



Master 2 Reproduction et Développement
Stage de recherche 2026-2027

Prénom et NOM de l'encadrant :

Sophie Calderari et Amélie Bonnet-Garnier

Téléphone : 01 34 65 20 75

Mail : sophie.calderari@inrae.fr

Prénom et NOM du/de la responsable d'équipe :

Amélie Bonnet-Garnier et Alice Jouneau

Intitulé de l'équipe d'accueil :

EGG Embryon, Gamètes, Gonades

Site internet de l'unité :

<https://breed.jouy.hub.inrae.fr/>

Prénom et NOM du/de la directeur-riche du Laboratoire ou de l'Unité :

Pascale Chavatte-Palmer

Adresse du Laboratoire ou de l'Unité :

**Unité BREED (Biologie de la Reproduction, Environnement, Epigénétique et Développement)
INRAE, Domaine de Vilvert 78350 Jouy-en-Josas**

Résumé du thème de recherche de l'équipe d'accueil (une dizaine de lignes maximum) :

Les recherches de l'équipe EGG ont pour objectif d'acquérir des connaissances fondamentales sur les mécanismes moléculaires et cellulaires à l'œuvre dans les grandes étapes de développement de l'embryon, des gonades et des gamètes chez différents mammifères :

- Comprendre les mécanismes fondamentaux régissant la mise en place de gonades fonctionnelles et les étapes clés conduisant à l'obtention d'un embryon compétent capable de s'implanter et de se développer à terme
- Déterminer les effets d'un environnement (dégradé ou non) et la mitigation de ces effets sur nos objets d'études
- Améliorer les biotechnologies de la reproduction et Identifier des indicateurs non-invasif de fertilité chez les animaux d'élevage et chez l'homme

Titre du projet de stage :

Role of SIRT1 (a histone deacetylase) around embryonic genome activation in bovine embryos

Projet de stage : (une vingtaine de lignes maximum)

In vitro embryo production (IVP) offers unprecedented opportunities to improve animal production. In 2021 over 1.5 million of IVP produced bovine embryos were transferred to recipient cows. However, the development of *in vitro* fertilised embryos remains highly inefficient. Although more than 70% of mouse IVP embryos develop to the blastocyst stage, only 30% of bovine IVP embryos form blastocysts.

Early embryonic arrest can be attributed to multiple factors, including incomplete oocyte maturation or failed embryonic genome activation. Embryonic genome activation (EGA), a period characterised by global chromatin remodelling and gradual activation of transcription, is critical and mandatory for successful development. Chromatin reprogramming enables the quiescent parental genomes to acquire a permissive state of transcription for proper EGA. However, increasing evidence indicates that these critical developmental events are regulated differently in rodents compared to most other mammals.

Changes in metabolism are intimately linked to changes in chromatin conformation or accessibility because chromatin modifying enzymes use metabolites as substrates or co-factors to catalyse epigenetic modifications. Many studies have pointed out that balanced and timely availability of metabolites is essential to facilitate essential embryonic processes, such as epigenetic remodelling.



Master 2 Reproduction et Développement Stage de recherche 2026-2027

Sirtuins are deacetylase/ADP-ribosyltransferase proteins that have emerged as key mediators of energy metabolism and cellular signalling in mammalian oocytes. Previous studies in mouse and human have demonstrated that SIRT1, an NAD⁺-dependent deacetylase, facilitates the deacetylation of H3K27ac to ensure silencing of the minor EGA program. Whether SIRT1 is essential for bovine development is unknown. However, bovine RNA-seq data revealed that SIRT1 is highly expressed in 8-cell embryos.

In this internship, the student will test the importance of SIRT1 for histone deacetylation during EGA in bovine embryos. The student will chemically inhibit SIRT1 activity using EX-527 within several defined time windows and measure the impact on developmental rate and cleavage kinetics using time-lapse imaging. The impact of SIRT1 inhibition on chromatin reprogramming and gene expression across the minor and major phases of embryonic genome activation (EGA) will be investigated using immunofluorescence and digital droplet PCR (ddPCR).

Chromatin reprogramming and gene expression could be explored in second time by RNA sequencing, CUT&Tag, and ATAC-seq at key embryonic developmental stages surrounding EGA.

Techniques mises en œuvre par le stagiaire :

Bovine embryo in vitro production; Manipulation of embryo under a binocular microscope. Real-time monitoring of embryo development (time-lapse); Fluorescent immunolabeling of proteins (confocal microscope on imaging facility) and signal quantification and analysis (Fiji); Gene expression detection and quantification by ddPCR on low input material.

