

Rapport d'Activité

6 janvier 2018

TABLE DES MATIÈRES

1	Curriculum vitae	2
2	Parcours de recherche 2006-	4
3	Recherche scientifique	5
3.1	Chromatine et organisation du génome	5
3.2	Organisation 3D des chromosomes : séparation en microphase de l'épigénome	5
3.2.1	Objectifs	5
3.2.2	Repliement de l'épigénome chez la Drosophile	8
3.2.3	Analyse des cartes de contact Hi-C et inférence	13
3.2.4	Senescence cellulaire	13
3.2.5	Compensation du dosage chez <i>C. elegans</i>	15
3.3	Régulation de l'épigénome	17
3.3.1	Dynamique des domaines épi-génomiques	17
3.3.2	Couplage 3D/1D : Modèle de la "chromatine vivante"	18
3.4	Motilité bactérienne	20
3.5	Organisation et positionnement	20
3.6	Publications 2015-2017	22
3.6.1	Revue à comité de lecture :	22
3.6.2	Chapitre de Livre :	23
3.6.3	Conférences :	23
3.6.4	Logiciels :	24
4	Enseignement, formation et diffusion de la culture scientifique	24
4.1	Thèses dirigées	24
4.2	Post-doctorants	24
4.3	Enseignement	24
4.4	Organisation de workshops	24
5	Transfert technologique, relations industrielles et valorisation	24
5.1	Contrats	24
5.2	Encadrement, animation et management de la recherche	25
6	Références bibliographiques	25

1 CURRICULUM VITAE

Cédric Vaillant
45 ans
Vie Maritale, 3 Enfants (12, 10 et 6 ans)

Chargé de Recherche (CR1)
Docteur en Sc. Physiques
Ingénieur Supélec

cedric.vaillant@ens-lyon.fr

ANNEES DE FORMATION PRE-DOCTORALES

1996-1998 : Coopération scientifique (CSNE) au Centre de Sismologie de Mongolie (Oulan Bator). Responsable local de la maintenance technique et de l'extension du réseau d'analyse sismique installé par le CEA en Mongolie.

1995-1996 : DEA "Champs, Particules, Matières" (Université Paris VI). Mai-Juin 96 : Stage de DEA au Laboratoire de l'Accélérateur Linéaire (Orsay) sur le projet "Virgo" de détection d'ondes gravitationnelles. Etudes relatives à l'asservissement des miroirs des cavités interférométriques.

1993-1996 : Diplôme d'Ingénieur Supélec (Ecole Supérieure d'Electricité).

1990-1993 : Classes préparatoires scientifiques (Math-sup, Math-spé P', Lycée Pothiers, Orléans).

ANNEES DE RECHERCHE DOCTORALES et Post-DOCTORALES

2004-2006 : Post-doctorat au Laboratoire Statistique et Génome. Projet de recherche : Organisation et dynamique de la chromatine.

2002-2004 : Années de Post-doctorat à l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (Lausanne, Suisse) dans le Groupe de John Maddocks ("Laboratory for Computation and Visualization in Mathematics and Mechanics", Faculté des Sciences de Base, Institut Bernoulli). Sujet : Influence de la séquence sur les propriétés de conformation et d'organisation des chaînes ADN.

1998-2001 : Thèse au Centre de Recherche Paul Pascal (CNRS, Bordeaux), sous la direction de Alain Arnéodo et soutenue le 14 Décembre 2001 pour l'obtention du grade de Docteur en Sciences Physiques. Sujet : Influence de la séquence sur les propriétés élastiques des chaînes ADN. Jury de thèse : Martine Ben Amar (Présidente), Vincent Croquette, Marc Mézard (rapporteurs), Alain Arnéodo (directeur de thèse), Didier Chatenay, Richard Lavery, Claude Thermes.

ANNEES DE RECHERCHE CR CNRS

2012- : Membre du laboratoire de Physique de l'ENS de Lyon et du Centre Blaise Pascal. (Equipe 1 : 2012-2017, Equipe 3 : 2017-). Co-animation avec Daniel Jost (CR2 CNRS TIMC-IMAG, Grenoble) du Groupe "Physics of Epigenome Régulation" (<http://perso.ens-lyon.fr/cedric.vaillant>). Directeur de thèse de Noelle Haddad (Sept. 2013-2016).

Membre associé du réseau Epigenesys (<http://www.epigenesys.eu/en/>) (2015-2016) :
<http://www.epigenesys.eu/en/about-us/associate-members/1250-cedric-vaillant>

Membre du futur GDRI CNRS : "Moving Epigenetics Towards Systems Biology : EpiGene2Sys" (2017-)

Membre du comité de pilotage de Semovi (<http://www.biosyl.org/resources/semovi>) (2007-).

Membre du conseil scientifique du projet "Multiscale Genomics : MuG" (2016-) :
(<http://www.multiscalegenomics.eu/MuGVRE/>)

Animateur de l'"Atelier de Biologie Numérique" de l'ENS de Lyon (2017-).
<http://www.cbp.ens-lyon.fr/doku.php>

2011 : Soutenance de mon Habilitation à Diriger des Recherches : “Chapelet Nucléosomal et Organisation du Génome” (<http://perso.ens-lyon.fr/cedric.vaillant/doku.php/divers>, “HDR”)

2006-2011 : CR dans l'équipe d'Alain Arnéodo “Chromatine et Génome” au sein du Laboratoire Joliot-Curie (<http://www.ens-lyon.fr/Joliot-Curie/>). Directeur de thèse de G. Chevereau (2008-2011).

Publications : 46

2 PARCOURS DE RECHERCHE 2006-

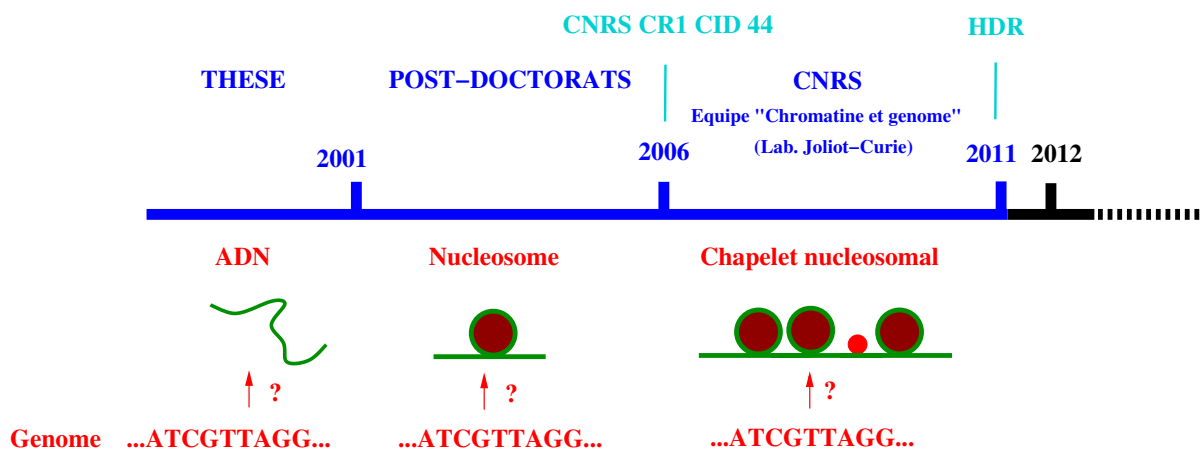


FIGURE 1: Parcours de recherche I

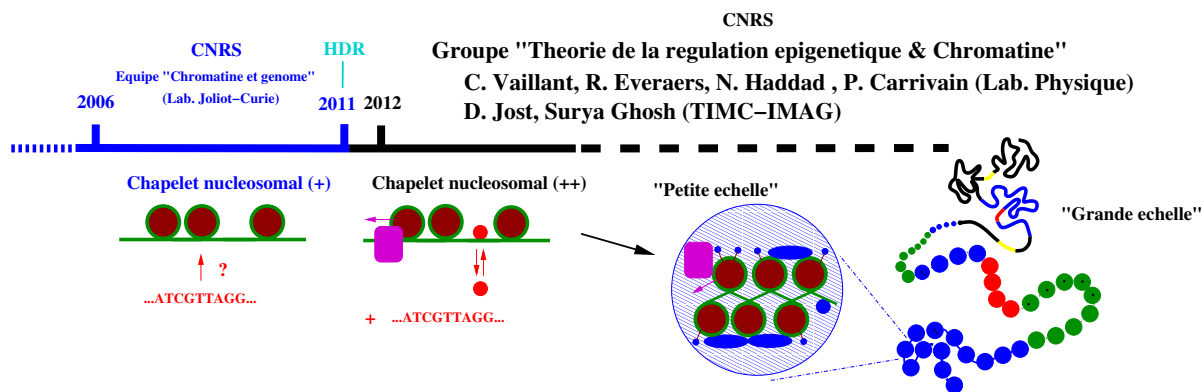


FIGURE 2: Parcours de recherche II

Je suis entré au CNRS en commission interdisciplinaire 44 (équivalente à la 51 actuelle) sur un projet qui visait à mener l'étude "multi-échelle" de la chromatine en lien . Ce que j'avais appelé le mécano-chimie... Je me suis rattaché à la section 11 qui me semble toujours coorespondre le mieux à mes activités de recherche.

3 RECHERCHE SCIENTIFIQUE

L'ADN chromosomique des cellules eucaryotes est fortement condensé au sein d'un complexe nucléo-protéique, la chromatine. Le premier niveau de compaction, le nucléosome, correspond à un enroulement de 146 paires de bases autour d'un octamère d'histone. L'arrangement linéaire de ces nucléosomes le long de la chaîne ADN forme le chapelet nucléosomal ou "fibre de 10 nm". Cette fibre, notamment grâce à la fixation d'histones de liaison ou autre protéines architecturales pourrait se compacter en une fibre plus compacte, dite "fibre de 30 nm" et/ou s'organiser, à plus grande échelle, soit dans des phases denses de type "fondu de polymère" soit dans des structures plus ouvertes de type "blobs" ou "boucles". Par ailleurs que ce soit au niveau de l'ADN, avec la méthylation, ou au niveau des histones, avec les modifications covalentes des queues ou l'insertion de variants, la chromatine se caractérise localement par une signature biochimique. Or, ces marqueurs biochimiques sont impliqués soit directement dans la structuration de la fibre (par exemple en modulant la stabilité des nucléosomes, ou l'interaction entre nucléosomes..) soit dans le recrutement de facteurs auxiliaires régulateurs de la chromatine comme les facteurs de remodelage. Il apparaît ainsi, qu'aussi bien l'organisation spatiale que la composition biochimique de la chromatine, en modulant l'accessibilité des différents complexes enzymatiques à leurs sites nucléiques joue un rôle fondamental dans la régulation du programme transcriptionnel (quels genes actifs et quand?) des cellules : à temps court, dans le cas de la réponse au stress et à temps long, dans le cas de la spécification et maintenance (héritabilité) d'un type cellulaire au cours du développement ou lors de maladie comme le cancer.

Mon objectif est d'identifier et de modéliser par des approches de physique statistique, de l'équilibre et du hors-équilibre, les mécanismes de régulation "chromatinienne" de la transcription : comment la structure et la dynamique de la chromatine à toute échelle est-elle impliquée dans la dynamique d'activation/répression des genes? Quels sont les mécanismes chromatinien à l'origine de la plasticité cellulaire, c'est à dire les mécanismes qui puisse à partir d'un même génotype conduire à différents phénotypes stables et héritables? Dans quelle mesure la séquence génomique et l'organisation du génome contribue à cette régulation "épigénétique"?

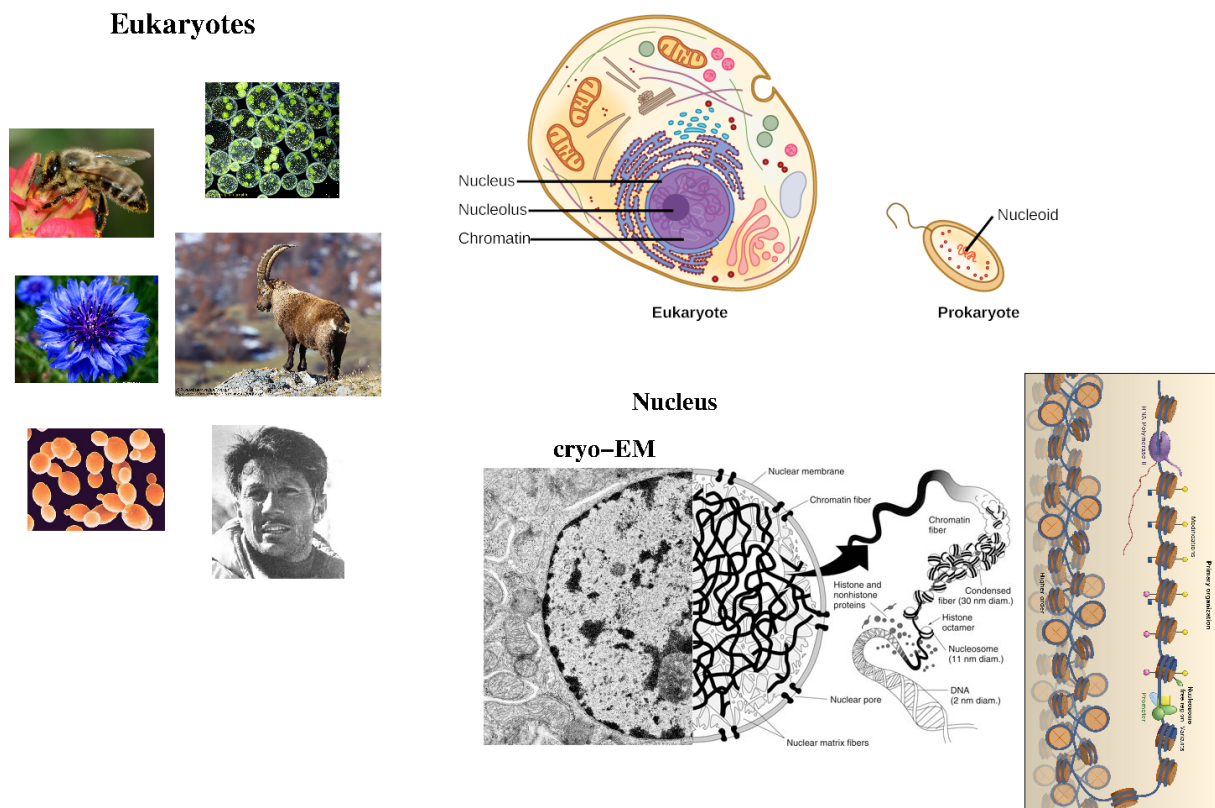


FIGURE 3: Eucaryotes et chromatine

3.1 Chromatine et organisation du génome De mon entrée au CNRS en 2006 jusqu'à mon HDR en 2011, je m'étais principalement intéressé à étudier et modéliser l'influence de la séquence génomique sur la formation et le positionnement des nucléosomes. Nous avons dans le cadre de la thèse de G. Chevereau (2008-2011) développé un modèle thermodynamique de positionnement des nucléosomes qui rend très bien compte des données expérimentales, notamment les données *in vitro* (position des nucléosomes sur une fibre de chromatine reconstituée "en éprouvette"). Nos performances sur les données *in vivo* sont

