

Publications

Grégoire M-C, Massonneau J, Leduc F, Arguin M, Boissonneault G. Quantification and genome-wide mapping of DNA double-strand breaks. *DNA repair* (2016). Soumis à *DNA Repair*.

Peyresaubès F, D'Amours A, Leduc F, **Grégoire M-C**, Boissonneault G, *et al.* Immuno-capture of UVDE generated 3'-OH ends at UV photoproducts. *DNA Repair*. (2015) 36:156-61.

Simard O, Leduc F, Acteau G, Arguin M, **Grégoire M-C**, *et al.* Step-specific sorting of mouse spermatids by flow cytometry. *J. Vis. Exp.* (2015) 106, e53379.

Simard O, **Grégoire M-C**, Arguin M, Brazeau M-A, Leduc F, *et al.* Instability of trinucleotide repeats during chromatin remodeling in spermatids. *Hum Mutat.* (2014) 35(11):1280-4.

Grégoire M-C, Massonneau J, Simard O, Gouraud A, Brazeau M-A, *et al.* Male-driven de novo mutations in haploid germ cells. *Mol Hum Reprod.* (2013) 19(8):495-9.

Gouraud A, Brazeau M-A, **Grégoire M-C**, Simard O, Massonneau J, *et al.* "Breaking news" from spermatids. *Basic Clin. Androl.* (2013) 23: 11.

Leduc F, Faucher D, Bikond Nkoma G, **Grégoire M-C**, Arguin M, *et al.* Genome-Wide Mapping of DNA Strand Breaks. (2011) *PLoS ONE* 6(2): e17353.

Grégoire M-C, Leduc F, Boissonneault G. Spermiogenesis in sperm genetic integrity. In Zini A, Agarwal A (eds.), *Sperm Chromatin*. Springer New York. (2011) pp 307-320.

Leduc F, Acteau G, **Grégoire M-C**, Simard O, Leroux J, *et al.* Post-Meiotic DNA Damage and Response in Male Germ Cells, *DNA Repair*, Inna Kruman (Ed.), (2011) InTech.

Présentations internationales

Grégoire M-C, Leduc F, Massonneau J, Simard O, Hmamouchi R, *et al.* Could spermatid chromatin remodeling be implicated in the male mutation bias? Présentation par affiche. Chromothripsis, Clustered Mutation and Complex Chromosome Rearrangements, Abcam meeting, Cambridge, MA, USA (20-23 septembre 2014).

Grégoire M-C, Leduc F, Massonneau J, Simard O, Hmamouchi R, *et al.* Chromatin remodelling: a potential threat to sperm genetic integrity. Présentation orale. The society for the study of reproduction annual meeting 2013, Montréal, Canada (22-26 juillet 2013).

Grégoire M-C, Leduc F, Massonneau J, Simard O, Hmamouchi R, *et al.* Genome wide mapping of DNA breaks during spermiogenesis. Présentation orale. The XXII North American Testis Workshop, "The Foundations of Male Fertility", San Antonio, Texas, USA (10-12 avril 2013).

Bourses, Prix & Distinctions

1. Bourse de formation de doctorat, FRQ-S, 2012-2014.
2. Bourses RQR FONCER, Réseau Québécois en Reproduction, 2009-2012.
3. Premier prix – Meilleure présentation par affiche, Symposium 2014 du Réseau Québécois en Reproduction (RQR), Hôtel Plaza Québec, Québec, 11-12 novembre 2014.
4. Bourse de The Larry Ewing Memorial Trainee Travel Fund pour « The Society for the Study of Reproduction annual meeting 2013 », Juillet 2013.
5. Bourse de voyage offerte par le RQR pour « The XXII North American Testis Workshop, The Foundations of Male Fertility », Avril 2013.
6. Bourse de voyage offerte par « The XXII North American Testis Workshop, The Foundations of Male Fertility », pour avoir été choisie pour une présentation orale, Hyatt Regency San Antonio, Texas, USA, 500\$, Avril 2013.



