



## APPEL A PROJETS PEPS Interdisciplinaires 2014

### PTI 2014 - Physique théorique et ses interfaces

#### Identification

Civilité et Nom du porteur du projet	Mr VAILLANT Cédric
Titre long (max 150 caractères)	Modélisation du Repliement de l'Epigénome : structure et dynamique.
Acronyme	REpiGen

#### Résumé du projet : (10 lignes maxi)

L'ADN chromosomique des cellules eucaryotes est fortement condensé au sein d'un complexe nucléoprotéique, la chromatine. Aussi bien l'organisation spatiale que la composition biochimique (état « épigénétique ») de la chromatine, en modulant l'accessibilité des différents complexes enzymatiques à leurs sites nucléiques joue un rôle fondamental dans la régulation du programme transcriptionnel (quels gènes actifs et quand ?) des cellules. L'objectif de ce projet est d'identifier et de modéliser par des approches de physique statistique les mécanismes « chromatiniens » de régulation épigénétique de la transcription: comment la structure et la dynamique de la chromatine à grande échelle est impliquée dans la dynamique d'activation/répression des gènes au cours du développement et de la différenciation cellulaire ?

Ce projet de recherche a-t-il déjà fait l'objet d'un financement dans le cadre du PEPS PTI : **OUI**  
Si oui, en quelle année ? **2013**

#### Exposé scientifique du projet

Etant donné que cette demande de financement s'inscrit comme une prolongation du projet financé en 2013 (« REpiGen »), je présenterai en premier lieu un bilan des travaux effectués dans le cadre de ce dernier. Puis j'exposerai le programme scientifique que l'on s'est fixé pour l'année 2014 et détaillerai enfin, pour chaque équipe participante les contributions et les moyens requis estimés.

#### Brefs rappels du projet « REpiGen » (2013) :

Les chromosomes eucaryotes sont composés de deux types de domaines épigénétiques structurels et fonctionnels chromatiniens: l'euchromatine, ouverte et généralement accessible, où l'on retrouve la plupart des gènes actifs et l'hétérochromatine, plus fortement condensée, et répressive. L'étude des profils de distributions de protéines régulatrices et des marqueurs épigénétiques obtenus par les récentes méthodes haut-débit ont permis de préciser un peu plus cette compartimentation 1D des génomes (Steensel et al. 2011): de la drosophile (Filion et al. 2010, Figure 1 (gauche)) à l'homme (Ernst et al. 2011), en passant par les plantes (Roudier et al. 2011) et *C. elegans* (Gerstein et al. 2010) on peut distinguer quatre types de domaines chromatiniens (Fig. 1 (gauche)): l'euchromatine qui contient les gènes actifs (gènes toujours actifs, cf. chromatine « jaune »/gènes spécifiques à certains tissus, « rouge »), l'hétérochromatine constitutive de type « HP1/H3K9me » plutôt enrichie en éléments transposables et en séquences répétées, une hétérochromatine facultative (dite « Polycomb », bleue) enrichie en gènes impliqués dans la régulation de la différenciation et du développement et une hétérochromatine « ultra-repressive » (« noire ») enrichie en gènes qui ne sont exprimés que dans très peu de tissus. L'hétérochromatine constitutive est présente de façon permanente, tandis que l'hétérochromatine facultative permute entre un état hétérochromatinien et un état euchromatinien selon le contexte biologique. Cette organisation épigénétique du génome est dynamique: en effet, le