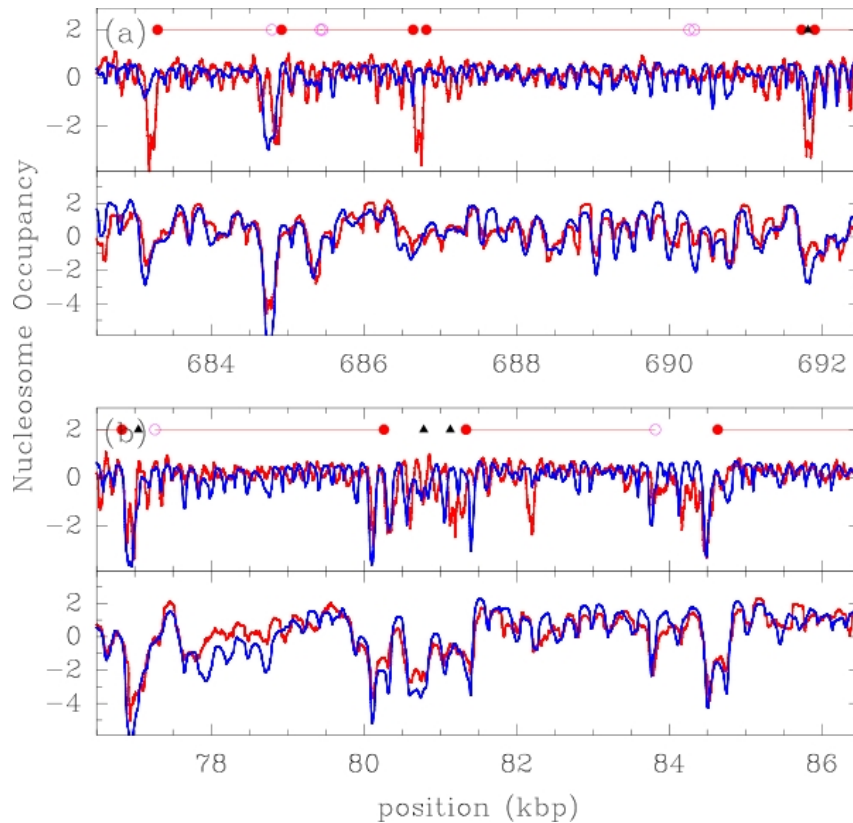


FIGURE 4: (a) Nucléosome occupancy (\log_2) profile along the yeast chromosome II genome : *in vivo* (Lee *et al.*, *Nature Genetics*, **39**, 1235-1244 (2007)) (top red curve), *in vitro* (Kaplan *et al.*, *Nature*, **458**, 362-366 (2009)) (bottom red curve), theoretical profiles at high density (1 *nucl./200 bp*) (top blue curve) and low density (1 *nucl./500 bp*) (bottom blue curve). (b) Same as in (a) for chromosome XII. In (a) and (b) are indicated the positions of Transcription Start Site (red dots), Transcription Termination Site (red circles) and of Ttranscription Factor binding sites (black triangles). From (1).

moindres du fait que d'autres facteurs que la séquence génomique sont impliqués dans le contrôle de ce positionnement. Pour une présentation détaillée de cette activité de Recherche (2006-2012), afin de ne pas alourdir ce rapport, je renvoie à mon HDR : "Chapelet Nucléosomal et Organisation du Génome" (<http://perso.ens-lyon.fr/cedric.vaillant/doku.php/divers>, "HDR")

Très récemment, dans le cadre d'une collaboration avec Helmut Schiessel (Lorentz Institut, Leiden) nous avons introduit un modèle plus réaliste de nucléosome et avons introduit de manière plus satisfaisante l'effet de la séquence génomique. Ceci a fait l'objet d'un article :

M. Tompitak, C. Vaillant & H. Schiessel. Genomes of organisms with differentiated cells have evolved to encode for high nucleosome affinity in promoter regions. *Biophys J* **112**, 505-511 (2017).

La poursuite de ce travail sera au coeur de mon projet de recherche.

3.2 Organisation 3D des chromosomes : séparation en microphase de l'épigénome Mon activité de recherche à partir de l'année 2013 a tourné essentiellement autour de la modélisation du repliement à grande échelle de la fibre de chromatine, ayant laissé de côté mes recherches sur la modélisation du positionnement des nucléosomes (donc de l'étude à petite échelle de la chromatine). C'est un nouveau travail théorique conduit conjointement avec Daniel Jost depuis 2013. Daniel Nous avons co-encadré la thèse de Noelle Haddad sur le sujet depuis Septembre 2013, thèse soutenue le 17 Novembre 2016 et intitulée "Analyse et modélisation du repliement spatial de l'épigénome".

3.2.1 Objectifs Les chromosomes eucaryotes sont composés de deux types de domaines épigénomiques structurels et fonctionnels chromatiniens : l'euchromatine, ouverte et généralement accessible, où l'on retrouve la plupart des gènes actifs et l'hétérochromatine, plus fortement condensée, et repressive. L'étude des profils de distributions de protéines régulatrices et des marqueurs épigénétiques obtenus par les récentes méthodes haut-débit ont permis de préciser un peu plus cette compartimentation 1D des génomes (5) : de la drosophile (2), Figure 5) à l'homme (6), en passant par les plantes (7) et *C. elegans* (8) on peut distinguer quatre types de domaines chromatiniens : l'euchromatine qui contient les gènes actifs (gènes toujours actifs, chromatine "jaune"/gènes spécifiques à certains tissus, "rouge"), l'hétérochromatine constitutive de type "HP1/H3K9me" plutôt enrichie en éléments transposables et en séquences répétées,

Compartmentation 1D

Compartmentation 3D

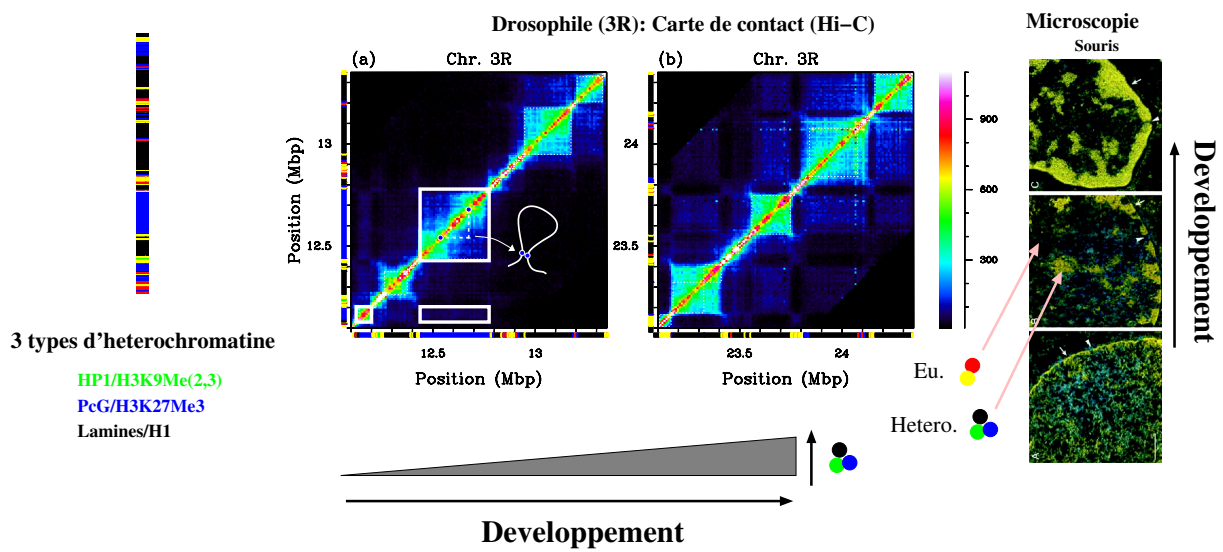


FIGURE 5: (gauche) Schématisation de la partition du génome en domaines épigénomiques associés à différents types d'états chromatiniens. Chaque type de domaine dénoté par une couleur, est caractérisé par une composition spécifique en protéines architecturale, marques épigénétiques et organisation du chapelet de nucléosome. Les domaines verts, bleus et noirs sont des domaines heterochromatiniens, plutôt répressifs transcriptionnellement (avec des modes operatoires de repression different selon le type de domain); les domaines rouges et jaunes sont enrichie en gènes actifs (Tiré de (2)). (centre) Carte de contact d'une portion de 2 Mega Bases du chromosome 3R de la drosophile : Fréquence de contact entre sites génomiques mesurée par la méthode de "Capture de conformation" haut-débit dite "Hi-C" (3) (droite) microscopie electronique du noyau de cellules de souris à différents stades du développement (4) (de cellules pluripotentes à des cellules différenciées) ; la coloration jaune indique la présence de marqueurs hétérochromatiniens.

une hétérochromatine facultative (dite “Polycomb”, bleue) enrichie en gènes impliqués dans la régulation de la différenciation et du développement et une hétérochromatine “ultra-repressive” (noire) enrichie en gènes qui ne sont exprimés que dans très peu de tissus. L’hétérochromatine constitutive est présente de façon permanente, tandis que l’hétérochromatine facultative permute entre un état hétérochromatinien et un état euchromatinien selon le contexte biologique. D’un point de vue fonctionnel, l’hétérochromatine contrôle plusieurs aspects fondamentaux du fonctionnement nucléaire : (i) assemblage du kinetochore (ii) cohésion des chromatides soeurs assurant ainsi la bonne ségrégation durant la division cellulaire (iii) recombinaison : inhibition de toute recombinaison inopinée au niveau des séquences répétées garantissant ainsi une stabilité génomique (iv) expression des gènes : répression de la transcription des séquences sous-jacentes et voisines (v) activation/repression de certaines interactions à longue distance impliquées notamment dans la régulation du développement. L’hétérochromatine est en effet associée à la différenciation cellulaire, même dans les organismes unicellulaires ou elle contrôle le type cellulaire et la reproduction sexuée. Dans les organismes multicellulaires l’hétérochromatine est impliquée dans la maintenance de l’identité cellulaire au cours du développement. D’un point de vue moléculaire, l’hétérochromatine se caractérise par des signatures biochimiques et structurales particulières (9) : l’hypo-acétylation des histones, la méthylation spécifique H3K9me (resp. H3K27me), l’association avec des protéines structurales de la famille HP1 (resp. PcG) (ou H1/lamine) et par une distribution des nucléosomes très périodique. Cette organisation épigénétique du génome est dynamique : en effet, le développement des cellules germinales et la différenciation des cellules souches en cellules somatiques sont associés à une reprogrammation de ces domaines chromatinien (10) ; la reprogrammation pathologique de ces domaines contribue souvent à la cancérogénèse ou à d’autres pathologies (11). La régulation de ces domaines est confrontée à un double challenge : à la fois permettre une plasticité chromatinienne pour garantir une plasticité phénotypique au cours du développement et assurer une robustesse de ces états chromatinien pour maintenir l’identité phénotypique des cellules dans un environnement fluctuant (12). De façon assez remarquable, les récentes expériences de “Capture de conformation de la chromatine” (13, 3) et de microscopie (14, 15) ont permis de montrer que cette partition 1D du génome se retrouve également dans l’organisation spatiale de la chromatine (16, 5) : les domaines épigénétiques (1D) s’organisent en effet en domaines topologiques (micro-phases 3D ou “TAD” pour “Topological Associated Domains”) caractérisés par des interactions spatiales essentiellement “intra-domaine” : les domaines adjacents apparaissent ainsi “isolés” les uns par rapport aux autres. Les domaines topologiques de même “couleur” épigénétique ont de plus tendance à interagir entre eux (3) suggérant ainsi un mécanisme moléculaire d’interaction spécifique entre mêmes états épigénétiques locaux (Fig. 5). L’organisation de ces domaines n’est par ailleurs pas aléatoire au sein du noyau (4, 16, 17, 14) : l’hétérochromatine a tendance à se former plutôt à la périphérie du noyau ainsi qu’autour du nucléole tandis que l’euchromatine est localisée plutôt à l’intérieur (18). Cette organisation spatiale évolue au cours du développement, en passant d’une faible organisation globale dans les cellules pluripotentes à une ségrégation et compartimentalisation fortes dans les cellules différenciées (19, 20, 4). Cette réorganisation spatiale est dans le cas de l’embryogénèse fortement corrélée à la dynamique des domaines épigénétiques (10) (Fig.) mais au cours d’autres processus développementaux une réorganisation spatiale peut intervenir indépendamment de la dynamique des marques épigénétiques (14).

L’objectif a donc été de comprendre à travers un modèle de polymère comment la segmentation en domaines épigénomiques pouvait rendre compte de l’organisation spatiale de la chromatine et notamment de la compartimentation 3D observée. L’hypothèse que nous faisons est que cette compartimentation 3D est le résultat d’une séparation en microphase des domaines épigénomiques. Nous avons donc introduit un modèle de copolymère par blocs où chaque bloc correspond à un domaine épigénomique (Fig. 7). Les interactions de volume entre monomères sont de deux types : interactions non-spécifiques (pour rendre compte du confinement global) et interactions spécifiques entre monomères de même “couleur” épigénétique. Cette spécificité est motivée par de nombreuses données expérimentales révélant une interaction effective entre fragment de même “état” chromatinien (couleur). En effet il a été montré que les complexes protéiques du groupe Polycomb (21, 22, 23) et HP1 (24) peuvent créer (par oligomérisation) des pontages physiques entre sites distants. De plus, la mutualisation des polII (usines de transcription), la formation de boucles entre sites de régulation par des protéines insultrices du type CTCF, ou l’ancrage à des pores nucléaires peuvent conduire aussi à une interaction effective entre sites actifs (25, 26). Enfin, la chromatine dite “noire” est souvent associée aux “lames”(2) suggérant une interaction effective via l’ancrage à la membrane.

L’idée que l’organisation spatiale des chromosomes résulte en partie de la séparation de phases des différents types chromatinien commence à être bien établie. Si on regarde à très grande échelle, depuis très longtemps on a observé une ségrégation de phase entre euchromatine et hétérochromatine. L’hétérochromatine constitutive de type HP1/H3K9me_{2,3} apparaît autoassociée dans l’espace que ce soit au voisinage de la surface nucléaire ou en globule à l’intérieur du nucléoplasme pour les séquences répétées centromériques et péricentromériques ; de même les télomères sont souvent associés à de l’hétérochromatine et ont tendance à se clusteriser en 3D. De façon remarquable, lors d’un certain type de sénescence

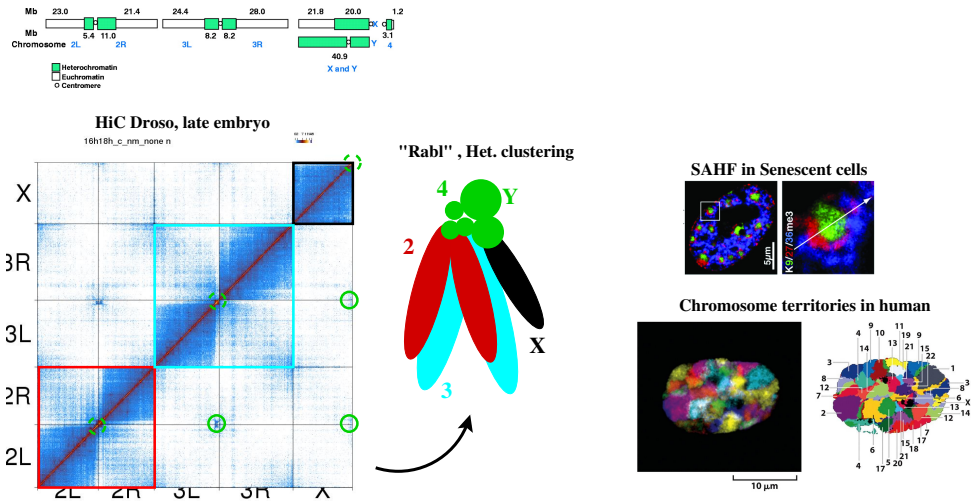


FIGURE 6: Auto-association (“clustering”) de l’hétérochromatine et territoires chromosomiques : (gauche, bas) Carte de contact “Hi-C” de tous les chromosomes de la drosophile ; cette carte révèle l’existence de territoires chromosomiques et le clustering des régions centromériques et péri-centromériques ; (gauche, haut) ces régions représentent 30% du génome ! (droite, bas) Territoires chromosomiques révélés par microscopie FISH dans une cellule humaine (droite, haut) Organisation 3D en SAHF dans une cellule senescente : condensation de l’hétérochromatine dans le nucléoplasme formant ainsi des “globules” hétérochromatiniens.

cellulaire, l’hétérochromatine de chaque chromosome qui dans le cas normal est plutôt à la périphérie se relocalise à l’intérieur du noyau et forme des globules appelés SAHF (Senescence Associated Heterochromatin Foci) (Fig. 6). C’est notamment cette organisation particulière que nous étudions et proposons de modéliser dans le projet FRM sur la senescence avec G. Cavalli et D. Jost (cf ci-après). A très grande échelle, on observe également ce qu’on appelle les territoires chromosomiques, à savoir une compartimentation 3D de chacun des chromosomes (sur la carte de contact expérimentale (Fig6), il y a effectivement très peu de contacts entre chromosomes et les images de “chromosomes painting” par FISH de noyaux de cellules humaines montrent clairement ces territoires (Fig.6)) ; cette compartimentation est le fruit non pas d’une interaction spécifique mais d’une relaxation très lente des chromosomes post-mitotiques initialement séparés (pas du tout enchevêtrés) vers l’état d’équilibre (qui est un état avec enchevêtrement de tous les chromosomes). Du fait de la contrainte de “non-croisement” de la fibre, les chromosomes (et ce d’autant plus qu’ils sont grands) garde la mémoire de leur organisation/topologie initiale. C’est ce qu’avaient démontré A. Rosa et R. Everaers (27).

