

Offre de stage M2

R-loop et Nœuds

Disciplines : Mathématiques (Théorie des noeuds) et Biologie (Génétique moléculaire)

Laboratoire d'accueil : IMAG, Université de Montpellier, Équipe ‘Géométrie, Topologie et Algèbre’

Équipe encadrante :

- Domenico LIBRI, DR (domenico.libri@igmm.cnrs.fr)
- Odil PORRUA, DR (odil.porrua@igmm.cnrs.fr)
Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier, CNRS-UMR 5535, Université de Montpellier
- Jorge RAMIREZ ALFONSIN, PR (jorge.ramirez-alfonsin@umontpellier.fr)
Institut Montpelliérain Alexander Grothendieck, CNRS-UMR 5149, Université de Montpellier

Durée du stage : 4 mois - prévu à partir de mars 2026 (mais adaptable si besoin)

Rémunération : selon la grille réglementaire

RÉSUMÉ DU SUJET

Le sujet de ce stage s'inscrit dans le domaine de la topologie moléculaire un domaine de recherche actif et en constante évolution avec des problèmes qui constituent des défis majeurs. Nous nous intéresserons à l'étude de problématiques issues de la biologie en utilisant des techniques mathématiques, notamment, la topologie.

Un *nœud* est une courbe simple fermée, sans intersection avec elle-même, dans l'espace 3-dimensionnel. Un *entrelacs* est un enchevêtrement de plusieurs noeuds. Un *R-loop* est une structure à 3 brins composée d'un complexe ARN-ADN et d'un autre brin simple d'ADN.

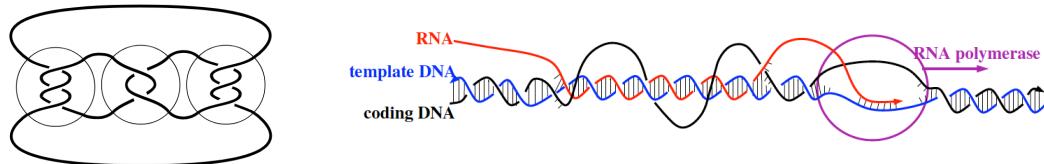


FIGURE 1 – (à gauche) Nœud 8₁₉ (à droite) R-loop.

L'objectif principal de ce stage est de mettre en évidence l'utilisation de techniques liées à la théorie des noeuds afin de permettre une avancée des connaissances sur la structure et les propriétés des R-loops.

CONTEXTE

Des études expérimentales indiquent que les R-loops peuvent jouer un rôle destructeur ou régulateur dans les processus cellulaires [2]. Il est donc important de déterminer les facteurs influençant la formation et la stabilité des R-loops. On sait que la séquence d'ADN et la géométrie/topologie affectent la formation des R-loop. Cependant, on connaît peu leurs propriétés d'enchevêtrement géométrique et topologique.

La combinaison de la modélisation de mathématique avec le formalisme de la topologie de basse dimension, en particulier, la théorie des noeuds, a conduit à des avancées qui ont influencé la biologie et la recherche biomédicale en général. Le domaine de la topologie des R-loops a attiré l'attention au cours des dernières années. L'étude de la topologie des R-loops, a permis des avancées scientifiques significatives [3, 4]. Malgré les progrès accomplis, de nombreuses questions restent en suspens.

Nous nous intéressons à la biologie des R-loops dans le cadre de leurs fonctions dans la transcription et la stabilité génomique. Une nouvelle méthode de détection des R-loops permettant de générer des cartes génomiques à haute résolution a été développée [1]. Grâce à cette méthode, il a été mis en évidence l'existence de différentes classes des R-loops, associés ou pas à des molécules d'ARN polymérase, présentant des configurations topologiques potentiellement distinctes.

Dans le cadre de ce stage, nous souhaitons développer cette approche nous permettant de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à la formation et à la dissolution de ces structures, ainsi que l'impact mécanique des facteurs impliqués dans leur métabolisme.

OBJECT DU STAGE

Nous avons à notre disposition des données sur les classes d'R-loops générées par la méthode mentionnée ci-dessus. Dans le cadre de ce stage la mission sera d'exploiter ces données pour modéliser des R-loops. Il s'agira notamment de deux objectifs :

1) Déterminer/classifier les R-loops en termes du type d'un noeud (ou entrelacs) en identifiant un invariant algébrique (polynômes associés à des noeuds) ou bien en utilisant la théorie des tresses ou encore en appliquant certains outils combinatoires (notamment le polynôme de Tutte).

En parallèle, les propriétés topologiques de ce modèle seront analysées.

2) Reconnaître les situations où figurent des interactions spécifiques ainsi que les possibles symétries structurelles du model. Une première approche serait de les lier aux représentations géométriques des tresses introduites dans [5].

Mention obligatoire de l'agrément du Fonctionnaire Sécurité Défense (FSD) du candidat retenu :
Le stage se situe dans un secteur relevant de la Protection du Potentiel Scientifique et Technique (PPST), et nécessite donc, conformément à la réglementation, que votre arrivée soit autorisée par l'autorité compétente du MESR.

Profil recherché : Étudiant.e en M2 Mathématiques ou Mathématiques/Informatique ou en fin d'études ingénieur.e (niveau bac+5 en cours). Des compétences en théorie des noeuds et en biologie seront un plus, des compétences en informatique et une expérience en langage de programmation seront fortement appréciées. Il/elle devra surtout se montrer motivé.e par la perspective de mener une activité de recherche théorique mais aussi expérimentale et doté.e d'une grande curiosité ainsi que d'une volonté d'acquérir de nouveaux savoirs aux interfaces entre différents disciplines (mathématiques et biologie). L'autonomie et la prise d'initiative seront particulièrement utiles.

Pour postuler : Envoyer un courriel contenant un court message de motivation, les relevés de notes ainsi qu'un CV en pièce jointe, à jorge.ramirez-alfonsin@umontpellier.fr

Contact : Jorge Ramirez Alfonsin (jorge.ramirez-alfonsin@umontpellier.fr)

Références

- [1] U. Aiello, D. Challal, G. Wentzinger, A. Lengronne, R. Appanah, P. Pasero, B. Palancade, D. Libri, Sen1 is a key regulator of transcription-driven conflicts, *Mol Cell* **82** (2022), 2952–2966.e6.
- [2] F. Chédin, C. J. Benham, Emerging roles for R-loop structures in the management of topological stress, *Journal of Biological Chemistry* **295**(14) (2020), 4684–4695.
- [3] M. M. Ferrari, S. Poznanović, M.R. Rose-Hulman, J. Lusk, S. Hartono, G. González, F. Chédin, M. Vázquez, N. Jonoska, The R-loop grammar predicts R-loop formation under different topological constraints, *PLoS Comput Biol* **21**(8) (2025), e1013376.
- [4] P. Liu, J. Lusk, N. Jonoska, M. Vázquez, Tree polynomials identify a link between co-transcriptional the R-loop and nascent RNA folding, *PLoS Comput Biol* **20**(12) (2024), e1012669.
- [5] J. Ramírez Alfonsín, I. Rasskin, Links in orthoplicial Apollonian packings, *Europ. J. of Comb.*, **122** (2024), Paper No 104017, 20pp