

Proposition de stage M2R

Dynamique des interactions entre promoteurs et régions régulatrices au cours du développement hépatique chez le porc et le poulet à l'aide de données de promoteur capture HiC

Contact : Hervé Acloque and Sylvain Foissac

Laboratoire GABI, team GaLac UMR1313 78350 Jouy en Josas / Laboratoire GenPhySE, team Dynagen UMR1318 31320 Castanet Tolosan

herve.acloque@inrae.fr / sylvain.foissac@inrae.fr

tel : 0134652810 / 0561285431

Contexte :

L'organisation spatiale de la chromatine est essentielle pour la régulation de l'expression des gènes. Au sein du noyau des cellules eucaryotes, les gènes et leurs éléments régulateurs associés sont organisés en structures tridimensionnelles selon un niveau d'échelle hiérarchique : compartiments génomiques A et B (respectivement actifs et inactifs transcriptionnellement) de plusieurs Mb, TADs (Topologically Associating Domains) de centaines de Kb au Mb, et enfin boucles d'interaction entre régulateurs et promoteurs pour la résolution la plus fine (jusqu'à quelques Kb) (Yu and Ren, 2017).

Pour cartographier la conformation spatiale de la chromatine à l'échelle du génome entier, la technique standard utilisée est le Hi-C (Lieberman-Aiden et al. 2009, Rao et al. 2014). Actuellement, peu de cartes Hi-C d'espèces d'élevage sont disponibles, parmi lesquelles celles produites par nos laboratoires (Foissac et al. 2019, Marti-Marimon et al. 2021), et leur résolution ne permet pas de visualiser les interactions entre promoteurs et régions régulatrices. Dans le cadre des projets INRAE CATCHI et européen GENE-SWitCH, nous avons produit des cartes d'interactions promoteurs/régions régulatrices dans deux tissus (foie et muscle) à quatre stades du développement (organogénèse précoce, organogénèse tardive, nouveau-né et adulte), chez le porc et le poulet. Sur les mêmes tissus, nous disposons également de données d'expression, d'accessibilité de la chromatine, de méthylation de l'ADN et de marques d'histones H3K4me3, H3K4me1, H3K27Ac et H3K27me3.

La formation du foie, depuis l'ébauche hépatique jusqu'au tissu mature principalement composé d'hépatocytes, implique, dans le noyau des cellules, une dynamique régulationnelle complexe (Wesley et al. 2022). Grâce à ce jeu de données unique, nous pouvons comprendre comment l'expression des gènes se couple à des remaniements importants de l'organisation spatiale de la chromatine au cours du développement. Nous pouvons également identifier la dynamique et les gènes et régions régulatrices clés pour l'ontogénèse du tissu hépatique.

Objectif

Le but du stage est donc de caractériser la dynamique des interactions entre promoteur et régions régulatrices à chaque stade pour les deux espèces puis d'en évaluer les effets sur l'expression des gènes et les marques épigénétiques associées.

Méthodologies

La première étape consistera à produire les cartes de contact ciblées pour chaque échantillon en suivant un pipeline dédié adapté de celui précédemment développé pour du HiC (Foissac et al, 2019) mais ajusté pour la spécificité des protocoles de Capture HiC (package ChICAGO, Cairns et al, 2016).

La deuxième étape vise à identifier et visualiser des différentiels d'interactions entre stades de développement et à caractériser les promoteurs et éléments régulateurs ayant des dynamiques similaires.

La troisième étape intègre les données épigénomiques (ATAC-seq, ChIP-seq) et transcriptomique

pour identifier si la dynamique des interactions observée est corrélée (positivement ou négativement) avec chacune de ces données.

Enfin le-la étudiant-e analysera les fonctions biologiques des gènes associés aux promoteurs identifiés afin de mettre en évidence certains des grands principes biologiques menant à la genèse d'un foie fonctionnel chez les vertébrés.

Collaboratrices :

Sarah Djebali, Institut de Recherche en Sante Digestive, INSERM, Toulouse

Anamaria Necsulea, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, CNRS, Lyon

Compétences recherchées

Le-a candidat-e doit être intéressé-e par l'analyse de données et faire preuve de curiosité et d'intérêt pour la biologie animale.