3.2.2 Repliement de l’épigénome chez la Drosophile

— Echelles sub-chromosomiques : compartimentation 3D des domaines 1D

Nous avons d’abord testé cette hypothèse de séparation en microphase des différents types de chromatine via un modèle de copolymère par blocs, mais à des échelles subchromosomiques ($\sim 1 - 5\text{Mpb}$) avec une résolution de 10 kpb . Comme première approximation, nous avons par ailleurs considéré que les interactions spécifiques avaient la même valeur quel que soit le type épigénomique en question (i.e, par exemple deux monomères “Polycomb” interagissent avec la même intensité que deux monomères “HP1”...). Nous avons modélisé la dynamique de la chaîne polymérique par une équation de Langevin non-linéaire qu’on a résolue par une méthode d’approximation de champ gaussien auto-consistant (Approche “GSC”). Nous avons aussi mis en place des simulations de dynamique moléculaire. La méthode approchée nous permet de façon très efficace d’obtenir des diagrammes de phases, comme celui reporté à la figure 8 dans l’exemple pédagogique du copolymère ($A_{10}B_{10}$). Dans ce cas simple on voit déjà apparaître la complexité du diagramme de phase avec notamment une zone de paramètres correspondant à de la multistabilité.

Appliqué à la drosophile, à savoir en considérant en entrée la séquence 1D des domaines épigénomiques obtenus par (2), nous avons montré que notre modèle de copolymère “minimal” pouvait déjà très bien rendre compte de l’organisation 3D telle qu’elle a été mesurée par les cartes Hi-C de (3) (Fig 9). Nos résultats suggèrent par ailleurs que les données expérimentales sont compatibles avec des configurations multistables à savoir des configurations caractérisées par les domaines épigénomiques reliés sur eux-mêmes pour former les domaines topologiques (les “TADs”) qui peuvent ensuite interagir entre eux à longue portée (si de même type épigénomique) mais de façon dynamique (cf exemple pédagogique 8). L’existence de cette multistabilité suggère par ailleurs que la

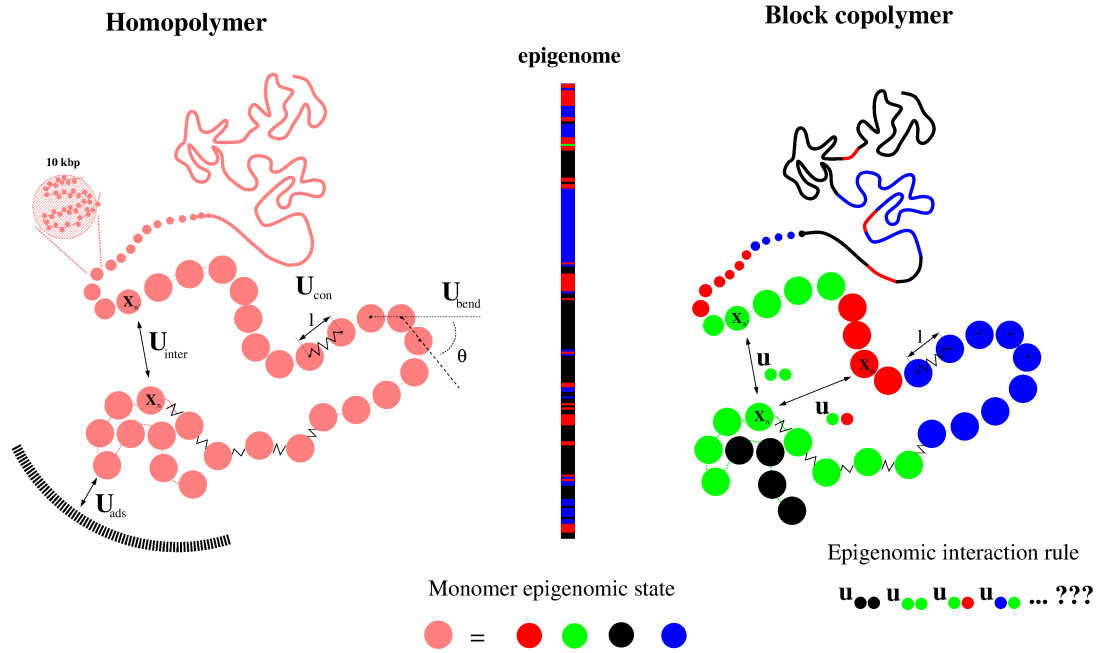


FIGURE 7: **Coarse-Grained bead-spring polymer models of chromatin** (A) Homopolymer model. (B) Block copolymer model. One block corresponds to one epigenomic domain. Monomer-monomer attractions depend on the local epigenomic state. In drosophila, we consider 4 chromatin states (2) : active (red), HP1/H3K9me2/3 heterochromatin (green), PcG heterochromatin (blue), null heterochromatin (black).

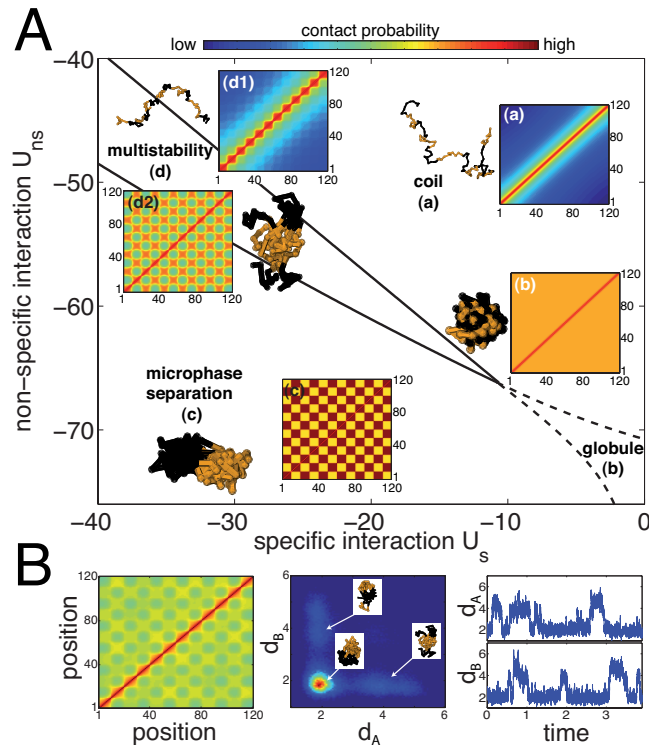


FIGURE 8: (A) Phase diagram of the copolymer $(A_{10}B_{10})_6$ as a function of the strength of specific and non-specific interactions (in $k_B T$ -unit). Insets represent typical heat maps of the probability of contacts between two monomers (in log-unit) for the different phases : coil (a), globule (b), multiphase separation (MPS) (c) and multistability (d). Snapshots results from full numerical simulations of the system. (B) Contact map (Left), joint-probability distribution function for the root mean squared distance (r.m.s.d) d_A between A -monomers and the r.m.s.d d_B between B -monomers (Center), and typical time-evolution of d_A and d_B along one simulated trajectory (Right), obtained from full numerical simulations for a parameter set inside the multistability region (d2 in A).

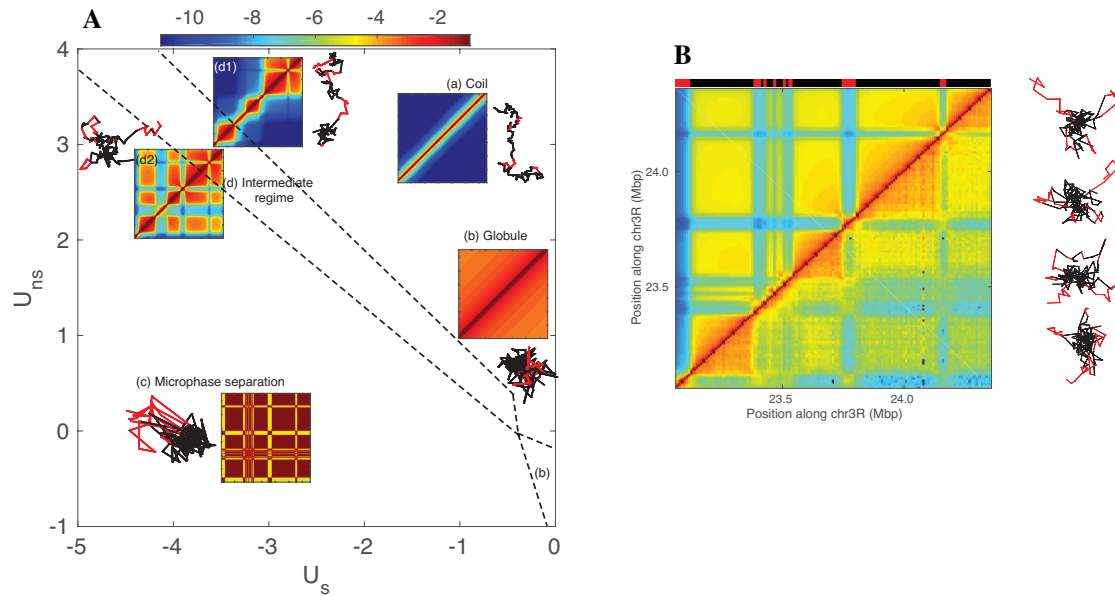


FIGURE 9: The phase diagram of the copolymer framework for modeling epigenome folding. (A) Phase diagram of the copolymer representing the region located between position 23.06 and 24.36 Mbp of the chromosome 3R as a function of the strength of non-specific and specific interaction (in kT units). Blocks of the copolymer are built from the (simplified) 2-state epigenomic segmentation reported in (B) (original segmentation and experimental contact map associated to this fragment are reported in Fig 1C of (28)). The phase diagram is obtained by computing the stationary states derived from the GSC approach. Dashed lines represent the resulting continuous transitions between the different phases computed by monitoring the radius of gyration of the whole chain, of single epigenomic domain or of all the monomers of the same state as a function of parameters (see (29, 30, 28)). Insets represent typical structures and heat maps of the probability of contacts between two monomers (in the same log-unit color-scale) for the different phases : (a) coil, (b) globule, (c) multiphase separation and (d) intermediate regime. (B) Comparison between the experimental contact map (right bottom) and the best prediction (top left); typical configurations associated with this predicted state are reported on the right.

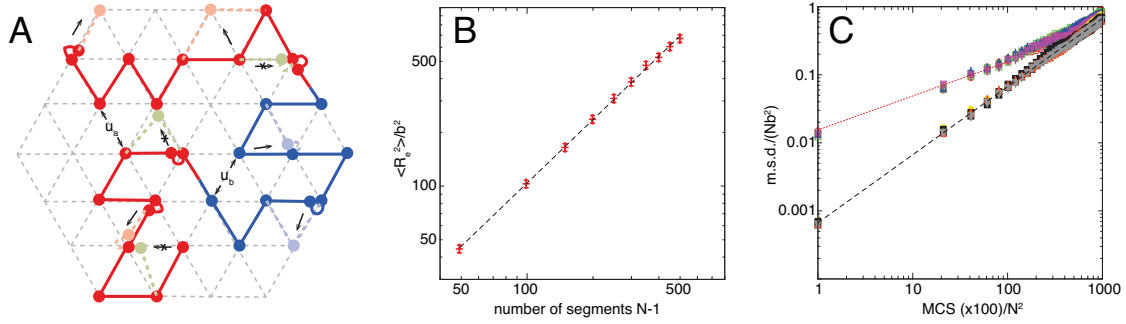


FIGURE 10: (A) Lattice model for chromatin. 2D projection of a typical configuration on a FCC lattice. Different bead colors (red and blue) correspond to different chromatin states (A and B). Allowed moves on the lattice are depicted in light red or blue, while light green correspond to forbidden moves. Epigenomic-driven interactions (u_a, u_b) are within beads of the same chromatin state that occupy nearest neighbor sites on the lattice. (B) Mean end-to-end squared distance $\langle R_e^2 \rangle$ as a function of polymer size, predicted by the lattice model for an isolated self-avoiding homopolymer without interaction. The model recovers the scaling law $\langle R_e^2 \rangle \propto (N-1)^{2\nu}$ (dashed line) (32) with $\nu = 0.59 \pm 0.01$ (33). (C) Normalized mean squared displacement (m.s.d.) of the center of mass g_3 (closed symbols) and of the $N/2$ th bead g_1 (open symbols) as a function of the normalized simulation time for $N = 50$ (circles), 100 (squares), 150 (up triangles) and 200 (down triangles), for a self-avoiding homopolymer without interaction and for a lattice density $\rho = 0.1$. The model recovers that $g_3 \propto t/N$ (dashed line) and that $g_1 \propto t^{1/2}$ (dotted line) at short time-scale and $g_1 \sim g_3$ at long scale (34).

relaxation au cours du cycle cellulaire peut être fortement ralentie par cette multistabilité de sorte que l'équilibre pourrait finalement ne jamais être atteint dans des cellules qui cyclent et donc périodiquement "réinitialisées" dans l'état mitotique.

