

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie- Santé

Spécialité : Biologie Cellulaire, Biologie du Développement

Par

Maissa Goumeidane

An evaluation of the epigenetic programming potential of human sperm histone PTMs.

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 11/2025

Unité de recherche :

Center for Research in Transplantation and Translational Immunology – UMR1064, Nantes Université

Rapporteurs avant soutenance :

Patricia Fauque Professeur des universités - Praticien hospitalier Université Paris Cité
Amélie Bonnet -Garnier Chargée de Recherche - UMR BREED 1198 – INRAE

Composition du Jury :

Président : Prénom Nom Fonction et établissement d'exercice (8) (à préciser après la soutenance)

Examineurs : Patricia Fauque Professeur des universités - Praticien hospitalier Université Paris Cité
Amélie Bonnet -Garnier Chargée de Recherche - UMR BREED 1198 – INRAE
Benjamin Ory Professeur des Universités - université Nantes
Jérôme Jullien Directeur de Recherche - CR2TI – UMR1064, Nantes Université

Dir. de thèse : Jérôme Jullien Directeur de Recherche - CR2TI – UMR1064, Nantes Université

Titre : Évaluation du potentiel de programmation épigénétique des modifications d'histones du sperm humain

Mots clés : Spermatozoïde, Epigénétique, Histones, ICe ChIP seq, Spermatogenèse, Embryogénèse

Résumé : Outre l'information génétique paternelle, le spermatozoïde fournit à l'embryon des éléments épigénétiques. La nature et l'effet fonctionnel de ces éléments sur le développement de l'embryon restent mal connus. Ils pourraient être nécessaires au bon développement embryonnaire et avoir un rôle supplémentaire dans la transmission de l'effet de l'environnement paternel à sa descendance. Pour dévoiler ces rôles potentiels, nous avons mené une analyse centrée sur les modifications post-traductionnelles des histones. Nous avons effectué une caractérisation en profondeur du paysage des histones modifiées dans le sperme humain en ciblant le plus grand ensemble de modifications d'histones à ce jour (H3K4me3 ; H3K9me3 ; H3K27me3 ; H3K36me3 ; H3K79me3 ; H3K9ac ; H3K27ac, et H2A. Z) et en utilisant une approche ChIP-seq calibrée (ICe ChIP seq : Internal standard Chromatin Immune Precipitation) qui fournira à la fois la

localisation génomique et le pourcentage d'histones conservées portant une modification à un endroit donné du génome. En comparant l'ensemble de données ICe ChIP-seq des spermatozoïdes avec celles d'hESC de contrôle, nous avons pu mettre en évidence des caractéristiques de la chromatine spécifiques aux spermatozoïdes. Nous avons ensuite procédé à des investigations supplémentaires afin de mieux comprendre le façonnage de l'épigénome des spermatozoïdes au cours spermatogenèse et de déterminer son destin dans l'embryon. En somme, notre projet a fourni une vue d'ensemble du paysage des modifications d'histones des spermatozoïdes humains et a contribué à distinguer les indices épigénétiques paternels qui sont des vestiges de la spermatogenèse de ceux qui sont susceptibles d'être impliqués dans le développement de l'embryon.

Title: An evaluation of the epigenetic programming potential of human sperm histone PTMs

Keywords: Sperm, Epigenetics, Histone PTMs, ICe ChIP seq, Spermatogenesis, Embryogenesis

Abstract: In addition to paternal genetic information, the sperm provides to the embryo epigenetic cues. The nature and functional effect of this cues on embryo development are poorly understood. They could be necessary for a proper embryonic development and have an additional role in conveying the effect of the paternal environment onto the progeny. To unveil these potential roles, we conducted an analysis focusing on histone post-translational modifications. We carried out an in-depth characterization of the landscape of modified histone in human sperm. Our study targets the largest set of human sperm histone features to date (H3K4me3; H3K9me3; H3K27me3; H3K36me3; H3K79me3; H3K9ac; H3K27ac, and H2A.Z) and use a calibrated ChIP-seq approach (ICe ChIP seq:

internal standard chromatin immune precipitation) to provide both the genomic location as well as the percentage of retained histone that harbor a histone modification at a given locus. Comparing the sperm ICe ChIP-seq dataset with that from a hESC reference, we are able to pinpoint sperm-specific chromatin features. We then proceeded to additional investigations to better understand how the sperm epigenome is shaped during spermatogenesis and to determine its fate in the embryo. Altogether, our project provides a comprehensive view of the human sperm histone PTMs landscape and help discriminate between the paternal epigenetic cues that are remnant of spermatogenesis from those likely to be involved in embryo development.