

Project (2018-): Theory of epigenome regulation: Physico-chemical models of chromatin-based control of genome regulation

8 janvier 2018

TABLE DES MATIÈRES

1 Objectifs	1
2 Repliement 3D de l'épigénome : approche structurale	3
2.1 Etude théorique de l'organisation 3D : modèles de séparation en micro- phase des états chromatinien	3
2.2 Modèles polymériques de la réplication et mitose	3
3 Régulation de l'épigénome : Relation structure/fonction	4
3.1 Régulation à grande échelle : modèle de la chromatine vivante	4
3.1.1 Prolongements théoriques	4
3.1.2 Applications expérimentales potentielles	4
3.2 Régulation à petite échelle : modèles moléculaires des états chromatinien	5
3.2.1 Théorie : du nucléosome à la fibre de chromatine et états chromatinien	5
3.2.2 Projets expérimentaux	7
4 Conclusion	9

1 OBJECTIFS

The general objective of this research project is to build quantitative models of the epigenomic-based mechanisms of gene regulation involved in the short- and long-term cellular response. Using theoretical approaches from statistical and numerical physics and in close collaboration with experimentalists, we propose to study the “1D” assembly of the different eu- and heterochromatin states along the genome (nucleation, spreading, compartmentalization and mitotic/meiotic inheritance), and their “3D” folding and nuclear organization. At the nucleosomal and gene scales, we are currently developing molecular models accounting for the combined action of chromatin regulators and DNA binding proteins to understand the mechanisms by which chromatin states achieve their functions. At larger scale, we use coarse-grained models to derive the structural and dynamical properties of the epigenome : (i) the regulation of epigenomic domains (ii) their folding into spatial compartments and (iii) finally the coupling between 3D organization and 1D assembly. Our main goal is to provide a general framework to understand how the epigenome is regulated and how its affect gene expression : from its establishment during development and differentiation to its deregulation in diseases. Ultimately we propose to understand how the epigenome (via the chromatin regulators) “sense” environmental, notably metabolic changes as well as genomic changes and how in some cases, it can translate transient stimuli into stable, inheritable expression pattern changes while in other cases it can act as a “buffer” for these perturbations.

