

Dynamique évolutive des structures génomiques en une et trois dimensions

Encadrants :

Anamaria Necsulea (anamaria.necsulea@univ-lyon1.fr)

Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive

CNRS, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon

<https://lbbe.univ-lyon1.fr/fr/annuaire-des-membres/necsulea-anamaria>

Sylvain Foissac (sylvain.foissac@inrae.fr)

INRAE GenPhySE, Toulouse

<http://genoweb.toulouse.inrae.fr/~sfoissac>

Laboratoire d'accueil : Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive, CNRS, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon.

L'organisation tridimensionnelle de l'ADN dans les noyaux des cellules eucaryotes peut être étudiée grâce aux méthodes de capture de conformation des chromosomes, telles que la technique Hi-C (Lieberman-Aiden et al, 2009). Cette technique permet d'identifier des interactions chromatiniennes, c'est-à-dire des paires de régions génomiques qui sont en proximité physique dans les noyaux des cellules. Elle a permis notamment de mettre en évidence l'existence de domaines d'association topologique (en anglais "Topologically Associating Domain" ou TAD), qui sont des régions génomiques à l'intérieur desquelles les interactions chromatiniennes se font de manière préférentielle (Dixon et al, 2012 ; Nora et al, 2012). En particulier, les TAD regroupent des interactions entre les promoteurs des gènes et les éléments régulateurs distants, qui sont nécessaires pour activer ou amplifier la transcription des gènes. Ces interactions peuvent avoir lieu entre des régions séparées par de grandes distances sur le génome linéaire, de l'ordre du million de paires de bases chez les vertébrés (Long et al, 2016).

La présence d'interactions chromatiniennes fonctionnelles entre régions séparées par de longues distances dans le génome linéaire soulève la question de leur évolution (Laverré et al, 2022). En effet, la structure des génomes peut évoluer de manière drastique au cours du temps, notamment grâce aux événements de réarrangement génomique, tels que les translocations, inversions, duplications, etc. Ces mutations à grande échelle du génome peuvent perturber les interactions chromatiniennes, par exemple en déplaçant les deux régions en interaction sur deux chromosomes distincts ou à une distance génomique trop grande pour permettre l'interaction. Les réarrangements génomiques peuvent également mener à l'apparition de nouvelles interactions, par exemple en réduisant la distance génomique entre un gène et un élément régulateur. Les conséquences phénotypiques des perturbations des interactions chromatiniennes impliquées dans la régulation de l'expression des gènes peuvent être très variables, allant de l'absence d'effet observable jusqu'à la modification drastique de l'expression

de gènes (Lupianez et al, 2015). Des études comparatives sont à ce jour nécessaires pour améliorer la détection de ces perturbations et pour évaluer leur impact phénotypique.

Dans le cadre de ce projet, nous proposons de réaliser une étude comparative des interactions chromatinienne, des réarrangements génomiques et des patrons d'expression des gènes chez les espèces amniotes (qui regroupent les mammifères, les oiseaux et les reptiles). Des données Hi-C sont actuellement disponibles (Alvarez-Gonzalez et al, 2022 ; Foissac et al, 2019) pour plusieurs représentants des lignées majeures de ce groupe taxonomique. Des données génomiques et transcriptomiques sont également disponibles pour les mêmes espèces. L'analyse de ces données nous permettra d'identifier des interactions chromatinienne qui étaient présentes dans l'ancêtre commun des espèces étudiées et qui ont été perdues de manière lignée-spécifique suite à des réarrangements génomiques. De même, nous pourrions identifier des interactions qui sont apparues spécifiquement dans chaque groupe d'espèces. Nous proposons d'étudier l'évolution des répertoires et des patrons d'expression des gènes impliqués dans ces interactions.

Pour réaliser ce projet de recherche, l'étudiant-e devra mettre en œuvre des analyses bioinformatiques de données Hi-C et RNA-seq. Il pourra approfondir ses connaissances en analyse de données biologiques à grande échelle, mais aussi ses compétences en programmation. Des bases en bioinformatique, R et Python sont requises. L'étudiant-e effectuera son stage au Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive, à Lyon. Des réunions en visioconférence seront organisées régulièrement pour assurer le co-encadrement à distance.

Références :

- Lieberman-Aiden, E. et al. Comprehensive mapping of long-range interactions reveals folding principles of the human genome. *Science* 326, 289–293 (2009).
- Dixon, J. R. J. et al. Topological domains in mammalian genomes identified by analysis of chromatin interactions. *Nature* 485, 376–380 (2012).
- Nora, E. P. et al. Spatial partitioning of the regulatory landscape of the X-inactivation centre. *Nature* 485, 381-385 (2012).
- Long HK, Prescott SL, Wysocka J. Ever-changing landscapes: transcriptional enhancers in development and evolution. *Cell*. 167(5):1170-87 (2016).
- Laverré A, Tannier E, Necsulea A. Long-range promoter-enhancer contacts are conserved during evolution and contribute to gene expression robustness. *Genome Res*. 32(2):280-296 (2022).
- Lupiáñez, D. G. et al. Disruptions of topological chromatin domains cause pathogenic rewiring of gene-enhancer interactions. *Cell* 161, 1012–1025 (2015).
- Alvarez-Gonzalez, L. et al. Principles of 3D chromosome folding and evolutionary genome reshuffling in mammals. *Cell Reports*, 41(12), 111839 (2022).
- Foissac, S. et al. Multi-species annotation of transcriptome and chromatin structure in domesticated animals. *BMC Biology*, 17 (1), 108 (2019).