Basic Helix-Loop-Helix Family, Member A15	ENSG00000206597	0,00
ENSXETG00000011392	spast	Spastin	ENSG00000021574	2,12
ENSXETG00000027917	spsc3	Signal Peptidase Complex Subunit 3 Homolog	ENSG00000129128	0,36
ENSXETG00000019540	sphk1	sphingosine kinase 1	ENSG00000176170	2,27
ENSXETG00000015683	spryd7	Spry Domain Containing 7	ENSG00000123178	0,49
ENSXETG00000011993	srp19	Signal Recognition Particle 19Kda	ENSG00000153037	0,40
ENSXETG00000020431	ssr1	Signal Sequence Receptor, Alpha (Translocon-Associated Protein Alpha)	ENSG00000124783	0,40
ENSXETG00000002966	ssr2	Signal Sequence Receptor, Beta (Translocon-Associated Protein Beta)	ENSG00000163479	0,23
ENSXETG00000027723	ssr3	Signal Sequence Receptor, Gamma (Translocon-Associated Protein Gamma)	ENSG00000114850	0,38
ENSXETG00000000730	ssr4	Signal Sequence Receptor, Delta (Translocon-Associated Protein Delta)	ENSG00000180879	0,46
ENSXETG00000000781	ssrp1	Structure Specific Recognition Protein 1	ENSG00000149136	2,23
ENSXETG00000004662	stat4	Signal Transducer And Activator Of Transcription 4	ENSG00000138378	5,81
ENSXETG00000008794	STEAP4 putative	STEAP4 metalloreductase putative	ENSG00000127954	0,45
ENSXETG00000010085	SULT2B1	Putative Ortholog Of Sulfotransferase Family Cytosolic 2B Member 1 (Ec 2.8.2.2) (Sulfotransferase 2B1) (Sulfotransferase 2B) (Alcohol Sulfotransferase) (Hydroxysteroid Sulfotransferase 2), 1 Of 1	ENSG00000105398	0,21
ENSXETG00000025063	SULTB1 putative	Sulfotransferase 6B1 putative	ENSG00000138068	3,14
ENSXETG00000005583	surf4.1	Surfeit 4, Gene 1	ENSG00000148248	0,29
ENSXETG00000002215	susd1	sushi domain containing 1	ENSG00000106868	3,33
ENSXETG00000031145	SYCP2	synaptonemal complex protein 2	ENSG00000196074	0,45
ENSXETG00000008524	tacr1	Tachykinin Receptor 1	ENSG00000115353	4,87
ENSXETG00000031615	TAF1C	TATA box binding protein (TBP)-associated factor, RNA polymerase I, C, 110kDa	ENSG00000103168	3,42
ENSXETG00000032722	TAF4B	Taf4B Rna Polymerase Ii, Tata Box Binding Protein (Tbp)-Associated Factor, 105Kda	ENSG00000141384	3,59
ENSXETG00000016143	tbc1d10a	Tbc1 Domain Family, Member 10A	ENSG00000099992	2,21
ENSXETG0000002382	tbc1d8b	Tbc1 Domain Family, Member 8B (With Gram Domain)	ENSG00000133138	0,39
ENSXETG00000024506	tdrp	Chromosome 8 Open Reading Frame 42	ENSG00000180190	2,78
ENSXETG00000014750	tfdp2	Transcription Factor Dp-2 (E2F Dimerization Partner 2)	ENSG00000114126	3,13
ENSXETG00000008494	tgm4	transglutaminase 4	ENSG00000163810	60,71
ENSXETG00000015756	thap5	THAP domain containing 5	ENSG00000177683	0,43
ENSXETG00000003713	thop1	Thimet Oligopeptidase 1	ENSG00000172009	0,50
ENSXETG00000014770	tm4sf20	transmembrane 4 L six family member 20	ENSG00000168955	0,23
ENSXETG00000017353	tmco1	Transmembrane And Coiled-Coil Domains 1	ENSG00000143183	0,47
ENSXETG00000023000	tmcd5	Transmembrane Emp24 Protein Transport Domain Containing 5	ENSG00000117500	0,27

**Table S1 (P6). List of the genes significantly differentially transcribed after BaP exposure. (Génération F0)**

Xenopus Ensembl ID	Gene symbol	Gene description	Human Ensembl ID	Fold Change
ENSXETG00000006739	tmed9	Transmembrane Emp24 Protein Transport Domain Containing 9	ENSG00000184840	0,31
ENSXETG00000003691	tmem57	Transmembrane Protein 57	ENSG00000204178	0,50
ENSXETG000000013236	Tmp21 putative	Putative Ortholog Of Transmembrane Protein Tmp21 Precursor (21 Kda Transmembrane Trafficking Protein), 1 Of 1	ENSG00000170348	0,50
ENSXETG000000032456	TRAF3IP3	TRAF3 interacting protein 3	ENSG00000009790	2,47
ENSXETG000000015948	tram1	Translocation Associated Membrane Protein 1	ENSG00000067167	0,33
ENSXETG000000021551	treh	Trehalase (Brush-Border Membrane Glycoprotein)	ENSG00000118094	0,36
ENSXETG000000032953	triqk	Chromosome 8 Open Reading Frame 83	ENSG00000205133	0,51
ENSXETG000000022572	tsc22d3	Tsc22 Domain Family, Member 3	ENSG00000157514	2,16
ENSXETG000000021566	ttc36	Tetratricopeptide Repeat Domain 36	ENSG00000172425	0,48
ENSXETG000000003267	ttl1	Tubulin Tyrosine Ligase-Like Family, Member 1	ENSG00000100271	3,14
ENSXETG000000001776	ttpal	Tocopherol (Alpha) Transfer Protein-Like	ENSG00000124120	0,33
ENSXETG000000004725	ttr	Transthyretin	ENSG00000118271	0,22
ENSXETG000000024184	TUBB1	Cathepsin Z	ENSG00000101160	2,49
ENSXETG000000002592	txn	Thioredoxin	ENSG00000136810	0,29
ENSXETG000000022133	u2surp	U2 Snrnp-Associated Surp Domain Containing	ENSG00000163714	2,10
ENSXETG000000026973	ubl5	Ubiquitin-Like 5	ENSG00000198258	0,41
ENSXETG000000027207	ufm1	Ubiquitin-Fold Modifier 1	ENSG00000120686	0,38
ENSXETG000000010908	UGT1A3 putative	UDP glucuronosyltransferase family 1 member A3 putative	ENSG00000243135	0,29
ENSXETG000000023303	unc93a	Unc-93 Homolog A	ENSG00000112494	0,33
ENSXETG000000007440	upf3b	Upf3 Regulator Of Nonsense Transcripts Homolog B	ENSG00000125351	2,66
ENSXETG000000018239	vasp	Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein	ENSG00000125753	0,48
ENSXETG000000002447	vegfc	Vascular Endothelial Growth Factor C	ENSG00000150630	2,65
ENSXETG000000007462	vim	Vimentin	ENSG00000026025	1,88
ENSXETG000000010736	vmp1	Vacuole Membrane Protein 1	ENSG00000062716	0,49
ENSXETG000000000104	vnn1	Vanin 1	ENSG00000112299	0,46
ENSXETG000000009814	wdr45	Wd Repeat Domain 45	ENSG00000196998	2,45
ENSXETG000000020237	wdr91	Wd Repeat Domain 91	ENSG00000105875	2,02
ENSXETG000000015186	WHSC1L1	Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1-like 1	ENSG00000147548	2,71
ENSXETG000000010544	xpo7	Exportin 7	ENSG00000130227	2,03
ENSXETG000000014637	zc3h13	Zinc Finger Cch-Type Containing 13	ENSG00000123200	2,42
ENSXETG000000030941	zdhhc5	Zinc Finger, Dhhc-Type Containing 5	ENSG00000156599	2,21
ENSXETG000000016987	zfp361	Zinc Finger Protein 36, C3H Type-Like 1	ENSG00000185650	0,43

**Table S1 (P7). List of the genes significantly differentially transcribed after BaP exposure. (Génération F0)**

# Annexe II

Xenopus Ensembl ID	Gene symbol	Gene description	Human Ensembl ID	Fold Change
ENSXETG00000028764	7SK	7Sk Rna	ENSG00000201027	2,26787323
ENSXETG00000016210	abcb11	Atp-Binding Cassette, Sub-Family B (Mdr/Tap), Member 11	ENSG00000073734	2,27366547
ENSXETG00000006882	adamts13	Adam Metallopeptidase With Thrombospondin Type 1 Motif, 13	ENSG00000160323	2,19253519
ENSXETG00000003571	adat1	Adenosine Deaminase, Trna-Specific 1	ENSG00000065457	2,25314475
ENSXETG00000026269	akr1d1	Aldo-Keto Reductase Family 1, Member D1 (Delta 4-3-Ketosteroid-5-Beta-Reductase)	ENSG00000122787	0,44095092
ENSXETG00000020674	aldoa	Aldolase A, Fructose-Bisphosphate	ENSG00000149925	2,33920776
ENSXETG00000011972	alg2	Asparagine-Linked Glycosylation 2 Homolog	ENSG00000119523	0,4077396
ENSXETG00000021893	angptl4	angiopoietin-like 4	ENSG00000167772	2,28301446
ENSXETG00000013187	ap4b1	Adaptor-Related Protein Complex 4, Beta 1 Subunit	ENSG00000134262	2,74731055
ENSXETG00000022398	asic5	Amiloride-Sensitive Cation Channel 5, Intestinal	ENSG00000256394	10,5080277
ENSXETG00000027380	bet1	Blocked Early In Transport 1 Homolog	ENSG00000105829	0,42526676
ENSXETG00000013316	birc7	baculoviral IAP repeat containing 7	ENSG00000101197	2,7150335
ENSXETG00000012747	c20orf27	Chromosome 20 Open Reading Frame 27	ENSG00000101220	2,42274069
ENSXETG00000032819	C3 putative	complement component 3 putative	ENSG00000125730	2,64781073
ENSXETG00000007937	calr	Calreticulin	ENSG00000179218	0,43725294
ENSXETG00000008102	CAPN5	Calpain 5	ENSG00000149260	2,0070687
ENSXETG00000018707	capsl	Calcyphosine-Like	ENSG00000152611	2,26700881
ENSXETG00000031604	CARF	Amyotrophic Lateral Sclerosis 2 (Juvenile) Chromosome Region, Candidate 8	ENSG00000138380	3,35424949
ENSXETG00000024640	cat1 putative	catalase1 putative	ENSG00000121691	2,29575709
ENSXETG00000007834	CCDC167 putative	coiled-coil domain containing 167 putative	ENSG00000198937	0,40111004
ENSXETG00000017927	cela3a	chymotrypsin-like elastase family, member 3A	ENSG00000219073	96,8869196
ENSXETG00000026982	cela3b	Chymotrypsin-Like Elastase Family, Member 3B	ENSG00000219073	5,95408575
ENSXETG00000033623	COL28A1	Collagen, Type Xviii, Alpha 1	ENSG00000215018	0,46042561
ENSXETG00000031229	COL6A3	Collagen, Type Vi, Alpha 3	ENSG00000163359	3,22459953
ENSXETG00000030070	CUZD1	CUB and zona pellucida-like domains 1	ENSG00000138161	3,29671689
ENSXETG00000017431	cyba	Cytochrome B-245, Alpha Polypeptide	ENSG00000051523	2,93978368
ENSXETG00000027531	cycs	Cytochrome C, Somatic	ENSG00000172115	0,34427898
ENSXETG00000008472	cyct	Cytochrome C, Testis	ENSG00000172115	0,48093706
ENSXETG00000008798	cyp2A13 putative	cytochrome P450 family 2 subfamily A member 13 putative	ENSG00000197838	0,43224465
ENSXETG00000033940	CYP3A5	Cytochrome P450, Family 3, Subfamily A, Polypeptide 5	ENSG00000160868	2,64198083
ENSXETG00000008945	dhcr7	7-Dehydrocholesterol Reductase	ENSG00000172893	2,75459458
ENSXETG00000015752	dnajb9	Dnaj (Hsp40) Homolog, Subfamily B, Member 9	ENSG00000128590	0,12868805
ENSXETG00000006458	dnajc3	Dnaj (Hsp40) Homolog, Subfamily C, Member 3	ENSG00000102580	0,34498607
ENSXETG00000000021	e2f3	E2F Transcription Factor 3	ENSG00000112242	3,1814843
ENSXETG00000020459	eef1e1	Eukaryotic Translation Elongation Factor 1 Epsilon 1	ENSG00000124802	0,39268653
ENSXETG00000013114	eepd1	Endonuclease/Exonuclease/Phosphatase Family Domain Containing 1	ENSG00000122547	0,44879235
ENSXETG00000007560	elf5	E74-like factor 5 (ets domain transcription factor)	ENSG00000135374	5,36117787
ENSXETG00000031904	epgn	epithelial mitogen homolog precursor	ENSG00000182585	0,38939061
ENSXETG00000019727	epx	Eosinophil Peroxidase	ENSG00000005381	3,47634195
ENSXETG00000009481	esyt1	Extended Synaptotagmin-Like Protein 1	ENSG00000139641	2,96553007
ENSXETG00000033121	EVC	Ellis van Creveld syndrome protein	ENSG00000072840	2,99957894
ENSXETG00000017895	exd1	exonuclease 3'-5' domain containing 1	ENSG00000178997	0,11972945
ENSXETG00000001938	fabp1	Fatty Acid Binding Protein 1, Liver	ENSG00000163586	0,23822224
ENSXETG00000014708	fam210a	Chromosome 18 Open Reading Frame 19	ENSG00000177150	0,4484876

**Table S2 (P1). List of the genes significantly differentially transcribed after TCS exposure. (Génération F0)**

Xenopus Ensembl ID	Gene symbol	Gene description	Human Ensembl ID	Fold Change
ENSXETG00000030649	fcn1	Fcn1 Protein	ENSG00000085265	2,75211356
ENSXETG00000024910	fcn3	Ficolin (Collagen/Fibrinogen Domain Containing) 3 (Hakata Antigen)	ENSG00000085265	13,3050313
ENSXETG00000013641	g6pc	Glucose-6-Phosphatase, Catalytic Subunit	ENSG00000131482	2,54204576
ENSXETG00000012392	gadd45a	Growth Arrest And Dna-Damage-Inducible, Alpha	ENSG00000116717	0,25454806
ENSXETG00000022458	glod4	Glyoxalase Domain Containing 4	ENSG00000167699	0,3064811
ENSXETG00000003788	guca1b	Guanylate Cyclase Activator 1B (Retina)	ENSG00000112599	2,52902272
ENSXETG00000024745	h1fx	H1 histone family, member X	ENSG00000184897	2,19344723
ENSXETG00000030564	HBA-L5	Alpha Globin Larval-5	ENSG00000130656	3,4338809
ENSXETG00000006171	higd1a	Hig1 Hypoxia Inducible Domain Family, Member 1A	ENSG00000181061	0,41524077
ENSXETG00000004700	hpx	hemopexin	ENSG00000110169	4,13308777
ENSXETG00000005359	hsp90b1	Heat Shock Protein 90Kda Beta (Grp94), Member 1	ENSG00000166598	0,19439998
ENSXETG00000016838	hspa5	Heat Shock 70Kda Protein 5 (Glucose-Regulated Protein, 78Kda)	ENSG00000044574	0,09802
ENSXETG00000010075	hyou1	Hypoxia Up-Regulated 1	ENSG00000149428	0,2019206
ENSXETG00000001865	itih5	Inter-Alpha (Globulin) Inhibitor H5	ENSG00000123243	2,45390602
ENSXETG00000004129	jade3	Phd Finger Protein 16	ENSG00000102221	5,05801039
ENSXETG00000015433	jarid2	Jumonji, At Rich Interactive Domain 2	ENSG00000008083	2,29062295
ENSXETG00000027589	kdelr1	Kdel (Lys-Asp-Glu-Leu) Endoplasmic Reticulum Protein Retention Receptor 1	ENSG00000136240	0,44645603
ENSXETG00000002669	kdm7a	Jumonji C Domain Containing Histone Demethylase 1 Homolog D	ENSG00000006459	3,15670622
ENSXETG00000002075	klf2	Kruppel-Like Factor 2 (Lung)	ENSG00000127528	2,52411913
ENSXETG00000002320	lars	Leucyl-Trna Synthetase	ENSG00000133706	0,31555863
ENSXETG00000012042	lipe	Lipase, Hormone-Sensitive	ENSG00000079435	3,23568239
ENSXETG00000031238	LRRC43	leucine rich repeat containing 43	ENSG00000158113	15,4587311
ENSXETG00000003945	mamdc4	MAM domain containing 4	ENSG00000177943	3,4043279
ENSXETG00000000073	manf	Mesencephalic Astrocyte-Derived Neurotrophic Factor	ENSG00000145050	0,06020345
ENSXETG00000007583	march7	Membrane-Associated Ring Finger (C3Hc4) 7	ENSG00000136536	2,09198136
ENSXETG00000024469	MFAP4 putative	microfibrillar associated protein 4 putative	ENSG00000166482	7,02184427
ENSXETG00000018647	mgc89221	MGC89221 protein	ENSG00000090382	5,62568978
ENSXETG00000007787	mipo	Myeloperoxidase	ENSG00000005381	2,66889029
ENSXETG00000010902	mreg	Melanoregulin	ENSG00000118242	0,45741323
ENSXETG00000011564	mrpl28	Mitochondrial Ribosomal Protein L28	ENSG00000086504	2,32055517
ENSXETG00000026964	msmb.1	microseminoprotein, beta-, gene 1	ENSG00000263639	3,44905229
ENSXETG00000007482	msmb.3	microseminoprotein, beta-, gene 3	ENSG00000263639	3,81036711
ENSXETG00000012094	mthfd2	Methylenetetrahydrofolate Dehydrogenase (Nadp+ Dependent) 2, Methenyltetrahydrofolate Cyclohydrolase	ENSG00000065911	2,34837044
ENSXETG00000005177	mx1	Myxovirus (Influenza Virus) Resistance 1, Interferon-Inducible Protein P78	ENSG00000157601	2,73321699
ENSXETG00000025372	myc	V-Myc Myelocytomatosis Viral Oncogene Homolog	ENSG00000136997	0,46834709
ENSXETG00000011683	myl2	Myosin, Light Chain 2, Regulatory, Cardiac, Slow	ENSG00000111245	0,000001
ENSXETG00000034354	NEK11	Nima-Related Kinase 11	ENSG00000114670	0,34122612
ENSXETG00000014379	nenf	Neudesin Neurotrophic Factor	ENSG00000117691	0,16004949
ENSXETG00000028048	NMMT putative	nicotinamide N-methyltransferase	ENSG00000166741	0,24033022
ENSXETG00000003053	nup50	Nucleoporin 50Kda	ENSG00000093000	2,06040793
ENSXETG00000013441	padi2	Peptidyl Arginine Deiminase, Type II	ENSG00000117115	4,38151561
ENSXETG00000031105	PARVG	Parvin, Gamma	ENSG00000138964	2,96853269
ENSXETG00000017929	pdia4	Protein Disulfide Isomerase Family A, Member 4	ENSG00000155660	0,30147076

**Table S2 (P2). List of the genes significantly differentially transcribed after TCS exposure. (Génération F0)**

Xenopus Ensembl ID	Gene symbol	Gene description	Human Ensembl ID	Fold Change
ENSXETG00000003512	pdia6	Protein Disulfide Isomerase Family A, Member 6	ENSG00000143870	0,32070305
ENSXETG000000024202	PHC1 putative	polyhomeotic homolog 1 putative	ENSG00000111752	2,13792316
ENSXETG00000008530	phgdh	Phosphoglycerate Dehydrogenase	ENSG00000092621	0,2914863
ENSXETG000000030677	PKN2 putative	protein kinase N2 putative	ENSG00000065243	2,39469181
ENSXETG00000002877	prmt1	Protein Arginine Methyltransferase 1	ENSG00000126457	0,4556538
ENSXETG00000007732	prss1	protease, serine, 1	ENSG00000204983	→inf
ENSXETG000000022959	PRSS57 putative	protease, serine 57 putative	ENSG00000185198	3,83772145
ENSXETG00000002305	rab5a	Rab5A, Member Ras Oncogene Family	ENSG00000144566	0,34795436
ENSXETG00000004629	rac2	Ras-Related C3 Botulinum Toxin Substrate 2 (Rho Family, Small Gtp Binding Protein Rac2)	ENSG00000128340	2,85440491
ENSXETG000000013023	rasal3	RAS protein activator like 3	ENSG00000105122	2,75325837
ENSXETG00000000559	rcbtb2	Regulator Of Chromosome Condensation (Rcc1) And Btb (Poz) Domain Containing Protein 2	ENSG00000136161	0,41983955
ENSXETG000000024013	rem1	Ras (Rad And Gem)-Like Gtp-Binding 1	ENSG00000088320	2,32736906
ENSXETG00000007604	rgs19	Regulator Of G-Protein Signaling 19	ENSG00000171700	3,31925622
ENSXETG000000011415	ripk1	receptor (TNFRSF)-interacting serine-threonine kinase 1	ENSG00000137275	2,56421992
ENSXETG000000016175	rpn1	Ribophorin I	ENSG00000163902	0,42214777
ENSXETG000000018564	sdf2l1	Stromal Cell-Derived Factor 2-Like 1	ENSG00000128228	0,25093054
ENSXETG000000021529	siglec1	sialic acid binding Ig-like lectin 1, sialoadhesin	ENSG00000088827	0,35561054
ENSXETG000000025164	slc30a7	Solute Carrier Family 30 (Zinc Transporter), Member 7	ENSG00000162695	0,45845117
ENSXETG00000007316	slc38a3	solute carrier family 38, member 3	ENSG00000188338	0,31983284
ENSXETG000000016876	slc39a4	solute carrier family 39 (zinc transporter), member 4	ENSG00000147804	0,45077831
ENSXETG000000002987	slc44a5	Solute Carrier Family 44, Member 5	ENSG00000137968	2,61721057
ENSXETG000000002966	ssr2	Signal Sequence Receptor, Beta (Translocon-Associated Protein Beta)	ENSG00000163479	0,43437109
ENSXETG000000010085	SULT2B1	Putative Ortholog Of Sulfotransferase Family Cytosolic 2B Member 1 (Ec 2.8.2.2) (Sulfotransferase 2B1) (Sulfotransferase 2B) (Alcohol Sulfotransferase) (Hydroxysteroid Sulfotransferase 2), 1 Of 1	ENSG00000105398	0,35363917
ENSXETG000000007889	sult6b1	protease, serine, 1	ENSG00000010438	2,10285591
ENSXETG000000003757	tagln	Transgelin	ENSG00000149591	0,36586416
ENSXETG000000015756	thap5	THAP domain containing 5	ENSG00000177683	0,39811855
ENSXETG000000014770	tm4sf20	transmembrane 4 L six family member 20	ENSG00000168955	0,34331624
ENSXETG000000016057	tst	Thiosulfate Sulfurtransferase (Rhodanese)	ENSG00000128311	0,4714805
ENSXETG000000021566	ttc36	Tetratricopeptide Repeat Domain 36	ENSG00000172425	0,47605824
ENSXETG000000013370	ttc37	Tetratricopeptide Repeat Domain 37	ENSG00000198677	2,09012612
ENSXETG000000026447	ucp2	Uncoupling Protein 2 (Mitochondrial, Proton Carrier)	ENSG00000175567	0,30415107
ENSXETG000000010908	UGT1A3 putative	UDP glucuronosyltransferase family 1 member A3 putative	ENSG00000243135	0,35456941
ENSXETG000000010379	upp2	Uridine Phosphorylase 2	ENSG00000007001	2,94445372

**Table S2 (P3). List of the genes significantly differentially transcribed after TCS exposure. (Génération F0)**

# Annexe III

Xenopus Ensembl ID	Gene symbol	Gene description	Human Ensembl ID	Fold change
ENSXETG00000016210	abcb11	ATP binding cassette subfamily B member 11 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:42]	ENSG00000073734	2,70
ENSXETG00000005990	abcb5	ATP binding cassette subfamily B member 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:46]	ENSG00000004846	2,73
ENSXETG00000014295	abcc5	ATP binding cassette subfamily C member 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:56]	ENSG00000114770	2,46
ENSXETG00000002292	acly	ATP citrate lyase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:115]	ENSG00000131473	2,86
ENSXETG00000006882	adamts13	ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 13 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1366]	ENSG00000160323	2,11
ENSXETG00000003571	adat1	adenosine deaminase, tRNA specific 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:228]	ENSG00000065457	3,12
ENSXETG00000001474	aif1l	allograft inflammatory factor 1 like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28904]	ENSG00000126878	0,37
ENSXETG00000008240	akap7	A-kinase anchoring protein 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:377]	ENSG00000118507	2,03
ENSXETG00000010847	amy2a	amylase, alpha 2B (pancreatic) [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:478]	ENSG00000243480	2,48
ENSXETG000000027478	anxa1	annexin A1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:533]	ENSG00000135046	0,44
ENSXETG00000021114	anxa5	annexin A5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:543]	ENSG00000164111	0,47
ENSXETG000000031862	ARAF	A-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:646]	ENSG00000078061	3,01
ENSXETG00000008707	asb14	ankyrin repeat and SOCS box containing 14 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:19766]	ENSG00000239388	inf
ENSXETG00000019779	bcl6	B cell CLL/lymphoma 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1001]	ENSG00000113916	2,64
ENSXETG00000013844	bcs1l	BCS1 homolog, ubiquinol-cytochrome c reductase complex chaperone [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1020]	ENSG00000074582	2,55
ENSXETG00000001407	best3	bestrophin 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17105]	ENSG00000127325	2,28
ENSXETG00000013316	birc7	baculoviral IAP repeat containing 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13702]	ENSG00000101197	4,21
ENSXETG000000009722	ca12	carbonic anhydrase 12 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1371]	ENSG00000074410	8,24
ENSXETG00000018707	capsl	calcyphosine like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28375]	ENSG00000152611	2,16
ENSXETG00000000740	card9	caspase recruitment domain family member 9 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16391]	ENSG00000187796	2,43
ENSXETG00000010071	ccdc84	coiled-coil domain containing 84 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30460]	ENSG00000186166	2,22
ENSXETG00000033362	cd40	CD40 molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11919]	ENSG00000101017	4,02
ENSXETG00000026763	cdipt	CDP-diacylglycerol--inositol 3-phosphatidyltransferase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:1769]	ENSG00000103502	0,45
ENSXETG00000013935	cenpj	centromere protein J [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17272]	ENSG00000151849	4,22
ENSXETG00000000840	clasp1	cytoplasmic linker associated protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17088]	ENSG00000074054	2,71
ENSXETG00000000522	clca4	chloride channel accessory 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2018]	ENSG00000016602	16,16
ENSXETG00000027547	cldn6.2	-	-	0,41
ENSXETG00000030070	cuzd1	CUB and zona pellucida like domains 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17937]	ENSG00000138161	3,74
ENSXETG00000013846	cyp27a1	cytochrome P450 family 27 subfamily A member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2605]	ENSG00000135929	2,11
ENSXETG00000008798	cyp2a13	cytochrome P450 family 2 subfamily A member 13 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2608]	ENSG00000197838	0,48
ENSXETG00000008796	cyp2c8.1	cytochrome P450 family 2 subfamily B member 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2615]	ENSG00000197408	3,47

**Table S2 (P1). List of the genes significantly differentially transcribed after BaP/TCS exposure. (Génération F0)**



Xenopus Ensembl ID	Gene symbol	Gene description	Human Ensembl ID	Fold change
ENSXETG00000033940	cyp3a5	cytochrome P450 family 3 subfamily A member 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2637]	ENSG00000160868	3,75
ENSXETG00000003094	cyr61	cysteine rich angiogenic inducer 61 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:2654]	ENSG00000142871	0,35
ENSXETG00000009483	eif4g3	eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3298]	ENSG00000075151	2,29
ENSXETG00000019377	eif5b	eukaryotic translation initiation factor 5B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30793]	ENSG00000158417	2,12
ENSXETG00000031904	epgn	epithelial mitogen [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17470]	ENSG00000182585	0,35
ENSXETG00000022526	eps8	epidermal growth factor receptor pathway substrate 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3420]	ENSG00000151491	2,19
ENSXETG00000009409	erc1	ELKS/RAB6-interacting/CAST family member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17072]	ENSG00000082805	2,77
ENSXETG00000009481	esyt1	extended synaptotagmin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29534]	ENSG00000139641	2,63
ENSXETG00000005062	etv1	ETS variant 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3490]	ENSG00000006468	0,39
ENSXETG00000008919	etv6	ETS variant 6 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3495]	ENSG00000139083	2,03
ENSXETG00000001938	fabp1	fatty acid binding protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3555]	ENSG00000163586	3,76
ENSXETG00000027391	fam133b	family with sequence similarity 133 member B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28629]	ENSG00000234545	2,27
ENSXETG00000033310	FAP	fibroblast activation protein alpha [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3590]	ENSG00000078098	10,39
ENSXETG00000023558	fbxo15	F-box protein 15 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:13617]	ENSG00000141665	2,43
ENSXETG00000019760	fhl1	four and a half LIM domains 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:3702]	ENSG00000022267	0,42
ENSXETG00000016228	fmn2	formin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:14074]	ENSG00000155816	3,10
ENSXETG00000020478	fn3krp	fructosamine 3 kinase related protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25700]	ENSG00000141560	2,55
ENSXETG00000013641	g6pc	glucose-6-phosphatase catalytic subunit [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4056]	ENSG00000131482	2,94
ENSXETG00000024588	G6PC	Glucose-6-Phosphatase, Catalytic (Glycogen Storage Disease Type I, Von Gierke Disease)	ENSG00000131482	3,59
ENSXETG00000012583	g6pc2	Glucose-6-Phosphatase, Catalytic, 2	ENSG00000131482	3,04
ENSXETG00000024582	ggact	gamma-glutamylamine cyclotransferase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:25100]	ENSG00000134864	0,23
ENSXETG00000012512	GLUL	glutamate-ammonia ligase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4341]	ENSG00000135821	3,66
ENSXETG00000016232	gmeb2	glucocorticoid modulatory element binding protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4371]	ENSG00000101216	2,18
ENSXETG00000027257	gpx4	glutathione peroxidase 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4556]	ENSG00000167468	0,40
ENSXETG00000022668	grap	GRB2-related adaptor protein [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4562]	ENSG00000154016	0,42
ENSXETG00000003788	guca1b	guanylate cyclase activator 1B [Source:Xenbase;Acc:XB-GENE-5838913]		3,28
ENSXETG00000004129	jade3	jade family PHD finger 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:22982]	ENSG00000102221	3,72
ENSXETG00000015433	jarid2	jumonji and AT-rich interaction domain containing 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6196]	ENSG00000008083	2,09
ENSXETG00000002669	kdm7a	lysine demethylase 7A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:22224]	ENSG00000006459	2,85
ENSXETG00000023230	klhl38	kelch like family member 38 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:34435]	ENSG00000175946	2,50

**Table S2 (P2). List of the genes significantly differentially transcribed after BaP/TCS exposure. (Génération F0)**

Xenopus Ensembl ID	Gene symbol	Gene description	Human Ensembl ID	Fold change
ENSXETG00000012450	lcmt2	leucine carboxyl methyltransferase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17558]	ENSG00000168806	3,96
ENSXETG00000013957	ldha	lactate dehydrogenase A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6535]	ENSG00000134333	0,46
ENSXETG00000009352	ldlr	low density lipoprotein receptor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6547]	ENSG00000130164	2,41
ENSXETG00000016012	lgals2	galectin 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6562]	ENSG00000100079	0,35
ENSXETG00000012042	lipe	lipase E, hormone sensitive type [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6621]	ENSG00000079435	3,59
ENSXETG00000003986	lmo2	LIM domain only 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6642]	ENSG00000135363	2,09
ENSXETG000000031238	LRRC43	leucine rich repeat containing 43 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:28562]	ENSG00000158113	7,41
ENSXETG00000003945	mamdc4	MAM domain containing 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24083]	ENSG00000177943	2,96
ENSXETG000000034183	MAPK8IP3	mitogen-activated protein kinase 8 interacting protein 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6884]	ENSG00000138834	10,48
ENSXETG00000007583	march7	membrane associated ring-CH-type finger 7 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17393]	ENSG00000136536	2,50
ENSXETG000000027751	marcks	myristoylated alanine rich protein kinase C substrate [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:6759]	ENSG00000277443	0,36
ENSXETG000000024734	mcee	methyalmalonyl-CoA epimerase [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16732]	ENSG00000124370	0,39
ENSXETG000000024469	mfap4	microfibril associated protein 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7035]	ENSG00000166482	4,23
ENSXETG00000002978	msh4	mutS homolog 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7327]	ENSG00000057468	3,60
ENSXETG00000007482	msmb.3	microseminoprotein beta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7372]	ENSG00000263639	5,89
ENSXETG000000021439	msto1	misato 1, mitochondrial distribution and morphology regulator [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29678]	ENSG00000125459	2,78
ENSXETG000000025372	myc	MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:7553]	ENSG00000136997	0,46
ENSXETG000000032514	nfkbiz	NFKB inhibitor zeta [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:29805]	ENSG00000144802	2,12
ENSXETG000000006216	os9	OS9, endoplasmic reticulum lectin [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:16994]	ENSG00000135506	2,09
ENSXETG000000026488	p2ry13	purinergic receptor P2Y13 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:4537]	ENSG00000181631	0,40
ENSXETG00000000658	paqr8	progesterone and adipoQ receptor family member 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15708]	ENSG00000170915	2,12
ENSXETG000000031731	PBXIP1	PBX homeobox interacting protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:21199]	ENSG00000163346	3,78
ENSXETG000000023140	plekha5	pleckstrin homology domain containing A5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30036]	ENSG00000052126	3,63
ENSXETG000000010813	poc1a	POC1 centriolar protein A [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24488]	ENSG00000164087	3,86
ENSXETG00000004450	prim2	DNA primase subunit 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:9370]	ENSG00000146143	3,39
ENSXETG000000011319	rab20	RAB20, member RAS oncogene family [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18260]	ENSG00000139832	0,46
ENSXETG000000013023	rasal3	RAS protein activator like 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26129]	ENSG00000105122	3,28
ENSXETG000000021857	rbm25	RNA binding motif protein 25 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:23244]	ENSG00000119707	2,48
ENSXETG000000024013	rem1	RRAD and GEM like GTPase 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:15922]	ENSG00000088320	2,51
ENSXETG000000016735	rexo5	RNA exonuclease 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24661]	ENSG00000005189	3,19
ENSXETG000000013364	rhobtb3	Rho related BTB domain containing 3 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18757]	ENSG00000164292	4,44

**Table S2 (P3). List of the genes significantly differentially transcribed after BaP/TCS exposure. (Génération F0)**

Xenopus Ensembl ID	Gene symbol	Gene description	Human Ensembl ID	Fold change
ENSXETG00000033425	rn7sl471p	RNA, 7SL, cytoplasmic 471, pseudogene [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:46487]	ENSG00000263426	3,00
ENSXETG00000030371	rnaseh1	ribonuclease H1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:18466]	ENSG00000171865	0,28
ENSXETG00000034020	RNF17	ring finger protein 17 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10060]	ENSG00000132972	3,54
ENSXETG00000008755	safb	scaffold attachment factor B [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10520]	ENSG00000160633	2,61
ENSXETG00000020354	scap	SREBF chaperone [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30634]	ENSG00000114650	3,60
ENSXETG00000018094	scg5	secretogranin V [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10816]	ENSG00000166922	5,31
ENSXETG00000021529	siglec1	sialic acid binding Ig like lectin 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11127]	ENSG00000088827	0,35
ENSXETG00000014014	slc1a4	solute carrier family 1 member 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10942]	ENSG00000115902	0,34
ENSXETG00000014657	slc25a30	solute carrier family 25 member 30 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:27371]	ENSG00000174032	2,72
ENSXETG00000007900	slc25a48	solute carrier family 25 member 48 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30451]	ENSG00000145832	2,46
ENSXETG00000016876	slc39a4	solute carrier family 39 member 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17129]	ENSG00000147804	0,43
ENSXETG00000014603	slc7a8	solute carrier family 7 member 8 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11066]	ENSG00000092068	2,14
ENSXETG00000022919	snrnp70	small nuclear ribonucleoprotein U1 subunit 70 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11150]	ENSG00000104852	2,75
ENSXETG00000025124	srrt	serrate, RNA effector molecule [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24101]	ENSG00000087087	2,69
ENSXETG00000014380	srsf4	serine and arginine rich splicing factor 4 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10786]	ENSG00000116350	2,56
ENSXETG00000002211	srsf5	serine and arginine rich splicing factor 5 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:10787]	ENSG00000100650	2,25
ENSXETG00000019804	sult1c3	sulfotransferase family 1C member 3 [Source:Xenbase;Acc:XB-GENE-5759380]		3,10
ENSXETG00000025063	sult6b1	sulfotransferase family 6B member 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:33433]	ENSG00000138068	3,15
ENSXETG00000011569	svopl	SVOP like [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:27034]	ENSG00000157703	0,04
ENSXETG00000015587	tacc2	transforming acidic coiled-coil containing protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:11523]	ENSG00000138162	4,17
ENSXETG00000023189	tbcd31	TBC1 domain family member 31 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30888]	ENSG00000156787	2,31
ENSXETG00000010588	tjap1	tight junction associated protein 1 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:17949]	ENSG00000137221	2,64
ENSXETG00000014770	tm4sf20	transmembrane 4 L six family member 20 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:26230]	ENSG00000168955	0,22
ENSXETG00000022133	u2surp	U2 snRNP associated SURP domain containing [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30855]	ENSG00000163714	2,25
ENSXETG00000026447	ucp2	uncoupling protein 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:12518]	ENSG00000175567	0,19
ENSXETG00000008630	wdr63	WD repeat domain 63 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:30711]	ENSG00000162643	3,23
ENSXETG00000012271	yars2	tyrosyl-tRNA synthetase 2 [Source:HGNC Symbol;Acc:HGNC:24249]	ENSG00000139131	2,21

**Table S2 (P4). List of the genes significantly differentially transcribed after BaP/TCS exposure. (Génération F0)**

# Annexe IV

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000000286	cdknx	cyclin-dependent kinase inhibitor xic1	ENSG00000129757	2,534	4,00E-04
ENSXETG00000015596	ctrb2	chymotrypsinogen B2	ENSG00000168925	+ inf	5,00E-05
ENSXETG00000009200	ddx58	DEXD/H-box helicase 58	ENSG00000107201	3,692	5,50E-04
ENSXETG00000010684	dnajc19	DnaJ heat shock protein family	ENSG00000205981	2,036	2,50E-04
ENSXETG00000010098	eef1b2	eukaryotic translation elongation factor 1 beta 2	ENSG00000114942	2,618	3,00E-04
ENSXETG00000001223	emilin1	elastin microfibril interfacer 1	ENSG00000138080	2,713	1,00E-04
ENSXETG000000024626	hbd	hemoglobin subunit delta	-	2,551	5,00E-05
ENSXETG000000015656	igfbp1	insulin like growth factor binding protein 1	ENSG00000146678	7,967	5,00E-05
ENSXETG000000010200	kiaa0368 (ecpas)	Ecm29 proteasome adaptor and scaffold	ENSG00000136813	2,308	5,00E-05
-	MGC75700	-	-	2,607	3,50E-04
ENSXETG000000006901	mov10	Mov10 RISC complex RNA helicase	ENSG00000155363	6,170	1,00E-04
ENSXETG000000026964	msmb.1	microseminoprotein, beta-, gene 1	ENSG00000263639	5,065	4,00E-04
ENSXETG000000017345	msr1	macrophage scavenger receptor 1	ENSG00000185303	2,364	1,00E-04
-	mx2	-	-	6,877	5,00E-05
ENSXETG000000011266	pck1	phosphoenolpyruvate carboxykinase 1	ENSG00000124253	41,710	5,00E-05
ENSXETG000000013633	rab30	Ras-related protein Rab-30	ENSG00000137502	2,645	5,00E-05
ENSXETG000000000759	rflk	riboflavin kinase	ENSG00000135002	3,214	5,00E-04
ENSXETG000000013877	samd9l-like.1	sterile alpha motif domain containing 9-like	ENSG00000177409	4,157	5,00E-05
ENSXETG000000008282	slc27a6	solute carrier family 27 member 6	ENSG00000113396	2,491	5,00E-05
ENSXETG000000021329	slc39a8-like	solute carrier family 39 (zinc transporter), member 8	ENSG00000138821	2,937	3,50E-04
ENSXETG000000004662	stat4	signal transducer and activator of transcription 4	ENSG00000138378	3,672	5,50E-04

Tableau IV : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles *F1.BaP*.

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000021417	acta1	actin, alpha 1	-	0,096	5,50E-04
ENSXETG00000022398	asic5	acid sensing ion channel subunit family member 5	ENSG00000256394	0,199	5,00E-05
ENSXETG00000006115	c14orf1 (erg28)	ergosterol biosynthesis 28 homolog	ENSG00000133935	0,237	5,00E-05
ENSXETG00000013834	c17orf105 (cfap97d1)	CFAP97 domain containing 1	ENSG00000283361	0,300	1,50E-04
ENSXETG00000016745	ccdc151-like	coiled-coil domain-containing protein 151	ENSG00000198003	0,342	5,50E-04
ENSXETG00000018928	ccdc173	coiled-coil domain-containing protein 173	-	0,338	5,00E-05
ENSXETG00000008111	cfap45	cilia and flagella associated protein 45	ENSG00000213085	0,286	5,50E-04
ENSXETG00000021054	cldn15.1	claudin 15, gene 1	ENSG00000106404	0,364	2,00E-04
ENSXETG00000009054	cyb5r2	cytochrome b5 reductase 2	ENSG00000166394	0,292	5,00E-05
ENSXETG00000003432	cyp51a1	cytochrome P450 family 51 subfamily A member 1	ENSG00000001630	0,075	5,00E-05
ENSXETG00000020010	dhcr24	24-dehydrocholesterol reductase	ENSG00000116133	0,249	5,00E-05
ENSXETG00000008945	dhcr7	7-dehydrocholesterol reductase	ENSG00000172893	0,334	5,00E-05
ENSXETG00000030029	dnah1	dynein axonemal heavy chain 1	ENSG00000114841	0,280	5,00E-05
-	dnah9	Dynein heavy chain 9, axonemal	-	0,158	5,00E-05
ENSXETG00000000061	dnal1	dynein, axonemal, light chain 1	ENSG00000119661	0,294	5,50E-04
ENSXETG000000000659	efhc1	EF-hand domain (C-terminal) containing 1	ENSG00000096093	0,367	3,00E-04
ENSXETG00000015159	eml6-like	echinoderm microtubule associated protein like 6	ENSG00000214595	0,231	5,00E-05
ENSXETG000000033121	evc	EvC ciliary complex subunit 1	ENSG00000072840	0,423	5,00E-05
ENSXETG00000017895	exd1-like	exonuclease 3'-5' domain containing 1	ENSG00000178997	0,228	5,00E-05
-	fdps	farnesyl diphosphate synthase	-	0,416	5,00E-05
ENSXETG00000016597	fnip1-like	folliculin interacting protein 1	ENSG00000217128	0,357	5,00E-05
ENSXETG00000025827	fshr	follicle stimulating hormone receptor	ENSG00000170820	0,445	4,00E-04
ENSXETG00000013206	galt	galactose-1-phosphate uridylyltransferase	ENSG00000213930	0,412	2,00E-04
ENSXETG00000012462	gtf2e1.2	general transcription factor IIE, polypeptide 1, alpha 56kDa, gene 2	-	0,139	5,00E-05
ENSXETG00000016587	hmgcs1	3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 1	ENSG00000112972	0,152	5,00E-05
ENSXETG00000024078	hsp70	heat shock 70kDa protein	-	0,125	5,00E-05
-	hsp90aa1.2 (hsp90alpha.2)	heat shock protein 90kDa alpha (cytosolic), class A member 1, gene 2	-	0,366	3,50E-04
ENSXETG00000006714	hsa11	heat shock protein family A (Hsp70) member 1 like	-	0,085	2,00E-04
-	hyd1n	HYDIN, axonemal central pair apparatus protein	-	0,425	4,00E-04
ENSXETG00000018088	idi1	isopentenyl-diphosphate delta isomerase 1	ENSG00000067064	0,337	5,00E-05

Tableau IV (P1) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles *F1.BaP*.

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000012042	lipe	lipase, hormone-sensitive	ENSG00000079435	0,366	3,00E-04
ENSXETG00000014416	lpgat1	lysophosphatidylglycerol acyltransferase 1	ENSG00000123684	0,353	5,00E-05
ENSXETG00000004899	lss	lanosterol synthase (2,3-oxidosqualene-lanosterol cyclase)	ENSG00000160285	0,184	5,00E-05
ENSXETG00000000831	lurap1-like	leucine rich adaptor protein 1-like	ENSG00000153714	0,350	5,00E-05
ENSXETG00000001688	mamdc2	MAM domain containing 2	ENSG00000165072	0,239	5,00E-05
ENSXETG00000003945	mamdc4	MAM domain containing 4	ENSG00000177943	0,301	5,00E-05
ENSXETG00000022273	mov10l1	Mov10 like RISC complex RNA helicase 1	ENSG00000073146	0,206	6,00E-04
ENSXETG00000000914	msmo1	methylsterol monooxygenase 1	ENSG00000052802	0,055	5,00E-05
ENSXETG00000017427	mvd-like	mevalonate diphosphate decarboxylase	ENSG00000167508	0,302	5,00E-05
ENSXETG00000018441	nsdhl	NAD(P) dependent steroid dehydrogenase-like	ENSG00000147383	0,384	1,00E-04
ENSXETG00000017823	plxnb1	plexin B1	ENSG00000164050	0,460	6,00E-04
ENSXETG00000009439	pmel-like	premelanosome protein	ENSG00000185664	0,402	2,00E-04
ENSXETG00000023007	rpap2	RNA polymerase II associated protein 2	ENSG00000122484	0,360	5,00E-05
ENSXETG000000033700	s1pr3	sphingosine-1-phosphate receptor 3	ENSG00000213694	0,053	5,00E-05
ENSXETG00000026087	sfrp2	secreted frizzled-related protein 2	ENSG00000145423	0,182	5,00E-05
ENSXETG00000014521	slc27a4	solute carrier family 27 member 4	ENSG00000167114	0,305	2,00E-04
ENSXETG00000007316	slc38a3	solute carrier family 38 member 3	ENSG00000188338	0,217	3,00E-04
ENSXETG00000018016	sybu	syntabulin	ENSG00000147642	0,366	2,50E-04
ENSXETG00000008494	tgm4	transglutaminase 4	ENSG00000163810	0,079	5,00E-05
ENSXETG00000000345	tppp3	tubulin polymerization-promoting protein family member 3	ENSG00000159713	0,284	5,00E-05
ENSXETG00000011543	uroc1	urocanate hydratase 1	ENSG00000159650	0,291	5,00E-05
ENSXETG00000020322	wdr16 (cfap53)	cilia and flagella associated protein 53	-	0,255	5,50E-04
ENSXETG00000016239	ybx3	Y-box binding protein 3	ENSG00000060138	0,152	5,00E-05

Tableau IV (P2) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles *F1.BaP*.

