DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **28 septembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame TORRES CAMPANA Daniela**

Titre de la thèse : *« Contrôle épigénétique du transcriptome ovarien chez Drosophila melanogaster »*

Résumé

La régulation dynamique de l'épigenome est à la base de la plasticité cellulaire et permet aux cellules de répondre aux programmes développementaux et de différenciation. Les effecteurs épigénomiques entraînent des changements tels que la modification des queues des histones, le positionnement des histones ou l'incorporation de variant d'histones, ce qui impacte la structure de la chromatine et donc l'expression génique. Cependant, les mécanismes moléculaires sous-jacents restent, en grande partie, inconnus. Un défi majeur du domaine est l'établissement de liens fonctionnels directs entre modificateurs épigénétiques, qui ont tendance à avoir un effet global sur le génome, et expression de gènes effecteurs.

Mon projet de thèse s'est justement basé sur la découverte d'une connexion fonctionnelle entre une série d'effecteurs épigénomiques et un effecteur de la formation du zygote chez *Drosophila melanogaster* : la thiorédoxine maternelle Deadhead (Dhd). Dhd est cruciale pour le remodelage de la chromatine paternelle à la fécondation et donc pour la formation du zygote.

Tout d'abord, un crible génétique basé sur l'expression de shRNAs dans la lignée germinale femelle m'a permis d'identifier : (i) l'histone demethylase Lid/dKDM5 (ii) les membres du complexe déacétylase Sin3A et Rpd3 (iii) les membres du remodeleur Swi/Snf Snr1 et Mor et (iv) le facteur chromatinien Mod(mdg4), comme étant essentiels pour l'expression de *dhd*. Pour la suite des analyses

je me suis focalisée sur Lid, Sin3A, Snr1 et Mod(mdg4). Des analyses transcriptomiques ont montré que *dhd* est parmi les gènes les plus exprimés dans les ovaires et cette expression est abolie lors du *knockdown* dans la lignée germinale femelle de *lid*, *sin3a*, *snr1* ou *mod(mdg4)*. De façon remarquable la quantité de gènes dérégulés dans les ovaires *knockdown* est limitée. Ceci suggère que ces complexes ubiquitaires et conservés sont dédiés à la régulation de *dhd* dans ce tissu. Ce cas paradigmatique m'a donc offert une opportunité pour disséquer les mécanismes moléculaires agissant sur le contrôle épigénomique de l'établissement de programmes transcriptionnels spécifiques, comme c'est le cas lors de l'ovogénèse.

Ensuite, en utilisant la méthode de profilage de la chromatine Cut&Run et une stratégie d'analyse de données dédiée, j'ai trouvé que *dhd* est intégré dans un mini-domaine enrichi en marques hétérochromatiques H3K27me3/H3K9me3 et délimité par des éléments régulateurs. De plus, l'élément régulateur à proximité du promoteur de *dhd* s'est avéré essentiel pour son expression. De façon surprenante, Lid, Sin3A, Snr1 et Mod(mdg4) ont des effets différents sur H3K27me3 et sur ces éléments régulateurs. Néanmoins, j'ai mis en évidence que ces effecteurs activent *dhd* de façon indépendante de H3K27me3/H3K9me3. De plus, j'ai trouvé que ces marques ne sont pas nécessaires pour réprimer *dhd* dans les tissus adultes.

Mes travaux de thèse ont donc révélé plusieurs caractéristiques inhabituelles, au niveau génomique et épigénomique, au locus *dhd*. Cependant je n'ai pas établi un trait unique qui conduise à l'hyperactivation de *dhd* dans la lignée germinale femelle. La régulation de *dhd* dépendrait non pas d'une seule caractéristique mais plutôt d'une combinaison de traits particuliers.

À travers l'exemple de *dhd*, mes travaux démontrent la complexité des processus qu'implique l'activation d'un gène au bon endroit, au bon moment et en bonne quantité. Ils illustrent également la difficulté d'établir des règles générales sur les mécanismes de régulation transcriptionnelle médiés par la chromatine, qui sont très souvent contexte-spécifique.