

Le projet RTD CycliX

Toute fin est aussi un commencement

La vie d'un organisme dépend d'un grand nombre de processus répétitifs, soigneusement coordonnés. La manière dont cette synchronisation est réalisée et les mécanismes en place au niveau des gènes sont mal compris. Les chercheurs de CycliX sont néanmoins sur la piste des secrets de la nature cyclique de la vie.



Les cycles constituent le cœur de la recherche de Nouria Hernandez.

Le début n'a pas été facile. Des problèmes de compréhension ont fait surface lors des premières réunions des différents groupes de recherche, suscitant une certaine irritation au sein de l'équipe. «Lors de ces rencontres, tous les participants relataient les progrès réalisés dans leur domaine de recherche. Au début, nous avons vécu des situations où un chercheur présentait quelque chose et les collègues actifs dans d'autres domaines ne comprenaient pas ce que cette personne essayait de leur expliquer», se souvient Nouria Hernandez. Elle est responsable du projet RTD CycliX et professeur de biologie moléculaire au Centre intégratif de génomique de l'Université de Lausanne. C'est ici qu'ont lieu les séances en question, et c'est aussi dans les laboratoires de cet institut que sont effectuées la plupart des expériences de ce grand projet, lancé en 2009.

Matière complexe

Malgré tout, l'équipe du projet CycliX a très rapidement trouvé un «langage commun». La biologiste raconte: «Cela était indispensable, car nous dépendions, à chaque étape du projet, d'un travail d'équipe fonctionnant sans accroc et d'un échange constructif d'idées entre les différents spécialistes. La complexité de la matière l'exige.» Cette complexité est d'ailleurs illustrée par les paramètres de base des expériences: un échantillon unique fournit aux chercheurs 150 millions de fragments d'ADN. La séquence génétique de chaque fragment doit ensuite être élucidée avant que ce dernier puisse être attribué à l'un des 20'000 gènes existants. L'équipe du projet CycliX a déjà traité plus de 200 échantillons de cette manière et a produit une quantité abondante de données

qu'il convient maintenant d'inventorier et de préparer pour de futures analyses. «Les informaticiens, mathématiciens et physiciens dans notre équipe développent maintenant des solutions faites sur mesure en matière de banques de données et des programmes nous permettant de continuer notre travail», explique la chercheuse.

Des cellules hépatiques servent de système modèle

Toutes les recherches ont été effectuées à l'aide de cellules hépatiques de souris. Celles-ci servent de système modèle aux scientifiques de CycliX et leur permettent d'étudier trois cycles présents dans tous les organismes supérieurs. Hernandez résume grossièrement l'objectif du projet: «Nous cherchons à comprendre comment sont régulés le cycle diurne, le cycle des substances nutritives et le cycle de division cellulaire, mais aussi comment ces trois cycles s'influencent mutuellement.» Bien que chacun des trois cycles ait déjà été examiné en détail, on ne possède que peu d'informations concernant l'ensemble des réactions génomiques dans ces cycles et les programmes de régulation de la transcription correspondants. Aussi ne sait-on guère comment ils sont reliés entre eux et comment ils s'influencent l'un l'autre.

Nouria Hernandez illustre l'importance de l'orchestration des cycles à l'aide d'un exemple: «Au cours de la division cellulaire, des radicaux libres sont susceptibles d'endommager le matériel génétique. Les radicaux apparaissant avant tout pendant les phases oxydatives du métabolisme, les organismes tels que les levures procèdent à la division cellulaire durant la phase non-oxydative, lorsque la consommation d'oxygène est réduite.»

L'équipe de CycliX souhaite caractériser quantitativement et en détail toutes les réactions génomiques et tous les programmes de transcription propres à chaque cycle chez les mammifères. Les scientifiques cherchent notamment à comprendre la communication entre les programmes de transcription qui se fait moyennant un réseau central de régulation, dans le but d'assurer l'intégration et la coordination au sein de ces trois cycles.

