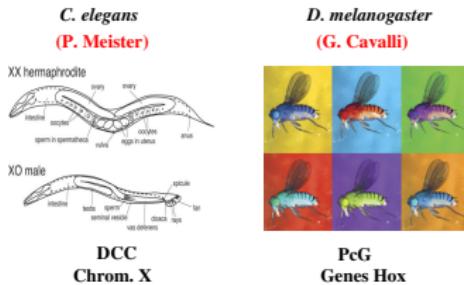
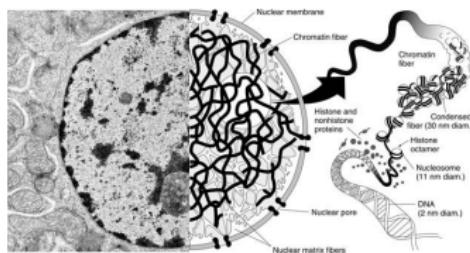
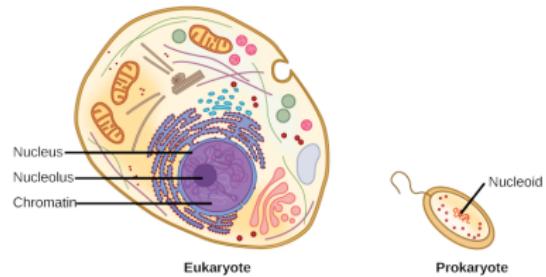
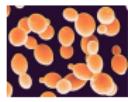
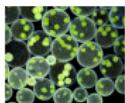


# Epigénomique en 4D: Le modèle de la “chromatine vivante”

C. Vaillant, N. Haddad Laboratoire de Physique - ENS de Lyon  
D. Jost TIMC-Imag, UJF, Grenoble



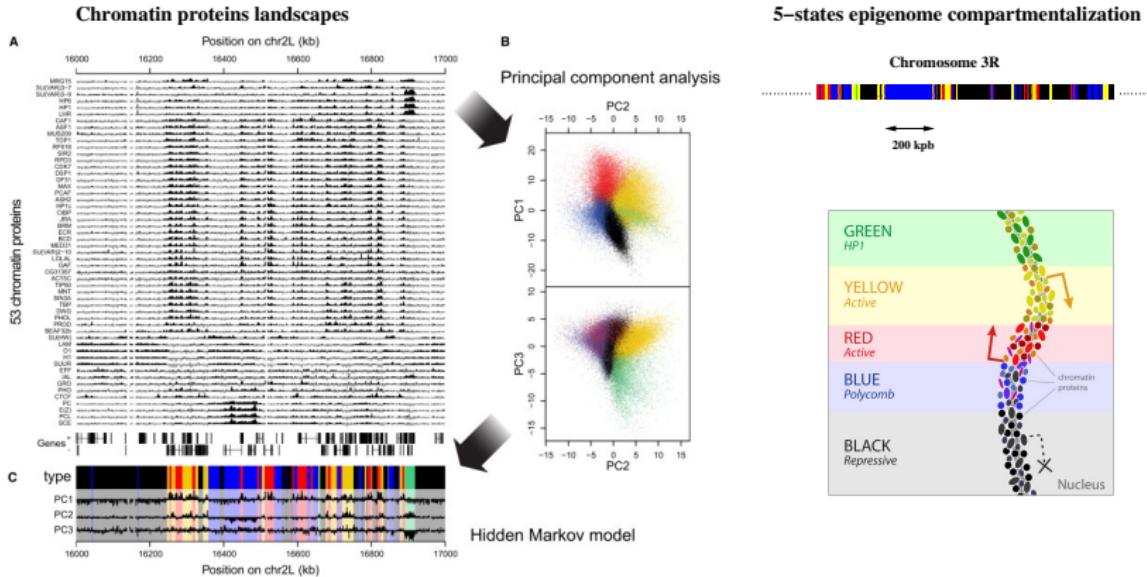
# Eucaryotes : Chromatine



Régulation des genes, chromatine et organisation nucléaire :  
**Modèles physico-chimiques.**