Il-elle doit être familiarisé-e avec les outils bioinformatiques courants et les analyses statistiques. Une connaissance intermédiaire de Bash, R et Python est également requise. Il/elle bénéficiera de l'infrastructure d'un laboratoire dédié à la génomique fonctionnelle dans un centre de recherche dynamique.

Le stage pourra se dérouler au choix dans l'un des deux laboratoires (Jouy en Josas ou Toulouse) selon la convenance de l'étudiant-e M2R. Des visioconférences hebdomadaires seront organisées avec les deux encadrants et les collaborateurs invités, chacun ayant une expertise dédiée (Sylvain Foissac: génomique et sciences des données, Hervé Acloque : génomique et biologie du développement). L'étudiant-e participera également aux réunions d'équipe.

References

- Foissac, S., Djebali, S., Munyard, K. et al. Multi-species annotation of transcriptome and chromatin structure in domesticated animals. *BMC Biol* 17, 108 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12915-019-0726-5>
- Lieberman-Aiden E, van Berkum NL, Williams L, Imitola JM, Lajoie BR, Sabo PJ, Dorschner MO, Sandstrom R, Bernstein B, Bender MA, Lussier M, Gnirke A, Stamatoyannopoulos J, Mirny LA, Lander ES, Dekker J. (2009) Comprehensive mapping of long-range interactions reveals folding principles of the human genome. *Science* 326(5950):289-93.
- Marti-Marimon M, Vialaneix N, Lahbib-Mansais Y, (...), Foissac S. (2021) Major Reorganization of Chromosome Conformation During Muscle Development in Pig. *Front Genet.* 2021;12:748239. doi:10.3389/fgene.2021.748239
- Mifsud B, Tavares-Cadete F, Young AN, Sugar R, Schoenfelder S, Ferreira L, Wingett SW, Andrews S, Grey W, Ewels PA, Herman B, Happe S, Higgs A, LeProust E, Follows GA, Fraser P, Luscombe NM, Osborne CS. (2015) Mapping long-range promoter contacts in human cells with high-resolution capture Hi-C. *Nature Genetics* 47(6):598-606.
- Rao SS, Huntley MH, Durand NC, Stamenova EK, Bochkov ID, Robinson JT, Sanborn AL, Machol I, Omer AD, Lander ES, Aiden EL. (2014) A 3D map of the human genome at kilobase resolution reveals principles of chromatin looping. *Cell* 159(7):1665-80.
- Wesley BT, Ross ADB, Muraro D, et al. Single-cell atlas of human liver development reveals pathways directing hepatic cell fates. *Nat Cell Biol.* 2022;24(10):1487-1498. doi:10.1038/s41556-022-00989-7
- Yu M, Ren B. (2017) The Three-Dimensional Organization of Mammalian Genomes. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2017;33:265-289. doi:10.1146/annurev-cellbio-100616-060531

Internship proposal for M2R

Dynamics of promoter/enhancer interactions during liver development in pig and chicken using promoter Capture HiC data.

Contact : Hervé Acloque and Sylvain Foissac

Laboratoire GABI, team GaLac UMR1313 78350 Jouy en Josas / Laboratoire GenPhySE, team Dynagen UMR1318 31320 Castanet Tolosan

herve.acloque@inrae.fr / sylvain.foissac@inrae.fr

tel : 0134652810 / 0561285431

Context:

The spatial organisation of chromatin is essential for the regulation of gene expression. Within the nucleus of eukaryotic cells, genes and their associated regulatory elements are organised into three-dimensional structures according to a hierarchical scale: genomic compartments A and B (respectively transcriptionally active and inactive) of several Mb, TADs (Topologically Associating Domains) of hundreds of Kb to Mb, and finally interaction loops between regulators and promoters for the finest resolution (down to a few Kb) (Yu and Ren, 2017).

To map the spatial conformation of chromatin at genome-wide scale, the standard technique used is Hi-C (Lieberman-Aiden et al. 2009, Rao et al. 2014). Currently, few Hi-C maps of farmed species are available, including those produced by our laboratories (Foissac et al. 2019, Marti-Marimon et al. 2021), but their resolution does not allow to identify potential interactions between promoters and regulatory regions. As part of the INRAE CATCHI and European GENE-SWitCH projects, we have produced maps of promoter/regulatory region interactions in two tissues (liver and muscle) at four stages of development (early organogenesis, late organogenesis, neonate and adult), in pigs and chickens. In the same tissues, we also have data on expression, chromatin accessibility, DNA methylation and ChIP-seq data for histone marks H3K4me3, H3K4me1, H3K27Ac, H3K27me3, and CTCF.