Modeles physico chimiques quantitatifs & predictifs

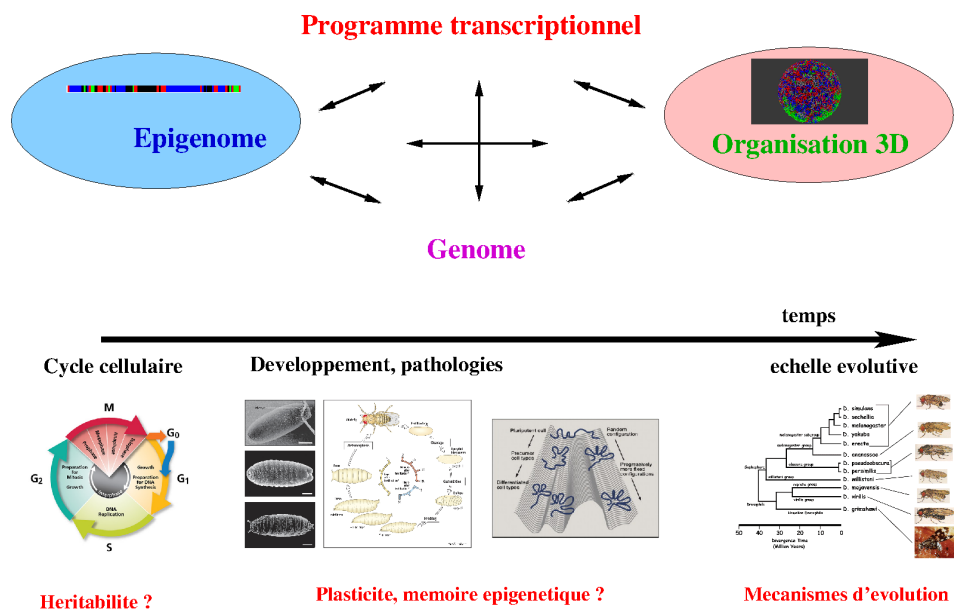


FIGURE 1 – Objectifs généraux

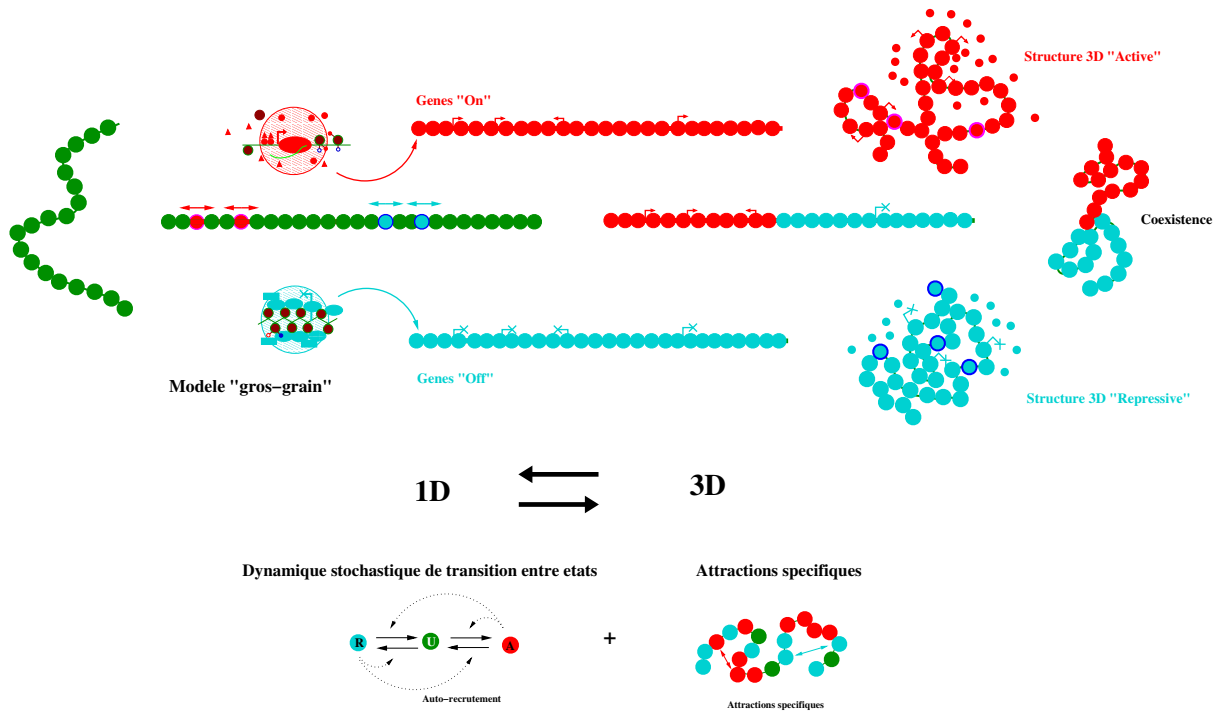


FIGURE 2 – Modèles effectifs de régulation 1D et 3D de l'épigénome

2 REPLIEMENT 3D DE L'ÉPIGÉNOME : APPROCHE STRUCTURALE

2.1 Etude théorique de l'organisation 3D : modèles de séparation en microphase des états chromatiniens Il s'agit ici de continuer nos travaux sur l'organisation spatiale des chromosomes notamment dans le cadre du modèle de copolymère par blocs (cf Rapport Activité) : à savoir poursuivre et enrichir notre interprétation théorique de l'organisation nucléaire comme résultant d'une séparation en microphase, "hors-équilibre" des différents types de chromatines. **A court terme, mon objectif est de soumettre notre papier en cours de rédaction sur la dynamique des chromosomes au cours de l'embryogenèse chez la Drosophile, compilant les résultats obtenus par P. Carrivain. (Projet ANR ("Epi-DevoMath" 2015-2018) : Coord. G. Cavalli (IGH, Montpellier), Coll. : D. Jost, R. Everaers.).** Après ce papier, tout en collaborant, je laisserai la conduite de la modélisation à D. Jost et R. Everaers, plus compétents que moi dans ce domaine de la physique des polymères. L'objectif est d'enrichir le modèle de copolymère pour pouvoir notamment prendre en compte (i) les processus actifs d'"extrusion de boucles" à l'oeuvre notamment chez l'homme, (ii) les interactions avec la membrane. Récemment, dans le cadre de la FRM nous avons suggéré, avec un modèle de copolymère avec, en plus, interaction avec la membrane nucléaire, que la formation des SAHF accompagnant la senescence induite (OIS) serait le fait d'une diminution des interactions heterochmatine/heterochmatine et heterochmatine/membrane (Résultats non publiés). Un enjeu ici est de développer des algorithmes rapides pour pouvoir modéliser l'organisation 3D de grands génomes, tel le génome humain.

