

Stage de M2 modélisation en biologie 2011-2012

Contact : ovidiu.radulescu@univ-montp2.fr, andrea.parmeggiani@univ-montp2.fr

Titre : Organisation 3D du génome de la mouche *D.melanogaster*

Equipe : Biophysique théorique et biologie des systèmes, DIMP UMR 5235, CNRS/ Université de Montpellier 1&2

Mots clés : modélisation mathématique et physique, chromatine, capture de conformation

Description : L'information génétique est considérée comme un texte écrit sur un ruban, la molécule d'ADN. Ce texte contient l'information sur les briques de base de la vie, les protéines. Si on ignore le phénomène d'épissage alternatif, chaque protéine est codée par une unique séquence sur l'ADN, un gène. Néanmoins, avec 20000 à 25000 gènes, le génome humain n'est guère plus riche que le génome de la mouche *D.melanogaster* (13500 gènes) ou que celui du ver *C.elegans* (20000 gènes). Comment alors expliquer la complexité fonctionnelle des organismes supérieurs? D'une part, comme en musique, connaître les notes n'est pas suffisant pour construire une partition. Pour qu'un organisme pluricellulaire fonctionne, les protéines doivent être produites dans des combinaisons et quantités et à des instants qui dépendent de l'environnement, de la nature des tâches qu'une cellule doit effectuer, du type cellulaire, etc.. D'autre part, la production d'une protéine à partir d'un gène n'est pas un événement isolé et indépendant. Une protéine peut influencer la production d'une autre. Ainsi, les gènes codants forment des systèmes dynamiques complexes appelés réseaux de gènes. La complexité d'un tel système dynamique dépend du nombre de gènes mais surtout des connexions/interactions entre les gènes. On distingue deux types d'interactions entre gènes. Les interactions à distance demandent que le produit d'un gène soit transporté pour influencer la lecture d'un autre gène ailleurs, éventuellement sur un autre chromosome. Pour les interactions locales (chromosome kissing), les gènes en interaction sont proches dans l'espace et ce transport n'est pas nécessaire. Des techniques expérimentales récentes (3D-FISH, 4C) ont permis l'identification des interactions locales [1,2,3]. Il s'avère que celles-ci sont beaucoup plus nombreuses qu'on pensait et impliquent assez souvent des gènes qui, proches dans l'espace physique, sont séparés par des longues distances sur la séquence d'ADN. Ces interactions, à longue portée sur la séquence, sont rendues possibles par la conformation en boucles de la molécule d'ADN dans l'espace 3D.

Pendant ce stage on souhaite reconstituer la conformation 3D de l'ADN de la mouche *D. melanogaster* à partir de données de capture de conformation sur puce (4C). D'un point de vue mathématique et physique, il s'agit de reconstituer la disposition d'un ruban dans l'espace physique à partir des probabilités d'interaction entre fragments de rubans (ces probabilités, traduisant la proximité physique, résultent des données 4C). Des reconstitutions similaires ont été proposées pour la levure [2]. On souhaite d'abord modéliser la relation entre la probabilité de contact et la distance physique (euclidienne) entre fragments en utilisant des modèles physiques de polymères. Puis, à partir des distances entre paires de segments, nous allons reconstruire la structure 3D de la chromatine. Pour trancher entre différents modèles physiques (fractale, globule polymérique, etc. [1]) nous quantifierons les caractéristiques topologiques statistiques de la structure obtenue, telles que la distribution de longueurs de boucles. Le modèle obtenu, pourrait aussi identifier quelles interactions locales sont catalysées par des protéines régulatrices, telles que les protéines Polycomb [3].

Le sujet combine des approches analytiques et numériques. Les moyens de calcul utilisés seront ceux de notre équipe (stations de travail sous Linux).

Le travail de ce stage se déroulera dans un environnement interdisciplinaire et devrait convenir aussi bien à un mathématicien ou un physicien intéressé par la biologie, qu'à un biologiste motivé par la modélisation. Dans notre équipe, nous élaborons des méthodes mathématiques et physiques pour modéliser et comprendre le fonctionnement du vivant. Pour le développement du sujet proposé dans ce stage nous collaborons avec l'équipe de biologistes de Giacomo Cavalli à l'Institut de Génétique Fonctionnelle de Montpellier.

Bibliographie :

- 1) Erez Lieberman-Aiden et al, Comprehensive Mapping of Long-Range Interactions Reveals Folding Principles of the Human Genome, Science 326, 289, 2009.
- 2) Z.Duan et al, A three-dimensional model of the yeast genome, Nature 465, 363, 2010.
- 3) F. Bantignies, V. Roure, I. Comet, B. Leblanc, B. Schuettengruber, J. Bonnet, V. Tixier, A. Mas, and Giacomo Cavalli, Polycomb-Dependent Regulatory Contacts between Distant Hox Loci in Drosophila, Cell 144, 214, 2011.