## Compartimentation 1D de l' épigenome

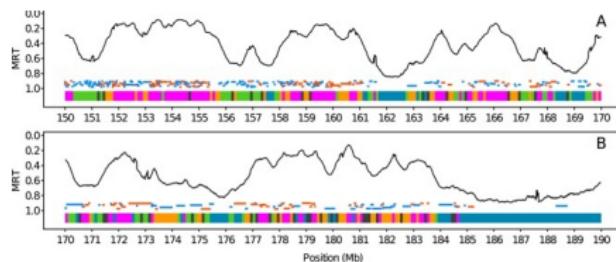
## Drosophila epigenome



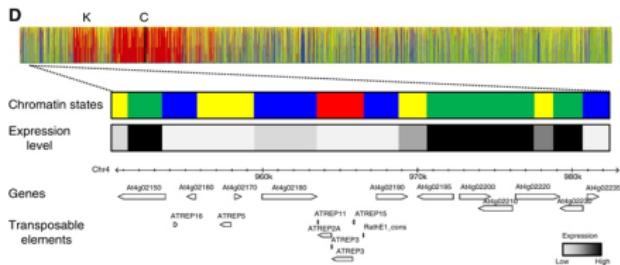
## Euchromatin, Heterochromatin

# Compartimentation 1D : de la levure à l'homme

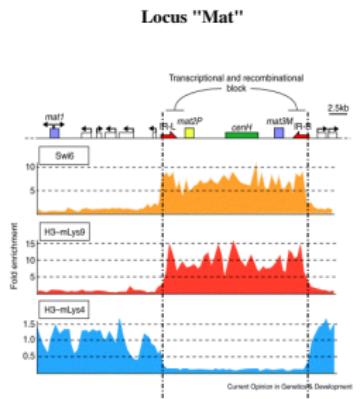
## Homme



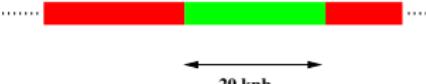
## *A. thaliana*



## *S. pombe*

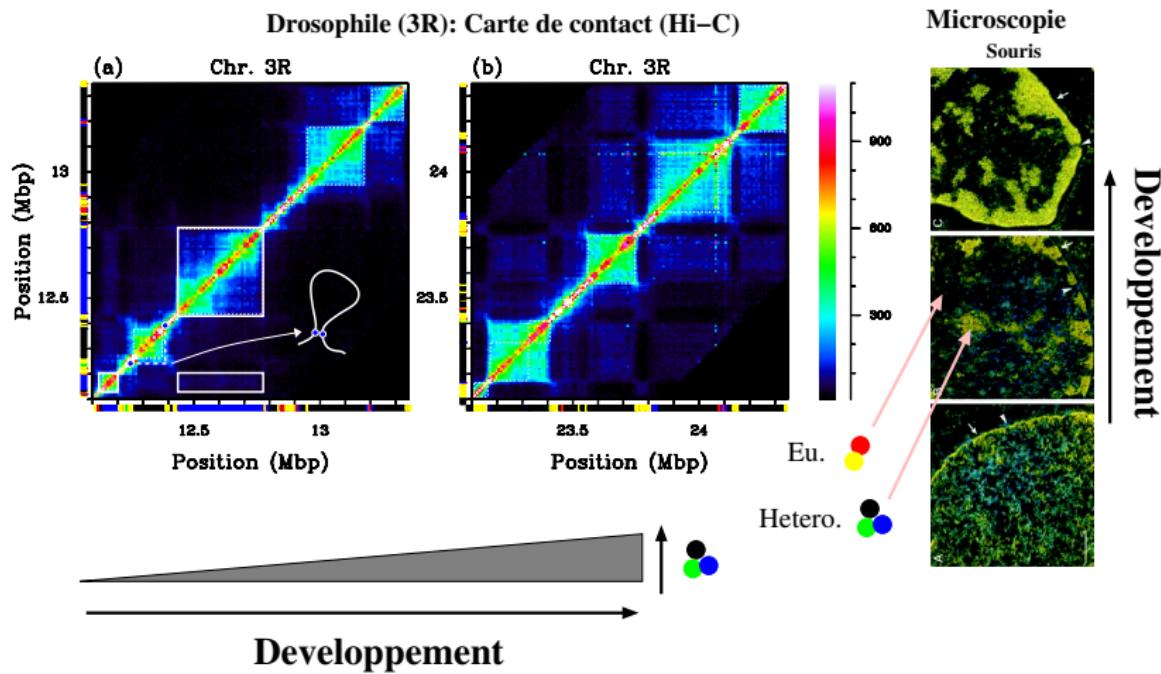


## Chromosome 2



# Compartimentation 3D de l'épigénome

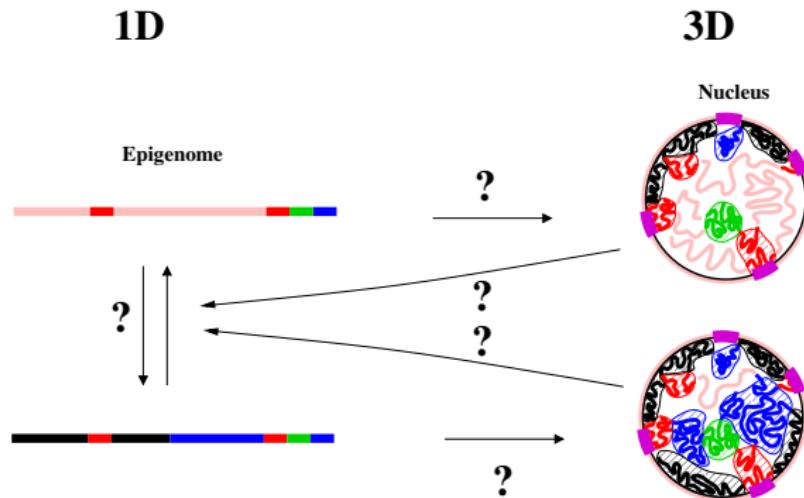
## Compartimentation 3D



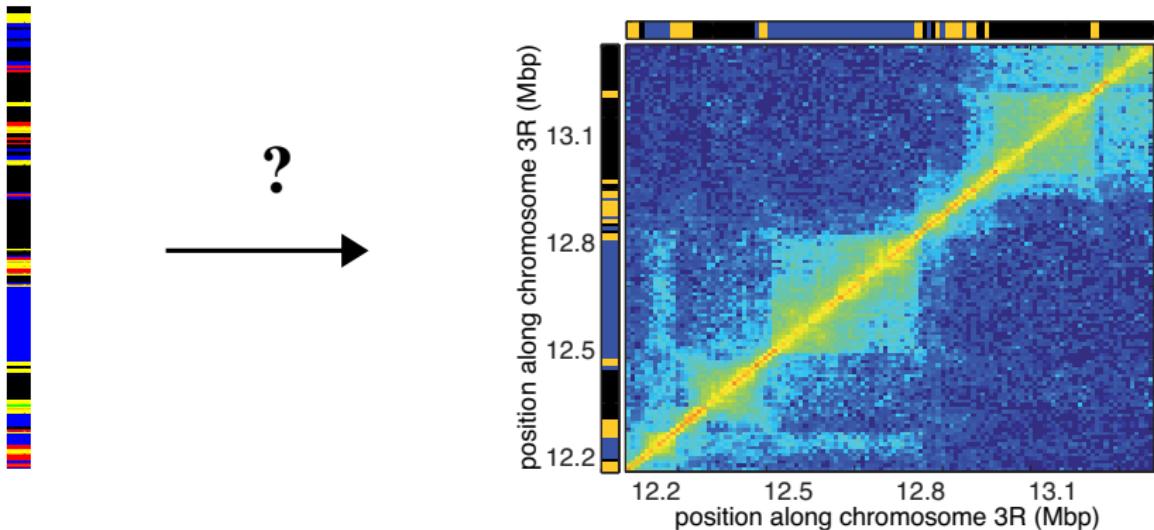
- Domaines epi.= domaines d'interaction ("Topological associated domains")
- Isolation, Interactions (+faibles) à longue-portée entre dom. de même état chrom.

## Questions :

- ▶ Modes d'actions des différents états chromatiniens (Epi. → fonction)
- ▶ Mécanismes de régulation de l'épigénome (compartmentation) & Transmission mit./mei. (le problème “1D”)
- ▶ Mécanismes de repliement de l'épigénome (le prob.“1D → 3D”)
- ▶ Comment le 3D influence la régulation de l'épigénome (“3D ↔ 1D”)

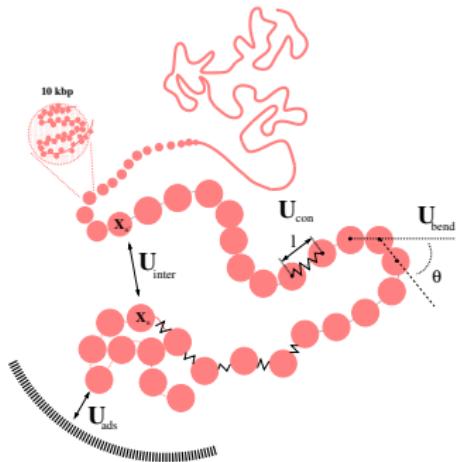


## (I) Repliement de l'épigénome



## "1D → 3D" : Modèle du co-polymère par blocs

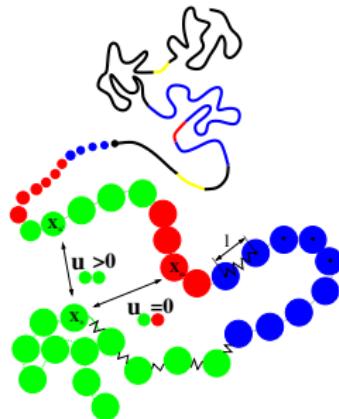
Homopolymer



Monomer epigenomic state

=

Block copolymer



Epigenomic interaction rule

$$U_{\text{epi}} = \begin{bmatrix} \dots & u & u & u & u \\ u & \dots & u & u & u \\ u & u & \dots & u & u \\ u & u & u & \dots & u \\ u & u & u & u & \dots \end{bmatrix}$$

