
CONFORMATION 3D DU GÉNOME ET EXPRESSION GÉNIQUE DANS LA CELLULE MUSCULAIRE PORCINE EN FIN DE GESTATION

Thèse de Maria **MARTI-MARIMON**¹

Analysée par Hélène **JAMMES**²

Directeur de thèse : Dr Martine YERLE, directrice de recherche à l'Unité GenPhySE à l'INRA
Co-directeur : Dr Sylvain FOISSAC, Chargé de Recherche à l'Unité GenPhySE à l'INRA

Ce travail de thèse a été effectué au sein de l'Unité GenPhySE, Unité Génétique, Physiologie et système d'élevage, (INRA, Castanet Tolosan). Le manuscrit est en anglais, ce qui en favorise la lecture par un large public de scientifiques depuis sa publication par l'institut National Polytechnique de Toulouse. Ce manuscrit est particulièrement didactique, très agréable à lire et présente une iconographie illustrant un texte bien documenté.

En élevage, la sélection a favorisé la prolificité des truies, au détriment de la survie des porcelets. La question initiale de ce travail de thèse était de décrypter les processus moléculaires *in utero* mis en jeu chez le porcelet aboutissant à une restriction du développement musculaire souvent associée à une mortalité en périnatale. Maria Marti-Marimon a mis en œuvre une combinaison d'approches de recherche fondamentale mêlant de la biologie moléculaire fournissant des données haut débit d'expression de gènes et des données de conformation de la chromatine (High-throughput Chromosome Conformation Capture (Hi-C)), de biologie cellulaire (analyse, cytogénétique, 3D DNA Fluorescence *in situ* Hybridation) et de bio-statistique (« Gaussian Graphic Models » ; établissement de réseaux de gènes co-régulés) permettant une intégration de données hétérogènes et l'inférence des réseaux de gènes. Dans son manuscrit, Maria Marti-Marimon fait preuve d'une grande maîtrise de l'ensemble de ces approches ; elle fait une interprétation des données avec pertinence et recul, démontrant ainsi d'une grande maturité scientifique.

Les données obtenues sont originales et soulignent l'importance des processus impliqués, l'architecture nucléaire et sa dynamique pour fournir les clés de régulations spatio-temporelles de l'expression des

¹ Thèse de doctorat soutenue le 9 novembre 2018, en vue de l'obtention du Doctorat de l'Université de Toulouse, délivré par l'Institut National Polytechnique de Toulouse, ED SEVAB - Sciences Ecologiques, Vétérinaires, Agronomiques et Bioingenieries, Spécialité : Pathologie, Toxicologie, Génétique et Nutrition, UR GenPhySE- Unité génétique, Physiologie et Systèmes d'Élevage.

² Directrice de recherche à l'INRA, Membre correspondant de l'Académie d'agriculture de France (section 6 – Sciences de la vie).

réseaux de gènes, eux-mêmes responsables de la différenciation cellulaire, du développement des tissus et des fonctions physiologiques. En comparant deux stades de la gestation correspondant à des phases clés du développement musculaire *in utero*, ce travail met en évidence des réseaux de gènes particulièrement importants : en outre les gènes *IGF2* (insulin-like growth factor 2), *DLK1* (delta like non-canonical Notch ligand 1) et *MYH3* (myosin heavy chain 3) présentent non seulement une expression coordonnée mais de plus une co-localisation nucléaire¹. Cette étude souligne aussi l'importance des gènes *MYOD1* (Myoblast determination protein 1) et *CTNNB1* (gène de la beta-catenin 1), codant pour des facteurs de transcription orchestrant l'expression des gènes *IGF2* et *DLK1*. Enfin ce travail démontre une évolution de l'organisation 3D du génome des cellules musculaires au cours de la gestation. Non seulement il y a un changement d'organisation entre les deux stades étudiés, mais aussi un changement de compartiments nucléaires pour des régions génomiques d'intérêt pour ces cellules.

Cette thèse offre une nouvelle vision des régulations géniques impliquant l'architecture nucléaire au cours de la mise en place des tissus musculaires dans l'espèce porcine et ouvre de nouveaux champs d'investigations pour élucider les différences entre races en termes de survie des porcelets.

Ces travaux de thèse de Maria Marti-Marimon méritent une valorisation par la mise sur le site de l'Académie d'agriculture de France de cette analyse.

Marti-Marimon M., Vialaneix N., Voillet V., Yerle-Bouissou M., Lahbib-Mansais Y. & Liaubet L.. – A new approach of gene co-expression network inference reveals significant biological processes involved in porcine muscle development in late gestation. *Sci Rep.* 2018 Jul 5;8(1):10150. doi: 10.1038/s41598-018-28173-8

Foissac S., Djebali S., Munyard K., Vialaneix N., Rau A., Muret K., Esquerre D., Zytnicki M., Derrien T., Bardou P., Blanc F., Cabau C., Crisci E., Dhorne-Pollet S., Drouet F., Gonzalez I., Goubil A., Lacroix-Lamande S., Laurent F., Marthey S., Marti-Marimon M., Momal-Leisenring R., Mompert F., Quere P., Robelin D., San Cristobal M., Tosser-Klopp G., Vincent-Naulleau S., Fabre S., Pinard-Van der Laan MH., Klopp C., Tixier-Boichard M., Acloque H., Lagarrigue S., Giuffra E., 2018. – Livestock genome annotation: transcriptome and chromatin structure profiling in cattle, goat, chicken and pig. Submitted to *Genome Biology*.

Lahbib-Mansais Y., Marti-Marimon M., Barasc H., Mompert F., Iannuccelli E., Robelin D., Riquet J., Yerle-Bouissou M., 2016. – Expressed alleles of imprinted *IGF2*, *DLK1* and *MEG3* colocalize in 3D-preserved nuclei of porcine fetal cells. *BMC Cell Biology* 17(1):35.