

# Une aventure transdisciplinaire

## À l'interface de la physique et de la biologie : Le laboratoire Joliot-Curie de l'ENS de Lyon

Alain Arneodo

Laboratoires Joliot-Curie et de physique, ENS de Lyon, 69007 Lyon - [alain.arneodo@ens-lyon.fr](mailto:alain.arneodo@ens-lyon.fr)

Inauguré le 4 juillet 2004, le Laboratoire Joliot-Curie (LJC) a pour vocation de favoriser le développement de démarches originales vers des objets biologiques par des chercheurs d'autres disciplines, des mathématiques et de la physique des systèmes complexes jusqu'à la biologie moléculaire. Véritable incubateur pour la recherche fondamentale multidisciplinaire, le LJC réunit en un même lieu pour une durée limitée plusieurs équipes de compétences complémentaires avec un même objectif scientifique.

### Une structure et une démarche originales

Dans le cadre de son contrat quadriennal 2002 - 2006, l'École Normale Supérieure de Lyon, en partenariat étroit avec le CNRS, a souhaité renforcer les démarches de recherche pluridisciplinaire. Cela s'est traduit par la création du LJC, destiné à permettre à des chercheurs ou à des équipes ayant des projets de recherche interdisciplinaires originaux et innovants, impliquant obligatoirement la biologie, de venir les développer dans un même lieu pour une durée limitée.

#### • Unité de temps : un pari sur la recherche fondamentale multidisciplinaire.

Le temps d'incubation de ces projets a été estimé à 4 ans (modulable si nécessaire), ce qui n'est pas trop court pour espérer pouvoir apporter la démonstration de la pertinence et de la faisabilité de l'approche, ni trop long pour éviter de trop se spécialiser, voire de se scléroser thématiquement. Au terme de cette période, les chercheurs pourront essaimer ou stabiliser leur projet s'il s'est trouvé être particulièrement fructueux, soit dans leur structure d'origine, soit en intégrant un autre laboratoire.

#### • Unité de lieu : des infrastructures dédiées à la multidisciplinarité.

L'ensemble du LJC (laboratoires de physique, de biologie et bureaux) occupe une surface de 700 m<sup>2</sup> environ au 2<sup>e</sup> étage du nouveau bâtiment

LR6 de l'ENS de Lyon. Le LJC profite également de salles de réunion, d'une cafétéria et d'une salle de conférences communes aux laboratoires hébergés au LR6. Contrairement aux personnels chercheurs et enseignants-chercheurs qui restent affectés administrativement à leur laboratoire d'origine durant toute la durée d'hébergement dans le LR6, des personnels de soutien à la recherche (administratifs, ingénieurs et techniciens) devraient être rattachés de façon stable à une URS CNRS/ENS qui constituera la structure administrative et opérationnelle du LJC. Ce personnel sera mutualisé pour l'ensemble des projets scientifiques développés au sein du LJC.

#### • Unité d'action : un objectif scientifique fédérateur.

La biologie moléculaire, développée il y a maintenant plus de 50 ans, a permis d'identifier et de comprendre progressivement les mécanismes fondamentaux élémentaires de fonctionnement des cellules vivantes, tels que la réplication de l'ADN, la transcription des gènes ou encore les mécanismes de régulation dans l'expression des gènes. Ces progrès résultent, dans la plupart des cas, de la détermination simultanée des structures moléculaires et des fonctions biologiques. Une des tâches considérables de la biologie moléculaire du siècle à venir consiste à comprendre comment ces opérations élémentaires sont couplées entre elles et réalisées *in vivo* et dans quelle mesure la séquence ADN conditionne, influence, voire favorise le compromis entre la compaction du génome et la nécessaire accessibilité de celui-ci aux protéines de la transcription et de la

### Les équipes du LJC

- Le LJC a déjà réussi à attirer une quarantaine de scientifiques répartis dans 6 équipes de recherche :
- L'équipe animée par P. Bouvet (directeur du LJC), en provenance du Laboratoire de Biologie Moléculaire de la Cellule de l'ENS de Lyon : biochimie, biologie moléculaire et cellulaire de pointe.
  - L'équipe animée par C. Place, en provenance du Laboratoire de Physique de l'ENS de Lyon : microscopie de fluorescence et micromanipulation de molécules uniques.
  - L'équipe animée par F. Argoul, en provenance du Centre de Recherche Paul Pascal (CRPP) à Pessac : physico-chimie des surfaces, optique en champ confiné, microscopie AFM et SPRM.
  - L'équipe animée par A. Arneodo, en provenance du CRPP : physique non linéaire, mécanique statistique et analyse du signal et de l'image.
  - S. Dimitrov, avec une partie de son équipe de biologistes moléculaires de l'Institut Albert Bonniot de Grenoble.
  - M.J. Giraud-Panis, venue du Centre de Biophysique Moléculaire d'Orléans avec un doctorant.