développement des cellules germinales et la différenciation des cellules souches en cellules somatiques sont associés à une reprogrammation de ces domaines chromatiniques (Hawkins et al. 2010); la reprogrammation pathologique de ces domaines contribue souvent à la cancérogénèse ou à d'autres pathologies (Feinberg et al. 2007). La régulation « épigénétique » de ces domaines est confrontée à un double challenge: à la fois permettre une plasticité chromatinienne pour garantir une plasticité phénotypique au cours du développement et assurer une robustesse de ces états chromatiniques pour maintenir l'identité phénotypique des cellules dans un environnement fluctuant (Pujadas et al. 2012). De façon assez remarquable, les récentes expériences de « Capture de conformation de la chromatine » (Sexton 2012) et de microscopie (Chandra et al. 2012, Cheutin et al. 2012) ont permis de montrer que cette partition 1D du génome se retrouve également dans l'organisation spatiale de la chromatine (Naumova et al. 2010, Steensel et al. 2011): les domaines épigénétiques (1D) s'organisent en effet en domaines topologiques (micro-phases 3D) caractérisés par des interactions spatiales essentiellement « intra-domaine»: les domaines adjacents apparaissent ainsi « isolés » (Figure 1 (droite)) les uns par rapport aux autres. Les domaines topologiques de même « couleur » épigénétique ont de plus tendance à interagir entre eux (Sexton 2012) suggérant ainsi un mécanisme moléculaire d'interaction spécifique entre mêmes états épigénétiques locaux. L'organisation de ces domaines n'est par ailleurs pas aléatoire au sein du noyau (Ahmed et al. 2010, Naumova et al. 2010, Rapkin et al. 2012, Chandra et al. 2012): l'hétérochromatine a tendance à se former plutôt à la périphérie du noyau ainsi qu'autour du nucléole tandis que l'euchromatine est localisée plutôt à l'intérieur (Zullo et al. 2012). Cette organisation spatiale évolue au cours du développement, en passant d'une faible organisation globale dans les cellules pluripotentes à une ségrégation et compartimentalisation fortes dans les cellules différenciées (Meister 2011 et al., Ahmed et al. 2010). Cette réorganisation spatiale est dans le cas de l'embryogénèse fortement corrélée à la dynamique des domaines épigénétiques (Hawkins et al. 2010) mais au cours d'autres processus développementaux une réorganisation spatiale peut intervenir indépendamment de la dynamique des marques épigénétiques (Chandra et al. 2012).

