



université PARIS-SACLAY

# "TOPOLOGIE NUCLÉAIRE ET ACTIVATION TRANSCRIPTIONNELLE DU GÉNOME EMBRYONNAIRE DE MAMMIFÈRES" PAR ZICHUAN LIU

**Discipline: Biologie cellulaire, Laboratoire: BDR- UMR 1198 - Biologie du Développement et de la Reproduction**

## **Résumé**

L'organisation du génome semble jouer un rôle important dans l'expression des gènes. L'objectif de cette thèse était de tester cette hypothèse au cours de la reprogrammation, après fécondation ou transfert de noyau (TN) chez les mammifères.

Nous avons utilisé en TN des noyaux de cellules somatiques et nous avons analysé l'hétérochromatine péricentrique et centrique connue pour former des super-structures chromatinienne. Après TN, un remodelage vers une organisation de type embryonnaire a été observé mais avec de fréquentes anomalies. Un traitement transitoire avec la TSA (inhibiteur d'histones désacétylases) a nettement amélioré ce remodelage ainsi que le développement à terme.

Nous avons aussi dérivé des cellules souches pluripotentes induites (iPS) de souris à partir de plusieurs types de cellules somatiques. Après TN de ces cellules, un rajeunissement des télomères a été observé, en corrélation avec le potentiel de

développement des embryons TN.

L'ensemble de ces résultats suggère qu'une réorganisation spatio-temporelle adéquate de l'hétérochromatine constitutive dans l'embryon très précoce est essentielle pour le développement ultérieur.

## **Abstract**

Genome organization is thought to have an important role in gene expression. The objective of this thesis was to test this hypothesis during mammalian early reprogramming after fertilization and upon nuclear transfer (NT), in mouse and rabbit. First, we used somatic cells as donors for NT. We focused on pericentric/centric heterochromatin known to form higher-order chromatin structures. We observed that remodeling into an embryonic-like organization occurs after NT also anomalies were frequently observed. Remarkably, a transient treatment with the histone deacetylase inhibitor TSA, clearly improved remodeling; this correlated with further developmental potential.

Second, we performed NT with induced pluripotent stem cells (iPS cells) derived from different somatic cells. We observed rejuvenation of telomeres after NT that correlated with developmental potential of these NT.

Together, the results suggest that proper spatio-temporal reorganization of constitutive heterochromatin at the very early embryonic stages is essential for further development.

## INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

**Monsieur Christophe Escude**, Directeur de Recherche, Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris – Rapporteur

**Monsieur Bertrand Pain**, Directeur de Recherche, Institut Cellule Souche et Cerveau, INSERM, Bron – Rapporteur

**Madame Nathalie Beaujean Bobineau**, Chargée de Recherche, INRA, Jouy-en-Josas – Co-directrice de thèse

**Monsieur JeanPaul Renard**, Directeur de Recherche, BDR- UMR 1198 - Biologie du Développement et Reproduction – Directeur de thèse

**Madame Bernadette LimbourgBouchon**, Professeur des Universités, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines – Examineur

**Contact :**

DREDVAL service FED : [theses@uvsq.fr](mailto:theses@uvsq.fr)