## Glossaire

• **Chromatine** : complexe d'ADN et de protéines (dont les histones), constituant des chromosomes de cellules eucaryotes.

• **Histones** : protéines de structure qui s'associent avec l'ADN pour former les nucléosomes dans le noyau de cellules eucaryotes.

• **Métaphase** : étape de la division cellulaire dans laquelle les chromosomes sont alignés dans le plan équatorial de la cellule avant leur séparation.

• **Centromère** : région d'attachement des deux copies d'un chromosome condensé durant la métaphase.

• **Gènes « sens »** : gènes transcrits dans le même sens (sens de lecture) que la séquence.

• **Gènes « antisens »** : gènes transcrits dans le sens opposé à la séquence.

• **AFM** : microscopie à force atomique.

• **FISH** : marquage par hybridation *in situ* de fluorescence.

• **SPRM** : microscopie par résonance de plasmons de surface.

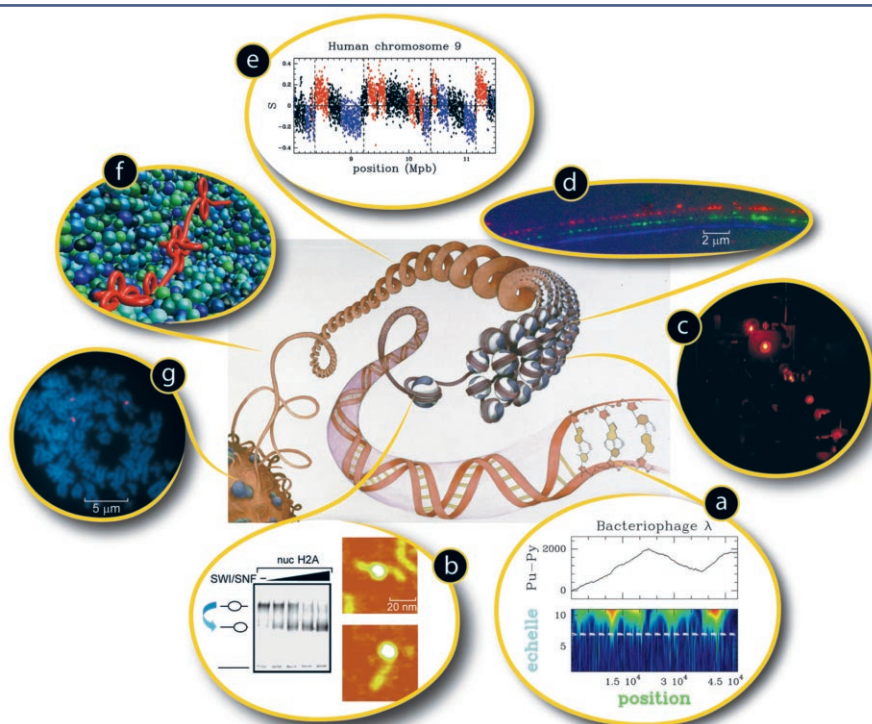


Figure 1. Représentation schématique des différents niveaux de compaction de la chromatine (dessin de N. Bouvier pour G. Almouzni) illustrant les différents projets scientifiques développés au LJC (conception et réalisation par J. Levesque).

(a) Étude des corrélations à longue portée dans les séquences ADN à l'aide de la représentation espace-échelle des marches ADN fournie par la transformation en ondelettes [1, 2].

(b) L'unité de base de la chromatine est le nucléosome, complexe nucléo-protéique correspondant à l'enroulement de 146 paires de bases d'ADN autour d'un octamère d'histones. Glissement d'un nucléosome sous l'effet du facteur de remodelage SWI/SNF visualisé par gel d'électrophorèse [3] et AFM.

(c) La première étape de compaction correspond à la formation d'un « collier de nucléosomes » où les nucléosomes sont séparés par des brins d'ADN nu (segment de 40 à 60 nucléotides). Microscopie par SPRM pour la visualisation de complexes nucléoprotéiques [4].

