THÈSE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605
Biologie-Santé
Spécialité : Biologie Cellulaire, Biologie du Développement

Par
Florian BERGER

Targeted epigenome editing to elucidate the molecular basis of sperm developmental programming and of resistance to nuclear reprogramming

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 17/12/2024
Unité de recherche : Center for Research in Transplantation and Translational Immunology

Rapporteurs avant soutenance :

David VOLLE DR-INSERM, iGReG
Karel DOREY MCU, The University of Manchester

Composition du Jury :
Attention, en cas d'absence d'un des membres du Jury le jour de la soutenance, la composition du jury doit être revue pour s'assurer qu'elle est conforme et devra être répercutée sur la couverture de thèse

Président :	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (8)*(à préciser après la soutenance)*
Examinateurs :	Muriel Perron	DR-CNRS, Institut NeuroPSI-UMR9197
	Eva Hörmanseder	CR, Helmholtz Munich
Dir. de thèse :	Jérôme Jullien	DR-INSERM, CR2TI

Invité(s)
Romain GIBEAUX CR-CNRS, IGDR

Titre : Edition programmée de l'épigénome dans le but d'élucider les mécanismes moléculaires ayant lieu durant la programmation développementale du sperm et lors de la résistance à la reprogrammation nucléaire

Mots clés : *Xenopus laevis*, spermatogénèse, épigénétique, modification d'histone, H2AK119ub1

Résumé : Le zygote est le produit de la fécondation d'œuf maternelle par le spermatozoïde paternel. De récentes études émettent l'hypothèse de la transmission d'information non génétique du gamète mâle à sa descendance par l'intermédiaire de facteurs épigénétiques. Afin de tester cette hypothèse, nous avons profité du modèle *Xenopus laevis* pour interférer avec la programmation épigénétique du spermatozoïde. Par des approches in vitro et in vivo, nous mettons en lumière le rôle clé de la modification d'histone H2AK119ub1 provenant du spermatozoïde durant l'embryogénèse précoce de *Xenopus laevis*.

Dans un second temps, nous avons étudier le processus de différentiation permettant l'émergence du spermatozoïde mature : la spermatogénèse. Grâce à une approche de séquençage en cellule unique, nous avons constitué un atlas des cellules constituant le testicule de *Xenopus laevis*. Nous avons ensuite adapté un protocole de culture d'explant de testicule ex vivo dont nous avons vérifier la progression grâce à une approche RNA-FISH.

Title : Targeted epigenome editing to elucidate the molecular basis of sperm developmental programming and of resistance to nuclear reprogramming

Keywords : *Xenopus laevis*, spermatogenesis, epigenetic, histone modification, H2AK119ub1

Abstract : Zygote is the product of maternal egg by paternal spermatozoon. Recent studies hypothesized non-genetic information transmission from the male gamete to its progeny by epigenetic factors. To test this hypothesis, we took advantage of *Xenopus laevis* animal model to interfere with spermatozoon epigenetic programming. Using in vitro and in vivo approached, we highlighted the key role of paternal inherited H2AK119ub1 histone modification during *Xenopus laevis* early embryogenesis

In the second time, we studied the differentiation process from which mature spermatozoon emerge: speramtogenesis. Thanks to single cell RNA-seq approach, we constituted an atalas of the cells composing *Xenopus laevis'* testis. We then adapted an ex vivo testis explant culture protocol which we monitored using RNA-FISH.