2.2 Modèles polymériques de la réplication et mitose Collab. B. Audit, I. Junier.

De façon, étrange, il n'existe à ma connaissance aucune modélisation explicite du processus de réplication, au sens polymérique, avec la création dynamique des deux chromatides coeurs. Or il me semble qu'on apprendrait beaucoup avec de telles simulations, notamment pour comprendre les mécanismes de condensation des chromosomes mitotiques et surtout le mécanisme assurant leur "bonne" séparation spatiale. Mais aussi dans le cadre du modèle de la chromatine vivante (cf ci-après) pour mieux comprendre le mécanisme de rétablissement de l'épigénome après le passage de la fourche de réplication, et notamment étudier l'effet (positif) de la colocalisation spatiale entre les deux copies. Cette étude se fera avec le modèle de polymère sur réseau (cf modèle "chromatine vivante").

3 RÉGULATION DE L'ÉPIGÉNOME : RELATION STRUCTURE/FONCTION

3.1 Régulation à grande échelle : modèle de la chromatine vivante Comme précisé plus haut l'étude de la structure des chromosomes en elle-même n'est pas l'objet principal de mon projet. Par contre explorer comment la colocalisation spatiale induite par l'autoassociation des états chromatiniens permet de former des "nano-réacteurs" à savoir des compartiments fonctionnels en augmentant la concentration locale des régulateurs au voisinage de leurs cibles génomiques est un projet que je compte continuer à mener, et ce en collaboration avec D. Jost. L'objectif est donc ici de poursuivre notre étude de la régulation des domaines épigénomiques (qui peuvent être chromosomiques, dans le cas de la compensation du dosage) dans le cadre notamment du modèle de la chromatine vivante (cf Rapport Activité) pour étudier l'influence de l'organisation spatiale à grande échelle. Dans ce modèle l'épigénome est caractérisé localement par différents états accessibles (ou des couleurs) caractérisant le type chromatiniens en toute position génomique. Les taux de transitions entre états ainsi que les attractions entre monomères de même état sont des paramètres de contrôle effectifs libres. Ce type de modèles simples de l'épigénome nous permet d'accéder à des propriétés à grandes échelles, chromosomiques typiquement. Globalement il s'agira toujours d'établir des diagrammes de phases permettant, par comparaison avec des données expérimentales, de restreindre l'espace des paramètres cohérents ou si possible d'inférer ces paramètres. Idéalement la valeur de ces paramètres devraient pouvoir être extraite, tout au moins contrainte par les modèles moléculaires plus fins des différents états chromatiniens (cf plus bas).

3.1.1 Prolongements théoriques D'un point de vue théorique, tout en gardant le même modèle de copolymère par blocs, je propose plusieurs extensions à notre étude préliminaire :

1. *Extension à plusieurs couleurs.*

Dans le modèle initial, nous n'avons considéré que deux états en "compétition" Actif vs Inactif (en plus d'un état intermédiaire) ; il s'agira d'étendre à 3 ou 4 états, en cohérence avec les observations expérimentales.

2. *Effet de titration :*

Du fait d'un nombre limité de protéines architecturales (par ex les protéines hétérochromatiniennes SIR chez *S. cerevisiae*) ou d'une réduction de la concentration en co-substrats des enzymes régulateurs (ATP, groupement Acetyl, Methyl etc..) suite à un désordre métabolique, le nombre de loci chromatiniens pouvant être associés à un certain état chromatiniens peut se trouver être limité (titré). Comment cet effet de titration agit-il sur la stabilité des domaines ?

3. *Effet de la réplication : le modèle du "timing"*

L'idée ici est de montrer que, du fait de cet effet de titration, les régions répliquées précocement auraient tendance à maintenir leur état chromatiniens plus facilement selon la règle du "premier arrivé, premier servi". Des expériences indiquent en effet que des régions actives mais dont on a retardé la réplication deviennent inactives, le "pool" d'histones acétylés requis pour leur maintien étant en quelque sorte "épuisé".

4. *Effet de la réplication : effet de la colocalisation des deux copies de chromatines dans un modèle explicite de réplication polymérique (où on simule la production des deux chaînes polymériques).*

3.1.2 Applications expérimentales potentielles Il s'agit désormais de tester notre modèle de chromatine vivante dans des systèmes biologiques. L'idée qui émerge et que nous avons voulu mettre en avant dans notre papier (Jost & Vaillant, NAR 2018) est que la stabilité des domaines épigénomiques et de leur compartimentation dépend de l'activité enzymatique, de la force d'auto-association entre mêmes états épigénomiques, de la présence de sites de "forçage" (de sites de recrutement) et de la présence de sites génomiques insulateurs (frontières). Par l'utilisation de mutants, par ingénierie génomique, ou par des études génomiques et épigénomiques comparatives, il s'agira d'en préciser les différentes contributions.

