



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **23 juin 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Laurianne DANIEL**

Titre de la thèse : « Devenir de l'ADN ribosomique et de l'ARN polymérase I lors de la réparation des lésions induites par les UV ».



RÉSUMÉ DE THÈSE :

Le nucléole, qui contient l'ADN ribosomique transcrit par l'ARN polymérase I, est le lieu de synthèse des ribosomes. De plus, 50% des gènes ribosomiques sont inactifs et leur transcription, qui représente 60% de la transcription cellulaire, constitue la première étape et non moins limitante de la biogenèse des ribosomes. En outre, une altération qualitative et/ou quantitative des ribosomes a été observée chez des patients atteints de graves maladies telles que les ribosomopathies, mais aussi lors de processus cellulaires tels que le vieillissement ou le développement tumoral. C'est pourquoi il est essentiel d'étudier le mécanisme de réparation des lésions qui apparaissent dans cette partie du génome.

Ce projet de thèse s'articule autour du mécanisme de réparation de l'ADN ribosomique endommagé par des rayons UV. Le mécanisme de réparation des lésions UV a été largement décrit pour les gènes transcrits par l'ARN polymérase II. Ce mécanisme, la réparation par excision de nucléotides, se divise en deux voies distinctes : la réparation globale du génome qui concerne tout le génome et la réparation couplée à la transcription qui n'a lieu que dans les gènes activement transcrits.

Premièrement, nous avons démontré, de manière similaire à la réparation des gènes transcrits par l'ARN polymérase II, l'utilisation complète du mécanisme de réparation couplée à la transcription pour éliminer les lésions induisant une distorsion de la double hélice d'ADN. Cependant, nous avons décrit un comportement singulier de l'ARN polymérase I. En effet, cette dernière, contrairement à l'ARN polymérase II, reste accrochée à l'ADN ribosomique et leur déplacement simultané à la périphérie du nucléole a été observé après l'induction de lésions UV. De plus, nous avons établi que le retour de l'ARN polymérase I à l'intérieur du nucléole dépendait de la réparation de

toutes les lésions, même celles présentes sur ou à proximité des gènes ribosomiques actifs.

Deuxièmement, nous avons identifié deux protéines nécessaires au retour de l'ARN polymérase I à l'intérieur du nucléole : l'actine et la myosine 1 nucléaires. Ces dernières sont impliquées dans la transcription par l'ARN polymérase I. Curieusement, nous avons également notée l'influence du calcium sur la transcription par l'ARN polymérase I mais pas sur la localisation nucléolaire de cette dernière. En effet, l'absence de calcium induit une diminution de la transcription des gènes ribosomiques.

Au cours de cette étude, nous avons découvert de nouveaux aspects concernant le mécanisme par lequel l'ADN ribosomique est réparé chez l'homme après une exposition aux rayons UV. Composant à part entière de ce mécanisme, nous avons décrit le déplacement simultané de l'ARN polymérase I et de l'ADN ribosomique lors de la réparation et nous avons également identifié deux protéines impliquées dans ce déplacement.