



**HAL**  
open science

# Etude de l'organisation des gènes des protéines du lait au sein du noyau et attachement de ces gènes à la matrice nucléaire

Mohammad Bagher Montazer Torbati

► **To cite this version:**

Mohammad Bagher Montazer Torbati. Etude de l'organisation des gènes des protéines du lait au sein du noyau et attachement de ces gènes à la matrice nucléaire. Sciences du Vivant [q-bio]. Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, 2008. Français. NNT: . tel-02821754

**HAL Id: tel-02821754**

**<https://hal.inrae.fr/tel-02821754>**

Submitted on 6 Jun 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE  
VERSAILLES SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES

Ecole Doctorale  
Des génomes aux organismes

**THESE**

Pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR de l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines**  
Spécialité : Biologie moléculaire

Présentée et soutenue publiquement par  
**Mohammad Bagher MONTAZER TORBATI**

Le 16 Septembre 2008

Titre

**Etude de l'organisation des gènes des protéines du lait au sein du  
noyau et attachement de ces gènes à la matrice nucléaire**

Directeur de thèse : Docteur Eve DEVINOY

Jury

Professeur Bernard MIGNOTTE

Docteur Thierry FORNE

Docteur Emmanuel KAS

Docteur Valérie GAUDIN

Docteur Jean-Luc VILOTTE

Président

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examineur

## Résumé :

L'expression des gènes des protéines du lait est induite au cours de la gestation. Elle est maximale en lactation. Cette expression est régulée par les hormones lactogènes. La WAP est une protéine majeure dans le lait de certaines espèces. Chez ces espèces, l'expression du gène WAP est spécifiquement mammaire et associée à des variations de structure chromatinienne. Chez l'homme, la souris et le porc, le gène WAP est situé entre deux autres gènes, Ramp3 et Tbrg4, dont l'expression est ubiquitaire. Ce travail de thèse, nous a permis de décrire le profil de méthylation de l'ADN qui varie tout au long de la séquence du locus entourant le gène WAP chez la lapine et qui est différent entre la glande mammaire et le foie. Ces variations de profils de méthylation ont pu être associées à l'existence de plusieurs régions d'attachement à la matrice nucléaire (MAR) décrites dans un premier temps par une étude *in silico* chez la lapine et la souris. Dans un deuxième temps, nous avons montré qu'une de ces MARs, située à +13 kb en aval du gène WAP, est associée à la matrice par la Topoisomérase II dans les cellules épithéliales mammaires de souris (HC11), que ces cellules soient stimulées ou non par les hormones lactogènes. Parmi les autres MARs, quatre MARs, situées à -14,5, -11, -2,2, et +8,5 kb sont également en interaction avec la matrice nucléaire dans les cellules HC11 et ont été mises en évidence grâce à l'utilisation de macro-réseaux spécifiques du locus WAP de souris. En plus de ces MARs observées quelles que soient les conditions de culture des cellules, une cinquième est retrouvée dans les cellules HC11 non stimulées par les hormones lactogènes (situées à +3 kb). Ces régions permettent d'organiser la chromatine qui entoure le gène WAP en différentes boucles. Une boucle plus grande entourerait le gène WAP dans les cellules stimulées (11,7 kb *versus* 5,2 kb dans les cellules non stimulées). Cette organisation pourrait favoriser l'expression du gène WAP. Deux MARs supplémentaires, qui pourraient interagir avec la protéine SATB1, sont présentes à -16 et -7,4 kb en amont du gène WAP. Elles pourraient ancrer la chromatine à la matrice nucléaire dans les cellules qui expriment cette protéine en abondance comme les lymphomes ou les cellules mammaires tumorales agressives et participer à une répression de l'expression du gène.

**Mots clé :** WAP, RAMP3, Tbrg4, épigénétique, méthylation de l'ADN, organisation nucléaire, attachement à la matrice nucléaire (MAR), prolactine, lactation.

## Abstract:

Milk protein gene expression is induced during pregnancy and peaks during lactation under the influence of lactogenic hormones. WAP is a major protein in the milk of some species, in which WAP gene expression is specific to the mammary gland and related to variations in the chromatin structure surrounding the gene. In the human, mouse and pig, the WAP gene is localized between the ubiquitously expressed Tbrg4 and Ramp3. Our results reveal a differential DNA methylation profile, not only between mammary gland and liver, but also throughout the WAP locus. These variations in the methylation profile have been linked to the presence of several matrix attachment regions (MARs) which were predicted around the mouse and rabbit WAP gene *in silico*. Our studies have now shown that one of these MARs, located at +13 kb downstream of the WAP gene, was associated to the nuclear matrix through its interaction with Topoisomerase II. Four other MARs located at -14.5, -11, -2.2, and +8.5 kb from the transcription start point of the WAP gene were identified in HC11 cells using macroarrays, specific to the mouse WAP locus. A fifth MAR, located at +3 kb downstream of the WAP gene, was only detected in non-induced HC11. These MARs may contribute to organization of the chromatin surrounding the WAP gene in several loops. The loop containing the WAP gene was larger in induced cells (11.7 kb) than that in non-induced cells (5.7 kb) and could explain the differential expression profile of the WAP gene. Two other MARs predicted *in silico* and located at -16 and -7.4 kb may bind to SATB1. They may anchor the chromatin to the nuclear matrix in cells expressing this protein such as lymphoma or aggressive mammary tumor cells, and contribute to repressing expression of the WAP gene.

**Key words:** WAP, RAMP3, Tbrg4, epigenetics, DNA methylation, nuclear organization, matrix attachment region (MAR), prolactin, lactation