# Annexe V

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000026269	akr1d1	aldo-keto reductase family 1, member D1	ENSG00000122787	2,537	5,00E-05
ENSXETG00000001868	atp5c1 (atp5f1c)	ATP synthase F1 subunit gamma	ENSG00000165629	2,146	2,50E-04
ENSXETG00000016655	atp5g1 (atp5mc1)	ATP synthase membrane subunit c locus 1	-	2,307	8,00E-04
ENSXETG00000013740	ca2	carbonic anhydrase 2	ENSG00000104267	2,738	5,00E-05
ENSXETG00000021601	chac1-like	ChaC glutathione-specific gamma-glutamylcyclotransferase 1	ENSG00000128965	4,867	5,00E-05
ENSXETG00000023798	clu	clusterin	ENSG00000120885	2,493	4,00E-04
ENSXETG00000013497	cnpy1-like	canopy FGF signaling regulator 1	ENSG00000146910	2,235	6,00E-04
ENSXETG00000030168	cntd2	cyclin N-terminal domain containing 2	ENSG00000105219	2,486	7,00E-04
-	col11a2	collagen, type XI, alpha 2	-	7,141	5,00E-05
ENSXETG00000012036	coq10b	coenzyme Q10B	-	3,241	5,00E-05
ENSXETG00000021126	cox5a	cytochrome c oxidase subunit Va	ENSG00000178741	2,318	4,50E-04
ENSXETG00000027455	ctsh	cathepsin H	ENSG00000135047	2,963	6,00E-04
ENSXETG00000011181	dhh	desert hedgehog	ENSG00000139549	3,726	1,50E-04
ENSXETG00000010098	eef1b2	eukaryotic translation elongation factor 1 beta 2	ENSG00000114942	2,699	5,00E-05
ENSXETG00000017509	efr3b	EFR3 homolog B	ENSG00000084710	4,160	3,50E-04
ENSXETG00000000359	eif1b	eukaryotic translation initiation factor 1B	ENSG00000114784	2,122	4,50E-04
ENSXETG00000001223	emilin1	elastin microfibril interfacier 1	ENSG00000138080	3,423	5,00E-05
ENSXETG00000021731	epha2	EPH receptor A2	ENSG00000142627	4,250	3,50E-04
ENSXETG00000012078	h6pd	hexose-6-phosphate dehydrogenase (glucose 1-dehydrogenase)	ENSG00000049239	3,106	1,50E-04
-	hba2	hemoglobin subunit alpha 2	-	3,910	5,00E-05
ENSXETG00000001141	hba4	alpha-T4 globin, Putative ortholog of hemoglobin alpha chain	ENSG00000130656	4,286	5,00E-05
ENSXETG00000024626	hbd	hemoglobin subunit delta	-	3,356	5,00E-05
ENSXETG00000015538	igfals	insulin like growth factor binding protein acid labile subunit	ENSG00000099769	2,739	1,00E-04
ENSXETG00000013874	ihh	indian hedgehog	ENSG00000163501	4,471	2,50E-04
ENSXETG00000024786	il13ra2	interleukin 13 receptor subunit alpha 2	ENSG00000123496	2,987	5,00E-05
ENSXETG00000004766	junb	jun B proto-oncogene	ENSG00000171223	4,641	1,50E-04
ENSXETG00000017665	lhx5	LIM homeobox 5	ENSG00000089116	3,042	3,00E-04
-	Irrn1-like.2	leucine rich repeat neuronal 1-like	-	4,636	1,00E-04

**Tableau V (P1) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F1.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000008976	mdh2	malate dehydrogenase 2	ENSG00000146701	2,254	1,50E-04
-	MGC75700	-	-	2,701	1,50E-04
ENSXETG00000021235	MGC76132	Ferritin, lower subunit (Ferritin L)	-	2,606	3,50E-04
ENSXETG00000022198	mmp1	matrix metalloproteinase 1	ENSG00000196611	4,567	2,00E-04
ENSXETG00000017716	mrps30	mitochondrial ribosomal protein S30	ENSG00000112996	2,457	4,00E-04
ENSXETG00000026964	msmb.1	microseminoprotein, beta-, gene 1	ENSG00000263639	5,568	2,50E-04
ENSXETG00000017345	msr1	macrophage scavenger receptor 1	ENSG00000185303	2,753	1,00E-04
ENSXETG00000000700	msra.1	methionine sulfoxide reductase A, gene 1	ENSG00000175806	2,955	2,50E-04
ENSXETG00000006652	mtfmt	mitochondrial methionyl-tRNA formyltransferase	ENSG00000103707	5,325	5,00E-05
ENSXETG00000016324	ndufa8	NADH:ubiquinone oxidoreductase subunit A8	ENSG00000119421	2,069	4,00E-04
ENSXETG00000018715	olfm4	olfactomedin 4	ENSG00000102837	9,011	3,50E-04
ENSXETG00000020299	pon2	paraoxonase 2	ENSG00000105854	2,441	2,00E-04
ENSXETG00000006145	ppa2	pyrophosphatase (inorganic) 2	ENSG00000180817	2,339	1,50E-04
-	prcp	prolylcarboxypeptidase	-	2,246	5,00E-05
ENSXETG00000010034	prkcg-like	protein kinase C gamma	ENSG00000126583	+inf	1,50E-04
ENSXETG00000020160	pros1	protein S	ENSG00000184500	2,430	7,50E-04
ENSXETG00000023744	ptp4a3	protein tyrosine phosphatase type IVA, member 3	ENSG00000184489	3,310	5,00E-05
ENSXETG00000013633	rab30	RAB30, member RAS oncogene family	ENSG00000137502	2,109	8,50E-04
-	rnpepl1	arginyl aminopeptidase (aminopeptidase B)-like 1	-	3,934	1,50E-04
ENSXETG00000034329	sarm1	sterile alpha and TIR motif containing 1	ENSG00000004139	2,549	5,00E-05
ENSXETG00000021329	slc39a8-like	solute carrier family 39 (zinc transporter), member 8	ENSG00000138821	3,837	5,00E-05
ENSXETG00000003078	slc51a-like.2	organic solute transporter subunit alpha	ENSG00000163959	2,977	5,00E-05
-	slc51b-like	-	-	3,111	5,00E-05
ENSXETG00000024882	socs3-like.1	suppressor of cytokine signaling 3-Like	-	4,220	5,00E-05
ENSXETG00000004662	stat4	signal transducer and activator of transcription 4	ENSG00000138378	3,299	5,00E-04
ENSXETG00000023092	surf4.2	surfeit 4, gene 1, gene 2	ENSG00000148248	2,395	4,00E-04
ENSXETG00000007011	taf1b	TATA-box binding protein associated factor, RNA polymerase I, B	ENSG00000115750	4,501	2,00E-04
ENSXETG00000025055	tp53	tumor protein p53	ENSG00000141510	2,957	4,00E-04
ENSXETG00000004725	ttr	transthyretin	ENSG00000118271	3,017	5,00E-05
ENSXETG00000019686	tub-like.2	TUB bipartite transcription factor	ENSG00000166402	2,869	2,50E-04
-	txndc17	thioredoxin domain containing 17	-	2,212	7,50E-04
ENSXETG00000013007	ugp2	UDP-glucose pyrophosphorylase 2	ENSG00000169764	2,062	6,50E-04
ENSXETG00000021470	uqcrc1	ubiquinol-cytochrome c reductase core protein 1	ENSG00000010256	2,204	3,00E-04
ENSXETG00000018613	vps8	VPS8, CORVET complex subunit	ENSG00000156931	2,519	9,00E-04

**Tableau V (P2) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F1.Mix.**



ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000020333	acaa2	acetyl-CoA acyltransferase 2	ENSG00000167315	0,420722392	6,50E-04
ENSXETG00000004374	adprh-like.2	ADP-ribosylhydrolase like 2	ENSG00000116863	0,287700146	5,00E-05
ENSXETG00000003763	apoa1	apolipoprotein A-I	ENSG00000118137	0,360790443	5,00E-05
ENSXETG00000032544	apoa5	apolipoprotein A5	ENSG00000110243	0,278978943	5,00E-05
ENSXETG00000013606	arrdc2	arrestin domain containing 2	ENSG00000105643	0,355470161	5,00E-05
ENSXETG00000002108	arrdc4	arrestin domain containing 4	ENSG00000140450	0,463333886	1,50E-04
ENSXETG00000022398	asic5	acid sensing ion channel subunit family member 5	ENSG00000256394	0,444045362	5,00E-04
ENSXETG00000011838	btg2	BTG family member 2	ENSG00000159388	0,340413471	5,00E-05
-	bzrap1 (tspoap1)	TSPO associated protein 1	-	0,342801975	4,00E-04
ENSXETG00000009722	ca12	carbonic anhydrase XII	ENSG00000074410	0,388407722	2,00E-04
ENSXETG00000016594	ca5b	carbonic anhydrase VB, mitochondrial	ENSG00000169239	0,459292992	1,00E-04
ENSXETG00000016899	ccrn4l (noct)	nocturnin	ENSG00000151014	0,436574665	6,50E-04
-	clul1	clusterin like 1	-	-inf	5,00E-05
ENSXETG00000007899	cxcl14	chemokine (C-X-C motif) ligand 14	ENSG00000145824	0,302921815	6,00E-04
ENSXETG00000009665	cyp2a13	cytochrome P450 family 2 subfamily A member 13	ENSG00000138115	0,203721155	5,00E-05
ENSXETG00000026976	ddit4	DNA damage inducible transcript 4	ENSG00000168209	0,274246296	5,00E-05
ENSXETG00000025317	dgat2	diacylglycerol O-acyltransferase 2	ENSG00000062282	0,356071805	3,00E-04
ENSXETG00000030565	drgx-like	dorsal root ganglia homeobox	ENSG00000165606	0,43270481	5,00E-05
ENSXETG00000021497	epb4114a	erythrocyte membrane protein band 4.1 like 4A	ENSG00000129595	0,441772803	2,00E-04
ENSXETG00000017895	exd1-like	exonuclease 3'-5' domain containing 1	ENSG00000178997	0,165491086	5,00E-05
ENSXETG00000009193	fam110d	family with sequence similarity 110 member D	ENSG00000197245	0,295448286	5,00E-05
ENSXETG00000017586	fbp2	fructose-bisphosphatase 2	ENSG00000130957	0,254617923	1,00E-04

**Tableau V (P1) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles *F1.Mix*.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000023228	fbxo32	F-box protein 32	ENSG00000156804	0,394022106	2,00E-04
ENSXETG00000005745	flcn	folliculin	ENSG00000154803	0,299385514	5,00E-05
ENSXETG00000016597	fnip1-like	folliculin interacting protein 1	ENSG00000217128	0,407568844	5,00E-05
ENSXETG00000012011	fnip2-like	folliculin interacting protein 2	ENSG00000052795	0,427165452	1,00E-04
ENSXETG00000033542	folh1-like	folate hydrolase (prostate-specific membrane antigen) 1	ENSG00000086205	0,298191647	5,00E-05
ENSXETG00000022007	fpgs	folypolyglutamate synthase	ENSG00000136877	0,501787831	4,50E-04
ENSXETG00000012583	g6pc2	glucose-6-phosphatase, catalytic, 2	ENSG00000131482	0,121583288	5,00E-05
ENSXETG00000032824	g6pc-like.1 (g6pc3)	glucose-6-phosphatase, catalytic subunit, gene 3	ENSG00000131482	0,097020011	5,00E-05
ENSXETG00000013641	g6pc-like.2	glucose-6-phosphatase, catalytic subunit	ENSG00000131482	0,173220055	5,00E-05
ENSXETG00000012512	glul-like.1	glutamate-ammonia ligase	ENSG00000135821	0,269889939	5,00E-05
ENSXETG00000007393	gpnmb	glycoprotein nmb	ENSG00000136235	0,44594502	3,50E-04
ENSXETG00000012204	gpr137c	G protein-coupled receptor 137C	ENSG00000180998	0,457611647	1,00E-04
ENSXETG00000015196	gpr75	G protein-coupled receptor 75	ENSG00000119737	0,319175354	5,00E-05
ENSXETG00000003149	greb1l	GREB1 like retinoic acid receptor coactivator	ENSG00000141449	0,451205759	8,50E-04
ENSXETG00000025842	grhpr.1	glyoxylate reductase/hydroxypyruvate reductase, gene 1	ENSG00000137106	0,413748271	3,50E-04
ENSXETG00000030159	grina	glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate-associated protein 1 (glutamate binding)	-	0,378174287	5,00E-05
ENSXETG00000012462	gtf2e1.2	general transcription factor IIE, polypeptide 1, alpha 56kDa, gene 2	-	0,208909986	5,00E-05
ENSXETG00000030390	hhip1	HHIP like 1	ENSG00000182218	0,42595071	5,00E-05
ENSXETG00000016587	hmgcs1	3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 1	ENSG00000112972	0,30890061	2,00E-04
ENSXETG00000024078	hsp70	-	-	0,11464718	5,00E-05
ENSXETG00000006714	hspa1l	-	-	0,082540219	3,00E-04
ENSXETG00000006441	jund	jun D proto-oncogene	ENSG00000130522	0,307743236	3,00E-04
ENSXETG00000015772	lgals3	lectin, galactoside-binding, soluble, 3	ENSG00000131981	0,304420927	3,50E-04

**Tableau V (P2) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles *F1.Mix*.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000018054	maats1	MYCBP associated and testis expressed 1	ENSG00000183833	0,398329593	4,00E-04
ENSXETG00000001688	mamdc2	MAM domain containing 2	ENSG00000165072	0,227124263	5,00E-05
ENSXETG000000005051	meox2	mesenchyme homeobox 2	ENSG00000106511	0,066895217	6,50E-04
ENSXETG000000022185	mmp3	matrix metallopeptidase 3	ENSG00000137673	0,35788346	5,50E-04
ENSXETG000000011564	mrpl28	mitochondrial ribosomal protein L28	ENSG00000086504	0,284043242	5,00E-05
ENSXETG00000000914	msmo1	methylsterol monoxygenase 1	ENSG00000052802	0,308452921	5,00E-04
ENSXETG000000011728	naalad2	N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase 2	ENSG00000077616	0,221605963	5,00E-05
ENSXETG000000003384	nags	N-acetylglutamate synthase	ENSG00000161653	0,269085701	5,00E-05
ENSXETG000000034354	nek11	NIMA-related kinase 11	ENSG00000114670	0,035515486	5,00E-05
ENSXETG000000014379	nenf	neudesin neurotrophic factor	ENSG00000117691	0,206054555	5,00E-05
ENSXETG000000005773	noxo1-like.1	NADPH oxidase organizer 1	ENSG00000196408	0,401258467	8,00E-04
ENSXETG000000000579	nr4a1	nuclear receptor subfamily 4 group A member 1	ENSG00000123358	0,139481813	5,00E-05
ENSXETG000000024016	nr4a2	nuclear receptor subfamily 4 group A member 2	ENSG00000119508	0,060568715	5,00E-05
ENSXETG000000033953	ntan1	N-terminal asparagine amidase	ENSG00000157045	0,335678168	5,00E-05
ENSXETG000000007985	parp9	poly(ADP-ribose) polymerase family member 9	ENSG00000138496	0,279853608	8,50E-04
ENSXETG000000005049	phactr3	phosphatase and actin regulator 3	ENSG00000087495	0,30174623	1,50E-04
ENSXETG000000020468	ppargc1a	PPARG coactivator 1 alpha	ENSG00000109819	0,333579073	6,00E-04
ENSXETG000000008019	pth2r	parathyroid hormone 2 receptor	ENSG00000144407	0,448000541	4,50E-04
ENSXETG000000023007	rpap2	RNA polymerase II associated protein 2	ENSG00000122484	0,477464844	4,00E-04
ENSXETG000000009996	rsad1	radical S-adenosyl methionine domain containing 1	ENSG00000136444	0,373349526	4,00E-04
ENSXETG000000013534	rtn4rl1	reticulon 4 receptor-like 1	ENSG00000185924	0,222009087	6,50E-04
ENSXETG000000033700	s1pr3	sphingosine-1-phosphate receptor 3	ENSG00000213694	0,236950555	6,00E-04

**Tableau V (P3) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F1.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000012326	sall4	spalt-like transcription factor 4	ENSG00000101115	0,368801171	3,00E-04
ENSXETG00000010123	scn4b	sodium voltage-gated channel beta subunit 4	ENSG00000177098	0,503689372	7,00E-04
ENSXETG00000020369	sgip1	SH3-domain GRB2-like (endophilin) interacting protein 1	ENSG00000118473	0,287438446	4,50E-04
-	sh3d21-like	SH3 domain containing 21	-	0,463521646	1,00E-04
ENSXETG00000007731	slc25a25-like	solute carrier family 25 (mitochondrial carrier; phosphate carrier), member 25	ENSG00000148339	0,367372325	2,50E-04
ENSXETG00000014657	slc25a30	solute carrier family 25 member 30	ENSG00000174032	0,245779284	5,00E-05
ENSXETG00000025497	slc32a1	solute carrier family 32 member 1	ENSG00000101438	0,134621525	5,00E-05
ENSXETG00000007316	slc38a3	solute carrier family 38 member 3	ENSG00000188338	0,117027139	5,00E-05
ENSXETG00000002427	ssg1 (ccdc80)	coiled-coil domain containing 80	-	0,309728841	5,00E-05
ENSXETG00000016042	tm4sf18 (tm4sf1)	transmembrane 4 L six family member 18	ENSG00000163762	0,323323163	5,00E-05
ENSXETG00000012114	tnip2	TNFAIP3 interacting protein 2	-	0,086800441	5,00E-05
-	trpm8b	transient receptor potential cation channel subfamily M member 8b	-	0,385713818	5,00E-05
-	tuba4 (tuba1cl.1, tuba3e)	tubulin alpha 1c like, gene 1	-	0,372074077	1,50E-04
ENSXETG00000010379	upp2	uridine phosphorylase 2	ENSG00000007001	0,349408406	1,50E-04
ENSXETG00000022950	zbtb16	zinc finger and BTB domain containing 16	ENSG00000166741	0,298495128	5,00E-05

**Tableau V (P4) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles *F1.Mix*.**

# Annexe VI

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000032063	alpi.2	alkaline phosphatase, intestinal, gene 2	-	3,85775038	5,00E-05
ENSXETG00000010847	amy2a (amy2b)	amylase, alpha 2A	ENSG00000240038	2,35978738	5,00E-05
ENSXETG00000027684	ap1m2	adaptor related protein complex 1 subunit mu 2	ENSG00000129354	6,29100116	5,00E-05
ENSXETG00000008325	b3gat1	beta-1,3-glucuronyltransferase 1	ENSG00000109956	3,37934409	2,50E-04
ENSXETG00000002073	c19orf44-like	chromosome 19 open reading frame 44	ENSG00000105072	2,44209949	5,00E-05
ENSXETG00000007628	c3orf38	chromosome 3 open reading frame 38	ENSG00000179021	2,13752661	5,00E-04
ENSXETG00000000335	cdk12	cyclin dependent kinase like 2	ENSG00000138769	3,52908424	4,00E-04
ENSXETG00000023798	clu	clusterin	ENSG00000120885	3,21671127	4,00E-04
ENSXETG00000030168	cntd2	cyclin N-terminal domain containing 2	ENSG00000105219	3,21750221	2,00E-04
ENSXETG00000004063	crp.4	C-reactive protein, pentraxin-related, gene 4	ENSG00000132693	4,25659417	8,00E-04
-	ctrc	chymotrypsin C	-	21,5097268	4,00E-04
ENSXETG00000033940	cyp3a5	cytochrome P450 family 3 subfamily A member 5	ENSG00000106258	2,11649846	2,00E-04
ENSXETG00000001223	emilin1	elastin microfibril interfacer 1	ENSG00000138080	2,2229539	5,00E-05
ENSXETG00000017895	exd1-like	exonuclease 3'-5' domain containing 1	ENSG00000178997	4,71365841	5,00E-05
ENSXETG00000010539	fam160b2	family with sequence similarity 160 member B2	ENSG00000158863	1,98829545	4,00E-04
ENSXETG00000030649	fcn1-like	ficolin 1	-	3,35908344	5,00E-05
ENSXETG00000000391	fcn3-like.1	ficolin 3	-	2,78228803	5,00E-05
ENSXETG00000001065	fh15	four and a half LIM domains 5	ENSG00000112214	2,12213555	6,00E-04
ENSXETG00000023119	frmd8	FERM domain containing 8	ENSG00000126391	4,42544718	2,00E-04
ENSXETG00000006433	gdpd2-like.1	glycerophosphodiester phosphodiesterase domain containing 2	ENSG00000130055	2,2959853	3,00E-04
ENSXETG00000004962	grb10	growth factor receptor bound protein 10	ENSG00000106070	2,22270412	1,50E-04
ENSXETG00000015656	igfbp1	insulin like growth factor binding protein 1	ENSG00000146678	5,66275756	5,00E-05
ENSXETG00000011617	itga2b.1-like	integrin subunit alpha 2b	ENSG00000005961	2,66200757	5,00E-05
ENSXETG00000018476	klf3	Kruppel-like factor 3	ENSG00000109787	3,02641671	5,00E-05

Tableau VI (P1) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles *F2.BaP*.

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000012042	lipe	lipase, hormone-sensitive	ENSG00000079435	2,14884531	1,00E-04
ENSXETG00000002657	map3k8	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 8	ENSG00000107968	2,90314644	1,00E-04
ENSXETG00000018647	MGC89221	MGC89221 protein	ENSG00000171489	2,10166307	6,00E-04
ENSXETG00000022669	mmp14	matrix metallopeptidase 14	ENSG00000157227	1,83445141	7,00E-04
ENSXETG00000022588	mmp21	matrix metallopeptidase 21	ENSG00000154485	2,26115818	6,00E-04
ENSXETG00000024072	msh5	mutS homolog 5	ENSG00000204410	3,36465539	3,50E-04
ENSXETG00000026964	msmb.1	microseminoprotein, beta-, gene 1	ENSG00000263639	6,69764331	5,00E-05
ENSXETG00000003563	mthfsd	Xenopus tropicalis methenyltetrahydrofolate synthetase domain containing	ENSG00000103248	2,96887508	5,00E-05
ENSXETG00000011728	naalad2	N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase 2	ENSG00000077616	2,63693823	5,00E-05
ENSXETG00000019001	npc1l1	NPC1 like 1	ENSG00000015520	2,12762293	1,50E-04
ENSXETG00000006153	nudt13	nudix hydrolase 13	ENSG00000166321	4,84985206	1,50E-04
ENSXETG00000018997	ogdh	oxoglutarate dehydrogenase	ENSG00000105953	3,2353331	5,00E-05
ENSXETG00000013634	pcf11	PCF11, cleavage and polyadenylation factor subunit	ENSG00000165494	2,058388	1,50E-04
ENSXETG00000001931	pcid2	PCI domain containing 2	ENSG00000126226	1,91477397	3,50E-04
ENSXETG00000008530	phgdh	phosphoglycerate dehydrogenase	ENSG00000092621	2,77353638	2,00E-04
ENSXETG00000013164	pklr	pyruvate kinase L/R	ENSG00000143627	2,85741272	1,00E-04
ENSXETG00000019309	prss1-like.2 (prss1.2)	protease, serine, 1 (trypsin 1), gene 2	-	18,5332081	2,50E-04
ENSXETG00000021647	prtn3-like.1	proteinase 3	ENSG00000196415	1,98776651	5,00E-04
ENSXETG00000012866	rfc1	replication factor C subunit 1	ENSG00000035928	1,99195025	6,50E-04
ENSXETG00000004127	rgn	regucalcin	ENSG00000130988	2,43828988	5,00E-05
ENSXETG00000021329	slc39a8-like	solute carrier family 39 (zinc transporter), member 8	ENSG00000138821	3,5189919	1,00E-04
-	slurp1l (lurp1)	secreted LY6/PLAUR domain containing 1-like	-	2,36316808	1,00E-04
ENSXETG00000007155	stk11ip	serine/threonine kinase 11 interacting protein	ENSG00000144589	1,92767718	6,50E-04
ENSXETG00000010345	stx1a	syntaxin 1A	ENSG00000106089	2,11693523	4,50E-04
ENSXETG00000014385	sult2b1	sulfotransferase family 2B member 1	ENSG00000105398	2,70646196	3,00E-04
ENSXETG00000012793	sytl2	synaptotagmin like 2	ENSG00000137501	2,45555512	1,00E-04
ENSXETG00000008494	tgm4	transglutaminase 4	ENSG00000163810	6,17879763	1,50E-04
ENSXETG00000016042	tm4sf18 (tm4sf1)	transmembrane 4 L six family member 18	ENSG00000163762	9,61516452	5,00E-05
ENSXETG00000012746	traf3	TNF receptor associated factor 3	ENSG00000131323	2,93466055	5,00E-05
ENSXETG00000002524	wars	tryptophanyl-tRNA synthetase	ENSG00000140105	1,96107394	3,50E-04

**Tableau VI (P2) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.BaP.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000021417	acta1	actin, alpha 1, skeletal muscle	-	0,308152124	1,50E-04
ENSXETG00000011533	akr1c1l (akr1c8p)	aldo-keto reductase family 1, member C8, pseudogene	-	0,415935109	1,50E-04
ENSXETG00000022768	alpi.1	alkaline phosphatase, intestinal, gene 1	ENSG00000163295	0,397314508	5,00E-05
ENSXETG00000022765	arl5b	ADP ribosylation factor like GTPase 5B	ENSG00000165997	0,294603226	1,00E-04
ENSXETG00000011838	btg2	BTG family member 2	ENSG00000159388	0,305047543	5,00E-05
ENSXETG00000002106	cdh10	cadherin 10, type 2 (T2-cadherin)	ENSG00000040731	0,312302227	5,00E-05
ENSXETG00000000286	cdknx (cdkn1c)	cyclin-dependent kinase inhibitor xic1	ENSG00000129757	0,478384844	4,50E-04
ENSXETG00000018291	cebpa	CCAAT enhancer binding protein alpha	ENSG00000245848	0,40577173	5,00E-05
-	ckap2l-like	cytoskeleton associated protein 2 like	-	0,372748922	1,00E-04
ENSXETG00000013083	clcn6-like	chloride channel, voltage-sensitive 6	ENSG00000011021	0,491841847	8,00E-04
ENSXETG00000021054	cldn15.1	claudin 15, gene 1	ENSG00000106404	0,269487616	5,00E-05
ENSXETG00000027455	ctsh (ctsl)	cathepsin H	ENSG00000135047	0,272313955	5,00E-05
ENSXETG00000025090	cyp3a4	cytochrome P450 family 3 subfamily A member 4	ENSG00000160868	0,413700575	3,00E-04
ENSXETG00000003094	cyr61	cysteine rich angiogenic inducer 61	ENSG00000142871	0,226625779	5,00E-05
ENSXETG00000020601	dnajb1	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member B1	-	0,467074342	1,50E-04
ENSXETG00000003126	dsccl	DNA replication and sister chromatid cohesion 1	ENSG00000136982	0,301510571	5,00E-05
ENSXETG00000027880	dusp1	dual specificity phosphatase 1	ENSG00000120129	0,234929113	5,00E-05
ENSXETG00000006697	egr1	early growth response 1	ENSG00000120738	0,194632038	5,00E-05
ENSXETG00000031904	epgn	epithelial mitogen	ENSG00000182585	0,249409116	5,00E-05
ENSXETG00000013238	fos	FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog	ENSG00000170345	0,106883508	5,00E-05
ENSXETG00000013206	galt	galactose-1-phosphate uridylyltransferase	ENSG00000213930	0,452550176	5,00E-05
ENSXETG00000004032	gbe1-like	glucan (1,4-alpha-), branching enzyme 1	ENSG00000114480	0,516665726	5,50E-04
ENSXETG00000008719	gzmh	granzyme H	-	0,320828778	5,00E-05
-	homez	homeobox and leucine zipper encoding	-	0,267605502	5,00E-05
ENSXETG00000024078	hsp70	heat shock 70kDa protein	-	0,077307388	5,00E-05
ENSXETG00000006714	hspa1l	heat shock protein family A (Hsp70) member 1 like	-	0,089298644	5,00E-05

**Tableau VI (P3) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.BaP.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000033964	ier2	immediate early response 2	ENSG00000160888	0,451003147	3,00E-04
ENSXETG00000001861	inhba	inhibin subunit beta A	ENSG00000122641	0,367993227	1,00E-04
ENSXETG00000013492	insig1	insulin induced gene 1	ENSG00000186480	0,303448146	5,00E-05
ENSXETG00000011124	jun	jun proto-oncogene	ENSG00000177606	0,208262699	5,00E-05
ENSXETG00000004766	junb	jun B proto-oncogene	ENSG00000171223	0,395642878	2,50E-04
ENSXETG00000006441	jund	jun D proto-oncogene	ENSG00000130522	0,363034552	5,50E-04
ENSXETG00000001688	mamdc2	MAM domain containing 2	ENSG00000165072	0,467087848	2,50E-04
ENSXETG00000022647	me1-like	malic enzyme 1, NADP(+)-dependent, cytosolic	ENSG00000065833	0,446008241	5,00E-04
ENSXETG00000005051	meox2	mesenchyme homeobox 2	ENSG00000106511	0,090612527	1,50E-04
ENSXETG00000017065	mhc1a (mr1)	major histocompatibility complex class I antigen	ENSG00000153029	0,349276448	5,00E-05
-	mx2	-	-	0,356047515	5,50E-04
ENSXETG00000032751	ncoa4-like	nuclear receptor coactivator 4	ENSG00000266412	0,496537976	4,00E-04
ENSXETG00000014379	nenf	neudessin neurotrophic factor	ENSG00000117691	0,304193346	5,00E-05
ENSXETG00000023872	ngfr (tnfrsf10a)	neurotrophin receptor associated death domain	ENSG00000104689	0,345031045	8,00E-04
ENSXETG00000015374	nr0b1	nuclear receptor subfamily 0 group B member 1	ENSG00000169297	0,306340971	5,00E-05
ENSXETG00000000579	nr4a1	nuclear receptor subfamily 4 group A member 1	ENSG00000123358	0,142871256	5,00E-05
ENSXETG00000024016	nr4a2	nuclear receptor subfamily 4 group A member 2	ENSG00000153234	0,187876709	5,00E-05
ENSXETG00000023239	oat.1 (slc22a6)	solute carrier family 22 (organic anion transporter), member 6	ENSG00000149452	0,401673064	5,00E-05
ENSXETG00000034143	opcml	opioid binding protein/cell adhesion molecule-like	ENSG00000183715	0,169707298	5,00E-05
ENSXETG00000007985	parp9	poly(ADP-ribose) polymerase family member 9	ENSG00000138496	0,295029284	5,00E-05
ENSXETG00000010543	pbdcl1	polysaccharide biosynthesis domain containing 1	ENSG00000102390	0,453690369	2,00E-04
ENSXETG00000018847	plk2	polo-like kinase 2	ENSG00000145632	0,50062217	3,00E-04
ENSXETG00000009439	pmel-like	premelanosome protein	ENSG00000185664	0,255593518	5,00E-05
ENSXETG00000016592	psmb8	proteasome subunit beta 8	ENSG00000204264	0,402409945	4,00E-04
ENSXETG00000017484	rdh5	retinol dehydrogenase 5	ENSG00000135437	0,278882325	5,00E-05
ENSXETG00000000759	rflk	riboflavin kinase	ENSG00000135002	0,428265079	3,50E-04
ENSXETG00000010461	rgs4	regulator of G-protein signaling 4	ENSG00000117152	0,187602311	3,50E-04
ENSXETG00000020096	siah2	siah E3 ubiquitin protein ligase 2	ENSG00000181788	0,462293205	7,50E-04
ENSXETG00000005947	slc26a9	solute carrier family 26 (anion exchanger), member 9	ENSG00000174502	0,38790473	3,00E-04
ENSXETG00000006675	smpd3-like	sphingomyelin phosphodiesterase 3	ENSG00000103056	0,339731381	5,00E-05
ENSXETG00000019532	stx8	syntaxin 8	ENSG00000170310	0,367058339	5,00E-05
ENSXETG00000013102	trabd2b	TraB domain containing 2B	ENSG00000186854	0,30486837	3,00E-04
ENSXETG00000003301	ttc39b	tetratricopeptide repeat domain 39B	ENSG00000155158	0,44298953	1,00E-04
ENSXETG00000010379	upp2	uridine phosphorylase 2	ENSG00000007001	0,492109067	1,50E-04

**Tableau VI (P4) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.BaP.**



# Annexe VII

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000003978	abca2	ATP binding cassette subfamily A member 2	ENSG00000107331	2,60840705	5,00E-05
ENSXETG00000024088	abcf1-like	ATP binding cassette subfamily F member 1	ENSG00000204574	1,9774892	2,20E-03
ENSXETG00000019998	acot11-like	acyl-CoA thioesterase 11	ENSG00000162390	2,21537419	4,00E-04
ENSXETG00000010380	acvr1	activin A receptor type 1	ENSG00000115170	1,99281138	1,50E-03
ENSXETG00000014902	ahcy12	adenosylhomocysteinase-like 2	ENSG00000158467	2,30024062	3,50E-04
ENSXETG00000003723	ahi1-like	Abelson helper integration site 1	ENSG00000135541	1,81954912	2,55E-03
ENSXETG00000007623	akap13-like	A-kinase anchoring protein 13 like	-	1,96262738	2,20E-03
ENSXETG00000031078	akap17a	A-kinase anchoring protein 17A	ENSG00000197976	2,271024	9,50E-04
ENSXETG00000003440	akap9	A-kinase anchoring protein 9	ENSG00000127914	2,58774214	7,50E-04
ENSXETG00000001886	aldh1l2	aldehyde dehydrogenase 1 family member L2	ENSG00000136010	2,87238116	1,35E-03
ENSXETG00000032063	alpi.2	alkaline phosphatase, intestinal, gene 2	-	2,84593905	1,05E-03
-	als2cr12-like	amyotrophic lateral sclerosis 2 chromosome region 12	-	3,36811981	1,50E-04
ENSXETG00000021331	amd1	adenosylmethionine decarboxylase 1	ENSG00000123505	1,9188174	2,55E-03
ENSXETG00000010847	amy2a	amylase, alpha 2A	ENSG00000240038	2,83045678	1,00E-04
ENSXETG00000018337	ankhd1	ankyrin repeat and KH domain containing 1	ENSG00000131503	2,24793377	1,00E-04
ENSXETG00000008211	ankrd10	ankyrin repeat domain 10	ENSG00000088448	2,20184969	5,00E-05
ENSXETG00000011277	ankrd11-like	ankyrin repeat domain 11	ENSG00000167522	2,80529553	5,00E-04
ENSXETG00000004049	ankrd12	ankyrin repeat domain 12	ENSG00000101745	2,43665279	7,50E-04
-	ankrd7	-	-	2,13982537	2,50E-04
ENSXETG00000013663	ap3d1	adaptor related protein complex 3 subunit delta 1	ENSG00000065000	2,63863851	5,00E-05
ENSXETG00000027272	apcs	amyloid P component, serum protein	ENSG00000132693	4,46600712	1,30E-03
ENSXETG00000025471	arglu1	arginine and glutamate rich 1	ENSG00000134884	2,02181452	1,10E-03
ENSXETG00000007761	arhgef26	Rho guanine nucleotide exchange factor 26	ENSG00000114790	2,70157116	5,00E-05
ENSXETG00000032383	arl13b	ADP ribosylation factor like GTPase 13B	ENSG00000169379	2,46744758	8,00E-04
-	asap3	ArfGAP with SH3 domain, ankyrin repeat and PH domain 3	-	2,04016739	1,40E-03
ENSXETG00000014990	atxn2l	ataxin 2-like	ENSG00000168488	1,99609137	1,25E-03
ENSXETG00000012293	baz1a	bromodomain adjacent to zinc finger domain 1A	ENSG00000198604	2,31785772	2,00E-04

Tableau VII (P1) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles *F2.TCS*.

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000007584	baz2b	bromodomain adjacent to zinc finger domain 2B	ENSG00000123636	1,99582445	6,50E-04
ENSXETG000000033794	bclaf1	BCL2 associated transcription factor 1	ENSG00000029363	2,08818634	1,10E-03
ENSXETG000000013844	bcs1l	BCS1 homolog, ubiquinol-cytochrome c reductase complex chaperone	ENSG00000074582	2,11163645	7,00E-04
ENSXETG000000032001	bicd1	BICD cargo adaptor 1	ENSG00000151746	2,38079303	1,75E-03
ENSXETG000000013316	birc7	baculoviral IAP repeat containing 7	-	2,88813562	1,50E-04
ENSXETG000000008119	bnipl	BCL2/adenovirus E1B 19kD interacting protein like	ENSG00000163141	5,86655029	2,75E-03
ENSXETG000000004067	bod1l1	biorientation of chromosomes in cell division 1-like 1	ENSG00000038219	2,02739703	1,40E-03
ENSXETG000000019589	brd3	bromodomain containing 3	ENSG00000169925	4,76673962	5,00E-05
ENSXETG000000008571	brdt	bromodomain, testis-specific	-	3,09765043	4,00E-04
-	btbd17	BTB (POZ) domain containing 17	-	2,97210207	8,00E-04
ENSXETG000000010191	c11orf57-like (nkapd1)	NKAP domain containing 1	ENSG00000150776	2,79743164	5,00E-05
ENSXETG000000002073	c19orf44-like	chromosome 19 open reading frame 44	ENSG00000105072	2,924116	5,00E-05
ENSXETG000000021576	c2cd2l	C2CD2-like	ENSG00000172375	1,81106525	2,80E-03
ENSXETG000000010182	c9orf156 (trmo)	tRNA methyltransferase O	ENSG00000136932	1,98598127	2,50E-03
-	c9orf174 (stra6l.1)	-	-	2,12303659	1,85E-03
ENSXETG000000018707	capsl	calcyphosine like	ENSG00000152611	2,57889424	4,50E-04
ENSXETG000000006071	ccdc104 (cfap36)	cilia and flagella associated protein 36	ENSG00000163001	1,88494805	2,15E-03
ENSXETG000000009178	ccdc171	coiled-coil domain containing 171	ENSG00000164989	2,59620334	4,50E-04
ENSXETG000000014539	ccdc59	coiled-coil domain containing 59	ENSG00000133773	1,94817052	2,00E-03
ENSXETG000000010071	ccdc84-like	coiled-coil domain containing 84	ENSG00000186166	2,16624605	1,95E-03
ENSXETG000000012250	ccn1	cyclin L1	ENSG00000163660	2,44470087	1,00E-04
ENSXETG000000024394	cdc6	cell division cycle 6	ENSG00000094804	2,38820072	5,00E-05
ENSXETG000000004314	cdk5rap1	CDK5 regulatory subunit associated protein 1	-	2,40997633	1,50E-04
ENSXETG000000000335	cdk12	cyclin dependent kinase like 2	ENSG00000138769	3,35955856	1,70E-03
ENSXETG000000016662	cdr2	cerebellar degeneration related protein 2	ENSG00000140743	2,1324655	1,30E-03
ENSXETG000000006275	cds1	CDP-diacylglycerol synthase 1	ENSG00000163624	2,30698965	1,30E-03
ENSXETG000000000654	cebpbz	CCAAT enhancer binding protein zeta	ENSG00000115816	1,98694925	8,00E-04
ENSXETG000000003742	cep164-like	centrosomal protein 164kDa	ENSG00000110274	2,04819405	7,00E-04

**Tableau VII (P2) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.TCS.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000023875	chd1	chromodomain helicase DNA binding protein 1	ENSG00000153922	2,06099635	6,50E-04
ENSXETG00000024129	chd2	chromodomain helicase DNA binding protein 2	ENSG00000173575	2,51548778	5,00E-05
-	chd7-like	chromodomain helicase DNA binding protein 7	-	3,63588652	5,00E-05
ENSXETG00000033577	chgb	chromogranin B	ENSG00000089199	5,06299195	1,00E-03
ENSXETG00000015918	chtop	chromatin target of PRMT1	ENSG00000160679	2,70581712	5,00E-05
ENSXETG00000003780	clip1	CAP-Gly domain containing linker protein 1	ENSG00000130779	1,93557032	1,35E-03
ENSXETG00000023798	clu	clusterin	ENSG00000120885	3,96364623	3,00E-04
ENSXETG00000030168	cntd2	cyclin N-terminal domain containing 2	ENSG00000105219	2,75884297	1,45E-03
ENSXETG00000006108	col9a3	collagen, type IX, alpha 3	-	3,65831385	1,00E-04
ENSXETG00000013421	crocc	ciliary rootlet coiled-coil, rootletin	ENSG00000058453	2,28974732	9,50E-04
ENSXETG00000004063	crp.4	C-reactive protein, pentraxin-related, gene 4	ENSG00000132693	5,32868263	1,90E-03
ENSXETG00000001023	cry2	cryptochrome circadian regulator 2	ENSG00000121671	2,25858458	1,05E-03
ENSXETG00000005476	cux1	cut like homeobox 1	ENSG00000257923	2,22730584	2,00E-04
ENSXETG00000000459	cwc27-like	CWC27 spliceosome-associated protein	ENSG00000153015	2,01084996	1,50E-03
ENSXETG00000007899	cxcl14	chemokine (C-X-C motif) ligand 14	ENSG00000145824	2,86526359	4,50E-04
ENSXETG00000033940	cyp3a5	cytochrome P450 family 3 subfamily A member 5	ENSG00000106258	2,9546746	5,00E-05
-	cyp46a1-like.2	cytochrome P450 family 46 subfamily A member 1	-	2,1698928	7,50E-04
ENSXETG00000006245	ddit3	DNA damage inducible transcript 3	ENSG00000175197	2,25707074	4,50E-04
ENSXETG00000010405	ddx46-like	DEAD-box helicase 46	ENSG00000145833	2,34052327	1,10E-03
ENSXETG00000016410	ddx54	DEAD-box helicase 54	ENSG00000123064	2,02049186	2,00E-03
ENSXETG00000020010	dhcr24	24-dehydrocholesterol reductase	ENSG00000116133	2,14349571	2,55E-03
ENSXETG00000024069	dhx16	DEAH-box helicase 16	ENSG00000204560	2,0597435	6,00E-04
ENSXETG00000020770	dmxl2	Dmx-like 2	ENSG00000104093	2,17124411	4,50E-04
ENSXETG00000021408	dnah5	dynein axonemal heavy chain 5	ENSG00000039139	2,50563034	1,90E-03
ENSXETG00000013658	dot1l	DOT1-like histone H3K79 methyltransferase	ENSG00000104885	2,13859928	2,05E-03
ENSXETG00000018387	ednrb2	endothelin receptor B subtype 2	-	2,0073464	6,50E-04
ENSXETG00000015235	eea1	early endosome antigen 1	ENSG00000102189	2,01652044	3,50E-04
ENSXETG00000019567	eef1a2	eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 2	ENSG00000101210	2,94512897	4,50E-04
-	eg435916.2	eg435916, gene 2	-	3,86941679	7,00E-04

**Tableau VII (P3) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.TCS.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000008426	ehbp11l-like	EH domain binding protein 1 like 1	-	2,2643774	4,50E-04
ENSXETG000000020123	eif4a1	eukaryotic translation initiation factor 4A1	ENSG00000161960	1,97789027	2,00E-03
ENSXETG000000009483	eif4g3-like	eukaryotic translation initiation factor 4 gamma, 3	ENSG00000075151	2,03302985	5,00E-04
ENSXETG000000019377	eif5b-like	eukaryotic translation initiation factor 5B	-	2,31504434	5,00E-04
ENSXETG000000012596	elac2	elaC ribonuclease Z 2	ENSG00000006744	1,98895782	1,15E-03
ENSXETG000000020214	engase-like	endo-beta-N-acetylglucosaminidase	ENSG00000167280	2,11512972	3,50E-04
-	epsti1 (bres1)	epithelial stromal interaction 1 (breast)	-	3,1604092	5,00E-05
ENSXETG000000018229	ercc2	excision repair cross-complementation group 2	ENSG00000104884	1,9829155	1,40E-03
ENSXETG000000002745	ercc5	immunoglobulin-like variable motif containing	ENSG00000270181	2,26309588	1,50E-04
ENSXETG000000021098	etnppl	ethanolamine-phosphate phospho-lyase	ENSG00000164089	2,2987733	2,50E-04
ENSXETG000000019551	exoc7	exocyst complex component 7	ENSG00000182473	2,0708567	1,80E-03
ENSXETG000000020191	ezh1	enhancer of zeste 1 polycomb repressive complex 2 subunit	ENSG00000108799	2,80526756	5,00E-05
ENSXETG000000010945	faf2	Fas associated factor family member 2	ENSG00000113194	1,91312309	1,80E-03
ENSXETG000000027391	fam133b	family with sequence similarity 133 member B	ENSG00000234545	2,43562871	9,00E-04
ENSXETG000000000923	fam208a-like (tasor)	transcription activation suppressor	ENSG00000163946	1,89880445	2,30E-03
ENSXETG000000005283	fam83h	family with sequence similarity 83 member H	ENSG00000180921	2,65158395	7,00E-04
ENSXETG000000030247	farp1-like	FERM, ARH/RhoGEF and pleckstrin domain protein 1	ENSG00000152767	2,19028053	6,00E-04
ENSXETG000000024910	fcn3-like.2	ficolin 3	-	3,8711865	1,80E-03
ENSXETG000000009239	fgd6	FYVE, RhoGEF and PH domain containing 6	ENSG00000180263	2,15808169	5,50E-04
ENSXETG000000020478	fn3krp	fructosamine 3 kinase related protein	ENSG00000141560	3,61250669	2,00E-04
-	fsip1	fibrous sheath interacting protein 1	-	3,37969189	1,30E-03
ENSXETG000000019656	fyb (nfyb)	nuclear transcription factor Y subunit beta	ENSG00000120837	1,92325441	2,80E-03
-	g0s2	G0/G1 switch 2	-	2,13131048	1,70E-03
ENSXETG000000012392	gadd45a	growth arrest and DNA damage inducible alpha	ENSG00000116717	2,44188812	1,35E-03
ENSXETG000000018449	gatsl1 (castor2)	cytosolic arginine sensor for mTORC1 subunit 2	ENSG00000274070	2,15767757	5,50E-04
ENSXETG000000027208	gbp6	guanylate binding protein family member 6	-	3,55340276	5,00E-05
ENSXETG000000006433	gdpd2	glycerophosphodiester phosphodiesterase domain containing 2	ENSG00000130055	6,28268622	5,00E-05
ENSXETG000000006433	gdpd2-like.1	glycerophosphodiester phosphodiesterase domain containing 2	ENSG00000130055	6,16188254	5,00E-05
ENSXETG000000013068	ggps1	geranylgeranyl diphosphate synthase 1	ENSG00000152904	2,04890663	1,60E-03
ENSXETG000000013890	gigyf2	GRB10 interacting GYF protein 2	ENSG00000204120	1,91747592	2,00E-03