(d) La deuxième étape correspond à la condensation de ce chapelet nucléosomal en une superstructure hélicoïdale dite « fibre de 30 nm ». Image par microscopie de fluorescence d'une fibre de chromatine étirée : ADN (bleu), variant d'histone macroH2A (vert), triméthylation de l'histone H3 (rouge) [5, 6].

(e) Prédiction des origines de réplication dans les génomes des mammifères à l'aide d'une méthodologie multi-échelle de détection de sauts ascendants dans des profils bruités d'asymétrie de composition : gènes sens (rouge), gènes antisens (bleu), régions intergéniques (noir) [7, 8].

(f) La fibre de chromatine forme des boucles de taille d'environ 300 nm. Modélisation de la structure tertiaire de la chromatine (formation spontanée de rosettes) [9] et de la dynamique de conformation de protéines [10].

(g) Les boucles de chromatine se condensent à leur tour pour finalement conduire au chromosome métaphasique. Étude de l'organisation 2D et 3D de la chromatine : localisation des centromères (rouge) du chromosome 1 de l'homme par FISH lors de la métaphase (les chromosomes sont visualisés en bleu) [11].

réplication. Pour cela, avec l'afflux de données génomiques issues des programmes de séquençage massif, la biologie moléculaire traditionnelle peut stratégiquement bénéficier de l'apport scientifique et technique de sciences voisines telles que la physique, la chimie ou encore l'informatique.

La compaction du génome dans un volume très réduit, contrainte commune à tous les organismes vivants, demeure de nos jours une énigme tant d'un point de vue structurel que dynamique. Sur la figure 1 sont illustrées schématiquement les différentes étapes de l'organisation de l'ADN chromosomique dans le noyau des cellules eucaryotes. Ces niveaux d'organisation subchromatiniens restent encore très mal connus à ce jour. Les objectifs scientifiques du LJC, articulés actuellement autour de six projets de recherche (voir encadré page 14 et légende de la figure 1), consistent

principalement à étudier les mécanismes de condensation et décondensation de la chromatine, avec comme objectif de comprendre leur rôle éventuel dans la régulation des processus vitaux à la cellule, tels que la transcription et la réplication.

## Vivre au jour le jour la multidisciplinarité

Le LJC est un des rares laboratoires au monde où l'on trouve dans un même couloir, voire dans un même bureau, des physiciens théoriciens, des physiciens expérimentateurs et des biologistes travaillant sur une même thématique avec un même objectif scientifique. Cette unité de lieu est incontestablement une condition nécessaire au développement de projets multidisciplinaires. À cet égard, la

Figure 2. Les aventuriers du LJC sur l'escalier en hélice du bâtiment LR6 de l'ENS de Lyon.

## Bibliographie

1. B. Audit *et al.*, *J. Mol. Biol.* **316**, 903 (2002).
2. C. Vaillant, B. Audit et A. Arneodo, *Phys. Rev. Lett.* **95**, 068101 (2005).
3. D. Angelov *et al.*, *EMBO J.* **23**, 3815 (2004).
4. L. Beriguiga *et al.*, *Optics Letters* **32** (2007).
5. Z. Gueroui *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 6005 (2002).
6. R. Pinto *et al.*, *FEBS Letters* **579**, 5553 (2005).
7. M. Touchon *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **102**, 9836 (2005).
8. E.B. Brodie of Brodie *et al.*, *Phys. Rev. Lett.* **94**, 248103 (2005).
9. A. Arneodo *et al.*, *Advances in Chemical Physics* **135**, 203 (2007).
10. S. Nicolay et H. Sanejouand, *Phys. Rev. Lett.* **96**, 078104 (2006).
11. M. Boulard *et al.*, *Mol. Cell. Biol.* **26**, 1518 (2006).

