

Rôle des ARN non codants et de l'exosome nucléaire dans l'organisation du génome

Introduction

Les ARN non codants (ARNnc) jouent un rôle majeur dans la régulation de l'expression des gènes et de l'organisation du génome. Leur production est finement contrôlée, notamment par l'exosome nucléaire qui en assure la dégradation. Lorsque ce système est perturbé, ces ARN peuvent s'accumuler et interférer avec différents processus nucléaires, allant de l'organisation de la chromatine à la stabilité du génome. Comprendre ces mécanismes est essentiel pour mieux saisir les bases moléculaires de la régulation de l'information génétique.

Projet 1 — Organisation de la chromatine et ARN non codants

L'objectif de ce projet est d'explorer comment les ARNnc, normalement dégradés par l'ARN exosome nucléaire, influencent l'organisation de la chromatine.

Pour cela, nous utiliserons des lignées cellulaires exprimant des versions dégradables (système degron) de deux protéines clés, **MTR4** et **ZFC3H1**, permettant leur dégradation aiguë. Nous analyserons :

- l'accumulation des ARNnc par **RT-qPCR**,
- les changements dans le recrutement de **CTCF** et de différentes sous-unités de la **cohésine** par **ChIP-qPCR**.

Ce projet vise à relier la stabilité des ARNnc à la modulation des interactions chromatiniques et de l'architecture nucléaire.

Projet 2 — R-loops, ARNnc et instabilité génomique

Les R-loops sont des structures formées lorsqu'un ARN s'hybride à son brin d'ADN matrice, laissant le brin complémentaire sous forme simple brin. Leur accumulation excessive peut provoquer des dommages à l'ADN.

Dans ce projet, nous chercherons à savoir si les ARNnc dégradés par l'exosome nucléaire participent à la formation de R-loops. Pour cela :

- nous induirons l'accumulation d'ARNnc par déplétion de **MTR4** et **ZFC3H1**,
- nous détecterons les hybrides ARN:ADN par **RIP** avec un mutant inactivée de **RNaseH1**,

- nous suivrons l'accumulation de dommages à l'ADN par **ChIP-qPCR** du marqueur **γ H2AX**.

Ce projet permettra de relier les ARNnc à la formation de R-loops et à l'instabilité génomique.

Compétences acquises

- Biologie moléculaire avancée : RT-qPCR, ChIP-qPCR, RIP.
- Manipulation de lignées cellulaires et utilisation de systèmes de déplétion protéique (degron).
- Analyse de la régulation des ARN non codants et de l'architecture nucléaire.
- Développement de capacités d'analyse critique et de communication scientifique.

Profil recherché

- Étudiant·e de Master (biologie moléculaire, biologie cellulaire, génétique, ou disciplines associées).
- Bonnes connaissances théoriques en régulation de l'expression des gènes et/ou organisation du génome.
- Motivation, rigueur et intérêt pour la recherche fondamentale.
- Une première expérience pratique en biologie moléculaire est un atout.

Informations pratiques

- **Durée** : 6 mois
- **Lieu** : IGH – Université de Montpellier
- **Encadrement** : équipe CNRS/IGH 'Régulation de Gènes'

Institut de Génétique Humaine (IGH), CNRS – Université de Montpellier

Contact email of PI: rosemary.kiernan@igh.cnrs.fr

Contact email of supervisor: charbel.akkawi@igh.cnrs.fr

🇬🇧 Internship Proposals (Master 1/ Master 2)

Role of Non-coding RNAs and the Nuclear Exosome in Genome Organization

Introduction

Non-coding RNAs (ncRNAs) play a central role in regulating gene expression and genome organization. Their production is tightly controlled, particularly through degradation by the nuclear RNA exosome. When this system is disrupted, ncRNAs may accumulate and interfere with various nuclear processes, ranging from chromatin organization to genome stability. Understanding these mechanisms is crucial to unravel the molecular basis of gene regulation.

Project 1 — Chromatin Organization and Non-coding RNAs

This project aims to investigate how ncRNAs, normally degraded by the nuclear RNA exosome, influence chromatin organization.

To achieve this, we will use cell lines engineered with degron tags on two key proteins, **MTR4** and **ZFC3H1**, enabling their acute degradation. We will then analyze:

- ncRNA accumulation by **RT-qPCR**,
- changes in **CTCF** recruitment and different **cohesin** subunits by **ChIP-qPCR**.

This project seeks to link ncRNA stability to the modulation of chromatin interactions and nuclear architecture.

Project 2 — R-loops, ncRNAs, and Genome Instability

R-loops are structures formed when an RNA hybridizes with its DNA template strand, leaving the complementary strand single-stranded. Excessive accumulation of R-loops can lead to DNA damage.

In this project, we aim to determine whether ncRNAs degraded by the nuclear exosome contribute to R-loop formation. Specifically:

- ncRNA accumulation will be induced by depletion of **MTR4** and **ZFC3H1**,
- RNA:DNA hybrids will be detected by **RIP** using an inactive mutant of **RNaseH1**,
- DNA damage will be monitored by **ChIP-qPCR** of the marker **γ H2AX**.

This project will clarify the role of ncRNAs in R-loop formation and genomic instability.

Skills to be gained

- Advanced molecular biology techniques: RT-qPCR, ChIP-qPCR, RIP.
- Handling of cell lines and application of degron-based protein depletion systems.
- Investigation of ncRNA regulation and nuclear architecture.

- Development of critical analysis and scientific communication skills.

Candidate profile

- Master's student in molecular biology, cell biology, genetics, or related fields.
- Strong theoretical knowledge of gene regulation and/or genome organization.
- Motivation, rigor, and strong interest in fundamental research.
- Prior lab experience in molecular biology is desirable.

Practical Information

- **Duration:** 6 months
- **Location:** IGH – Université de Montpellier
- **Supervision:** CNRS/IGH research team 'Gene Regulation'

Institut de Génétique Humaine (IGH), CNRS – Université de Montpellier

Contact email of PI: rosemary.kiernan@igh.cnrs.fr

Contact email of supervisor: charbel.akkawi@igh.cnrs.fr