Ce travail est le fruit d'une collaboration étroite avec G. Cavalli de l'IGH (Montpellier) et de Pascal Carrivain, physicien, post-doc chez G. Cavalli et désormais chez nous à l'ENS, Daniel Jost (TIMC-Imag) et R. Everaers (Lab. Phys., ENSL). Il a débuté dans le cadre de deux projets financés (2×5000 euros) dont j'étais porteur obtenus par le biais de l'appel à projet "PEPS Interdisciplinaires PTI Physique théorique et ses interfaces", 2013 et 2014. Le projet 2014 est disponible à l'adresse <http://perso.ens-lyon.fr/cedric.vaillant/doku.php/divers>, "PTIVaillant". C'est notamment à travers ces deux projets que notre collaboration avec le groupe de G. Cavalli s'est consolidée. Ce travail se poursuit dans le cadre de notre actuelle ANR "EpiDevoMath" (Coordinateur G. Cavalli, 2015-2018). Un premier article sur ces résultats obtenus avait été publié dans Nucleic Acids Research en 2014 (29) :

D. Jost, P. Carrivain, G. Cavalli & C. Vaillant. "Modeling epigenome folding : formation and dynamics of topologically associated chromatin domains." *Nucleic Acids Res* **42**, 9553–9561 (2014). Téléchargeable à : <http://perso.ens-lyon.fr/cedric.vaillant/doku.php/divers>

Un deuxième dans Chromosome Research, a été publié (28) : N. Haddad, D. Jost & C. Vaillant. Perspectives : Using polymer modeling to understand the formation and function of nuclear compartments. *Chromosome Res* **25**, 35-50 (2017).

Nous avons par la suite développé un modèle de polymère sur réseau et mis en place des simulations de Monte-Carlo cinétique dont on a montré qu'elles reproduisaient bien les lois d'échelle statiques et dynamiques classiques d'un polymère (Fig. 10). Nous avons alors proposé de caractériser plus "fidèlement" les propriétés physiques du repliement spatial de l'épigénome (dans l'approche introduite dans (29), la chaîne était considérée comme isolée, alors que dans le cas du réseau, l'effet des autres chaînes (effet de densité) peut-être pris en compte en considérant des conditions de bord périodiques). Nous avons publié un article sur cette approche dans *Phys. Biol.* : "The folding landscape of the epigenome" par Juan Olarte, Noelle Haddad, Cédric Vaillant and Daniel Jost (31). (<http://perso.ens-lyon.fr/cedric.vaillant/doku.php/divers>). Nous avons notamment montré comment la taille des domaines épigénomiques, leur asymétrie ainsi que les forces d'interaction sont des paramètres de contrôle important de l'organisation 3D de la chromatine. Ce travail a par ailleurs mis en lumière des différences de mode de compaction entre chromatine active et chromatine répressive.

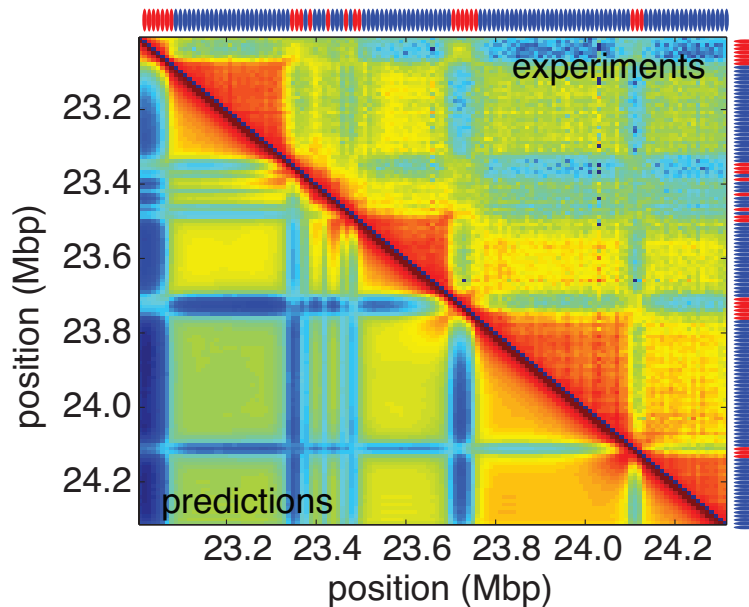


FIGURE 11: Experimental (upper triangular part, from (35)) and redbest predicted (lower triangulation part, $u_a = -0.1k_B T$, $u_b = -0.3k_B T$) contact frequency map for a 1.3 Mbp-long chromatin segment of chromosome 3R of drosophila. Epigenomic domains (from (35)) are given at the top and at the right borders of the figure (red for active, blue for inactive).

— Echelles chromosomiques : Organisation et dynamique des chromosomes

Les travaux précédents considèrent la modélisation à des échelles sub-chromosomiques. Puisque nous avons des données expérimentales aux échelles chromosomiques (Fig. 12), et ce, à différents temps au cours de l’embryogenèse (Fig. 12), nous avons simulé la dynamique de relaxation de tous les chromosomes de la drosophile au cours du cycle cellulaire. Le modèle est toujours un modèle gros-grain (1 monomère = 10 *kpb*) de copolymère par bloc avec des interactions spécifiques entre monomères de même état épigénomique et avec des interactions de volume exclu. Comme l’indique la figure Fig. 12 nous avons déjà des résultats très encourageants et sommes en train d’écrire un article à ce sujet. Une des difficultés est d’avoir les bonnes échelles de temps et pour cela, nous avons utilisé d’autres données (mesure de la dynamique de certains loci chromosomiques) nous permettant d’avoir une idée de la correspondance : temps CPU vs temps réel. Avec un tel modèle, et partant d’une organisation initiale dite en “Rabl” (Fig. 6), nous montrons qu’effectivement les cartes de contact expérimentales à différents stade de l’embryogenèse reflètent la relaxation lente de l’état initial en “Rabl” vers un état plus décondensé ; en effet, plus le stade est tardif plus le cycle cellulaire est long et donc plus les mesures expérimentales caractérisent un état relaxé et donc décondensé : si pour les stades précoces (cycles cellulaire de 2 à 3 mn) les chromosomes sont finalement toujours dans une configuration post-mitotique en Rabl, pour les stades tardif (10h après la dernière mitose) ils commencent à occuper un territoire plus important. Dans le cas d’un modèle de chaîne fantôme (avec croisement autorisé) la mémoire de la configuration initiale est perdue très rapidement. A plus petite échelle, notre modèle de copolymère rend également très bien compte de la compartimentation des domaines épigénomiques. Il reste cependant à explorer davantage l’espace des paramètres (interactions spécifiques entre états épigénomiques).

Ce travail est le thème principal du projet ANR “Epidevomath”. Il est en grande partie réalisé par Pascal Carrivain qui l’avait initié en tant que post-doctorant chez G. Cavalli. Pascal est actuellement post-doctorant sous ma direction. Un autre post-doctorant Raoul Schram, dirigé par R. Everaers travaille actuellement à développer des algorithmes plus rapides sur réseau. De même, un autre post-doctorant chez Daniel Jost, Surya Ghosh, a développé des modèles gros grains sur réseau lui permettant de mener des simulations de la dynamique de relaxation des chromosomes à temps très long. L’enjeu est effectivement actuellement de rendre les simulations plus rapides notamment pour pouvoir mettre en oeuvre des inférences de paramètres aux échelles chromosomiques mais surtout pour pouvoir entreprendre des simulations sur des genomes plus grands comme chez l’homme. Des efforts dans ce sens et notamment l’utilisation de la technologie GPU sont en cours de développement.

3.2.3 Analyse des cartes de contact Hi-C et inférence Nous avons récemment développé un outil très performant (“IC-Finder” : <http://membres-timc.imag.fr/Daniel.Jost/DJ-TIMC/Software.html>) permet-

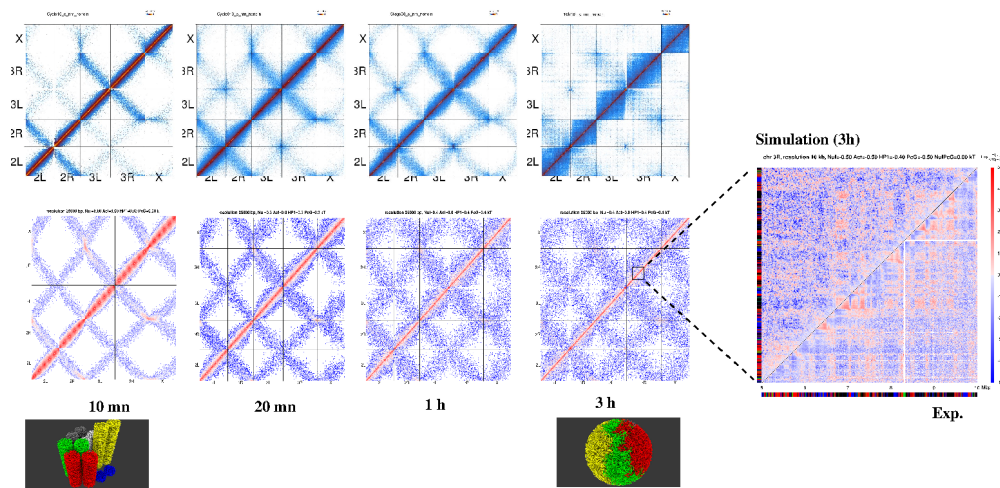


FIGURE 12: Nuclear organization of drosophila chromosomes at different embryonic stages (Top) Experimental Hi-C maps obtained in the Cavalli's group (Bottom) Prédiction when starting with a Rab-like initial condition of chromosomes. From left to right : Mixed nuclei from stages 1-2 (cell cycle of $\sim 10mn$), stages 3-4 (cell cycles of $\sim 20mn$), stages 5-8 (cell cycle $\sim 1h$) and late stage 16 ($> 10h$ after last mitose). (Bottom left and right images) The initial and a relaxed configurations of the chromosomes

tant l'analyse des cartes de contact Hi-C (cf Fig. 13) et la détermination des compartiments d'interaction (les "TADs"). Cet outil a été développé dans le contexte du repliement de copolymère, à savoir que nous avons fait l'hypothèse que les cartes expérimentales correspondent à la carte de contact d'un copolymère à l'équilibre. Cette méthode nous a permis de quantifier la très forte corrélation entre TADs et domaines épigénomiques, que ce soit chez la drosophile ou chez l'homme. Un article sur ce sujet a été publié récemment dans *Nucleic Acids Research* : N. Haddad, C. Vaillant & D. Jost. IC-Finder : inferring robustly the hierarchical organization of chromatin folding. *Nucleic Acids Res* **45**, e81 (2017) (<http://perso.ens-lyon.fr/cedric.vaillant/doku.php/divers>)

A partir des TADs extraits par IC-Finder, nous avons développé une méthode d'inférence des potentiels d'attraction du modèle de copolymère (Fig. 7) à partir des cartes expérimentales dans le cadre de l'approximation gaussienne auto-consistante (29, 30, 28). Nous avons appliqué cette inférence à l'ensemble du génome de la drosophile et reportons la distributions des valeurs d'interaction entre mêmes états épigénomiques à la figure 13C. On observe que les états hétérochromatiniens (chromatine PcG/bleue, HP1/verte, nulle/noire) sont davantage attractifs que les états actifs, en accord avec ce que nous avons déjà trouvé dans (31). Ce travail a été évoqué dans cet article récemment publié dans *Chromosome Research* (28). Une limite à la portée de ces inférences est que nous faisons l'hypothèse de l'équilibre avec par ailleurs une approche auto-consistante gaussienne qui n'est qu'une approximation. L'objectif serait à terme de confronter ces résultats avec les modèles réalistes utilisés pour les simulations à grande échelle.

3.2.4 Senescence cellulaire Cette recherche se fait en collaboration avec G. Cavalli (IGH, Montpellier) dans le cadre d'un projet financé par la Fondation pour la Recherche Médicale (CAVALLI Giacomo DEI20151234396), (2016-2018). "Comprendre les bases physicochimiques de la réorganisation de la chromatine lors de la sénescence cellulaire"

La senescence cellulaire est la cause principale du vieillissement, mais est aussi impliquée au début du développement et constitue une voie de défense cruciale contre l'oncogenèse. Le processus de senescence est marqué par des changements profonds de l'organisation 3D du génome avec notamment la formation de SAHF ("Senescence-Associated Heterochromatic Foci") (Fig. 6) correspondant à l'auto-association de l'hétérochromatine type HP1/H3K9me3 dans le nucleoplasme (alors que dans les cellules prolifératives, cette hétérochromatine est plutôt localisée à la périphérie, du fait de son association avec la lamine). Notre objectif, dans le cadre de ce contrat FRM, est de caractériser expérimentalement les dynamiques de changements 3D et épigénomiques au cours de différents processus de senescence et d'en proposer des modélisations (Fig. 14). Des simulations avec un modèle de copolymère par bloc (avec notamment attractions entre parties hétérochromatiniennes) et avec interaction avec la membrane (attraction de l'hétérochromatine avec la membrane) sont en cours. Nous testons l'hypothèse que ces réorganisations spatiales résultent d'une modification de ces interactions. Des premiers résultats obtenus chez D. Jost suggèrent que cette réorganisation spatiale serait induite par une diminution des interactions de l'hétérochromatine/hétérochromatine et hétérochromatine/membrane.

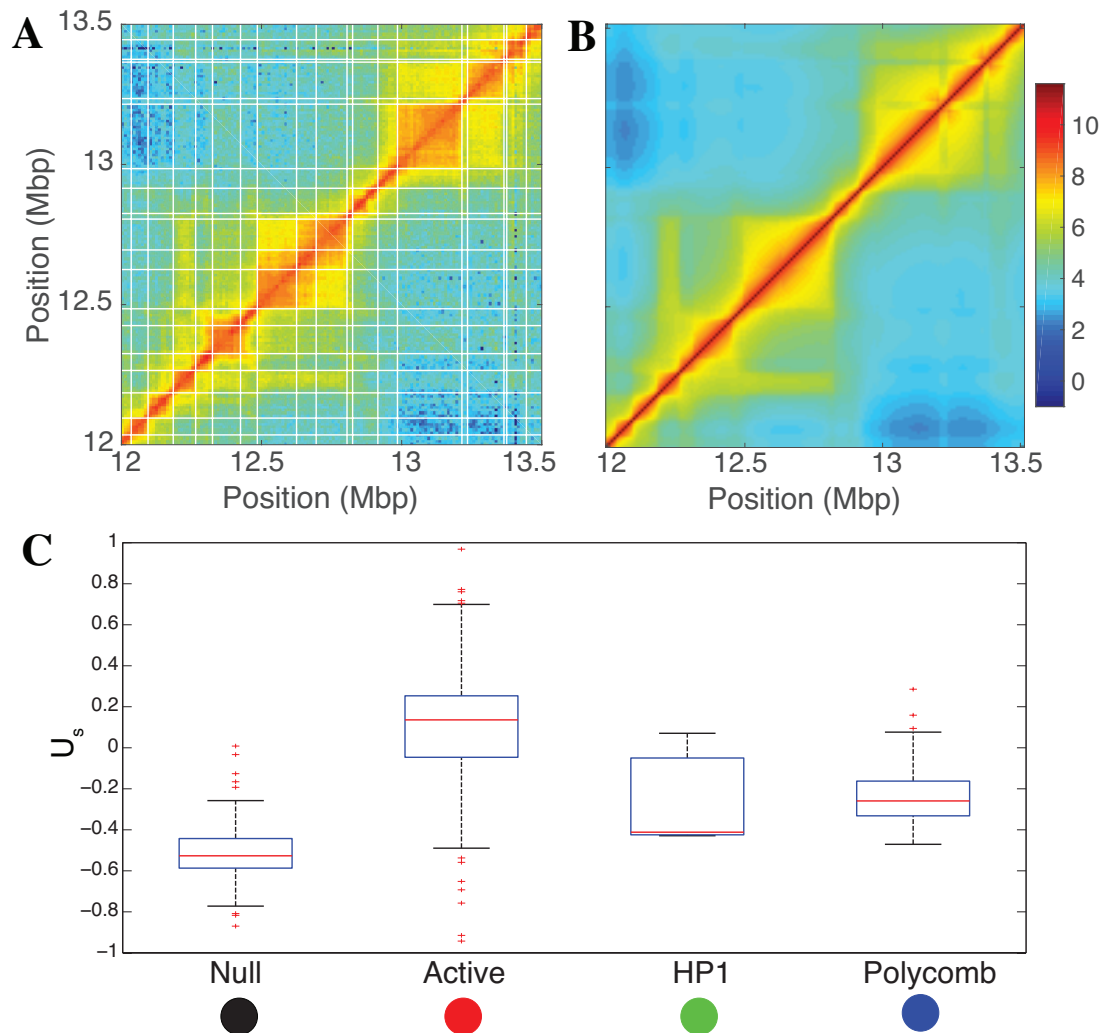


FIGURE 13: Inference of interaction parameters. (A) 1 – 2 Mbp HiC-maps are first partitioned into TADs using IC-Finder (36). We assume that monomers within the same TAD interact similarly. Using the Gaussian Self-Consistent approach coupled to gradient-descent-like algorithm(30), we find the set of parameters (intra-TAD and inter-TAD interaction strength) that minimizes the gap (measured by a χ^2 -score) between the prediction and the experimental data. (B) Example of a predicted map obtained after minimization, the target experimental map is the one shown in (A). (C) Distribution of intra-TAD values obtained when applying the inference scheme to the whole drosophila genome (on sliding windows of size 1 – 2 Mbp) as a function of the majority chromatin state in the TAD