UNIVERSITÉ DE
SHERBROOKE

Études supérieures
Faculté de médecine et des sciences de la santé

SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT EN BIOCHIMIE

MARIE-CHANTAL GRÉGOIRE

MERCREDI, LE 31 AOÛT 2016

13H30

LOCAL Z5-3001 - IPS

Cartographie des cassures bicaténares du remodelage chromatinien du spermatide et développement des outils techniques associés



La phase haploïde de la spermatogenèse (spermiogenèse) est caractérisée par une modification importante de la structure de la chromatine et un changement de la topologie de l'ADN du spermatozoïde. Les mécanismes par lequel ce changement se produit ainsi que les protéines impliquées ne sont pas encore complètement élucidés. Mes travaux ont permis d'établir la présence de cassures bicaténaïres transitoires pendant ce remodelage par l'essai des comètes et l'électrophorèse en champ pulsé. En procédant à des immunofluorescences sur coupes de tissus et en utilisant un extrait nucléaire hautement actif, la présence de topoisomérases ainsi que de marqueurs de systèmes de réparation a été confirmée. Les protéines de réparation identifiées font partie de systèmes sujets à l'erreur, donc cette refonte structurale de la chromatine pourrait être génétiquement instable et expliquer le biais paternel des mutations *de novo* observé dans de récentes études impliquant des criblages à haut débit.

Une technique permettant l'immunocapture spécifique des cassures bicaténaïres de l'ADN a été développée et appliquée sur des spermatozoïdes murins purifiés représentant différentes étapes de différenciation. Les résultats de séquençage à haut débit ont montré que les cassures bicaténaïres de la spermiogenèse (*hotspots*) se produisent en majorité dans l'ADN intergénique, notamment dans les séquences LINE1, l'ADN satellite et les répétitions simples. Les *hotspots* contiennent aussi des motifs de liaisons des protéines de la famille FOX et PRDM, dont les fonctions sont entre autres de lier la chromatine condensée et la remodeler localement. Aussi, le motif de liaison de la protéine BRCA1 se trouve enrichi dans les *hotspots* de cassures bicaténaïres. Cette protéine agit dans la réparation de l'ADN par jonction terminale non-homologue (NHEJ) et dans la réparation des adduits ADN-topoisomérase. De façon remarquable, le motif de reconnaissance de la protéine SPO11, impliquée dans la formation des cassures méiotiques, a été enrichi dans les *hotspots*, ce qui suggère que la machinerie méiotique soit recyclée pendant la spermiogenèse pour la formation des cassures. Enfin, bien que les *hotspots* se localisent plutôt dans les séquences intergéniques, les quelques gènes ciblés sont impliqués dans le développement du cerveau et des neurones. Ces résultats sont en accord avec l'origine majoritairement paternelle observée des mutations *de novo* associées aux troubles du spectre de l'autisme et de la schizophrénie et leur augmentation avec l'âge du père.

Puisque les processus du remodelage de la chromatine des spermatozoïdes, incluant la présence de cassures transitoires, sont conservés dans l'évolution, ces résultats supportent l'hypothèse selon laquelle le remodelage de la chromatine des spermatozoïdes puisse être impliqué dans la formation de mutations *de novo*.

SOUTENANCE DE THÈSE MARIE-CHANTAL GRÉGOIRE

Membres du jury

Pr Guylain Boissonneault, Directeur des travaux
Département de biochimie, PRAC

Pr Sébastien Lévesque, Président de jury
Département de pédiatrie, FMSS

Pr^e Fléchère Fortin, Évaluatrice externe au programme
Département de pédiatrie, FMSS

Pr Jean-Yves Masson, Évaluateur externe à l'Université
Département de biologie moléculaire,
biochimie médicale et pathologie
CHU de Québec - Université Laval

Pr Patrick Boissy, Représentant du Doyen
Département de chirurgie orthopédique
Centre de recherche sur le vieillissement
Pavillon d'Youville