**Tableau VII (P4) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.TCS.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000023419	golga4-like	golgin A4	ENSG00000144674	1,83844569	2,75E-03
ENSXETG00000008843	gpatch8-like	G-patch domain containing 8	ENSG00000186566	2,91539355	4,00E-04
ENSXETG00000007727	gpkow	G-patch domain and KOW motifs	ENSG00000068394	1,89379887	1,60E-03
ENSXETG00000001154	gpr153	G protein-coupled receptor 153	ENSG00000158292	2,25924707	3,50E-04
ENSXETG00000004962	grb10	growth factor receptor bound protein 10	ENSG00000106070	2,28235777	2,05E-03
ENSXETG000000030159	grina	glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate-associated protein 1 (glutamate binding)	-	2,13852921	2,45E-03
ENSXETG00000001541	guca1b-like	guanylate cyclase activator 1B	ENSG00000112599	2,7186747	1,00E-04
ENSXETG000000024159	hdgfrp2 (hdgfl2)	HDGF like 2	ENSG00000167674	2,07758958	3,00E-04
ENSXETG000000012080	hes5.2	hairy and enhancer of split 5, gene 2	-	6,63642136	2,25E-03
ENSXETG000000006167	hhatl	hedgehog acyltransferase like	ENSG00000010282	1,99197221	1,80E-03
ENSXETG000000016587	hmgcs1	3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 1	ENSG00000112972	2,45625528	1,15E-03
ENSXETG000000018321	hnrnph1	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein H1	-	1,97682178	1,90E-03
ENSXETG000000000037	hnrnpl	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L	ENSG00000104824	2,06186716	1,60E-03
ENSXETG000000000717	hoxa3	homeobox A3	ENSG00000105997	2,81831266	3,00E-04
ENSXETG000000004754	hsd17b7	hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 7	ENSG00000132196	2,02870702	2,75E-03
ENSXETG000000013684	hsf2bp	heat shock transcription factor 2 binding protein	ENSG00000160207	3,22823631	3,00E-04
ENSXETG000000010075	hyou1	hypoxia up-regulated 1	ENSG00000149428	3,60875122	5,00E-05
-	il17ra	interleukin 17 receptor A	-	2,7112643	5,50E-04
ENSXETG000000004177	itga2	integrin subunit alpha 2	ENSG00000164171	2,59844259	6,50E-04
ENSXETG000000011617	itga2b.1-like	integrin subunit alpha 2b	ENSG00000005961	2,86050019	5,00E-05
ENSXETG000000002669	kdm7a	lysine (K)-specific demethylase 7A	ENSG00000006459	2,67406234	5,00E-05
ENSXETG000000003551	kif16b	kinesin family member 16B	ENSG00000089177	2,43666291	2,00E-03
ENSXETG000000012138	kif1a	kinesin family member 1A	ENSG00000130294	4,37583111	1,50E-04
ENSXETG000000015558	kif21a	kinesin family member 21A	ENSG00000139116	2,2482445	5,50E-04
ENSXETG000000004164	kif3a-like	kinesin family member 3A	ENSG00000131437	3,24071762	5,00E-05
ENSXETG0000000031771	kin	Kin17 DNA and RNA binding protein	ENSG00000151657	2,68445068	5,00E-05
ENSXETG000000018476	klf3	Kruppel-like factor 3	ENSG00000109787	2,26583416	1,10E-03
ENSXETG000000017380	klhdc4	kelch domain containing 4	ENSG00000104731	2,00125577	7,00E-04
-	knop1	lysine-rich nucleolar protein 1	-	2,74453445	5,00E-05

**Tableau VII (P5) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.TCS.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000008720	kpna4	karyopherin alpha 4 (importin alpha 3)	ENSG00000186432	2,24109248	6,50E-04
ENSXETG00000013312	krr1	KRR1, small subunit (SSU) processome component, homolog	ENSG00000111615	2,02331715	2,65E-03
ENSXETG00000021341	krt16	keratin 16, type I	ENSG00000187242	2,34403733	7,50E-04
ENSXETG00000000719	l1cam	L1 cell adhesion molecule	ENSG00000198910	2,94793681	6,50E-04
ENSXETG00000016012	lgals2	lectin, galactoside binding soluble 2	ENSG00000100079	2,32794173	9,50E-04
ENSXETG00000012042	lipe	lipase, hormone-sensitive	ENSG00000079435	11,3719474	5,00E-05
ENSXETG00000020970	lpin1	lipin 1	ENSG00000134324	2,71533347	5,00E-05
ENSXETG00000014032	lrrc24	leucine rich repeat containing 24	ENSG00000254402	2,81108696	5,00E-05
ENSXETG00000011562	luc7l	LUC7-like 3 pre-mRNA splicing factor	ENSG00000007392	1,96411828	1,40E-03
ENSXETG00000000229	luc7l2	LUC7-like 2 pre-mRNA splicing factor	ENSG00000146963	2,55070285	5,00E-05
ENSXETG00000011062	luc7l3	LUC7-like 3 pre-mRNA splicing factor	ENSG00000108848	2,4008712	1,10E-03
ENSXETG00000016038	lyar	Ly1 antibody reactive	ENSG00000145220	2,43316925	5,00E-05
ENSXETG00000013195	magi3	membrane associated guanylate kinase, WW and PDZ domain containing 3	ENSG00000081026	3,84552032	5,00E-05
ENSXETG00000000073	manf	mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor	ENSG00000145050	2,55331117	6,50E-04
ENSXETG00000032203	map1a-like.2	microtubule associated protein 1A	ENSG00000166963	2,338841	1,00E-04
ENSXETG00000000471	map3k2	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 2	ENSG00000169967	3,01196679	5,00E-05
-	map7d3-like	-	-	2,34259107	5,00E-05
ENSXETG00000013405	mapk15	mitogen-activated protein kinase 15	ENSG00000181085	4,93867273	1,50E-04
ENSXETG00000020744	mapk6	mitogen-activated protein kinase 6	ENSG00000069956	2,16608916	4,50E-04
ENSXETG00000000050	mapkbp1	mitogen-activated protein kinase binding protein 1	ENSG00000137802	2,54144639	1,00E-03
-	mdc1-like (nfbd1)	mediator of DNA damage checkpoint 1	-	2,19420938	3,00E-04
ENSXETG00000032150	med19	mediator complex subunit 19	ENSG00000156603	2,13108274	4,00E-04
ENSXETG00000007038	mef2c	MADS box transcription enhancer factor 2, polypeptide C (myocyte enhancer factor 2C)	ENSG00000081189	3,02956882	2,50E-04
ENSXETG00000033502	MGC108497	uncharacterized protein	-	2,40521251	6,00E-04
ENSXETG00000018170	MGC97820 (tuba13.2)	tubulin alpha like 3, gene 2	-	3,67011144	5,00E-05
ENSXETG000000008942	mia3-like.1 (arnt)	MIA SH3 domain ER export factor 3	ENSG00000143437	1,90667252	2,75E-03
ENSXETG00000006618	minpp1-like.1	multiple inositol-polyphosphate phosphatase 1	ENSG00000107789	2,44444819	2,00E-04
ENSXETG00000027672	mixer	mix-like endodermal regulator	ENSG00000185155	5,09438361	2,70E-03
ENSXETG00000022588	mmp21	matrix metalloproteinase 21	ENSG00000154485	3,28668966	5,00E-05

**Tableau VII (P6) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.TCS.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENXETG00000022185	mmp3	matrix metalloproteinase 3	ENSG00000137673	4,42861101	1,50E-04
ENXETG00000004176	mocs2-like	molybdenum cofactor synthesis 2	ENSG00000164172	2,19305758	2,75E-03
ENXETG00000016497	mphosph10	M-phase phosphoprotein 10	ENSG00000124383	1,84770924	1,70E-03
ENXETG00000032076	mphosph8-like	M-phase phosphoprotein 8	ENSG00000196199	2,50370188	4,50E-04
ENXETG00000026964	msmb.1	microseminoprotein, beta-, gene 1	ENSG00000263639	15,4939217	5,00E-05
ENXETG00000000914	msmo1	methylsterol monooxygenase 1	ENSG00000052802	5,67657465	5,00E-05
ENXETG00000003563	mthfsd	methenyltetrahydrofolate synthetase domain containing	ENSG00000103248	2,36616069	1,65E-03
ENXETG00000018541	mtrf1l	mitochondrial translational release factor 1 like	ENSG00000112031	1,95696256	2,25E-03
ENXETG00000020483	mx4	MAX dimerization protein 4	ENSG00000123933	2,5797608	5,00E-05
ENXETG00000007537	myo10	myosin 10	ENSG00000145555	2,47201389	5,00E-05
ENXETG00000009509	myo1f	myosin IF	ENSG00000142347	1,93213494	2,05E-03
ENXETG00000003610	myo6-like	myosin VI	ENSG00000196586	2,57253935	2,00E-04
ENXETG00000005211	myo9a	myosin 9a	ENSG00000066933	2,01671261	1,35E-03
ENXETG00000031954	myo9b	myosin IXB	ENSG00000099331	2,07649723	4,50E-04
ENXETG00000021173	ncoa1	nuclear receptor coactivator 1	ENSG00000084676	2,38014607	5,00E-05
ENXETG00000001192	ncor2	nuclear receptor corepressor 2	ENSG00000196498	2,26782484	2,50E-04
ENXETG00000025008	nek2-like.2	NIMA-related kinase 2	ENSG00000117650	2,31589176	1,00E-04
ENXETG00000020710	nek5-like	NIMA-related kinase 5	ENSG00000197168	4,24180213	5,00E-05
ENXETG00000000835	nfib	nuclear factor I B	ENSG00000147862	2,41378052	1,50E-04
ENXETG00000001738	nktr-like	natural killer cell triggering receptor	ENSG00000114857	2,2119657	4,50E-04
ENXETG00000023500	nkx2-4	NK2 homeobox 4	ENSG00000125816	2,4554436	1,10E-03
ENXETG00000022073	nop58	NOP58 ribonucleoprotein	ENSG00000055044	3,04429824	5,00E-05
ENXETG00000001879	nr3c1-like.1	nuclear receptor subfamily 3 group C member 1	ENSG00000113580	2,13842452	2,05E-03
ENXETG00000022762	nsun6	NOP2/Sun RNA methyltransferase family member 6	ENSG00000241058	2,00541285	2,15E-03
ENXETG00000021122	nt5c3a	5'-nucleotidase, cytosolic IIIA	ENSG00000122643	2,50659946	5,00E-05
ENXETG00000006153	nudt13	nudix hydrolase 13	ENSG00000166321	4,86070185	9,00E-04
ENXETG00000018997	ogdh	oxoglutarate dehydrogenase	ENSG00000105953	2,7252078	5,00E-05
ENXETG00000023153	ogt	O-linked N-acetylglucosamine	ENSG00000147162	2,38079269	1,90E-03
ENXETG00000011258	pabpn1	poly(A) binding protein, nuclear 1-like (cytoplasmic)	ENSG00000205022	3,61863247	1,50E-04

**Tableau VII (P7) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.TCS.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG0000002902	paf1	PAF1 homolog, Paf1/RNA polymerase II complex component	ENSG00000006712	1,88972735	2,80E-03
-	palb2	partner and localizer of BRCA2	-	1,97873269	1,95E-03
ENSXETG00000009264	papss2	3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate synthase 2	ENSG00000198682	3,29605416	4,00E-04
ENSXETG00000012407	pard3b	par-3 family cell polarity regulator beta	ENSG00000116117	2,66906764	2,50E-04
ENSXETG00000012407	pard3b-like	par-3 family cell polarity regulator beta	ENSG00000116117	3,65952045	5,00E-05
ENSXETG00000008923	parp12	poly(ADP-ribose) polymerase family member 12	ENSG00000059378	2,17785367	4,00E-04
ENSXETG00000013634	pcf11	PCF11, cleavage and polyadenylation factor subunit	ENSG00000165494	2,68050149	5,00E-05
ENSXETG00000009482	pdc11	programmed cell death 11	ENSG00000148843	1,93159385	2,00E-03
ENSXETG00000005028	per3	period circadian regulator 3	ENSG00000049246	2,21468388	8,00E-04
ENSXETG00000025472	phf20	PHD finger protein 20	ENSG00000025293	1,8841973	1,60E-03
ENSXETG00000004455	phf3	PHD finger protein 3	ENSG00000118482	1,95942959	2,05E-03
ENSXETG00000008530	phgdh	phosphoglycerate dehydrogenase	ENSG00000092621	4,31643798	5,00E-05
ENSXETG00000006032	phrf1-like	PHD and ring finger domains 1	ENSG00000070047	2,1627689	4,00E-04
ENSXETG00000003401	pih1d1	PIH1 domain containing 1	ENSG00000104872	2,34830377	1,00E-04
ENSXETG00000013164	pklr	pyruvate kinase L/R	ENSG00000143627	2,54752981	9,50E-04
ENSXETG00000007579	pla2r1	phospholipase A2 receptor 1	ENSG00000153246	2,3590301	5,50E-04
ENSXETG00000005524	plcb1	phospholipase C beta 1	ENSG00000182621	9,12541364	5,00E-05
ENSXETG00000011263	pmepa1	prostate transmembrane protein, androgen induced 1	ENSG00000124225	2,80394511	1,50E-04
ENSXETG00000015774	pnn	pinin, desmosome associated protein	ENSG00000100941	2,37641479	4,50E-04
ENSXETG00000018700	pofut2	protein O-fucosyltransferase 2	ENSG00000186866	3,99904846	5,00E-05
ENSXETG00000006231	pou2f1	POU class 2 homeobox 1	ENSG00000143190	2,61028225	5,00E-05
ENSXETG00000018235	ppp1r13l	protein phosphatase 1 regulatory subunit 13 like	ENSG00000104881	2,27708917	3,50E-04
ENSXETG00000001712	pprc1-like	peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator-related 1	ENSG00000148840	2,73055725	2,50E-04
ENSXETG00000011175	prkag1	protein kinase, AMP-activated, gamma 2 non-catalytic subunit	ENSG00000181929	2,11643249	4,00E-04
ENSXETG00000019230	prkrir (thap12)	THAP domain containing 12	ENSG00000137492	1,91929618	2,60E-03
ENSXETG00000019260	proca1	protein interacting with cyclin A1	ENSG00000167525	2,63826151	9,00E-04
ENSXETG00000011416	prpf4b	pre-mRNA processing factor 4B	ENSG00000112739	2,36694807	5,50E-04
ENSXETG00000002852	prr12-like	proline rich 12	ENSG00000126464	2,82914642	5,00E-05
ENSXETG00000019309	prss1-like.2	protease, serine, 1 (trypsin 1), gene 2	-	10,4519949	1,75E-03

**Tableau VII (P8) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.TCS.**



ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000003623	psat1	phosphoserine aminotransferase 1	ENSG00000135069	2,01118439	2,60E-03
ENSXETG00000007548	rag1	recombination activating gene 1	ENSG00000166349	22,4155926	7,00E-04
ENSXETG00000013108	rala	v-ral simian leukemia viral oncogene homolog A	ENSG00000006451	1,96598432	1,80E-03
ENSXETG00000024429	rbbp6	RB binding protein 6, ubiquitin ligase	-	3,48403292	5,00E-05
ENSXETG00000024618	rbm24	RNA binding motif protein 24	ENSG00000112183	4,30918826	2,75E-03
ENSXETG00000021857	rbm25	RNA binding motif protein 25	ENSG00000119707	2,73482565	2,75E-03
ENSXETG00000017810	rbm26	RNA binding motif protein 26	ENSG00000139746	1,99889153	1,55E-03
ENSXETG00000007434	rbm39	RNA binding motif protein 39	ENSG00000131051	2,72949789	3,50E-04
ENSXETG00000007303	rbm5	RNA binding motif protein 5	ENSG00000004534	2,75168742	1,50E-03
ENSXETG00000016204	rbms1	RNA binding motif, single stranded interacting protein 1	ENSG00000153250	1,88429074	1,20E-03
ENSXETG00000008385	rdh13	retinol dehydrogenase 13	ENSG00000160439	2,76779154	5,00E-05
ENSXETG00000024013	rem1	RAS (RAD and GEM)-like GTP-binding 1	ENSG00000088320	2,17170978	1,80E-03
ENSXETG00000005323	rest	RE1 silencing transcription factor	ENSG00000084093	2,70049052	5,00E-05
ENSXETG00000012866	rfc1	replication factor C subunit 1	ENSG00000035928	3,24902389	5,00E-05
ENSXETG00000010445	rsf1	remodeling and spacing factor 1	ENSG00000048649	1,91136861	2,55E-03
-	rsl1d1-like	ribosomal L1 domain containing 1	-	2,25019246	3,00E-04
ENSXETG00000007798	rsrc2	arginine/serine-rich coiled-coil 2	ENSG00000111011	2,00562746	1,25E-03
ENSXETG00000017903	rtf1	RTF1 homolog, Paf1/RNA polymerase II complex component	ENSG00000137815	2,19657238	4,50E-04
ENSXETG00000014592	runx1t1	RUNX1 translocation partner 1	ENSG00000079102	2,31201535	4,00E-04
ENSXETG00000015914	rybp	RING1 and YY1 binding protein	ENSG00000163602	4,01334558	5,00E-05
ENSXETG00000008755	safb	scaffold attachment factor B	ENSG00000160633	2,18321008	6,00E-04
ENSXETG00000023794	sebox	sebox homeobox	ENSG00000274529	2,27418039	1,55E-03
-	senp7	SUMO specific peptidase 7	-	2,21877918	2,50E-04
ENSXETG00000006404	sept11	septin 11	ENSG00000138758	2,693581	1,00E-04
ENSXETG00000007079	sesn3	sestrin 3	ENSG00000149212	2,22982962	9,00E-04
ENSXETG00000008434	sf1	splicing factor 1	ENSG00000168066	2,29070904	2,50E-04
ENSXETG00000009350	sfswap	splicing factor SWAP	ENSG00000061936	3,17025056	5,00E-05
ENSXETG00000020369	sgip1	SH3-domain GRB2-like (endophilin) interacting protein 1	ENSG00000118473	4,77875172	1,00E-04
ENSXETG00000003796	shank2	SH3 and multiple ankyrin repeat domains 2	ENSG00000162105	2,99881384	5,00E-05

**Tableau VII (P9) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.TCS.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000010165	sik2-like	salt inducible kinase 2	ENSG00000170145	2,4788149	9,50E-04
ENSXETG00000015978	ski	SKI proto-oncogene	ENSG00000157933	2,39044831	5,00E-05
ENSXETG00000007900	slc25a48	solute carrier family 25 member 48	ENSG00000145832	2,7459922	5,00E-05
ENSXETG000000025164	slc30a7	solute carrier family 30 member 7	ENSG00000162695	1,84076869	2,25E-03
ENSXETG000000011939	slc38a5	solute carrier family 38 member 5	ENSG00000017483	2,21793633	6,00E-04
ENSXETG000000010532	slc39a14	solute carrier family 39 member 14	ENSG00000104635	2,10050086	2,75E-03
ENSXETG000000030054	slk-like	STE20 like kinase	ENSG00000065613	2,19979985	1,40E-03
ENSXETG000000010840	sltm	SAFB-like, transcription modulator	ENSG00000137776	2,76994777	2,00E-04
ENSXETG000000030968	slx4ip	SLX4 interacting protein	ENSG00000149346	2,25092794	1,90E-03
ENSXETG000000009355	smarca4	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 4	ENSG00000127616	2,81933354	9,00E-04
ENSXETG000000008717	smc4-like	structural maintenance of chromosomes 4	ENSG00000113810	2,37174749	1,00E-04
ENSXETG000000030157	smc5-like	structural maintenance of chromosomes 5	ENSG00000198887	2,36068362	5,00E-05
ENSXETG000000022919	snrnp70	small nuclear ribonucleoprotein, U1 70kDa subunit	ENSG00000104852	3,35012584	4,00E-04
-	snrpa1-like	small nuclear ribonucleoprotein polypeptide A'	-	1,94435464	2,00E-03
ENSXETG000000015280	snupn	snurportin 1	ENSG00000169371	2,28578177	1,50E-04
ENSXETG000000024679	spats2	spermatogenesis associated, serine rich 2	ENSG00000123352	3,14087444	5,00E-05
ENSXETG000000030204	spock3	SPARC (osteonectin), cwcv and kazal like domains proteoglycan 3	ENSG00000196104	2,9856095	1,00E-04
ENSXETG000000021460	srek1	splicing regulatory glutamic acid/lysine-rich protein 1	ENSG00000153914	2,86765911	5,00E-05
-	srrm1	serine and arginine repetitive matrix 1	-	2,8730815	1,90E-03
ENSXETG000000012371	srsf11-like	serine and arginine rich splicing factor 11	ENSG00000116754	2,75541362	9,50E-04
ENSXETG000000014380	srsf4-like	serine/arginine-rich splicing factor 4	ENSG00000116350	2,74758794	2,00E-04
ENSXETG000000025503	srsf6	serine/arginine-rich splicing factor 6	ENSG00000124193	1,92573894	2,00E-03
ENSXETG000000019994	ssbp3	single stranded DNA binding protein 3	ENSG00000157216	1,82069389	1,90E-03
ENSXETG00000003285	stk11	serine/threonine kinase 11	ENSG00000118046	2,23815261	3,50E-04
ENSXETG000000033390	strip2	striatin interacting protein 2	ENSG00000128578	2,02713329	1,75E-03
ENSXETG000000010345	stx1a	syntaxin 1A	ENSG00000106089	2,36514817	1,00E-04
-	sult1c4	sulfotransferase family 1C member 4	-	2,72920204	5,00E-04
ENSXETG000000009775	sytl3	synaptotagmin like 3	ENSG00000164674	2,97633266	5,00E-05
ENSXETG000000018735	tcf7l2	transcription factor 7 like 2	ENSG00000148737	2,21699793	7,00E-04

**Tableau VII (P10) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.TCS.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000014353	tle2	transducin like enhancer of split 2	-	2,23702017	1,00E-04
ENSXETG00000032677	tmc5	transmembrane channel like 5	ENSG00000103534	6,22580442	6,00E-04
ENSXETG00000018649	tmem98	transmembrane protein 98	ENSG00000006042	2,07187907	2,10E-03
ENSXETG00000006327	tnrc6b-like	trinucleotide repeat containing 6B	ENSG00000100354	2,66819297	5,00E-05
ENSXETG00000004317	tom111	target of myb1 like 1 membrane trafficking protein	ENSG00000141198	3,9200315	5,00E-05
ENSXETG00000013237	top1.2	DNA topoisomerase I, gene 2	-	4,38812499	3,50E-04
ENSXETG00000014724	topors	topoisomerase I binding, arginine/serine-rich, E3 ubiquitin protein ligase	ENSG00000197579	2,02942755	9,50E-04
ENSXETG00000012746	traf3	TNF receptor associated factor 3	ENSG00000131323	3,48960414	3,50E-04
ENSXETG00000015971	traf7	TNF receptor associated factor 7	ENSG00000131653	1,88579348	2,00E-03
ENSXETG00000009872	trhd	tumorhead	-	1,9534062	2,05E-03
ENSXETG00000001118	trim37	tripartite motif containing 37	ENSG00000108395	1,87324991	2,10E-03
ENSXETG00000032863	trim8	tripartite motif containing 8	ENSG00000171206	2,27834087	7,50E-04
-	tff1-like	transcription termination factor, RNA polymerase I	-	2,22040113	5,00E-04
ENSXETG00000019288	tuba4 (tuba4b)	tubulin alpha 4b	ENSG00000127824	3,55513727	5,00E-05
ENSXETG00000022133	u2surp	U2 snRNP associated SURP domain containing	ENSG00000163714	2,73136614	5,00E-05
ENSXETG00000007831	uaca-like	uveal autoantigen with coiled-coil domains and ankyrin	ENSG00000137831	1,94891433	1,90E-03
ENSXETG00000032296	unc13d	unc-13 homolog D	ENSG00000092929	2,60556511	3,50E-04
-	usp18-like	ubiquitin specific peptidase 18	-	3,77429148	8,00E-04
ENSXETG00000020258	usp48	ubiquitin specific peptidase 48	ENSG00000090686	2,39514844	3,00E-04
ENSXETG00000016117	usp8	ubiquitin specific peptidase 8	ENSG00000138592	1,88314531	1,85E-03
ENSXETG00000014900	vat1	vesicle amine transport 1	ENSG00000108828	2,11799765	1,85E-03
ENSXETG00000018613	vps8	VPS8, CORVET complex subunit	ENSG00000156931	2,2408404	6,00E-04
-	wdr43-like	WD repeat domain 43	-	2,213628	1,00E-04
ENSXETG00000030174	wdr60	WD repeat domain 60	ENSG00000126870	3,08210098	5,00E-05
ENSXETG00000001933	xnf7-b	Nuclear factor 7	-	1,89413726	2,60E-03
ENSXETG00000006795	yaf2	YY1 associated factor 2	ENSG00000015153	3,31898916	5,00E-05
ENSXETG00000022426	ydjc	YdjC chitoooligosaccharide deacetylase homolog	ENSG00000161179	2,07415749	1,00E-03
ENSXETG00000000439	zc3h11a-like	zinc finger CCCH-type containing 11A	ENSG00000058673	1,945769	1,55E-03
ENSXETG00000014637	zc3h13	zinc finger CCCH-type containing 13	ENSG00000123200	2,13012869	1,35E-03
ENSXETG00000021852	zfyve1	zinc finger FYVE-type containing 1	ENSG00000165861	1,93974167	1,80E-03
ENSXETG00000018018	znf292	zinc finger protein 292	ENSG00000188994	2,04571215	6,50E-04

Tableau VII (P11) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.TCS.

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000006611	a1cf-like	APOBEC1 complementation factor	ENSG00000148584	0,47027154	3,50E-04
ENSXETG00000007705	abcd1	ATP binding cassette subfamily D member 1	ENSG00000101986	0,43003311	2,50E-04
ENSXETG00000005315	ace	angiotensin I converting enzyme	ENSG00000264813	0,39353357	1,50E-04
ENSXETG00000019454	acer3	alkaline ceramidase 3	ENSG00000078124	0,44695136	1,10E-03
-	adtrp	androgen-dependent TFPI-regulating protein	-	0,25462287	2,00E-03
ENSXETG00000023425	akr1c2	aldo-keto reductase family 1, member C2	ENSG00000151632	0,3186747	1,00E-04
ENSXETG00000019615	aldh1a1	aldehyde dehydrogenase 1 family member A1	ENSG00000165092	0,46688585	5,50E-04
ENSXETG00000018597	aldh3b1-like.2	aldehyde dehydrogenase 3 family member B1	ENSG00000006534	0,28518595	5,00E-05
ENSXETG00000021114	anxa5	annexin A5	ENSG00000164111	0,48132299	2,80E-03
ENSXETG00000030626	apln	apelin	ENSG00000171388	0,28080873	5,00E-05
ENSXETG00000030889	aqp11	aquaporin 11	ENSG00000178301	0,38021098	1,30E-03
ENSXETG00000031281	aqp8	aquaporin 8	ENSG00000103375	0,2924529	5,00E-05
ENSXETG00000010861	aqp9	aquaporin 9	ENSG00000103569	0,40880937	2,50E-04
ENSXETG00000022765	arl5b	ADP ribosylation factor like GTPase 5B	ENSG00000165997	0,3542453	2,00E-03
-	atp8b2-like	-	-	0,34697146	5,00E-05
ENSXETG00000007373	azin2	antizyme inhibitor 2	ENSG00000142920	0,31252508	5,00E-05
ENSXETG00000000866	bcl2l13	BCL2-like 13	ENSG00000099968	0,3152814	1,70E-03
ENSXETG00000025214	bnip3	BCL2/adenovirus E1B 19kDa interacting protein 3	ENSG00000176171	0,49913555	2,75E-03
ENSXETG00000022042	c19orf66	chromosome 19 open reading frame 66	ENSG00000130813	0,47175598	2,00E-04
ENSXETG00000007561	cat.1	catalase, gene 1	ENSG00000121691	0,27316859	3,00E-04
ENSXETG00000021161	ccbe1	collagen and calcium binding EGF domains 1	ENSG00000183287	0,28346785	8,00E-04
ENSXETG00000032396	cd93	Complement component C1q receptor	ENSG00000125810	0,51714539	2,70E-03
ENSXETG00000002106	cdh10	cadherin 10, type 2	ENSG00000040731	0,46534294	4,50E-04
ENSXETG00000000286	cdknx	cyclin-dependent kinase inhibitor xic1	ENSG00000129757	0,4642562	5,50E-04
-	cfb	complement factor B	-	0,29920603	5,00E-05
ENSXETG00000005261	cfh	complement factor H	-	0,40292491	8,50E-04
ENSXETG00000010255	cinp	cyclin-dependent kinase 2 interacting protein	ENSG00000100865	0,31893787	2,00E-03

**Tableau VII (P1) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.TCS.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000021322	cisd2	CDGSH iron sulfur domain 2	ENSG00000145354	0,51551195	2,10E-03
ENSXETG00000021054	cldn15.1	claudin 15, gene 1	ENSG00000106404	0,30956663	5,00E-05
ENSXETG00000009101	cops6-like	COP9 signalosome subunit 6	ENSG00000168090	0,52488212	1,60E-03
ENSXETG00000002494	crot	carnitine O-octanoyltransferase	ENSG00000005469	0,33698201	5,00E-05
ENSXETG00000025212	crp	C-reactive protein, pentraxin-related	-	0,15083713	1,00E-03
ENSXETG00000008245	ctgf	connective tissue growth factor	ENSG00000118523	0,26638522	1,00E-04
ENSXETG00000027455	ctsh	cathepsin H	ENSG00000135047	0,30024971	1,05E-03
ENSXETG00000016513	cyb5r3	cytochrome b5 reductase 3	ENSG00000100243	0,42897133	2,00E-04
ENSXETG00000024804	cyp2d6	cytochrome P450 family 2 subfamily D member 6	ENSG00000100197	0,26925184	2,50E-04
ENSXETG00000003094	cyr61	cysteine rich angiogenic inducer 61	ENSG00000142871	0,16586846	5,00E-05
ENSXETG00000022308	dao	D-amino-acid oxidase	ENSG00000110887	0,4627181	1,50E-04
ENSXETG00000025033	dars	aspartyl-tRNA synthetase	ENSG00000115866	0,518184	1,70E-03
ENSXETG00000025317	dgat2	diacylglycerol O-acyltransferase 2	ENSG00000062282	0,13938371	5,00E-05
ENSXETG00000001388	dhps3	dehydrogenase/reductase (SDR family) member 3	ENSG00000162496	0,50804776	9,00E-04
ENSXETG00000020601	dnajb1	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member B1	-	0,48965921	1,25E-03
ENSXETG00000004660	dnajb11	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member B11	ENSG00000090520	0,4709217	8,50E-04
ENSXETG00000008065	echdc2	enoyl-CoA hydratase domain containing 2	ENSG00000121310	0,51804377	2,45E-03
ENSXETG00000006697	egr1	early growth response 1	ENSG00000120738	0,35254286	4,00E-04
ENSXETG00000020593	eif3b	eukaryotic translation initiation factor 3 subunit B	ENSG00000106263	0,44643166	1,50E-04
ENSXETG00000009581	elovl1	ELOVL fatty acid elongase 1	ENSG00000066322	0,39478993	1,45E-03
ENSXETG00000013936	elp6	elongator acetyltransferase complex subunit 6	ENSG00000163832	0,35426151	5,50E-04
ENSXETG00000031904	epgn	epithelial mitogen	ENSG00000182585	0,36502866	1,00E-04
ENSXETG00000022654	ephx1	epoxide hydrolase 1, microsomal	ENSG00000143819	0,48438103	1,25E-03
ENSXETG00000017895	exd1-like	exonuclease 3'-5' domain containing 1	ENSG00000178997	0,26909985	1,70E-03
ENSXETG00000011592	fam172a	family with sequence similarity 172 member A	ENSG00000113391	0,44534114	2,70E-03
ENSXETG00000014153	fancg	FA complementation group G	ENSG00000221829	0,36351002	1,00E-04
ENSXETG00000013238	fos	FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog	ENSG00000170345	0,20322325	5,00E-05
ENSXETG00000004106	fzd6	frizzled class receptor 6	ENSG00000164930	0,47181092	1,65E-03
ENSXETG00000021798	gls2-like	glutaminase 2	ENSG00000135423	0,39963223	5,00E-05

**Tableau VII (P2) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.TCS.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000007393	gpnmb	glycoprotein nmb	ENSG00000136235	0,47454531	2,80E-03
ENSXETG00000011047	hfe2 (hvj)	hemojuvelin BMP co-receptor	ENSG00000168509	0,32220472	3,00E-04
-	homez	homeobox and leucine zipper encoding	-	0,37471339	6,00E-04
ENSXETG00000033964	ier2	immediate early response 2	ENSG00000160888	0,42112494	1,90E-03
ENSXETG00000002532	igf1	insulin like growth factor 1	ENSG00000017427	0,17917381	5,00E-05
ENSXETG000000021361	igfbp4	insulin like growth factor binding protein 4	ENSG00000141753	0,30550309	5,00E-05
ENSXETG00000001861	inhba	inhibin subunit beta A	ENSG00000122641	0,43413606	7,50E-04
-	inhbc.2	inhibin, beta C, gene 2	-	0,50993547	1,30E-03
ENSXETG000000002647	irs2	insulin receptor substrate 2	ENSG00000185950	0,41344667	5,00E-05
ENSXETG000000004766	junb	jun B proto-oncogene	ENSG00000171223	0,34319729	1,50E-04
ENSXETG00000010851	kank4	KN motif and ankyrin repeat domains 4	ENSG00000132854	0,35543759	2,50E-04
ENSXETG000000000976	klhdc8a	kelch domain containing 8A	ENSG00000162873	0,36152129	1,90E-03
ENSXETG000000007622	klhl25	kelch like family member 25	ENSG00000183655	0,38221301	5,50E-04
ENSXETG000000008940	lamb3-like	laminin subunit beta 3	ENSG00000196878	0,42429009	1,50E-04
ENSXETG000000026049	lamtor2	late endosomal/lysosomal adaptor, MAPK and MTOR activator 2	ENSG00000116586	0,49395712	8,00E-04
ENSXETG000000021102	lef1	lymphoid enhancer binding factor 1	ENSG00000138795	0,16160535	2,45E-03
ENSXETG000000023465	lmo4.2	LIM domain only 4, gene 2	-	0,35924133	3,00E-04
ENSXETG000000003692	man1c1	mannosidase, alpha, class 1C, member 1	ENSG00000117643	0,26568374	8,00E-04
ENSXETG000000026530	man2a1	mannosidase, alpha, class 2A, member 1	ENSG00000112893	0,48931277	1,65E-03
ENSXETG000000022954	map2k6	mitogen-activated protein kinase kinase 6	ENSG00000108984	0,44439891	2,05E-03
ENSXETG000000019369	MGC108147	MGC108147 protein	ENSG00000132703	0,30746217	1,70E-03
-	MGC69493-like.1	-	-	0,29737088	5,00E-05
ENSXETG00000001366	mrc1	mannose receptor C-type 1	ENSG00000260314	0,50518736	2,50E-03
ENSXETG000000017716	mrps30	mitochondrial ribosomal protein S30	ENSG00000112996	0,47542575	1,20E-03
ENSXETG000000011388	myrfl	myelin regulatory factor like	ENSG00000166268	0,25103629	3,50E-04
ENSXETG000000016591	nnt	nicotinamide nucleotide transhydrogenase	ENSG00000112992	0,35846574	5,00E-05
ENSXETG000000015374	nr0b1	nuclear receptor subfamily 0 group B member 1	ENSG00000169297	0,36310643	9,50E-04
ENSXETG000000003753	orai2	ORAI calcium release-activated calcium modulator 2	ENSG00000276045	0,38194192	2,40E-03

**Tableau VII (P3) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.TCS.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000033345	oxct1	3-oxoacid CoA-transferase 1	ENSG00000083720	0,53094513	1,70E-03
ENSXETG00000008513	pcyox1	prenylcysteine oxidase 1	ENSG00000116005	0,36558765	5,00E-05
ENSXETG00000017929	pdia4	protein disulfide isomerase family A member 4	ENSG00000155660	0,39611267	2,00E-04
ENSXETG00000020289	pdk4	pyruvate dehydrogenase kinase 4	ENSG00000004799	0,50884656	2,80E-03
ENSXETG00000020090	pfn2	profilin 2	ENSG00000070087	0,29013393	1,00E-04
ENSXETG00000017823	plxnb1	plexin B1	ENSG00000164050	0,48308374	2,45E-03
ENSXETG00000020299	pon2	paraoxonase 2	ENSG00000105854	0,36445518	5,00E-05
-	ppp1r3d	protein phosphatase 1 regulatory subunit 3D	-	0,24765387	2,50E-04
ENSXETG00000018294	prkar1a	protein kinase cAMP-dependent type I regulatory subunit alpha	ENSG00000108946	0,4625711	1,85E-03
ENSXETG00000023176	prox1	prospero homeobox 1	ENSG00000117707	0,32720492	1,85E-03
ENSXETG00000031096	prp5l-like	proline rich 5 like	ENSG00000135362	0,19085914	5,00E-05
ENSXETG00000019595	psmd5	proteasome 26S subunit, non-ATPase 5	ENSG00000095261	0,4719097	1,30E-03
ENSXETG00000017970	ptcd3	pentatricopeptide repeat domain 3	ENSG00000132300	0,517203	1,10E-03
ENSXETG00000008675	pxk	PX domain containing serine/threonine kinase	ENSG00000168297	0,46885063	1,75E-03
ENSXETG00000024227	pzp-like.1	pregnancy-zone protein	-	0,37810447	1,10E-03
ENSXETG00000020404	rab25	RAB25, member RAS oncogene family	ENSG00000132698	0,50901387	1,10E-03
ENSXETG00000033871	rac3	Rac family small GTPase 3	ENSG00000169750	0,38962319	2,45E-03
ENSXETG00000017484	rdh5	retinol dehydrogenase 5	ENSG00000135437	0,41261323	8,00E-04
ENSXETG00000021513	reep5	receptor accessory protein 5	ENSG00000129625	0,5176907	2,40E-03
ENSXETG00000005675	rgs2	regulator of G-protein signaling 2	ENSG00000116741	0,44204276	5,50E-04
ENSXETG00000018480	rmdn2	regulator of microtubule dynamics 2	-	0,38179322	1,00E-04
ENSXETG00000031045	sepp1	selenoprotein P1	ENSG00000250722	0,35713062	5,00E-05
ENSXETG00000022866	serpini1	serpin family I member 1	ENSG00000163536	0,53286222	1,50E-03
-	shbg	sex hormone binding globulin	-	0,49686557	2,15E-03
ENSXETG00000020096	siah2	siah E3 ubiquitin protein ligase 2	ENSG00000181788	0,45116201	2,15E-03
ENSXETG00000005947	slc26a9	solute carrier family 26 member 9	ENSG00000174502	0,38173471	1,95E-03
-	slc2a9	solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 9	-	0,39540195	5,00E-05
ENSXETG00000022128	slc7a7	solute carrier family 7 (amino acid transporter light chain, y+L system), member 7	ENSG00000155465	0,5085353	1,75E-03
ENSXETG00000024632	socs3	suppressor of cytokine signaling 3	ENSG00000184557	0,41191683	6,50E-04
ENSXETG00000022052	sppl2a	signal peptide peptidase like 2A	ENSG00000138600	0,43478198	1,80E-03

Tableau VII (P4) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.TCS.

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000028082	ssna1	Sjogren syndrome nuclear autoantigen 1	-	0,49871405	9,00E-04
ENSXETG00000017775	stt3a	STT3A, subunit of the oligosaccharyltransferase complex	ENSG00000134910	0,47388807	9,50E-04
ENSXETG00000019532	stx8	syntaxin 8	ENSG00000170310	0,35496989	5,00E-05
ENSXETG00000023092	surf4.2	surfeit 4, gene 1, gene 2	ENSG00000148248	0,49303435	9,50E-04
ENSXETG00000023030	tgfbr3	transforming growth factor beta receptor III	ENSG00000069702	0,45842465	1,10E-03
ENSXETG00000010657	tmem106c	transmembrane protein 106C	ENSG00000134291	0,47618132	2,70E-03
ENSXETG00000016816	tmem174-like	transmembrane protein 174	ENSG00000164325	0,44030068	2,00E-04
ENSXETG00000027014	traf4	TNF receptor associated factor 4	ENSG00000076604	0,4284288	8,00E-04
ENSXETG00000019449	tsku	tsukushi, small leucine rich proteoglycan	ENSG00000182704	0,33706499	4,50E-04
ENSXETG00000019632	tspan17	tetraspanin 17	ENSG00000048140	0,46491701	3,50E-04
ENSXETG00000021566	ttc36	tetratricopeptide repeat domain 36	ENSG00000172425	0,54103375	1,90E-03
ENSXETG00000003301	ttc39b	tetratricopeptide repeat domain 39B	ENSG00000155158	0,49019068	2,75E-03
ENSXETG00000022746	ttc7a	tetratricopeptide repeat domain 7A	ENSG00000068724	0,36496409	1,05E-03
ENSXETG00000026447	ucp2	uncoupling protein 2	ENSG00000175567	0,50306003	2,00E-03
ENSXETG00000007796	wbscr27 (mettl27)	methyltransferase like 27	ENSG00000165171	0,4321784	2,75E-03
ENSXETG00000000344	zdhc1	zinc finger DHHC-type containing 1	ENSG00000159714	0,39787161	1,75E-03

**Tableau VII (P5) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.TCS.**



# Annexe VIII

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000005614	aasdh-like	aminoadipate-semialdehyde dehydrogenase	ENSG00000157426	2,059570635	7,50E-04
ENSXETG00000000951	abca1	ATP binding cassette subfamily A member 1	ENSG00000165029	2,399837343	6,00E-04
ENSXETG00000003978	abca2	ATP binding cassette subfamily A member 2	ENSG00000107331	3,842066649	5,00E-05
ENSXETG00000003740	abcc2-like	ATP binding cassette subfamily C member 2	-	2,369747256	4,50E-04
ENSXETG00000024088	abcf1-like	ATP binding cassette subfamily F member 1	ENSG00000204574	3,168623684	5,00E-05
ENSXETG00000007793	abhd11	abhydrolase domain containing 11	ENSG00000106077	2,243523371	3,00E-04
ENSXETG00000018784	abi1	abl interactor 1	ENSG00000136754	2,441946089	1,00E-04
ENSXETG00000020919	acad10	acyl-CoA dehydrogenase family member 10	ENSG00000111271	3,710366071	5,00E-05
ENSXETG00000002292	acly	ATP citrate lyase	ENSG00000131473	2,171284799	9,45E-03
ENSXETG00000019998	acot11-like	acyl-CoA thioesterase 11	ENSG00000162390	1,981241909	1,35E-03
ENSXETG00000006223	acot9	acyl-CoA thioesterase 9	ENSG00000123130	1,934812979	3,40E-03
ENSXETG00000010380	acvr1	activin A receptor type 1	ENSG00000115170	3,046411022	5,00E-05
ENSXETG00000003462	ada.2	adenosine deaminase, gene 2	-	2,386547711	3,00E-04
ENSXETG00000010118	adam23	ADAM metallopeptidase domain 23	ENSG00000114948	3,141094407	7,00E-04
ENSXETG00000018692	adarb1	adenosine deaminase, RNA-specific, B1	ENSG00000197381	1,90064029	5,10E-03
ENSXETG00000003571	adat1	adenosine deaminase, tRNA-specific 1	ENSG00000065457	1,975601413	7,50E-04
-	adgb	androglobin	-	4,550236961	5,00E-05
ENSXETG00000004374	adprh-like.2	ADP-ribosylhydrolase like 2	ENSG00000116863	1,921412173	4,85E-03
ENSXETG00000006328	adsl	adenylosuccinate lyase	ENSG00000239900	1,913792886	1,20E-03
ENSXETG00000019955	aff1	AF4/FMR2 family member 1	ENSG00000172493	2,223139809	8,00E-04
ENSXETG00000023755	ago2	argonaute 2, RISC catalytic component	ENSG00000123908	2,014760443	1,95E-03
ENSXETG00000016807	agpat6 (gpat4)	glycerol-3-phosphate acyltransferase 4	ENSG00000158669	1,980812555	4,10E-03
ENSXETG00000003723	ahi1-like	Abelson helper integration site 1	ENSG00000135541	2,627489194	5,00E-05
ENSXETG00000019862	aimp1	aminoacyl tRNA synthetase complex-interacting multifunctional protein 1	ENSG00000164022	1,99840091	1,95E-03
ENSXETG00000007623	akap13-like	A-kinase anchoring protein 13	-	2,037184381	2,10E-03
ENSXETG00000031078	akap17a	A-kinase anchoring protein 17A	ENSG00000197976	3,068740306	5,00E-05
ENSXETG00000008240	akap7	A-kinase anchoring protein 7	ENSG00000118507	2,027955039	6,65E-03

Tableau VIII (P1) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles *F2.Mix*.

