

Stage proposé par

Nom et adresse du Laboratoire ou de l'Unité :

Institut Curie – UMR3244 « Dynamique de l'Information Génétique »

Téléphone : 0156246700

Mail : valerie.borde@curie.fr

Site internet : <https://science.institut-curie.org/team-borde>

Directeur du Laboratoire ou de l'Unité :

Antonin Morillon

Intitulé de l'équipe d'accueil :

Prénom et NOM du Responsable de l'équipe : Valérie BORDE

Résumé du thème de recherche de l'équipe (une dizaine de lignes maximum)

Notre équipe étudie les mécanismes de la recombinaison méiotique, qui assure la bonne ségrégation des chromosomes lors de la première division méiotique et donc la formation de gamètes viables ayant le bon nombre de chromosomes. Nous étudions en particulier les protéines spécifiques à la méiose qui assurent la formation des crossing over, et les facteurs qui déterminent la distribution des événements de recombinaison le long des chromosomes méiotiques.

Nous utilisons des approches génétiques, génomiques et de biologie moléculaire, et réalisons nos études chez la levure *S. cerevisiae* et chez la souris, les mécanismes de la recombinaison méiotique étant très conservés.

Titre du projet de stage : Crible protéomique pour identifier de nouvelles protéines associées à la recombinaison méiotique

Prénom, NOM, téléphone et adresse e-mail du Responsable du stage:

Valérie BORDE valerie.borde@curie.fr / **Alberto ELÍAS VILLALOBOS** aelivil@gmail.com

Projet de stage : (une vingtaine de lignes maximum)

DNA double strand breaks (DSBs) are the most dangerous DNA lesions for genome integrity. They can occur accidentally, or be part of a developmental program, such as during meiosis. During DSB repair by homologous recombination, a step of DNA synthesis is required to reconstitute the DNA degraded during DSB end resection. This essential step is poorly characterized, and in particular which factors are important for Recombination-Associated DNA Synthesis (RADS), how the extent of DNA synthesis is regulated and what are the consequences of its deregulation. Recently, our lab has identified a novel regulatory step of meiotic recombination, which controls the extent of DNA synthesis occurring during the repair of meiotic DSBs (Duroc et al. 2017).

To identify new factors associated with RADS, the student will use a method recently optimized in the lab to monitor proteins associated with newly synthesized DNA in budding yeast during meiotic recombination.

For this, budding yeast cells undergoing synchronous meiosis are incubated with a modified nucleotide, fixed and RADS-associated pulled-down proteins identified by either Western blot for a candidate-based approach or by mass spectrometry. We will identify and compare RADS proteins during meiotic and somatic recombination and in several mutant conditions. We expect with this unbiased approach to identify new factors present at DSB being repaired by homologous recombination, including DNA polymerases and their co-factors, but also proteins involved in signaling, in chromatin modifications or remodeling, or other DNA-based processes.

Techniques mises en œuvre par le stagiaire :

The project will employ genetic, molecular biology and *in vivo* protein analyses, using the budding yeast as a model system.

Publications du Responsable de stage au cours des 5 dernières années :

Sanchez, A., Adam, C., Rauh, F., Duroc, Y., Ranjha, L., Wintrebert, M., Lombard, B., Mu, X., Loew, D., Guarné, A., Keeney, S., Cejka, P., Guérois, R., Klein, F., Charbonnier, J.-B. and Borde, V. (2020) A failsafe mechanism for regulating *in vivo* activation of the MutL γ -Exo1 complex during meiosis. **BioRxiv** doi.org/10.1101/2019.12.16.876623 and in review.

Cannavo, E., Sanchez, A., Anand, R., Ranjha, L., Hugener, J., Adam, C., Acharya, A., Weyland, N., Aran-Guiu, X., Charbonnier, J.-B., Hoffmann, E.R., **Borde, V.**, Matos, J. and Cejka, P. (2020) Regulation of the human MLH1-MLH3 endonuclease in meiosis. **Nature** *in press*.

Sanchez, A. and **Borde, V.** (2020) Methods to Map Meiotic Recombination Proteins in *Saccharomyces cerevisiae*. **Methods in Molecular Biology** *in press*. Invited review.