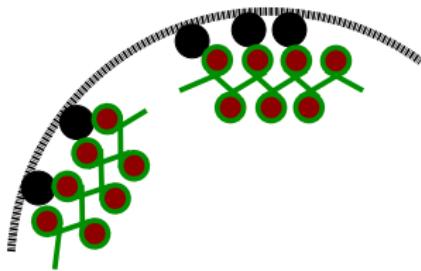
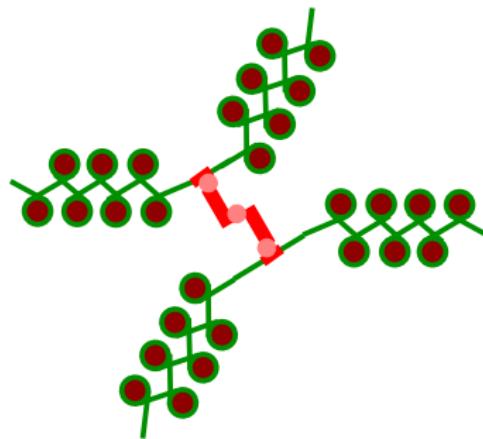
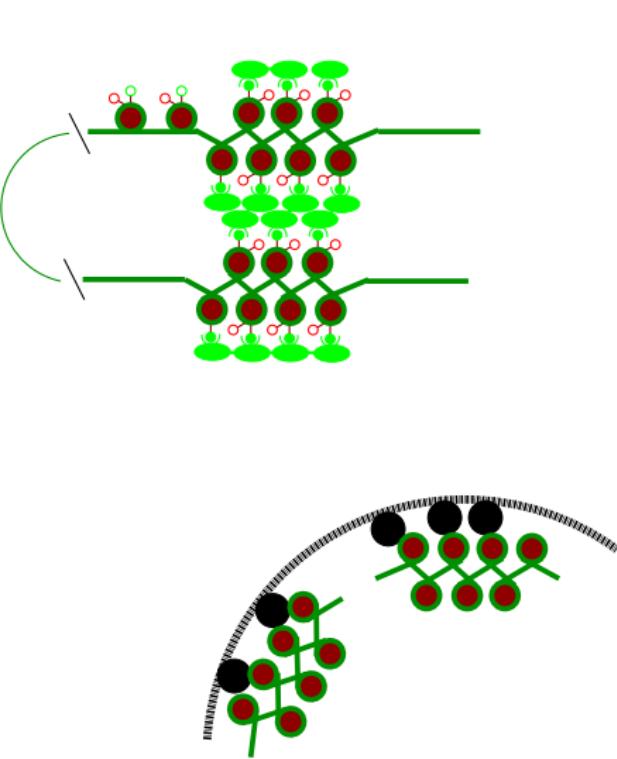
5-state 15 parameter model

$$U_{\text{epi}} = \begin{bmatrix} (0) & u & u & u & u \\ u & (0) & u & u & u \\ u & u & (0) & u & u \\ u & u & u & (0) & u \\ u & u & u & u & (0) \end{bmatrix}$$

5-state 1 parameter model

D. Jost, P. Carrivain, G. Cavalli, C. Vaillant. Nucleic Acids Res. 42, 9553-9561 (2014).

## Origines moléculaires de l'attraction spécifique



## Méthodes de simulation

L' Hamiltonien :  $H = H_{chain} + H_{inter}$

- ▶ Chain “bead-and-spring” auto-évitante :

$$H_{chain} = \frac{k}{2} \sum_{n=2}^N (\mathbf{X}_n - \mathbf{X}_{n-1})^2 + \sum_{n < m} U_{hc}(r_{n,m})$$

- ▶ Interaction :

$$H_{inter} = \sum_{n < m} (u_{ns} + u_s \delta_{e_n, e_m}) \exp[-r_{n,m}^2 / (2r_0^2)]$$

Modèle de co-polymer par blocs à 2 paramètres :  $u_{ns}$  and  $u_s$ .

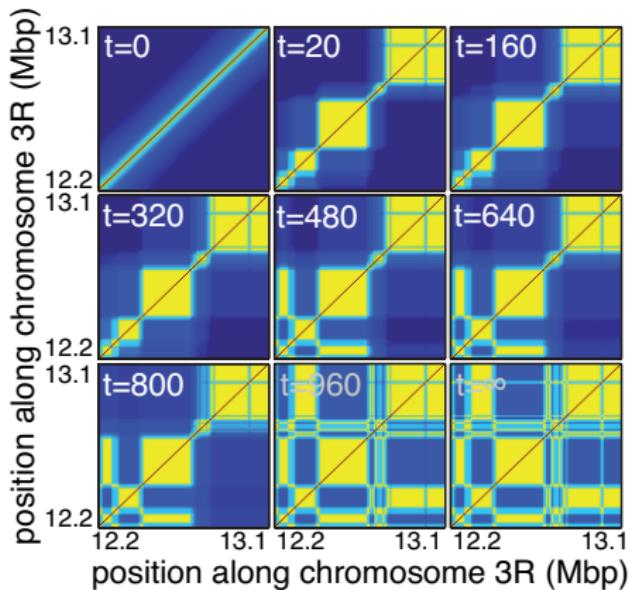
- ▶ Dynamique : Equation de Langevin

$$m \frac{d\dot{\mathbf{X}}_n}{dt} = - \frac{\partial H}{\partial \mathbf{X}_n} - \xi \frac{d\mathbf{X}_n}{dt} + \boldsymbol{\eta}_n(t) \quad n = 1, \dots, N$$

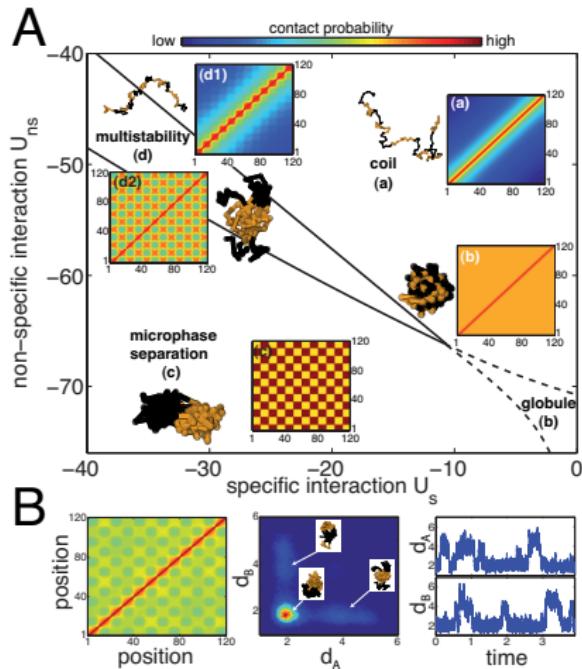
- ▶ Dynamique Moléculaire (Verlet + Andersen)  
Une molécule au cours du temps.
- ▶ Approche analytico-numérique : méthode GSC (“Gaussian Self-Consistent”)  
Moyenne d'ensemble au cours du temps

## L'approche “GSC”

- ▶ L'idée : Approcher, à chaque pas de temps,  $H$  par un hamiltonien gaussien.
- ▶ Conformation moyenne au cours du temps
- ▶ Relaxation vers états stationnaires= “point fixe” de la dynamique.
- ▶ Etat Equilibre= moyenne “pondérée” ( ? ? ? ? ) de ces états stationnaires.



