

Publications

Mélanie V. Larcher, Émeline Pasquier, R. Stephen MacDonald and Raymund J. Wellinger. 2016. **Ku Binding on Telomeres Occurs at Sites Distal from the Physical Chromosome Ends.** PloS Genetics (en révision).

Présentations internationales

2015 - A new place for Ku on Telomeres – CSHL meeting: Telomeres & Telomerase. Cold Spring Harbor, New York, United States. (Poster).

2014 - Where exactly is the yKu complex on yeast telomeres. 2nd Canadian Symposium on Telomeres and Genome Integrity. Québec, Québec, Canada. (Poster).

2012 - Why do yeast type I survivors grow so slowly? (2) EMBO Conference: Telomeres and the DNA damage response. L'Isle sur la Sorgue. France. (Poster).

2012 - Studies on Telomeric Structures (2). 1st Canadian Symposium on Telomeres and Genome integrity. London, Ontario, Canada. (Poster).

2011 - Studies on Telomeric Structures (1). Ribo Club Annual Meeting. Magog, Québec, Canada. (Poster).

2010 - Why do yeast type I survivors grow so slowly? (1) 7th Canadian Symposium on Telomeres and Telomerases. Hamilton, Ontario, Canada. (Poster).

Bourses, Prix & Distinctions

2009 – Bourse Institutionnelle – Prix remis par la faculté de médecine et des sciences de la santé.



UNIVERSITÉ DE
SHERBROOKE

Études supérieures
Faculté de médecine et des sciences de la santé

SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT EN MICROBIOLOGIE

MÉLANIE LARCHER

MERCREDI, LE 29 JUIN 2016

13H30

LOCAL Z8-1049 - PRAC

Étude de la liaison du complexe Ku aux télomères chez
Saccharomyces cerevisiae.

« Le complexe Ku aux télomères : là où on ne l'attendait pas. »



Résumé

Le complexe Ku a initialement été identifié comme étant un auto-antigène chez des patients souffrant de la myosite de chevauchement. Ku est un hétérodimère hautement conservé à travers les organismes eucaryotes. Il est constitué de deux sous-unités Ku70 et Ku80 qui forment ensemble un complexe capable de se lier aux extrémités libres de l'ADN double-brin. L'une des fonctions principale du complexe est d'assurer la réparation de cassures double-brin de l'ADN (DSBs) par le mécanisme de NHEJ (Nonhomologous end-joining). Pour cela le complexe se lie par son mode de liaison canonique, décrit au-dessus, à chacune des deux extrémités de la cassure. Outre cette fonction, le complexe est également présent aux télomères où il y assure de nombreuses fonctions nécessaires à leur stabilité et leur élongation. C'est le cas chez *Saccharomyces cerevisiae*, mon organisme modèle d'étude.

Le télomère est une structure nucléoprotéique constitué de courtes séquences d'ADN répétées. Ces séquences d'ADN répétées en plus d'être trouvées à l'extrémité du chromosome sont également trouvées entre les éléments sous-télomériques dans les régions télomériques interstitielles (ITS) chez *Saccharomyces cerevisiae*. Les télomères et les ITS sont connus pour être des barrières naturelles à la réplication. Chez les organismes eucaryotes, comme la levure, la linéarité du chromosome va faire que dans certaines conditions, l'extrémité télomérique peut être reconnue comme une cassure double-brin de l'ADN et la mise en place de mécanismes de réparation comme la NHEJ aux télomères peut s'avérer extrêmement délétère pour le maintien du génome. Pour contrer ce type de problème, le télomère est lié par un certain nombre de protéines qui vont être essentielles à sa stabilité.

La présence du complexe Ku aux télomères apparaît donc comme étant un paradoxe au vu de son rôle dans la NHEJ et sa position exacte aux télomères chez levure n'a jamais été clairement définie. Il a été proposé que du fait de ses fonctions dans le recrutement de la télomérase et la protection contre la dégradation ainsi que les connaissances sur son mode de liaison canonique aux extrémités d'ADN, sa position naturelle aux télomères devrait être l'extrémité totale du chromosome.

Afin d'éclaircir les zones d'ombre autour de la position de Ku aux télomères chez la levure, nous avons utilisé la technique de ChEC (Chromatin endogenous cleavage) qui a permis de montrer que le complexe peut être associé aux ITS et à l'intérieur du télomère de façon distale à l'extrémité. Il est également apparu qu'une partie de cette association était indépendante de la protéine Sir4 connue pour avoir des sites de liaison avec Ku80.

Je propose donc qu'à ces sites le complexe pourrait être associé via son mode de liaison canonique en reconnaissant une extrémité double-brin de l'ADN générée lors de l'arrêt de la fourche de réplication au travers des répétitions télomériques. Ces positions internes dans les répétitions pourraient expliquer pourquoi le complexe est nécessaire à la régulation du télomère sans toutefois altérer l'intégrité du génome par ses fonctions dans la NHEJ.

SOUTENANCE DE THÈSE MÉLANIE LARCHER

Membres du jury

Pr Brendan Bell, président de jury

Département de microbiologie et d'infectiologie
Faculté de Médecine et des sciences de la santé

Pr Raymund Wellinger, directeur des travaux

Département de microbiologie et d'infectiologie
Faculté de Médecine et des sciences de la santé

Pr Nicolas Gévry, évaluateur externe au programme

Département de biologie, Faculté des sciences
Campus principal

Pr Alain Verreault, évaluateur externe à l'Université

Département de pathologie et biologie cellulaire
Université de Montréal

Pre Gina Bravo, représentante du Doyen

Département des sciences de la santé communautaire
Faculté de Médecine et des sciences de la santé