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000013036	akap8	A-kinase anchoring protein 8	-	2,325254576	1,50E-04
ENSXETG00000003440	akap9	A-kinase anchoring protein 9	ENSG00000127914	3,074228226	5,00E-05
ENSXETG000000022613	aldh18a1	aldehyde dehydrogenase 18 family member A1	ENSG00000059573	1,789832049	7,05E-03
ENSXETG00000001886	aldh12	aldehyde dehydrogenase 1 family member L2	ENSG00000136010	3,752282929	5,00E-05
ENSXETG000000032063	alpi.2	alkaline phosphatase, intestinal, gene 2	-	4,877577768	5,00E-05
-	als2cr12-like	amyotrophic lateral sclerosis 2 chromosome region 12	-	2,464163843	4,20E-03
ENSXETG00000010847	amy2a	amylase, alpha 2A	ENSG00000240038	6,075832606	5,00E-05
ENSXETG000000000782	anapc1	anaphase promoting complex subunit 1	ENSG00000153107	1,84661187	3,10E-03
ENSXETG00000018337	ankhd1	ankyrin repeat and KH domain containing 1	ENSG00000131503	2,83642866	5,00E-05
ENSXETG00000008211	ankrd10	ankyrin repeat domain 10	ENSG00000088448	1,935243395	1,60E-03
ENSXETG00000011277	ankrd11-like	ankyrin repeat domain 11	ENSG00000167522	4,410491011	5,00E-05
ENSXETG00000004049	ankrd12	ankyrin repeat domain 12	ENSG00000101745	3,468301811	5,00E-05
ENSXETG00000009602	ankrd13c	ankyrin repeat domain 13C	ENSG00000118454	1,978868267	9,50E-04
-	ankrd7	-	-	2,210476731	2,50E-04
ENSXETG00000015109	anks1a	ankyrin repeat and sterile alpha motif domain containing 1A	ENSG00000064999	1,742600793	5,55E-03
ENSXETG00000010323	anks3-like	ankyrin repeat and sterile alpha motif domain containing 3	ENSG00000168096	2,217034799	2,50E-04
ENSXETG00000019293	ankzf1	ankyrin repeat and zinc finger domain containing 1	ENSG00000163516	2,366972372	2,00E-04
ENSXETG00000010183	anp32b	acidic nuclear phosphoprotein 32 family member B	ENSG00000136938	2,567236556	5,00E-05
ENSXETG00000013663	ap3d1	adaptor related protein complex 3 subunit delta 1	ENSG00000065000	3,998276099	5,00E-05
ENSXETG00000013509	appbp2	amyloid beta precursor protein binding protein 2	ENSG00000062725	1,771811327	9,10E-03
ENSXETG00000005097	arfgap2	ADP ribosylation factor GTPase activating protein 2	ENSG00000149182	1,844321912	3,80E-03
ENSXETG00000025471	arglu1	arginine and glutamate rich 1	ENSG00000134884	3,076564444	5,00E-05
ENSXETG00000001985	arhgap1	Rho GTPase activating protein 1	ENSG00000175220	2,394440666	5,00E-05
ENSXETG00000022775	arhgap32-like	Rho GTPase activating protein 32	-	2,041425459	4,60E-03
ENSXETG00000014123	arhgap5-like	Rho GTPase activating protein 5	-	1,868543794	4,10E-03
ENSXETG00000007761	arhgef26	Rho guanine nucleotide exchange factor 26	ENSG00000114790	3,126603329	5,00E-05
ENSXETG00000011968	arid4a	AT-rich interaction domain 4A	ENSG00000032219	2,279941412	3,00E-04
ENSXETG00000024651	arid4b	AT-rich interaction domain 4B	ENSG00000054267	1,813873717	3,40E-03
ENSXETG00000032729	arih1	ariadne RBR E3 ubiquitin protein ligase 1	ENSG00000166233	2,110043479	9,50E-04

**Tableau VIII (P2) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles *F2.Mix*.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000032383	arl13b	ADP ribosylation factor like GTPase 13B	ENSG00000169379	3,269750944	5,00E-05
ENSXETG00000022343	arl3.2	ADP-ribosylation factor-like 3, like 2	-	3,693803705	2,10E-03
ENSXETG00000032991	arl6ip4	ADP ribosylation factor like GTPase 6 interacting protein 4	ENSG00000182196	2,624375107	5,00E-05
ENSXETG00000001081	armc8	armadillo repeat containing 8	ENSG00000114098	2,19764647	1,00E-04
ENSXETG000000024204	arntl	aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator like	ENSG00000133794	2,906604935	5,00E-05
-	asap3	ArfGAP with SH3 domain, ankyrin repeat and PH domain 3	-	2,39727503	5,00E-05
ENSXETG00000016423	ascc2	activating signal cointegrator 1 complex subunit 2	ENSG00000100325	1,748106599	6,60E-03
ENSXETG00000022398	asic5	acid sensing ion channel subunit family member 5	ENSG00000256394	4,977691616	5,00E-05
ENSXETG00000023076	aspg	asparaginase	ENSG00000166183	1,757579393	9,30E-03
-	asxl1-like	ASXL transcriptional regulator 1	-	2,070180433	3,00E-04
ENSXETG00000012959	atad3a	ATPase family, AAA domain containing 3A	ENSG00000197785	2,818393886	1,00E-04
ENSXETG00000024089	atat1	alpha tubulin acetyltransferase 1	ENSG00000137343	2,313260744	3,55E-03
ENSXETG00000031812	atf7ip-like	activating transcription factor 7 interacting protein	ENSG00000171681	1,888059001	2,50E-03
ENSXETG00000001983	atg13	autophagy related 13	ENSG00000175224	2,092571988	4,00E-04
ENSXETG00000013737	atl2-like	atlastin GTPase 2	ENSG00000119787	1,830836933	6,20E-03
ENSXETG00000008125	atp1a2	ATPase, Na+/K+ transporting, alpha 2 polypeptide	ENSG00000018625	1,91154693	6,05E-03
ENSXETG00000002512	atp2a2-like	ATPase, Ca++ transporting, cardiac muscle, slow twitch 2	ENSG00000174437	1,864540834	4,20E-03
ENSXETG00000005832	atp6v0a2	ATPase H+ transporting V0 subunit a2	ENSG00000185344	1,787993681	7,95E-03
ENSXETG000000021532	atp6v1b1	ATPase H+ transporting V1 subunit B1	ENSG00000116039	2,030223091	2,60E-03
ENSXETG00000004499	atrx-like	alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked	ENSG00000085224	2,320896952	1,00E-04
ENSXETG00000020912	atxn2	ataxin 2	ENSG00000204842	1,734146723	7,40E-03
ENSXETG00000014990	atxn2l	ataxin 2-like	ENSG00000168488	2,716394696	5,00E-05
ENSXETG00000015028	bahcc1-like	BAH domain and coiled-coil containing 1	ENSG00000266074	1,783460071	5,95E-03
ENSXETG00000016075	bahd1	bromo adjacent homology domain containing 1	ENSG00000140320	2,331768695	7,50E-04
ENSXETG00000012293	baz1a	bromodomain adjacent to zinc finger domain 1A	ENSG00000198604	3,412775162	5,00E-05
ENSXETG00000021782	baz2a	bromodomain adjacent to zinc finger domain 2A	ENSG00000076108	1,985059768	2,15E-03
ENSXETG00000007584	baz2b	bromodomain adjacent to zinc finger domain 2B	ENSG00000123636	2,458171482	5,00E-05
ENSXETG00000025501	bcat2	branched chain amino-acid transaminase 2, mitochondrial	ENSG00000105552	3,10095922	5,00E-05
ENSXETG00000033794	bclaf1	BCL2 associated transcription factor 1	ENSG00000029363	2,737048463	5,00E-05

**Tableau VIII (P3) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000007610	bcor1	BCL6 corepressor like 1	ENSG000000085185	1,699525489	8,95E-03
ENSXETG00000013844	bcs1l	BCS1 homolog, ubiquinol-cytochrome c reductase complex chaperone	ENSG000000074582	2,173222562	9,50E-04
ENSXETG00000012934	bgn	biglycan	ENSG00000182492	1,989346702	2,10E-03
ENSXETG00000032001	bicd1	BICD cargo adaptor 1	ENSG00000151746	2,750118566	3,50E-04
ENSXETG00000013316	birc7	baculoviral IAP repeat containing 7	-	3,801202619	5,00E-05
ENSXETG00000008158	bms1	BMS1, ribosome biogenesis factor	ENSG00000165733	1,937479209	3,20E-03
ENSXETG00000008119	bnip1	BCL2/adenovirus E1B 19kD interacting protein like	ENSG00000163141	6,407051891	5,00E-04
ENSXETG00000004067	bod1l1	biorientation of chromosomes in cell division 1-like 1	ENSG00000038219	2,781626912	5,00E-05
ENSXETG00000017067	brd2	bromodomain containing 2	ENSG00000204256	1,787061083	5,40E-03
ENSXETG00000019589	brd3	bromodomain containing 3	ENSG00000169925	7,603837094	5,00E-05
ENSXETG00000018460	brd7	bromodomain containing 7	ENSG00000166164	2,032176321	7,00E-04
ENSXETG00000013106	brd9	bromodomain containing 9	ENSG00000028310	2,387407795	1,00E-04
ENSXETG00000008571	brdt	bromodomain, testis-specific	-	5,075979722	5,00E-05
ENSXETG00000000703	brix1	BRX1, biogenesis of ribosomes	ENSG00000113460	2,159347233	5,00E-04
ENSXETG000000021199	btrc	beta-transducin repeat containing E3 ubiquitin protein ligase	ENSG00000166167	2,199142576	2,50E-04
ENSXETG00000003767	bud13	BUD13 homolog	ENSG00000137656	2,217852603	4,00E-04
ENSXETG00000010191	c11orf57-like (nkapd1)	NKAP domain containing 1	ENSG00000150776	4,451707824	5,00E-05
ENSXETG00000003894	c16orf87	chromosome 16 open reading frame 87	ENSG00000155330	2,210458769	4,50E-04
ENSXETG00000013834	c17orf105 (cfap97d1)	CFAP97 domain containing 1	ENSG00000283361	2,827346638	2,00E-04
ENSXETG00000002073	c19orf44-like	chromosome 19 open reading frame 44	ENSG00000105072	5,665906247	5,00E-05
ENSXETG00000016954	c19orf47	chromosome 19 open reading frame 47	ENSG00000160392	2,076176181	6,50E-04
ENSXETG00000025934	c1d	C1D nuclear receptor corepressor	ENSG00000197223	1,912165378	7,40E-03
-	c1orf173	-	-	4,860511192	5,00E-05
ENSXETG00000025909	c1orf35	chromosome 1 open reading frame 35	ENSG00000143793	2,714915409	5,00E-05
ENSXETG00000030142	c2cd2	C2 calcium dependent domain containing 2	ENSG00000157617	2,175537421	8,50E-04
ENSXETG00000021576	c2cd2l	C2CD2-like	ENSG00000172375	2,547157268	5,00E-05
ENSXETG00000002741	c3orf17 (nepro)	nucleolus and neural progenitor protein	ENSG00000163608	2,603069296	5,00E-05
ENSXETG00000007628	c3orf38	chromosome 3 open reading frame 38	ENSG00000179021	2,239561827	1,00E-03
-	c9orf114 (spout1)	SPOUT domain containing methyltransferase 1	-	2,193045746	1,50E-04

**Tableau VIII (P4) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000010182	c9orf156 (trmo)	tRNA methyltransferase O	ENSG00000136932	2,503351597	1,00E-04
-	c9orf174	stra6-like, gene 1	-	2,517558553	5,00E-05
ENSXETG00000022106	cactin	cactin, spliceosome C complex subunit	ENSG00000105298	2,156837942	2,00E-04
ENSXETG00000016401	cad-like	carbamoyl-phosphate synthetase 2, aspartate transcarbamylase, and dihydroorotase	ENSG00000084774	1,956839641	3,60E-03
ENSXETG00000015391	cadm1-like	cell adhesion molecule 1	ENSG00000182985	1,906606448	3,75E-03
ENSXETG00000006455	camk2g	calcium/calmodulin dependent protein kinase (CaM kinase) II gamma	ENSG00000148660	1,804868176	8,40E-03
ENSXETG00000018599	capn2.2	calpain 2, gene2	ENSG00000162909	2,234387521	1,15E-03
ENSXETG00000012554	capn7	calpain 7	ENSG00000131375	1,75209675	8,40E-03
ENSXETG00000031604	carf	calcium responsive transcription factor	ENSG00000138380	1,958706059	1,70E-03
ENSXETG00000001537	casp3	caspase 3	ENSG00000164305	3,150866535	2,50E-04
ENSXETG00000006312	casz1	castor zinc finger 1	ENSG00000130940	2,370820442	2,80E-03
-	cat	-	-	2,172794922	1,35E-03
ENSXETG00000021728	cav3.2	caveolin 3, gene 2	ENSG00000182533	2,070837257	3,75E-03
ENSXETG00000012262	cbll1	Cbl proto-oncogene-like 1, E3 ubiquitin protein ligase	ENSG00000105879	1,944853213	1,35E-03
ENSXETG00000021962	cbx1	Chromobox protein homolog 1	ENSG00000108468	2,059032339	1,15E-03
ENSXETG00000032891	cc2d2a	coiled-coil and C2 domain containing 2A	ENSG00000048342	2,070547254	1,05E-03
ENSXETG00000006071	ccdc104 (cfap36)	cilia and flagella associated protein 36	ENSG00000163001	2,997481788	5,00E-05
ENSXETG00000018165	ccdc125	coiled-coil domain containing 125	ENSG00000183323	2,117636999	2,30E-03
ENSXETG00000019733	ccdc146	coiled-coil domain containing 146	ENSG00000135205	3,218057637	5,00E-05
ENSXETG00000009178	ccdc171	coiled-coil domain containing 171	ENSG00000164989	3,066979754	5,00E-05
ENSXETG00000018928	ccdc173	coiled-coil domain containing 173	-	2,447067476	7,00E-04
ENSXETG00000002847	ccdc176 (bbof1)	basal body orientation factor 1	ENSG00000119636	2,911064281	2,50E-04
ENSXETG00000013442	ccdc30	coiled-coil domain containing 30	-	1,957926185	3,35E-03
ENSXETG00000030104	ccdc34-like	coiled-coil domain containing 34	ENSG00000109881	2,493601434	2,50E-04
ENSXETG00000014539	ccdc59	coiled-coil domain containing 59	ENSG00000133773	2,203779951	3,00E-04
ENSXETG00000010071	ccdc84-like	coiled-coil domain containing 84	ENSG00000186166	2,809559777	5,00E-05
ENSXETG00000027406	ccni	cyclin I	ENSG00000118816	1,872850844	3,40E-03
ENSXETG00000012250	ccn1	cyclin L1	ENSG00000163660	3,784045262	5,00E-05

**Tableau VIII (P5) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000017379	ccn12	cyclin L2	ENSG00000221978	3,101603313	5,00E-05
ENSXETG00000000488	ccnt2	cyclin T2	ENSG00000082258	2,124477605	6,00E-04
ENSXETG00000024053	ccz1b	CCZ1 homolog B, vacuolar protein trafficking and biogenesis associated	ENSG00000146574	1,849591211	6,60E-03
ENSXETG00000006710	cdc25c	cell division cycle 25C	ENSG00000158402	2,560708242	5,00E-03
ENSXETG00000025675	cdc42bpb	CDC42 binding protein kinase beta	ENSG00000198752	2,982212405	5,00E-05
ENSXETG00000014682	cdh17	cadherin 17	ENSG00000079112	2,223698408	9,35E-03
ENSXETG00000000185	cdk10	cyclin-dependent kinase 10	ENSG00000185324	2,26831019	8,50E-04
ENSXETG00000019606	cdk11b	cyclin-dependent kinase 11B	ENSG00000248333	2,417592593	5,00E-05
ENSXETG00000025847	cdk5	cyclin-dependent kinase 5	ENSG00000164885	1,929702265	1,05E-02
ENSXETG00000004314	cdk5rap1	CDK5 regulatory subunit associated protein 1	-	3,883205368	5,00E-05
ENSXETG00000027359	cdk5rap3	CDK5 regulatory subunit associated protein 3	ENSG00000108465	1,92537927	1,55E-03
ENSXETG00000009787	cdk8	cyclin-dependent kinase 8	ENSG00000132964	2,553960253	5,00E-05
ENSXETG00000024742	cdk9	cyclin-dependent kinase 9	ENSG00000136807	1,953847916	2,70E-03
ENSXETG00000000335	cdk12	cyclin dependent kinase like 2	ENSG00000138769	10,81010642	5,00E-05
ENSXETG00000011649	cdkn2d	cyclin-dependent kinase inhibitor 2D	ENSG00000129355	2,537696054	4,50E-04
ENSXETG00000016662	cdr2	cerebellar degeneration related protein 2	ENSG00000140743	3,14949068	5,00E-05
ENSXETG00000006275	cds1	CDP-diacylglycerol synthase 1	ENSG00000163624	2,694195919	1,00E-04
ENSXETG00000000654	cebpz	CCAAT enhancer binding protein zeta	ENSG00000115816	2,705637155	5,00E-05
ENSXETG00000006265	cel-like.1	carboxyl ester lipase	ENSG00000170835	2,779052049	1,20E-03
ENSXETG000000031559	cenpu	centromere protein U	ENSG00000151725	2,056780907	5,50E-04
ENSXETG000000003742	cep164-like	centrosomal protein 164kDa	ENSG00000110274	2,683602737	5,00E-05
ENSXETG000000032956	cep44	centrosomal protein 44kDa	ENSG00000164118	2,428234622	1,80E-03
ENSXETG000000009170	cep97	centrosomal protein 97kDa	ENSG00000182504	1,685549976	9,95E-03
ENSXETG00000007039	cetn3	centrin 3	ENSG00000153140	1,836923039	7,65E-03
ENSXETG00000008111	cfap45	cilia and flagella associated protein 45	ENSG00000213085	2,049709889	1,02E-02
-	champ1-like	chromosome alignment maintaining phosphoprotein 1	-	2,360710806	2,00E-04
ENSXETG00000023875	chd1	chromodomain helicase DNA binding protein 1	ENSG00000153922	3,092136639	5,00E-05
ENSXETG00000024129	chd2	chromodomain helicase DNA binding protein 2	ENSG00000173575	3,658866609	5,00E-05
ENSXETG00000012991	chd3	chromodomain helicase DNA binding protein 3	ENSG00000170004	2,404781852	5,00E-05
ENSXETG00000002904	chd5-like.2	chromodomain helicase DNA binding protein 5	ENSG00000116254	4,026171482	5,00E-05

**Tableau VIII (P6) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
-	chd7-like	chromodomain helicase DNA binding protein 7	-	3,907046143	5,00E-05
ENSXETG00000000349	chd9	chromodomain helicase DNA binding protein 9	ENSG00000177200	1,955713984	1,75E-03
ENSXETG00000002538	chpt1	choline phosphotransferase 1	ENSG00000111666	1,837297888	5,50E-03
ENSXETG00000007962	chrac1	chromatin accessibility complex subunit 1	ENSG00000104472	2,012645013	1,85E-03
ENSXETG00000015918	chtop	chromatin target of PRMT1	ENSG00000160679	4,248816398	5,00E-05
ENSXETG00000000078	cish	cytokine inducible SH2 containing protein	ENSG00000114737	3,133303071	6,50E-04
-	ciz1-like	CDKN1A interacting zinc finger protein 1	-	2,139647009	3,00E-04
-	ckap2l-like	cytoskeleton associated protein 2 like	-	2,319664115	6,00E-04
ENSXETG00000001496	clint1	clathrin interactor 1	ENSG00000113282	1,720359236	9,40E-03
ENSXETG00000003780	clip1	CAP-Gly domain containing linker protein 1	ENSG00000130779	2,194031187	2,00E-04
ENSXETG00000017656	clk2-like.1	CDC like kinase 2	ENSG00000176444	1,999822606	1,20E-03
ENSXETG00000017656	clk2-like.2	CDC like kinase 2	ENSG00000176444	3,013876395	5,00E-05
ENSXETG00000010623	clk3	CDC like kinase 3	ENSG00000179335	1,914736327	1,50E-03
ENSXETG00000010507	clpb	ClpB homolog, mitochondrial AAA ATPase chaperonin	ENSG00000162129	2,112585341	5,50E-04
ENSXETG00000031832	cmip-like	c-Maf inducing protein	ENSG00000153815	2,909953649	5,00E-05
ENSXETG00000011858	cmss1	cms1 ribosomal small subunit homolog	ENSG00000184220	2,355414537	1,00E-04
ENSXETG00000009964	cmtr1	cap methyltransferase 1	ENSG00000137200	2,157768568	5,00E-04
ENSXETG00000023302	cnksr3	CNKSR family member 3	-	1,768620441	4,60E-03
ENSXETG00000000701	cnot7	CCR4-NOT transcription complex subunit 7	ENSG00000198791	1,853149855	4,15E-03
ENSXETG00000030168	cntd2	cyclin N-terminal domain containing 2	ENSG00000105219	5,598995959	5,00E-05
ENSXETG00000018028	cntln-like	centlein	ENSG00000044459	3,262150961	5,00E-05
ENSXETG00000019807	cntrl	centriolin	ENSG00000119397	2,066391284	6,50E-04
ENSXETG00000032999	cobll1	cordon-bleu WH2 repeat protein like 1	ENSG00000082438	1,968223418	4,45E-03
ENSXETG00000020318	col1a2	collagen type I alpha 2	ENSG00000164692	1,858506557	7,80E-03
ENSXETG00000022341	col5a1-like	collagen, type V, alpha 1	ENSG00000130635	2,355531314	5,50E-04
ENSXETG00000024946	comt.2	catechol-O-methyltransferase	ENSG00000093010	3,072271793	6,00E-03
ENSXETG00000034378	COX3	cytochrome c oxidase subunit III	ENSG00000198938	3,298674669	3,15E-03
ENSXETG00000020324	cpeb2-like	cytoplasmic polyadenylation element binding protein 2	ENSG00000137449	2,177489356	3,00E-04
ENSXETG00000012731	cpeb4-like	cytoplasmic polyadenylation element binding protein 4	ENSG00000113742	1,950624044	2,90E-03

**Tableau VIII (P7) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENXSXETG00000010317	crebbp	CREB binding protein	ENSG00000005339	2,107824329	4,00E-04
ENXSXETG00000012727	crebrf-like	CREB3 regulatory factor	ENSG00000164463	2,493622233	5,00E-05
ENXSXETG00000010373	crim1	cysteine rich transmembrane BMP regulator 1	ENSG00000150938	4,385422059	4,00E-04
ENXSXETG00000013421	crocc	ciliary rootlet coiled-coil, rootletin	ENSG00000058453	2,776493144	5,00E-05
ENXSXETG00000004063	crp.4	C-reactive protein, pentraxin-related, gene 4	ENSG00000132693	3,606917395	1,20E-03
ENXSXETG00000001023	cry2	cryptochrome circadian regulator 2	ENSG00000121671	2,705002606	5,00E-05
ENXSXETG00000010174	cryab	crystallin alpha B	ENSG00000109846	5,55458444	3,25E-03
ENXSXETG00000023264	cspp1-like	centrosome and spindle pole associated protein 1	ENSG00000104218	2,1002149	1,45E-03
ENXSXETG00000021047	ctbp1	C-terminal binding protein 1	ENSG00000159692	1,863029635	3,00E-03
ENXSXETG00000018934	ctnnal1	catenin alpha-like 1	ENSG00000119326	2,313895563	2,25E-03
ENXSXETG00000022152	ctnnbip1	catenin beta interacting protein 1	ENSG00000178585	1,996054358	2,75E-03
ENXSXETG00000022479	ctps2	CTP synthase 2	ENSG00000047230	1,713371764	9,20E-03
ENXSXETG00000020148	cul1	cullin 1	ENSG00000055130	1,718158115	7,30E-03
ENXSXETG00000005476	cux1	cut like homeobox 1	ENSG00000257923	2,947829116	5,00E-05
ENXSXETG00000023722	cwc25	CWC25 spliceosome-associated protein homolog	ENSG00000273559	2,43376639	1,90E-03
ENXSXETG00000000459	cwc27-like	CWC27 spliceosome-associated protein	ENSG00000153015	2,722581879	5,00E-05
ENXSXETG00000018483	cwf19l2	CWF19 like cell cycle control factor 2	ENSG00000152404	2,686238154	5,00E-05
ENXSXETG00000021938	cxxc1	CXXC finger protein 1	ENSG00000154832	2,347754202	5,00E-05
ENXSXETG00000022592	cyb5r4	cytochrome b5 reductase 4	ENSG00000065615	2,650249424	5,00E-05
ENXSXETG00000033940	cyp3a5	cytochrome P450 family 3 subfamily A member 5	ENSG00000106258	2,673545888	5,00E-05
-	cyp46a1-like.2	cytochrome P450 family 46 subfamily A member 1	-	2,992301437	5,00E-05
ENXSXETG00000027109	cyp4f22	cytochrome P450 family 4 subfamily F member 22	ENSG00000186529	1,8937149	3,30E-03
ENXSXETG00000024577	cyth2	cytohesin 2	ENSG00000108669	1,880098647	5,00E-03
ENXSXETG00000012355	dach1	dachshund family transcription factor 1	ENSG00000276644	2,564612789	5,00E-05
ENXSXETG00000009339	dalrd3	DALR anticodon binding domain containing 3	ENSG00000178149	1,822100346	9,05E-03
ENXSXETG00000027492	dapl1	death associated protein like 1	ENSG00000163331	2,216499276	1,25E-03
ENXSXETG00000020372	daxx	death-associated protein 6	ENSG00000204209	2,424333931	1,00E-04
ENXSXETG00000021849	dcaf4-like	DDB1 and CUL4 associated factor 4	ENSG00000119599	1,814164123	4,40E-03
ENXSXETG00000005403	dclre1c	DNA cross-link repair 1C	ENSG00000152457	1,898584403	5,20E-03

**Tableau VIII (P8) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.Mix.**



ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000006234	dctn2	dynactin subunit 2	ENSG00000175203	1,959223677	8,00E-04
ENSXETG00000006900	ddx17	DEAD-box helicase 17	ENSG00000100201	2,286197542	4,05E-03
ENSXETG000000020819	ddx18	DEAD-box helicase 18	ENSG00000088205	1,907457323	3,00E-03
ENSXETG00000009807	ddx23	DEAD-box helicase 23	ENSG00000174243	1,783452132	9,20E-03
ENSXETG000000010314	ddx24-like	DEAD-box helicase 24	ENSG00000089737	2,30203884	4,50E-04
ENSXETG000000017231	ddx27	DEAD-box helicase 27	ENSG00000124228	2,247760687	2,00E-04
ENSXETG00000002498	ddx39b	DEAD-box helicase 39B	ENSG00000198563	2,146542264	1,10E-03
ENSXETG000000015477	ddx3x	DEAD-box helicase 3 X-linked	ENSG00000215301	2,778439102	1,40E-03
ENSXETG00000003245	ddx42-like	DEAD-box helicase 42	ENSG00000198231	2,700749852	5,00E-05
-	ddx43	DEAD-box helicase 43	-	2,298340168	2,65E-03
ENSXETG000000011767	ddx46-like	DEAD-box helicase 46	-	3,573220632	5,00E-05
ENSXETG000000022359	ddx51-like	DEAD-box helicase 51	ENSG00000185163	2,338398494	5,00E-05
ENSXETG000000025903	ddx52	DEAD-box helicase 52	ENSG00000278053	2,842171596	5,00E-05
ENSXETG000000016410	ddx54	DEAD-box helicase 54	ENSG00000123064	2,301006008	5,00E-05
ENSXETG000000012093	dedd2	death effector domain containing 2	ENSG00000160570	1,955438663	4,85E-03
ENSXETG000000014181	dek	DEK proto-oncogene	ENSG00000124795	2,185404187	6,00E-04
ENSXETG000000017967	depdc7	DEP domain containing 7	ENSG00000121690	6,486399249	5,00E-05
ENSXETG000000033613	dhdh-like.1	trans-1,2-dihydrobenzene-1,2-diol dehydrogenase	ENSG00000104808	2,006298564	5,00E-03
ENSXETG000000023444	dhodh	dihydroorotate dehydrogenase	ENSG00000102967	1,950467446	1,65E-03
ENSXETG000000024069	dhx16	DEAH-box helicase 16	ENSG00000204560	3,004883367	5,00E-05
ENSXETG000000023447	dhx38	DEAH-box helicase 38	ENSG00000140829	1,783793028	8,10E-03
ENSXETG000000031949	dhx57	DEAH-box helicase 57	ENSG00000163214	1,955709677	5,25E-03
ENSXETG000000032517	dkc1-like	dyskeratosis congenita 1, dyskerin	ENSG00000130826	2,635361037	5,00E-05
ENSXETG000000021919	dlx3	distal-less homeobox 3	ENSG00000064195	2,768744661	7,95E-03
ENSXETG00000000527	dmgdh	dimethylglycine dehydrogenase	ENSG00000132837	1,834464258	7,20E-03
ENSXETG000000020770	dmxl2	Dmx-like 2	ENSG00000104093	1,996525662	1,50E-03
ENSXETG000000021408	dnah5	dynein axonemal heavy chain 5	ENSG00000039139	2,505975365	1,00E-04
ENSXETG000000014155	dnajb5-like	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member B5	ENSG00000137094	7,727521715	7,00E-04
ENSXETG000000007390	dnajc1	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C1	ENSG00000136770	1,911033927	2,25E-03
ENSXETG000000023108	dnajc2	DnaJ heat shock protein family	ENSG00000105821	2,697233252	7,50E-04

**Tableau VIII (P9) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000012902	dnajc8	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C8	ENSG00000126698	1,953159996	1,15E-03
ENSXETG00000019047	dok1	docking protein 1	ENSG00000115325	1,860281371	6,20E-03
ENSXETG00000013658	dot1l	DOT1-like histone H3K79 methyltransferase	ENSG00000104885	1,960762298	1,70E-03
ENSXETG00000012187	dusp11.2	dual specificity phosphatase 11 (RNA/RNP complex 1-interacting), gene 2	-	1,870729716	2,65E-03
ENSXETG00000020285	dync1i2	dynein, cytoplasmic 1, intermediate chain 2	ENSG00000077380	1,807866812	7,15E-03
ENSXETG00000012433	ears2	glutamyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial	ENSG00000103356	1,872105116	1,03E-02
ENSXETG00000018387	ednrb2	endothelin receptor B subtype 2	-	2,646422036	5,00E-05
ENSXETG00000015235	eea1	early endosome antigen 1	ENSG00000102189	3,113876178	5,00E-05
ENSXETG00000019567	eef1a2	eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 2	ENSG00000101210	4,034872075	5,00E-05
ENSXETG00000008426	ehbp1l1-like	EH domain binding protein 1 like 1	-	2,842898381	1,00E-04
ENSXETG00000010928	ehmt2	euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 2	ENSG00000204371	1,69850857	9,05E-03
ENSXETG00000011431	eif1ad	eukaryotic translation initiation factor 1A domain containing	ENSG00000175376	2,00229446	3,15E-03
ENSXETG00000002204	eif2ak4	eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4	ENSG00000128829	1,841255797	4,25E-03
ENSXETG00000020959	eif2b4	eukaryotic translation initiation factor 2B subunit delta	ENSG00000115211	2,18130632	1,00E-04
ENSXETG00000007840	eif3j-like	eukaryotic translation initiation factor 3 subunit J	ENSG00000104131	2,079110962	1,00E-03
ENSXETG00000020123	eif4a1	eukaryotic translation initiation factor 4A1	ENSG00000161960	2,79414069	4,50E-04
ENSXETG00000025651	eif4ebp2	eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 2	ENSG00000148730	1,824826321	6,80E-03
ENSXETG00000009483	eif4g3-like	eukaryotic translation initiation factor 4 gamma, 3	ENSG00000075151	3,089974094	5,00E-05
ENSXETG00000019377	eif5b-like	eukaryotic translation initiation factor 5B	-	3,391030213	5,00E-05
ENSXETG00000026867	eif6	eukaryotic translation initiation factor 6	ENSG00000242372	2,046718655	4,00E-04
ENSXETG00000012596	elac2	elaC ribonuclease Z 2	ENSG00000006744	2,785971534	5,00E-05
-	eln1	tropoelastin 1	-	2,537479515	1,00E-04
ENSXETG00000006002	eml4	echinoderm microtubule associated protein like 4	ENSG00000143924	1,751980999	9,15E-03
ENSXETG00000020214	engase-like	endo-beta-N-acetylglucosaminidase	ENSG00000167280	3,130570459	5,00E-05
ENSXETG00000014586	enox1	ecto-NOX disulfide-thiol exchanger 1	ENSG00000120658	2,121660816	1,20E-03
ENSXETG00000022974	ep300	E1A binding protein p300	ENSG00000100393	2,077924283	1,00E-03
ENSXETG00000011660	epc1	enhancer of polycomb homolog 1	ENSG00000120616	1,769666382	6,95E-03
ENSXETG00000024611	epc2	enhancer of polycomb homolog 2	ENSG00000135999	1,884592602	2,85E-03

**Tableau VIII (P10) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000007924	epor	erythropoietin receptor	ENSG00000187266	1,887870677	1,02E-02
ENSXETG00000002833	eps15	epidermal growth factor receptor pathway substrate 15	ENSG00000085832	1,837996296	4,05E-03
ENSXETG000000022526	eps8	epidermal growth factor receptor pathway substrate 8	ENSG00000151491	2,514294249	5,00E-05
-	epsti1	epithelial stromal interaction 1 (breast)	-	3,626184526	5,00E-05
ENSXETG000000026094	ercc1	excision repair cross-complementation group 1	ENSG00000012061	2,723633546	5,00E-05
ENSXETG000000018229	ercc2	excision repair cross-complementation group 2	ENSG00000104884	3,148334267	5,00E-05
ENSXETG000000033646	ercc3	excision repair cross-complementation group 3	ENSG00000163161	2,56773716	1,00E-04
ENSXETG00000002745	ercc5	basic, immunoglobulin-like variable motif containing	ENSG00000270181	3,209129771	5,00E-05
ENSXETG000000026664	ercc6	ERCC excision repair 6, chromatin remodeling factor	ENSG00000225830	1,859355161	2,10E-03
ENSXETG000000008079	esf1	ESF1 nucleolar pre-rRNA processing protein homolog	ENSG00000089048	2,071601457	1,85E-03
ENSXETG000000014667	esrp1	epithelial splicing regulatory protein 1	ENSG00000104413	1,921316166	3,60E-03
ENSXETG000000021098	etnppl	ethanolamine-phosphate phospho-lyase	ENSG00000164089	2,631113107	5,00E-05
ENSXETG000000019551	exoc7	exocyst complex component 7	ENSG00000182473	3,701116819	5,00E-05
ENSXETG000000020191	ezh1	enhancer of zeste 1 polycomb repressive complex 2 subunit	ENSG00000108799	3,972881699	5,00E-05
ENSXETG000000010945	faf2	Fas associated factor family member 2	ENSG00000113194	2,352461389	5,00E-05
ENSXETG000000005936	fam126a	family with sequence similarity 126 member A	ENSG00000122591	2,291062907	3,50E-04
ENSXETG000000027391	fam133b	family with sequence similarity 133 member B	ENSG00000234545	3,599178911	5,00E-05
-	fam177b	family with sequence similarity 177 member B	-	4,130974284	1,05E-03
ENSXETG000000012108	fam193a-like	family with sequence similarity 193 member A	ENSG00000125386	2,062254512	6,00E-04
ENSXETG00000000923	fam208a-like (tasor)	transcription activation suppressor	ENSG00000163946	1,936453254	1,40E-03
ENSXETG000000031043	fam32a	family with sequence similarity 32 member A	ENSG00000105058	2,206674773	1,50E-04
ENSXETG000000003375	fam50a	family with sequence similarity 50 member A	ENSG00000071859	1,821651861	3,20E-03
-	fam73b	-	-	2,375368947	6,00E-04
ENSXETG000000030247	farp1-like	FERM, ARH/RhoGEF and pleckstrin domain protein 1	ENSG00000152767	3,670879234	5,00E-05
ENSXETG000000031916	fas	Fas cell surface death receptor	ENSG00000026103	1,74783025	9,30E-03
ENSXETG000000017830	fbl	fibrillarin	ENSG00000105202	1,790303047	5,50E-03
ENSXETG000000020331	fbx15	F-box and leucine-rich repeat protein 5	ENSG00000118564	1,903110549	1,45E-03
ENSXETG000000016431	fcho1	FCH domain only 1	ENSG00000130475	1,850796764	5,20E-03
ENSXETG000000002698	fchsd1	FCH and double SH3 domains 1	ENSG00000197948	1,813047087	3,65E-03
ENSXETG000000019999	fcrl3	Fc receptor-like 3	ENSG00000143297	4,656519381	3,60E-03

**Tableau VIII (P11) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles *F2.Mix*.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000023247	fer1l6	fer-1-like family member 6	ENSG00000214814	3,827306278	5,00E-05
ENSXETG00000009239	fgd6	FYVE, RhoGEF and PH domain containing 6	ENSG00000180263	3,797337035	5,00E-05
ENSXETG00000021075	fgf9	fibroblast growth factor 9	ENSG00000102678	2,800989567	9,25E-03
ENSXETG00000015592	fgfr2	fibroblast growth factor receptor 2	ENSG00000066468	2,165049214	1,10E-03
ENSXETG00000001065	fh5	four and a half LIM domains 5	ENSG00000112214	2,099523348	2,65E-03
-	fitm1	fat storage-inducing transmembrane protein 1	-	1,909809545	9,05E-03
ENSXETG00000018274	fkrp	fukutin related protein	ENSG00000181027	2,323659118	1,00E-04
ENSXETG00000005767	flii	FLII, actin remodeling protein	ENSG00000177731	1,758316302	5,35E-03
ENSXETG00000016228	fmn2	formin 2	-	4,690165355	2,00E-04
ENSXETG00000020478	fn3krp	fructosamine 3 kinase related protein	ENSG00000141560	2,504775732	8,50E-04
ENSXETG00000022803	foxk2	forkhead box K2	ENSG00000141568	2,414769308	1,15E-03
ENSXETG00000022007	fpgs	folylpolyglutamate synthase	ENSG00000136877	2,050217042	8,50E-04
ENSXETG00000012470	frg1	FSHD region gene 1	ENSG00000109536	1,76198841	8,90E-03
ENSXETG00000033712	fry	FRY microtubule binding protein	ENSG00000073910	2,382510412	3,50E-04
-	fsip1	fibrous sheath interacting protein 1	-	4,605322074	2,50E-04
ENSXETG00000001951	fus	Xenopus tropicalis FUS RNA binding protein	ENSG00000089280	1,86101759	5,50E-03
-	fyb	-	-	2,050728516	3,50E-04
ENSXETG00000016608	galc	galactosylceramidase	ENSG00000054983	1,747228484	6,55E-03
ENSXETG00000013828	gas6	growth arrest specific 6	ENSG00000183087	1,860937034	4,50E-03
-	gatsl1 (castor2)	cytosolic arginine sensor for mTORC1 subunit 2	-	3,133772663	5,00E-05
ENSXETG00000027208	gbp6	guanylate binding protein family member 6	-	3,09232628	5,00E-05
ENSXETG00000007803	gfc2-like	GC-rich sequence DNA-binding factor 2	ENSG00000005436	2,407103787	5,00E-04
ENSXETG00000006433	gdpd2	glycerophosphodiester phosphodiesterase domain containing 2	ENSG00000130055	3,638115457	5,00E-05
ENSXETG00000006433	gdpd2-like.1	glycerophosphodiester phosphodiesterase domain containing 2	ENSG00000130055	3,393705837	5,00E-05
ENSXETG00000002038	ggnbp2	gametogenetin binding protein 2	ENSG00000278311	2,171163429	3,50E-04
ENSXETG00000013068	ggps1	geranylgeranyl diphosphate synthase 1	ENSG00000152904	3,096121163	5,00E-05
ENSXETG00000018415	gigyf1	GRB10 interacting GYF protein 1	ENSG00000146830	1,825815269	4,20E-03
ENSXETG00000013890	gigyf2	GRB10 interacting GYF protein 2	ENSG00000204120	3,075842484	5,00E-05
ENSXETG00000018051	gjb7	gap junction protein beta 7	ENSG00000164411	4,574276616	7,15E-03

**Tableau VIII (P12) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000016759	gkap1	G kinase anchoring protein 1	ENSG00000165113	2,215049277	2,50E-04
ENSXETG00000020022	gnao1	G protein subunit alpha o1	ENSG00000087258	2,155113158	2,45E-03
ENSXETG00000007164	gne	glucosamine (UDP-N-acetyl)-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase	ENSG00000159921	2,147638682	8,00E-04
ENSXETG00000008437	gnpda2	glucosamine-6-phosphate deaminase 2	ENSG00000163281	2,746885988	5,00E-05
ENSXETG00000023419	golga4-like	golgin A4	ENSG00000144674	2,334940914	5,00E-05
ENSXETG00000021434	gon4l	gon-4-like	-	1,855739556	4,65E-03
ENSXETG00000018544	gpatch11	G-patch domain containing 11	ENSG00000152133	2,051409736	4,50E-04
ENSXETG00000008843	gpatch8-like	G-patch domain containing 8	ENSG00000186566	3,72282007	5,00E-05
ENSXETG00000032815	gpcpd1	glycerophosphocholine phosphodiesterase 1	ENSG00000125772	2,170527015	4,50E-04
ENSXETG00000007727	gpkow	G-patch domain and KOW motifs	ENSG00000068394	2,897584633	5,00E-05
ENSXETG00000004962	grb10	growth factor receptor bound protein 10	ENSG00000106070	4,128827065	5,00E-05
ENSXETG00000015151	grb7	growth factor receptor bound protein 7	ENSG00000141738	1,918238344	6,80E-03
ENSXETG00000025842	grhpr.1	glyoxylate reductase/hydroxypyruvate reductase, gene 1	ENSG00000137106	1,95581763	3,30E-03
ENSXETG00000005579	gtf2f1	general transcription factor IIF subunit 1	ENSG00000125651	2,902070468	5,00E-05
ENSXETG00000033820	gtf3c1	general transcription factor IIIC subunit 1	ENSG00000077235	2,257285191	5,00E-05
ENSXETG00000006264	gtf3c5	general transcription factor IIIC subunit 5	ENSG00000148308	2,176967892	4,00E-04
ENSXETG00000001541	guca1b-like	guanylate cyclase activator 1B	ENSG00000112599	2,921469953	5,00E-05
ENSXETG00000008432	guf1-like	GUF1 homolog, GTPase	ENSG00000151806	2,009320873	6,50E-04
-	gytl1b (large2)	LARGE xylosyl- and glucuronyltransferase 2	-	1,784578787	9,95E-03
ENSXETG00000000362	gzma	granzyme A	ENSG00000145649	4,202136774	1,05E-03
ENSXETG00000021645	hal.2-like	histidine ammonia-lyase, gene 2	ENSG00000084110	2,959157999	4,50E-04
ENSXETG00000032918	hamp	hepcidin 1	ENSG00000105697	3,53187507	1,45E-03
-	hdac10	histone deacetylase 10	-	2,392996926	1,50E-04
ENSXETG00000023355	hdac6-like	histone deacetylase 6	ENSG00000094631	2,284785408	5,00E-05
ENSXETG00000018516	hdgf	heparin binding growth factor	ENSG00000143321	2,597312326	5,00E-05
ENSXETG00000024159	hdgfrp2 (hdgfl2)	HDGF like 2	ENSG00000167674	3,010803183	5,00E-05
ENSXETG00000001831	helq-like	helicase, POLQ like	ENSG00000163312	1,84836996	3,40E-03
ENSXETG00000012080	hes5.2	hairy and enhancer of split 5, gene 2	-	4,910701284	9,55E-03
ENSXETG00000006560	hiat1 (mfsd14b)	major facilitator superfamily domain containing 14B	-	3,178053764	5,00E-05

**Tableau VIII (P13) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000031738	hirip3	HIRA interacting protein 3	ENSG00000149929	2,749068432	5,00E-05
ENSXETG00000015441	hivep1	human immunodeficiency virus type I enhancer binding protein 1	ENSG00000095951	1,864876753	2,40E-03
ENSXETG00000023284	hivep2	human immunodeficiency virus type I enhancer binding protein 2	ENSG00000010818	2,340489322	5,00E-05
ENSXETG00000017411	hmcn1	hemacentin 1	ENSG00000143341	1,910630712	1,20E-03
ENSXETG00000006340	hmgxb4	HMG box domain containing 4	ENSG00000100281	2,06169786	9,50E-04
ENSXETG00000012278	hnf1a	HNF1 homeobox A	ENSG00000135100	2,304676829	1,50E-04
ENSXETG00000016162	hnrnpc	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C (C1/C2)	-	2,907026534	5,00E-05
ENSXETG00000018321	hnrnph1	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein H1	-	2,715322848	5,00E-05
ENSXETG00000000037	hnrnpl	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L	ENSG00000104824	3,167235092	5,00E-05
ENSXETG00000007102	hnrnpr-like	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein R	ENSG00000125944	1,874583142	5,20E-03
ENSXETG00000018718	hnrnpul1	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U-like 1	ENSG00000105323	1,918187198	2,95E-03
ENSXETG00000010213	hook3-like	hook microtubule-tethering protein 3	ENSG00000168172	3,580986568	5,00E-05
ENSXETG00000000717	hoxa3	homeobox A3	ENSG00000105997	3,11961734	5,00E-05
ENSXETG00000021967	hoxb3	homeobox B3	ENSG00000120093	3,035674533	6,10E-03
-	hps1	HPS1, biogenesis of lysosomal organelles complex 3 subunit 1	-	1,742831349	6,85E-03
ENSXETG00000016685	hps5	Hermansky-Pudlak syndrome 5	ENSG00000110756	1,771621366	9,80E-03
ENSXETG00000023290	hsf2	heat shock transcription factor 2	ENSG00000025156	2,501278686	5,00E-05
ENSXETG00000010251	hsp90aa1.1	heat shock protein 90kDa alpha, class A member 1, gene 2	ENSG00000080824	2,649150262	2,50E-04
ENSXETG00000017563	hspb6	heat shock protein family B member 6	ENSG00000004776	3,803036624	3,55E-03
-	htr1e-like	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1E, G protein-coupled	-	2,321923978	8,45E-03
ENSXETG00000010075	hyou1	hypoxia up-regulated 1	ENSG00000149428	5,242144785	5,00E-05
ENSXETG00000030477	ifitm1	interferon induced transmembrane protein 1	-	1,784681998	7,20E-03
ENSXETG00000014020	igf2	insulin like growth factor 2	ENSG00000167244	2,295381334	1,35E-03
ENSXETG00000015656	igfbp1	insulin like growth factor binding protein 1	ENSG00000146678	9,384791823	5,00E-05
ENSXETG00000016509	ik	IK cytokine	ENSG00000113141	2,325713004	1,00E-04
ENSXETG00000031817	ikbkg	inhibitor of nuclear factor kappa B kinase subunit gamma	ENSG00000269335	1,847064509	2,60E-03
-	il17ra	interleukin 17 receptor A	-	2,159309564	5,40E-03
-	il6r	-	-	2,734154877	5,00E-05