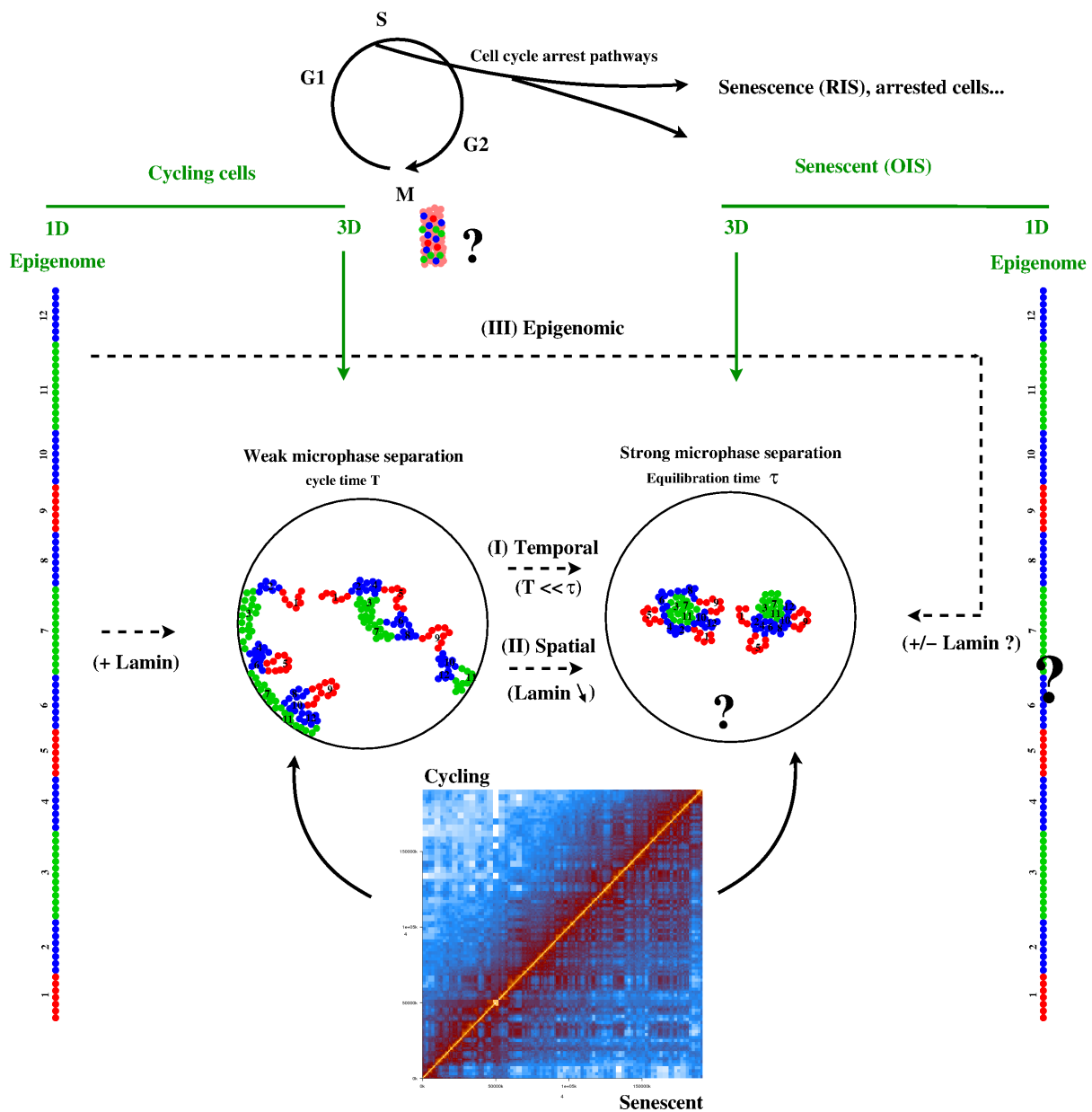


FIGURE 14: The working hypothesis : Nuclear organisation as a micro-phase separation of chromatin states. In this interdisciplinary project we aim to understand the physico-chemical and biological mechanisms that drive spatial organisation of chromosomes. A very well suited system to test this working hypothesis is cellular senescence, a natural cell cycle arrest pathway that is accompanied by a strong microphase separation as seen in immunofluorescence and preliminary HiC maps. We propose three main non-exclusive scenarios that are consistent with our theoretical co-polymer folding model of the epigenome : (I) Temporal scenario : escape from cycling constraints may allow relaxation of the out-of-equilibrium weakly micro-phase separated state of cycling cells toward the equilibrated fully micro-phase separated state. (II) Spatial scenario : a downregulation of the lamin-heterochromatin interaction that maintains a weak micro-phase separation in normal cycling cells may induce relocalization and bulk long-range association of heterochromatin in senescent cells (III) Epigenomic scenario : changes of the epigenome, in particular transcriptional changes, may induce changes in physico-chemical properties of chromatin states (self-interaction, mobility...) leading to a different folding pattern. Within our theoretical co-polymer framework, we aim to infer interaction parameters from experiments and make quantitative predictions that we will test with dedicated experiments.

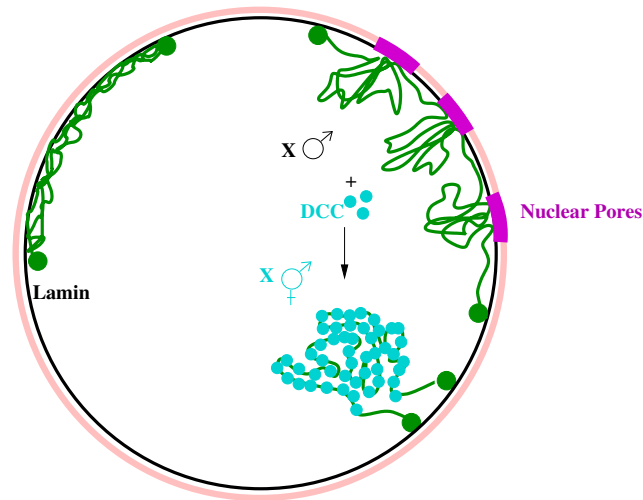


FIGURE 15: Proposition de mécanisme associé à la compensation du dosage des chromosomes X : en absence de DCC les chromosomes X chez le mâle sont localisés à la membrane par des interactions discrètes aux pores nucléaires à des séquences spécifiques (dites “REX”). Chez les hermaphrodites l’association des complexes DCC à la chromatine tout d’abord à ces sites REX puis ensuite au reste du chromosome, induit une relocalisation vers l’intérieur du noyau et à une augmentation de la compaction.

3.2.5 Compensation du dosage chez *C. elegans* Dans le même esprit, nous avons, avec Daniel Jost, travaillé avec le groupe de Peter Meister (<http://www.izb.unibe.ch/content/groups/meister/>) sur la modélisation de l’organisation spatiale des chromosomes X chez le ver *C. elegans*. L’objectif est ici de comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans le processus dite de “compensation du dosage” des chromosomes X. Ce processus permet d’adapter le niveau d’expression des gènes des chromosomes X selon le nombre de ces chromosomes présent dans les cellules. Ainsi chez les mammifères, l’un des deux chromosomes X chez les femelles est totalement réprimé transcriptionnellement au cours de l’embryogenèse précoce des lignées somatiques et cet état cellulaire persiste tout au long de la vie de l’individu : moléculairement, ou encore “épigénomiquement” parlant, ce chromosome inactivé forme un seul domaine épigénomique hétérochromatinien avec un mode de répression de type “Polycomb”. Chez *C. elegans*, ce sont les deux chromosomes X de l’individu hermaphrodite qui sont exprimés de moitié par rapport au chromosome X mâle (37). Une des signatures “épigénomique” de ce processus de compensation est que les deux chromosomes X hermaphrodites, contrairement au X mâle, constituent chacun d’eux un seul domaine chromatinien caractérisé par la présence tout le long du complexe protéique dit “DCC” et de marques d’histones répressives H4K20me1. Il apparaît par ailleurs que cette différence épigénomique entre le X mâle et les X hermaphrodites soit associée à des organisation spatiales bien distinctes : des expériences de microscopie couplée à des expériences de mesures biochimiques d’interaction avec la membrane menées récemment dans le groupe de P. Meister ont permis de montrer que (i) les chromosomes X sont davantage condensés que les autosomes, (ii) que le X male est davantage localisé à la périphérie et interagit davantage avec les composantes des pores nucléaires (que les X herma. et autosomes) et (iii) que les X hermaphrodites sont plus à l’intérieur du noyau et légèrement plus compacts que les X mâles. Pour interpréter ces résultats nous avons mis en place des dynamiques moléculaires en ne considérant cette fois-ci qu’un seul domaine épigénomique couvrant tout le chromosome (donc modèle d’homopolymère) ; l’effet du DCC dans le cas compensé a été introduit par une interaction attractive entre monomères (le DCC pouvant, comme HP1, PcG... ponter deux fragments de chromatine) ; des interactions avec la membrane ont été introduites, soit de façon “continue” (interaction de type chromatine-lamines) soit de façon discrète (type chromatine-pores nucléaires) (Fig. 15). Dans le cadre de ce modèle, la configuration du X lorsque que l’interaction effective monomères-monomères est plus forte que celle monomères-pore nucléaires (du fait de la présence du complexe DCC) est celle adoptée par les X hermaphrodites (Fig. 15). Inversement lorsqu’il n’y a pas de DCC, l’interaction avec les pores induit une colocalisation à la membrane qui dans le cas de non équilibrage, peut induire une compaction assez importante. Dans le cas d’une interaction continue ou alors discrète mais équilibrée cette compaction serait moins importante. Donc, le X mâle serait “figé” par les pores dans une configuration encore proche de la configuration mitotique et resterait assez compact malgré l’absence de complexes de condensation (type DCC).

Ce travail a fait l’objet d’une publication en 2014 :

R. Sharma, D. Jost, J. Kind, G. Gómez-Saldivar, B. van Steensel, P. Askjaer, C. Vaillant & P. Meister. Differential spatial and structural organization of the X chromosome underlies dosage compensation in

et d'un article de revue avec P. Meister :

D. Jost, C. Vaillant & P. Meister. Coupling 1D modifications and 3D nuclear organization : data, models and function. *Curr Opin Cell Biol* 44, 20-27 (2017).

Téléchargeables à :

<http://perso.ens-lyon.fr/cedric.vaillant/doku.php/divers>

Cette collaboration avec P. Meister est pour l'instant en suspens, mais devrait reprendre dans le cadre de l'application du modèle de la chromatine vivante (cf ci-après) à un système biologique réel et notamment ce système de compensation du dosage chez *C. elegans*. Nous avons écrit plusieurs projets pour différents appels d'offre (ANR, Human Frontiers) mais sans succès. Nous travaillons actuellement à développer des algorithmes de modélisation de l'organisation 3D des génomes plus rapides que ceux actuellement utilisés (cf projet senescence) ; on pourra alors les appliquer également à la modélisation chez *C. elegans*.

Ce travail de modélisation du repliement de l'épigénome a été présenté dans différentes conférences à travers un poster aux conférences "Nuclear Structure and Dynamics" (L'Isle sur la Sorgue, Octobre 2013), "Advanced Workshop on Interdisciplinary Views on Chromosome Structure & Function" (Trieste, Septembre 2014), "Lyon SysBio 2014" (Lyon, Novembre 2014), "Physique théorique et ses Interfaces" (Paris, Novembre 2014), ICTP Conference "Genome Architecture in Space and Time" (Trieste, Juin 2016) ; des présentations orales : Quatrième rencontre GDR "ADN" (Paris 2015), "Rencontres scientifiques des Grands Causses" (Millau, Septembre 2015), "Lyon SysBio 2015" (Lyon, Novembre 2015), Cinquième Rencontre GDR "ADN" (Paris 2016), "EpiGeneSys 5th Annual Meeting" (Paris, Février 2016), Journée "single cells HiC/omics" (Toulouse, Avril 2016), SFB-GTBio meeting (Oberrain, Décembre 2016), Ecole des Houches "Multiscale Modeling and Experimental Approaches to Genome Organization" (2-7 Mars 2017), "Rencontres scientifiques des Grands Causses" (Millau, Mai 2017),

3.3 Régulation de l'épigénome

3.3.1 Dynamique des domaines épi-génomiques **Au delà de la question de l'organisation spatiale de la chromatine, la question (vraiment) fondamentale est de comprendre comment sont régulés les domaines épigénomiques et donc, in fine, l'activité transcriptionnelle.** Dans les travaux présentés précédemment sur la modélisation de l'organisation spatiale, les domaines et les états épigénomiques associés sont fixés une fois pour toute, mais en réalité l'état local de la chromatine (sa "couleur") est dynamique et peut donc fluctuer ; au début d'embryogenèse il y a très peu de domaines avec un état épigénomique cohérent et c'est au cours du développement et de la différenciation, lorsque des cellules acquièrent des identités spécifiques que les domaines se mettent en place (et que par la suite, certains domaines peuvent transiter d'un état épigénomique à un autre). Un grand nombre de pathologies, dont le cancer sont caractérisés par une dérégulation des domaines à grande échelle ; en outre suite à la réplication les domaines sont fortement perturbés, car la réplication distribue aléatoirement l'état local à une des deux chromatines produites induisant une dilution de l'état épigénomique sur chacun des brins chromatiniens produit. La question est donc de comprendre comment se crée un domaine et comment il se maintient au cours des divisions cellulaires et comment il se destabilise (Fig. 16). La question qu'on se pose ici est donc la question de la dynamique 1D des domaines épigénomiques.

Localement, les assemblages macromoléculaires caractérisant les différents états épigénomiques résultent de l'action combinée de différents enzymes ("régulateurs chromatiniens") qui sont ciblés à certains endroits du génome pour in fine produire des états transcriptionnels actifs (complexes protéiques "activateurs") ou repressifs (complexes "represseurs") autour de ces sites de "nucléation". La capacité de ces régulateurs à être aussi recrutés au niveau de fragments chromatiniens portant le même état épigénomique que celui qu'ils catalysent introduit une coopérativité dans leur action permettant la propagation en "cis" (1D) le long du génome et renforçant la stabilité des états épigénomiques (qui peuvent être maintenus même en l'absence du processus de nucléation). Dans un certain sens, cette coopérativité moléculaire compense le faible nombre absolu de régulateurs actifs par un effet d'augmentation de la concentration locale en enzyme.