The formation of the liver, from the hepatic bud to the mature tissue composed mainly of hepatocytes, involves complex regulatory dynamics in the cell nucleus (Wesley et al. 2022). Thanks to this unique dataset, we aim to understand how gene expression is coupled to major changes in the spatial organisation of chromatin during development and to identify key genes and regulatory elements involved in liver ontogeny.

Objective:

The aim of the internship is therefore to characterise the dynamics of interactions between promoters and regulatory regions at each developmental stage for the two species and then to assess the effects on gene expression and associated epigenetic marks.

Methodologies:

The first step will be to produce the targeted contact maps for each sample following a dedicated pipeline adapted from that previously developed for HiC (Foissac et al, 2019) but adjusted for the specificity of HiC Capture protocols (ChICAGO package, Cairns et al, 2016).

The second step will aim to identify and visualise differential interactions between developmental stages and to cluster together promoters and regulatory elements with similar dynamics.

The third step will integrate epigenomic (ATAC-seq, ChIP-seq) and transcriptomic data to identify whether the dynamics of the interactions observed are correlated (positively or negatively) with

these datasets.

Finally, the student will analyse the biological functions of the genes identified in step 3 to highlight some of the main biological principles leading to the genesis of a functional liver in vertebrates.

Collaborators:

Sarah Djebali IRSD, INSERM, Toulouse

Anamaria Necsulea, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, CNRS, Lyon

Required skills:

The candidate must enjoy data analysis and have a curiosity and interest in animal biology.

He/she should be familiar with common bioinformatics tools and statistical analyses. Intermediate knowledge of Bash, R and Python is also required. S/he will benefit from the infrastructure of a laboratory dedicated to functional genomics in a dynamic research centre.

The position is open in the two labs (Jouy en Josas or Toulouse) and can take place in either of the two laboratories at the M2R student's convenience. Weekly videoconferences will be organized with the two supervisors, each with dedicated expertise (Sylvain Foissac: genomics and data science, Hervé Acloque: genomics and developmental biology)

References

- Foissac, S., Djebali, S., Munyard, K. et al. Multi-species annotation of transcriptome and chromatin structure in domesticated animals. *BMC Biol* 17, 108 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12915-019-0726-5>
- Lieberman-Aiden E, van Berkum NL, Williams L, Imakaev M, Ragoczy T, Telling A, Amit I, Lajoie BR, Sabo PJ, Dorschner MO, Sandstrom R, Bernstein B, Bender MA, Groudine M, Gnirke A, Stamatoyannopoulos J, Mirny LA, Lander ES, Dekker J. (2009) Comprehensive mapping of long-range interactions reveals folding principles of the human genome. *Science* 326(5950):289-93.
- Marti-Marimon M, Vialaneix N, Lahbib-Mansais Y, (...), Foissac S. (2021) Major Reorganization of Chromosome Conformation During Muscle Development in Pig. *Front Genet.* 2021;12:748239. doi:10.3389/fgene.2021.748239
- Mifsud B, Tavares-Cadete F, Young AN, Sugar R, Schoenfelder S, Ferreira L, Wingett SW, Andrews S, Grey W, Ewels PA, Herman B, Happe S, Higgs A, LeProust E, Follows GA, Fraser P, Luscombe NM, Osborne CS. (2015) Mapping long-range promoter contacts in human cells with high-resolution capture Hi-C. *Nature Genetics* 47(6):598-606.
- Rao SS, Huntley MH, Durand NC, Stamenova EK, Bochkov ID, Robinson JT, Sanborn AL, Machol I, Omer AD, Lander ES, Aiden EL. (2014) A 3D map of the human genome at kilobase resolution reveals principles of chromatin looping. *Cell* 159(7):1665-80.
- Wesley BT, Ross ADB, Muraro D, et al. Single-cell atlas of human liver development reveals pathways directing hepatic cell fates. *Nat Cell Biol.* 2022;24(10):1487-1498. doi:10.1038/s41556-022-00989-7
- Yu M, Ren B. (2017) The Three-Dimensional Organization of Mammalian Genomes. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2017;33:265-289. doi:10.1146/annurev-cellbio-100616-060531