**Tableau VIII (P14) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000011651	ilf3	interleukin enhancer binding factor 3	ENSG00000129351	2,078633729	2,05E-03
ENSXETG00000012129	ilkap	ILK associated serine/threonine phosphatase	ENSG00000132323	2,233535551	2,00E-04
-	inadl (patj)	PATJ, crumbs cell polarity complex component	-	1,838927288	7,85E-03
ENSXETG00000033211	ino80e	INO80 complex subunit E	ENSG00000169592	1,995447516	2,70E-03
ENSXETG00000010235	inpp5f	inositol polyphosphate-5-phosphatase F	ENSG00000198825	2,511598777	4,50E-04
ENSXETG00000006666	ints8	integrator complex subunit 8	ENSG00000164941	1,905283657	6,20E-03
ENSXETG00000009324	ip6k2	inositol hexaphosphate kinase 2	ENSG00000068745	2,385740154	2,15E-03
ENSXETG00000007514	ipo8	importin 8	ENSG00000133704	2,256652893	3,30E-03
ENSXETG000000032973	iqca1	IQ motif containing with AAA domain 1	ENSG00000132321	2,353691628	7,40E-03
ENSXETG00000009774	ireb2	iron responsive element binding protein 2	ENSG00000136381	1,773674959	6,30E-03
ENSXETG000000022799	ispd	isoprenoid synthase domain containing	ENSG00000214960	1,846332495	8,40E-03
ENSXETG00000011617	itga2b.1-like	integrin subunit alpha 2b	ENSG00000005961	4,753545341	5,00E-05
ENSXETG00000011617	itga2b-like	integrin subunit alpha 2b	ENSG00000005961	2,65251627	5,00E-05
ENSXETG000000021920	itga3	integrin subunit alpha 3	ENSG00000005884	2,773428794	5,00E-05
ENSXETG000000020870	itgb1bp2	integrin subunit beta 1 binding protein 2	ENSG00000147166	3,354869138	4,00E-04
ENSXETG00000005153	itpr1	inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1	ENSG00000150995	2,147422435	7,00E-04
ENSXETG00000004129	jade3	jade family PHD finger 3	ENSG00000102221	1,860521116	2,05E-03
ENSXETG00000007684	jmjd1c	jumonji domain containing 1C	ENSG00000171988	1,903311669	3,65E-03
ENSXETG00000000049	jmjd7	jumonji domain containing 7	ENSG00000243789	1,889963003	5,95E-03
ENSXETG00000001088	kansl1l	KAT8 regulatory NSL complex subunit 1 like	ENSG00000144445	3,032844951	1,50E-04
ENSXETG00000009782	kansl2	KAT8 regulatory NSL complex subunit 2	ENSG00000139620	1,958297456	6,50E-04
-	kat6a	K(lysine) acetyltransferase 6A	-	2,006693598	5,50E-04
ENSXETG000000021908	kat7	lysine acetyltransferase 7	ENSG00000136504	2,117028845	7,00E-04
ENSXETG00000008045	kazald1	Kazal type serine peptidase inhibitor domain 1	ENSG00000107821	2,137202946	2,95E-03
ENSXETG00000016053	kctd17	potassium channel tetramerization domain containing 17	-	3,832547899	3,45E-03
ENSXETG00000003698	kdm1a-like	lysine (K)-specific demethylase 1A	ENSG00000004487	2,080088173	1,10E-03
ENSXETG00000015793	kdm2a	lysine (K)-specific demethylase 2A	ENSG00000173120	1,912014989	1,80E-03
ENSXETG00000007178	kdm5c	lysine demethylase 5C	-	1,693990346	9,40E-03
ENSXETG00000002669	kdm7a	lysine (K)-specific demethylase 7A	ENSG00000006459	4,77392309	5,00E-05

**Tableau VIII (P15) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
-	kiaa0408,soga3	SOGA family member 3	-	2,238937825	2,40E-03
ENSXETG00000017409	kiaa0513	KIAA0513	ENSG00000135709	2,325329659	5,00E-05
ENSXETG00000001887	kiaa1033-like (washc4)	WASH complex subunit 4	ENSG00000136051	1,964667934	1,75E-03
-	kiaa1462-like	-	-	3,89684427	8,00E-04
ENSXETG00000001511	kiaa1671	KIAA1671	ENSG00000197077	2,79568578	5,00E-05
ENSXETG00000000574	kiaa2026	KIAA2026	ENSG00000183354	1,804605347	3,80E-03
ENSXETG00000014202	kif13a-like	kinesin family member 13A	ENSG00000137177	2,020364871	1,10E-03
ENSXETG00000003551	kif16b	kinesin family member 16B	ENSG00000089177	3,361938675	5,00E-05
ENSXETG00000012138	kif1a	kinesin family member 1A	ENSG00000130294	6,151050788	5,00E-05
ENSXETG00000015558	kif21a	kinesin family member 21A	ENSG00000139116	3,173295543	5,00E-05
ENSXETG00000017099	kif21b-like	kinesin family member 21B	-	1,943521817	5,40E-03
ENSXETG00000004164	kif3a-like	kinesin family member 3A	ENSG00000131437	4,713351018	5,00E-05
ENSXETG00000031771	kin	Kin17 DNA and RNA binding protein	ENSG00000151657	3,540468899	5,00E-05
ENSXETG00000019051	klf9	Kruppel-like factor 9	ENSG00000119138	3,376472098	4,00E-04
ENSXETG00000017380	klhdc4	kelch domain containing 4	ENSG00000104731	2,15279141	2,35E-03
ENSXETG00000003818	klhl10-like	kelch like family member 10	ENSG00000161594	4,164382244	1,00E-03
ENSXETG00000004256	klhl22	kelch like family member 22	ENSG00000099910	2,020859326	1,45E-03
ENSXETG00000025400	klhl23	kelch like family member 23	ENSG00000213160	15,38966103	7,50E-04
ENSXETG00000030062	klhl26-like	kelch like family member 26	ENSG00000167487	2,285563256	1,15E-03
ENSXETG00000023230	klhl38-like	kelch like family member 38	ENSG00000175946	3,83992354	5,00E-05
ENSXETG00000018507	klhl5-like	kelch like family member 5	ENSG00000109790	1,788252466	5,90E-03
ENSXETG00000009730	kmt2c	lysine methyltransferase 2C	ENSG00000055609	2,01076308	1,65E-03
ENSXETG00000025679	kmt2e-like	lysine (K)-specific methyltransferase 2E	ENSG00000005483	2,625257575	1,00E-04
-	knop1	lysine-rich nucleolar protein 1	-	4,362473314	5,00E-05
ENSXETG00000008720	kpna4	karyopherin alpha 4	ENSG00000186432	3,304250404	1,00E-04
ENSXETG00000002789	kptn	kaptin	ENSG00000118162	2,616027248	5,00E-05
ENSXETG00000013312	krr1	KRR1, small subunit (SSU) processome component, homolog	ENSG00000111615	2,473181808	2,50E-04
ENSXETG00000021341	krt16	keratin 16, type I	ENSG00000187242	3,621097717	5,00E-05
ENSXETG00000000719	l1cam	L1 cell adhesion molecule	ENSG00000198910	3,832687487	1,50E-04

**Tableau VIII (P16) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.Mix.**



ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000007283	larp4	La ribonucleoprotein domain family member 4	ENSG00000161813	2,795381952	1,50E-04
ENSXETG000000024097	larp7	La ribonucleoprotein domain family member 7	ENSG00000174720	1,917630654	1,55E-03
ENSXETG00000005250	lck	LCK proto-oncogene, Src family tyrosine kinase	ENSG00000136573	2,165556444	1,95E-03
ENSXETG000000012450	lcmt2	leucine carboxyl methyltransferase 2	ENSG00000168806	2,418833336	1,50E-03
ENSXETG000000032552	lcp2	lymphocyte cytosolic protein 2	ENSG00000043462	2,021626368	2,10E-03
ENSXETG000000001714	ldb1	LIM domain binding 1	ENSG00000198728	2,070465029	1,45E-03
ENSXETG000000019659	ldlr4	low density lipoprotein receptor class A domain containing 4	ENSG00000168675	2,834846856	9,50E-04
ENSXETG000000003171	leng1	leukocyte receptor cluster (LRC) member 1	ENSG00000105617	1,886356595	1,20E-03
ENSXETG000000017665	lhx5	LIM homeobox 5	ENSG00000089116	2,289970865	3,60E-03
ENSXETG000000000369	lin54	lin-54 DREAM MuvB core complex component	ENSG00000189308	1,707161098	9,20E-03
ENSXETG000000030605	loxhd1	lipoxygenase homology domains 1	ENSG00000167210	5,542459197	8,00E-03
ENSXETG000000020970	lpin1	lipin 1	ENSG00000134324	3,546254775	3,00E-04
ENSXETG000000001617	lpin2	lipin 2	ENSG00000101577	1,981858407	3,85E-03
ENSXETG000000017314	lpin3-like	lipin 3	ENSG00000132793	2,637253643	9,50E-04
ENSXETG000000010934	lrp1	LDL receptor related protein 1	ENSG00000123384	2,570731305	3,50E-04
ENSXETG000000005091	lrp4	LDL receptor related protein 4	ENSG00000134569	4,24917005	5,00E-05
ENSXETG000000004669	lrrc14	leucine rich repeat containing 14	ENSG00000160959	2,433178497	3,00E-04
ENSXETG000000014032	lrrc24	leucine rich repeat containing 24	ENSG00000254402	5,096606586	5,00E-05
-	lrrc4b	leucine rich repeat containing 4B	-	3,278222481	2,60E-03
ENSXETG000000004994	lrrfip2	leucine rich repeat (in FLII) interacting protein 2	ENSG00000093167	1,725465447	7,95E-03
ENSXETG000000016639	lsamp	limbic system associated membrane protein	ENSG00000185565	4,014759731	1,50E-03
ENSXETG000000011562	luc7l	LUC7-like	ENSG00000007392	2,675503966	5,00E-05
ENSXETG000000000229	luc7l2	LUC7-like 2 pre-mRNA splicing factor	ENSG00000146963	3,766148808	5,00E-05
ENSXETG000000011062	luc7l3	LUC7-like 3 pre-mRNA splicing factor	ENSG00000108848	3,519992478	5,00E-05
ENSXETG000000000831	lurap1-like	leucine rich adaptor protein 1-like	ENSG00000153714	2,499222491	2,00E-04
ENSXETG000000016038	lyar	Ly1 antibody reactive	ENSG00000145220	3,447021278	5,00E-05
ENSXETG000000016721	lyl1	lymphoblastic leukemia associated hematopoiesis regulator 1	ENSG00000104903	1,87737843	6,30E-03
ENSXETG000000017977	lzts3	leucine zipper, putative tumor suppressor family member 3	ENSG00000088899	2,563625567	3,10E-03
ENSXETG000000013195	magi3	membrane associated guanylate kinase, WW and PDZ domain containing 3	ENSG00000081026	5,904836058	5,00E-05

**Tableau VIII (P17) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles *F2.Mix*.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENXETG00000032203	map1a-like.2	microtubule associated protein 1A	ENSG00000166963	3,671919521	5,00E-05
ENXETG00000022865	map2k7	mitogen-activated protein kinase kinase 7	ENSG00000076984	2,56441564	5,00E-05
ENXETG00000006210	map3k15	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 15	ENSG00000180815	2,295671844	1,50E-04
ENXETG00000000471	map3k2	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 2	ENSG00000169967	4,208252622	5,00E-05
ENXETG00000006203	map7d2	MAP7 domain containing 2	ENSG00000184368	1,775471774	9,10E-03
-	map7d3-like	-	-	3,081801654	5,00E-05
ENXETG00000013405	mapk15	mitogen-activated protein kinase 15	ENSG00000181085	3,499636345	2,20E-03
ENXETG00000002704	mark2	microtubule affinity regulating kinase 2	ENSG00000072518	1,711587017	9,85E-03
ENXETG00000019861	marveld3	MARVEL domain containing 3	ENSG00000140832	3,248782986	5,00E-05
ENXETG00000003254	mast2	microtubule associated serine/threonine kinase 2	ENSG00000086015	3,262365381	5,50E-04
-	matn2	matrilin 2	-	3,905028386	4,50E-04
ENXETG00000033349	mbnl2	muscleblind-like splicing regulator 2	ENSG00000139793	1,972703781	1,35E-03
ENXETG00000012868	mcm9-like	minichromosome maintenance 9 homologous recombination repair factor	ENSG00000111877	2,052762495	5,40E-03
-	mdc1-like	mediator of DNA damage checkpoint 1	-	2,712960306	5,00E-05
ENXETG00000019118	mdn1	midasin AAA ATPase 1	ENSG00000112159	2,328509497	2,50E-04
ENXETG00000014371	mecr	mitochondrial trans-2-enoyl-CoA reductase	ENSG00000116353	1,756267994	8,70E-03
ENXETG00000032150	med19	mediator complex subunit 19	ENSG00000156603	2,993399463	5,00E-05
ENXETG00000007038	mef2c	MADS box transcription enhancer factor 2, polypeptide C	ENSG00000081189	4,447965603	5,00E-05
ENXETG00000008433	men1	menin 1	ENSG00000133895	1,934914918	1,70E-03
ENXETG00000012544	mettl6	methyltransferase like 6	ENSG00000206562	2,055579599	8,00E-04
ENXETG00000019492	mfsd11	major facilitator superfamily domain containing 11	ENSG00000092931	1,791599943	4,85E-03
ENXETG00000018209	mfsd2b	major facilitator superfamily domain-containing protein 2b	ENSG00000205639	1,843176432	3,65E-03
-	MGC107851	-	-	1,769278543	1,03E-02
-	MGC108497	-	-	2,648467482	9,00E-04
-	MGC147576	-	-	2,356426872	2,50E-04
-	MGC69335	-	-	2,462798821	6,00E-04
ENXETG00000016178	MGC69473	uncharacterized protein mgc69473	ENSG00000184897	2,278509914	3,50E-04
ENXETG00000033502	MGC69493-like.1	-	-	2,053428272	9,75E-03
-	MGC76258	-	-	2,225181812	6,00E-04

**Tableau VIII (P18) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000033502	MGC97820 (tubal3.2)	tubulin alpha like 3, gene 2	-	3,060211811	5,00E-05
-	mia3-like.1	MIA SH3 domain ER export factor 3	-	2,037375636	3,50E-04
ENSXETG00000006343	micall1	MICAL like 1	ENSG00000100139	2,402996061	2,05E-03
ENSXETG000000006618	minpp1-like.1	multiple inositol-polyphosphate phosphatase 1	ENSG00000107789	2,594890938	8,00E-04
ENSXETG00000010993	mkl2 (mrtfb)	myocardin related transcription factor B	ENSG00000186260	2,100098695	8,25E-03
ENSXETG00000023305	mlt4-like.1 (afdn)	afadin, adherens junction formation factor	ENSG00000130396	2,137130415	7,00E-04
ENSXETG00000022588	mmp21	matrix metalloproteinase 21	ENSG00000154485	2,978051698	2,00E-04
ENSXETG00000030791	mmrn2	multimerin 2	ENSG00000173269	3,171975873	2,85E-03
ENSXETG00000004176	mocs2-like	molybdenum cofactor synthesis 2	ENSG00000164172	2,726202719	1,00E-04
ENSXETG00000016156	morc2	MORC family CW-type zinc finger 2	ENSG00000133422	2,107282133	7,50E-04
ENSXETG00000016497	mphosph10	M-phase phosphoprotein 10	ENSG00000124383	2,587026945	5,00E-05
ENSXETG00000032076	mphosph8-like	M-phase phosphoprotein 8	ENSG00000196199	3,544201387	5,00E-05
ENSXETG00000011220	mpp5	membrane protein, palmitoylated 5	ENSG00000072415	3,081452111	5,00E-05
ENSXETG00000010902	mreg	melanoregulin	-	1,768447994	6,90E-03
-	mrpl34	-	-	1,892801629	6,00E-03
ENSXETG00000032902	mrpl42	mitochondrial ribosomal protein L42	ENSG00000198015	2,078673744	1,40E-03
ENSXETG00000007594	mrpl46	mitochondrial ribosomal protein L46	ENSG00000259494	1,929652395	1,05E-02
ENSXETG00000033124	mrpl52-like	mitochondrial ribosomal protein L52	ENSG00000172590	2,565595031	5,00E-05
ENSXETG00000002978	msh4	mutS homolog 4	ENSG00000057468	3,607088043	5,00E-05
ENSXETG00000024072	msh5	mutS homolog 5	ENSG00000204410	5,734798297	5,00E-05
ENSXETG00000026964	msmb.1	microseminoprotein, beta-, gene 1	ENSG00000263639	15,53415427	5,00E-05
ENSXETG00000007482	msmb.3	microseminoprotein beta, gene 3	ENSG00000263639	2,561285316	6,20E-03
ENSXETG00000017345	msr1	macrophage scavenger receptor 1	ENSG00000185303	1,763013945	6,55E-03
-	mterfd2	-	-	1,995987364	1,90E-03
ENSXETG00000003563	mthfsd	methenyltetrahydrofolate synthetase domain containing	ENSG00000103248	4,466872744	2,00E-04
ENSXETG00000018541	mtrf1l	mitochondrial translational release factor 1 like	ENSG00000112031	2,968349039	5,00E-05
ENSXETG00000002236	mtrr	5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase reductase	ENSG00000124275	2,215144446	5,35E-03
-	mug1	-	-	3,005368555	5,00E-05
ENSXETG00000020483	mx4	MAX dimerization protein 4	ENSG00000123933	3,305219708	5,00E-05

**Tableau VIII (P19) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
-	mxra7-like	matrix-remodelling associated 7	-	2,055798487	1,25E-03
-	mybbp1a	MYB binding protein 1a	-	2,494951509	5,00E-05
ENSXETG00000018412	myef2	myelin expression factor 2	ENSG00000104177	2,488702817	3,00E-04
-	myeov2 (cops9)	COP9 signalosome subunit 9	-	1,747355967	7,60E-03
-	myh3	myosin, heavy chain 3, skeletal muscle, embryonic	-	3,698631755	3,00E-03
ENSXETG00000019058	myh7b (myh14)	myosin, heavy chain 7B, cardiac muscle, beta	ENSG00000105357	2,430779934	5,40E-03
ENSXETG00000019004	myl7	myosin light chain 7	ENSG00000106631	5,15295585	8,50E-04
ENSXETG00000007537	myo10	myosin 10	ENSG00000145555	4,475001373	5,00E-05
ENSXETG00000009454	myo18a	myosin XVIIIa	ENSG00000196535	2,218942654	5,50E-04
ENSXETG00000002040	myo19	myosin XIX	ENSG00000278259	1,84668767	7,85E-03
ENSXETG00000016402	myo1e.1	myosin IE, gene 1	ENSG00000157483	2,727317958	5,00E-05
ENSXETG00000010007	myo1e.2	myosin IE, gene 2	ENSG00000157483	1,928134475	3,60E-03
ENSXETG00000009509	myo1f	myosin IF	ENSG00000142347	1,941322766	1,85E-03
ENSXETG00000003610	myo6-like	myosin VI	ENSG00000196586	3,416616939	5,00E-05
ENSXETG00000010706	myo7a	myosin 7a	ENSG00000137474	2,016973683	4,50E-04
ENSXETG00000005211	myo9a	myosin 9a	ENSG00000066933	1,835073975	6,00E-03
ENSXETG00000031954	myo9b	myosin IxB	ENSG00000099331	2,872293665	5,00E-05
ENSXETG00000003734	myof	myoferlin	ENSG00000138119	2,638850053	5,00E-05
ENSXETG00000018341	myot	myotilin	ENSG00000120729	3,299842034	1,65E-03
ENSXETG00000027983	myt1l	myelin transcription factor 1 like	ENSG00000186487	2,729584995	2,15E-03
ENSXETG00000004301	naa25	N(alpha)-acetyltransferase 25, NatB auxiliary subunit	ENSG00000111300	1,869503384	4,15E-03
ENSXETG00000009909	naa50	N(alpha)-acetyltransferase 50, NatE catalytic subunit	ENSG00000121579	1,977456174	9,50E-04
ENSXETG00000011728	naalad2	N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase 2	ENSG00000077616	2,954895232	1,50E-04
ENSXETG00000004798	nadk2	NAD kinase 2, mitochondrial	ENSG00000152620	2,156971225	8,50E-04
ENSXETG00000004671	naprt	nicotinate phosphoribosyltransferase	ENSG00000147813	2,095289251	1,60E-03
ENSXETG00000003498	nasp	nuclear autoantigenic sperm protein	ENSG00000132780	1,736847768	6,20E-03
ENSXETG00000003782	nat10	N-acetyltransferase 10	ENSG00000135372	1,82037075	4,15E-03
ENSXETG00000014883	nbr1-like	neighbor of BRCA1 gene 1	ENSG00000188554	1,734658734	7,30E-03
ENSXETG00000008695	ncoa5	nuclear receptor coactivator 5	ENSG00000124160	2,419968542	5,00E-05

**Tableau VIII (P20) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000006720	ncor1	nuclear receptor corepressor 1	ENSG00000141027	1,832788348	5,15E-03
ENSXETG00000001192	ncor2	nuclear receptor corepressor 2	ENSG00000196498	3,482599313	5,00E-05
ENSXETG00000009997	ndst2	N-deacetylase/N-sulfotransferase (heparan glucosaminyl) 2	ENSG00000166507	2,269411794	1,50E-04
ENSXETG00000003396	ndufv1	NADH:ubiquinone oxidoreductase core subunit V1	ENSG00000167792	2,574534883	5,00E-05
ENSXETG00000016599	nebl-like.2	nebullette	ENSG00000078114	3,742691777	1,00E-04
ENSXETG00000021142	nedd4l	neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated 4-like, E3 ubiquitin protein ligase	ENSG00000049759	2,168022558	1,30E-03
ENSXETG00000023886	neil1	nei-like DNA glycosylase 1	ENSG00000140398	2,013637121	1,45E-03
ENSXETG00000034354	nek11	NIMA-related kinase 11	ENSG00000114670	3,532829064	5,00E-05
ENSXETG00000025008	nek2-like.2	NIMA-related kinase 2	ENSG00000117650	3,435598065	5,00E-05
ENSXETG00000020709	nek3	NIMA-related kinase 3	ENSG00000136098	2,118708494	3,05E-03
ENSXETG00000020710	nek5-like	NIMA-related kinase 5	ENSG00000197168	5,734881523	5,00E-05
ENSXETG00000002392	nelfa	negative elongation factor complex member A	ENSG00000185049	1,728881643	6,90E-03
ENSXETG00000027739	nemf-like	nuclear export mediator factor	ENSG00000165525	2,492645591	1,10E-03
ENSXETG00000031698	nexn-like	nexilin F-actin binding protein	ENSG00000162614	3,201295075	3,50E-04
ENSXETG00000000835	nfib	nuclear factor I B	ENSG00000147862	2,110676015	5,50E-04
ENSXETG00000000013	nfkб2	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 2	ENSG00000077150	1,793446244	1,04E-02
ENSXETG00000032514	nfkбiz	NFKB inhibitor zeta	ENSG00000144802	2,254367717	4,00E-04
ENSXETG00000016618	ngf	nerve growth factor	ENSG00000134259	2,058364569	9,75E-03
ENSXETG00000016467	nin-like	ninein	ENSG00000100503	1,925718329	2,55E-03
ENSXETG00000004791	nipbl	NIPBL, cohesin loading factor	ENSG00000164190	1,755405014	8,60E-03
ENSXETG00000001738	nktr-like	natural killer cell triggering receptor	ENSG00000114857	3,086510956	5,00E-05
ENSXETG00000023500	nkx2-4	NK2 homeobox 4	ENSG00000125816	2,917539061	1,50E-04
ENSXETG00000022154	nmnat1	nicotinamide nucleotide adenylyltransferase 1	ENSG00000173614	1,913009951	4,20E-03
ENSXETG00000022049	nmrk2	nicotinamide riboside kinase 2	ENSG00000077009	2,116989622	6,55E-03
ENSXETG00000003518	nol10	nucleolar protein 10	ENSG00000115761	2,070326784	4,50E-04
ENSXETG00000010014	nolc1	nucleolar and coiled-body phosphoprotein 1	ENSG00000166197	2,043288341	1,95E-03
ENSXETG00000014711	nop14	NOP14 nucleolar protein	ENSG00000087269	1,965276994	1,00E-03
ENSXETG00000011515	nop2-like	NOP2 nucleolar protein	-	3,013981965	5,00E-05
ENSXETG00000022073	nop58	NOP58 ribonucleoprotein	ENSG00000055044	5,568281453	5,00E-05
ENSXETG00000016209	nostrin	nitric oxide synthase trafficking	ENSG00000163072	3,074860136	5,00E-05

**Tableau VIII (P21) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000007819	nox5	NADPH oxidase, EF-hand calcium binding domain 5	ENSG00000255346	4,582783568	5,00E-05
ENSXETG00000024397	nr1d1	nuclear receptor subfamily 1 group D member 1	ENSG00000126368	1,796765618	1,02E-02
ENSXETG00000001879	nr3c1-like.1	nuclear receptor subfamily 3 group C member 1	ENSG00000113580	3,343380678	5,00E-05
ENSXETG00000015708	nrde2	NRDE-2, necessary for RNA interference, domain containing	ENSG00000119720	2,302436521	1,50E-04
-	nsrp1-like	nuclear speckle splicing regulatory protein 1	-	1,985938753	1,60E-03
ENSXETG00000001732	nsun2	NOP2/Sun RNA methyltransferase family member 2	ENSG00000037474	2,257799478	5,50E-04
ENSXETG000000022762	nsun6	NOP2/Sun RNA methyltransferase family member 6	ENSG00000241058	3,386810967	5,00E-05
ENSXETG00000009475	nt5c2	5'-nucleotidase, cytosolic II	ENSG00000076685	2,047587863	1,35E-03
ENSXETG000000019519	ntn1-like.2	netrin 1	ENSG00000065320	4,150217821	3,10E-03
ENSXETG000000020986	nub1	negative regulator of ubiquitin-like proteins 1	ENSG00000013374	2,337716069	5,00E-05
ENSXETG000000014129	nubpl	nucleotide binding protein-like	ENSG00000151413	1,9531235	3,90E-03
ENSXETG000000014778	nufip1	nuclear fragile X mental retardation protein interacting protein 1	ENSG00000083635	2,572197706	5,00E-05
ENSXETG000000012903	nup188	nucleoporin 188kDa	ENSG00000095319	2,449626847	4,00E-04
ENSXETG00000005935	nupl2	nucleoporin like 2	ENSG00000136243	2,189539335	3,00E-04
ENSXETG000000019442	nxf1	nuclear RNA export factor 1	ENSG00000162231	1,705645231	9,85E-03
ENSXETG000000013346	ofd1	oral-facial-digital syndrome 1	ENSG00000046651	1,993830128	5,85E-03
ENSXETG000000018997	ogdh	oxoglutarate dehydrogenase	ENSG00000105953	6,458022877	5,00E-05
ENSXETG000000023153	ogt	O-linked N-acetylglucosamine	ENSG00000147162	3,111474416	8,50E-04
ENSXETG000000014597	pabpn1	poly(A) binding protein, nuclear 1	ENSG00000100836	2,036107137	1,05E-03
ENSXETG000000011258	pabpn1l	poly(A) binding protein, nuclear 1-like	ENSG00000205022	2,977108524	1,10E-03
ENSXETG000000002902	paf1	PAF1 homolog, Paf1/RNA polymerase II complex component	ENSG00000006712	2,850470208	5,00E-05
ENSXETG000000010703	pak1	p21 protein (Cdc42/Rac)-activated kinase 1	ENSG00000149269	2,158014523	1,00E-03
-	palb2	partner and localizer of BRCA2	-	2,640765358	5,00E-05
ENSXETG000000012083	pank4	pantothenate kinase 4	ENSG00000157881	2,373870307	1,00E-04
ENSXETG000000009264	papss2	3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate synthase 2	ENSG00000198682	5,282708489	1,00E-04
ENSXETG000000006955	pard3	par-3 family cell polarity regulator	ENSG00000148498	4,207783948	5,00E-05
ENSXETG000000012407	pard3b	par-3 family cell polarity regulator beta	ENSG00000116117	3,841359889	5,00E-05
ENSXETG000000012407	pard3b-like	par-3 family cell polarity regulator beta	ENSG00000116117	6,04700196	5,00E-05

**Tableau VIII (P22) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENXETG00000008923	parp12	poly(ADP-ribose) polymerase family member 12	ENSG00000059378	2,073132259	5,00E-04
ENXETG00000023399	parp14.2	poly (ADP-ribose) polymerase family, member 14, gene 2	ENSG00000173193	2,239626428	1,25E-03
-	pars2	prolyl-tRNA synthetase 2, mitochondria	-	1,996141166	7,30E-03
ENXETG00000020685	pcca	propionyl-CoA carboxylase subunit alpha	ENSG00000175198	2,237010566	3,45E-03
ENXETG00000013634	pcf11	PCF11, cleavage and polyadenylation factor subunit	ENSG00000165494	3,640943203	5,00E-05
ENXETG00000001931	pcid2	PCI domain containing 2	ENSG00000126226	2,230248498	1,00E-04
ENXETG00000014866	pcif1	PDX1 C-terminal inhibiting factor 1	ENSG00000100982	2,033407802	1,15E-03
ENXETG00000011266	pck1	phosphoenolpyruvate carboxykinase 1	ENSG00000124253	5,61278985	2,00E-04
ENXETG00000021365	pcnp	PEST proteolytic signal containing nuclear protein	ENSG00000081154	1,769668623	5,60E-03
ENXETG00000016956	pcnxl4	pecanex 4	ENSG00000126773	2,467651904	1,00E-04
ENXETG00000003709	pcsk4	proprotein convertase subtilisin/kexin type 4	ENSG00000115257	6,22011937	9,50E-04
ENXETG00000000758	pcsk5	proprotein convertase subtilisin/kexin type 5	ENSG00000099139	2,385685213	1,50E-04
ENXETG00000009482	pdcd11	programmed cell death 11	ENSG00000148843	2,613766304	5,00E-05
ENXETG00000020032	pdcd2l	programmed cell death 2-like	ENSG00000126249	1,861988506	3,85E-03
ENXETG00000020283	pde7a-like	phosphodiesterase 7A	ENSG00000205268	1,844154292	8,30E-03
ENXETG00000016104	pde8a	phosphodiesterase 8A	ENSG00000073417	3,509711091	5,00E-05
ENXETG00000006912	pdgfb-like	platelet derived growth factor subunit B	ENSG00000100311	1,769520427	4,20E-03
ENXETG00000016315	pdzk1	PDZ domain containing 1	ENSG00000174827	2,140154848	3,05E-03
ENXETG00000017229	pelp1	proline, glutamate and leucine rich protein 1	-	3,008346104	5,00E-05
ENXETG00000005028	per3	period circadian regulator 3	ENSG00000049246	2,710678291	3,00E-04
ENXETG00000003420	pex1-like	peroxisomal biogenesis factor 1	ENSG00000127980	1,951738123	1,45E-03
ENXETG00000022805	pgm2l1	phosphoglucomutase 2-like 1	ENSG00000165434	2,016951724	1,85E-03
ENXETG00000020644	phactr4	phosphatase and actin regulator 4	ENSG00000204138	1,740671628	5,45E-03
ENXETG00000022249	phf14	PHD finger protein 14	ENSG00000106443	2,729538483	5,00E-05
ENXETG00000025472	phf20	PHD finger protein 20	ENSG00000025293	2,748884594	5,00E-05
ENXETG00000001031	phf21a-like	PHD finger protein 21A	ENSG00000135365	2,412963041	5,50E-04
ENXETG00000004455	phf3	PHD finger protein 3	ENSG00000118482	2,582864283	5,00E-05
ENXETG00000011747	phip	pleckstrin homology domain interacting protein	ENSG00000146247	2,535150882	5,00E-05

**Tableau VIII (P23) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000006032	phrf1-like	PHD and ring finger domains 1	ENSG00000070047	2,871646258	1,00E-04
ENSXETG00000014759	pid1-like	phosphotyrosine interaction domain containing 1	ENSG00000153823	2,61226566	9,00E-04
ENSXETG00000011253	piezo1	piezo-type mechanosensitive ion channel component 1	ENSG00000103335	2,135609594	6,00E-04
ENSXETG00000003401	pih1d1	PIH1 domain containing 1	ENSG00000104872	3,119395736	5,00E-05
ENSXETG00000000688	pinx1	PIN2 (TERF1) interacting telomerase inhibitor 1	ENSG00000254093	2,995921258	1,00E-04
ENSXETG00000006353	pla2g6	phospholipase A2 group VI	ENSG00000184381	2,05893305	2,65E-03
ENSXETG00000007579	pla2r1	phospholipase A2 receptor 1	ENSG00000153246	4,52289947	5,00E-05
ENSXETG00000005524	plcb1	phospholipase C beta 1	ENSG00000182621	6,586298166	5,00E-05
ENSXETG00000015075	plcb4-like	phospholipase C beta 4	ENSG00000101333	1,933439978	4,45E-03
-	plekhs1	-	-	2,004735555	4,90E-03
ENSXETG00000004549	pmm2	phosphomannomutase 2	ENSG00000100417	3,022966356	5,00E-05
ENSXETG00000015774	pnn	pinin, desmosome associated protein	ENSG00000100941	3,133236117	5,00E-05
ENSXETG00000016634	pofut1	protein O-fucosyltransferase 1	ENSG00000101346	1,803569892	5,90E-03
-	pole3	polymerase (DNA directed), epsilon 3, accessory subunit	-	1,830302729	6,30E-03
ENSXETG00000001952	polr1a	polymerase (RNA) I polypeptide A	ENSG00000068654	2,166771139	2,00E-04
-	pop1-like	POP1 homolog, ribonuclease P/MRP subunit	-	2,893048072	7,05E-03
ENSXETG00000006231	pou2f1	POU class 2 homeobox 1	ENSG00000143190	3,273760323	5,00E-05
ENSXETG00000022055	ppan	peter pan homolog	ENSG00000130810	2,017134738	1,40E-03
ENSXETG00000012711	ppargc1b-like	peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 beta	ENSG00000155846	2,948435264	2,50E-04
ENSXETG00000010944	ppie-like	peptidylprolyl isomerase E (cyclophilin E)	ENSG00000084072	1,737760767	6,25E-03
ENSXETG00000025399	ppig	peptidylprolyl isomerase G	ENSG00000138398	2,914395629	5,00E-05
ENSXETG00000017095	ppp1r12b	protein phosphatase 1 regulatory subunit 12B	-	2,538726329	4,80E-03
ENSXETG00000023064	ppp1r13b-like	protein phosphatase 1 regulatory subunit 13B	ENSG00000088808	1,951736471	1,85E-03
ENSXETG00000018235	ppp1r13l	protein phosphatase 1 regulatory subunit 13 like	ENSG00000104881	2,442568576	1,00E-04
ENSXETG00000007199	ppp1r14b	protein phosphatase 1 regulatory inhibitor subunit 14B	ENSG00000173457	1,838981182	4,05E-03
ENSXETG00000004297	ppp1r1a	protein phosphatase 1 regulatory inhibitor subunit 1A	ENSG00000135447	3,362337539	1,00E-04
ENSXETG00000016808	ppp1r3c.2	protein phosphatase 1 regulatory subunit 3C	-	2,465268394	3,00E-03
ENSXETG00000017355	ppp3r1	protein phosphatase 3 regulatory subunit B, alpha	ENSG00000221823	1,787872981	6,20E-03
ENSXETG00000002442	ppp4r1l	protein phosphatase 4 regulatory subunit 1 like (pseudogene)	-	1,842851922	4,05E-03
ENSXETG00000001712	pprc1-like	peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator-related 1	ENSG00000148840	3,330934179	5,00E-05

**Tableau VIII (P24) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.Mix.**



ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000011175	prkag1	protein kinase, AMP-activated, gamma 2 non-catalytic subunit	ENSG00000181929	3,059291226	5,00E-05
ENSXETG00000022626	prmt5	protein arginine methyltransferase 5	ENSG00000100462	1,888633184	1,02E-02
ENSXETG00000005260	prpf38b	pre-mRNA processing factor 38B	-	2,584518837	5,00E-05
ENSXETG00000003066	prpf39.1	pre-mRNA processing factor 39	ENSG00000185246	2,070217453	3,00E-04
-	prpf39.2	PRP39 pre-mRNA processing factor 39 homolog, gene 2	-	2,559262042	5,00E-05
ENSXETG00000021713	prpf40a-like	pre-mRNA processing factor 40 homolog A	ENSG00000196504	2,465724807	2,00E-04
ENSXETG00000011416	prpf4b	pre-mRNA processing factor 4B	ENSG00000112739	3,868115003	5,00E-05
ENSXETG00000000213	prph2	peripherin 2	ENSG00000112619	3,36239617	1,03E-02
ENSXETG00000019542	prpsap1	phosphoribosyl pyrophosphate synthetase-associated protein 1	ENSG00000161542	1,772665187	7,30E-03
ENSXETG00000002852	prr12-like	proline rich 12	ENSG00000126464	4,164417352	5,00E-05
ENSXETG00000008162	prrg4	proline rich and Gla domain 4	ENSG00000135378	2,351203858	1,25E-03
ENSXETG00000003303	psip1	PC4 and SFRS1 interacting protein 1	ENSG00000164985	1,964872685	1,45E-03
ENSXETG00000014234	psmc5	proteasome 26S subunit, ATPase 5	ENSG00000087191	1,80598936	8,65E-03
ENSXETG00000014612	psme1	proteasome activator subunit 1	ENSG00000092010	1,976249922	1,45E-03
ENSXETG00000015195	psme4-like	proteasome activator subunit 4	ENSG00000068878	2,072671857	8,00E-04
ENSXETG00000019669	ptpn2-like	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 2	ENSG00000175354	2,027715032	1,35E-03
ENSXETG00000002257	ptprf	protein tyrosine phosphatase, receptor type F	ENSG00000142949	1,893173745	4,30E-03
ENSXETG00000019283	ptprn	protein tyrosine phosphatase, receptor type N	ENSG00000054356	3,114774614	7,50E-04
ENSXETG00000002030	pus1	pseudouridylate synthase 1	ENSG00000177192	3,987061893	5,00E-05
ENSXETG00000015705	qki	QKI, KH domain containing, RNA binding	ENSG00000112531	2,25368143	5,00E-04
ENSXETG00000019330	r3hdm1-like	R3H domain containing 1	ENSG00000048991	1,773060201	7,65E-03
ENSXETG00000027219	rab3d	RAB3D, member RAS oncogene family	ENSG00000105514	2,021725778	2,90E-03
ENSXETG00000001699	rab44	RAB44 member RAS oncogene family	ENSG00000255587	2,358171619	8,00E-04
ENSXETG00000021356	rabep1	rabaptin, RAB GTPase binding effector protein 1	ENSG00000029725	2,2853208	5,00E-05
-	racgap1.2	Rac GTPase activating protein 1	-	5,17786224	5,00E-05
ENSXETG00000006986	rad50-like	RAD50 homolog, double strand break repair protein	ENSG00000113522	2,154884842	5,00E-05
ENSXETG00000020163	raf1	Raf-1 proto-oncogene, serine/threonine kinase	ENSG00000132155	2,408599333	5,00E-05
ENSXETG00000013108	rala	v-ral simian leukemia viral oncogene homolog A	ENSG00000006451	2,416512233	5,00E-05
ENSXETG00000004047	ralbp1	ralA binding protein 1	ENSG00000017797	2,38165741	2,00E-04

**Tableau VIII (P25) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000022815	ralgps2-like	Ral GEF with PH domain and SH3 binding motif 2	ENSG00000116191	1,885195024	6,25E-03
ENSXETG00000025475	ranbp3	RAN binding protein 3	ENSG00000031823	1,921172394	1,55E-03
-	ranbp3l-like	RAN binding protein 3-like	-	2,363229824	2,50E-04
ENSXETG00000002271	ranbp9	RAN binding protein 9	ENSG00000010017	2,352125922	1,50E-03
ENSXETG00000016412	rasal1	RAS protein activator like 1	ENSG00000111344	1,943039731	4,35E-03
ENSXETG00000022821	rasal2-like.2	RAS protein activator like 2	ENSG00000075391	2,08177427	1,30E-03
ENSXETG00000013023	rasal3	RAS protein activator like 3	ENSG00000105122	3,134489613	5,00E-05
ENSXETG00000024429	rbbp6	RB binding protein 6, ubiquitin ligase	-	5,965973002	5,00E-05
ENSXETG00000021857	rbm25	RNA binding motif protein 25	ENSG00000119707	4,515975772	1,00E-04
ENSXETG00000017810	rbm26	RNA binding motif protein 26	ENSG00000139746	2,513972981	5,00E-05
ENSXETG00000002322	rbm27	RNA binding motif protein 27	ENSG00000091009	1,751864416	5,95E-03
ENSXETG00000009271	rbm28	RNA binding motif protein 28	ENSG00000106344	1,950060372	1,05E-03
ENSXETG00000023721	rbm34	RNA binding motif protein 34	ENSG00000188739	2,50122577	9,55E-03
ENSXETG00000007434	rbm39	RNA binding motif protein 39	ENSG00000131051	3,894047081	1,00E-04
ENSXETG00000007303	rbm5	RNA binding motif protein 5	ENSG00000004534	3,73932023	1,00E-04
ENSXETG00000016204	rbms1	RNA binding motif, single stranded interacting protein 1	ENSG00000153250	2,369626561	1,00E-04
ENSXETG00000009623	rbmx2	RNA binding motif protein X-linked 2	ENSG00000134597	2,077689677	3,50E-04
ENSXETG00000005989	rcor3	REST corepressor 3	ENSG00000117625	1,969616326	2,40E-03
ENSXETG00000008385	rdh13	retinol dehydrogenase 13	ENSG00000160439	4,76388933	5,00E-05
ENSXETG00000025416	rdh16	retinol dehydrogenase 16	ENSG00000139547	3,382604821	5,00E-05
ENSXETG00000024013	rem1	RAS (RAD and GEM)-like GTP-binding 1	ENSG00000088320	2,84196135	1,00E-04
ENSXETG00000022517	reg	RAS like estrogen regulated growth inhibitor	ENSG00000134533	4,97647002	3,40E-03
ENSXETG00000005323	rest	RE1 silencing transcription factor	ENSG00000084093	4,12344802	5,00E-05
ENSXETG00000008146	rexo1-like	REX1, RNA exonuclease 1 homolog	ENSG00000079313	1,909849087	3,20E-03
ENSXETG00000012866	rfc1	replication factor C subunit 1	ENSG00000035928	4,880962182	5,00E-05
ENSXETG00000004127	rgn	regucalcin	ENSG00000130988	2,750176386	5,00E-05
ENSXETG00000021836	rgs6-like	regulator of G-protein signaling 6	ENSG00000182732	2,865970819	1,60E-03
-	rgs9	regulator of G-protein signaling 9	-	5,401522424	5,00E-05
ENSXETG00000010513	rhobtb2	Rho related BTB domain containing 2	ENSG00000008853	2,589388397	5,00E-05

**Tableau VIII (P26) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000022016	ribc1	RIB43A domain with coiled-coils 1	ENSG00000158423	2,138357896	6,60E-03
ENSXETG00000010842	rnf111	ring finger protein 111	ENSG00000157450	2,45276064	5,00E-05
ENSXETG00000031925	rnf223	ring finger protein 223	ENSG00000237330	3,480159838	8,45E-03
ENSXETG00000005384	rngtt	RNA guanylyltransferase and 5'-phosphatase	ENSG00000111880	2,50513408	5,00E-05
ENSXETG00000003151	rock1	Rho-associated, coiled-coil containing protein kinase 1	ENSG00000067900	2,222869103	2,00E-04
ENSXETG000000021121	rp9	retinitis pigmentosa 9 (autosomal dominant)	-	2,019925756	8,00E-04
ENSXETG00000014674	rpap3	RNA polymerase II associated protein 3	ENSG00000005175	2,057647919	5,00E-04
ENSXETG00000004382	rprc1-like (map7d1)	MAP7 domain containing 1	ENSG00000116871	1,884451718	4,45E-03
ENSXETG00000015973	rpsud2	RNA pseudouridylyl synthase domain containing 2	ENSG00000166133	2,845992879	5,00E-05
ENSXETG00000032988	rrp15	ribosomal RNA processing 15 homolog	ENSG00000067533	1,85106902	8,35E-03
ENSXETG00000013683	rrp1b	ribosomal RNA processing 1B	ENSG00000160208	1,685286261	1,05E-02
ENSXETG00000030671	rrp9	ribosomal RNA processing 9, U3 small nucleolar RNA binding protein	ENSG00000114767	2,372007788	6,00E-04
ENSXETG00000013190	rsbn1	round spermatid basic protein 1	ENSG00000081019	1,845471824	3,85E-03
ENSXETG00000019725	rsbn1l	round spermatid basic protein 1 like	ENSG00000187257	2,300096958	1,50E-04
ENSXETG00000010445	rsf1	remodeling and spacing factor 1	ENSG00000048649	2,790695683	5,00E-05
-	rsl1d1-like	ribosomal L1 domain containing 1	-	2,994641822	5,00E-05
ENSXETG00000030823	rspo1	R-spondin 1	ENSG00000169218	2,905714488	4,50E-04
ENSXETG00000010624	rspo3	R-spondin 3	ENSG00000146374	3,473241279	5,00E-05
ENSXETG00000018409	rspry1	ring finger and SPRY domain containing 1	ENSG00000159579	2,396325114	5,00E-05
-	rsrc1	arginine/serine-rich coiled-coil 1	-	1,712145553	1,02E-02
ENSXETG00000007798	rsrc2	arginine/serine-rich coiled-coil 2	ENSG00000111011	2,735547163	5,00E-05
ENSXETG00000017903	rtf1	RTF1 homolog, Paf1/RNA polymerase II complex component	ENSG00000137815	3,616673459	5,00E-05
ENSXETG00000014592	runx1t1	RUNX1 translocation partner 1	ENSG00000079102	2,796277576	5,00E-05
ENSXETG00000015914	rybp	RING1 and YY1 binding protein	ENSG00000163602	6,526323403	5,00E-05
ENSXETG00000018990	saal1	serum amyloid A like 1	ENSG00000166788	2,012288811	7,50E-03
ENSXETG00000008755	safb	scaffold attachment factor B	ENSG00000160633	3,314659846	5,00E-05
ENSXETG00000012217	samd4a	sterile alpha motif domain containing 4A	ENSG00000020577	3,838557814	2,45E-03
ENSXETG00000002903	samd4b-like	sterile alpha motif domain containing 4B	ENSG00000179134	1,733373616	7,20E-03
ENSXETG00000031930	sbno1	strawberry notch homolog 1	ENSG00000139697	1,921453254	2,25E-03