1. *Compensation du dosage chez C. elegans* (cf Rapport d'activité) (Collab. P. Meister)
2. *Hétérochromatine et clustering des télomères chez S. cerevisiae* (Collab. A. Taddei, I. Curie)

3. *Régulation des gènes Hox et plus globalement relation entre clustering et silencing des domaines PcG* (Collab. G. Cavalli & M. Nollman).
4. *Contrôle de la repression d'un chromosome par ingénierie génomique chez S. cerevisiae* (Collab. G. Fourel, LBMC, ENS Lyon)

3.2 Régulation à petite échelle : modèles moléculaires des états chromatinien

Mon projet principal sera de me concentrer de nouveau sur la modélisation de la structure et dynamique de la chromatine à l'échelle des nucléosomes, travail que j'avais laissé en suspend ces dernières années, me focalisant plus sur les grandes échelles en collaboration avec D. Jost. Il y a plusieurs raisons à ce recentrage vers les petites échelles : (1) Mes travaux antérieurs font que, au sein de notre activité "Régulation de l'épigénome (avec D. Jost, R. Everaers et B. Audit) je suis plus compétent pour aborder ces échelles et de fait plus reconnu dans la communauté scientifique comme ayant une réelle expertise et (2), le plus important : Qu'il s'agit selon moi de l'échelle pertinente pour mieux comprendre les mécanismes d'activation et de répressions de l'activité transcriptionnelle, mais pas seulement, de la réplication et transposition également. Il s'agit donc à présent, sur la base de mes travaux précédents, de proposer des modèles moléculaires de ces différents types d'états chromatinien. L'idée est que ces différents états chromatinien procurent des degrés d'accessibilités différents aux sites génomiques que ce soit aux polymérase et aux transposases et donc tout l'enjeu sera de pouvoir prédire l'accessibilité associée à ces états. Ces modèles nous renseigneront aussi sur les dynamiques de formation, de propagation et de transition ainsi que sur les modes d'auto-association de ces états chromatinien. On pourra, par des méthodes de "moyennation" extraire les paramètres effectifs (au moins les ordres de grandeurs) pour les modèles de régulation à plus grande échelle.