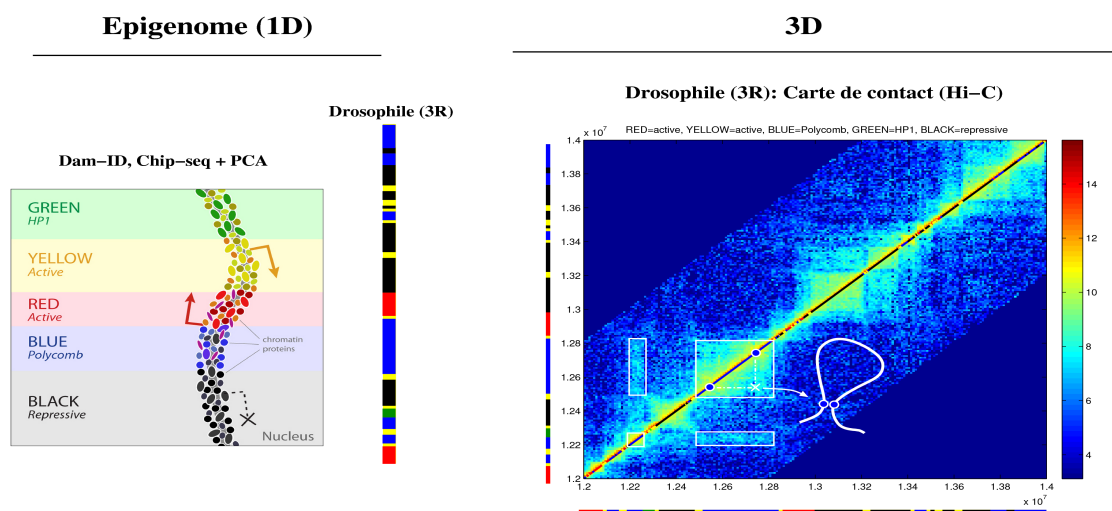


Figure 1: Compartimentation 1D et 3D des chromosomes de la Drosophile

**Objectifs du projet « REpiGen » 2013:**

L'objectif fixé était ainsi de modéliser **les mécanismes d'organisation spatiale de la fibre de chromatine et notamment les mécanismes conduisant au repliement des domaines épigénétiques en domaines topologiques**. A l'échelle d'un domaine génomique (par ex. les domaines regroupant les clusters de gènes Hox (Noordermeer 2011, Bantignies 2011, Delest 2012) impliqués au cours de l'embryogénèse dans la spécification de l'axe antérieur-postérieur du corps), à l'échelle d'un ensemble de domaines voire à l'échelle d'un chromosome, on s'intéressera au couplage dynamique entre l'état épigénétique et la structure 3D : en fonction des marques épigénétiques, de la présence de protéines architecturales ou insulateurs, on caractérisera les phases de condensation et leur dynamiques. Les modèles devront rendre compte de plusieurs modes de repliement de la fibre: (1) repliement « biochimique » par pontages protéiques entre sites génomiques régulateurs (repliement en boucles) ; (2) repliement par adsorption à des organelles comme la membrane intra-nucléaire ou le nucléole (Solovei et al. 2013) ou à des « corps » nucléaires (du type « Polycomb bodies », Bantignies 2011, Cheutin 2012) et (3) repliement « statistique » (type pelote/globule/brosse) induit simplement par les propriétés physico-chimiques de la fibre (flexibilité, interactions fibre-fibre, interaction fibre-solvant ?).

## Bilan scientifique 2013:

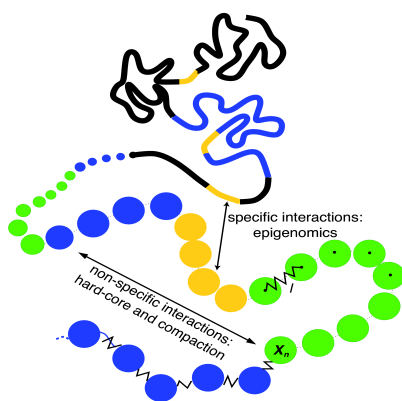


Figure 2: Modèle de copolymère par blocs

Au cours de cette année 2013 nous avons mis en oeuvre une modélisation du repliement des chromosomes de la *Drosophile* qui prennent en compte la structure en domaines épigénomiques. Pour cela, nous avons introduits deux approches théoriques distinctes développées conjointement et parallèlement à Lyon et à Montpellier. Dans les deux cas, l'idée a été de considérer des modèles polymériques gros grains de copolymères par blocs ou chaque bloc correspond à un domaine épigénomique (Fig 2); il y a quatre types (couleurs) de monomères correspondant aux quatre états épigénétiques (jaunes, verts, bleus et noirs) identifiés chez la *Drosophile*. Les interactions de volume monomères-monomères ont une composante spécifique, en l'occurrence une attraction entre monomères de même type épigénétique (les monomères de couleurs différentes n'interagissant que de façon non-spécifique, ie volume exclu + effet de confinement). Cette attraction spécifique est en fait justifiée par de récentes observations expérimentales révélant à l'échelle moléculaire (ie à l'échelle du nucléosome) l'existence de pontages protéiques entre fibres de chromatine de même état épigénétique.

