Ecole doctorale 305 « Energie Environnement »

AVIS DE PRESENTATION DE TRAVAUX EN VUE DE L'OBTENTION DU DOCTORAT

Madame Amélie RUDLER soutiendra sa thèse le **12 novembre 2026** à **14h** à **Amphithéâtre 5 - Bâtiment U de l'Université de Perpignan Via Domitia - 66860 PERPIGNAN, FRANCE** , salle **Amphithéâtre 5**, un doctorat de l'Université de Perpignan Via Domitia, spécialité **Biologie**.

TITRE DE LA THESE : PRDM9 chez les cnidaires : évolution et fonction dans la localisation des points chauds de recombinaison

RESUME : La recombinaison méiotique assure le brassage du matériel génétique parental et conditionne le bon déroulement de la méiose. Chez de nombreux eucaryotes, la recombinaison n'est pas distribuée uniformément le long du génome mais concentrée dans des régions spécifiques, appelées points chauds de recombinaison. À ce jour, deux mécanismes déterminant leur position ont été mis en évidence. Le premier repose sur la structure de la chromatine, notamment au niveau des régions ouvertes, comme les promoteurs ou les îlots CpG. Le second dépend de la protéine PRDM9 qui a été identifié chez les mammifères, et plus largement chez les vertébrés comme responsable de la localisation de ces points chauds. PRDM9 est une protéine à quatre domaines fonctionnels : KRAB, SSXRD, PR/SET et doigt de zinc (ZnF), chacun ayant été démontré comme essentiel à cette fonction. Son domaine ZnF de liaison à l'ADN reconnaît spécifiquement un ensemble de séquences cibles situées généralement en dehors des régions régulatrices, dirigeant ainsi la recombinaison vers ses sites de fixation. Son domaine PR/SET catalyse ensuite la triméthylation de H3K4 et H3K36 aux nucléosomes adjacents, et cette combinaison unique de marques épigénétiques permet le recrutement de la machinerie de cassure à ces sites. Prdm9 est apparu chez l'ancêtre commun des métazoaires, mais sa présence reste inexplorée dans de nombreux clades. Par ailleurs, il a été perdu indépendamment à de multiples reprises au cours de l'évolution. Ses caractéristiques moléculaires et fonctionnelles associées à la localisation des points chauds, elles, n'ont jamais été étudiées en détail hors des vertébrés. Sa fonction pourrait donc être ancestrale ou acquise secondairement chez les vertébrés. Cette thèse explore la présence de Prdm9 et la conservation de ces caractéristiques chez les cnidaires, embranchement basal ayant divergé il y a environ 560 millions d'années. Dans une première partie, l'analyse in silico de 28 génomes révèle la conservation d'homologues complets de Prdm9 présentant l'ensemble des caractéristiques fonctionnelles associées à la fonction connue chez les vertébrés. Surtout, une singularité a été mise en évidence: un tiers des cnidaires étudiés conservent plusieurs paralogues complets potentiellement fonctionnels, alors qu'un seul gène est conservé chez les vertébrés explorés jusqu'ici. Dans une seconde partie, le séquençage du domaine ZnF par métabarcoding long-read chez six de ces espèces montre une diversité allélique importante de chacun des paralogues complets, comme observé chez les vertébrés, une signature cohérente avec le maintien d'une évolution rapide de ce domaine, et donc à la fonction de PRDM9. Les homologues partielles, à l'inverse, présentent un domaine ZnF non diversifié, suggérant une possible néo-fonctionnalisation. Afin de tester l'implication de chacun de ces paralogues dans la recombinaison, la troisième partie de cette thèse initie la première invalidation fonctionnelle de Prdm9 chez un invertébré, par une approche CRISPR/Cas9 chez la méduse Clytia hemisphaerica. Ce travail a permis d'établir des lignées mutantes pour trois des quatre paralogues complets présentes chez cette espèce et de tester les outils nécessaires à la caractérisation future des phénotypes associés à leur absence. L'ensemble de ces résultats converge vers l'hypothèse d'une fonction ancestrale de PRDM9, présente dès l'origine des métazoaires plutôt qu'acquise secondairement chez les vertébrés, tout en révélant chez les cnidaires une organisation génomique inédite fondée sur la coexistence de paralogues multiples potentiellement fonctionnels.

Directeur de thèse :
Christoph GRUNAU, Interactions Hôtes-Pathogènes Environnements - Université de Perpignan Via Domitia

Laboratoire où la thèse a été préparée : Interactions Hôtes-Pathogènes Environnements

Le jury sera composé de :

M. Jean-René HUYNH, Directeur de recherche, Center for Interdisciplinary Research in Biology - Collège de France **(Rapporteur)**
Mme Corinne GREY, Directrice de recherche, Institut de Génétique Humaine **(Rapporteur)**
M. Christoph GRUNAU, Professeur des universités, Université de Perpignan Via Domitia **(Directeur de thèse)**
Mme Eve TOULZA, Maîtresse de conférences, Université de Perpignan Via Domitia **(CoDirecteur de these)**
Mme Julie CLEMENT, Chargée de recherche, Université de Perpignan Via domitia **(CoDirecteur de these)**
M. Pierre-Alexandre GAGNAIRE, Directeur de recherche, Institut des Sciences de l'Évolution de Montpellier **(Examinateur)**
Mme Céline COSSEAU, Professeure des universités, Université de Perpignan Via Domitia **(Examinateur)**
Mme Hélène MAGALON, Professeure des universités, Institut Méditerranéen d'Océanologie (MIO) OSU Pytheas **(Examinateur)**