### Remerciements

Je souhaite remercier vivement, au nom de mes collègues Joliot-Curistes, la direction de l'ENS de Lyon et tout particulièrement M. Van der Rest, pour la création du LJC, pour l'aspect original, courageux et visionnaire de ce laboratoire, et pour l'aide et le soutien qu'elle nous apporte depuis le premier jour. Je tiens aussi à remercier l'ensemble des membres du LJC (figure 2) pour avoir accepté de relever le défi de la multidisciplinarité dans un esprit collectif et une bonne humeur qui font que l'aventure est belle, et tout particulièrement Cendrine, Corinne, Emeline, Françoise, Josée, Benjamin, Benoît, Fabien, Fabien, Lotfi et Philippe pour l'aide technique dans la confection de la figure 1.



période transitoire d'un an et demi précédant l'aménagement des différentes équipes au LJC est très significative. Les deux équipes bordelaises (F. Argoul et A. Arneodo) étaient hébergées au laboratoire de Physique de l'ENS de Lyon, c'est-à-dire dans un bâtiment voisin du laboratoire LBMC auquel appartient l'équipe de biologistes de P. Bouvet. Cette séparation physique a suffi pour retarder le véritable démarrage sur le terrain de projets de collaboration. Dès l'arrivée au LJC des différentes équipes, comme par enchantement, les échanges au jour le jour, les discussions dans les salles de réunion, autour d'une expérience ou d'une tasse de café dans la cafétéria, ont initié et stimulé des allers-retours permanents entre l'analyse, la modélisation et les expérimentations. Quelques mois ont alors suffi pour qu'apparaissent les prémices d'une véritable osmose transdisciplinaire. Cependant, si l'unité de lieu est nécessaire, elle n'est pas suffisante. En effet, l'unité d'action est tout à fait essentielle à ce que les différentes compétences et expertises, techniques et méthodologies, personnalités et sensibilités se trouvent en permanence motivées, dynamisées voire sublimées par un même objectif scientifique fédérateur des énergies et canaliseur des initiatives. Enfin, l'unité de temps est aussi fondamentale, car révélatrice que l'activité scientifique du LJC est bien organisée autour de projets scientifiques bien identifiés et d'une grande cohérence thématique et non autour d'équipes voire d'individus, aussi brillants et compétents soient-ils.

En ayant réussi à réunir les trois conditions, unités de lieu, d'action et de temps, le LJC s'est

incontestablement donné les moyens de relever le défi de la multidisciplinarité. Les premiers résultats obtenus et l'accueil qu'ils ont reçus dans des journaux à fort impact sont très encourageants quant au futur rayonnement du LJC sur la scène internationale. Malgré un départ prometteur et très enthousiasmant, il faudra cependant attendre encore quelques années pour juger définitivement du succès de l'opération LJC. En particulier, celui-ci devra être très vigilant quant à la sélection de nouveaux projets scientifiques, afin d'élargir encore plus son potentiel pluridisciplinaire sans que ce souci d'ouverture ne remette en cause la cohérence thématique qui en fait son ciment et sa force. Il lui faudra aussi éviter de surestimer sa capacité d'accueil. Enfin, il faudra veiller à ce que, malgré la durée limitée des projets, le LJC conserve comme exigence et impératif d'avoir des perspectives scientifiques à long terme.

Pour terminer sur une note plus personnelle, le virage thématique que j'ai amorcé à la fin des années 90 en m'intéressant à l'existence de corrélations à longue portée dans les séquences d'ADN, le succès de la collaboration avec l'équipe de biologistes animée par C. Thermes au Centre de Génétique Moléculaire de Gif-sur-Yvette et les résultats récents obtenus sur la prédiction des origines de réplication dans le génome humain, ont très vite contribué à ce que mes activités à l'interface physique-biologie deviennent une priorité. La préparation du projet LJC et les premiers mois passés en son sein m'ont permis de réaliser l'ampleur de la tâche à entreprendre pour mener à bien des projets à cheval entre deux disciplines. En effet, si nos institutions de tutelle prônent et encouragent à juste titre la multidisciplinarité, force est de constater que lorsqu'on la pratique tous les jours sur le terrain, il y a loin de la parole et des écrits aux actes. Soulignons par ailleurs que de véritables obstacles sont rencontrés dans la vie de tous les jours, les principaux étant probablement ceux du langage technique et de la méthode de pensée. Ce sont ces difficultés objectives qui font que le LJC est une véritable aventure, tant au niveau scientifique qu'au niveau humain. Après 2 ans écoulés au LJC, je suis personnellement très optimiste quant au succès de cette aventure. Il suffit pour cela de voir l'enthousiasme et le dynamisme des jeunes doctorants et post-doctorants qui nous ont rejoints, l'implication des personnels de soutien à la recherche dans les divers projets, et la participation assidue aux séminaires et les débats scientifiques que ceux-ci suscitent. Si par hasard vous avez l'occasion de passer dans la région lyonnaise, n'hésitez pas, venez visiter le LJC, vous y rencontrerez des chercheurs heureux ! ■