

MASTER 2 BMC PARCOURS GENOPATH ANNÉE 2021-2022

Titre du sujet de stage :

Dissection génétique et moléculaire des mécanismes de défense de l'hôte contre l'activation et l'invasion de rétrovirus endogènes.

Nom, adresse de l'Unité d'accueil / Nom du responsable de l'unité :

iGReD, UMR CNRS 6293, INSERM U1103, Faculté de médecine, CRBC, 28 place Henri Dunant :
63001 Clermont-Ferrand, Krzysztof Jagla

Nom, adresse de l'Equipe d'accueil / Nom du responsable d'équipe :

Instabilités génétiques et contrôle par le génome hôte, Faculté de médecine, CRBC, 28 place
Henri Dunant - 63001 Clermont-Ferrand, Emilie Brassset

Nom, tel, adresse e-mail de l'encadrant de stage :

Emilie Brassset, 0473178184, emilie.brassset@uca.fr

Sujet de stage :

Les cellules germinales, à l'origine des gamètes, sont les seules cellules de notre organisme à transmettre l'information génétique à la génération suivante. Ce matériel génétique si précieux doit donc être efficacement protégé afin qu'aucune mutation n'apparaisse et ne puisse être transmise. Une menace qui pèse constamment sur nos cellules et qui peut mettre en péril la stabilité de nos génomes est portée par l'ADN lui-même : ce sont les **Éléments Transposables (ET)**. Les ETs sont des séquences ADN capables de se déplacer et de s'insérer ailleurs dans le génome, donc de créer des mutations, en détournant la machinerie cellulaire de l'hôte. Il est donc indispensable que ces séquences soient finement contrôlées pour éviter l'**émergence de pathologies** (Hémophilie A, Azoospermie, cancer colorectal...). Le premier mécanisme de défense qui rentre en jeu au sein des cellules germinales repose sur des petits ARNs, appelés piARNs (PIWI-interacting RNA), qui vont cibler par complémentarité de séquence l'ET et ainsi bloquer sa transposition. Ce mécanisme de défense souvent comparé à un **système immunitaire** génomique permet de protéger le génome germinale des dangers de la transposition. Ces millions de piARNs proviennent de régions génomiques particulières appelées Clusters de piARNs. En utilisant *Drosophila melanogaster* comme modèle d'étude, nous avons montré qu'à la suite d'une réactivation d'un ET dans un tissu adjacent aux cellules germinales cet élément est capable d'infecter et d'envahir la lignée germinale, comme le ferait un virus. En retour, la lignée germinale piège cet élément dans son ADN de façon à garder la mémoire de cette infection et à produire de nouveaux piARNs permettant de se défendre contre toute nouvelle attaque. Afin de mieux comprendre la mise en place de cette régulation adaptative nous nous proposons de suivre i) l'invasion de cet élément au cours du temps ii) la réponse de la lignée germinale à cette infection iii) l'impact de cette invasion sur la fertilité de l'individu et le développement de la génération suivante. Des approches combinées de la microscopie confocale et électronique, de génétique, de génomique, d'édition du génome (CRISPR), de séquençage et de bioinformatique seront utilisées pour mener ce projet

Technologies utilisées :

Mots clés :

Elément transposable, petits ARNs, lignée germinale, chromatine

Publications d'intérêt :

C. Duc, M. Yoth, N. Mouniee, S. Jensen, C. Vaury, E. Brasset, "Trapping a somatic endogenous retrovirus into a germline piRNA cluster immunizes the germline against further invasion.", ***Genome Biology***, 20(1):127. 2019

R. Pogorelcnik, C. Vaury, P. Pouchin, S. Jensen and E. Brasset, "sRNAPipe: a Galaxy-based pipeline for bioinformatic in-depth exploration of small RNaseq data.", ***Mob. DNA***, vol. 9 , pp. 25, 2018.

S. Dasset, Y. Renaud, C. Vaury and E. Brasset, "Transcriptional properties and splicing of the flamenco piRNA cluster.", ***EMBO Rep.***, vol. 15 (4) , pp. 411-8, 2014.