Pour l'étude d'un tel système, nous avons développé à Lyon une approche (analytico-numérique) type « champ moyen » dérivée des travaux de Timoshenko et al. (16) et permettant d'avoir accès (pour des tailles raisonnables) aux propriétés d'ensemble (en particulier à la carte de contacts décrivant la probabilité de contacts entre deux monomères quelconques de la chaîne) à l'équilibre et hors-équilibre. Nous avons considéré un modèle minimal, à savoir un modèle polymérique de « billes et ressorts » sans élasticité de courbure (polymère librement joint) avec seulement deux paramètres de contrôles, l'interaction spécifique et l'interaction non-spécifique. On a considéré en effet dans un premier temps que l'interaction spécifique (est la même quel que soit le type de monomère. Sous ces hypothèses minimales, nous avons pu calculer les diagrammes de phases pour différentes portions du génome et avons montré que ce modèle pouvait effectivement très bien rendre compte de la compartimentation 3D observée. Nous avons notamment montré comment l'organisation *in vivo* était plutôt compatible avec une phase multistable caractérisée dans certains cas par des dynamiques de relaxation vitreuses. Cette étude permet d'émettre l'hypothèse (à tester) que l'organisation observée expérimentalement, celle donc qui prévaut en phases G1/interphase/G2 serait un état hors-équilibre transitoire entre l'état (contraint) de compaction mitotique et un état d'équilibre totalement microphasé.

Ces travaux ont fait l'objet de l'écriture d'un article « Modeling the epigenome folding: formation and dynamics of chromatin topologically-associated domain », par Daniel Jost, Pascal Carrivain, Giacomo Cavalli et Cédric Vaillant, qui est en cours de correction et devrait être soumis à PNAS très prochainement. Une version du draft est fournie séparément dans l'application SIGAP en tant que pièce jointe supplémentaire (PNASDjost2013.pdf). Nous référons donc à ce draft pour plus de détails concernant cette partie du travail réalisée au cours de l'année 2013 dans le cadre du projet « REpiGen ».

La deuxième approche consiste à étudier le système par des simulations numériques de type dynamique moléculaire. Une version type « billes et ressorts » a été développée pour étayer notre approche champ moyen et illustrer notamment les propriétés dynamiques de la fibre de chromatine dans les différentes phases notamment dans la phase de multistabilité (cf. draft papier). De son côté Pascal Carrivain a adapté son algorithme mis en place durant sa thèse (Carrivain 2011) pour étudier les propriétés de conformation à l'équilibre de cette fibre copolymérique. Grâce notamment à une méthode d'équilibration très rapide, il a pu: (1) en considérant le même modèle de copolymère par bloc que dans l'approche champ moyen obtenir des cartes de contacts assez similaires (une correspondance rigoureuse entre les deux approches reste cependant à être établie) et (2) tester différentes autres hypothèse notamment l'effet de taille des monomère ; mais bien que des tailles de monomère différentes (avec les régions actives euchromatiniennes caractérisées par des monomères de plus grandes tailles que ceux des régions inactives hétérochromatiniennes) puissent effectivement induire des ségrégations de phase, il semble qu'ici (i.e. dans la gamme de tailles raisonnables) ce ne soit pas suffisant pour expliquer les compartimentations observées, ce qui suggère que des attractions spécifiques soient en effet requises.

Notons aussi que ces différents travaux ont fait l'objet de deux posters à la conférence EMBO « Nuclear Structure and Dynamics », 2-6/10/2013 à L'isle sur la sorgue, à laquelle nous avons participé, à savoir G. Cavalli, C. Vaillant, D. Jost, P. Carrivain et C. Jacquier. Un pdf d'un des deux posters est fourni en pièce jointe également (poster\_EMBO3.pdf). En plus de cette conférence, au cours de l'année 2013, nous avons

organisé 4 rencontres de travail, 3 à Montpellier, et une à Lyon.

Enfin, cette collaboration avec le groupe de G. Cavalli s'est traduite également par l'écriture d'un pré-projet ANR (« EpiDevoMath: Régulation épigénétique du développement : vers une modélisation mathématique prédictive du repliement tridimensionnel du génome et de la mémoire cellulaire ») qui repose en grande partie sur les travaux déjà entamés entre les deux équipes de Lyon et Montpellier (Réponse prévue fin février).