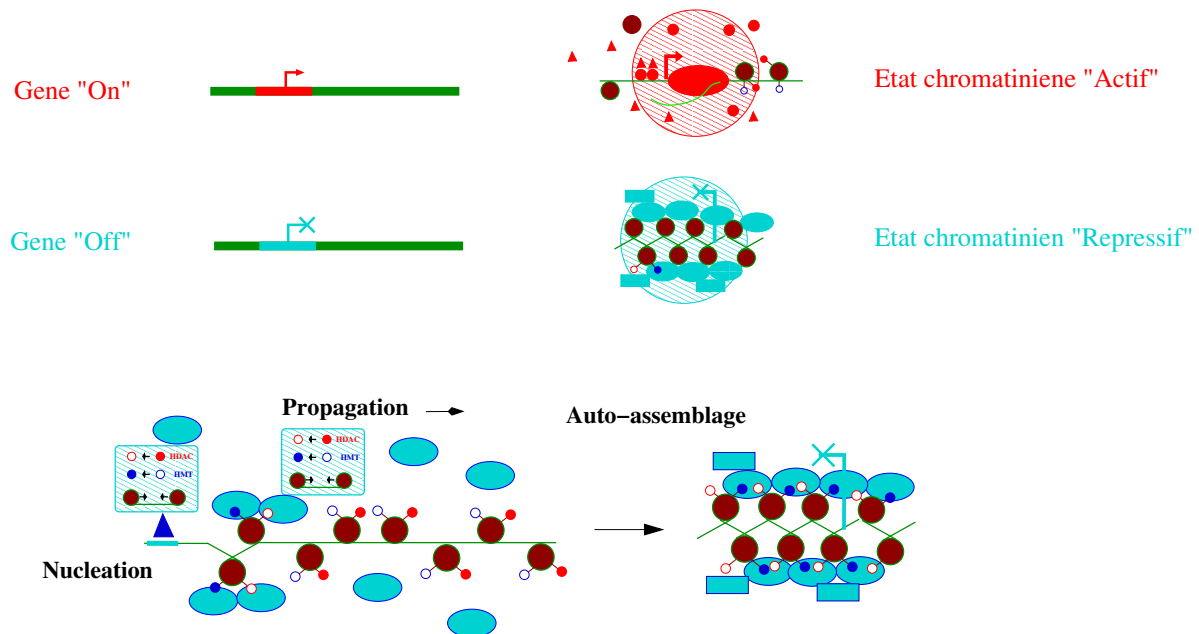


FIGURE 3 – Modèles moléculaires des états chromatinien. (Haut) Les différents états chromatinien correspondent à des assemblages macromoléculaires plus ou moins permissifs à l'activité (au recrutement notamment) des polymérase et autres complexes impliqués dans la régulation du génome. (Bas) Ces assemblages, par exemple hétérochromatinien, résultent de l'action combinée d'enzymes régulateurs (facteurs de remodelages, methyl-transférases et deacetylases) et de protéines architecturales, qui sont recrutés à des sites génomiques spécifiques et qui, via le mécanisme du "reader/writer" permettent l'auto-assemblage (propagation) de l'état le long du génome. Le modèle de la chromatine vivante (cf Rapport d'Activité) formalise cet autoassemblage de manière effective.

3.2.1 Théorie : du nucléosome à la fibre de chromatine et états chromatinien Collaboration : H. Schiessel (Inst. Lorentz)

— Modèle 1D étendu du chapelet nucleosomal

Il s'agit poursuivre notre effort de modélisation de la densité en nucléosomes le long

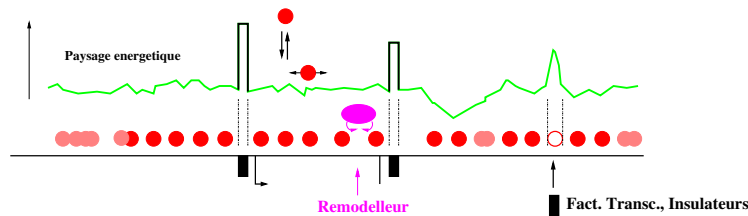


FIGURE 4 – Modèle de positionnement des nucléosomes incluant, en plus de l’effet intrinsèque de la séquence (paysage énergétique en vert), celui des “régulateurs” extrinsèques, facteurs de remodelage et facteurs de transcription etc...

des génomes en incorporant, à notre modèle de base (qui ne prend en compte que l’effet “intrinsèque” de la séquence génomique et l’interaction de volume exclu entre nucléosome, cf Rapport Activité), les ingrédients biologiques “extrinsèques” fondamentaux comme (Fig. 4) : (1) l’action des facteurs de remodelage (2) la compétition avec des facteurs de transcriptions, insulateur ou autres protéines se liant à l’ADN (3) La respiration de l’ADN autour de l’octamère d’histones, (4) le contrôle de la densité globale en histone, (5) l’effet de l’insertion de variant (6) l’effet de des marques d’histones et de la méthylation de l’ADN et (7) l’effet perturbatif de la réplication. L’étude se fera par des méthodes numériques du type produit de matrices de transferts ou méthodes Monte-Carlo pour extraire les propriétés à l’équilibre thermodynamique. Par ailleurs, un des aspects nouveau sera l’étude de la dynamique de relaxation du chapelet nucleosomal (de la densité locale en nucléosomes) par des simulation de Monte Carlo cinétique. Il sera à ce sujet intéressant d’étudier l’influence de la séquence génomique sur cette dynamique de relaxation (tout comme évidemment son influence sur la densité en nucléosome à l’équilibre). On calculera des profils de densité en nucléosomes et autres protéines (ou les profils d’accessibilité) qu’on pourra comparer à des profils expérimentaux.

— **Modèle de fibre de chromatine : positionnement et conformation 3D des nucléosomes**

Jusqu’à présent nous n’avons donc considéré qu’un modèle 1D de positionnement des nucléosomes ; l’accessibilité est aussi contrôlée par la structure 3D de ces nucléosomes : pour un même positionnement toutes les configurations 3D ne présentent pas une même accessibilité à l’ADN inter-nucléosomes (les “linkers”). Par ailleurs, le 3D, par encombrement stériques en “volume” risque d’influencer le positionnement 1D des nucléosomes. Donc notre objectif est d’étendre le modèle 1D et de construire un modèle 3D de fibre (par des méthodes de Matrice de transfert et Monte-Carlo) et d’étudier les propriétés de la fibre (positionnement des nucléosomes, accessibilité, degré de compaction locale, propriétés élastiques/plastiques...) en fonction de la séquence génomique, de la densité globale en nucléosomes, de l’interaction histones-histones qui peut être modulée par l’acétylation des queues d’histone, de la présence de l’histone H1, d’autres protéines architecturales hétérochromatiniennes comme HP1 ou PRC1... Une première approche (plus simple !) sera d’étudier la structure de la fibre à positions de nucléosomes fixées : à partir des énergies libres associées on pourra construire des potentiels d’interaction effectifs nucléosomes/nucléosomes qu’on pourra intégrer dans notre modélisation 1D. A terme il s’agira de relaxer la position des nucléosome dans notre modélisation 3D.

