

Stage de Master 2 - Modélisation de l'inactivation du chromosome X EPC MUSCA, Centre INRIA de Saclay

Contact : Frédérique CLÉMENT Frederique.Clement@inria.fr
Hélène Leman Helene.Leman@inria.fr

Contexte biologique et biomathématique

Chez les mammifères, les femelles se voient dotées de deux chromosomes X. Pour éviter la sur-représentation des transcrits portés par le chromosome X chez les femelles par rapport aux mâles, un phénomène de compensation provoque l'inactivation aléatoire de l'un des deux chromosomes X parentaux au cours du développement embryonnaire. Le "choix" du chromosome inactivé, effectué au niveau de la cellule individuelle, est ensuite maintenu au sein des lignées cellulaires somatiques, ce qui conduit *in fine* à un mosaïcisme transcriptionnel au niveau des populations de cellules, caractérisé par la distribution des cellules inactivant l'un ou l'autre des chromosomes parentaux. Combiné aux processus de morphogenèse sous-tendant la formation des organes, ce phénomène induit une distribution spatiale spécifique (patterning) [4]. Dans les cellules de la lignée germinale, on observe en revanche un phénomène de réactivation en lien avec le stade de différenciation cellulaire. Le déterminisme moléculaire de l'inactivation aléatoire (rXCI, *random X-chromosome inactivation*) commence à être déchiffré [1, 2], mais de nombreuses questions subsistent, notamment sur la cinétique différentielle d'inactivation des gènes portés par le chromosome X (inactivation précoce ou à l'inverse tardive) et l'existence de processus d'échappement. Les mécanismes sous-jacents à la réactivation, en lien avec l'environnement cellulaire, sont quant à eux encore largement inexplorés.

Programme de travail

Le stage s'effectuera dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe "Reprogrammation épigénétique et Développement" dirigée par Maud Borensztein au sein de l'institut de génétique moléculaire de Montpellier.

Dans un premier temps, le travail se focalisera sur l'étude de l'inactivation aléatoire à l'échelle d'une cellule individuelle. Il s'agira de compléter l'approche de modélisation introduite dans [3], qui analyse, par simulation numérique d'un modèle biochimique de type *toggle-switch*, les différentes configurations du chromosome X (X_a : activé, X_i : inactivé) et la stabilité de la configuration bi-allélique X_aX_i . Ce modèle rend aussi compte du phénomène de *dose sensing* qui empêche l'inactivation en présence d'une seule copie du chromosome X.

La première étape consistera à étudier qualitativement les états stationnaires du système d'ODEs introduit dans cet article, puis à étendre la gamme de transitions associées à différentes configurations d'activation/inactivation des deux chromosomes, et notamment la réactivation, par exemple en considérant des paramètres variant au cours du temps. L'étape suivante consistera à considérer explicitement le processus de rCXI, et donc l'origine parentale du chromosome inactivé, en distinguant la configuration où seul le chromosome maternel est activé $X_{ma}X_{pi}$ de celle où seul le chromosome paternel est activé $X_{mi}X_{pa}$. Parallèlement, on considérera une version stochastique du modèle afin d'étudier les fluctuations dans la cinétique d'inactivation, puis dans la distribution de l'origine parentale.

Les perspectives de ce travail, susceptible de se poursuivre en thèse, consisteront à étudier comment la distribution initiale est propagée le long des lignées clonales au cours des différents processus morphogénétiques, et comment cette inactivation affecte de manière différentielle, en temps et en intensité, les différents gènes portés par le chromosome X, pour aboutir à la très grande variété de patterns du mosaïcisme $X_{ma}X_{pi}/X_{mi}X_{pa}$ observés suivant les organes impliqués. Dans le cas des cellules germinales, on s'intéressera au lien entre cinétique de réactivation et étapes de développement, en considérant l'hétérogénéité existant entre ces cellules, et l'effet d'interactions, par exemple de type compétition, entre cellules.

References

- [1] M. Borensztein, L.e Syx, K. Ancelin, P. Diabangouaya, T. Picard, C.and Liu, J.-B. Liang, I. Vassilev, R. Galupa, N. Servant, E. Barillot, A. Surani, Chen C.J., and Heard E. Xist-dependent imprinted x inactivation and the early developmental consequences of its failure. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 24(3):226–233, 2017.
- [2] Agnese Loda, Samuel Collombet, and Edith Heard. Gene regulation in time and space during X-chromosome inactivation. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 23(4):231–249, 2022.
- [3] V. Mutzel, I. Okamoto, I. Dunkel, M. Saitou, L. Giorgetti, E. Heard, and E.G. Schulz. A symmetric toggle switch explains the onset of random X inactivation in different mammals. *Nature Struct. Mol. Biol.*, 26(5):350–360, 2019.
- [4] H. Wu, J. Luo, H. Yu, A. Rattner, A. Mo, Y. Wang, P.M. Smallwood, B. Erlanger, S.J. Wheelan, and J. Nathans. Cellular resolution maps of X chromosome inactivation: implications for neural development, function, and disease. *Neuron*, 81(1):103–119, 2014.