### **Programme de recherche pour 2014:**

Le modèle développé est un modèle minimal gros grain qui rend compte de façon très satisfaisante des propriétés génériques du repliement de l'épigénome. L'idée désormais est de progresser vers une modélisation plus complète, détaillée et donc plus prédictive. Comme pour 2013, les équipes de physiciens de l'ENS de Lyon (C. Vaillant, D. Jost, N. Haddad), de Paris (J. M. Victor, M. Barbi, A. Lesne et J. Mozziconacci) et de Montpellier (P. Carrivain) auront pour objectif donc de réunir leurs efforts pour mettre en place des modèles de fibres qui, puissent, via des simulations numériques et/ou analytico-numériques, rendre compte des données expérimentales plus résolues obtenues récemment par le groupe de biologistes moléculaires et cellulaires de G. Cavalli à Montpellier, via des expériences de « Hi-C » et « 3C » (Bantignies 2011, Sexton 2012) et de microscopie optique haute-résolution (Cheutin 2012). Ces modèles devront leur permettent de tester certaines hypothèses en engageant d'autres expériences : organisation et dynamique de la chromatine dans des souches mutantes vs. souches sauvages, à différents stades du cycle cellulaire, à différents stade du développement. Par cet aller-retour constant entre expériences et théorie notre objectif sera donc de révéler certains principes génériques concernant la régulation de la structure et de la dynamique 3D de l'épigénome au cours de la différenciation et du développement (embryogénèse, sénescence, reprogrammation...), et sa dé/dysrégulation lors de pathologies du type cancers. L'influence de la division cellulaire (réplication, condensation mitotique, durée du cycle) et celle de l'organisation du génome (répartition des domaines, densité en gène et sites régulateurs, composition de séquence) seront tout particulièrement étudiées.

### **Amélioration , extension du modèle:**

L'objectif pour cette année est donc de poursuivre cet effort de modélisation en raffinant nos modèles de copolymères et en insistant particulièrement sur l'approche « simulation numérique » de Pascal Carrivain afin notamment de prendre en compte de façon plus réaliste les effets de volumes exclus. Comme le révèle les études récentes de Ralf Everaers (Professeur Lab. physique ENS Lyon) et Angelo Rosa (SISSA Trieste) (19,20), les contraintes topologiques locales (le fait que les chaînes ne puissent s'interpénétrer) induisent une équilibration à grande échelle extrêmement longue: de très grandes chaînes confinées se comportent ainsi comme un « crumple globule », à savoir une phase globulaire mais non équilibrée; cette phase peut-être très bien décrite par un système à l'équilibre de polymères circulaire en phase semi-diluée. R. Everaers et A. Rosa ont développé une méthode algorithmique extrêmement efficace basée sur une équilibration du système à partir de conformations initiales de type « lattices animals ». L'objectif sera donc de recourir à leur approche notamment pour la modélisation à très grande échelle (à l'échelle du noyau).

Au delà d'une meilleure prise en compte de ces contraintes topologiques, il faudra affiner notre modèle de copolymère ; pour ce faire, les différents points suivant seront développés:

**1) Vers un hétéropymère/Inférence de paramètres:** Le modèle actuel considère que l'intensité des interactions spécifiques est la même quelle que soit la couleur épigénétique (ie l'interaction bleu-bleu est la même que l'(interaction vert-vert...)) ; il considère également (de fait) que tous les monomères d'un même domaine (i.e. bloc) interagissent de la même façon. Il n'est donc pas possible de rendre compte d'interactions « discrètes » entre deux sites génomiques donnés qui seraient induites par des pontages protéiques ciblés. Or, les récentes observations expérimentales (plus résolues) suggèrent fortement qu'il faille en effet relâcher cette hypothèse d'uniformité des interactions monomères-monomères. L'idée ici est donc d'inférer l'ensemble des paramètres (i.e. l'ensemble des valeurs d'interactions) dans le cadre de notre approche champ moyen. Nous sommes, dans le cadre de la thèse de N. Haddad (codirection C. Vaillant et D. Jost), en train de développer un schéma d'inférence statistique « bayésienne » permettant à partir d'une carte de contacts expérimentale de remonter aux potentiels d'interactions monomères-monomères le long des chromosomes. Cela nous permettra de quantifier l'écart au modèle uniforme et d'identifier les « règles » génomiques et épigénomiques qui contrôlent ces interactions. Après ce travail préliminaire (de « dégrossissage ») avec l'approche champ moyen, on développera une méthode d'estimation fine de ces paramètres (toujours par inférence bayésienne mais par une méthode d'échantillonnage des paramètres de type Monte-Carlo) dans le cadre des simulations numériques de Pascal Carrivain afin de pouvoir notamment prendre en compte correctement (rigoureusement) les effets

