

Comparative functional genomics of pluripotent stem cells (GENOSTEM)

Responsable Scientifique du Projet : Mr SAMARUT Jacques
jacques.samarut@ens-lyon.fr

UMR 5161 Laboratoire de Biologie Moléculaire de la
Cellule (LBMC)
Ecole Normale Supérieure de Lyon, UMR CNRS 5161,
INRA 1237
46 allée d'Italie
69364 LYON Cedex 07

Mots clés : Cellules souches, embryon, épigénétique, facteurs de transcription, évolution moléculaire

Résumé

Le contrôle des propriétés des cellules souches embryonnaires (CSE), à savoir leur auto renouvellement illimité en culture et leur capacité de différenciation *in vitro* et *in vivo* dans tous les types cellulaires d'un organisme, représentent un enjeu économique majeur en vue d'applications en thérapie cellulaire et en agronomie. Les mécanismes sous-tendant ces propriétés sont essentiellement étudiés dans des cellules souches issues de mammifères (murine=MCSE, primate, homme). Ces travaux ont révélé un certain nombre de différences inter-espèce qu'il s'agisse des facteurs de croissance requis ou des gènes transcrits, indiquant qu'au delà du transcriptome d'autres voies de régulation existent, parmi lesquelles les régulations épigénétiques de la chromatine qui contrôlent l'accessibilité aux facteurs de transcription. Cette voie semble jouer un rôle croissant dans le contrôle des CSE bien que des mécanismes spécifiques d'une espèce donnée puissent aussi entrer en ligne de compte. Ce projet est basé sur l'étude de CSE aviaires (ACSE) qui ont été développées en vue d'applications agronomiques. Elles constituent un modèle unique et complémentaire pour caractériser des voies de régulation communes aux CSE de vertébrés. L'étude des ACSE a révélé des similitudes et des différences avec les autres modèles tant au niveau des facteurs de croissance que du transcriptome. Ainsi ces cellules expriment des gènes majeurs de la pluripotence chez les mammifères (oct-3/4, nanog, sox2) suggérant des propriétés communes aux différentes espèces. Cependant elles expriment également des gènes n'existant pas dans les autres espèces (ens-1) ainsi que des gènes (cdx-2, eomes) associés au trophoctoderme des mammifères, un tissu inexistant chez le poulet, indiquant qu'un gène conservé ne conserve pas nécessairement sa fonction. Tous ces gènes sont réprimés dans les ACSE induites à se différencier et la protéine Ens-1 pourrait participer à la régulation épigénétique des ACSE par contrôle de la protéine HP1 associée à l'hétérochromatine. Ce projet a pour objectif de comparer les fonctions de ces gènes aviaires dans les CSE de poulet et dans les CSE de souris et d'étudier leur évolution entre les espèces afin de révéler les mécanismes clés gouvernant la pluripotence des CSE. Le gène ens-1, de par son origine rétrovirale, pourrait résulter de la fusion de plusieurs gènes et donc cumuler leurs fonctions. Une approche phylogénique menée *in silico* et par clonage des homologues de ens-1 dans différents génomes datera l'apparition de ce gène au cours de l'évolution. Les domaines les plus conservés entre espèces proches permettront d'isoler de potentiels homologues chez les mammifères. En parallèle la fonction d'Ens-1 sera étudiée notamment vis à vis de la protéine HP1 et de la répartition de l'hétérochromatine. Nous espérons ainsi mieux comprendre le contrôle épigénétique des CSE de poulet et identifier des mécanismes similaires dans les autres espèces. Dans une autre partie du projet nous allons étudier la dérive fonctionnelle de gènes conservés entre le poulet et les mammifères par des expériences de modulation d'expression dans les ACSE et de complémentarité de fonction par maintien de la pluripotence dans des CSE murines. Une approche phylogénique complètera cette étude. La comparaison inter-espèce sera étendue aux facteurs de transcription régulant l'expression de ces gènes. L'objectif est de caractériser un petit nombre de gènes clés contrôlant la pluripotence indépendamment de l'espèce *in vitro* et *in vivo*.



INRA

Programme dont la gestion et l'animation sont confiées à l'INRA

Partenaires du projet

Equipe 1 (Equipe du Responsable Scientifique du projet) :
UMR 5161 Laboratoire de Biologie Moléculaire de la Cellule (LBMC), ENS Lyon/CNRS/INRA,
LYON
Responsable scientifique : Mr SAMARUT Jacques

Equipe 2 :
UR 1213 Unité de Recherche sur les Herbivores (URH), INRA, SAINT-GENES CHAMPANELLE
Responsable scientifique : Mr PAIN Bertrand

Equipe 3 :
UMR 5161 Laboratoire de Biologie Moléculaire de la Cellule (LBMC), ENS Lyon/CNRS/INRA,
LYON
Responsable scientifique : Mme HANNI Catherine

Equipe 4 :
UMR 5558 Laboratoire Biométrie et Biologie Evolutive (LBBE), Université Lyon 1/CNRS,
VILLEURBANNE
Responsable scientifique : Mme LERAT Emmanuelle