Bétermier, M.*, **Borde, V.***, and de Villartay, J.P.* (2019) Coupling damage/repair: a critical safeguard for DNA-double-strand breaks? **Trends in Cell Biology**. pii: S0962-8924(19)30201-6. Invited review

Pyatnitskaya, A., Borde, V.* and De Muyt, A.* (2019) Crossing and zipping: the molecular duties of ZMM proteins in meiotic recombination. **Chromosoma**. Review, *in press*.

Voelkel-Meiman, K., Cheng, S.-Y., Parziale, M., Morehouse, S. J., Feil, A., Davies, O. R., De Muyt, A., Borde, V. and MacQueen, A. J. (2019) Crossover recombination and synapsis are linked by adjacent regions within the N terminus of the Zip1 synaptonemal complex protein. **PLoS Genetics**, *in press*.

De Muyt, A., Pyatnitskaya, A., Andréani, J., Ranjha, L., Ramus, C., Laureau, R., Fernandez-Vega, A., Holoch, D., Govin, J., Margueron, R., Couté, Y., Cejka, P., Guérois, R. and Borde, V. (2018) A meiotic XPF-ERCC1-like complex recognizes joint molecule recombination intermediates to promote crossover formation. **Genes and Development** 32, 1-14.

Adam, C., Guérois, R., Citarella, A., Verardi, L., Adolphe, F., Béneut, C., Sommermeyer, S., Ramus, C., Govin, J., Couté, Y. and Borde, V. (2018) The PHD finger protein Spp1 has distinct functions in the Set1 and the meiotic DSB formation complexes. **PLoS Genetics** 14(2):e1007223.

Duroc, Y., Kumar, R., Ranjha, L., Adam, C., Guérois, R., Md Muntaz, K., Marsolier-Kergoat, M.-C., Dingli, F., Laureau, R., Loew, D., Llorente, B., Charbonnier, J.-B., Cejka, P. and Borde, V. (2017) Concerted action of the MutL β heterodimer and Mer3 helicase regulates the global extent of meiotic gene conversion. **eLife** 6, e21900.

Subramanian, V. V., MacQueen, A. J., Vader, G., Shinohara, M., Sanchez, A., Borde, V., Shinohara, A. and Hochwagen, A. (2016) Chromosome synapsis alleviates Mek1-dependent suppression of meiotic DNA repair. **PLoS Biology** 14(2): e1002369.

Borde, V. and de Massy, B. (2015) Meiosis: early DNA double strand breaks pave the way for inter-homolog repair. **Dev. Cell** 23, 663-4. review

Brachet, E., Béneut, C., Serrentino M. E. and Borde, V. (2015) The CAF-1 and Hir histone chaperones associate with sites of meiotic double-strand breaks in budding yeast. **PLoS One** 10(5):e0125965.

Autres informations:

Etudiants actuellement en thèse ou en M2 dans l'équipe d'accueil. Pour chaque étudiant indiquez le nom du responsable de thèse, l'année du début de la thèse et l'Ecole Doctorale de rattachement

Alexandra Pyatnitskaya – resp. Arnaud De Muyt/Valérie Borde – thèse octobre 2017 – ED CDV

Mélody Wintrebert – resp. Valérie Borde – Master 2

Sreelekshmi Mony – resp. Valérie Borde – thèse juillet 2019 – ED CDV

Etudiants ayant préparé ou soutenu leur thèse ou leur M2 dans l'équipe d'accueil au cours des six dernières années. Pour chaque étudiant indiquez le nom du responsable de l'étudiant, l'année du début de la thèse et de fin de la thèse, l'Ecole Doctorale de rattachement et le devenir de l'étudiant.

2020 : Mélody Wintrebert, Master 2, Paris Diderot University

2019: Marine Guillaud, Master 2, Sorbonne University

2018: Maria Ylenia Vietri, Master 2, Paris Diderot University

2017 : Anna Citarella, Master 2, Paris VI (1 publication)

2017: Elena Delfino, Post Master Leonardo program Italian student, 6 month, Universita di Roma (Italy)

2016-: Florine Adolphe, M2, Paris XI (1 publication)

2013-2014: Laura Verardi, Post Master Leonardo program Italian student, 6 month, Universita di Roma (Italy) (1 publication)

Cette proposition de stage s'adresse-t-elle spécifiquement à un étudiant scientifique, médecin ou vétérinaire ou bien est-il ouvert à tous les profils ?

Plutôt scientifique

Ce sujet peut-il donner lieu à une thèse ?

Oui