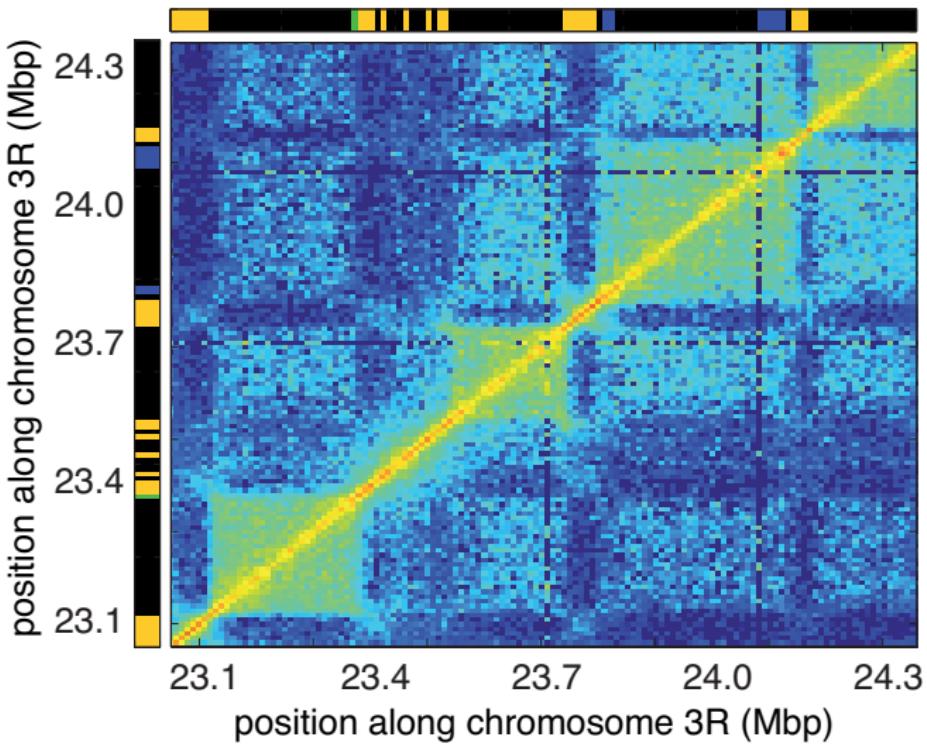
## Un exemple pédagogique : co-polymer par bloc $(A_{10}B_{10})_6$ :



- ▶ Région de “Multistabilité”, entre la phase “coil” et MPS.
- ▶ Etats Metastable = configurations en collier de perles des domaines epi. collapsés (“TADs”) avec des associations transitoires entre TADs lointains de même état épi .

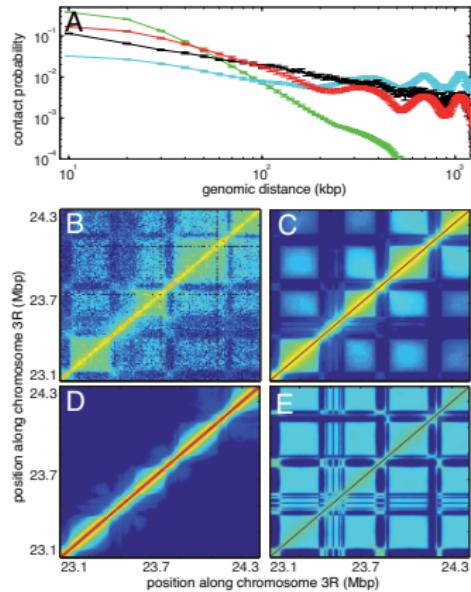
## Application à l'épigénome de la Drosophile

### (1) Séparation en Microphase de la chromatine "noire"



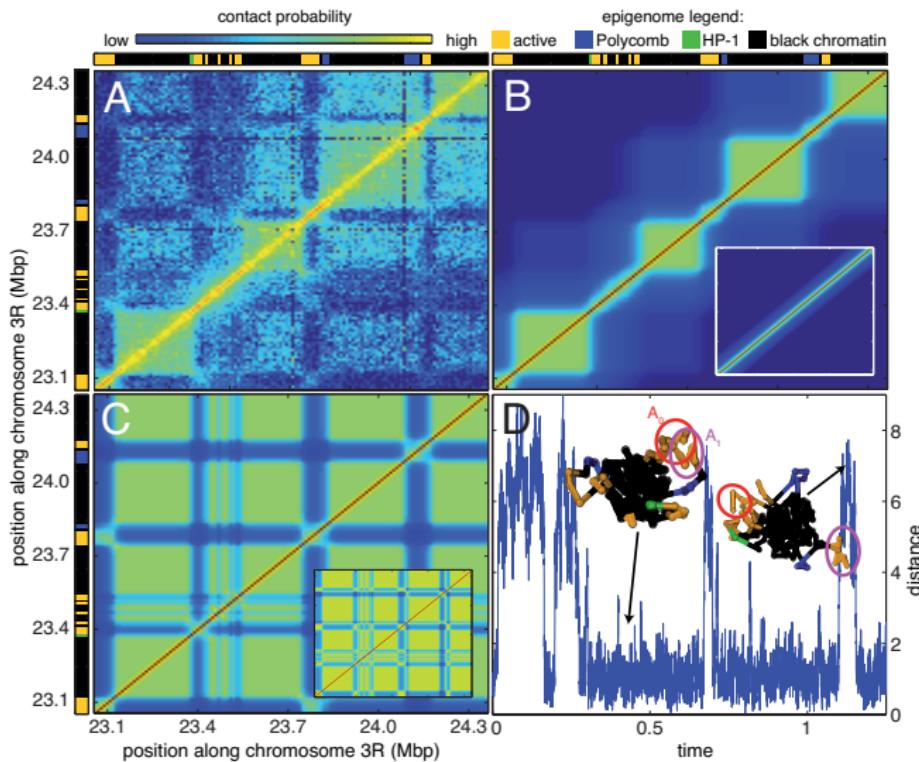
# Simulations de Dynamique Moléculaire

Modèle à 2 paramètres.



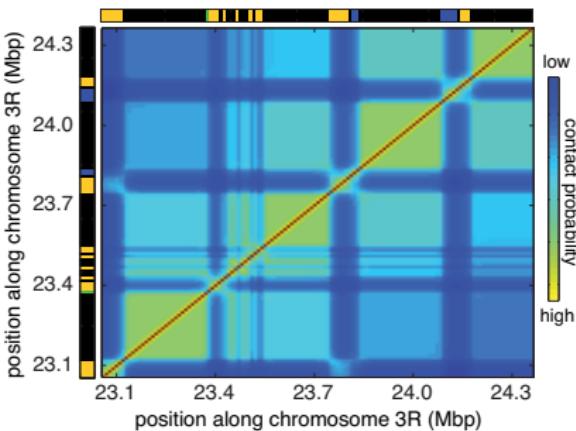
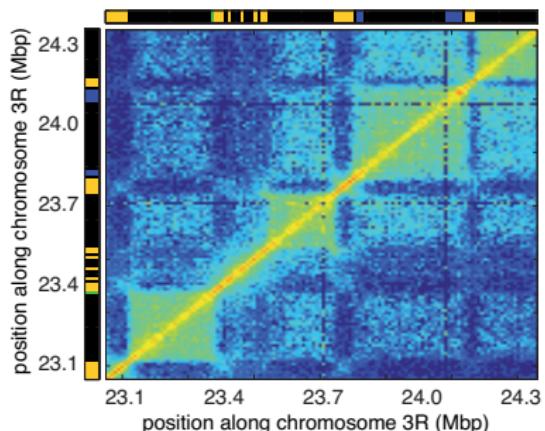
Très bon accord.

