



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **18 février 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur TAUPELET Florent**

Titre de la thèse : « *Etude du rôle moléculaire de la protéine XPG dans la biogénèse des ribosomes* »

Résumé



Au cœur de nos cellules, on retrouve la molécule d'ADN, porteuse des informations essentielles du vivant. Cet ADN doit être transcrit par des enzymes spécialisées, les ARN Polymérases, en ARN, codant pour des protéines, ou non codant mais occupant des rôles précis dans la cellule. Chez l'homme, on dénombre trois ARN Polymérases principales : l'ARN Polymérase 1 (ARNPol1), qui transcrit les ADN ribosomiques (ADNr) en ARN ribosomiques (ARNr) ; l'ARN Polymérase 2 (ARNPol2) qui transcrit notamment les ADN codants en ARN messagers (ARNm) qui seront par la suite traduits en protéines ; et enfin, l'ARN Polymérase 3 qui synthétise les ARN de transfert (ARNt) ainsi que l'ARNr 5S. Afin d'être correctement transcrit, l'ADN doit être épargné des erreurs qui peuvent survenir lors de sa réplication ou des dommages qui font suite à des assauts provenant de sources exogènes ou endogènes. Pour se prémunir de ces dommages, la cellule a à sa disposition cinq grands systèmes de réparations, pour faire face aux différents types de lésions. Dans cette boîte à outils cellulaires, on trouve le système de réparation par excision de nucléotides (NER) qui répare les lésions qui déforment l'un des deux brins de l'ADN, notamment les lésions causées par le rayonnement ultraviolet (UV). Il se divise en deux sous-mécanismes : le NER du génome global (GG-NER), qui patrouille sur la totalité du génome pour y réparer les lésions, et le NER couplé à la transcription (TC-NER), qui répare les lésions sur les gènes transcrits, lorsqu'une ARN Polymérase active y est bloquée. Une étape de détection spécifique à chacun des deux sous-systèmes est suivie d'une phase d'ouverture de l'hélice, de l'excision du brin déformé, et enfin de la synthèse d'un nouveau brin et de sa ligation au reste de l'ADN. Parmi la trentaine de protéines impliquées dans le NER, on trouve les protéines XP : au nombre de 7, de XPA jusqu'à XPG, elles interviennent à différentes étapes du NER. La mutation d'un gène codant pour une protéine XP provoquera le syndrome rare et récessif *Xeroderma Pigmentosum* (XP). Les patients affectés souffrent de défauts cutanés et oculaires à la moindre exposition au rayonnement UV, ainsi que d'une prévalence très élevée de cancers de la peau. Les protéines CSA et CSB sont impliquées dans l'étape de détection du TC-NER. Lorsque les gènes codant pour ces protéines sont mutés, ceci cause le syndrome de Cockayne (CS), qui provoque des anomalies développementales et cognitives ainsi qu'une mort précoce, sans une sur-prévalence des cancers de la peau. Toutefois, certaines mutations d'*ERCC5*, le gène qui code pour la protéine XPG, qui incise le brin déformé en 3' au cours du NER, peuvent provoquer une combinaison d'XP-G et du CS (XP-G/CS). Il apparaît qu'un simple défaut de la réparation ne peut être responsable d'une telle diversité phénotypique. La protéine XPG endosse de nombreux autres rôles, notamment dans la transcription par l'ARNPol2. De plus, elle a été localisée dans le nucléole, une organelle du noyau des cellules eucaryotes où a lieu la biogénèse des ribosomes : l'ADNr est transcrit en un long ARNr, le 47S, qui sera clivé de nombreuses fois pour former trois produits matures : les ARNr 18S, 5.8S et 28S. Dans le cytoplasme, en association avec l'ARNr 5S produit par l'ARNPol3 et des dizaines

de riboprotéines, ils formeront les ribosomes, des machineries cellulaires qui traduisent les ARNm en protéines. L'homéostasie ribosomique est essentielle à la cellule ; de plus, ce processus très énergivore doit être finement régulé. Dans ce contexte, au regard de la localisation nucléolaire de la protéine XPG, nous avons cherché à savoir si elle était impliquée dans la biogénèse des ribosomes ; le cas échéant, quels étaient ses rôles ; enfin, ces rôles permettront-ils d'ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques pour le syndrome XP-G/CS, qui ne dispose d'aucun traitement à l'heure actuelle ?