de volume exclus. Notons de nouveau que ce travail se fera en collaboration étroite avec R. Everaers et A. Rosa pour une modélisation (efficace) de l'organisation à très grande échelle (à l'échelle du noyau) des chromosomes de la drosophile et à terme de l'homme (projet ANR).

**2) Membranes et autres contraintes d'adsorption:** Un autre élément important et qui n'est pas pris en compte dans notre modèle actuel est l'effet de la membrane nucléaire et notamment, la possibilité d'adsorption de certains sites génomiques voire de certains domaines épigénomiques. Cette adsorption se fait soit de façon ponctuelle (discrètes) aux pores nucléaires soit de façon « continue » à une matrice protéique (les lamines) tapissant la membrane intérieure. L'introduction de la membrane pourra se faire conjointement par les deux approches, champs moyens et simulations numériques. L'adsorption à d'autres corps protéiques (organelles) sera également envisagée.

### 3) Flexibilité variable:

Une autre extension à ce modèle serait d'introduire une flexibilité de courbure qui soit effectivement dépendante de l'état épigénétique chromatinien. Que ce soit du fait de la densité variable en nucléosome ou de la présence de certaines autres protéines architecturale (e.g. H1, HP1...) le degré local de compaction et donc la flexibilité de courbure (et de torsion de la fibre) doivent *a priori* varier selon l'état épigénétique. Des modélisations fines de fibres de chromatine, notamment pour caractériser les propriétés de flexibilité (courbure et torsion) en fonction de la séquence génomique, des marques épigénétiques et protéines architecturales seront menées en parallèle en collaboration tout particulièrement avec J-M Victor, M. Barbi, J. Mozziconacci, et A. Lesne.

### Equipes concernées, implication et demande budgétaire:

« **Pôle Lyon** », Physique Théorique: Chromatine, Hétéropolymères, Processus stochastiques, Epigénétique. Cedric Vaillant (70 %), Daniel Jost (Post-doc, Agrégé préparateur ENSL, 50 %), Noelle Haddad (Doctorante avec C. V. et D. J. depuis le 1/10/2013, 100 %). Cette demande a pour objet le financement de 3 réunions de travail (1 réunion trimestrielle) au cours de l'année 2014 que nous projetons d'organiser à Montpellier. Le financement doit notamment couvrir les missions du pôle lyonnais (3 personnes + invité): transports+restauration=  $3 \times (4 \times 200) = 2400$  euros. La demande aussi concerne la participation des membres de cette équipe à une conférence internationale : le 19-23/08 à Cold Spring Harbor, « Nuclear Organization and Function » :  $1 \times 1500$  euros, le 15-19/09 à Trieste (ICTP) « Advance Workshop on Interdisciplinary Views on Chromosome Structure and Function » :  $3 \times 400 = 1200$  euros et à la réunion du GDR « Architecture nucléaire et dynamique fonctionnelle des chromosomes » (transports + nuitée) =  $3 \times 200 = 600$  euros. Un ordinateur portable pour C. Vaillant : 1000 euros : Total = 6700 euros.