Ce travail est en cours et est mené par Pascal Carrivain, actuellement post-doctorant (Contrat FRM) (Cf Fig. 5).

— **Hétérochromatine**

Une application théorique pourrait être la modélisation de la dynamique et de la structure de l’hétérochromatine de type HP1/H3K9me3 ou PRC1/H3K27me3 ; dans les deux cas, la fibre se caractérise par une répartition régulière des nucléosomes assurant certainement une plus forte compaction et peut-être une meilleur autoassociation (oligomérisation) des protéines HP1 et PRC1, renforçant la stabilité de la fibre et des nucléosomes, réduisant donc l’accessibilité aux sites génomiques. La régularité de position des nucléosomes est assurée par l’action de facteur de remodelage qui sont ciblée par coopérativité molécul-

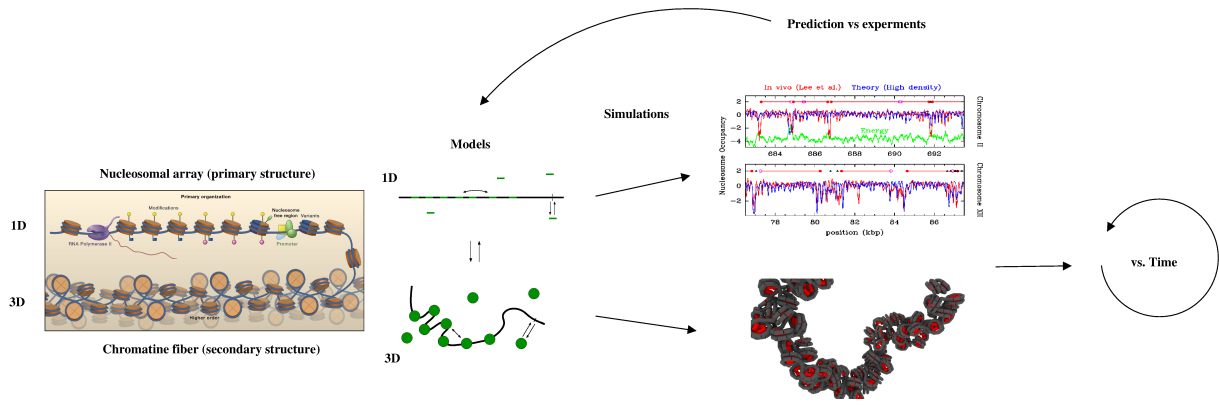


FIGURE 5 – Approches 1D et 3D : Les modèles 1D et 3D permettront d’avoir accès aux densités en nucléosomes (haut) et à la la structure spatiale (bas), et ce, à l’équilibre ou hors équilibre, au cours de la phase de relaxation après une perturbation (par ex. réplication) ou du fait d’un forçage extérieur, par exemple au cours du cycle circadien.

laire avec HP1 (PRC1) eux mêmes ciblés aux nucléosomes marqués H3K9me3 via leur bromodomaine. Si on peut effectivement envisager une approche structurale de la fibre d’hétérochromatine, on pourra également aborder le problème avec un modèle 1D qui intégrerait de manière effective l’action des remodelleurs via un potentiel d’attraction entre nucléosomes marqués H3K9me3. On peut ainsi même envisager un modèle de propagation 1D d’états hétérochromatiniens tels ceux utilisés dans nos modèles effectifs de régulation de l’épigénome (cf Rapport d’Activité) mais désormais avec un chapelet nucléosomal “fluide” où la propagation d’une marque en cis dépendrait aussi de la distance génomique entre les deux nucléosomes : c’est toujours l’idée que nous avons formalisée dans notre modèle de chromatine vivante que la propagation d’un état dépend de la co-localisation spatiale; ici à l’échelle du nucléosome c’est la propagation des marques qui dépend de la distance spatiale entre deux nucléosomes voisins et donc de manière effective de la distance génomique entre ces deux nucléosomes. Donc en partant d’une distribution quelconque de nucléosomes marqués et non marqués, on pourra (par simulation en Monte Carlo Cinétique) étudier à la fois la dynamique de relaxation de la position et des marques (H3K9me2/3...) des nucléosomes. On peut s’attendre à trouver une densité globale en nucléosomes critique en deçà de laquelle un domaine épigénomique ne soit plus stable.

