

Stage : Caractérisation du paysage des réarrangements génomiques associés aux cassures double-brin des loci transcrits

Contexte du projet

Les cassures double-brin de l'ADN (DSB) sont considérées comme les lésions les plus toxiques car elles peuvent déclencher des mutations et des réarrangements chromosomiques (par exemple, des translocations) et conduire à l'oncogenèse. Les DSB se produisent sur le génome après une exposition à des agents endommageant l'ADN, tels que les radiations ou les chimiothérapies. Cependant, des approches génomiques récentes ont révélé que les DSB endogènes se produisent beaucoup plus fréquemment qu'on ne le pensait, principalement dans les régions transcrites du génome.

Au cours des dernières années, le laboratoire de Gaëlle Legube a fait un certain nombre de découvertes concernant la réparation de ces DSB survenant dans les loci transcrits (TC-DSB pour Transcription-Coupled DSB). En utilisant la génomique à haut débit telle que le ChIP-seq, Hi-C et RNA-seq dans une lignée cellulaire d'ostéosarcome humain modifiée dans laquelle de multiples TC-DSB peuvent être induites à travers le génome à des positions annotées (AsiSI-induced DSB dans la lignée cellulaire DivA), ils ont démontré que :

- Une voie spécifique est mobilisée pour réparer ces DSB, ce qui implique l'accumulation et l'élimination des boucles R (hybrides ARN/ADN) afin de garantir une réparation correcte
- Ces DSB déclenchent deux changements majeurs dans l'architecture des chromosomes : ils agissent comme une barrière pour l'extrusion des boucles d'ADN médiée par la cohésine, se comportant ainsi comme des « loop anchors », ce qui garantit l'établissement de foyers de réparation (Arnould et al, Nature 2021), et ils se regroupent, déclenchant la formation d'un nouveau compartiment chromatinien dans l'espace nucléaire (compartiment « D » pour compartiment induit par les DSB), dans lequel un sous-ensemble de gènes réagissant aux dommages de l'ADN ségrégent physiquement (Arnould et al, Nature 2023). Ce compartiment chromatinien induit par les DSB favorise la réponse aux dommages de l'ADN, mais aussi la formation de translocations (Arnould et al, Nature 2023).

Le projet visera à analyser les données RNA-seq de l'équipe afin d'identifier les réarrangements génomiques associés aux DSB à l'échelle du génome.

Vos missions

- faire tourner le pipeline ChimPipe (<https://github.com/Chimera-tools/ChimPipe>) d'identification de transcrits chimériques développé par Sarah Djebali, la deuxième encadrante de ce Master, sur les données RNA-seq de l'équipe de Gaëlle Legube (sans induction de DSB, 4h, 24h et 48h après induction de DSB, sans et avec répression de certains gènes)
- regrouper ces résultats afin de répondre aux questions suivantes :
 - Quel est le paysage des réarrangements génomiques associés aux DSB des loci transcrits ?

- Observe-t-on une différence significative du paysage des réarrangements génomiques avant et après DSB ? à différents temps après induction de DSB ?

Encadrement

Vous serez co-encadré·e par une chercheuse en bioinformatique, Sarah Djebali, du laboratoire IRSD (<http://www.irsd.fr/>), et une chercheuse en biologie, cheffe de l'équipe chromatine et réparation de l'ADN du Centre de Biologie Intégrative (CBI), Gaelle Legube (<https://www.legubelab.com/>) .

Le profil que nous recherchons

- Diplôme minimum requis : Master/Ingénieur (Bac+5)
- Formation recommandée : Bioinformatique
- Connaissances souhaitées :
 - Linux et Bash, Python et/ou R
 - Travail sur cluster de calcul
 - Bon niveau d'anglais à l'écrit (lecture d'articles scientifiques)

Conditions d'accueil

- Début du stage : janvier 2025

- Durée : 6 mois

Pour faire une candidature, merci d'envoyer lettre de motivation et CV (incluant les coordonnées d'au moins une personne référente) à gaelle.legube@univ-tlse3.fr et sarah.djebali@inserm.fr avant le 15 octobre 2024.