« **Pôle Paris** », Physique théorique: Chromatine, Modèles multi-échelles, Polyelectrolytes  
Equipe Jean-Marc Victor : (<http://www.lptl.jussieu.fr/user/pipo/M3V/m3v.html>). Jean-Marc Victor (20 %), A. Lesne (10 %), Maria Barbi (20 %), J. Mozziconacci (10 %). 3 voyages à Montpellier pour 4 personnes : Total = 2400 euros.

« **Pôle Montpellier** »: Epigénétique, Biologie cellulaire (et Physique Théorique : P.Carrivain) Equipe G. Cavalli (<http://www.igh.cnrs.fr/equip/cavalli/>): G. Cavalli (DR1, 10 %), T. Cheutin (CR1 CNRS, Biologie Cellulaire, Microscopie « time-lapse » des domaines polycomb, 20 %), C. Jacquier (Biologie Cellulaire, mesure de conformation par méthode « Hi-C » dans cellules mutantes, 70 %), P. Carrivain (Post-doc, Physique Théorique, Simulation numérique du repliement des domaines épigénétiques, 100 %). Dans le cadre de cette collaboration il est prévu que Pascal Carrivain passe de nouveau du temps à Lyon : 2 séjours de 1 semaine de Pascal à Lyon. L'indemnité forfaitaire est de 60 (hôtel) +  $2 \times 15.50$  (repas) = 90.50 Euros/jour, donc  $2 \times 5 \times 90.5 = 905$  Euros. Avec les voyages: 2 aller-retour Montpellier-Lyon =  $2 \times 110 = 220$  euros.

Donc	Total	=	1125	euros.
------	-------	---	------	--------

**Demande budgétaire** : Au total : (Frais de mission) 9225 + (Fonctionnement) 1000 = **10225 euros**.

#### CV du porteur:

**Nom** : VAILLANT Cédric

**Age** : 42 ans

#### Doctorat :

Université de Paris VI (spécialité Sciences Physiques): Influence de la séquence sur les propriétés élastiques des chaînes ADN (2001).

#### Stage post-doctoral :

-Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (Lausanne, Suisse) dans le Groupe de John Maddocks

(Laboratory for Computation and Visualization in Mathematics and Mechanics, Faculté des Sciences de Basel, Institut Bernoulli). Thème de recherche: Influence de la séquence sur les propriétés de conformation de chaînes ADN contraintes (2002-2004).

-Université d'Evry et Génopole, au Laboratoire Statistique et Génome (Evry). Thème de recherche: Influence de la séquence sur la formation et le positionnement des nucléosomes (2004-2006).

**Situation actuelle :**

Chargé de Recherche CNRS (CR1). HDR. Laboratoire de Physique - CBP- Ecole Normale Supérieure de Lyon.

**Divers :**

Membre du Comité de Pilotage de Semovi (Le ``séminaire Rhône-Alpin de Modélisation du Vivant'').

**Publications dans des revues internationales et actes de congrès à comité de lecture: 32**

**Sélection de 7 publications les plus significatives des différents partenaires:**

A. Arneodo, C. Vaillant, B. Audit, F. Argoul, Y. d'Aubenton-Carafa and C. Thermes. Multi-scale coding of genomic information: from DNA sequence to genome structure and function. *Physics Report* (2010); DOI: 10/1016/j.physrep.2010.10.001.

Vaillant, C., Palmeira, L., Chevereau, G., Audit, B., d'AubentonCarafa, Y., Thermes, C., and Arneodo, A. (2010) A novel strategy of transcription regulation by intragenic nucleosome ordering. *Genome Res.* 20, 59-67.

T. Cheutin, G. Cavalli Progressive polycomb assembly on H3K27me3 compartments generates polycomb bodies with developmentally regulated motion. *PLoS Genet.* 2012 (8) e10002465.

Sexton, T., Yae, E., Kenigsberg, E., Bantignies, F., Leblanc, B., Hoichman, M., Parrinello, H., Tanay, A. and Cavalli, G. (2012). Three-dimensional folding and functional organization principles of the Drosophila genome. *Cell* 148, 458-472.