Suite aux travaux précurseurs du groupe de Sneppen (38), nous (Daniel Jost en premier lieu (39) puis lui et moi (40)) avons développé une approche effective de régulation de l'épigénome en associant à chaque monomère (représentant une fraction plus ou moins gros grain du génome) un état épigénomique : on considère, pour faire simple trois états possibles, Actif, Inactif et Neutre (Fig. 17) avec des dynamiques de

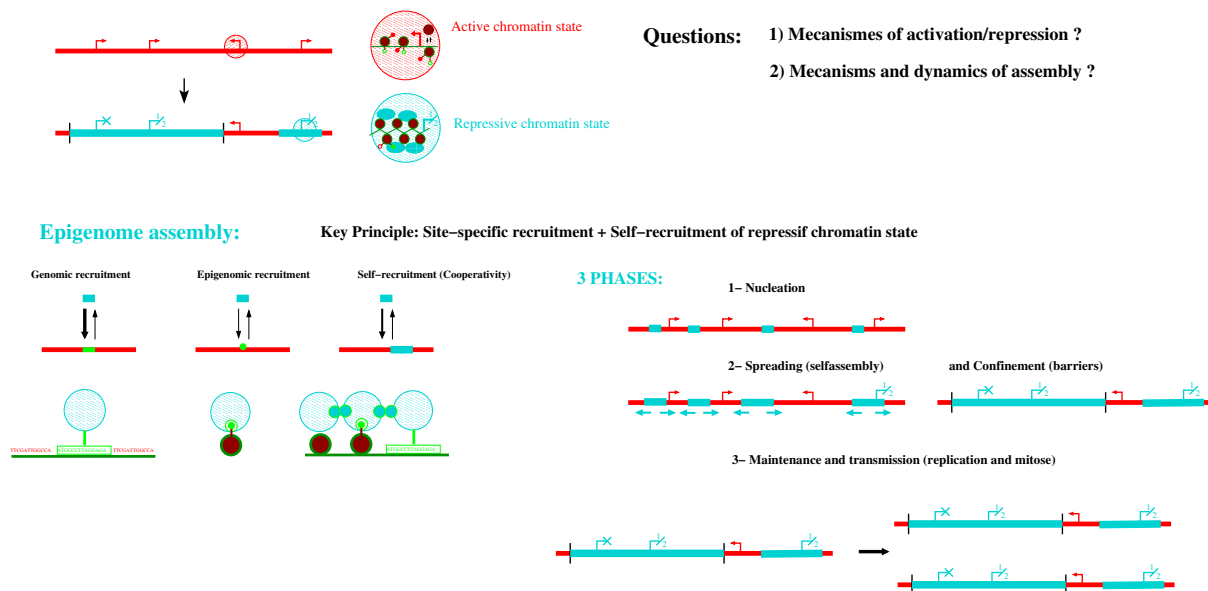


FIGURE 16: Régulation des domaine épigénomiques (le problème “1D”)

transitions entre états qui rendent compte de la coopérativité moléculaire : la transition d’un monomère d’un état I (resp. A) à un état A (resp. I) sera favorisée par la présence d’autres monomères A (resp I). On pourrait faire une analogie avec un modèle de spin avec couplage ferromagnétique. Si seuls les monomères voisins peuvent induire la transition d’un monomère (propagation 1D, “en cis”), on sait qu’aucun état cohérent macroscopique ne peut émerger. A contrario, si tous les monomères de la chaîne peuvent être recrutés, alors on peut observer une transition de phase vers un état bistable (état avec une majorité de A alternant avec un état avec une majorité de I) (38, 39) pour un taux de conversion par recrutement suffisamment fort (fort relativement à un bruit caractérisant les conversions aléatoires “basales”). Dans ce cadre là, nous nous sommes intéressés à l’effet de la réplication sur la stabilité de ces états macroscopiques et avons montré qu’il pouvait être plus difficile d’observer des états stables pour des cycles cellulaires courts. En ce sens la durée du cycle cellulaire pourrait contrôler la stabilité des domaines épigénomiques. Ceci est en accord avec le fait qu’au début de l’embryogenèse, avec des cycles cellulaires très courts, il n’y ait pas de domaines épigénomiques stables. Cette étude a fait l’objet d’un article :

M. B. Zerihun, C. Vaillant & D. Jost. Effect of replication on epigenetic memory and consequences on gene transcription. *Phys Biol* **12**, 026007 (2015).

3.3.2 Couplage 3D/1D : Modèle de la “chromatine vivante” La chromatine n’est pas un objet 1D et des fragments distants génomiquement peuvent se retrouver colocalisés spatialement, de fait autorisant la propagation 3D “en trans” des états épigénomiques : les enzymes recrutés à un certain fragment de chromatine peuvent catalyser tout autre fragment voisin spatialement (et non simplement un fragment voisin génomiquement). L’analogie serait une chaîne de spin avec couplage ferromagnétique sur un polymère. Dans notre cas, c’est un copolymère avec des interactions (attractions) spécifiques entre monomères de même état épigénomique (D’un point de vue polymérique c’est ce qu’on appelle un “annealed heteropolymer” par opposition au “quenched heteropolymer” où les états épigénomiques sont fixés comme dans nos modèles de repliement de l’épigénome). Dans les études citées plus haut, il n’y avait pas de notion d’espace, dans le sens où il y avait conversion par recrutement soit uniquement par les plus proches voisins soit par tout autre monomère de la chaîne. Dans (38), ils avaient pris en compte la structure polymérique de la chromatine par une approximation “champ moyen” : ils ont introduit une conversion par recrutement proportionnelle à la probabilité de contact entre deux sites génomiquement distants, ce qui est valide dans la limite où le polymère a une dynamique de relaxation très rapide (plus rapide que la dynamique de conversion épigénomique). Nous avons proposé d’étudier explicitement la dynamique couplée entre l’épigénome (1D) et l’organisation 3D de la chromatine. En mettant en place des simulations de Monte Carlo cinétique (pour la dynamique du polymère et pour la dynamique de transition entre états) nous avons notamment pu montrer et quantifier l’existence d’une bistabilité pour des attractions suffisamment importante 18 : la condensation polymérique introduit une “interaction à longue portée” effective qui, on le sait, est la condition pour qu’un tel système présente une transition de phase. Nous avons montré également comment la condensation spatiale pouvait maintenir une compartimentation 1D en domaines épigénomiques. Le concept principal que suggère cette étude est la notion de “nano-réacteur” (41) induit par la condensation de la chaîne : cette condensation permet de confiner les enzymes régulateurs

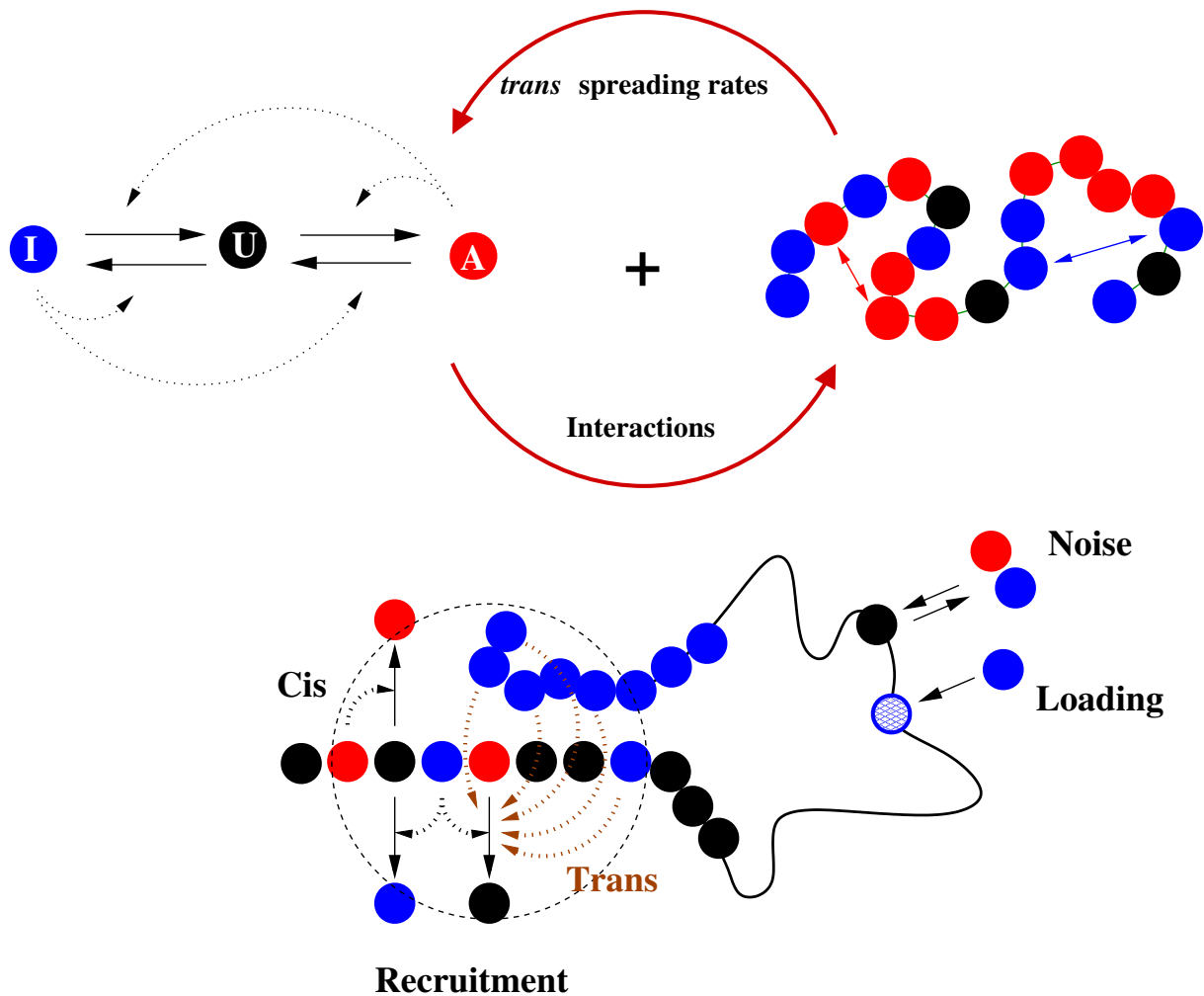


FIGURE 17: **The Living chromatin model.** (A) The living chromatin model is a combination of the copolymer model (29, 31) (Right) and of the epigenome regulation model (38, 39) (Left). Each monomer can be in one of the 3 states : A , U and I ; the inter-conversion dynamics between these states results from random or recruited (*in cis* or *in trans*) conversions. The chain is modeled by a semi-flexible self-avoiding bead-spring model with specific short-range attractions between monomers of the same epigenomic states (A or I). (B) Recruited conversions are achieved either by recruitment *in cis* (nearest-neighbor along the chain) or by recruitment *in trans* (3D neighborhood).

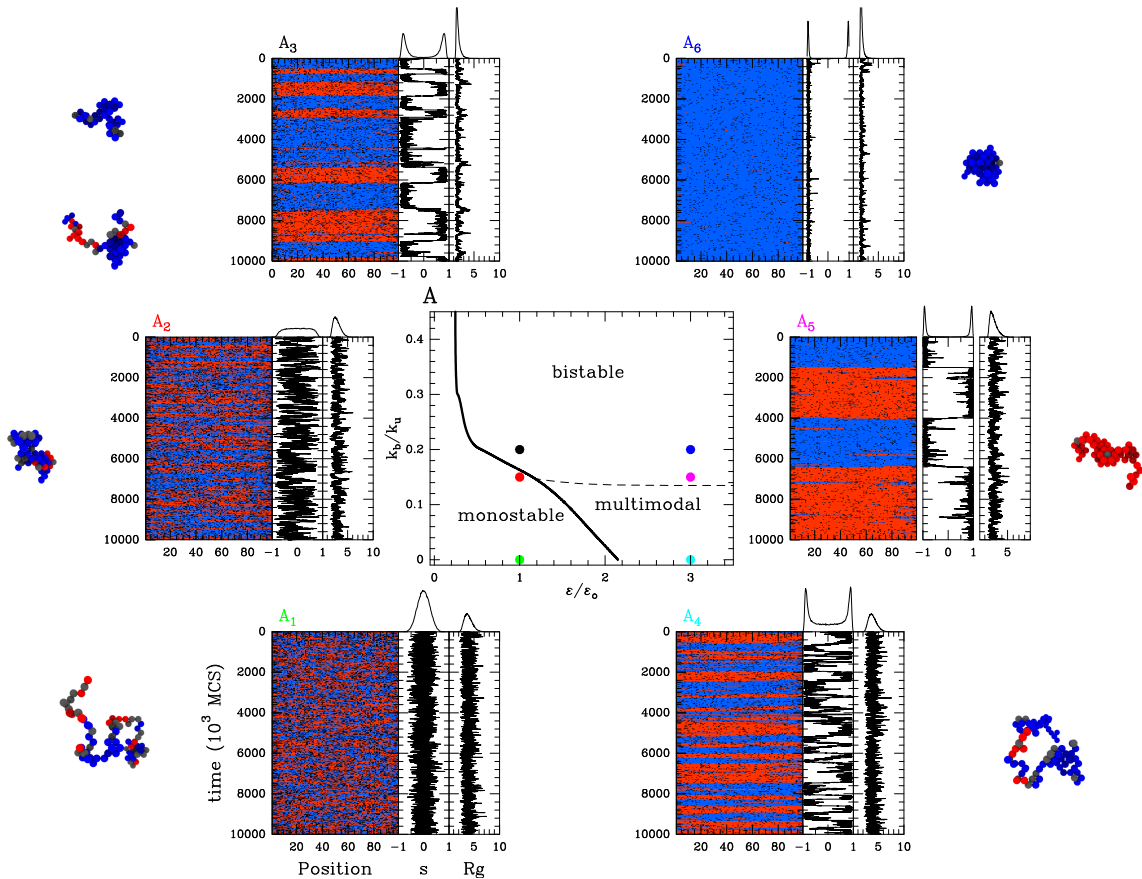


FIGURE 18: The “cis & trans” spreading model with epigenomic-driven self-attraction ($\epsilon_c = \epsilon_t \equiv \epsilon$, $\epsilon_o = 0.001$, $k_u = 0.001$). Epigenomic phase diagram in the $(\epsilon/\epsilon_o, k_b/k_u)$ plane. The monostable and multimodal/bistable regions are demarcated by the transition black curve. Due to finite-size effects, the observed multimodality might not reflect a true bistable dynamics (see text). The limit between multimodality and bistability is represented by the black dashed line. $(A_{1,\dots,6})$. Examples of time evolution of the local epigenomic state, of the global epigenomic state and of the radius of gyration R_g for $\epsilon/\epsilon_o = 1$, $k_b/k_u = 0$ (A_1), $\epsilon/\epsilon_o = 1$, $k_b/k_u = 0.15$ (A_2), $\epsilon/\epsilon_o = 1$, $k_b/k_u = 0.2$ (A_3), $\epsilon/\epsilon_o = 3$, $k_b/k_u = 0$ (A_4), $\epsilon/\epsilon_o = 3$, $k_b/k_u = 0.15$ (A_5) and $\epsilon/\epsilon_o = 3$, $k_b/k_u = 0.2$ (A_6).