L’objectif est de proposer un projet à l’appel d’offre ANR 2019 qui soit dédié à la modélisation de la chromatine à cette échelle. Le développement d’un tel modèle théorique aura un fort potentiel d’application comme l’indiquent déjà les différents projets expérimentaux dans lesquelles ce travail est impliqué (cf ci-après). Cela pourrait également avoir un intérêt en recherche appliquée par exemple dans le cas de l’édition de gènes par le système CRISPR-Cas9 (Isaac, R. S., F. Jiang, ..., R. Almeida. 2016. Nucleosome breathing and remodeling constrain CRISPR-Cas9 function. *eLife* 5 :e13450).

3.2.2 Projets expérimentaux

- **Epigenome reprogramming during spermatogenesis** *Collaboration with Saadi Khochbin, Institut A. Bonniot, Grenoble*

En collaboration avec S. Khochbin qui étudie le processus de reprogrammation de l’épigénome lors de la spermatogenèse, et notamment le remplacement des histones par les protamines. L’objectif sera notamment ici de modéliser ce processus de remplacement et de comprendre pourquoi certaines régions génomiques semblent préserver leurs nucléosomes.

- **Circadian Regulation of Chromatin** *Collaboration with K. Padmanabhan, Institut de Genomique Fonctionnelle*

C’est une collaboration débutée il y a peu avec le groupe de K. Padmanabhan, qui consiste à modéliser la dynamique de la chromatine au cours du cycle circadiens notamment au niveau des gènes qui sont contrôlés par le complexe protéique BMAL1 :CLOCK :PER :CRY

qui s'assemble dynamiquement au cours du cycle. Ce projet a fait l'objet d'une pré-proposition à l'ANR 2018.

- **Chromatin structure as a constraint to genome evolution in vertebrates**

Collaboration with J.N Volff, Institut de Genomique Fonctionnelle, B. Audit Lab. Phys. ENSL

La chromatine peut contraindre l'évolution et la sélection naturelle. Cependant, la structure de la chromatine est bien plus difficile à comparer entre espèces que les régions codantes. Basé sur le calcul du coût d'énergie libre de la courbure d'un fragment d'ADN, un modèle physique simple d'assemblage de nucléosomes rend compte des données d'occupation de nucléosomes chez l'homme. Avec ce modèle, nous proposons de caractériser chez les Vertébrés les mécanismes évolutifs de l'agencement intrinsèque des nucléosomes, et la conservation fonctionnelle et la dynamique évolutive des barrières énergétiques inhibant la formation des nucléosomes ("Nucleosome Inhibiting Energy Barriers", NIEBs). Les bords des NIEBs étant associés à des séquences Alu chez l'homme, nous analyserons le lien entre organisation intrinsèque de la chromatine et éléments transposables. Ce projet apportera une nouvelle lumière sur l'évolution de l'architecture de la chromatine chez les vertébrés, avec un rôle potentiellement "utile" pour "l'ADN parasite".

- **Comprendre les bases physicochimiques de la réorganisation de la chromatine lors de la sénescence cellulaire**

(Projet "Fondation pour la Recherche Médicale", Coord. CAVALLI Giacomo, (2016-2018).)
(Cf Rapport d'Activité)

Durant la sénescence la production d'histone est stoppée, il y a surexpression des protéines HMGA et, globalement, une hyperméthylation de l'ADN au niveau des domaines hétérochromatiniens impliqués dans la formation des SAHF. Or HMGA est un compétiteur de l'histone H1 qui est enrichi dans les domaines hétérochromatiniens. Donc l'objectif est d'étudier l'effet d'une réduction de la densité en nucléosomes ainsi que la diminution du niveau de H1 sur les propriétés structurales de la fibre hétérochromatienne. L'effet de la méthylation sur à la fois des mesures par MNase-seq et Chip-seq de l'occupation en Nucléosomes et HMGA dans les cellules prolifératives vs. cellules sénescents sont ainsi en prévision.