Publications du Responsable de stage au cours des 5 dernières années :

1. Bozec J, Rousseau-Ralliard D, Jovanovic N, Ouidir M, Angrand L, Popping D, Calderari S, Dahirel M, Fournier N, Morin G, Lemarie L, Richard C, Gelin V, Gayraud V, Philippat C, Couturier-Tarrade A. Maternal preconception and gestational exposure to a mixture of short half-life food chemicals altered fetoplacental development in a rabbit model, based on a French mother-child cohort. *Environ Int.* 2026 Feb;208:110092. doi: 10.1016/j.envint.2026.110092. Epub 2026 Jan 22.
2. Broothaers K, Jouneau A, Angel-Velez D, Festuccia N, Archilla C, Calderari S, Jouneau L, Van den Branden E, Peere S, Polfliet E, Dewulf M, Govaere J, Chavatte-Palmer P, Smits K. Transcriptomic profiling reveals minimal gene expression differences between equine IVF and ICSI embryos. *Theriogenology*. Sous presse.
3. Chilloux J, Brial F, Everard A, Smyth D, Anikopoulos P, Zhang L, Plovier H, Myridakis A, Hoyles L, Moreno-Navarrete JM, Latorre Luque J, Casagrande V, Menghini R, Ahmetaj-Shala B, Blancher C, Martinez-Gili L, Gencer S, Fearnside J, Barton R, Neves A, Rothwell A, Gérard C, Calderari S, Williamson M, Fuchs J, Govada L, Boulange C, Patel S, Scott J, Thursz M, Chayen N, Glen R, Gooderham N, Nicholson J, Federici M, Fernandez-Real JM, Gauguier D, Liu P, Cani P. Inhibition of IRAK4 by microbial trimethylamine blunts metabolic inflammation and ameliorates glycemic control. *Nat Metab.* Sous presse.
4. Laloë D, Gatien F, Dupuy C, Archilla C, Laffont L, Ruffini S, Canon E, Le Bourhis D, Deloche MC, Dubois O, Leguienne B, Nadal-Desbarats L, Calderari S, Escoufflaire C, Desnoes O, Schibler L, Salvetti P, Duranthon V. In vitro production drastically reduces metabolic differences among bovine embryos. *Metabolomics*. 2025. Sous presse.
5. Calderari S, Archilla C, Jouneau L, Daniel N, Peynot N, Dahirel M, Richard C, Mourier E, Schmaltz-Panneau B, Vitorino Carvalho A, Rousseau-Ralliard D, Lager F, Marchiol C, Renault G, Gatien J, Nadal-Desbarats L, Couturier-Tarrade A, Duranthon V, Chavatte-Palmer P. Alteration of the embryonic microenvironment and sex-specific responses of the preimplantation embryo related to a maternal high-fat diet in the rabbit model. *J Dev Orig Health Dis.* 2023 Oct;14(5):602-613. doi: 10.1017/S2040174423000260.
6. Via y Rada R, Daniel N, Archilla C, Frambourg A, Jouneau L, Jaszczyszyn Y, Charpigny G, Duranthon V, Calderari S. Identification of the Inner Cell Mass and the Trophectoderm Responses



Master 2 Reproduction et Développement Stage de recherche 2026-2027

after an In Vitro Exposure to Glucose and Insulin during the Preimplantation Period in the Rabbit Embryo. *Cells*. 2022;11(23):3766. doi: 10.3390/cells11233766.

7. Bouchereau W, Jouneau L, Archilla C, Aksoy I, Moulin A, Daniel N, Peynot N, Calderari S, Joly T, Godet M, Jaszczyszyn Y, Pratlong M, Severac D, Savatier P, Duranthon V, Afanassieff M, Beaujean N. Major transcriptomic, epigenetic and metabolic changes underlie the pluripotency continuum in rabbit preimplantation embryos. *Development*. 2022;149(17). doi: 10.1242/dev.200538.

8. Calderari S, Daniel N, Mourier E, Richard C, Dahirel M, Lager F, Marchiol C, Renault G, Gatien JJ, Nadal-Desbarats L, Chavatte-Palmer P, Duranthon V. Metabolomic differences in blastocoel and uterine fluids collected in vivo by ultrasound biomicroscopy on rabbit embryos. *Biol Reprod*. 2021. doi: 10.1093/biolre/ioab005.

Amélie Bonnet-Garnier

1. Fenner M, Benc M, Bartkova AR, Pihl M, Chebrou M, Letheule M, Strejcek F, Hyttel P, Laurincik J, Freude K, Bonnet-Garnier A. 3D-organization and spatial localization of chromatin and epigenetic marks linked to nucleolar activity in porcine oocytes. *Biol Reprod*. 2025 May 3:ioaf098. doi: 10.1093/biolre/ioaf098.