(en nombre réduits) au voisinage des fragments chromatiniens à catalyser, augmenter leur concentration locale et donc l’activité enzymatique globale.

Nous avons écrit un article sur ce sujet : D. Jost & C. Vaillant. “Epigenomics in 3D : importance of long-range spreading and specific interactions in epigenomic maintenance”. *Nucleic Acids Res*. Accepted (2017). Téléchargeable à : <http://perso.ens-lyon.fr/cedric.vaillant/doku.php/divers>

Nous projetons de tester les prédictions de cette étude théorique dans différents systèmes, comme dans (i) dans le processus de compensation du dosage chez *C. elegans* où il y a un couplage entre la propagation du complexe DCC et la condensation spatiale des chromosomes X (Collaboration P. Meister) (ii) dans le processus de propagation et clustering de l’hétérochromatine télomérique chez *S. cerevisiae* (Collaboration envisagée avec A. Taddei, Institut Curie) et (iii) propagation et clustering de l’hétérochromatine facultative dite “Polycomb” au niveau des gènes Hox (42) (Collab. G. Cavalli, M. Nollman).

3.4 Motilité bactérienne Dans un tout autre domaine, je collabore avec Laurence Lemelle (Lab. Geol., ENS de Lyon), Christophe Place et JF Palierne (Lab. Phys, ENS de Lyon) sur des travaux concernant la motilité de bactéries flagellées près de surfaces (Plus d’infos : <http://www.ens-lyon.fr/Joliot-Curie/spip.php?rubrique65>). Par des méthodes de microscopie à très haute résolution et haute cadence, elle a pu obtenir un grand nombre de séries temporelles caractérisant les cinématiques du corps des bactéries (trajectoire du centre de masse et rotation du corps). Ma contribution consiste en l’analyse du signal de ces données ainsi qu’à leur modélisation. Cette analyse a permis notamment de caractériser très finement les étapes associées aux événements de “tumbles”, à savoir de réorientation aléatoire des trajectoires bactériennes. Un modèle simple permet de suggérer que les “tumbles” observés au cours des nages interfaciales peuvent être en grande partie ex-

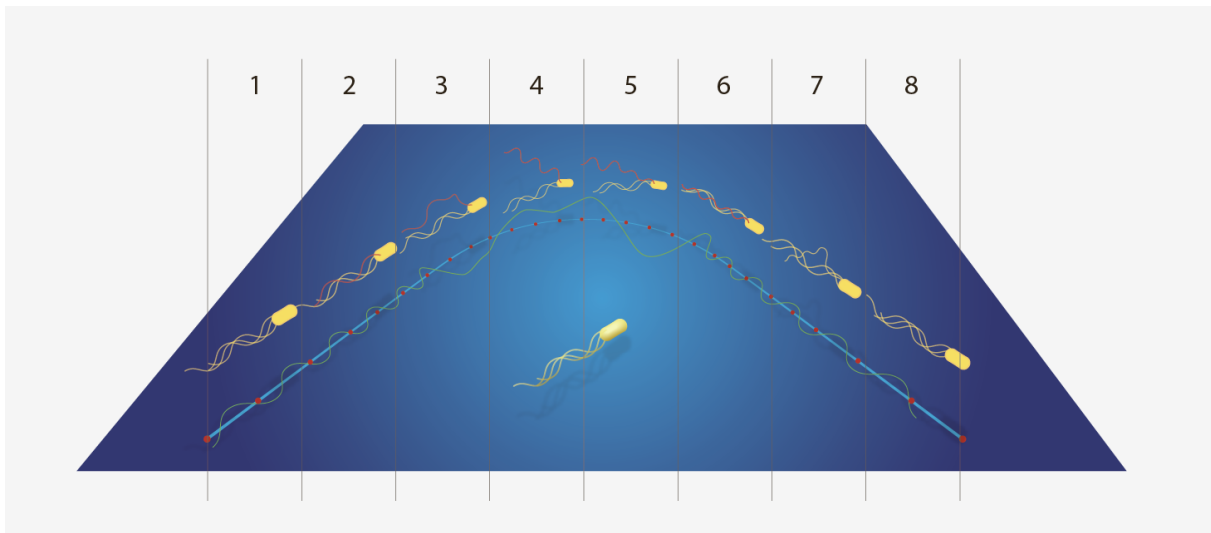


FIGURE 19: **Model sequence of the body motion in a tumble occurring on a solid surface.** This figure was constructed based on that of Darnton et al. (Darnton N C, Turner L, Rojevsky S and Berg H C (2007) On Torque and Tumbling in Swimming *Escherichia coli*. *J Bacteriol*, 189 :1756-1764.) that sums up the observations of the polymorphic transformations of the flagella and their interpretation in terms of reorientation of the motion within a canonical tumble caused by the reversal of one single motor in bulk solution. The different body motions deduced from the speed, V , the direction of the motion, ϕ , and the body orientation relative to the trajectory, θ_c analyses are superimposed on this schema. The speed is rendered graphically by the length between consecutive red dots representing the centroids of the image of the body projected on the surface that are sampled at a constant frequency. The motion direction is indicated by the blue line passing through the red dots. For the sake of simplicity, the Clock-Wise circular trajectory in the run phases was represented with a very low curvature value. The wobbling of the body and its fluctuation are represented by the green line oscillating around the line of propagation.

pliqués par un modèle de “tumbling” en 3D (modélisé lui même par une diffusion rotationnelle isotrope) mais cette fois-ci confinée à 2D et biaisé par la composante rotationnelle déterministe caractéristique de la nage près des surfaces. Cela fait l’objet d’un article soumis à *Biophysical Journal*, Juin 2017 et en révision :

L. Lemelle, T. Cajgfinger, C.C. Nguyen, A. Dominjon, C. Place, R. Barbier, C. Vaillant and J-F Palièrne. “Tumbles kinematics in swimming *Escherichia coli* near a solid surface”. Soumis à *Biophys J*, En révision.

Ce travail sur la motilité bactérienne se fait aussi dans le cadre d’une collaboration sur l’étude de la motilité près de surfaces cellulaires lors de phases de pré-infection par *Pseudomonas aeruginosa* avec l’équipe de Philippe Hubert (INSERM-CEA, Grenoble) (Bourse FINOVI 2013-2015) et qui a donné lieu à un article dans *Science Report* : G. Golovkine, L. Lemelle, C. Burny, C. Vaillant, J.-F. Palièrne, C. Place & P. Huber. Host cell surfaces induce a Type IV pili-dependent alteration of bacterial swimming. *Sci. Rep.* **6** : 38950 (2016).

Je fait aussi partie du projet financé CNES-CADMOS MATISS (Coordinatrice : L. Lemelle, LGL-ENSL) : Expérience embarquée pour le vol Thomas Pesquet (ESA 2016) pour étudier l’impact des surfaces innovantes sur la contamination bactérienne dans la Station Spatiale Internationale (coll. Saint Gobain, CEA LETI, Lab. Physique), pour la période 2015-2017.

3.5 Organisation et positionnement Je suis actuellement au laboratoire de physique, dans l’équipe 3 dirigée par Patrice Abry “Signaux, systèmes et physique”. L’idée est à terme de mettre en place une activité de biologie des systèmes avec une approche physico-chimiste et ce avec Benjamin Audit de l’équipe 3 également, R. Everaers et D. Jost. Je suis aussi membre du Centre Blaise Pascal et y anime un Atelier de Biologie Numérique dont l’objectif est de mutualiser au sein de l’ENS nos connaissances et outils en bioinformatique et biologie computationnelle. J’ai actuellement peu de collaboration avec les laboratoires de biologie mais à terme, j’envisage d’en développer avec notamment de nouvelles équipes de l’IGFL (JN Volff, Y. Ghavi-Helm, “Developmental epigenomics”, K. Padmanabhan, “Molecular and epigenetic regulation of biological clocks”) et du RDP (F. Roudier, “Epigénétique, chromatine et développement”) qui abordent des sujets très proches de ceux qui m’intéressent.

3.6 Publications 2015-2017

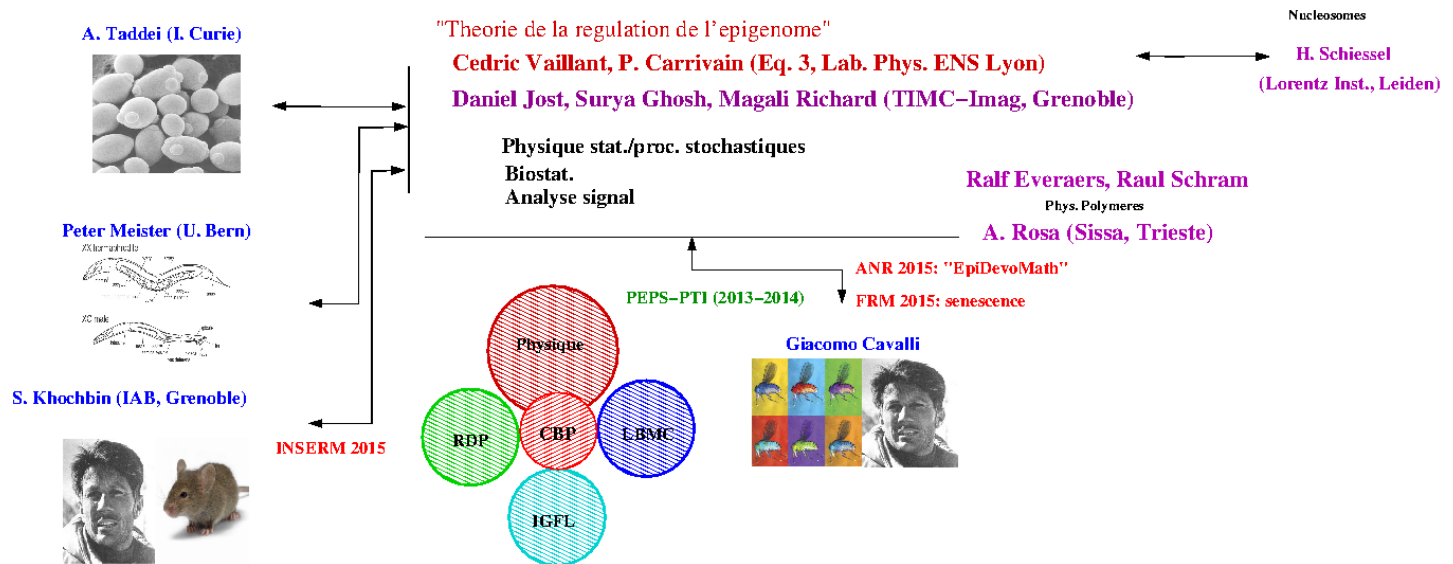


FIGURE 20: Où et avec Qui ?

3.6.1 Revues à comité de lecture :

1. M. S. Benleulmi, J. Matysiak, D. R. Henriquez, C. Vaillant, P. Lesbats, C. Calmels, M. Naughtin, O. Leon, A. M. Skalka, M. Ruff, M. Lavigne, M.-L. Andreola & V. Parissi. Intasome architecture and chromatin density modulate retroviral integration into nucleosome. *Retrovirology* **12**, 13 (2015).
2. M. Naughtin, Z. Haftek-Terreau, J. Xavier, S. Meyer, M. Silvain, Y. Jaszczyszyn, N. Levy, V. Miele, M. S. Benleulmi, M. Ruff, V. Parissi, C. Vaillant & M. Lavigne. Dna physical properties and nucleosome positions are major determinants of hiv-1 integrase selectivity. *PLoS One* **10**, e0129427 (2015).
3. M. B. Zerihun, C. Vaillant & D. Jost. Effect of replication on epigenetic memory and consequences on gene transcription. *Phys Biol* **12**, 026007 (2015).
4. J. Olarte, N. Haddad, C. Vaillant & D. Jost. The folding landscape of the epigenome. *Phys Biol* **13**, 026001 (2016).
5. G. Golovkine, L. Lemelle, C. Burny, C. Vaillant, J.-F. Palierne, C. Place & P. Huber. Host cell surfaces induce a Type IV pili-dependent alteration of bacterial swimming. *Sci. Rep.* **6**, 38950 (2016).
6. D. Jost, C. Vaillant & P. Meister. Coupling 1D modifications and 3D nuclear organization : data, models and function. *Curr Opin Cell Biol* **44**, 20-27 (2017).
7. N. Haddad, D. Jost & C. Vaillant. Perspectives : Using polymer modeling to understand the formation and function of nuclear compartments. *Chromosome Res* **25**, 35-50 (2017).
8. N. Haddad, C. Vaillant & D. Jost. IC-Finder : inferring robustly the hierarchical organization of chromatin folding. *Nucleic Acids Res* **45**, e81 (2017).
9. M. Tompitak, C. Vaillant & H. Schiessel. Genomes of organisms with differentiated cells have evolved to encode for high nucleosome affinity in promoter regions. *Biophys J* **112**, 505-511 (2017).
10. J. Cevost, C. Vaillant & S. Meyer. ThreaDNA : predicting DNA mechanics' contribution to sequence selectivity of proteins along whole genomes. *Bioinformatics*, btx634 (2017)
11. D. Jost & C. Vaillant. Epigenomics in 3D : importance of long-range spreading and specific interactions in epigenomic maintenance. *Nucleic Acids res*, Accepted (December 2017)

3.6.2 Chapitre de Livre :

1. D. Jost, A. Rosa, C. Vaillant & R. Everaers. "A Polymer Physics View on Universal and Sequence-Specific Aspects of Chromosome Folding" In *Nuclear Architecture and Dynamics* Eds. C. Lavelle and J.-M. Victor, AP press (2017).
2. C. Vaillant & D. Jost. "Modeling the functional coupling between 3D chromatin organization and epigenome." To be published in *Modeling the 3D conformation of Nuclear Architecture and Dynamics* édité par G. Tiana and L. Giorgetti (Taylor & Francis, 2018).

3.6.3 Conférences :

- Octobre 2008, Lyon : "GDRE Comparative Genomics 2008 meeting"
- Novembre 2008, Lyon : "IPG 2008"
- Mars 2009, Paris : "Architecture fonctionnelle du chromosome eucaryote"
- Juin 2009, Lyon : "International Conference on Complexity in Physics"
- Juin 2010, Lyon : CECAM Workshop "Coarse-Grain Mechanics of DNA : Bases to Chromosomes".
- Septembre 2011, 7ème rencontres de Figeac : "LES INTERACTION ACIDES NUCLÉIQUES - PROTÉINES : des clés pour déchiffrer la Pierre de Rosette du Génome?".
- Rencontres GDR "ADN" (Paris 2015-2016),
- "Lyon SysBio" 2015 (Lyon, Novembre 2015)
- Première et deuxième "Rencontres scientifiques des Grands Causses" (Millau, Septembre 2015, Mai 2017)
- "EpiGeneSys 5th Annual Meeting" (Paris, Février 2016)
- Journée "single cells HiC/omics" (Toulouse, Avril 2016)
- SFB-GTBio meeting (Obernai, Décembre 2016)
- Ecole des Houches "Multiscale Modeling and Experimental Approaches to Genome Organization" (2-7 Mars 2017)
- Workshop "3D genome organization" (Gif-sur-Yvette, 2-3 Octobre 2017)

A venir :

- 15-19 Janvier 2018 : CECAM-Lorentz Joint Workshop : Multiscale-modelling of nucleosomes and their positioning on DNA (Lausanne).
- 16-17 Avril 2018 : The Biophysics of Epigenetic and Chromatin Dynamics (Edinburgh)
- 2-4 May 2018 : CECAM Workshop : Epigenetics and multiscale genomics (Lausanne)

3.6.4 Logiciels :

- "IC-Finder" : <http://membres-timc.imag.fr/Daniel.Jost/DJ-TIMC/Software.html>

4 ENSEIGNEMENT, FORMATION ET DIFFUSION DE LA CULTURE SCIENTIFIQUE

4.1 Thèses dirigées

- **Guillaume Chevereau** (2008-2011) : "Thermodynamique et positionnement des nucléosomes" C'est à travers la thèse de Guillaume que nous avons obtenus une grande partie de nos résultats sur le lien entre séquence génomique et positionnement des nucléosomes (cf. HDR : <http://perso.ens-lyon.fr/cedric.vaillant/doku.php/divers>, "HDR").
- **Noelle Haddad** (2013-2016) : "Analyse et modélisation du repliement spatial de l'épigénome". Ses travaux sont présentés à la section 2.1.2 et 2.1.3. Noelle a essentiellement travaillé sur la modélisation de copolymères par blocs par l'approche "GSC" (Gaussian Self Consistent) ; elle a développé une méthode originale d'analyse de cartes Hi-C ainsi qu'une méthode d'inférence des paramètres d'interaction à partir de ces cartes Hi-C.