La portée de cette étude dépasse largement le cadre de la sénescence cellulaires induite *in vitro*. Le vieillissement normal des organismes est accompagné d'une réduction de la densité en histones induisant une destabilisation de l'épigénome ; des expériences ont montré qu'augmenter le niveau d'expression des histones accroît la durée de vie (chez la levure...). Chez la souris il a été montré un niveau très fort d'expression des protéines HMGA lors de l'embryogenèse et une quasi absence dans les tissus adultes et ces gènes sont souvent réactivés dans les cancers (Fedele, M. & Fusco, A. HMGA and cancer. *Biochim. Biophys. Acta* 1799, 48-54 (2010)). Toujours dans le cas du cancer, il a été montré récemment (C. Morales Torres *et al.*, *Science* 353, aaf1644 (2016)) que l'hétérogénéité phénotypique des cellules cancéreuses dans le cas du cancer du sein, notamment l'existence de cellules prolifératives pouvait être imputée à une sous-expression d'une histone H1 induisant une destabilisation de la chromatine dans les régions riches en AT (là où les nucléosomes sont les moins stables) conduisant à l'expression de gènes de prolifération. Tout facteur, que ce soit des chaperones telles CAF-I ou des protéines architecturales telles H1 ..., contrôlant la déposition ou stabilité des histones, et donc contrôlant la densité en nucléosome serait susceptible de jouer un rôle crucial dans la régulation des états chromatiniens et donc de la plasticité cellulaire ainsi que de l'intégrité génomique (via la destabilisation de la chromatine au niveau des éléments transposables). Cette régulation "structurale" de la plasticité cellulaire pourrait également jouer un rôle dans le maintien de la pluripotence des cellules ES ainsi que dans la reprogrammation cellulaire.

A travers ce projet on pourra également étudier dans quelle mesure la séquence génomique participe à la régulation des épigénome via la spécificité de séquence des nucléosomes, mais aussi via les nombreuses protéines (à "AT hook" telles HMGA1,2, ou à "CXXC domains" telles MLL1,2) qui reconnaissent des petits motifs (AT runs pour les premières et CpG non méthylés pour les secondes) et qui, selon leur niveau d'expression, pourraient

“modeler” l’épigénome de façon différentielle (T. Quante and A. Bird, Do short, frequent DNA sequence motifs mould the epigenome? Mol Cell Biol 17 257-262 (2016)).

C’est donc une étude très fondamentale et certainement très prometteuse. J’envisage de déposer un ANR sur cet aspect particulier, à savoir comment la densité globale en nucléosome permet de contrôler la plasticité transcriptionnelle via le contrôle de l’épigénome. Et comment la susceptibilité “locale” à ces perturbations “globales” (perturbation de la densité globale en nucléosomes) peut effectivement dépendre du contexte génomique (% AT/GC etc...).

- **Discovery and modeling of epigenetically regulated genomic domains in lung cancer**

(Projet INSERM, Coord. D. Jost, Coll. : S. Khochbin and E. Brambillat (Institute Albert Bonniot, Grenoble) (2015-2018))

Les premiers résultats de ce projet indiquent une surexpression du gène ATAD2. Ce facteur protéique serait impliqué dans le contrôle du dosage en histones. Or il a été montré par des expériences pilotes menées par le groupe de S. Khochbin dans les cellules ES que ATAD2 contrôle la dynamique de la fibre. Il s’agit donc ici d’étudier comment le contrôle de la densité en histones modifie la dynamique de la fibre ainsi que la stabilité et l’auto-association des états chromatiniens comme dans le projet sur la sénescence.

4 CONCLUSION

Ce projet fixe les grandes lignes et orientations de mes activités de recherche future. Ces activités peuvent être pleinement réalisées au Laboratoire de Physique de l’ENS et notamment au sein de l’Equipe 3, qui est une équipe de traitement de données où travaille également Benjamin Audit avec qui je compte collaborer (de nouveau) pour la partie analyse de données génomiques et épigénomiques que je n’ai pas présentée ici. L’inférence de paramètres des modèles évoqués à partir des jeux de données pourra bénéficier de l’expertise de Nelly Pustelnik dans la théorie des problèmes inverses et d’estimation de paramètres. Mon implantation au Centre Blaise Pascal est par ailleurs un atout important pour la mise en place de simulations numériques performantes (parallélisme, technologie GPU...). Je compte sur la réussite des projets ANR déposés et où je suis partenaire pour recruter au moins un doctorant à la rentrée 2018 sur la modélisation à petite échelle de la chromatine. Un sujet de thèse sur la poursuite de nos travaux sur la régulation de l’épigénome à grande échelle est proposé à l’école doctorale de physique pour cette année.