**Tableau VIII (P27) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
-	scaf11-like	SR-related CTD-associated factor 11	-	1,876022723	3,60E-03
ENSXETG00000015319	scaper	S-phase cyclin A-associated protein in the ER	ENSG00000140386	2,392929578	5,00E-05
ENSXETG00000008487	scrn3-like	secernin 3	ENSG00000144306	1,866194714	2,40E-03
ENSXETG00000012277	scube1	signal peptide, CUB domain, EGF-like 1	-	2,107005974	1,75E-03
ENSXETG00000020871	sdad1	SDA1 domain containing 1	ENSG00000198301	2,386192512	5,00E-05
ENSXETG00000022838	sdc4	syndecan 4	ENSG00000124145	2,128188787	5,80E-03
ENSXETG00000014544	sdccag8	serologically defined colon cancer antigen 8	-	2,382459281	1,00E-04
ENSXETG00000027007	sdf2	stromal cell derived factor 2	ENSG00000132581	2,066209595	7,00E-04
ENSXETG00000023794	sebox	sebox homeobox	ENSG00000274529	3,677718321	5,00E-05
-	sec16b-like	SEC16 homolog B, endoplasmic reticulum export factor	-	1,810967577	7,85E-03
ENSXETG00000008783	secisbp2l	SECIS binding protein 2-like	ENSG00000138593	2,097765204	5,00E-04
ENSXETG00000022081	sema6b	sema domain, transmembrane domain (TM), and cytoplasmic domain, (semaphorin) 6B	ENSG00000167680	3,012426202	8,70E-03
-	senp7	SUMO specific peptidase 7	-	2,924673944	5,00E-05
-	sept11	-	-	5,038669668	5,00E-05
ENSXETG00000013415	serhl	serine hydrolase-like	ENSG00000183569	2,081574784	3,40E-03
-	sesn2	sestrin 2	-	1,840608245	1,07E-02
ENSXETG00000007079	sesn3	sestrin 3	ENSG00000149212	3,360472421	5,00E-05
ENSXETG00000017841	setd5-like	SET domain containing 5	ENSG00000168137	1,888735505	1,60E-03
ENSXETG00000013793	setd6	SET domain containing 6	ENSG00000103037	2,017523859	5,05E-03
ENSXETG00000008936	setdb1	SET domain bifurcated 1	ENSG00000143379	1,771821397	4,10E-03
ENSXETG00000008434	sf1	splicing factor 1	ENSG00000168066	3,080262356	5,00E-05
ENSXETG00000008422	sf3b2	splicing factor 3b subunit 2	ENSG00000087365	1,873966603	2,55E-03
ENSXETG00000001863	sfbmt2	Scm like with four mbt domains 2	ENSG00000198879	2,734038143	7,95E-03
ENSXETG00000009350	sfswap	splicing factor SWAP	ENSG00000061936	5,178240446	5,00E-05
ENSXETG00000020369	sgip1	SH3-domain GRB2-like (endophilin) interacting protein 1	ENSG00000118473	3,364742414	1,10E-03
ENSXETG00000004464	sh2d4a	SH2 domain containing 4A	ENSG00000104611	2,762147669	5,00E-05
ENSXETG00000003796	shank2	SH3 and multiple ankyrin repeat domains 2	ENSG00000162105	3,26406179	5,00E-05
ENSXETG00000003759	sidt2	SID1 transmembrane family member 2	ENSG00000149577	1,902400786	2,55E-03
ENSXETG00000015978	ski	SKI proto-oncogene	ENSG00000157933	3,63197506	5,00E-05

**Tableau VIII (P28) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000009829	slain2-like	SLAIN motif family, member 2	ENSG00000109171	2,206229979	1,00E-04
ENSXETG00000010985	sla-like	Src like adaptor	ENSG00000155926	2,076970089	3,30E-03
ENSXETG00000021318	slc22a16	solute carrier family 22 member 16	ENSG00000004809	9,235050101	2,10E-03
ENSXETG00000026347	slc25a28	solute carrier family 25 member 28	ENSG00000155287	2,94579662	1,15E-03
ENSXETG00000002526	slc25a29	solute carrier family 25 member 29	ENSG00000197119	2,187756813	6,00E-04
ENSXETG00000021256	slc25a46	solute carrier family 25 member 46	ENSG00000164209	1,976657928	1,65E-03
-	slc26a2.2	solute carrier family 26 (sulfate transporter), member 2, gene 2	-	3,209823776	7,50E-04
ENSXETG00000014521	slc27a4	solute carrier family 27 member 4	ENSG00000167114	3,357147161	5,00E-04
ENSXETG00000025164	slc30a7	solute carrier family 30 member 7	ENSG00000162695	1,940232772	1,75E-03
ENSXETG00000011939	slc38a5	solute carrier family 38 member 5	ENSG0000017483	2,344189852	7,00E-04
ENSXETG00000033516	slc38a8	solute carrier family 38 member 8	ENSG00000166558	2,988281355	8,50E-03
ENSXETG00000010532	slc39a14	solute carrier family 39 member 14	ENSG00000104635	2,387191543	7,50E-04
ENSXETG00000020880	slc4a4	solute carrier family 4 member 4	ENSG00000080493	2,216367744	2,30E-03
ENSXETG00000030054	slk-like	STE20 like kinase	ENSG00000065613	2,309070409	4,00E-04
ENSXETG00000010840	sltm	SAFB-like, transcription modulator	ENSG00000137776	4,062126912	5,00E-05
ENSXETG00000016536	slu7	SLU7 homolog, splicing factor	ENSG00000164609	2,789636245	5,00E-05
-	slurp1l	secreted LY6/PLAUR domain containing 1-like	-	3,352546058	2,00E-04
ENSXETG00000030968	slx4ip	SLX4 interacting protein	ENSG00000149346	3,155529549	5,00E-05
ENSXETG00000015299	smarca2-like	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 2	ENSG00000080503	1,920059574	2,35E-03
ENSXETG00000009355	smarca4	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 4	ENSG00000127616	3,017175579	7,50E-04
ENSXETG00000017566	smarca5	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 5	ENSG00000153147	1,852714332	4,60E-03
ENSXETG00000008717	smc4-like	structural maintenance of chromosomes 4	ENSG00000113810	2,84306087	5,00E-05
ENSXETG00000030157	smc5-like	structural maintenance of chromosomes 5	ENSG00000198887	3,523007242	5,00E-05
ENSXETG00000030085	smoc1	SPARC related modular calcium binding 1	ENSG00000198732	2,299904513	1,40E-03
ENSXETG00000000421	smpd2	sphingomyelin phosphodiesterase 2	ENSG00000135587	2,255711887	4,00E-04
ENSXETG00000004252	smpd4	sphingomyelin phosphodiesterase 4	ENSG00000136699	1,789621832	7,95E-03
ENSXETG00000014446	snpc1	small nuclear RNA activating complex polypeptide 1	ENSG00000023608	2,122925265	2,50E-04
ENSXETG00000033664	sned1	sushi, nidogen and EGF like domains 1	ENSG00000162804	2,139709522	2,45E-03
ENSXETG00000017464	snip1	Smad nuclear interacting protein 1	ENSG00000163877	1,813937125	3,40E-03

**Tableau VIII (P29) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000020447	snrnp48	small nuclear ribonucleoprotein, U11/U12 48kDa subunit	ENSG00000168566	1,762069585	8,20E-03
ENSXETG00000022919	snrnp70	small nuclear ribonucleoprotein, U1 70kDa subunit	ENSG00000104852	6,23554878	5,00E-05
ENSXETG00000002585	snrpa	small nuclear ribonucleoprotein polypeptide A	-	2,159672373	1,00E-03
-	snrpa1-like	small nuclear ribonucleoprotein polypeptide A'	-	2,947981093	5,00E-05
ENSXETG00000015280	snupn	snurportin 1	ENSG00000169371	2,580069122	5,00E-05
ENSXETG00000026458	sox5	SRY-box 5	ENSG00000134532	2,765764445	3,50E-04
ENSXETG00000008503	sp3	Sp3 transcription factor	ENSG00000172845	1,74067035	8,45E-03
ENSXETG00000008645	spata1	spermatogenesis associated 1	ENSG00000122432	2,173711364	1,70E-03
ENSXETG00000023114	spen	spen family transcriptional repressor	ENSG00000065526	1,897183773	4,10E-03
ENSXETG00000021416	sprt1	SprT-like N-terminal domain	ENSG0000010072	1,890634964	3,20E-03
ENSXETG00000012869	sptan1	spectrin, alpha, non-erythrocytic 1	ENSG00000197694	1,919245707	9,40E-03
-	srcap	Snf2-related CREBBP activator protein	-	2,135411861	2,00E-04
ENSXETG00000021460	srek1	splicing regulatory glutamic acid/lysine-rich protein 1	ENSG00000153914	4,027629641	5,00E-05
ENSXETG00000023173	srpk3	SRSF protein kinase 3	ENSG00000135250	2,014242547	1,30E-03
-	srrm1	serine and arginine repetitive matrix 1	-	4,791035675	5,00E-05
ENSXETG00000011374	srrm2	#N/A	-	1,953307932	5,10E-03
ENSXETG00000025124	srrt	serrate, RNA effector molecule	ENSG00000087087	2,244434648	3,50E-04
ENSXETG00000008954	srsf1	serine/arginine-rich splicing factor 1	ENSG00000136450	2,286112382	5,00E-04
ENSXETG00000027112	srsf10	serine/arginine-rich splicing factor 10	ENSG00000188529	2,285037932	1,35E-03
ENSXETG00000012371	srsf11-like	serine and arginine rich splicing factor 11	ENSG00000116754	4,252244248	5,00E-05
ENSXETG00000005385	srsf12	serine/arginine-rich splicing factor 12	ENSG00000154548	2,115757419	2,50E-04
ENSXETG00000014380	srsf4-like	serine/arginine-rich splicing factor 4	ENSG00000116350	4,675723005	5,00E-05
ENSXETG00000002211	srsf5	serine/arginine-rich splicing factor 5	ENSG00000100650	2,549639869	6,50E-04
ENSXETG00000025503	srsf6	serine/arginine-rich splicing factor 6	ENSG00000124193	2,367412011	1,00E-04
ENSXETG00000020197	ssbp1	single-stranded DNA binding protein 1, mitochondrial	ENSG00000106028	2,104972942	5,50E-04
ENSXETG00000019994	ssbp3	single stranded DNA binding protein 3	ENSG00000157216	2,295322531	5,00E-05
ENSXETG00000000781	ssrp1	structure specific recognition protein 1	ENSG00000149136	2,760597358	5,00E-05
ENSXETG00000008635	ssx2ip-like	synovial sarcoma, X breakpoint 2 interacting protein	ENSG00000117155	1,914976339	6,55E-03
ENSXETG00000004662	stat4	signal transducer and activator of transcription 4	ENSG00000138378	2,787374042	5,55E-03
ENSXETG00000003285	stk11	serine/threonine kinase 11	ENSG00000118046	3,587069697	5,00E-05

**Tableau VIII (P30) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000007155	stk11ip	serine/threonine kinase 11 interacting protein	ENSG00000144589	2,290024848	5,00E-05
ENSXETG00000007590	strbp	spermatid perinuclear RNA binding protein	ENSG00000165209	2,302535262	1,30E-03
ENSXETG000000033390	strip2	striatin interacting protein 2	ENSG00000128578	2,066161224	1,30E-03
ENSXETG00000010345	stx1a	syntaxin 1A	ENSG00000106089	3,043087392	5,00E-05
ENSXETG000000022377	suds3	SDS3 homolog, SIN3A corepressor complex component	ENSG00000111707	2,539913854	1,00E-04
ENSXETG00000015231	sulf1	sulfatase 1	ENSG00000137573	2,342103755	7,50E-04
ENSXETG000000033000	sult1b1	sulfotransferase family 1B member 1	ENSG00000197165	2,020223635	3,55E-03
-	sult1c4	sulfotransferase family 1C member 4	-	6,081530799	5,00E-05
ENSXETG00000014385	sult2b1	sulfotransferase family 2B member 1	ENSG00000105398	3,687248898	1,00E-04
ENSXETG00000019265	supt6h	SPT6 homolog, histone chaperone	ENSG00000109111	2,339673984	1,50E-04
ENSXETG00000008852	supv311	Suv3 like RNA helicase	ENSG00000156502	2,454552937	6,00E-04
ENSXETG00000005018	surf6	surfeit 6	ENSG00000148296	2,760002291	5,00E-05
ENSXETG00000002609	svep1	sushi, von Willebrand factor type A, EGF and pentraxin domain containing 1	ENSG00000165124	2,957591457	5,00E-05
ENSXETG000000022797	syf2	SYF2 pre-mRNA splicing factor	ENSG00000117614	1,818996028	5,10E-03
ENSXETG00000011869	sypl2	synaptophysin like 2	ENSG00000143028	2,639306152	2,35E-03
ENSXETG00000012793	sytl2	synaptotagmin like 2	ENSG00000137501	3,972258865	5,00E-05
ENSXETG00000009775	sytl3	synaptotagmin like 3	ENSG00000164674	3,904228259	5,00E-05
-	t	-	-	2,540309282	9,25E-03
ENSXETG000000030212	taf11	TATA-box binding protein associated factor 11	ENSG00000064995	2,078295012	1,15E-03
ENSXETG000000020616	taf12	TATA-box binding protein associated factor 12	ENSG00000120656	1,779538491	5,95E-03
ENSXETG00000001869	taf3	TATA-box binding protein associated factor 3	ENSG00000165632	2,716886942	5,00E-05
ENSXETG00000016224	tarbp1	TAR (HIV-1) RNA binding protein 1	ENSG00000059588	2,483249823	3,00E-04
ENSXETG00000006317	tardbp-like	TAR DNA binding protein	ENSG00000120948	1,789322362	9,45E-03
ENSXETG000000020313	tarsl2	threonyl-tRNA synthetase-like 2	-	1,805337386	6,10E-03
ENSXETG00000016143	tbc1d10a	TBC1 domain family member 10A	ENSG00000099992	2,780594642	5,00E-05
ENSXETG000000032074	tbc1d32	TBC1 domain family member 32	ENSG00000146350	1,886854412	2,30E-03
-	tbc1d8	TBC1 domain family member 8	-	2,047028752	9,00E-04
-	tbx21	T-box 21	-	4,135844324	6,00E-04

**Tableau VIII (P31) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000005440	tcerg1-like	transcription elongation regulator 1 like	ENSG00000176769	2,597957354	5,00E-05
ENSXETG00000018735	tcf7l2	transcription factor 7 like 2	ENSG00000148737	2,516580279	5,00E-05
-	tead1	TEA domain family member 1 (SV40 transcriptional enhancer factor)	-	5,782630208	5,25E-03
ENSXETG00000015347	tgfb2	transforming growth factor beta 2	ENSG00000092969	3,791597709	5,00E-05
ENSXETG00000003155	thoc1	THO complex 1 protein	ENSG00000079134	1,854926745	2,70E-03
ENSXETG00000016195	thoc2-like	THO complex 2	ENSG00000125676	2,295719052	3,50E-04
ENSXETG00000003713	thop1	thimet oligopeptidase 1	ENSG00000172009	1,712425928	1,06E-02
ENSXETG00000003925	thrap3	thyroid hormone receptor associated protein 3	ENSG00000054118	1,819900839	9,80E-03
ENSXETG00000020296	tjp1	tight junction protein 1	ENSG00000104067	1,968165524	1,75E-03
ENSXETG00000013999	tle1	transducin like enhancer of split 1	ENSG00000196781	1,883951736	6,10E-03
ENSXETG00000014353	tle2	transducin like enhancer of split 2	-	2,87381197	5,00E-05
ENSXETG00000031197	tm9sf4	transmembrane 9 superfamily member 4	ENSG00000101337	1,697971856	1,01E-02
ENSXETG00000017856	tmed6	transmembrane p24 trafficking protein 6	ENSG00000157315	3,950128797	8,00E-04
ENSXETG00000018649	tmem98	transmembrane protein 98	ENSG00000006042	2,677442254	3,50E-04
ENSXETG00000011736	tmtc3	transmembrane and tetratricopeptide repeat containing 3	ENSG00000139324	1,970527663	9,50E-04
ENSXETG00000010510	tnfrsf10b	tumor necrosis factor receptor superfamily member 10b	ENSG00000120889	1,836651186	3,45E-03
-	tnfrsf11a	tumor necrosis factor receptor superfamily member 11a	-	2,365557529	2,00E-04
ENSXETG00000009142	tnik	TRAF2 and NCK interacting kinase	ENSG00000154310	1,917506806	2,10E-03
-	tnks-like	tankyrase, TRF1-interacting ankyrin-related ADP-ribose polymerase	-	1,989438862	1,20E-03
ENSXETG00000003199	tnnt1	troponin T1, slow skeletal type	ENSG00000105048	2,966431772	2,90E-03
ENSXETG00000017086	tnnt2	troponin T2, cardiac type	ENSG00000118194	6,752639288	9,95E-03
ENSXETG00000006327	tnrc6b-like	trinucleotide repeat containing 6B	ENSG00000100354	3,567832841	5,00E-05
ENSXETG00000019470	tnrc6c-like	trinucleotide repeat containing 6C	ENSG00000078687	1,933242733	1,90E-03
ENSXETG00000004317	tom11	target of myb1 like 1 membrane trafficking protein	ENSG00000141198	4,628733174	5,00E-05
ENSXETG00000020475	tonsl	tonsoku like, DNA repair protein	ENSG00000160949	2,017494815	6,00E-03
ENSXETG00000005765	top3a	DNA topoisomerase III alpha	ENSG00000177302	2,202412624	3,00E-04
ENSXETG00000014724	topors	topoisomerase I binding, arginine/serine-rich, E3 ubiquitin protein ligase	ENSG00000197579	3,303008683	5,00E-05
ENSXETG00000007397	tra2a	transformer 2 alpha homolog	ENSG00000164548	2,572243382	1,00E-04
ENSXETG00000007511	tra2b	transformer 2 beta homolog	ENSG00000136527	2,275797129	5,00E-05

**Tableau VIII (P32) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles *F2.Mix*.**



ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000015971	traf7	TNF receptor associated factor 7	ENSG00000131653	2,715499315	5,00E-05
ENSXETG00000009872	trhd	tumorhead	-	2,589097161	5,00E-05
ENSXETG00000001118	trim37	tripartite motif containing 37	ENSG00000108395	2,01878011	1,25E-03
ENSXETG00000017042	trim45	tripartite motif containing 45	ENSG00000132481	2,354123584	1,00E-04
ENSXETG000000032863	trim8	tripartite motif containing 8	ENSG00000171206	2,422628217	2,00E-04
ENSXETG00000015833	trip11	thyroid hormone receptor interactor 11	ENSG00000100815	2,047982685	1,35E-03
ENSXETG00000007218	trmt112	tRNA methyltransferase subunit 11-2	ENSG00000173113	2,011435418	2,40E-03
ENSXETG00000004501	trmt6	tRNA methyltransferase 6	ENSG00000089195	1,820608654	3,75E-03
ENSXETG00000023304	trmu	tRNA 5-methylaminomethyl-2-thiouridylate methyltransferase	ENSG00000100416	1,755934241	9,65E-03
ENSXETG00000023828	trub1	TruB pseudouridine synthase family member 1	ENSG00000165832	2,03082932	4,75E-03
ENSXETG00000002294	ttc25	tetratricopeptide repeat domain 25	ENSG00000204815	3,187103133	3,50E-04
ENSXETG00000013370	ttc37	tetratricopeptide repeat domain 37	ENSG00000198677	2,411965754	1,00E-04
-	ttf1-like	transcription termination factor, RNA polymerase I	-	3,148499898	5,00E-05
ENSXETG00000003267	ttl1-like	tubulin tyrosine ligase like 1	ENSG00000100271	3,028099757	5,05E-03
ENSXETG00000013220	ttl5	tubulin tyrosine ligase like 5	-	2,679613168	1,10E-03
ENSXETG00000019288	tuba4	tubulin alpha 4b	ENSG00000127824	2,799306065	3,50E-04
ENSXETG00000019288	tuba4b	tubulin alpha 4b	ENSG00000127824	2,073173999	2,65E-03
ENSXETG00000000511	tuba3	tubulin alpha like 3	ENSG00000261456	1,794397373	7,25E-03
ENSXETG00000019686	tub-like.2	TUB bipartite transcription factor	ENSG00000166402	2,552201977	3,35E-03
ENSXETG00000015724	tymp	thymidine phosphorylase	ENSG00000025708	2,356559638	1,50E-04
ENSXETG00000004456	u2af1	U2 small nuclear RNA auxiliary factor 1	ENSG00000160201	2,204849786	1,50E-04
ENSXETG00000022133	u2surp	U2 snRNP associated SURP domain containing	ENSG00000163714	3,56729029	5,00E-05
ENSXETG00000007831	uaca-like	uveal autoantigen with coiled-coil domains and ankyrin repeats	ENSG00000137831	2,665280048	5,00E-05
ENSXETG00000016167	uba3	ubiquitin like modifier activating enzyme 3	ENSG00000144744	1,917673879	2,70E-03
-	ubap1-like	ubiquitin associated protein 1 like	-	2,898696299	5,90E-03
-	ubap2-like	ubiquitin associated protein 2 like	-	1,900046239	1,10E-03
ENSXETG00000000140	ube2s	ubiquitin conjugating enzyme E2 S	ENSG00000108106	1,858184536	2,90E-03
ENSXETG00000027365	ube2v1	ubiquitin conjugating enzyme E2 variant 1	-	2,274411046	5,00E-05
-	ubn2	ubiquitin 2	-	2,142970908	2,00E-04

**Tableau VIII (P33) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000032296	unc13d	unc-13 homolog D	ENSG00000092929	3,11661995	1,00E-04
ENSXETG00000007440	upf3b	UPF3B, regulator of nonsense mediated mRNA decay	ENSG00000125351	3,51271667	5,00E-05
ENSXETG00000011543	uroc1	urocanate hydratase 1	ENSG00000159650	4,026450601	5,00E-05
ENSXETG00000012844	usp20	ubiquitin specific peptidase 20	ENSG00000136878	2,151283724	7,50E-04
ENSXETG00000004875	usp40	ubiquitin specific peptidase 40	ENSG00000085982	1,950784576	2,95E-03
ENSXETG00000024065	usp42	ubiquitin specific peptidase 42	ENSG00000106346	1,906379126	2,45E-03
ENSXETG00000013696	usp47	ubiquitin specific peptidase 47	ENSG00000170242	2,344759453	2,50E-04
ENSXETG00000020258	usp48	ubiquitin specific peptidase 48	ENSG00000090686	2,994235529	5,00E-05
ENSXETG00000016117	usp8	ubiquitin specific peptidase 8	ENSG00000138592	2,467928555	5,00E-05
ENSXETG00000019167	uspl1-like	ubiquitin specific peptidase like 1	ENSG00000132952	2,354390638	1,00E-04
ENSXETG00000007465	utp14a	UTP14A, small subunit processome component	ENSG00000156697	2,172438892	3,00E-04
ENSXETG00000026859	utp3	UTP3, small subunit processome component	ENSG00000132467	2,156391554	2,00E-04
ENSXETG00000004038	vapa	VAMP associated protein A	ENSG00000101558	1,694744986	1,07E-02
ENSXETG00000024076	vars	valyl-tRNA synthetase	ENSG00000204394	1,822125636	6,50E-03
ENSXETG00000014900	vat1	vesicle amine transport 1	ENSG00000108828	2,944752987	5,00E-05
ENSXETG00000020385	vps52	VPS52, GARP complex subunit	ENSG00000223501	1,710418113	9,30E-03
ENSXETG00000018613	vps8	VPS8, CORVET complex subunit	ENSG00000156931	4,547400221	5,00E-05
ENSXETG00000013948	vrk1	vaccinia related kinase 1	ENSG00000100749	2,229426078	6,50E-04
ENSXETG00000013302	vsx2	visual system homeobox 2	ENSG00000119614	2,362320475	2,15E-03
ENSXETG00000017279	vwa5b2	von Willebrand factor A domain containing 5B2	ENSG00000145198	2,384602298	2,30E-03
ENSXETG00000004545	wac	WW domain containing adaptor with coiled-coil	ENSG00000095787	1,876311228	2,65E-03
ENSXETG00000020555	wapal (wapl)	WAPL cohesin release factor	ENSG00000062650	1,696090779	1,05E-02
ENSXETG00000002524	wars	tryptophanyl-tRNA synthetase	ENSG00000140105	1,979711452	3,90E-03
ENSXETG00000032158	wasf3	WAS protein family member 3	ENSG00000132970	1,942992665	2,15E-03
ENSXETG00000022129	wasl	Wiskott-Aldrich syndrome like	ENSG00000106299	1,905968899	2,15E-03
ENSXETG00000018896	wbp4	WW domain binding protein 4	ENSG00000120688	1,884768444	2,25E-03
ENSXETG00000018563	wdr26	WD repeat domain 26	ENSG00000162923	2,444862659	5,00E-05
ENSXETG00000017074	wdr41	WD repeat domain 41	ENSG00000164253	1,783975887	9,90E-03
-	wdr43-like	WD repeat domain 43	-	2,825904296	5,00E-05

**Tableau VIII (P34) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles *F2.Mix*.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG0000007677	wdr59-like	WD repeat domain 59	ENSG00000103091	2,498914601	5,00E-05
ENSXETG00000030174	wdr60	WD repeat domain 60	ENSG00000126870	3,960053923	5,00E-05
ENSXETG00000018277	wdr88	WD repeat domain 88	-	2,803046282	5,30E-03
ENSXETG00000016099	whamm	WAS protein homolog associated with actin, golgi membranes and microtubules	ENSG00000156232	2,049708555	9,00E-04
ENSXETG00000005016	wrap73	WD repeat containing, antisense to TP73	ENSG00000116213	2,135476293	6,60E-03
ENSXETG00000021353	wsb1	WD repeat and SOCS box containing 1	ENSG00000109046	2,772527893	5,00E-05
ENSXETG00000021175	wtap	WT1 associated protein	ENSG00000146457	1,840301307	6,65E-03
ENSXETG00000001933	xnf7-b	Nuclear factor 7	-	2,534706614	5,00E-05
ENSXETG00000010181	xpa	xeroderma pigmentosum, complementation group A	ENSG00000136936	3,180799295	6,00E-04
ENSXETG00000022973	xpnpep3	X-prolyl aminopeptidase 3, mitochondrial	ENSG00000196236	2,151423073	4,50E-04
ENSXETG00000006795	yaf2	YY1 associated factor 2	ENSG00000015153	5,219397182	5,00E-05
ENSXETG00000022426	ydjc	YdjC chitooligosaccharide deacetylase homolog	ENSG00000161179	1,886153354	2,75E-03
ENSXETG00000021659	ythdf3	YTH N6-methyladenosine RNA binding protein 3	ENSG00000185728	2,363261733	1,50E-03
ENSXETG00000002527	yy1	YY1 transcription factor	ENSG00000100811	1,935408135	1,75E-03
ENSXETG00000014526	zbed4-like	zinc finger, BED-type containing 4	ENSG00000100426	1,762623271	8,15E-03
ENSXETG00000016041	zbtb49	zinc finger and BTB domain containing 49	ENSG00000168826	2,05963137	9,00E-04
ENSXETG00000000439	zc3h11a-like	zinc finger CCCH-type containing 11A	ENSG00000058673	2,540792929	1,00E-04
ENSXETG00000014637	zc3h13	zinc finger CCCH-type containing 13	ENSG00000123200	3,047486052	5,00E-05
ENSXETG00000031997	zc3h14-like	zinc finger CCCH-type containing 14	ENSG00000100722	2,012762722	2,45E-03
ENSXETG00000013336	zc3h15	zinc finger CCCH-type containing 15	ENSG00000065548	3,148118565	5,00E-05
ENSXETG00000013762	zc3h6	zinc finger CCCH type containing 6	ENSG00000188177	2,280397072	5,00E-05
ENSXETG00000011655	zeb1	zinc finger E-box binding homeobox 1	ENSG00000148516	2,088456748	3,50E-04
ENSXETG00000010424	zfang1	zinc finger AN1-type containing 1	ENSG00000104231	2,346521253	1,05E-03
ENSXETG00000010762	zfang3	zinc finger AN1-type containing 3	ENSG00000156639	1,87476064	2,10E-03
ENSXETG00000023509	zfhx3	zinc finger homeobox 3	ENSG00000140836	1,808235086	9,70E-03
ENSXETG00000021852	zfyve1	zinc finger FYVE-type containing 1	ENSG00000165861	2,994929448	5,00E-05
ENSXETG00000007251	zmat3	zinc finger matrin-type 3	ENSG00000172667	2,266195725	5,00E-04
ENSXETG00000018991	zmiz2	zinc finger MIZ-type containing 2	ENSG00000122515	2,102316504	1,90E-03
ENSXETG00000002920	znf106	zinc finger protein 106	ENSG00000103994	1,823698371	6,50E-03

**Tableau VIII (P35) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000024199	znf143	zinc finger protein 143	ENSG00000166478	2,012654998	1,55E-03
ENSXETG00000027161	znf160	zinc finger protein 160	-	2,209230164	2,50E-04
ENSXETG00000018018	znf292	zinc finger protein 292	ENSG00000188994	3,053267007	5,00E-05
ENSXETG00000022671	znf598	zinc finger protein 598	ENSG00000167962	1,689248214	9,75E-03
ENSXETG00000019336	zranb3-like.1	zinc finger RAN-binding domain containing 3	ENSG00000121988	2,524688298	9,00E-04
ENSXETG00000019336	zranb3-like.2	zinc finger RAN-binding domain containing 3	ENSG00000121988	3,945584426	5,00E-05
ENSXETG00000014074	zufsp (zup1)	zinc finger containing ubiquitin peptidase 1	ENSG00000153975	2,228956149	4,00E-04

**Tableau VIII (P36) : Liste des gènes significativement sur-transcrits des femelles *F2.Mix*.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
-	6330408a02rik-like.1	-	-	0,37838233	1,01E-02
ENSXETG00000006611	a1cf-like	APOBEC1 complementation factor	ENSG00000148584	0,32533114	5,00E-05
ENSXETG00000001210	aacs	acetoacetyl-CoA synthetase	ENSG00000081760	0,37167461	5,00E-05
ENSXETG00000001384	aadacl4	arylacetylamine deacetylase-like 4	-	0,26639197	1,10E-03
ENSXETG00000009174	aaed1 (prxl2c)	peroxiredoxin like 2C	ENSG00000158122	0,42138487	8,50E-04
ENSXETG00000007668	aars	alanyl-tRNA synthetase	ENSG00000090861	0,51004847	8,80E-03
ENSXETG00000014295	abcc5	ATP binding cassette subfamily C member 5	ENSG00000114770	0,34193361	5,00E-05
ENSXETG00000007705	abcd1	ATP binding cassette subfamily D member 1	ENSG00000101986	0,26379493	5,00E-05
ENSXETG00000008218	abcd3	ATP binding cassette subfamily D member 3	ENSG00000117528	0,53504941	2,80E-03
-	abhd14a	abhydrolase domain containing 14A	-	0,28020067	5,60E-03
ENSXETG00000008018	abhd4	abhydrolase domain containing 4	ENSG00000100439	0,41889705	1,05E-02
ENSXETG00000005315	ace	angiotensin I converting enzyme	ENSG00000264813	0,27958284	5,00E-05
ENSXETG00000019454	acer3	alkaline ceramidase 3	ENSG00000078124	0,22959081	5,00E-05
ENSXETG00000000504	acmsd-like	aminocarboxymuconate semialdehyde decarboxylase	ENSG00000153086	0,23775055	1,30E-03
ENSXETG00000003017	acoxl	acyl-CoA oxidase like	ENSG00000153093	0,17783141	5,15E-03
ENSXETG00000016725	acp5	acid phosphatase 5, tartrate resistant	ENSG00000102575	0,54890855	4,20E-03
ENSXETG00000021876	acsbg2	acyl-CoA synthetase bubblegum family member 2	ENSG00000130377	0,50196548	1,02E-02
ENSXETG00000015291	actr3	ARP3 actin-related protein 3 homolog	ENSG00000115091	0,5599012	5,40E-03
ENSXETG00000010381	acvr1c	activin A receptor type 1C	ENSG00000123612	0,37717649	1,01E-02
ENSXETG00000020999	acvr2b	activin A receptor type 2B	ENSG00000114739	0,25085783	1,60E-03
ENSXETG00000012706	adam15	ADAM metalloproteinase domain 15	ENSG00000143537	0,17763003	5,00E-05
ENSXETG00000003711	adamts15	ADAMTS-like protein 5	ENSG00000185761	0,53046103	3,65E-03
ENSXETG00000009789	adcy6	adenylate cyclase 6	ENSG00000174233	0,26757647	2,20E-03
ENSXETG00000020204	add3	adducin 3	ENSG00000148700	0,37825131	5,00E-05
ENSXETG00000000320	adi1	acireductone dioxygenase 1	ENSG00000182551	0,55122383	3,95E-03
ENSXETG00000020595	adk	adenosine kinase	ENSG00000156110	0,30570115	5,00E-05
ENSXETG00000004374	adprhl2	ADP-ribosylhydrolase like 2	ENSG00000116863	0,47692346	2,70E-03

**Tableau VIII (P1) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
-	adtrp	androgen-dependent TFPI-regulating protein	-	0,0577207	5,00E-05
ENSXETG00000013185	agl	amylase, alpha-1, 6-glucosidase, 4-alpha-glucanotransferase	ENSG00000162688	0,49264169	1,25E-03
ENSXETG00000005052	agmo	alkylglycerol monooxygenase	ENSG00000187546	0,37391656	3,00E-04
ENSXETG00000017998	agpat3	1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 3	ENSG00000160216	0,25765991	5,00E-05
ENSXETG00000015962	agpat5	1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 5	ENSG00000155189	0,35956135	1,00E-04
ENSXETG00000022784	ahr	aryl hydrocarbon receptor	ENSG00000106546	0,27900676	1,50E-04
ENSXETG00000012325	aim1-like.1 (crybg2)	crystallin beta-gamma domain containing 2	ENSG00000176092	0,49756462	6,05E-03
ENSXETG00000027867	ak2	adenylate kinase 2	ENSG00000004455	0,41880729	6,50E-04
ENSXETG00000000588	ak3	adenylate kinase 3	ENSG00000147853	0,31076643	5,00E-05
ENSXETG00000005271	akirin1	akirin 1	ENSG00000174574	0,32693344	4,25E-03
ENSXETG00000019615	aldh1a1	aldehyde dehydrogenase 1 family member A1	ENSG00000165092	0,38537511	1,00E-04
ENSXETG00000018597	aldh3b1-like.2	aldehyde dehydrogenase 3 family member B1	ENSG00000006534	0,34145029	5,00E-05
ENSXETG00000013304	aldh6a1	aldehyde dehydrogenase 6 family member A1	ENSG00000119711	0,57109724	8,75E-03
ENSXETG00000010169	alg9-like	ALG9, alpha-1,2-mannosyltransferase	ENSG00000086848	0,45230768	9,20E-03
ENSXETG00000022768	alpi.1	alkaline phosphatase, intestinal, gene 1	ENSG00000163295	0,26494461	5,00E-05
ENSXETG00000002009	ampd2-like	adenosine monophosphate deaminase 2	ENSG00000116337	0,47083436	1,35E-03
-	ankrd32	-	-	0,39426348	9,95E-03
ENSXETG00000022980	ankrd50	ankyrin repeat domain 50	ENSG00000151458	0,40580377	4,00E-03
-	anln-like.2	anillin actin binding protein	-	0,37598522	1,90E-03
ENSXETG00000022024	ano10	anoctamin 10	ENSG00000160746	0,12300701	5,00E-05
ENSXETG00000027478	anxa1-like.1	annexin A1 gene 1	ENSG00000135046	0,53148762	4,10E-03
ENSXETG00000021114	anxa5	annexin A5	ENSG00000164111	0,30536738	5,00E-05
-	anxa9	annexin A9	-	0,37083405	9,55E-03
ENSXETG00000022468	ap1s2	adaptor related protein complex 1 subunit sigma 2	ENSG00000182287	0,451482	7,55E-03
ENSXETG00000030626	apln	apelin	ENSG00000171388	0,12191566	5,00E-05
ENSXETG00000030889	aqp11	aquaporin 11	ENSG00000178301	0,25055604	5,00E-05
ENSXETG00000031281	aqp8	aquaporin 8	ENSG00000103375	0,23421332	5,00E-05
ENSXETG00000010861	aqp9	aquaporin 9	ENSG00000103569	0,12819242	5,00E-05
ENSXETG00000005089	ar	androgen receptor	ENSG00000169083	0,22543781	7,50E-04

**Tableau VIII (P2) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000013313	arfgap1	ADP ribosylation factor GTPase activating protein 1	ENSG00000101199	0,40401131	4,25E-03
ENSXETG00000001785	arfgef2-like	ADP ribosylation factor guanine nucleotide exchange factor 2	ENSG00000124198	0,54135263	4,50E-03
ENSXETG000000034320	arhgef9	Cdc42 guanine nucleotide exchange factor 9	ENSG00000131089	0,29797341	5,95E-03
ENSXETG000000010915	arl4c	ADP ribosylation factor like GTPase 4C	ENSG00000188042	0,26552321	7,50E-04
ENSXETG000000022765	arl5b	ADP ribosylation factor like GTPase 5B	ENSG00000165997	0,36007206	3,30E-03
ENSXETG000000029993	arl6ip6-like	ADP ribosylation factor like GTPase 6 interacting protein 6	ENSG00000177917	0,34948671	3,30E-03
ENSXETG000000005212	arl8b	ADP ribosylation factor like GTPase 8B	ENSG00000134108	0,32597826	3,35E-03
ENSXETG000000000542	arsb	arylsulfatase B	ENSG00000113273	0,14543274	3,25E-03
ENSXETG000000004879	asb1-like	ankyrin repeat and SOCS box containing 1	ENSG00000065802	0,21265462	7,05E-03
ENSXETG000000004767	asna1	arsA arsenite transporter, ATP-binding, homolog 1	ENSG00000198356	0,42132613	1,07E-02
ENSXETG000000008804	atf5.2	activating transcription factor 5, gene 2	ENSG00000169136	0,5239697	5,95E-03
ENSXETG000000026565	atox1	antioxi-dant 1 copper chaperone	-	0,4814343	3,90E-03
-	atp5g3	ATP synthase membrane subunit c locus 3	-	0,5154182	8,70E-03
ENSXETG000000015523	atp6ap2	ATPase, H+ transporting, lysosomal accessory protein 2	ENSG00000182220	0,37096681	5,00E-05
ENSXETG000000009908	atp6v1a	ATPase H+ transporting V1 subunit A	ENSG00000114573	0,39761225	9,35E-03
-	atp8b2-like	-	-	0,14373756	5,00E-05
ENSXETG000000000805	auh	AU RNA binding protein/enoyl-CoA hydratase	ENSG00000148090	0,55927283	5,50E-03
ENSXETG000000007373	azin2	antizyme inhibitor 2	ENSG00000142920	0,33268404	5,00E-05
ENSXETG000000020571	b3gnt1 (b4gat1)	beta-1,4-glucuronyltransferase 1	ENSG00000174684	0,3050528	1,15E-03
ENSXETG000000002874	b4galt3-like.1	UDP-Gal:betaGlcNAc beta 1,4-galactosyltransferase, polypeptide 3	-	0,36571812	3,15E-03
ENSXETG000000020266	bach1	BTB and CNC homology 1, basic leucine zipper transcription factor 1	ENSG00000156273	0,49249172	7,60E-03
ENSXETG000000025669	bcap29	B cell receptor-associated protein 29	ENSG00000075790	0,38602207	5,00E-05
ENSXETG000000006497	bche	butyrylcholinesterase	ENSG00000114200	0,43689615	6,50E-04
ENSXETG000000011773	bckdhb	branched chain keto acid dehydrogenase E1, beta polypeptide	ENSG00000083123	0,55179277	6,50E-03
-	bcl2l10	BCL2 like 10	-	0,30416351	5,00E-05
ENSXETG000000000866	bcl2l13	BCL2-like 13	ENSG00000099968	0,24927068	4,50E-04
ENSXETG000000003458	bdh1	3-hydroxybutyrate dehydrogenase 1	ENSG00000161267	0,43612094	1,00E-04
ENSXETG000000013954	bdkrb2	bradykinin receptor B2	ENSG00000168398	0,10452114	5,00E-05
ENSXETG000000000289	bmf	Bcl2 modifying factor	ENSG00000104081	0,20165832	4,35E-03
ENSXETG000000025214	bnip3	BCL2/adenovirus E1B 19kDa interacting protein 3	ENSG00000176171	0,3315381	5,00E-05

**Tableau VIII (P3) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000010168	bnip3l	BCL2/adenovirus E1B 19kDa interacting protein 3-like	ENSG00000104765	0,46482052	2,95E-03
ENSXETG00000002725	bpnt1	3'(2'), 5'-bisphosphate nucleotidase 1	ENSG00000162813	0,14581043	7,00E-04
-	btbd17	BTB (POZ) domain containing 17	-	0,03743969	5,00E-05
ENSXETG00000033283	btbd19-like	BTB domain containing 19	ENSG00000222009	0,13685572	7,60E-03
ENSXETG00000010307	btbd7	BTB (POZ) domain containing 7	ENSG00000011114	0,34032923	4,50E-04
ENSXETG00000010162	btg4	BTG family member 4	ENSG00000137707	0,16103258	9,20E-03
ENSXETG00000009860	btn2a2	butyrophilin subfamily 2 member A2	ENSG00000112763	0,2640321	1,00E-04
ENSXETG00000021498	c18orf25	chromosome 18 open reading frame 25	ENSG00000152242	0,47701336	6,05E-03
ENSXETG00000030190	c19orf10 (mydgf)	myeloid-derived growth factor	ENSG00000074842	0,50592565	1,90E-03
ENSXETG00000010474	c19orf12	chromosome 19 open reading frame 12	ENSG00000131943	0,57980059	1,02E-02
ENSXETG00000003175	c1ql1	complement component 1, q subcomponent-like 1	-	0,40024169	1,20E-03
ENSXETG00000002049	c21orf91	chromosome 21 open reading frame 91	ENSG00000154642	0,42433061	6,65E-03
-	c3orf21	-	-	0,40667875	6,25E-03
ENSXETG00000010404	c5orf24	chromosome 5 open reading frame 24	ENSG00000181904	0,34059239	2,00E-04
ENSXETG00000025079	c6orf120	chromosome 6 open reading frame 120	ENSG00000185127	0,46062731	2,35E-03
ENSXETG00000009722	ca12	carbonic anhydrase XII	ENSG00000074410	0,42201763	9,00E-04
ENSXETG00000013740	ca2	carbonic anhydrase 2	ENSG00000104267	0,40284516	7,30E-03
ENSXETG00000013489	ca4	carbonic anhydrase IV	ENSG00000167434	0,41209792	5,90E-03
ENSXETG00000013895	calcr1	calcitonin receptor like receptor	ENSG00000064989	0,42711026	8,55E-03
ENSXETG00000010331	capn15	calpain 15	ENSG00000103326	0,41741969	1,00E-03
ENSXETG00000008696	carhsp1	calcium regulated heat stable protein 1	ENSG00000153048	0,35121966	1,00E-04
ENSXETG00000004145	casp10	caspase 10	ENSG00000003400	0,4581934	8,65E-03
ENSXETG00000011572	cav1	caveolin 1	ENSG00000105974	0,5969368	1,04E-02
ENSXETG00000003402	ccdc103	coiled-coil domain containing 103	ENSG00000214447	0,32164459	4,40E-03
ENSXETG00000007398	ccdc126	coiled-coil domain containing 126	ENSG00000169193	0,50681461	2,50E-03
ENSXETG00000001016	ccna2	cyclin A2	ENSG00000145386	0,30031042	1,95E-03
ENSXETG00000026059	ccnb2	cyclin B2	ENSG00000157456	0,20353022	5,55E-03
ENSXETG00000007370	ccpg1-like	cell cycle progression 1	ENSG00000260916	0,49371569	5,00E-03
ENSXETG00000019035	cd151	CD151 molecule	ENSG00000177697	0,57407904	9,40E-03

**Tableau VIII (P4) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.Mix.**



ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000015353	cd53	CD53 molecule	ENSG00000143119	0,17007419	2,65E-03
ENSXETG00000017488	cd63	CD63 molecule	ENSG00000135404	0,25880188	5,00E-05
ENSXETG00000012740	cdc25b	cell division cycle 25B	ENSG00000101224	0,45151008	6,60E-03
ENSXETG00000004743	cdc42	cell division cycle 42	ENSG00000070831	0,36162493	5,00E-05
-	cdc42ep1-like	CDC42 effector protein 1	-	0,49849214	7,00E-04
ENSXETG00000023094	cdca5	cell division cycle associated 5	ENSG00000146670	0,33977862	8,10E-03
ENSXETG00000031224	cdhr4	cadherin related family member 4	ENSG00000187492	0,27541814	1,10E-03
ENSXETG00000009444	cdk2	cyclin-dependent kinase 2	ENSG00000123374	0,41058799	4,55E-03
-	ceacam4-like	-	-	0,54258664	5,60E-03
ENSXETG00000018291	cebpa	CCAAT enhancer binding protein alpha	ENSG00000245848	0,24244022	5,00E-05
ENSXETG00000027337	cebpg	CCAAT enhancer binding protein gamma	-	0,43134168	4,00E-04
ENSXETG00000000874	cecr1 (ada2)	adenosine deaminase 2	ENSG00000093072	0,29776345	8,90E-03
ENSXETG00000008931	cers2	ceramide synthase 2	ENSG00000143418	0,50443983	1,10E-03
ENSXETG00000013344	cers5	ceramide synthase 5	ENSG00000139624	0,53550574	6,30E-03
-	cfb	complement factor B	-	0,17219062	5,00E-05
ENSXETG00000005261	cfh	complement factor H	-	0,32171728	5,00E-05
ENSXETG00000010005	chchd1	coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 1	ENSG00000172586	0,47008946	2,60E-03
ENSXETG00000003576	chst6-like	carbohydrate (N-acetylglucosamine 6-O) sulfotransferase 6	-	0,13141129	5,00E-05
ENSXETG00000010255	cinp	cyclin-dependent kinase 2 interacting protein	ENSG00000100865	0,16505674	1,50E-04
ENSXETG00000021322	cisd2	CDGSH iron sulfur domain 2	ENSG00000145354	0,40909781	1,50E-04
ENSXETG00000013083	clcn6-like	chloride channel, voltage-sensitive 6	ENSG00000011021	0,40632261	9,50E-04
ENSXETG00000007435	cldn12	claudin 12	ENSG00000157224	0,47526791	8,60E-03
ENSXETG00000021054	cldn15.1	claudin 15, gene 1	ENSG00000106404	0,45529786	6,85E-03
ENSXETG00000018124	cldn2	claudin 2	ENSG00000165376	0,27501503	1,00E-04
ENSXETG00000018604	cldn5	claudin 5	ENSG00000184113	0,45467445	1,15E-03
ENSXETG00000024073	clic1	chloride intracellular channel 1	ENSG00000213719	0,53212815	2,65E-03
ENSXETG00000029932	cln6	Ceroid-lipofuscinosis neuronal protein 6	ENSG00000128973	0,29122691	4,70E-03
ENSXETG00000023916	clstn3	calyntenin 3	ENSG00000139182	0,35670446	6,00E-04