4.2 Post-doctorants

- Leonor Palmeira (2008-2009) : Contrat ANR "DNAnucl"
- Pascal Carrivain (2016-2018) : Contrat ANR "EpiDevoMath" puis contrat FRM sur la sénescence. Pascal travaille sur la simulation de l'organisation des chromosomes de la drosophile ainsi que sur la modélisation à plus petite échelle de la fibre de chromatine.

4.3 Enseignement

- 2 h de cours par an sur la modélisation de la chromatine, niveau M2 (Biologie) dans le cadre du cours d'épigénétique de P. Bouvet à l'ENS de Lyon.
- 1 h, pour les étudiants du M2 IPB (Interface Physique, Biologie).

4.4 Organisation de workshops Co-organisateur avec R. Everaers et S. Harris du workshop Cecam “Integrating genomics with hierarchical physical models of DNA and chromosomes” 22-26 Juin 2015. <https://www.cecama.org/workshop-1142.html>.

5 TRANSFERT TECHNOLOGIQUE, RELATIONS INDUSTRIELLES ET VALORISATION

5.1 Contrats

- 2005-2009 : Projet ANR HUGOREP : “Origines de réplication chez les métazoaires : caractérisation et nouvelles approches à l’échelle du génome” (Coordinateur C. Thermes, Partenaires : A. Arneodo, O. Hyrien).
- 2006-2009 : Projet ANR DNAnucl “DNA sequence effects on the structure and dynamics of nucléosome” (Coordinateur : A. Arneodo).
- 2013-2014 : PEPS-PTI CNRS (“Physique Théorique et ses interfaces”). Projet : “Folding of the Epigenome” (Coord.)
- 2014 : IXXI Rhône-Alpes. Project : “Theoretical modeling of the heterochromatin” (Coord.)
- 2011-2013 : ANRS (National Research Agency for AIDS). Projet : “Role of the chromatin in HIV-1 integration” (Collaborator, Coord. : Marc Lavigne, Inst. Pasteur)
- 2015-2018 : Projet ANR, ANR-15-CE12-0006 EpiDevoMath : “Epigenetic regulation of development : towards a predictive mathematical modeling of three dimensional genome folding and cellular Memory” Coordinateur : G. Cavalli IGH, Montpellier. Equipes partenaires : R. Everaers/C. Vaillant (ENS de Lyon), D. Jost (TIMC-IMAG).
- 2016-2018 : Projet FRM (Fondation pour la Recherche Médicale), DEI20151234396 : “Comprendre les bases physicochimiques de la réorganisation de la chromatine lors de la sénescence cellulaire” Coordinateur : G. Cavalli IGH, Montpellier. Equipes partenaires : C. Vaillant (ENS de Lyon), D. Jost (TIMC-IMAG).
- 2016-2018 : Projet INSERM Plan Cancer 2015 “Biologie des systèmes”, EpiLung : “Discovery and modeling of epigenetically regulated genomic domains in lung cancer” Coordinateur : Daniel Jost (TIMC-IMAG, Grenoble). Equipes Partenaires : Saadi Khochbin (IAB Grenoble), Elisabeth Brambilla (IAB Grenoble), C. Vaillant
- 2015-2017 : CNES-CADMOS MATISS (Coordinatrice : L. Lemelle, LGL-ENSL) Expérience embarquée pour le vol Thomas Pesquet (ESA 2016) pour étudier l’impact des surfaces innovantes sur la contamination bactérienne dans la Station Spatiale Internationale (coll. Saint Gobain, CEA LETI, Lab. Physique)

5.2 Encadrement, animation et management de la recherche

- Membre du comité de pilotage de Semovi (<http://www.biosyl.org/resources/semovi>) (2007-). Nous organisons 4 à 5 séminaires par an, dans le domaine de la modélisation en biologie.
- Membre associé du réseau Epigenesys (<http://www.epigenesys.eu/en/>) : <http://www.epigenesys.eu/en/about-us/associate-members/1250-cedric-vaillant>
- Membre du futur GDRI CNRS : “Moving Epigenetics Towards Systems Biology : EpiGene2Sys” (2017-)
A court terme (2018) nous allons, dans le cadre de ce GDRI, organiser une Workshop à l’ENS sur “Epigénétique et Métabolisme”.
- Membre du conseil scientifique du projet “Multiscale Genomics : MuG” : <http://www.multiscalegenomics.eu/MuGVRE/>
- Animateur de l’Atelier de Biologie Computationnelle” de l’ENS de Lyon (2017-). <http://www.cbp.ens-lyon.fr/doku.php>
L’objectif est d’organiser et mutualiser l’offre en modélisation et calcul numérique dans le domaine de la biologie, au sein de l’ENS notamment.

6 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Chevereau, G., Palmeira, L., Thermes, C., Arneodo, A., and Vaillant, C. (Oct, 2009) Thermodynamics of intragenic nucleosome ordering.. *Phys. Rev. Lett.*, **103**(18), 188103.
- [2] Filion, G. J., vanBemmel, J. G., Braunschweig, U., Talhout, W., Kind, J., Ward, L. D., Brugman, W., deCastro, I. J., Kerkhoven, R. M., Bussemaker, H. J., et al. (2010) Systematic protein location mapping reveals five principal chromatin types in drosophila cells. *Cell*, **143**(2), 212–224.
- [3] Sexton, T., Yaffe, E., Kenigsberg, E., Bantignies, F., Leblanc, B., Hoichman, M., Parrinello, H., Tanay, A., and Cavalli, G. (Feb, 2012) Three-dimensional folding and functional organization principles of the drosophila genome.. *Cell*, **148**(3), 458–472.

- [4] Ahmed, K., Dehghani, H., Rugg-Gunn, P., Fussner, E., Rossant, J., and Bazett-Jones, D. P. (2010) Global chromatin architecture reflects pluripotency and lineage commitment in the early mouse embryo.. *PLoS One*, **5**(5), e10531.
- [5] vanSteensel, B. (May, 2011) Chromatin : constructing the big picture.. *EMBO J*, **30**(10), 1885–1895.
- [6] Ernst, J., Kheradpour, P., Mikkelsen, T. S., Shores, N., Ward, L. D., Epstein, C. B., Zhang, X., Wang, L., Issner, R., Coyne, M., Ku, M., Durham, T., Kellis, M., and Bernstein, B. E. (May, 2011) Mapping and analysis of chromatin state dynamics in nine human cell types.. *Nature*, **473**(7345), 43–49.
- [7] Roudier, F. and other (May, 2011) Integrative epigenomic mapping defines four main chromatin states in arabidopsis.. *EMBO J*, **30**(10), 1928–1938.
- [8] Gerstein, M. B. and other (Dec, 2010) Integrative analysis of the caenorhabditis elegans genome by the modencode project.. *Science*, **330**(6012), 1775–1787.
- [9] Beisel, C. and Paro, R. (Feb, 2011) Silencing chromatin : comparing modes and mechanisms.. *Nat Rev Genet*, **12**(2), 123–135.
- [10] Hawkins, R. D. and other (May, 2010) Distinct epigenomic landscapes of pluripotent and lineage-committed human cells.. *Cell Stem Cell*, **6**(5), 479–491.
- [11] Feinberg, A. P. (May, 2007) Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease.. *Nature*, **447**(7143), 433–440.
- [12] Pujadas, E. and Feinberg, A. P. (Mar, 2012) Regulated noise in the epigenetic landscape of development and disease.. *Cell*, **148**(6), 1123–1131.
- [13] Bantignies, F. and Cavalli, G. (Nov, 2011) Polycomb group proteins : repression in 3d.. *Trends Genet*, **27**(11), 454–464.
- [14] Chandra, T. and other (Jul, 2012) Independence of repressive histone marks and chromatin compaction during senescent heterochromatic layer formation.. *Mol Cell*, **47**(2), 203–214.
- [15] Cheutin, T. and Cavalli, G. (Jan, 2012) Progressive polycomb assembly on h3k27me3 compartments generates polycomb bodies with developmentally regulated motion.. *PLoS Genet*, **8**(1), e1002465.
- [16] Naumova, N. and Dekker, J. (Jun, 2010) Integrating one-dimensional and three-dimensional maps of genomes.. *J Cell Sci*, **123**(Pt 12), 1979–1988.
- [17] Rapkin, L. M., Anchel, D. R. P., Li, R., and Bazett-Jones, D. P. (Feb, 2012) A view of the chromatin landscape.. *Micron*, **43**(2-3), 150–158.
- [18] Zullo, J. M., Demarco, I. A., PiquÃf-Regi, R., Gaffney, D. J., Epstein, C. B., Spooner, C. J., Luperchio, T. R., Bernstein, B. E., Pritchard, J. K., Reddy, K. L., and Singh, H. (Jun, 2012) Dna sequence-dependent compartmentalization and silencing of chromatin at the nuclear lamina.. *Cell*, **149**(7), 1474–1487.
- [19] Meister, P., Towbin, B. D., Pike, B. L., Ponti, A., and Gasser, S. M. (Apr, 2010) The spatial dynamics of tissue-specific promoters during c. elegans development.. *Genes Dev*, **24**(8), 766–782.
- [20] Meister, P., Mango, S. E., and Gasser, S. M. (Apr, 2011) Locking the genome : nuclear organization and cell fate.. *Curr Opin Genet Dev*, **21**(2), 167–174.
- [21] Francis, N. J., Kingston, R. E., and Woodcock, C. L. (Nov, 2004) Chromatin compaction by a polycomb group protein complex.. *Science*, **306**(5701), 1574–1577.
- [22] Lo, S. M., Follmer, N. E., Lengsfeld, B. M., Madamba, E. V., Seong, S., Grau, D. J., and Francis, N. J. (Jun, 2012) A bridging model for persistence of a polycomb group protein complex through dna replication in vitro.. *Mol Cell*, **46**(6), 784–796.
- [23] Isono, K., Endo, T. A., Ku, M., Yamada, D., Suzuki, R., Sharif, J., Ishikura, T., Toyoda, T., Bernstein, B. E., and Koseki, H. (Sep, 2013) Sam domain polymerization links subnuclear clustering of prc1 to gene silencing.. *Dev Cell*, **26**(6), 565–577.
- [24] Canzio, D., Liao, M., Naber, N., Pate, E., Larson, A., Wu, S., Marina, D. B., Garcia, J. F., Madhani, H. D., Cooke, R., Schuck, P., Cheng, Y., and Narlikar, G. J. (Apr, 2013) A conformational switch in hp1 releases auto-inhibition to drive heterochromatin assembly.. *Nature*, **496**(7445), 377–381.

- [25] Phillips-Cremins, J. E., Sauria, M. E. G., Sanyal, A., Gerasimova, T. I., Lajoie, B. R., Bell, J. S. K., Ong, C.-T., Hookway, T. A., Guo, C., Sun, Y., Bland, M. J., Wagstaff, W., Dalton, S., McDevitt, T. C., Sen, R., Dekker, J., Taylor, J., and Corces, V. G. (Jun, 2013) Architectural protein subclasses shape 3d organization of genomes during lineage commitment.. *Cell*, **153**(6), 1281–1295.
- [26] Hou, C., Li, L., Qin, Z. S., and Corces, V. G. (Nov, 2012) Gene density, transcription, and insulators contribute to the partition of the drosophila genome into physical domains.. *Mol Cell*, **48**(3), 471–484.
- [27] Rosa, A. and Everaers, R. (2008) Structure and dynamics of interphase chromosomes. *PLoS Comput. Biol.*, **4**(8), e1000153.
- [28] Haddad, N., Jost, D., and Vaillant, C. (2017) Perspectives : Using polymer modeling to understand the formation and function of nuclear compartments. *Chromosome Res*, -, In press.
- [29] Jost, D., Carrivain, P., Cavalli, G., and Vaillant, C. (2014) Modeling epigenome folding : formation and dynamics of topologically associated chromatin domains.. *Nucleic Acids Res*, **42**(15), 9553–9561.
- [30] Haddad, N. Analyse et modélisation du repliement spatial de l'épigénome PhD thesis Ecole Normale Supérieure de Lyon (2016).
- [31] Olarte, J., Haddad, N., Vaillant, C., and Jost, D. (2016) The folding landscape of the epigenome. *Phys Biol*, **13**, 026001.
- [32] deGennes, P.-G. (1979) Scaling Concepts in Polymer Physics, Cornell University Press, .
- [33] Jost, D. and Everaers, R. (Mar, 2010) Prediction of rna multiloop and pseudoknot conformations from a lattice-based, coarse-grain tertiary structure model. *J Chem Phys*, **132**(9), 095101.
- [34] Doi, M. and Edwards, S. (1988) The Theory of Polymer Dynamics, Oxford University Press, Oxford, .
- [35] Sexton, T., Yaffe, E., Kenigsberg, E., Bantignies, F., Leblanc, B., Hoichman, M., Parrinello, H., Tanay, A., and Cavalli, G. (Feb, 2012) Three-dimensional folding and functional organization principles of the drosophila genome.. *Cell*, **148**(3), 458–472.
- [36] Haddad, N., Vaillant, C., and Jost, D. (2017) IC-Finder : inferring robustly the hierarchical organization of chromatin folding. *Nucleic Acids Res*, p. Accepted.
- [37] Ferrari, F., Alekseyenko, A. A., Park, P. J., and Kuroda, M. I. (Feb, 2014) Transcriptional control of a whole chromosome : emerging models for dosage compensation.. *Nat Struct Mol Biol*, **21**(2), 118–125.
- [38] Dodd, I. B., Micheelsen, M. A., Sneppen, K., and Thon, G. (May, 2007) Theoretical analysis of epigenetic cell memory by nucleosome modification.. *Cell*, **129**(4), 813–822.
- [39] Jost, D. (Jan, 2014) Bifurcation in epigenetics : implications in development, proliferation, and diseases.. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, **89**(1), 010701.
- [40] Zerihun, M. B., Vaillant, C., and Jost, D. (Apr, 2015) Effect of replication on epigenetic memory and consequences on gene transcription.. *Phys Biol*, **12**(2), 026007.
- [41] Jost, D., Vaillant, C., and Meister, P. (2017) Coupling 1D modifications and 3D nuclear organization : data, models and function. *Curr Opin Cell Biol*, **44**, 20–27.
- [42] Noordermeer, D. and Duboule, D. (2013) Chromatin looping and organization at developmentally regulated gene loci.. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, **2**(5), 615–630.