Créer différentes populations

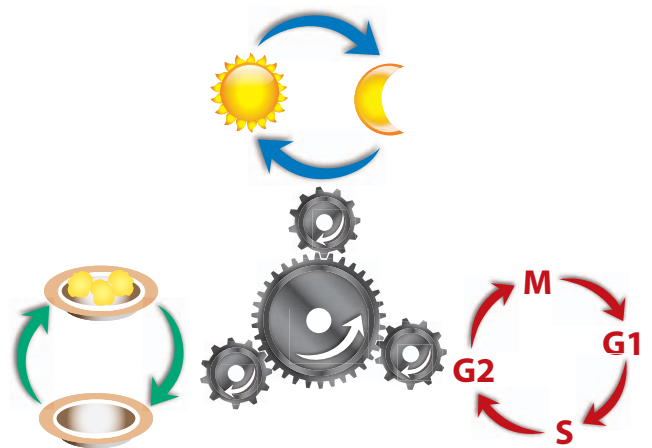
Dans un premier temps, les chercheurs ont déterminé l'activité des gènes impliqués dans chaque étape de chacun des trois cycles. Puisque ceux-ci s'influencent mutuellement, le processus est particulièrement difficile, car il est impossible de discerner si une activité est liée à un cycle unique ou est déjà le résultat d'une influence par un autre circuit de réglage. Comment donc peut-on étudier un cycle isolément? «Nous avons été forcés de trouver un moyen de récolter des cellules hépatiques dans lesquelles deux des trois cycles ne présentaient que peu ou pas d'activité», explique Nouria Hernandez. L'élevage de souris ne possédant qu'un cycle actif a été une autre tâche complexe que les scientifiques ont accomplie conjointement.

Important objectif intermédiaire atteint

Aujourd'hui, presque quatre ans plus tard, l'équipe de CycliX a atteint un objectif intermédiaire important. «Nous avons réussi à prélever des échantillons de tissu des diverses populations de souris», se réjouit Hernandez. «Nous sommes maintenant en état de déterminer l'activité de 20'000 gènes à chaque instant d'un cycle.» Grâce à ces données, les chercheurs disposent d'une

multitude d'instantanés de l'activité génétique, classés par ordre chronologique. Ceux-ci révèlent non seulement où et quand des modifications ont lieu au niveau du matériel génétique. Ils permettent également d'identifier les gènes qui font avancer un cycle et de déterminer les points de jonction.

Le projet RTD CycliX, financé en partie par SystemsX.ch, touche peu à peu à sa fin. Mais cela ne signifie certainement pas la fin des travaux de recherche dans ce domaine. Nouria Hernandez regarde de l'avant avec confiance: une requête pour un nouveau projet a déjà été déposée. Comme dans tout cycle, la fin est ici aussi un commencement.



L'équipe de CycliX cherche à comprendre comment trois cycles communs d'un organisme sont coordonnés. Illustration: © CycliX

CycliX en un coup d'œil

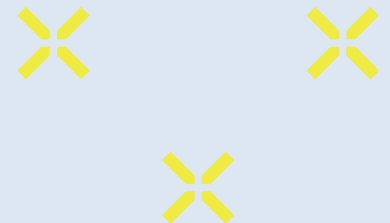
Chef de projet: Prof. Nouria Hernandez

Groupes de recherche:

- Prof. Nouria Hernandez, Centre intégratif de génomique, Université de Lausanne – Regulation of Gene Expression
- Dr. Mauro Delorenzi, Centre intégratif de génomique, Université de Lausanne – Computational Biology, Models and Statistical Data Analysis
- Prof. Bart Deplancke, Institut de bioingénierie, EPF Lausanne – Systems Biology, Gene Regulatory Code
- Prof. Béatrice Desvergne, Centre intégratif de génomique, Université de Lausanne – Lipid Metabolism and Homeostasis in Mammals
- Dr. Nicolas Guex, Vital-IT, Université de Lausanne – Computational Biology
- Prof. Winship Herr, Centre intégratif de génomique, Université de Lausanne – Regulation of Mammalian Cell Prolifération, Cell Division Cycle
- Prof. Felix Naef, Institute of Bioengineering, School of Life Sciences, EPF Lausanne – Computational Systems Biology, Biological Rhythms
- Dr. Jacques Rougemont, Bioinformatics and Biostatistics Core Facility, EPF Lausanne – Computational Biology, Biostatistics
- Prof. Ueli Schibler, Département de biologie moléculaire, Université de Genève – Mammalian Circadian System, Biological Rhythms

Budget global (2009–2013): 9,717 millions de CHF, dont 4,478 millions en provenance de SystemsX.ch

Type de projet: Research, Technology and Development Project (projet RTD)



CycliX
Transcription
Regulatory Networks
of three Interacting Cycles