## Approche “GSC”



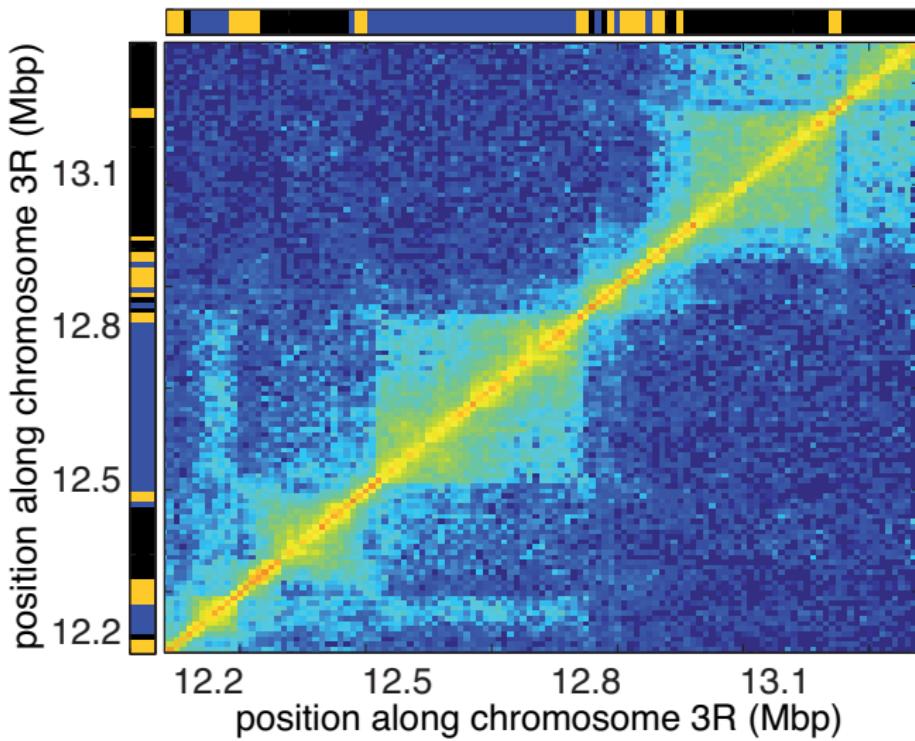
Repliement *in vivo* compatible avec de la multistabilité.

## Somme pondérée “à la main”...

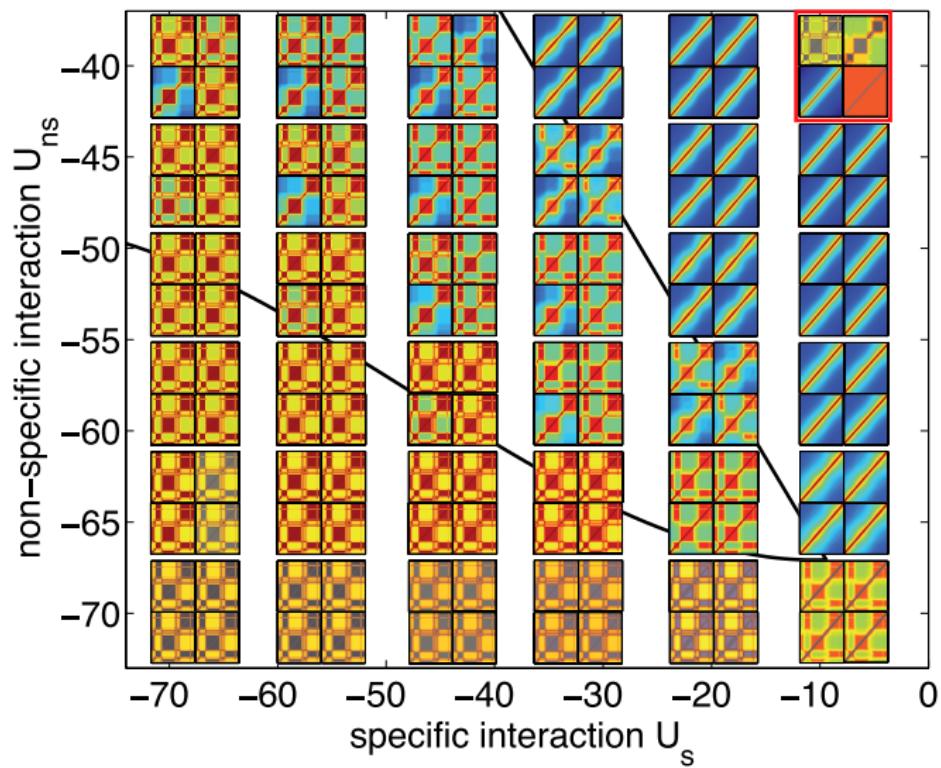


## Application à l'épigénome de la Drosophile

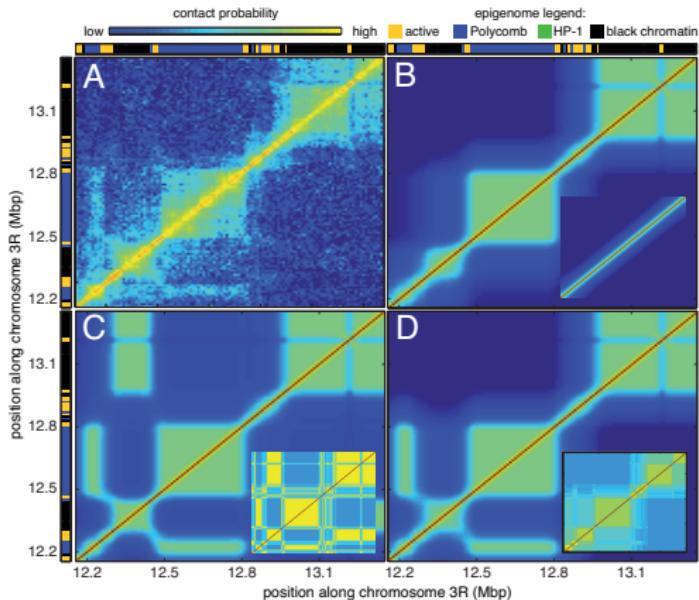
### (2) Contact à longue portée entre domaines PcG