2. Bonnet-Garnier A, Ancelin K
Non-canonical spatial organization of heterochromatin in mouse preimplantation embryos. *Reproduction*. 2025 Jan 9;169(2):e240271. doi: 10.1530/REP-24-0271.

3. Zhou C, Halstead MM, Bonnet-Garnier A, Schultz RM, Ross PJ . Histone remodeling reflects conserved mechanisms of bovine and human preimplantation development. *EMBO Rep*. 2023 Mar 6;24(3):e55726. doi: 10.15252/embr.202255726.

4. Pailles M, Hirlemann M, Brochard V, Chebrou M, Oudin JF, Marks H, Jouneau A, Bonnet-Garnier A. H3K27me3 at pericentromeric heterochromatin is a defining feature of the early mouse blastocyst. *Sci Rep*. 2022 Aug 16;12(1):13908. doi: 10.1038/s41598-022-17730-x.

5. Bendayan M, Caceres L, Saïs E, Swierkowski-Blanchard N, Alter L, Bonnet-Garnier A, Boitrelle F. Human Sperm Morphology as a Marker of Its Nuclear Quality and Epigenetic Pattern. *Cells*. 2022 May 30;11(11):1788. doi: 10.3390/cells11111788.

6. Chebrou M, Koné MC, Jan HU, Cournut M, Letheule M, Fleurot R, Aguirre-Lavin T, Peynot N, Jouneau A, Beaujean N, Bonnet-Garnier A. Transcription of rRNA in early mouse embryos promotes chromatin reorganization and expression of major satellite repeats. *J Cell Sci*. 2022 Mar 15;135(6):jcs258798. doi: 10.1242/jcs.258798.

7. Kiefer H, Sellem E, Bonnet-Garnier A, Pannetier M, Costes V, Schibler L, Jammes H. The epigenome of male germ cells and the programming of phenotypes in cattle. *Anim Front*. 2021 Dec 17;11(6):28-38. doi: 10.1093/af/vfab062. eCollection 2021

8. Benc M, Strejcek F, Morovic M, Bartkova A, Murin M, Gad A, Bonnet-Garnier A, Percinic FP, Laurincik J. Improving the Quality of Oocytes with the Help of Nucleolotransfer Therapy. *J. Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Apr 2;14(4):328. doi: 10.3390/ph14040328. 9

Autres informations:

Etudiants actuellement en thèse ou en M2 dans l'équipe d'accueil. Pour chaque étudiant indiquez le nom du responsable de thèse, l'année du début de la thèse et l'Ecole Doctorale de rattachement



Master 2 Reproduction et Développement Stage de recherche 2026-2027

Pauline LeRoch, M2, direction Sophie Calderari et Amélie Bonnet-Garnier, jan-juin 2026
Matthias Erpeldinger, Thèse, direction Alice Jouneau, entre oct 2025 et sept 2028, ED ABIES
Louise Angrand, Thèse, direction Béatrice Mandon Pépin et Anne Couturier Tarrade, entre oct 2025 et sept 2028, ED ABIES
Sara Stachovicova, Thèse depuis 2023, A Bonnet-Garnier

Etudiants ayant préparé ou soutenu leur thèse ou leur M2 dans l'équipe d'accueil au cours des six dernières années. Pour chaque étudiant indiquez le nom du responsable de l'étudiant, l'année du début de la thèse et de fin de la thèse, l'Ecole Doctorale de rattachement et le devenir de l'étudiant.

Thèse :

Iris Barka, M2 puis thèse de 2021 à 2025, Béatrice Mandon Pépin, ED BioSigne. Thèse soutenue en juin 2025, en congé parental

Romina Via-y-Rada, M2 puis thèse de 2018-2022, Sophie Calderari, ED BioSigne, En CDI Servier
Mélanie Pailles, M2 puis thèse de 2018-2022, A Jouneau et A Bonnet-Garnier, ED SDSV. En Post doc a Bordeaux.

M2 :

Justine Ciecziak, M2 2024-2025, Amélie Bonnet-Garnier, formation ARC

Mélanie Weiss, M2 2024-2025, Sophie Calderari, en CDD

Carlyne Samson, M2 2023-2024, Amélie Bonnet Garnier, en thèse a Marseille

Fabien Lebel, M2 2023-2024, Alice Jouneau, en thèse à Paris

Margot Mattei, M2 2021-2022, A Bonnet-Garnier

Cette proposition de stage s'adresse-t-elle spécifiquement à un étudiant scientifique, médecin ou vétérinaire ou bien est-il ouvert à tous les profils ?

Tous les profils

Ce sujet peut-il donner lieu à une thèse ?

Eventuellement