**Tableau VIII (P5) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000011385	cnot2	CCR4-NOT transcription complex subunit 2	ENSG00000111596	0,5052746	9,10E-03
ENSXETG00000013889	cnppd1	cyclin Pas1/PHO80 domain containing 1	ENSG00000115649	0,41276671	1,05E-03
ENSXETG00000016010	commd2	COMM domain containing 2	ENSG00000114744	0,49271451	3,00E-03
ENSXETG00000009101	cops6-like	COP9 signalosome subunit 6	ENSG00000168090	0,5479413	7,25E-03
ENSXETG00000025427	cops8	COP9 signalosome subunit 8	ENSG00000198612	0,35286631	7,00E-04
ENSXETG00000002946	coq7	coenzyme Q7 homolog, ubiquinone	ENSG00000167186	0,43912965	2,95E-03
ENSXETG00000010186	coro2a	coronin 2A	ENSG00000106789	0,20030785	2,45E-03
ENSXETG00000017828	cox6b1	cytochrome c oxidase subunit VIb polypeptide 1	ENSG00000160471	0,53591678	6,10E-03
ENSXETG00000008070	cpt2	carnitine palmitoyltransferase 2	ENSG00000157184	0,4677172	7,00E-04
ENSXETG00000027934	crebl2	cAMP responsive element binding protein-like 2	ENSG00000111269	0,42945287	5,00E-04
-	crem	cAMP responsive element modulator	-	0,34632369	3,00E-04
ENSXETG00000024478	crip1	cysteine-rich protein 1	ENSG00000257341	0,45521597	9,50E-04
ENSXETG00000010583	crip3	cysteine-rich protein 3	ENSG00000146215	0,53830539	1,05E-02
ENSXETG00000004258	crkl	v-crk avian sarcoma virus CT10 oncogene homolog-like	ENSG00000099942	0,30432084	5,00E-05
ENSXETG00000020053	crf3-like	cytokine receptor-like factor 3	ENSG00000176390	0,49824563	1,75E-03
ENSXETG00000026037	crls1	cardiolipin synthase 1	ENSG00000088766	0,46628945	2,50E-04
ENSXETG00000002494	crot	carnitine O-octanoyltransferase	ENSG00000005469	0,2560551	5,00E-05
ENSXETG00000003976	crp.1	C-reactive protein, pentraxin-related, gene 1	ENSG00000132693	0,28860962	4,15E-03
ENSXETG00000002997	cryz	crystallin zeta	ENSG00000116791	0,53013873	2,65E-03
ENSXETG00000009375	csf2rb	colony stimulating factor 2 receptor beta common subunit	ENSG00000100368	0,17782648	4,60E-03
ENSXETG00000000363	cspg4	chondroitin sulfate proteoglycan 4	-	0,23686567	2,50E-04
ENSXETG00000014963	ctdsp1	CTD small phosphatase 1	ENSG00000144579	0,47670351	6,40E-03
ENSXETG00000008245	ctgf	connective tissue growth factor	ENSG00000118523	0,26113909	5,00E-05
ENSXETG00000024956	ctsd	cathepsin D	ENSG00000117984	0,33248879	5,00E-05
ENSXETG00000027455	ctsh	cathepsin H	ENSG00000135047	0,18103003	5,00E-05
ENSXETG00000022392	ctsk-like (ctso)	cathepsin K	ENSG00000256043	0,37636033	3,00E-04
ENSXETG00000007899	cxcl14	chemokine (C-X-C motif) ligand 14	ENSG00000145824	0,10303529	5,00E-05
ENSXETG00000016513	cyb5r3	cytochrome b5 reductase 3	ENSG00000100243	0,30762903	5,00E-05
ENSXETG00000008472	cyct	cytochrome c, testis	-	0,52441476	3,35E-03
ENSXETG00000019510	cygb	cytoglobin	ENSG00000161544	0,38044842	7,50E-04

**Tableau VIII (P6) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000005187	cyp21a2.1	cytochrome P450 family 21 subfamily A member 2	-	0,13067038	3,15E-03
ENSXETG00000024858	cyp2c18	-	-	0,53808068	7,15E-03
ENSXETG00000024804	cyp2d6	cytochrome P450 family 2 subfamily D member 6	ENSG00000100197	0,09239239	5,00E-05
ENSXETG00000027564	cyp2f2	Cyp2f2 protein	ENSG00000138115	0,4545379	5,50E-04
ENSXETG00000024498	cyp4b1.2	cytochrome P450 family 4 subfamily B member 1	ENSG00000187048	0,37523652	5,00E-05
ENSXETG00000027605	cyp4v2-like.1	cytochrome P450 family 4 subfamily V member 2	ENSG00000145476	0,50204026	1,15E-03
ENSXETG00000005661	cyp7a1	cytochrome P450 family 7 subfamily A member 1	ENSG00000167910	0,08439848	4,00E-03
ENSXETG00000024529	cyp7b1	cytochrome P450 family 7 subfamily B member 1	ENSG00000172817	0,47237092	1,40E-03
ENSXETG00000003094	cyr61	cysteine rich angiogenic inducer 61	ENSG00000142871	0,07550538	5,00E-05
ENSXETG00000022308	dao	D-amino-acid oxidase	ENSG00000110887	0,34950609	5,00E-05
ENSXETG00000025633	dap	death-associated protein	-	0,53820199	8,05E-03
ENSXETG00000009747	dapk2	death-associated protein kinase 2	ENSG00000035664	0,30739737	1,95E-03
ENSXETG00000026681	darmin	darmin	-	0,41075625	1,80E-03
ENSXETG00000005783	dcbl2-like	discoidin, CUB and LCCL domain containing 2	ENSG00000057019	0,4668074	5,30E-03
ENSXETG00000018331	dck.2	deoxycytidine kinase, gene 2	-	0,21384942	1,40E-03
ENSXETG00000004630	dcxr	dicarbonyl/L-xylulose reductase	ENSG00000169738	0,35234008	5,00E-05
ENSXETG00000018586	degs1	delta(4)-desaturase, sphingolipid 1	ENSG00000143753	0,42671745	5,00E-05
ENSXETG00000006641	dennd4a	DENN domain containing 4A	ENSG00000174485	0,52503359	3,50E-03
ENSXETG00000012376	depdc1	DEP domain containing 1	ENSG00000024526	0,35493634	1,70E-03
ENSXETG00000025317	dgat2	diacylglycerol O-acyltransferase 2	ENSG00000062282	0,08165427	5,00E-05
ENSXETG00000001324	dgke	diacylglycerol kinase epsilon	ENSG00000153933	0,44400034	6,45E-03
ENSXETG00000001388	dhrs3	dehydrogenase/reductase member 3	ENSG00000162496	0,45917618	2,00E-04
ENSXETG00000022566	dhrs4	dehydrogenase/reductase (SDR family) member 4	ENSG00000157326	0,5679728	4,95E-03
ENSXETG00000016955	dhrs7	dehydrogenase/reductase (SDR family) member 7	ENSG00000100612	0,54875077	5,85E-03
ENSXETG00000016211	dhrs9	dehydrogenase/reductase member 9	ENSG00000073737	0,46643822	4,25E-03
ENSXETG00000020601	dnajb1	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member B1	-	0,51558596	3,75E-03
ENSXETG00000004660	dnajb11	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member B11	ENSG00000090520	0,34721817	5,00E-05
ENSXETG00000010684	dnajc19	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C19	ENSG00000205981	0,53328797	3,20E-03

**Tableau VIII (P7) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000011192	dnajc22	DnaJ heat shock protein family	ENSG00000178401	0,30898691	5,00E-05
ENSXETG00000030361	dnajc30	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C30	ENSG00000176410	0,34529869	2,80E-03
ENSXETG00000003493	dph2	DPH2 homolog	ENSG00000132768	0,24537322	1,55E-03
ENSXETG00000008600	dpyd	dihydropyrimidine dehydrogenase	ENSG00000188641	0,45995942	6,50E-03
ENSXETG00000022989	dr1	down-regulator of transcription 1	ENSG00000117505	0,34958002	4,50E-04
ENSXETG00000004191	drg1	developmentally regulated GTP binding protein 1	ENSG00000185721	0,34496495	5,00E-05
ENSXETG00000004721	dsc3	desmocollin 3	ENSG00000134755	0,44949185	1,25E-03
ENSXETG00000003126	dsccl1	DNA replication and sister chromatid cohesion 1	ENSG00000136982	0,22970897	5,00E-04
ENSXETG00000011080	dtx3-like.1	deltex 3, E3 ubiquitin ligase	ENSG00000178498	0,43957043	6,80E-03
-	dtx3l-like	-	-	0,30763128	1,00E-04
-	dusp10.1	dual specificity phosphatase 10, gene 1	-	0,28036506	1,00E-04
-	dusp3	dual specificity phosphatase 3	-	0,39869827	2,70E-03
ENSXETG00000008156	dusp4	dual specificity phosphatase 4	ENSG00000120875	0,29787458	6,55E-03
-	dynlt3	dynein light chain Tctex-type 3	-	0,57635947	1,04E-02
ENSXETG00000007333	dyrk2	dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 2	ENSG00000127334	0,43519557	4,45E-03
ENSXETG00000021428	e2f1	E2F transcription factor 1	ENSG00000101412	0,29222555	8,95E-03
ENSXETG00000017285	ece2-like	endothelin converting enzyme 2	ENSG00000145194	0,46942951	5,30E-03
ENSXETG00000008065	echdc2	enoyl-CoA hydratase domain containing 2	ENSG00000121310	0,47283832	4,50E-04
-	ecm1	-	-	0,57255627	9,00E-03
ENSXETG00000016031	edar	ectodysplasin A receptor	ENSG00000135960	0,53390487	2,60E-03
ENSXETG00000016677	eef2k	eukaryotic elongation factor 2 kinase	ENSG00000103319	0,39685361	3,50E-04
ENSXETG00000006076	efemp1	EGF containing fibulin extracellular matrix protein 1	ENSG00000115380	0,0743515	3,60E-03
ENSXETG00000012127	efhd1	EF-hand domain family member D1	ENSG00000115468	0,5873215	8,35E-03
ENSXETG00000003394	eftud2	elongation factor Tu GTP binding domain containing 2	ENSG00000108883	0,41324501	5,00E-05
ENSXETG00000000304	egln3	egl-9 family hypoxia-inducible factor 3	ENSG00000129521	0,35982994	1,35E-03
ENSXETG00000006697	egr1	early growth response 1	ENSG00000120738	0,17889377	5,00E-05
ENSXETG00000020593	eif3b	eukaryotic translation initiation factor 3 subunit B	ENSG00000106263	0,45246157	2,65E-03
ENSXETG00000000987	elk4	ELK4, ETS transcription factor	ENSG00000158711	0,30407564	8,70E-03
ENSXETG00000009581	elovl1	ELOVL fatty acid elongase 1	ENSG00000066322	0,14160837	5,00E-05

**Tableau VIII (P8) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000024641	elovl2	ELOVL fatty acid elongase 2	ENSG00000197977	0,20871948	5,00E-05
ENSXETG00000020829	emc1	ER membrane protein complex subunit 1	ENSG00000127463	0,26705139	3,00E-04
-	emd	emerin	-	0,56795205	4,95E-03
ENSXETG00000012783	emp2	epithelial membrane protein 2	ENSG00000213853	0,41747166	6,10E-03
ENSXETG00000005074	enc1	ectodermal-neural cortex 1	ENSG00000171617	0,41494623	7,50E-04
ENSXETG00000011897	eno1	enolase 1	ENSG00000074800	0,48904372	2,90E-03
ENSXETG00000016262	enpp4	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 4	ENSG00000001561	0,23483687	6,00E-04
ENSXETG00000003961	entpd8	ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 8	ENSG00000188833	0,42038298	7,60E-03
ENSXETG000000032699	epg5	ectopic P-granules autophagy protein 5 homolog	ENSG00000152223	0,39331983	2,00E-04
ENSXETG000000031904	epgn	epithelial mitogen	ENSG00000182585	0,26727085	5,00E-05
ENSXETG000000022654	ephx1	epoxide hydrolase 1, microsomal (xenobiotic)	ENSG00000143819	0,32527052	5,00E-05
ENSXETG000000019633	eral1	Era-like 12S mitochondrial rRNA chaperone 1	ENSG00000132591	0,54007107	6,15E-03
ENSXETG000000024343	erlin2	ER lipid raft associated 2	ENSG00000147475	0,57483687	6,25E-03
-	ero1b (ero1a)	endoplasmic reticulum oxidoreductase alpha	-	0,32947261	5,00E-05
ENSXETG000000004300	erp29	endoplasmic reticulum protein 29	ENSG000000089248	0,34798854	4,00E-04
ENSXETG000000032940	esam	endothelial cell adhesion molecule	ENSG00000149564	0,5232106	8,25E-03
ENSXETG000000007167	esyt2-like	extended synaptotagmin-like protein 2	ENSG00000117868	0,15607265	5,00E-05
ENSXETG000000011452	exoc4-like	exocyst complex component 4	ENSG00000131558	0,33501084	4,00E-04
ENSXETG000000007546	ext2	exostosin glycosyltransferase 2	ENSG00000151348	0,50622738	5,60E-03
ENSXETG000000000117	extl3	exostosin like glycosyltransferase 3	ENSG00000012232	0,38970243	2,50E-04
ENSXETG000000031039	f13a1	coagulation factor XIII A chain	ENSG00000124491	0,48636421	7,00E-04
ENSXETG000000003338	f2r	coagulation factor 2	ENSG00000181104	0,06929903	8,50E-03
ENSXETG000000007676	fa2h	fatty acid 2-hydroxylase	ENSG00000103089	0,3873429	1,00E-04
ENSXETG000000001938	fabp1	fatty acid binding protein 1	ENSG00000163586	0,33584402	1,85E-03
ENSXETG000000027505	fam101a (rflna)	refilin A	ENSG00000178882	0,36416471	5,00E-05
ENSXETG000000023071	fam102a	family with sequence similarity 102 member A	ENSG00000167106	0,41185351	9,00E-04
ENSXETG000000016766	fam110c	family with sequence similarity 110 member C	ENSG00000184731	0,14054941	4,45E-03
ENSXETG000000022524	fam120b	family with sequence similarity 120B	ENSG00000112584	0,3953057	1,15E-03
ENSXETG000000029958	fam126b	family with sequence similarity 126 member B	ENSG00000155744	0,43101128	7,15E-03

**Tableau VIII (P9) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles *F2.Mix*.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000014893	fam134c (retreg3)	reticulophagy regulator family member 3	ENSG00000141699	0,35581458	4,05E-03
ENSXETG00000031686	fam150b-like (alkal2)	ALK and LTK ligand 2	ENSG00000189292	0,30647051	4,80E-03
ENSXETG00000010517	fam160a2	family with sequence similarity 160 member A2	ENSG00000051009	0,391049	8,00E-04
ENSXETG00000011592	fam172a	family with sequence similarity 172 member A	ENSG00000113391	0,23330071	5,00E-05
ENSXETG00000019498	fam198b	family with sequence similarity 198 member B	ENSG00000164125	0,32472261	3,90E-03
ENSXETG00000013567	fam212b (inka2)	inka box actin regulator 2	ENSG00000197852	0,3909991	7,45E-03
ENSXETG00000021242	fam213b (prxl2b)	peroxiredoxin like 2B	-	0,51609445	9,40E-03
ENSXETG00000021130	fam219b	family with sequence similarity 219 member B	ENSG00000178761	0,36647785	1,01E-02
ENSXETG00000005180	fam3b	family with sequence similarity 3 member B	ENSG00000183844	0,35802241	4,10E-03
ENSXETG00000022286	fam89a-like	family with sequence similarity 89 member A	ENSG00000182118	0,45682282	8,50E-04
ENSXETG00000014153	fancg	FA complementation group G	ENSG00000221829	0,34533857	1,00E-04
ENSXETG00000008410	faxdc2	fatty acid hydroxylase domain containing 2	ENSG00000170271	0,48301404	9,50E-04
ENSXETG00000013930	fdx1	ferredoxin 1	ENSG00000137714	0,45825141	2,50E-04
ENSXETG00000020888	fech	ferrochelataze	ENSG00000066926	0,3812477	3,50E-04
ENSXETG00000007817	fem1b	fem-1 homolog B	-	0,30040184	3,50E-03
ENSXETG00000022431	fgb	fibrinogen beta chain	ENSG00000171564	0,30624814	8,75E-03
ENSXETG00000012246	fgd4	FYVE, RhoGEF and PH domain containing 4	ENSG00000139132	0,25321205	6,50E-04
ENSXETG00000019760	fhl1	four and a half LIM domains 1	ENSG0000022267	0,30279441	5,00E-05
ENSXETG00000022912	fhl3	four and a half LIM domains 3	ENSG00000183386	0,4172992	5,15E-03
ENSXETG00000001773	fitm2	fat storage-inducing transmembrane protein 2	ENSG00000197296	0,43828768	4,00E-04
ENSXETG00000008998	fkbp14	FK506 binding protein 14	ENSG00000106080	0,40052404	2,00E-04
ENSXETG00000026101	fkbp1b	FKBP prolyl isomerase 1B	-	0,16191533	4,95E-03
ENSXETG00000023205	fkbp8	FK506 binding protein 8	ENSG00000105701	0,35856663	5,00E-05
ENSXETG00000010456	fmo2	flavin containing monooxygenase 2	ENSG00000076258	0,49739976	1,10E-03
ENSXETG00000008227	fnbp1l	formin binding protein 1 like	ENSG00000137942	0,498364	2,80E-03
ENSXETG00000023615	fncl3b	fibronectin type III domain containing 3B	ENSG00000075420	0,24093197	5,00E-05
ENSXETG00000023968	folr1	folate receptor 1	ENSG00000165457	0,54635772	5,85E-03
ENSXETG00000013238	fos	FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog	ENSG00000170345	0,11426592	5,00E-05
ENSXETG00000010208	fosl2-like	FOS-like antigen 2	ENSG00000075426	0,32425082	1,80E-03

**Tableau VIII (P10) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles *F2.Mix*.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000020899	foxo4	forkhead box O4	ENSG00000184481	0,46369031	4,45E-03
ENSXETG00000025827	fshr	follicle stimulating hormone receptor	ENSG00000170820	0,53763677	8,65E-03
-	ftsjd1	-	-	0,26758077	7,00E-04
ENSXETG00000016383	fzd5	frizzled class receptor 5	-	0,11699599	2,25E-03
ENSXETG00000004106	fzd6	frizzled class receptor 6	ENSG00000164930	0,43709523	8,00E-04
ENSXETG00000008812	fzd8	frizzled class receptor 8	ENSG00000177283	0,52132498	4,70E-03
ENSXETG00000016149	gal3st1	galactose-3-O-sulfotransferase 1	ENSG00000128242	0,19502383	5,00E-05
ENSXETG00000008785	galk2	galactokinase 2	ENSG00000156958	0,42697744	8,50E-04
ENSXETG00000011256	galns-like	galactosamine (N-acetyl)-6-sulfatase	ENSG00000141012	0,51691117	2,95E-03
ENSXETG00000013206	galt	galactose-1-phosphate uridylyltransferase	ENSG00000213930	0,34453519	5,00E-05
-	garem-like	-	-	0,46899851	2,10E-03
ENSXETG00000019611	garnl3	GTPase activating Rap/RanGAP domain-like 3	ENSG00000136895	0,27278755	5,00E-05
ENSXETG00000003144	gata6	GATA binding protein 6	ENSG00000141448	0,52934177	2,75E-03
ENSXETG00000005421	gcgr-like	glucagon receptor	ENSG00000215644	0,29961334	2,50E-04
ENSXETG000000009921	gdap2	ganglioside induced differentiation associated protein 2	ENSG00000196505	0,40776722	2,95E-03
ENSXETG00000001264	ggcx	gamma-glutamyl carboxylase	ENSG00000115486	0,49280035	1,05E-03
ENSXETG000000021654	ggh	gamma-glutamyl hydrolase	ENSG00000137563	0,50373485	1,25E-03
ENSXETG00000004232	ggt1	gamma-glutamyltransferase 1	ENSG00000100031	0,40655529	6,50E-04
ENSXETG00000013148	gipc2	GIPC PDZ domain containing family member 2	ENSG00000137960	0,44519615	5,00E-05
ENSXETG00000007825	glce	glucuronic acid epimerase	ENSG00000138604	0,10682775	2,15E-03
ENSXETG000000023455	glipr2	GLI pathogenesis-related 2	ENSG00000122694	0,29513823	2,60E-03
ENSXETG000000021798	gls2-like	glutaminase 2	ENSG00000135423	0,36532796	5,00E-05
ENSXETG00000019419	gm2a	GM2 ganglioside activator	ENSG00000196743	0,55953464	6,35E-03
ENSXETG00000014367	gna11	guanine nucleotide binding protein (G protein), alpha 11 (Gq class)	ENSG00000088256	0,55478519	5,35E-03
ENSXETG00000003619	gna14	guanine nucleotide binding protein (G protein), alpha 14	ENSG00000156049	0,54878722	8,40E-03
-	gng12	guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 12	-	0,24777214	8,50E-04
ENSXETG00000013901	gngt1	guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma transducing activity polypeptide 1	ENSG00000127928	0,35754634	5,00E-05
ENSXETG00000008912	golp3l	golgi phosphoprotein 3-like	ENSG00000143457	0,49189401	7,00E-04
ENSXETG00000018428	got1	glutamic-oxaloacetic transaminase 1	ENSG00000120053	0,53166606	3,60E-03
-	gp1bb	glycoprotein Ib platelet subunit beta	-	0,34864056	9,35E-03

**Tableau VIII (P11) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles *F2.Mix*.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000021194	gpatch2-like	G-patch domain containing 2	ENSG00000092978	0,37596327	2,90E-03
ENSXETG00000003037	gpc1	glypican 1	ENSG00000063660	0,43889331	6,50E-04
ENSXETG00000002361	gpi	glucose-6-phosphate isomerase	ENSG00000105220	0,44164547	3,00E-04
ENSXETG00000013347	gpm6b-like	glycoprotein M6B	ENSG00000046653	0,50138788	6,20E-03
ENSXETG00000007393	gpnmb	glycoprotein nmb	ENSG00000136235	0,50463894	5,55E-03
ENSXETG00000008486	gpr155	G protein-coupled receptor 155	ENSG00000163328	0,24773294	2,45E-03
-	gpr160	G protein-coupled receptor 160	-	0,41068026	5,65E-03
ENSXETG00000010953	gpr180	G protein-coupled receptor 180	ENSG00000152749	0,32446922	7,55E-03
ENSXETG00000015416	gpr78	G protein-coupled receptor 78	ENSG00000155269	0,38149165	2,50E-03
ENSXETG00000008062	gpx7	glutathione peroxidase 7	ENSG00000116157	0,55754076	9,50E-03
ENSXETG00000001240	gramd1b	GRAM domain containing 1B	ENSG00000023171	0,16613677	5,00E-05
ENSXETG00000003149	greb1l	GREB1 like retinoic acid receptor coactivator	ENSG00000141449	0,51554288	8,80E-03
ENSXETG00000011079	gstz1-like	glutathione S-transferase zeta 1	ENSG00000100577	0,50025486	6,50E-03
ENSXETG00000013914	guk1	guanylate kinase 1	ENSG00000143774	0,46651439	5,95E-03
ENSXETG00000008719	gzmh (mcpt1)	granzyme H	-	0,47105152	3,60E-03
ENSXETG00000001466	h1foo	H1 histone family member O oocyte specific	ENSG00000178804	0,07780025	7,45E-03
ENSXETG00000007897	h2afy	H2A histone family member Y	ENSG00000113648	0,46061808	9,00E-04
ENSXETG00000012078	h6pd	hexose-6-phosphate dehydrogenase	ENSG00000049239	0,38577553	5,00E-05
ENSXETG00000005520	hao1	hydroxyacid oxidase (glycolate oxidase) 1	ENSG00000101323	0,42042918	2,25E-03
ENSXETG00000003365	hdac5	histone deacetylase 5	ENSG00000108840	0,4115027	3,50E-03
ENSXETG00000008168	hdhd1 (pudp)	pseudouridine 5'-phosphatase	ENSG00000130021	0,36510462	1,00E-04
ENSXETG00000012164	hdlbp	high density lipoprotein binding protein	ENSG00000115677	0,48537323	6,65E-03
ENSXETG000000030501	henmt1	HEN methyltransferase 1	ENSG00000162639	0,3399324	7,50E-04
-	hfe2	hemojuvelin BMP co-receptor	-	0,14941452	5,00E-05
-	hgsnat	heparan-alpha-glucosaminide N-acetyltransferase	-	0,52443135	3,15E-03
-	hla-drb1	major histocompatibility complex, class II, DR beta 1	-	0,52477542	6,70E-03
-	hn1l	Jupiter microtubule associated homolog 2	-	0,33166064	3,85E-03
ENSXETG00000001775	hnf4a-like	hepatocyte nuclear factor 4 alpha	ENSG00000101076	0,35413755	1,35E-03
-	homez	homeobox and leucine zipper encoding	-	0,19656464	5,00E-05
-	hrp12	-	-	0,52598346	2,10E-03

**Tableau VIII (P12) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.Mix.**



ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENXETG00000013450	hs2st1	heparan sulfate 2-O-sulfotransferase 1	ENSG00000153936	0,2795832	2,50E-04
ENXETG00000006425	hsd17b13	hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 13	ENSG00000170509	0,56261297	9,65E-03
ENXETG00000014837	hsd17b3	hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 3	ENSG00000130948	0,29221106	5,60E-03
ENXETG00000020365	hsd17b8	hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 8	ENSG00000204228	0,52513921	3,35E-03
-	hsp70	heat shock 70kDa protein	-	0,39783417	6,70E-03
ENXETG00000007330	hyal2	hyaluronidase 2	ENSG00000068001	0,36525407	1,65E-03
ENXETG00000026506	iah1	iisoamyl acetate hydrolyzing esterase 1	ENSG00000134330	0,38172723	7,60E-03
ENXETG00000020903	iars	isoleucyl-tRNA synthetase	ENSG00000196305	0,44284166	3,50E-04
ENXETG00000002918	icmt	isoprenylcysteine carboxyl methyltransferase	ENSG00000116237	0,23149123	5,00E-05
ENXETG00000008032	idh1	isocitrate dehydrogenase 1 (NADP+)	ENSG00000138413	0,41020406	5,00E-05
ENXETG00000033964	ier2	immediate early response 2	ENSG00000160888	0,4613572	2,15E-03
ENXETG00000026950	ifngr2.2	interferon gamma receptor 2 (interferon gamma transducer 1), gene 2	ENSG00000159128	0,35955071	1,20E-03
ENXETG00000002532	igf1	insulin like growth factor 1	ENSG00000017427	0,18159679	5,00E-05
ENXETG00000015538	igfals	insulin like growth factor binding protein acid labile subunit	ENSG00000099769	0,40538677	5,00E-05
ENXETG00000021361	igfbp4	insulin like growth factor binding protein 4	ENSG00000141753	0,19748694	5,00E-05
ENXETG00000013874	ihh	indian hedgehog	ENSG00000163501	0,3566359	7,10E-03
ENXETG00000015684	ikzf1	IKAROS family zinc finger 1	ENSG00000185811	0,36458247	8,05E-03
-	il13ra1	-	-	0,09027664	5,00E-05
ENXETG00000024786	il13ra2	interleukin 13 receptor subunit alpha 2	ENSG00000123496	0,3198061	1,00E-04
ENXETG00000031411	il15	#N/A	-	0,47056738	2,00E-03
ENXETG00000015503	il6st	interleukin 6 signal transducer	ENSG00000134352	0,38785126	1,85E-03
ENXETG00000017149	inhbc.1	inhibin subunit beta C	ENSG00000175189	0,3316504	5,00E-05
-	inhbc.2	inhibin, beta C, gene 2	-	0,22100973	5,00E-05
ENXETG00000013492	insig1	insulin induced gene 1	ENSG00000186480	0,32246901	5,00E-05
ENXETG00000013518	insr	insulin receptor	ENSG00000171105	0,41863429	2,50E-04
ENXETG00000003495	ipp	intracisternal A particle-promoted polypeptide	ENSG00000197429	0,37241073	1,50E-04
ENXETG00000018674	irf6	interferon regulatory factor 6	ENSG00000117595	0,48853847	1,04E-02
ENXETG00000006030	irf7	interferon regulatory factor 7	ENSG00000185507	0,46513829	2,00E-03

**Tableau VIII (P13) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG0000002647	irs2	insulin receptor substrate 2	ENSG00000185950	0,2442946	5,00E-05
ENSXETG00000027428	iscu	iron-sulfur cluster assembly enzyme	ENSG00000136003	0,36616371	5,00E-05
ENSXETG00000008281	isoc1	isochorismatase domain containing 1	ENSG00000066583	0,40400565	4,95E-03
ENSXETG00000025004	itfg1	integrin alpha FG-GAP repeat containing 1	ENSG00000129636	0,43549256	1,00E-03
ENSXETG00000023422	itga9-like	integrin subunit alpha 9	ENSG00000144668	0,42112249	6,45E-03
ENSXETG00000013317	itgav	integrin subunit alpha V	ENSG00000138448	0,30192894	5,00E-05
ENSXETG00000018634	itgb2	integrin subunit beta 2	ENSG00000160255	0,14417915	5,00E-05
-	itgb3bp-like	integrin subunit beta 3 binding protein	-	0,34859588	6,30E-03
ENSXETG00000006887	itih3	inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 3	ENSG00000162267	0,29413936	5,00E-05
ENSXETG00000027280	itm2a	integral membrane protein 2A	ENSG00000078596	0,5039151	1,01E-02
ENSXETG00000016078	ivd	isovaleryl-CoA dehydrogenase	ENSG00000128928	0,58678368	7,95E-03
ENSXETG00000000520	jmy	junction mediating and regulatory protein, p53 cofactor	ENSG00000152409	0,41913239	4,75E-03
ENSXETG00000011124	jun	jun proto-oncogene	ENSG00000177606	0,1268473	5,00E-05
ENSXETG00000004766	junb	jun B proto-oncogene ]	ENSG00000171223	0,33995176	5,00E-05
ENSXETG00000006441	jund	jun D proto-oncogene	ENSG00000130522	0,29485996	4,50E-04
ENSXETG00000022299	kal1 (anos1)	anosmin 1	ENSG00000011201	0,45503684	1,05E-03
ENSXETG00000010851	kank4	KN motif and ankyrin repeat domains 4	ENSG00000132854	0,22060512	5,00E-05
ENSXETG00000014008	kat2b	K(lysine) acetyltransferase 2B	ENSG00000114166	0,31336127	5,00E-05
ENSXETG00000025371	kbtbd7	kelch repeat and BTB (POZ) domain containing 7	-	0,33161219	1,70E-03
ENSXETG00000022808	kcnk1	potassium channel, two pore domain subfamily K, member 1	ENSG00000135750	0,50162096	1,65E-03
ENSXETG00000006930	kctd1	potassium channel tetramerization domain containing 1	ENSG00000134504	0,22297986	4,50E-04
ENSXETG00000012508	kctd2-like	#N/A	ENSG00000180901	0,46474214	4,05E-03
ENSXETG00000010606	kdelr2	KDEL endoplasmic reticulum protein retention receptor 2	ENSG00000105438	0,53262752	3,15E-03
-	kiaa0226-like (rubcnl)	RUN and cysteine rich domain containing beclin 1 interacting protein like	-	0,54857326	8,20E-03
ENSXETG00000019146	kiaa1161 (myorg)	myogenesis regulating glycosidase (putative)	ENSG00000164976	0,22442623	5,00E-05
ENSXETG00000034232	kiaa1467 (fam234b)	family with sequence similarity 234 member B	ENSG00000084444	0,43250042	1,75E-03
ENSXETG00000000990	kiaa1522-like	KIAA1522	ENSG00000162522	0,28842725	1,50E-04
ENSXETG00000014321	kiaa1598-like (shtn1)	shootin 1	ENSG00000187164	0,27898142	1,05E-03

**Tableau VIII (P14) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000013078	kiaa2013	KIAA2013	ENSG00000116685	0,5522437	4,05E-03
ENSXETG00000012812	klb	klotho beta	ENSG00000134962	0,45173558	4,50E-04
ENSXETG00000000992	klf15.2	Kruppel-like factor 15, gene 2	ENSG00000266265	0,31131606	4,50E-03
ENSXETG00000007622	klhl25	kelch like family member 25	ENSG00000183655	0,30468616	5,00E-05
ENSXETG00000020837	kpna1	karyopherin alpha 1	ENSG00000114030	0,49026611	7,00E-03
-	krt5.7	-	-	0,43297067	2,70E-03
ENSXETG00000008940	lamb3-like	laminin subunit beta 3	ENSG00000196878	0,38551537	3,50E-04
ENSXETG00000004476	lamp2	lysosomal-associated membrane protein 2	ENSG00000005893	0,5473869	6,95E-03
ENSXETG00000025722	lamtor5	late endosomal/lysosomal adaptor, MAPK and MTOR activator 5	ENSG00000134248	0,53830433	3,70E-03
ENSXETG00000006918	lanc1	LanC like 1	ENSG00000115365	0,33497148	2,60E-03
ENSXETG00000023716	lasp1	LIM and SH3 protein 1	ENSG00000002834	0,19424472	1,00E-04
ENSXETG00000003085	lcat	lecithin-cholesterol acyltransferase	ENSG00000213398	0,34646517	5,00E-05
ENSXETG00000022054	lclat1	lysocardiolipin acyltransferase 1	ENSG00000172954	0,33151268	4,00E-04
ENSXETG00000014954	lcp1	lymphocyte cytosolic protein 1 (L-plastin)	ENSG00000136167	0,43574268	1,00E-04
ENSXETG00000007552	ldlrad3	low density lipoprotein receptor class A domain containing 3	ENSG00000179241	0,23649072	4,40E-03
ENSXETG00000021102	lef1	lymphoid enhancer binding factor 1	ENSG00000138795	0,14973712	1,35E-03
ENSXETG00000030764	lgals9c	lectin, galactoside-binding, soluble, 9C	ENSG00000006659	0,55806475	9,70E-03
-	limd1	LIM domains containing 1	-	0,34916351	1,10E-03
ENSXETG00000015993	lims1	LIM-type zinc finger domains 1	ENSG00000169756	0,55224325	8,90E-03
ENSXETG00000009273	lipa	lipase A, lysosomal acid, cholesterol esterase	ENSG00000107798	0,44983465	4,00E-04
ENSXETG00000032604	lipc	Hepatic triacylglycerol lipase	ENSG00000166035	0,46084176	8,40E-03
ENSXETG00000023089	lmf2	lipase maturation factor 2	ENSG00000100258	0,45213788	4,85E-03
ENSXETG00000031406	lnx2	ligand of numb-protein X 2	ENSG00000139517	0,45932014	1,60E-03
ENSXETG00000024861	lox1	lysyl oxidase like 1	-	0,48294712	1,45E-03
ENSXETG00000012850	lpp	LIM domain containing preferred translocation partner in lipoma	ENSG00000145012	0,32036251	3,50E-04
ENSXETG00000022617	lrp10	LDL receptor related protein 10	ENSG00000197324	0,30157098	2,50E-04
ENSXETG00000004065	lrp12-like	LDL receptor related protein 12	ENSG00000147650	0,36521565	1,50E-03
ENSXETG00000010024	lrp5	LDL receptor related protein 5	ENSG00000162337	0,54812159	1,03E-02
ENSXETG00000025653	lrrc20	leucine rich repeat containing 20	ENSG00000172731	0,25443554	9,30E-03

**Tableau VIII (P15) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENXSXETG00000006088	lrrc8d	leucine rich repeat containing 8 VRAC subunit D	ENSG00000171492	0,31682308	8,00E-04
ENXSXETG00000000831	lurap1l	leucine rich adaptor protein 1-like	ENSG00000153714	0,24370414	9,55E-03
ENXSXETG000000018786	lysm4-like	LysM, putative peptidoglycan-binding, domain containing 4	ENSG00000183060	0,35621919	1,30E-03
ENXSXETG000000013670	lyve1	lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1	ENSG00000133800	0,41165323	9,65E-03
ENXSXETG000000013041	lyz	lysozyme	ENSG00000090382	0,19411752	3,25E-03
ENXSXETG000000024225	m6pr	mannose-6-phosphate receptor (cation dependent)	ENSG00000003056	0,41489599	1,80E-03
ENXSXETG000000018054	maats1	MYCBP associated and testis expressed 1	ENSG00000183833	0,17413951	5,00E-05
ENXSXETG000000004498	magt1-like	magnesium transporter 1	ENSG00000102158	0,58686042	9,55E-03
ENXSXETG000000025649	mal2	mal, T cell differentiation protein 2	ENSG00000147676	0,33398245	5,00E-05
ENXSXETG000000001688	mamdc2	MAM domain containing 2	ENSG00000165072	0,31400696	2,00E-04
ENXSXETG000000003692	man1c1	mannosidase, alpha, class 1C, member 1	ENSG00000117643	0,14255448	5,00E-05
ENXSXETG000000026530	man2a1	mannosidase, alpha, class 2A, member 1	ENSG00000112893	0,26393749	5,00E-05
ENXSXETG000000011609	man2b2	mannosidase, alpha, class 2B, member 2	ENSG00000013288	0,55886024	6,15E-03
ENXSXETG000000015887	map2k1	mitogen-activated protein kinase kinase 1	ENSG00000169032	0,48745643	9,05E-03
ENXSXETG000000022954	map2k6	mitogen-activated protein kinase kinase 6	ENSG00000108984	0,33863246	7,50E-04
ENXSXETG000000027243	map3k14	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 14	ENSG00000006062	0,42019517	1,70E-03
ENXSXETG000000021811	map3k9-like	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 9	ENSG00000006432	0,36381972	5,70E-03
ENXSXETG000000027751	marcks	myristoylated alanine-rich protein kinase C substrate	ENSG00000277443	0,39275528	2,50E-04
-	marveld1	MARVEL domain containing 1	-	0,29239333	1,00E-04
ENXSXETG000000004675	maz	MYC associated zinc finger protein	ENSG00000103495	0,35339661	4,10E-03
ENXSXETG000000003174	mboat7	membrane bound O-acyltransferase domain containing 7	ENSG00000125505	0,14583649	1,40E-03
ENXSXETG000000024734	mcee	methylmalonyl-CoA epimerase	ENSG00000124370	0,45437967	3,00E-04
ENXSXETG000000013380	mctp1	multiple C2 domains, transmembrane 1	ENSG00000175471	0,41119761	9,00E-03
ENXSXETG000000022647	me1-like	malic enzyme 1, NADP(+)-dependent, cytosolic	ENSG00000065833	0,25962823	5,00E-05
ENXSXETG000000010436	me3	malic enzyme 3, NADP(+)-dependent, mitochondrial	ENSG00000151376	0,49884022	4,35E-03
ENXSXETG000000017466	meaf6	MYST/Esa1-associated factor 6	ENSG00000163875	0,50646461	3,65E-03
ENXSXETG000000005010	med22	mediator complex subunit 22	ENSG00000148297	0,31484677	5,90E-03
ENXSXETG000000001486	med27-like	mediator complex subunit 27	ENSG00000160563	0,24646666	9,00E-04
-	mef2bnb	-	-	0,50404546	1,05E-02
ENXSXETG000000005051	meox2	mesenchyme homeobox 2	ENSG00000106511	0,1234609	4,00E-04
ENXSXETG000000007856	mettl2b	methyltransferase like 2B	ENSG00000087995	0,44491703	1,06E-02

**Tableau VIII (P16) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000023144	mfap3l-like	microfibril associated protein 3 like	ENSG00000198948	0,47606887	7,00E-04
ENSXETG00000017772	mfge8	milk fat globule-EGF factor 8 protein	ENSG00000140545	0,47053967	1,30E-03
ENSXETG00000000371	mphas1	malignant fibrous histiocytoma amplified sequence 1	ENSG00000147324	0,37451409	3,50E-04
ENSXETG00000019380	mfi2 (meltf)	melanotransferrin	ENSG00000163975	0,48682959	2,30E-03
ENSXETG00000031203	mfsd1-like	major facilitator superfamily domain containing 1	ENSG00000118855	0,39554336	8,95E-03
ENSXETG00000001185	mfsd2a	major facilitator superfamily domain containing 2A	ENSG00000168389	0,4014797	9,00E-04
ENSXETG00000014915	mgat4a	alpha-1,3-mannosyl-glycoprotein 4-beta-N-acetylglucosaminyltransferase A	ENSG00000205301	0,37970688	5,55E-03
-	MGC107849	-	-	0,42747916	3,40E-03
ENSXETG00000027273	MGC107876	MGC107876 protein	ENSG00000132693	0,39034115	1,60E-03
ENSXETG00000019369	MGC108147	MGC108147 protein	ENSG00000132703	0,29445977	3,80E-03
-	MGC76271	-	-	0,46172216	5,50E-03
ENSXETG00000004408	MGC89248	MGC89248 protein	ENSG00000139547	0,50320232	1,80E-03
ENSXETG00000017065	mhc1a	uncharacterized LOC100216014	ENSG00000153029	0,15077451	5,00E-05
ENSXETG00000008590	mid1ip1	MID1 interacting protein 1	ENSG00000165175	0,2140063	5,00E-05
-	mmab	metabolism of cobalamin associated B	-	0,4238618	4,90E-03
ENSXETG00000025032	mmp15	matrix metalloproteinase 15	ENSG00000102996	0,53776209	1,06E-02
ENSXETG00000016355	mob3c	MOB kinase activator 3C	ENSG00000142961	0,227205	9,45E-03
-	morn2	MORN repeat containing 2	-	0,34882309	1,55E-03
ENSXETG00000016054	mpst	mercaptopyruvate sulfurtransferase	ENSG00000128309	0,49782344	1,45E-03
ENSXETG00000010120	mpzl2	myelin protein zero-like 2	ENSG00000149573	0,41682151	2,20E-03
ENSXETG00000001366	mrc1	mannose receptor C-type 1	ENSG00000260314	0,29701951	5,00E-05
ENSXETG00000017716	mrps30	mitochondrial ribosomal protein S30	ENSG00000112996	0,46345312	7,00E-04
ENSXETG00000000914	msmo1	methylsterol monooxygenase 1	ENSG00000052802	0,39003082	8,00E-04
-	msrb1	methionine sulfoxide reductase B1	-	0,54138332	4,10E-03
ENSXETG00000012094	mthfd2	methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NADP+ dependent) 2, methenyltetrahydrofolate cyclohydrolase	-	0,44873531	5,80E-03
ENSXETG00000017786	mtm1	myotubularin 1	ENSG00000171100	0,47859779	1,60E-03
ENSXETG00000015585	mtmr12	myotubularin related protein 12	ENSG00000150712	0,25672295	7,85E-03

**Tableau VIII (P17) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000017860	mtmr14	myotubularin related protein 14	ENSG00000163719	0,55161643	6,35E-03
ENSXETG00000029939	mut-like	methylmalonyl-CoA mutase	ENSG00000146085	0,52919456	3,05E-03
ENSXETG00000010030	myadm	myeloid-associated differentiation marker	ENSG00000179820	0,28084751	1,50E-04
ENSXETG00000022882	myo1c-like	myosin IC	ENSG00000197879	0,48619187	8,50E-04
ENSXETG00000018850	myo3b-like.1	myosin 3b	ENSG00000071909	0,01851936	5,00E-05
ENSXETG00000011388	myrfl	myelin regulatory factor like	ENSG00000166268	0,22436556	1,00E-04
ENSXETG00000025007	n4bp1	nedd4 binding protein 1	ENSG00000102921	0,50982624	3,75E-03
ENSXETG00000003384	nags	N-acetylglutamate synthase	ENSG00000161653	0,29316207	5,00E-05
ENSXETG00000005918	nampt	nicotinamide phosphoribosyltransferase	ENSG00000105835	0,34535882	5,00E-05
ENSXETG00000022086	nbeal1	neurobeachin like 1	ENSG00000144426	0,40751939	5,00E-05
ENSXETG00000032751	ncoa4-like	nuclear receptor coactivator 4	ENSG00000266412	0,22407211	5,00E-05
ENSXETG00000017809	ndfip2	Nedd4 family interacting protein 2	ENSG00000102471	0,58156354	1,04E-02
-	necap2	NECAP endocytosis associated 2	-	0,43330622	5,70E-03
ENSXETG00000027400	nfe2	nuclear factor, erythroid 2	ENSG00000123405	0,42886776	1,10E-03
ENSXETG00000016032	nhlrc3-like	NHL repeat containing 3	ENSG00000188811	0,30951439	1,20E-03
ENSXETG00000015640	ninj1	ninjurin 1	ENSG00000131669	0,25539663	1,65E-03
ENSXETG00000009832	nipal1	NIPA-like domain containing 1	ENSG00000163293	0,25079549	5,00E-04
ENSXETG00000016591	nnt	nicotinamide nucleotide transhydrogenase	ENSG00000112992	0,40470694	3,00E-04
ENSXETG00000022012	nod1	nucleotide binding oligomerization domain containing 1	ENSG00000106100	0,32611924	4,35E-03
ENSXETG00000015374	nr0b1	nuclear receptor subfamily 0 group B member 1	ENSG00000169297	0,13217797	3,50E-04
ENSXETG00000013531	nr2f6	nuclear receptor subfamily 2 group F member 6	ENSG00000160113	0,31851958	1,00E-04
ENSXETG00000001879	nr3c1-like.2	nuclear receptor subfamily 3 group C member 1	ENSG00000113580	0,5163453	7,95E-03
ENSXETG00000026061	nr3c2	nuclear receptor subfamily 3 group C member 2	ENSG00000151623	0,42923551	8,35E-03
ENSXETG00000010095	nrp2	neuropilin 2	ENSG00000118257	0,33411115	4,00E-04
ENSXETG00000018441	nsdhl	NAD(P) dependent steroid dehydrogenase-like	ENSG00000147383	0,43018718	5,50E-04
ENSXETG00000018096	nt5e	5'-nucleotidase, ecto (CD73)	ENSG00000135318	0,27944203	5,00E-04
ENSXETG00000008495	ntf3	neurotrophin 3	ENSG00000185652	0,27646771	5,00E-05
ENSXETG00000016026	nucb2	nucleobindin 2	ENSG00000070081	0,47971218	3,80E-03
ENSXETG00000004785	nup155-like.1	nucleoporin 155kDa	ENSG00000113569	0,52251874	6,15E-03