## Diagramme de phase par la méthode “GSC”



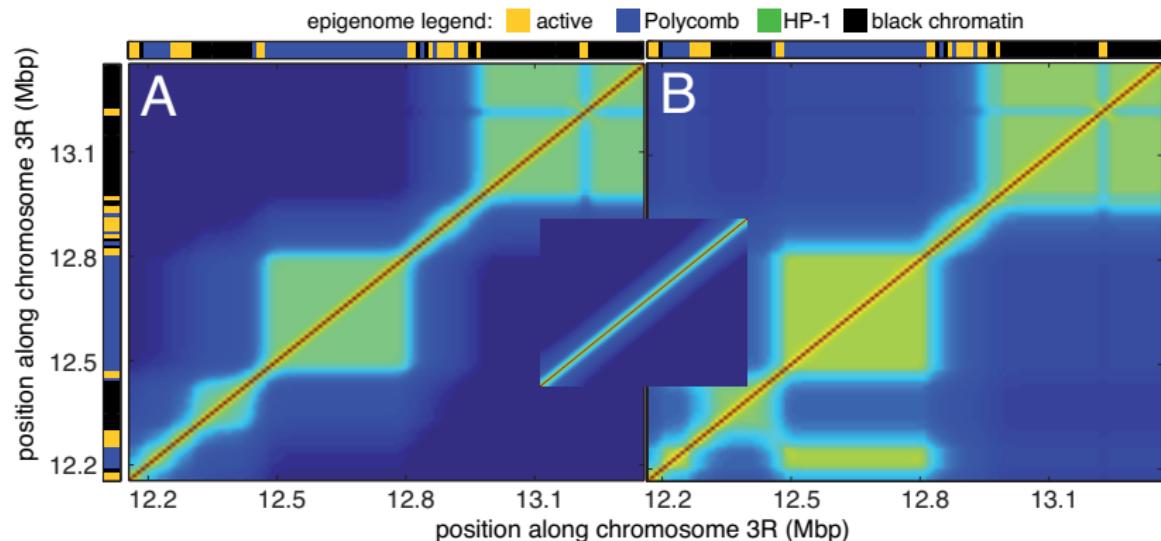
# Multistabilité



Bon accord si les cond. initiales  $\sim$  expériences.

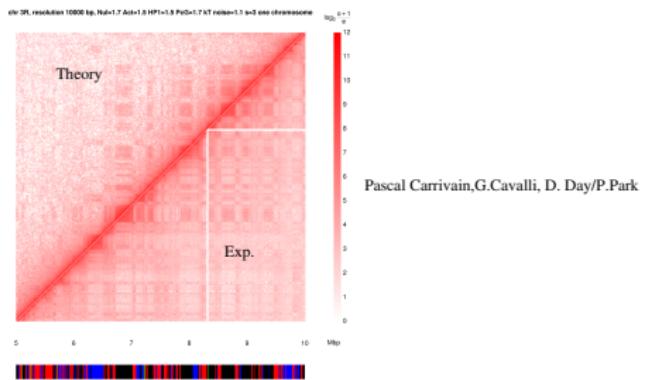
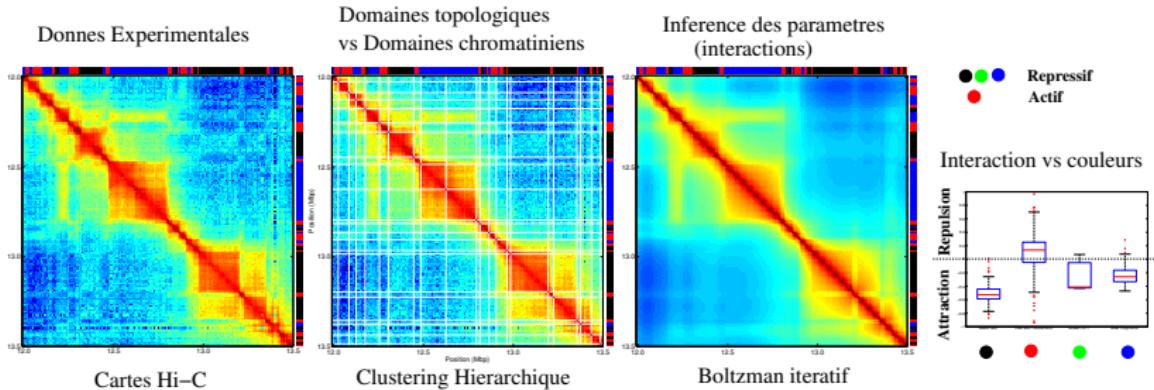
## Attractions Hétérogènes ?

Here  $u_s^{blue} = 1.2u_s^{black}$  :

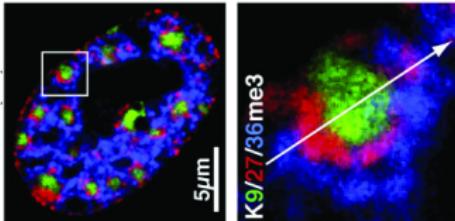


Besoin d'aller au-delà du modèle à deux paramètres

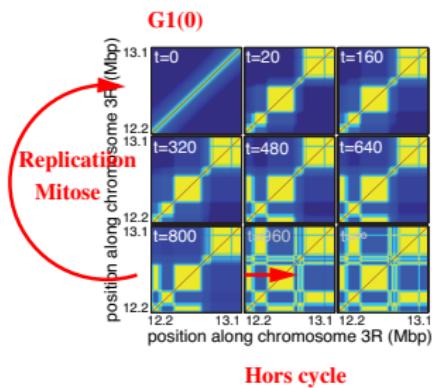
# En cours, Inference : au-delà du modèle à 2 param. (N. Haddad)



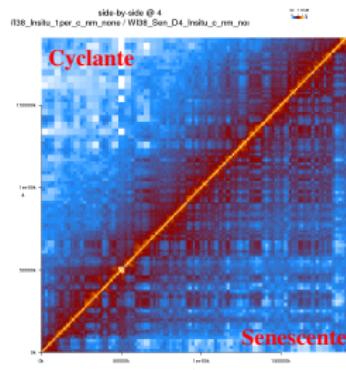
# Application à la sénescence



Dynamique de relaxation

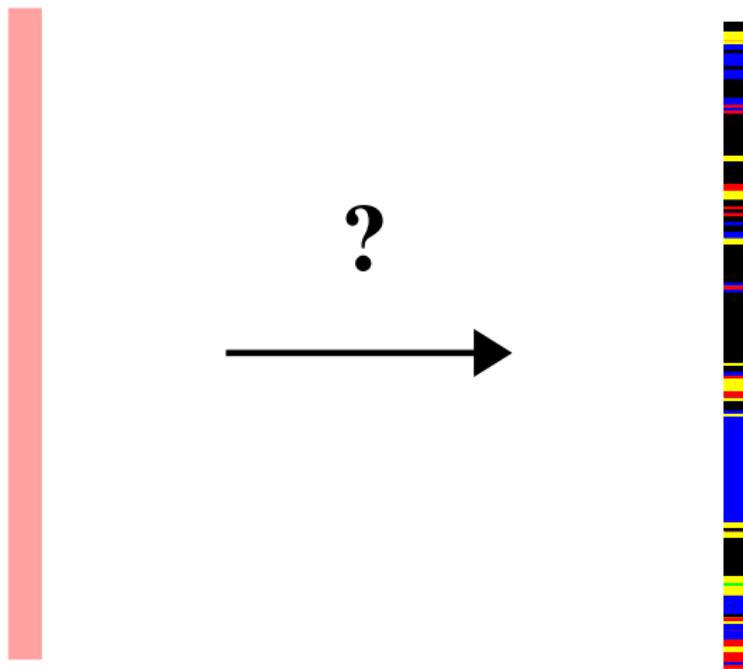


Cartes de contact (S. Satish, G. Cavalli)

