

## **Réseau de régulation transcriptionnelle sous-jacent à la différenciation du tissu conjonctif au cours du développement du membre.**

Le système musculo-squelettique se compose des muscles, du squelette et du tissu conjonctif qui comprend, entre autres, les tendons et le tissu conjonctif musculaire. La locomotion est assurée par ce système via une coordination précise entre ses différents composants. Le tissu conjonctif musculaire contribue à l'élasticité et à la rigidité des muscles, alors que les tendons transmettent les forces musculaires à l'os nécessaires aux mouvements du corps. Malgré leurs origines mésodermiques distinctes, la différenciation des cellules progénitrices du muscle et du squelette est étroitement liée tout au long du développement des membres. Contrairement au muscle et au squelette, la mise en place et la formation du tissu conjonctif restent à ce jour peu étudiées. Afin d'identifier les mécanismes moléculaires sous-jacents à la formation du tissu conjonctif au cours du développement du membre, cinq facteurs de transcription à doigt de zinc ont été examinés : OSR1, OSR2, EGR1, KLF2 et KLF4. Ces facteurs de transcriptions sont exprimés dans différents sous-compartiments du système musculo-squelettique et leur surexpression influence la différenciation des cellules mésenchymateuses. Afin d'élucider leurs rôles au niveau de la régulation génique, plusieurs stratégies à haut-débit ont été mises en place dans des cultures de cellules mésenchymateuses de membres surexprimant chacun des facteurs de transcription. Le séquençage du transcriptome global a révélé que les facteurs de transcription partagent des fonctions régulatrices communes liées à la transduction du signal, à la communication cellulaire et à l'adhésion cellulaire. L'analyse par séquençage à haut-débit de modifications post-traductionnelles des queues d'histone a montré que les gènes différenciellement exprimés étaient enrichis pour des signatures d'activation et de répression chromatiniennes, suggérant qu'ils sont dynamiquement régulés et qu'ils pourraient contribuer à la différenciation du tissu conjonctif. Les sites de fixation à l'ADN ont été finalement étudiés par séquençage à grande échelle afin de distinguer les gènes cibles directs des cibles indirectes. En résumé, la combinaison de données *in vivo* et *in vitro* avec des méthodes de profilage à haut-débit a permis de mettre en évidence les mécanismes moléculaires sous-jacents à la différenciation des cellules du tissu conjonctif. Ces résultats fournissent une base pour des travaux futurs visant à mieux comprendre l'inter-connectivité entre les différents composants de l'appareil locomoteur.