**Tableau VIII (P18) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000006995	nxpe3-like	neurexophilin and PC-esterase domain family member 3	ENSG00000144815	0,16869858	1,20E-03
-	oat.1	-	-	0,52520274	1,03E-02
ENSXETG000000013539	ocel1	occludin/ELL domain containing 1	-	0,54378453	6,90E-03
ENSXETG000000003519	odc1	ornithine decarboxylase 1	ENSG00000115758	0,32222974	4,00E-04
ENSXETG000000016841	opa1	optic atrophy 1	ENSG00000198836	0,44578078	2,70E-03
ENSXETG000000034143	opcml	opioid binding protein/cell adhesion molecule-like	ENSG00000183715	0,12645089	5,00E-05
ENSXETG000000003753	orai2	ORAI calcium release-activated calcium modulator 2	ENSG00000276045	0,15831043	5,00E-05
ENSXETG000000005449	ostf1	osteoclast stimulating factor 1	ENSG00000134996	0,19433617	1,55E-03
ENSXETG000000033345	oxct1	3-oxoacid CoA-transferase 1	ENSG00000083720	0,58587332	8,85E-03
ENSXETG000000010723	p2ry2	purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 2	ENSG00000175591	0,28119084	1,50E-04
ENSXETG000000002240	palm2	paralemmin 2	ENSG00000243444	0,40569225	4,75E-03
ENSXETG000000032625	pank1-like	pantothenate kinase 1	ENSG00000152782	0,35984082	3,85E-03
ENSXETG000000013675	pank3	pantothenate kinase 3	ENSG00000120137	0,29998327	1,70E-03
ENSXETG000000007985	parp9	poly(ADP-ribose) polymerase family member 9	ENSG00000138496	0,14736887	5,00E-05
ENSXETG000000008191	pcbd1	pterin-4 alpha-carbinolamine dehydratase/dimerization cofactor of hepatocyte nuclear factor 1 alpha	ENSG00000166228	0,44402887	3,00E-04
ENSXETG000000003663	pcdh10	protocadherin 10	ENSG00000138650	0,31008143	2,00E-04
ENSXETG000000024518	pcdhga3	protocadherin gamma subfamily A, 3	ENSG00000240764	0,35328644	2,50E-04
ENSXETG000000008513	pcyox1	prenylcysteine oxidase 1	ENSG00000116005	0,18177327	5,00E-05
ENSXETG000000022875	pcd10	programmed cell death 10	ENSG00000114209	0,5869181	1,07E-02
ENSXETG000000019550	pdgfc	platelet derived growth factor C	ENSG00000145431	0,17174083	5,00E-05
ENSXETG000000017929	pdia4	protein disulfide isomerase family A member 4	ENSG00000155660	0,3986744	8,50E-04
ENSXETG000000021812	pdk3	pyruvate dehydrogenase kinase 3	ENSG00000067992	0,41508169	5,40E-03
ENSXETG000000017419	pdp2	pyruvate dehydrogenase phosphatase catalytic subunit 2	ENSG00000172840	0,31716246	5,70E-03
ENSXETG000000004025	pdpk1	3-phosphoinositide dependent protein kinase 1	ENSG00000140992	0,4888718	4,75E-03
ENSXETG000000032460	pdzk1ip1	PDZK1 interacting protein 1	ENSG00000162366	0,40621009	5,00E-05
ENSXETG000000022375	pebp1	phosphatidylethanolamine binding protein 1	ENSG00000089220	0,29053619	5,00E-05
ENSXETG000000005734	pemt	phosphatidylethanolamine N-methyltransferase	ENSG00000133027	0,4204378	1,00E-04
ENSXETG000000018297	pepd	peptidase D	ENSG00000124299	0,55626699	3,60E-03
ENSXETG000000017165	pex2	peroxisomal biogenesis factor 2	ENSG00000164751	0,48825317	1,06E-02

**Tableau VIII (P19) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENXSXETG00000009362	pkfb4	6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 4	ENSG00000114268	0,31683503	6,00E-04
ENXSXETG00000020090	pfn2	profilin 2	ENSG00000070087	0,2244752	5,00E-05
ENXSXETG00000011296	pggt1b	protein geranylgeranyltransferase type I, beta subunit	ENSG00000164219	0,51288576	6,00E-03
ENXSXETG00000014629	pgpep1	pyroglutamyl-peptidase I	ENSG00000130517	0,31620344	4,00E-04
ENXSXETG00000003918	phkb-like	phosphorylase kinase, beta	ENSG00000102893	0,43642797	8,00E-04
ENXSXETG00000010336	pigq	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class Q	ENSG00000007541	0,55350799	1,06E-02
ENXSXETG00000009354	pim1	Pim-1 proto-oncogene, serine/threonine kinase	-	0,38970693	9,00E-03
ENXSXETG00000000338	pkd2	polycystin 2, transient receptor potential cation channel	ENSG00000118762	0,33854161	5,00E-05
ENXSXETG000000027262	pkia	protein kinase (cAMP-dependent, catalytic) inhibitor alpha	ENSG00000171033	0,17217537	4,00E-04
ENXSXETG00000006155	pla2g12b	phospholipase A2 group XIIB	ENSG00000138308	0,53509955	8,50E-03
ENXSXETG00000017657	plbd2	phospholipase B domain containing 2	ENSG00000151176	0,33808813	5,00E-05
ENXSXETG000000030514	plce1	phospholipase C epsilon 1	ENSG00000138193	0,39751408	1,25E-03
ENXSXETG00000017358	plek	pleckstrin	ENSG00000115956	0,48208044	2,35E-03
ENXSXETG00000010768	plekhf1	pleckstrin homology and FYVE domain containing 1	ENSG00000166289	0,26281886	3,00E-04
ENXSXETG00000024941	plekhj1	pleckstrin homology domain containing J1	ENSG00000104886	0,57307301	6,40E-03
-	plxdc1	plexin domain containing 1	-	0,21870441	3,00E-04
ENXSXETG00000017823	plxnb1	plexin B1	ENSG00000164050	0,30717622	2,00E-04
ENXSXETG00000007706	plxnb3	plexin B3	ENSG00000198753	0,5575303	4,95E-03
ENXSXETG00000009439	pmel-like	premelanosome protein	ENSG00000185664	0,14543422	5,00E-05
ENXSXETG00000004865	pnpla3	patatin like phospholipase domain containing 3	ENSG00000100344	0,45243647	4,50E-04
ENXSXETG00000005273	pnrc2	proline rich nuclear receptor coactivator 2	ENSG00000189266	0,29954012	5,00E-05
ENXSXETG00000020299	pon2	paraoxonase 2	ENSG00000105854	0,26170318	5,00E-05
ENXSXETG00000020984	ppp1r3c.1	protein phosphatase 1, regulatory subunit 3C, gene 1	ENSG00000119938	0,38047806	1,50E-04
-	ppp1r3d	protein phosphatase 1 regulatory subunit 3D	-	0,10386422	5,00E-05
-	ppp1r3g	-	-	0,47537473	3,75E-03
ENXSXETG00000003372	ppp1r9b	protein phosphatase 1 regulatory subunit 9B	ENSG00000108819	0,32363655	3,60E-03
ENXSXETG00000020864	ppp2r2b	protein phosphatase 2 regulatory subunit B, beta	ENSG00000156475	0,47651353	7,50E-04
ENXSXETG00000016831	ppp6c	protein phosphatase 6, catalytic subunit	ENSG00000119414	0,28350135	5,00E-05
ENXSXETG00000001183	ppt1	palmitoyl-protein thioesterase 1	ENSG00000131238	0,48163675	1,45E-03

**Tableau VIII (P20) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.Mix.**



ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000010229	prdx3	peroxiredoxin 3	ENSG00000165672	0,4367503	1,50E-04
-	prhoxnb	-	-	0,45507202	5,75E-03
ENSXETG00000018294	prkar1a	protein kinase cAMP-dependent type I regulatory subunit alpha	ENSG00000108946	0,24612418	5,00E-05
ENSXETG00000000709	prlr	prolactin receptor	ENSG00000113494	0,26386087	3,50E-04
ENSXETG00000019260	proca1	protein interacting with cyclin A1	ENSG00000167525	0,44007856	1,00E-02
ENSXETG00000023176	prox1	prospero homeobox 1	ENSG00000117707	0,20905622	5,00E-05
ENSXETG00000005345	prps2	phosphoribosyl pyrophosphate synthetase 2	ENSG00000101911	0,49299581	7,50E-04
ENSXETG00000014791	prr15	proline rich 15	ENSG00000176532	0,34532982	1,65E-03
ENSXETG000000031096	prr5l-like	proline rich 5 like	ENSG00000135362	0,1107618	5,00E-05
ENSXETG00000021647	prtn3-like.2	proteinase 3	ENSG00000196415	0,50943483	7,90E-03
ENSXETG00000001273	psd4	pleckstrin and Sec7 domain containing 4	-	0,23087019	5,00E-05
ENSXETG00000005198	psmb7.2	proteasome subunit beta 7	ENSG00000205220	0,32680349	8,95E-03
ENSXETG00000016592	psmb8	proteasome subunit beta 8	ENSG00000204264	0,30533431	5,00E-05
ENSXETG00000019595	psmd5	proteasome 26S subunit, non-ATPase 5	ENSG00000095261	0,34936219	5,00E-05
ENSXETG00000002225	ptbp3	polypyrimidine tract binding protein 3	ENSG00000119314	0,55068366	8,30E-03
ENSXETG00000003351	ptgfrn	prostaglandin F2 receptor inhibitor	ENSG00000134247	0,27792185	3,70E-03
ENSXETG00000017378	ptgs2	prostaglandin-endoperoxide synthase 2	ENSG00000073756	0,48348107	1,60E-03
ENSXETG00000008019	pth2r	parathyroid hormone 2 receptor	ENSG00000144407	0,17379205	5,00E-05
ENSXETG00000007988	ptplb (hacd2)	3-hydroxyacyl-CoA dehydratase 2	ENSG00000206527	0,40572051	1,05E-03
ENSXETG000000033073	ptpn21	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 21	ENSG00000070778	0,47360559	6,45E-03
ENSXETG00000018024	pxdc1	PX domain containing 1	ENSG00000168994	0,4338303	4,00E-04
ENSXETG00000008675	pxk	PX domain containing serine/threonine kinase	ENSG00000168297	0,2729302	5,00E-05
ENSXETG00000024780	pxmp2	peroxisomal membrane protein 2	ENSG00000176894	0,17914922	5,00E-05
ENSXETG00000027828	pygo1	pygopus family PHD finger 1	ENSG00000171016	0,18811285	6,00E-04
ENSXETG00000018402	pyroxd2	pyridine nucleotide-disulphide oxidoreductase domain 2	ENSG00000119943	0,22697233	2,50E-04
-	pyurf	Pigy upstream reading frame	-	0,42695346	1,90E-03
ENSXETG00000024227	pzp-like.1	pregnancy-zone protein	-	0,33573009	1,50E-04
ENSXETG00000011319	rab20	RAB20, member RAS oncogene family	ENSG00000139832	0,34788543	5,00E-05
ENSXETG00000020404	rab25	RAB25, member RAS oncogene family	ENSG00000132698	0,46215774	2,50E-04

**Tableau VIII (P21) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000007375	rab27a	RAB27A, member RAS oncogene family	ENSG00000069974	0,32681858	2,50E-04
ENSXETG00000024914	rab36	RAB36, member RAS oncogene family	ENSG00000100228	0,44514506	4,45E-03
ENSXETG00000002590	rab4b	RAB4B member RAS oncogene family	ENSG00000167578	0,40367819	2,60E-03
ENSXETG00000027593	rac1	Rac family small GTPase 1	ENSG00000136238	0,32996104	5,00E-05
ENSXETG00000004629	rac2	Rac family small GTPase 2	ENSG00000128340	0,50767265	3,90E-03
ENSXETG00000033871	rac3	Rac family small GTPase 3	ENSG00000169750	0,18538207	5,00E-05
ENSXETG00000026776	rap1b	RAP1B, member of RAS oncogene family	ENSG00000127314	0,56628998	8,55E-03
ENSXETG00000023495	rap2a	RAP2A, member of RAS oncogene family	ENSG00000125249	0,56436491	7,20E-03
ENSXETG00000010187	rbks	ribokinase	ENSG00000171174	0,32523258	4,30E-03
ENSXETG00000017484	rdh5	retinol dehydrogenase 5	ENSG00000135437	0,49110307	7,15E-03
ENSXETG00000021513	reep5	receptor accessory protein 5	ENSG00000129625	0,40890984	3,00E-04
ENSXETG00000018465	rell1	RELT-like 1	ENSG00000181826	0,38365627	3,50E-04
ENSXETG00000000759	rflk	riboflavin kinase	ENSG00000135002	0,15666899	5,00E-05
ENSXETG00000001824	rfoxap	regulatory factor X associated protein	ENSG00000133111	0,34944619	2,15E-03
ENSXETG00000010461	rgs4	regulator of G-protein signaling 4	ENSG00000117152	0,26175937	3,50E-04
ENSXETG00000010462	rgs5	regulator of G-protein signaling 5	ENSG00000143248	0,42731115	7,75E-03
ENSXETG00000003124	rhobtb1	Rho related BTB domain containing 1	ENSG00000072422	0,31947301	1,45E-03
ENSXETG00000009700	rin2	Ras and Rab interactor 2	ENSG00000132669	0,42553288	8,00E-03
ENSXETG00000015941	rnf130	ring finger protein 130	ENSG00000113269	0,49441178	2,55E-03
ENSXETG00000010627	rnf146	ring finger protein 146	ENSG00000118518	0,47271019	5,25E-03
ENSXETG00000015314	rnf167	ring finger protein 167	ENSG00000105428	0,46891089	3,50E-04
ENSXETG00000027376	rnf170	ring finger protein 170	ENSG00000120925	0,41403011	1,50E-04
-	rnf26	ring finger protein 26	-	0,44095105	8,30E-03
ENSXETG00000005702	rpia-like	ribose 5-phosphate isomerase A	ENSG00000153574	0,33624908	3,55E-03
ENSXETG00000023435	rsad2	radical S-adenosyl methionine domain containing 2	ENSG00000134321	0,22211292	3,95E-03
ENSXETG00000013266	s1pr1	sphingosine-1-phosphate receptor 1	ENSG00000170989	0,44455475	3,85E-03
-	samd12	sterile alpha motif domain containing 12	-	-inf	1,03E-02
ENSXETG00000023126	samsn1	SAM domain, SH3 domain and nuclear localization signals 1	ENSG00000155307	0,32414971	7,00E-04
ENSXETG00000034329	sarm1	sterile alpha and TIR motif containing 1	ENSG00000004139	0,44523476	1,15E-03
ENSXETG00000001195	scarb1	scavenger receptor class B member 1	ENSG00000073060	0,4423548	6,00E-04

**Tableau VIII (P22) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000024116	scarb2	scavenger receptor class B member 2	ENSG00000138760	0,28851891	2,00E-04
ENSXETG00000023757	scd	stearoyl-CoA desaturase (delta-9-desaturase)	ENSG00000099194	0,17396861	5,00E-05
ENSXETG00000024490	scp2	sterol carrier protein 2	ENSG00000116171	0,47699465	2,30E-03
ENSXETG00000020061	scpep1	serine carboxypeptidase 1	ENSG00000121064	0,24043784	1,00E-04
ENSXETG00000004735	scyl3	SCY1 like pseudokinase 3	ENSG00000000457	0,36377601	1,05E-03
ENSXETG00000005655	sdr16c5	short chain dehydrogenase/reductase family 16C member 5	ENSG00000170786	0,46310128	3,50E-04
ENSXETG00000027356	sec61b	Sec61 translocon beta subunit	ENSG00000106803	0,54570795	1,05E-02
ENSXETG00000019668	seh1l	SEH1 like nucleoporin	ENSG00000085415	0,48748809	3,85E-03
-	selm	selenoprotein M	-	0,2365071	1,02E-02
-	selplg-like	-	-	0,33108018	5,10E-03
ENSXETG00000015209	sema4g	semaphorin 4G	ENSG00000095539	0,24580498	5,00E-05
ENSXETG00000031045	sepp1	selenoprotein P1	ENSG00000250722	0,14713934	5,00E-05
ENSXETG00000012261	sept9	septin 9	ENSG00000184640	0,48084664	1,55E-03
ENSXETG00000001778	serinc3	serine incorporator 3	ENSG00000132824	0,54369083	2,35E-03
ENSXETG00000000484	serinc5	serine incorporator 5	ENSG00000164300	0,45630621	2,15E-03
ENSXETG00000010316	serpina10	serpin peptidase inhibitor, clade A (alpha-1 antiproteinase, antitrypsin), member 10	ENSG00000140093	0,33610071	5,00E-05
ENSXETG00000022866	serpini1	serpin family I member 1	ENSG00000163536	0,39653961	5,00E-05
ENSXETG00000014022	sertad2-like	SERTA domain containing 2	ENSG00000179833	0,22636061	6,60E-03
ENSXETG00000022923	sf3a3	splicing factor 3a subunit 3	ENSG00000183431	0,44483485	2,50E-04
ENSXETG00000019651	sgsh	N-sulfoglucosamine sulfohydrolase	ENSG00000181523	0,2561008	1,00E-03
ENSXETG00000025095	sh3bgrl	SH3 domain binding glutamate-rich protein like	ENSG00000185437	0,51654331	2,70E-03
ENSXETG00000015811	sh3gl1	SH3-domain GRB2-like 1	ENSG00000141985	0,43666434	3,50E-04
-	shbg	sex hormone binding globulin	-	0,34326724	5,00E-05
ENSXETG00000022967	she-like	Src homology 2 domain containing E	ENSG00000169291	0,35857014	1,30E-03
ENSXETG00000005754	shmt1	serine hydroxymethyltransferase 1	ENSG00000176974	0,45581206	2,50E-04
ENSXETG00000004167	shroom1	shroom family member 1	ENSG00000164403	0,36751882	5,00E-05
ENSXETG00000031194	shroom2	shroom family member 2	ENSG00000146950	0,47925573	9,90E-03
ENSXETG00000020096	siah2	siah E3 ubiquitin protein ligase 2	ENSG00000181788	0,21390374	5,00E-05

**Tableau VIII (P23) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000021529	siglec1	sialic acid binding Ig like lectin 1	ENSG00000088827	0,52313525	7,30E-03
ENSXETG00000015605	sigmar1	sigma non-opioid intracellular receptor 1	ENSG00000147955	0,4733749	2,85E-03
ENSXETG00000002409	sirt2	sirtuin 2	ENSG00000068903	0,55041941	5,80E-03
ENSXETG00000027357	skap1	src kinase associated phosphoprotein 1	ENSG00000141293	0,14829822	5,00E-05
ENSXETG00000009208	skil	SKI-like proto-oncogene	ENSG00000136603	0,34470927	1,00E-03
-	slc14a2	solute carrier family 14 (urea transporter), member 2	-	0,18651741	1,00E-04
ENSXETG00000012500	slc16a5-like	solute carrier family 16 (monocarboxylate transporter), member 5	ENSG00000170190	0,46083836	8,55E-03
ENSXETG00000001262	slc16a6-like	solute carrier family 16 member 6	ENSG00000108932	0,21123628	2,00E-04
-	slc17a5	solute carrier family 17 member 5	-	0,48328756	1,00E-03
ENSXETG00000011482	slc19a1	solute carrier family 19 member 1	ENSG00000173638	0,22805332	7,90E-03
ENSXETG00000011685	slc1a1	solute carrier family 1 member 1	ENSG00000106688	0,13743369	2,35E-03
ENSXETG00000014014	slc1a4	solute carrier family 1 member 4	ENSG00000115902	0,4234073	2,35E-03
ENSXETG00000020972	slc22a15.2	solute carrier family 22, member 15, gene 2	ENSG00000168065	0,52187766	5,10E-03
-	slc25a20.2	solute carrier family 25 (carnitine/acylcarnitine translocase), member 20, gene 2	-	0,54808186	4,85E-03
ENSXETG00000007767	slc25a37	solute carrier family 25, member 37	ENSG00000147454	0,41306702	3,45E-03
ENSXETG00000020492	slc26a2	solute carrier family 26 member 2	ENSG00000155850	0,38108666	5,00E-05
ENSXETG00000023111	slc26a5	solute carrier family 26 member 5	ENSG00000170615	0,44862569	3,50E-04
ENSXETG00000015550	slc2a13	solute carrier family 2 member 13	ENSG00000151229	0,26746334	6,50E-04
ENSXETG00000011901	slc2a5	solute carrier family 2 member 5	ENSG00000142583	0,5119689	6,00E-03
-	slc2a9	solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 9	-	0,14792005	5,00E-05
ENSXETG00000001017	slc35c1	solute carrier family 35 member C1	ENSG00000181830	0,36606078	3,15E-03
ENSXETG00000007362	slc35c2	solute carrier family 35 member C2	ENSG00000080189	0,380385	1,50E-04
-	slc35f5	solute carrier family 35 member F5	-	0,25301113	5,05E-03
ENSXETG00000003715	slc39a3	solute carrier family 39 member 3	ENSG00000141873	0,40282824	2,40E-03
ENSXETG00000019456	slc3a2	solute carrier family 3 member 2	ENSG00000168003	0,50585289	4,80E-03
ENSXETG00000009874	slc40a1	solute carrier family 40 (iron-regulated transporter), member 1	ENSG00000138449	0,3109295	5,00E-05
ENSXETG00000000993	slc45a3	solute carrier family 45 member 3	ENSG00000158715	0,32138753	4,10E-03
ENSXETG00000032137	slc46a3	solute carrier family 46 member 3	ENSG00000139508	0,38554568	2,30E-03
ENSXETG00000016071	slc5a11-like	solute carrier family 5 (sodium/inositol cotransporter), member 11	ENSG00000158865	0,4244571	4,50E-04

**Tableau VIII (P24) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
-	slc6a14.1	solute carrier family 6 member 14, gene 1	-	0,44625776	1,50E-04
ENSXETG00000022128	slc7a7	solute carrier family 7 member 7	ENSG00000155465	0,52458207	3,50E-03
ENSXETG00000020678	slc9a1	solute carrier family 9 member 1	ENSG00000090020	0,45516381	1,06E-02
ENSXETG00000020317	smad7-like	SMAD family member 7	ENSG00000101665	0,41908468	1,50E-04
ENSXETG00000012528	smg7	SMG7 nonsense mediated mRNA decay factor	ENSG00000116698	0,54983058	1,02E-02
ENSXETG00000003857	sms	spermine synthase	ENSG00000102172	0,30149838	2,00E-04
ENSXETG00000022783	snx13	sorting nexin 13	ENSG00000071189	0,45067187	9,95E-03
ENSXETG00000001662	snx15	sorting nexin 15	ENSG00000110025	0,43801055	9,55E-03
ENSXETG00000027393	snx24	sorting nexin 24	ENSG00000064652	0,26252142	5,55E-03
ENSXETG00000024393	snx3	sorting nexin 3	ENSG00000112335	0,3407257	5,00E-05
ENSXETG00000000776	snx5	sorting nexin 5	ENSG00000089006	0,40125772	5,00E-05
ENSXETG00000008602	snx7	sorting nexin 7	ENSG00000162627	0,37310186	2,00E-04
-	snx8	sorting nexin 8	-	0,40356148	7,00E-04
ENSXETG00000023346	snx9	sorting nexin 9	ENSG00000130340	0,5450995	3,40E-03
ENSXETG00000001564	sorbs2	sorbin and SH3 domain containing 2	ENSG00000154556	0,48276724	1,20E-03
ENSXETG00000004166	sowaha	sosondowah ankyrin repeat domain family member A	ENSG00000198944	0,43516435	5,70E-03
ENSXETG00000002571	sowahc	sosondowah ankyrin repeat domain family member C	ENSG00000213337	0,16850474	5,00E-05
ENSXETG00000014408	sox4	SRY-box 4	-	0,39630684	2,50E-04
ENSXETG00000007429	sp4	Sp4 transcription factor	ENSG00000105866	0,37557927	1,55E-03
ENSXETG00000025407	sp5	Sp5 transcription factor	ENSG00000204335	-inf	5,00E-05
ENSXETG00000006659	spg21	SPG21, maspardin	ENSG00000090487	0,46153162	1,50E-04
ENSXETG00000007913	spi1	Spi-1 proto-oncogene	ENSG00000066336	0,24224676	4,50E-04
ENSXETG00000022052	sppl2a	signal peptide peptidase like 2A	ENSG00000138600	0,18633954	5,00E-05
ENSXETG00000017318	src	SRC proto-oncogene, non-receptor tyrosine kinase	ENSG00000197122	0,27941712	1,50E-04
ENSXETG00000023687	srgap2	SLIT-ROBO Rho GTPase activating protein 2	ENSG00000266028	0,37808952	7,75E-03
ENSXETG00000020431	ssr1	signal sequence receptor, alpha	ENSG00000124783	0,52063755	2,90E-03
ENSXETG00000002966	ssr2	signal sequence receptor, beta (translocon-associated protein beta)	ENSG00000163479	0,35122349	5,00E-05
-	st3gal2-like	ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 2	-	0,17232728	7,00E-04
ENSXETG00000019506	st6galnac2	ST6 (alpha-N-acetyl-neuraminy-2,3-beta-galactosyl-1,3)-N-acetylgalactosaminide alpha-2,6-sialyltransferase 2	ENSG00000070731	0,50799134	5,25E-03

**Tableau VIII (P25) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000024127	st8sia2	ST8 alpha-N-acetyl-neuraminide alpha-2,8-sialyltransferase 2	ENSG00000140557	0,28491734	3,00E-04
ENSXETG00000023709	stac2	SH3 and cysteine rich domain 2	ENSG00000141750	-inf	5,00E-05
ENSXETG00000004649	stat1	signal transducer and activator of transcription 1	ENSG00000115415	0,43243135	3,75E-03
ENSXETG00000012713	stk33	serine/threonine kinase 33	ENSG00000130413	0,24824186	5,00E-05
ENSXETG00000011402	ston1	stonin 1	ENSG00000107960	0,28022992	1,90E-03
ENSXETG00000017775	stt3a	STT3A, subunit of the oligosaccharyltransferase complex	ENSG00000134910	0,44711138	1,25E-03
ENSXETG00000014491	stt3b-like.2	STT3B, catalytic subunit of the oligosaccharyltransferase complex	ENSG00000163527	0,13730387	5,00E-05
ENSXETG00000011686	stx2	syntaxin 2	ENSG00000111450	0,43743169	2,55E-03
ENSXETG00000019532	stx8	syntaxin 8	ENSG00000170310	0,47811742	1,15E-03
ENSXETG00000002522	suc1g2	succinate-CoA ligase, GDP-forming, beta subunit	ENSG00000172340	0,51827472	3,00E-03
ENSXETG00000029959	sun2	Sad1 and UNC84 domain containing 2	ENSG00000100242	0,49360841	3,50E-03
ENSXETG00000009446	suox	sulfite oxidase	ENSG00000139531	0,37244978	5,00E-05
ENSXETG00000011569	svopl	SVOP like	ENSG00000157703	0,37231304	4,10E-03
ENSXETG00000008629	syde2-like	synapse defective 1, Rho GTPase, homolog 2	ENSG00000097096	0,51221672	9,80E-03
ENSXETG00000018075	syncrip	synaptotagmin binding cytoplasmic RNA interacting protein	ENSG00000135316	0,51885231	3,30E-03
ENSXETG00000025677	sypl1	synaptophysin-like 1	ENSG00000008282	0,27405063	5,00E-05
ENSXETG00000001671	taldo1	transaldolase 1	ENSG00000177156	0,41279979	5,00E-05
ENSXETG00000016577	tap1	transporter 1, ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP)	ENSG00000168394	0,36168361	3,25E-03
ENSXETG00000016570	tap2	transporter 2, ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP)	-	0,20799698	1,10E-03
ENSXETG00000020402	tapbp	TAP binding protein	ENSG00000231925	0,2157925	1,10E-03
ENSXETG00000024479	tctn1	tectonic family member 1 ]	ENSG00000204852	0,43190111	6,95E-03
ENSXETG00000006333	tef	thyrotrophic embryonic factor	ENSG00000167074	0,56238972	5,30E-03
-	tenc1	tensin 2	-	0,4265055	2,70E-03
-	tex2.2	testis expressed 2, gene 2	-	0,37222373	5,00E-05
ENSXETG00000015859	tex30	testis expressed 30	-	0,55113917	9,05E-03
ENSXETG00000007852	tfb1m	transcription factor B1, mitochondrial	ENSG00000029639	0,33544471	6,45E-03
ENSXETG00000011854	tfef	transcription factor EB	ENSG00000112561	0,47419688	2,85E-03
ENSXETG00000014480	tgfbr2	transforming growth factor beta receptor II	ENSG00000163513	0,4355101	2,95E-03
ENSXETG00000023030	tgfbr3	transforming growth factor beta receptor III	ENSG00000069702	0,1720191	5,00E-05

Tableau VIII (P26) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles *F2.Mix*.

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000008494	tgm4	transglutaminase 4	ENSG00000163810	0,14489193	5,00E-04
ENSXETG00000007092	tipr1	TOR signaling pathway regulator	ENSG00000143155	0,43099317	3,00E-03
ENSXETG00000001817	tlr2	toll like receptor 2	ENSG00000137462	0,4191002	1,00E-04
ENSXETG00000005873	tlr3	toll like receptor 3	-	0,32082584	5,00E-05
ENSXETG000000014622	tm9sf1-like	transmembrane 9 superfamily member 1	ENSG00000100926	0,47830908	1,45E-03
ENSXETG000000023543	tm9sf2	transmembrane 9 superfamily member 2	ENSG00000125304	0,35153928	5,00E-05
ENSXETG00000009777	tmbim6	transmembrane BAX inhibitor motif containing 6	ENSG00000139644	0,42344585	2,00E-04
ENSXETG000000011330	tmem106b	transmembrane protein 106B	ENSG00000106460	0,54809839	3,85E-03
ENSXETG000000010657	tmem106c	transmembrane protein 106C	ENSG00000134291	0,22546998	5,00E-05
ENSXETG000000003756	tmem120b	transmembrane protein 120B	ENSG00000188735	0,29725953	5,00E-05
ENSXETG000000004338	tmem127	transmembrane protein 127	ENSG00000135956	0,2646202	3,55E-03
ENSXETG000000012053	tmem145-like	transmembrane protein 145	ENSG00000167619	0,24743684	5,95E-03
ENSXETG000000008004	tmem167b	transmembrane protein 167B	ENSG00000215717	0,47980527	3,50E-03
ENSXETG000000004702	tmem170a	transmembrane protein 170A	ENSG00000166822	0,30996447	5,00E-05
ENSXETG000000016816	tmem174-like	transmembrane protein 174	ENSG00000164325	0,23083665	5,00E-05
ENSXETG000000015216	tmem180 (mfsd13a)	major facilitator superfamily domain containing 13A	ENSG00000138111	0,3233079	8,50E-04
-	tmem187	transmembrane protein 187	-	0,4179225	4,10E-03
ENSXETG000000011587	tmem19	transmembrane protein 19	ENSG00000139291	0,30738125	4,00E-04
ENSXETG000000033367	tmem2 (cemip2)	cell migration inducing hyaluronidase 2	ENSG00000135048	0,46861523	2,00E-04
ENSXETG000000024909	tmem230	transmembrane protein 230	ENSG00000089063	0,54201242	6,90E-03
ENSXETG000000025083	tmem242	transmembrane protein 242	ENSG00000215712	0,35692649	3,20E-03
ENSXETG000000021600	tmem259	transmembrane protein 259	ENSG00000182087	0,57727869	1,07E-02
ENSXETG000000000907	tmem38b	transmembrane protein 38B	ENSG00000095209	0,55915651	9,15E-03
ENSXETG000000004079	tmem45b	transmembrane protein 45B	ENSG00000151715	0,13185408	3,50E-04
ENSXETG000000000043	tmem50b	transmembrane protein 50B	ENSG00000142188	0,36863003	5,00E-05
ENSXETG000000014606	tmem64	transmembrane protein 64	ENSG00000180694	0,13904271	1,95E-03
ENSXETG000000025578	tmem82	transmembrane protein 82	ENSG00000162460	0,35847704	5,00E-05
ENSXETG000000016040	tmprss6-like	transmembrane serine protease 6	ENSG00000187045	0,48568346	7,00E-04
ENSXETG000000016489	tmx1	thioredoxin-related transmembrane protein 1	ENSG00000139921	0,29835609	2,00E-04

**Tableau VIII (P27) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000012764	tnfaip2	TNF alpha induced protein 2	ENSG00000205436	0,24101664	1,50E-04
ENSXETG00000008142	tnfaip8l2	TNF alpha induced protein 8 like 2	ENSG00000163154	0,15678371	1,00E-03
ENSXETG00000005595	tns1	tensin 1	ENSG00000079308	0,42336935	4,60E-03
-	tns4	tensin 4	-	0,45759958	1,05E-03
ENSXETG00000019319	tomm40	translocase of outer mitochondrial membrane 40 homolog	ENSG00000130204	0,46690161	1,55E-03
ENSXETG00000022235	tp53i11	tumor protein p53 inducible protein 11	ENSG00000175274	0,2805354	1,10E-03
ENSXETG00000018203	tp53i3	tumor protein p53 inducible protein 3	ENSG00000115129	0,27361124	1,00E-04
ENSXETG00000006665	tp53inp1-like	tumor protein p53 inducible nuclear protein 1	ENSG00000164938	0,39899032	1,50E-03
ENSXETG00000005015	tprg1l-like.2	tumor protein p63 regulated 1-like	ENSG00000158109	0,49801578	2,30E-03
ENSXETG00000013102	trabd2b	TraB domain containing 2B	ENSG00000186854	0,09678724	4,00E-04
ENSXETG00000027014	traf4	TNF receptor associated factor 4	ENSG00000076604	0,21270509	5,00E-05
ENSXETG00000012043	tril	TLR4 interactor with leucine-rich repeats	ENSG00000255690	0,19377215	1,50E-03
ENSXETG00000004691	trim3	tripartite motif containing 3	ENSG00000110171	0,43121272	1,90E-03
ENSXETG00000019449	tsku	tsukushi, small leucine rich proteoglycan	ENSG00000182704	0,1273042	5,00E-05
ENSXETG00000026152	tsnax	translin-associated factor X	ENSG00000116918	0,56304978	9,90E-03
ENSXETG00000019632	tspan17	tetraspanin 17	ENSG00000048140	0,43172201	5,00E-05
ENSXETG00000009659	tspan31	tetraspanin 31	ENSG00000135452	0,58697361	7,95E-03
ENSXETG00000006962	tssc1 (eipr1)	EARP complex and GARP complex interacting protein 1	ENSG00000032389	0,46734015	3,30E-03
ENSXETG00000011102	ttc32	tetratricopeptide repeat domain 32	ENSG00000183891	0,25540445	2,50E-04
ENSXETG00000021566	ttc36	tetratricopeptide repeat domain 36	ENSG00000172425	0,3968854	5,00E-05
ENSXETG00000003301	ttc39b	tetratricopeptide repeat domain 39B	ENSG00000155158	0,50493981	5,40E-03
ENSXETG00000022746	ttc7a	tetratricopeptide repeat domain 7A	ENSG00000068724	0,24211735	2,00E-04
ENSXETG00000032690	ttc9	tetratricopeptide repeat domain 9	ENSG00000133985	0,23384552	2,00E-04
ENSXETG00000021656	ttpa	tocopherol (alpha) transfer protein	ENSG00000137561	0,5633609	7,95E-03
ENSXETG00000021763	ttyh3	tweety family member 3	ENSG00000136295	0,37939697	5,00E-04
ENSXETG00000011186	tuba1b	tubulin alpha 1b	ENSG00000167552	0,38867119	1,15E-03
ENSXETG00000014898	tubg1-like.2	tubulin gamma 1	ENSG00000131462	0,39674345	1,20E-03
ENSXETG00000006307	txnrd2	thioredoxin reductase 2	ENSG00000184470	0,43157257	1,90E-03
ENSXETG00000003900	ubash3b	ubiquitin associated and SH3 domain containing B	ENSG00000154127	0,51188972	7,65E-03

**Tableau VIII (P28) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.Mix.**



ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000026974	ube2e2-like.1	ubiquitin conjugating enzyme E2 E 2	ENSG00000182247	0,55873464	8,75E-03
ENSXETG00000011697	ube2n	ubiquitin conjugating enzyme E2 N	ENSG00000177889	0,54107115	7,75E-03
ENSXETG00000021620	ube3c	ubiquitin protein ligase E3C	ENSG00000009335	0,4727272	5,50E-03
ENSXETG00000018856	ubr3	ubiquitin protein ligase E3 component n-recogin 3	ENSG00000144357	0,41974123	3,50E-04
ENSXETG00000019901	unc5b-like	unc-5 netrin receptor B	ENSG00000107731	0,35511864	2,90E-03
ENSXETG00000013401	unc5d-like.1	unc-5 netrin receptor D	ENSG00000156687	0,29851419	2,90E-03
ENSXETG00000021599	unkl	unkempt family like zinc finger	ENSG00000059145	0,32845992	6,00E-04
ENSXETG00000016693	uqrc2	ubiquinol-cytochrome c reductase core protein 2	ENSG00000140740	0,52326297	1,95E-03
ENSXETG00000013795	usb1	U6 snRNA biogenesis phosphodiesterase 1	ENSG00000103005	0,52002752	2,00E-03
ENSXETG00000021547	usp2	ubiquitin specific peptidase 2	-	0,22153525	4,50E-04
ENSXETG00000006872	usp45	ubiquitin specific peptidase 45	ENSG00000123552	0,37719867	5,15E-03
ENSXETG00000013241	vcam1	vascular cell adhesion molecule 1	-	0,35996525	6,80E-03
ENSXETG00000009865	vdac2	voltage-dependent anion channel 2	ENSG00000165637	0,50258731	1,60E-03
ENSXETG00000008848	vps26a	VPS26 retromer complex component A	ENSG00000122958	0,55414605	3,90E-03
ENSXETG00000015753	vps45	vacuolar protein sorting 45 homolog	ENSG00000136631	0,37199345	6,50E-04
ENSXETG00000012851	vsig1	V-set and immunoglobulin domain containing 1	ENSG00000101842	0,33543571	2,70E-03
ENSXETG00000014175	vwa5a-like	von Willebrand factor A domain containing 5A	ENSG00000055957	0,54619657	5,25E-03
ENSXETG00000007796	wbscr27 (mettl127)	methyltransferase like 27	ENSG00000165171	0,44162823	2,95E-03
-	wdyhv1	WDYHV motif containing 1	-	0,42831748	9,00E-03
ENSXETG00000012387	wls	wntless Wnt ligand secretion mediator	ENSG00000116729	0,50633379	4,75E-03
ENSXETG00000023082	wnk3	WNK lysine deficient protein kinase 3	ENSG00000196632	0,48688243	8,30E-03
-	wtip	WT1 interacting protein	-	0,33529597	7,50E-04
ENSXETG00000030874	xkr8	X-linked Kx blood group related 8	ENSG00000158156	0,38597791	8,45E-03
ENSXETG00000005469	yipf5	Yip1 domain family member 5	ENSG00000145817	0,52702031	2,20E-03
ENSXETG00000021517	ythdc2-like	YTH domain containing 2	ENSG00000047188	0,51902553	4,75E-03
-	zadh2	zinc binding alcohol dehydrogenase domain containing 2	-	0,57026844	9,40E-03
ENSXETG00000004479	zbtb33	zinc finger and BTB domain containing 33	ENSG00000177485	0,39438497	1,00E-02
ENSXETG00000017921	zbtb44	zinc finger and BTB domain containing 44	ENSG00000196323	0,48661135	3,15E-03
ENSXETG00000006162	zbtb47-like	zinc finger and BTB domain containing 47	ENSG00000114853	0,53606426	7,10E-03

**Tableau VIII (P29) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles F2.Mix.**

ID Xenopus	Gène	Description du gène	ID Humain	Ratio de transcription	P-valeur
ENSXETG00000011465	zc3h12a	zinc finger CCCH-type containing 12A	ENSG00000163874	0,49461755	4,80E-03
ENSXETG00000020145	zdhhc3	zinc finger DHHC-type containing 3	ENSG00000163812	0,57788759	9,15E-03
-	zfyve16	zinc finger FYVE-type containing 16	-	0,2722396	6,00E-04
ENSXETG00000013529	zfyve27	zinc finger FYVE domain containing 27	ENSG00000155256	0,44222494	4,50E-04
ENSXETG00000020484	zfyve28-like.2	zinc finger FYVE-type containing 28	ENSG00000159733	0,28237394	3,10E-03
ENSXETG00000026791	zmpste24	zinc metallopeptidase STE24	ENSG00000084073	0,44640269	4,55E-03
ENSXETG00000018651	znf281	zinc finger protein 281	ENSG00000162702	0,45936418	1,07E-02
ENSXETG00000011653	znf438	zinc finger protein 438	ENSG00000183621	0,38287902	6,40E-03
ENSXETG00000013603	znf507	zinc finger protein 507	ENSG00000168813	0,4218059	5,15E-03
ENSXETG00000012900	znf770-like	zinc finger protein 770	ENSG00000083812	0,33667305	2,85E-03
-	znrf2	zinc and ring finger 2, E3 ubiquitin protein ligase	-	0,5069593	1,07E-02

**Tableau VIII (P30) : Liste des gènes significativement sous-transcrits des femelles *F2.Mix*.**









En zones humides, un déclin massif des populations d'amphibiens est décrit au niveau mondial depuis les années 1980. Malgré de nombreuses données, il n'y a pas eu de consensus scientifique autour des causes de ce déclin et notamment en ce qui concerne l'impact réel de la pollution des eaux de surface par les perturbateurs endocriniens (PE).

Les effets de deux PE, l'hydrocarbure aromatique polycyclique benzo[a]pyrène (BaP) et l'organochloré triclosan (TCS), ont ainsi été étudiés sur trois générations d'une espèce modèle d'amphibiens (*Xenopus tropicalis*). Les xénopes ont été exposés à des concentrations environnementales (50 ng/L), de BaP, de TCS et du mélange BaP/TCS, du stade têtard au stade adulte mature (génération F0). Les individus F0 ont été accouplés pour obtenir une génération F1 indirectement exposée (seulement au stade gamète). Ces derniers ont également été accouplés pour obtenir une génération F2 qui n'a jamais été en contact avec les PE. L'impact des contaminants a été étudié à différentes échelles d'organisation, de la transcriptomique à la fitness des individus F0 exposés et de leurs descendances F1 et F2. Un syndrome de pré-diabète de type 2 associé à une pathologie hépatique de type stéatopathie non alcoolique ont été observés chez les femelles de la génération F0 exposée aux PE seuls ou en mélange. Ces désordres métaboliques ont également été transmis aux femelles des générations F1 et F2. En plus de ces désordres, les xénopes exposés (F0) et issus d'exposition (F1 et F2) aux PE ont montré des perturbations du développement et de la reproduction. Le point le plus marquant concerne notamment l'absence de descendance viable F3 pour l'exposition des individus F0 au BaP.

L'ensemble de ces résultats démontre que les amphibiens sont particulièrement sensibles aux PE même à des concentrations environnementales. Cette thèse pourra servir de point de départ pour d'autres études portant sur la contribution directe des PE dans le déclin des populations d'amphibiens au travers d'une perturbation du métabolisme énergétique.

*Perturbateur endocrinien, Benzo[a]pyrène, Triclosan, Xenopus tropicalis, Désordre métabolique*

In wetlands, a massive decline in amphibian populations has been described globally since the 1980s. Despite extensive studies, there has been no scientific consensus on the causes of this decline and in particular the real impact of water pollution by endocrine disruptors (ED). The effects of two ED, the polycyclic aromatic hydrocarbon benzo[a]pyrene (BaP) and the organochlorine triclosan (TCS), have been studied over three generations of a model amphibian species (*Xenopus tropicalis*). Xenopes were exposed to environmental concentrations (50 ng/L), to BaP, TCS and a BaP/TCS mixture, from tadpole stage to mature adult stage (F0 generation). F0 individuals were mated to obtain an indirectly exposed F1 generation (only at gamete stage). The latter were also paired together to obtain an F2 generation that has never been in contact with ED. The impact of contaminants has been studied at different levels of organization, from transcriptomics to fitness of F0 exposed individuals and their descendants F1 and F2. Pre-diabetes type 2 syndrome associated with non-alcoholic fatty liver disease were observed in F0 females exposed to each ED alone or mixed together. These metabolic disorders were also transmitted to F1 and F2 female generations. In addition to these disorders, exposed xenopes (F0) and their non-exposed descendants (F1 and F2) showed a disturbed development and reproduction. The most notable effect is the absence of viable F3 offspring descending from F0 individuals exposed to BaP. All these results show that amphibians are particularly sensitive to ED even at environmental concentrations. This thesis may serve as a starting point for further studies on the direct contribution of ED in the decline of amphibian populations through the disruption of energy metabolism.

*Endocrine disruptor, Benzo[a]pyrene, Triclosan, Xenopus tropicalis, Metabolic disorder*