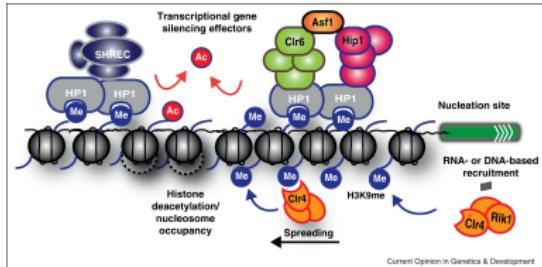
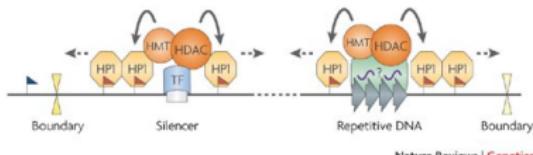


- Relaxation vers l'équilibre (cyclante : hors-équ.) ?
- Modification de l'épigénome/interactions ?
- Dérégulation de l'interaction avec la lamine ?

## (II) Regulation de l'épigénome



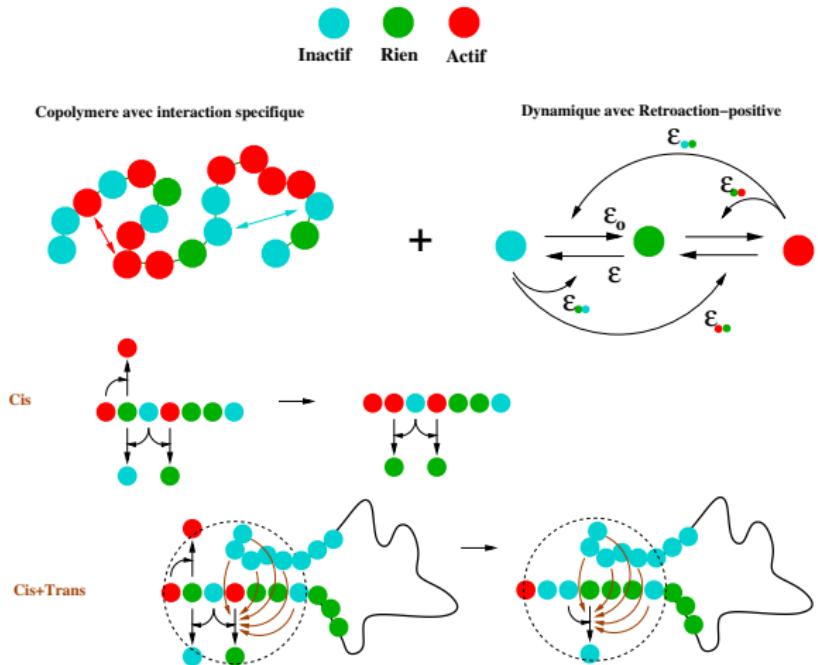
# Principe du “Reader/writer”



Ingédients :

- ▶ Initiation & forçage à des sites spécifiques
- ▶ Propagation : “reader/writer” ; **3D ?**
- ▶ Barrières : “turn-over” des histones (transcription, acetylation) ; **insulation 3D ?**
- ▶ Transmission et maintien (replication & mitose) : dilution 1/2 après la fourche ; puis re-propagation ? re-forçage ? **3D ?**

# Modélisation : le polymère vivant



Balance entre :

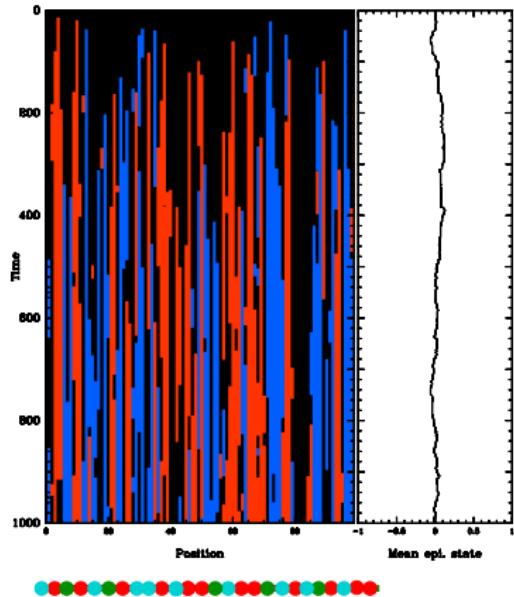
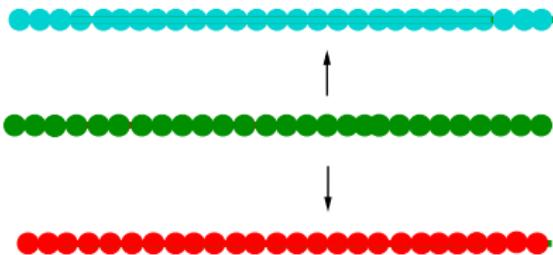
**Bruit** : activité enzymatique “basale”, “turn-over” des histones, replication

**Conversion par auto-recrutement**

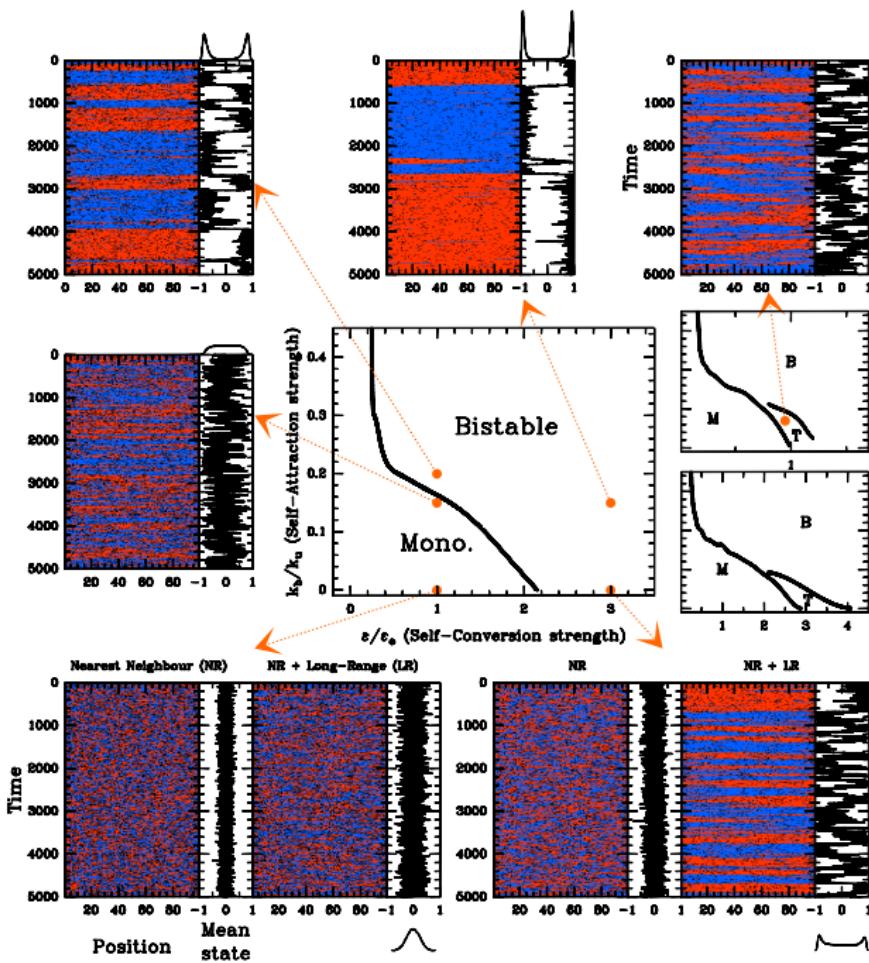
**Cis (1D) vs. Cis+Trans (3D, Interaction vs. Sans Interactions)**

