Structure de la chromatine et recombinaison de l'ADN le long du chromosome linéaire des bactéries du genre *Streptomyces*

Direction/unité : Annabelle Thibessard (MCU UL), Claire Bertrand (MCU UL), Pierre Leblond (PU UL), UMR DynAMic UL-INRAE 1128, Faculté des Sciences et Technologies, 54506 Vandoeuvre-lès-Nancy.

Les *Streptomyces* sont des bactéries de la rhizosphère, impliquées dans les cycles géochimiques et la croissance et la santé des plantes. Leur cycle de développement complexe est associé à un métabolisme secondaire exploitée par les biotechnologies (ex. antibiotiques, anticancéreux). Elles possèdent un chromosome linéaire de grande taille, entre 6 et 12 mégabases, et un pourcentage en bases G et C extrême (72%). Ces bactéries sont sujettes à une forte instabilité génétique associée, en conditions de laboratoire, à des réarrangements chromosomiques de grande taille (délétions, amplifications, translocations, circularisation).
La plasticité du chromosome linéaire résulte de la réorganisation de l'ordre des séquences génomiques, à la perte et au gain de séquences issues du transfert horizontal. Au laboratoire DynAMic (équipe StrAda), nous avons montré que la réparation des cassures double-brin de l'ADN est à l'origine de remaniements génomiques de grande ampleur, en induisant la recombinaison homologue ou la recombinaison illégitime. Ces réarrangements affectent les régions terminales du chromosome, appelées bras chromosomiques, plus que la région centrale. Cette compartimentation est corrélée à une structuration spécifique *in vivo* : la région centrale est plus fortement structurée que les régions terminales, plus « relâchées ». Notre hypothèse de travail est que la dynamique spatio-temporelle de la chromatine est à l'origine de la compartimentation caractéristique du chromosome des *Streptomyces*. Notre projet vise à explorer le lien entre la composition de la chromatine (protéines associées à l'ADN), et les processus de recombinaison moléculaire.

Les questions suivantes seront adressées pendant la thèse :

- Est-ce que les cassures double-brin sont prises en charge de façon équivalentes par les deux mécanismes de réparation identifiés chez les *Streptomyces* (i.e. recombinaison homologue et illégitime) le long du chromosome ?
- Est-ce qu'une composition différentielle de la chromatine pourrait influencer le profil spatio-temporel de la recombinaison de ce chromosome ?

Des approches de génétique moléculaire seront mises en œuvre (construction d'une cassette de suivi de la recombinaison, introduction de cassures double-brin ciblées par une stratégie CRISPR). Par ailleurs, la composition de la chromatine le long du chromosome pourra être décrite par (i) des expériences d'immunoprécipitation de la chromatine de type ChIP-seq ciblant les protéines connues pour être associées à l'ADN (ii) une approche sans *a priori* par « proximal labelling ». Par ces mêmes approches, la dynamique de la composition de la chromatine à la suite d'une cassure double-brin sera étudiée et mise en perspective du profil de recombinaison observé le long du chromosome.

Date/fin de contrat : 01/09/2022-31/08/2025

Financement : contrat doctoral de 36 mois inclus dans le projet ANR STREPTOMICS (ANR AAPG2021, coor. Stéphanie Bury-Moné, I2BC).

Bibliographie de l'équipe :

Lorenzi J.-N., Lespinet O., Leblond P., Thibessard A. . Subtelomeres are fast-evolving regions of the Streptomyces linear chromosome. *Microbial Genomics*. 2021. 7:525 DOI: https://doi.org/10.1099/mgen.0.00052

Lioy VS, Lorenzi JN, Najah S, Poinsignon T, Leh H, Saulnier C, Aigle B, Lautru S, Thibessard A, Lespinet O, Leblond P, Jaszczyszyn Y, Gorrichon K, Varoquaux N, Junier I, Boccard F, Pernodet JL, Bury-Moné S. Dynamics of the compartmentalized Streptomyces chromosome during metabolic differentiation. Nat Commun. 2021 Sep 1;12(1):5221. https://www.nature.com/articles/s41467-021-25462-1

Thibessard A, Bertrand C, Bruand C, Bartlett EJ, Doherty AJ, Leblond P, Lecointe F. Nonhomologous End Joining in Bacteria. *Encyclopedia of Biological Chemistry* 3rd Edition,, 4, Elsevier, DOI: 978-0-12-819460-7

Tidjani AR, Lorenzi JN, Toussaint M, van Dijk E, Naquin D, Lespinet O, Bontemps C, Leblond P. Massive Gene Flux Drives Genome Diversity between Sympatric Streptomyces Conspecifics. *mBio*. 2019 Sep 3;10(5). DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-020-63912-

Bertrand C, Thibessard A, Bruand C, Lecointe F, Leblond P. Bacterial NHEJ: a never-ending story. *Mol Microbiol*. 2019 May;111(5):1139-1151. DOI: https://doi.org/10.1111/mmi.14218

Hoff G, Bertrand C, Piotrowski E, Thibessard A, Leblond P. Genome plasticity is governed by double strand break DNA repair in Streptomyces. *Sci Rep*. 2018 Mar 27;8(1):5272. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-018-23622-

Candidatures : CV complet + 2 noms de références + manuscrit M2 à envoyer à Pierre Leblond (pierre.leblond@univ-lorraine.fr), Annabelle Thibessard (annabelle.thibessard@univ-lorraine.fr), Claire Bertrand (claire.bertrand@univ-lorraine.fr).

Date limite de candidature : 15/06/2022