

Reconnaissance et maintenance des télomères en sénescence chez *Saccharomyces cerevisiae*

Résumé

Les télomères sont les extrémités des chromosomes linéaires. Leur structure nucléoprotéique particulière, constituée de séquences d'ADN répétées associées à des protéines spécialisées, permet à la cellule de les différencier d'une cassure double brin. Chez les Eucaryotes, ils sont maintenus grâce à une transcriptase inverse cellulaire spécialisée, la télomérase. En absence de télomérase, les télomères raccourcissent progressivement jusqu'à induire un arrêt des divisions cellulaires, appelé sénescence répllicative. Cet arrêt dépend de la voie de signalisation des dommages à l'ADN. Au cours de mes travaux de thèse, j'ai exploré les particularités de la structure télomérique au cours du raccourcissement menant à la sénescence. J'ai ainsi pu découvrir que la voie de tolérance aux dommages à l'ADN en répllication est impliquée aux télomères. J'ai aussi montré que les télomères les plus courts accumulent une longue région d'ADN simple brin 3', expliquant le type de signalisation menant à l'arrêt des divisions. Ces télomères très courts sont aussi soumis à l'action des facteurs de recombinaison homologue. J'ai trouvé que ces facteurs agissent par un processus qui préserve la structure des télomères courts sans pour autant les rallonger, sauvegardant ainsi le potentiel prolifératif des cellules en absence de télomérase.

Mots-clés : télomères, sénescence, recombinaison homologue, répllication, signalisation des dommages

Résumé en anglais

Telomeres are the ends of linear chromosomes. Their specific nucleoprotein structure, consisting in repeated DNA sequences associated with specialized proteins, allows cells to distinguish them from DNA double-strand breaks. In Eukaryotes, they are maintained by a specialized cellular reverse-transcriptase, the telomerase. In the absence of telomerase, telomeres progressively shorten with each round of DNA replication until they promote a cycle arrest, termed replicative senescence. This arrest involves the DNA damage signalling pathway. During my PhD, I explored the specificities of the telomeric structure during the shortening process leading to replicative senescence. I discovered that the DNA damage tolerance pathway is involved at telomeres. I also showed that short telomeres accumulate long 3'-single-stranded DNA tails, providing an explanation for the type of signalling and subsequent cell cycle arrest. These short telomeres are also subject to the action of the homologous recombination factors. I found that these factors act in a process that preserves the structure of short telomeres without elongating them, thus ensuring cell proliferation potential after the loss of telomerase.

Keywords: telomeres, senescence, homologous recombination, replication, DNA damage signalling