## A- Formation et stabilité d'un mono-domaine

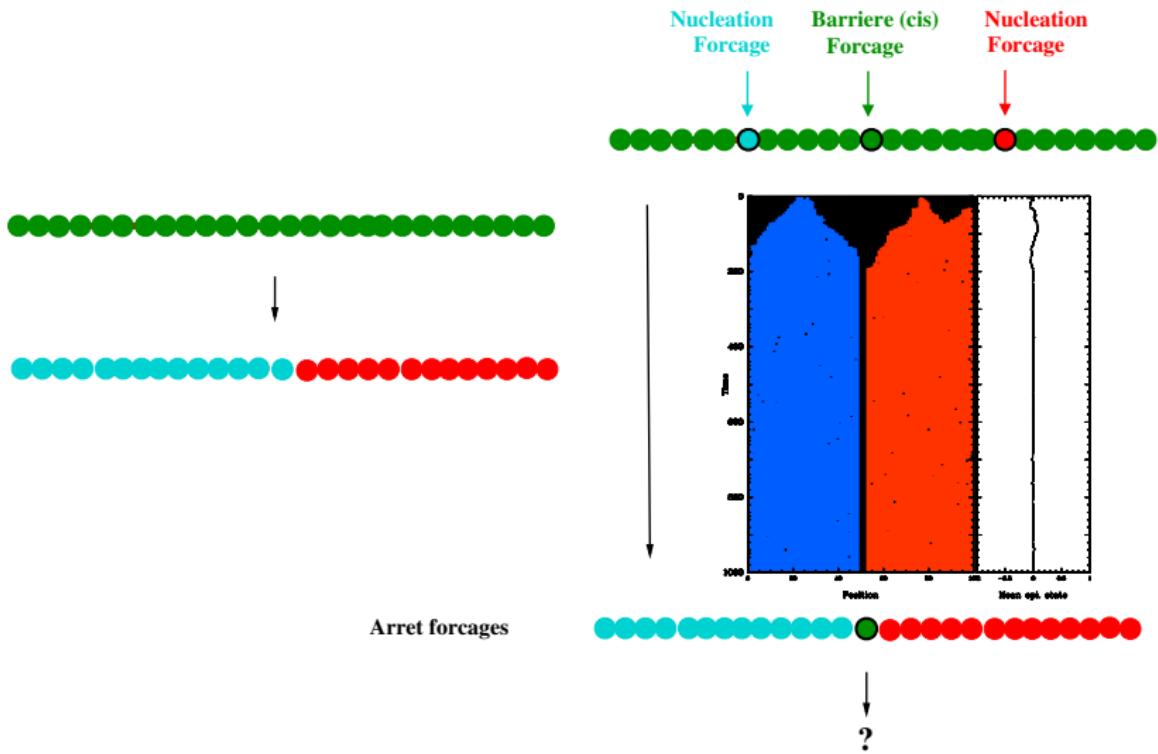
Ex. : répression X chez C. Elegans via DCC, H4K20me



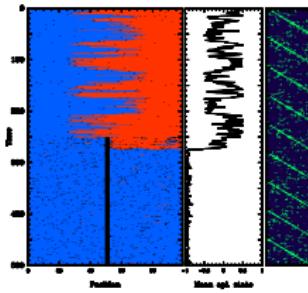
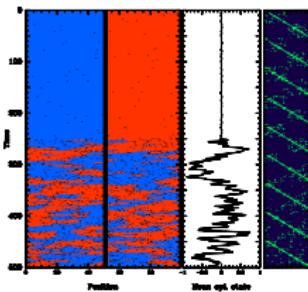
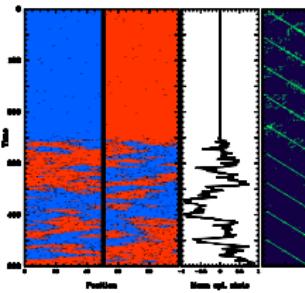
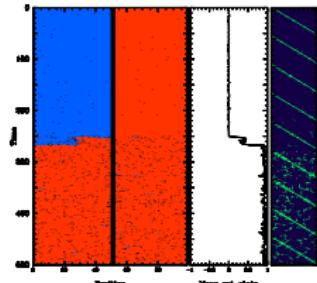
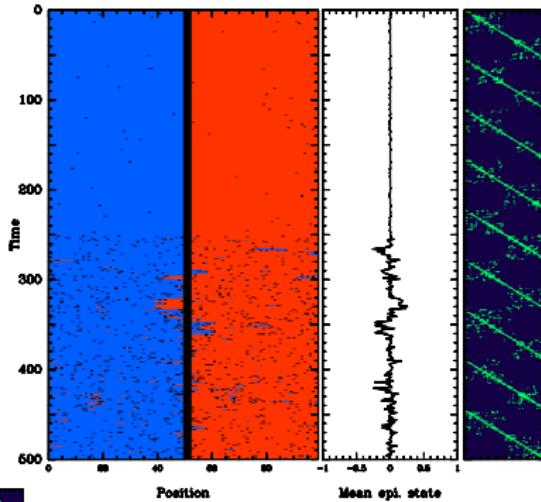
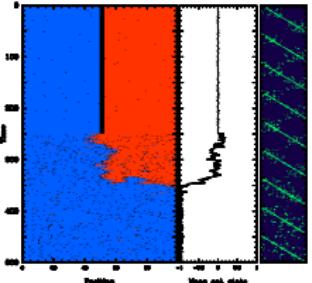
## Effet du 3D



## B- Compartmentation



## Effet du 3D



# Conclusion

- ▶ **Modèle co-polymère** : Organisation nucléaire = collapse et séparation de phase, Equilibre/non équilibre ? Conditions initiales ?
- ▶ Amélioration du Modèle : inférence paramètres, autres interactions (Membranes)
- ▶ Prédiction et tests : Droso. (ANR, “Epidevomath” G. Cavalli/Jots/Everaers), Humain (OIS senescence, FRM, G. Cavalli/Jost)
- ▶ **Modèle chromatine vivante** : Démonstration et “quantification” du rôle du 3D dans la régulation de l'épigénome : formation et maintenance.
- ▶ Inférence, prédiction et tests : Inactivation X C. elegans (P. Meister/Jost), dérégulation méthylome cancer poumon (Projet Inserm, Jost/Khochbin/Brambilla)