C. Lavelle, P. Recouvreux, H. Wong, A. Bancaud, J-L. Viovy, A. Prunell, J-M. Victor (2009) Right-handed nucleosome: myth or reality ? *Cell* 139, 1216-1217

P. Carrivain, J-M. Victor (2011) In silico single molecule manipulation with rigid body dynamics: an efficient tool for modeling the mechanical properties of DNA-protein complexes *European Biophysics Journal with Biophysics Letters* 40, Supplement 1, S100.

Wong H., Marie-Nelly H, Herbert S, Carrivain P, Blanc H, Koszul R, Fabre E, Zimmer C.. A predictive computational model of the dynamic 3D interphase yeast nucleus. *Curr. Biol.* 2012 Oct 23;22(20):1881-90.

Références:

- 1- Ahmed, K. et al. (2010). Global chromatin architecture reects pluripotency and lineage commitment in the early mouse embryo. *PLoS One* 5, e10531.
- 2- Bantignies, F. and Cavalli, G. (2011). Polycomb group proteins : repression in 3D. *Trends Genet* 27, 454-464.
- 3- Chandra, T. et al. (2012). Independence of repressive histone marks and chromatin compaction during senescent heterochromatic layer formation. *Mol Cell* 47, 203-214.
- 4- Ernst, J. et al. (2011). Mapping and analysis of chromatin state dynamics in nine human cell types. *Nature* 473, 43-49.
- 5- Feinberg, A. P. (2007). Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease. *Nature* 447, 433-440.
- 6- Filion, G. J. et al., Systematic protein location mapping reveals ve principal chromatin types in Drosophila cells. *Cell* 143, 212-224.
- 7- Gerstein, M. B. et al. (2010). Integrative analysis of the Caenorhabditis elegans genome by the modENCODE project. *Science* 330, 1775-1787.
- 8- Hawkins, R. D., et al. (2010). Distinct epigenomic landscapes of pluripotent and lineage-committed human cells. *Cell Stem Cell* 6, 479-491.
- 9- Hsu, H.-P. Et al. (2003). Growth-based optimization algorithm for lattice heteropolymers. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 68, 021113.
- 10- Meister, P. et al. (2011). Locking the genome : nuclear organization and cell fate. *Curr Opin Genet Dev* 21, 167-174.
- 11- Naumova, N. and Dekker, J. (2010). Integrating one-dimensional and three-dimensional maps of genomes. *J Cell Sci* 123, 1979-1988.
- 12- Noordermeer et al., The Dynamic Architecture of Hox gene cluster (2011) *Science* 334, 222.
- 13- Pujadas, E. and Feinberg, A. P. (2012). Regulated noise in the epigenetic landscape of development and disease. *Cell* 148, 1123-1131.
- 14- Rapkin, L. M. et al. (2012). A view of the chromatin landscape. *Micron* 43, 150-158.
- 15- Roudier, F. et al. (2011). Integrative epigenomic mapping defines four main chromatin states in Arabidopsis. *EMBO J* 30, 1928-1938.
- 16- Solovei et al. (2013) LBR and Lamin A/C Sequentially Tether Peripheral Heterochromatin and Inversely Regulate Differentiation. *Cell* 153, 584-598
- 16- Timoshenko et al. (1998) Conformational transitions of heteropolymers in dilute solutions. *Phys. Rev. E* 57, 6801-14.
- 17- van Steensel, B. (2011). Chromatin : constructing the big picture. *EMBO J* 30, 1885-1895.
- 18- Zullo, J. M. et al. (2012). DNA sequence-dependent compartmentalization and silencing of chromatin at the nuclear lamina. *Cell* 149, 1474-1487.
- 19- A. Rosa, R. Everaers - *Plos Computational Biology* 4, e1000153 (2008).
- 20- A. Rosa, R. Everaers, « Ring Polymers in the melt state : the physics of crumpling », <http://arxiv.org/abs/1310.7641>