

Table des matières

Préface	1
Julia COOPER	
Chapitre 1. Les télomères : unité et diversité du vivant	5
Patrizia ALBERTI	
1.1. Introduction.	5
1.2. Le début de la fin	6
1.2.1. Chimistes et biophysiciens au travail : à la découverte des G-quartets et des G-quadruplexes.	6
1.2.2. Biologistes au travail : à la découverte des télomères.	9
1.2.3. Rencontre entre les G-quadruplexes et les télomères	12
1.3. Architectures télomériques : des ciliés aux autres eucaryotes	14
1.3.1. ADN télomérique et protéines télomériques	14
1.3.2. Structures télomériques	19
1.4. G-quadruplexes aux télomères	22
1.4.1. Structures secondaires formées par des motifs télomériques répétés	22
1.4.2. G4 aux télomères : des structures faciles ou difficiles à gérer ?	25
1.5. Bibliographie.	30
Chapitre 2. Méthodes de mesure de la longueur des télomères	43
Lauréline ROGER	
2.1. Importance de la longueur des télomères	43
2.2. Méthodes de mesure de la longueur des télomères.	45
2.2.1. Analyse des fragments de restriction terminale (TRF)	46

2.2.2. Analyse de la longueur des télomères d'une extrémité chromosomique donnée	48
2.2.3. Test d'analyse de la longueur des télomères les plus courts	50
2.2.4. Amplification en chaîne par polymérase quantitative	52
2.2.5. Hybridation quantitative <i>in situ</i> en fluorescence	54
2.2.6. Hybridation <i>in situ</i> en fluorescence en flux	56
2.3. Bibliographie	57

Chapitre 3. Le complexe shelterine 61

Claire GHILAIN, Éric GILSON et Marie-Josèphe GIRAUD-PANIS

3.1. TRF1 et TRF2, structurellement similaires, mais fonctionnellement différents	62
3.1.1. Organisation des domaines	63
3.1.2. Rôles biologiques	67
3.2. RAP1	79
3.3. TIN2	83
3.4. TPP1-POT1	86
3.5. Structure quaternaire du complexe shelterine	90
3.6. Conclusion	90
3.7. Bibliographie	91

Chapitre 4. Organisation et dynamique nucléaire des télomères de mammifères en 3D 107

Sonia STINUS et Laure CRABBE

4.1. Introduction	107
4.2. Enveloppe nucléaire et lamines : orchestrateurs de l'architecture de la cellule et du génome	108
4.2.1. Repères de l'enveloppe nucléaire	108
4.2.2. Enveloppe nucléaire, un support pour l'organisation de l'architecture nucléaire	109
4.2.3. Désassemblage de l'enveloppe nucléaire pendant la mitose	110
4.3. Interaction entre les télomères et les structures nucléaires	110
4.4. Attachement des télomères à la structure EN pour promouvoir l'appariement méiotique	111
4.5. Organisation et dynamique des télomères dans le noyau	112
4.6. Interaction entre la chromatine télomérique et les lamines pendant l'assemblage nucléaire postmitotique	113
4.7. Interaction entre la chromatine télomérique et les lamines pour la maintenance des télomères	114

4.8. Conclusion	116
4.9. Bibliographie	116

Chapitre 5. *Saccharomyces cerevisiae*, un modèle à l'avant-garde de la biologie des télomères

Aurélia BARASCU et Maria Teresa TEIXEIRA

5.1. Introduction	121
5.2. Caractérisation des télomères : modèles expérimentaux variés pour de premières expériences historiques	123
5.3. Protection et prolifération : le dilemme des télomères	124
5.3.1. Séquences télomériques : conservation des motifs, variations des longueurs	125
5.3.2. Protéines télomériques	127
5.3.3. TERRA ou la transcription des télomères	130
5.4. Maintenance des télomères	131
5.4.1. Difficultés du passage de la fourche de réplication aux télomères	131
5.4.2. Problème de réplication des extrémités	131
5.4.3. Télomérase : une parade au problème du raccourcissement des télomères	134
5.5. Télomères : une taille pour une identité	136
5.6. Télomères, sénescence répllicative, vieillissement et instabilité génomique	138
5.6.1. Vieillissement et sénescence répllicative	138
5.6.2. Hétérogénéité de la sénescence à l'échelle de la cellule unique	140
5.6.3. Phénomènes d'évasion de la sénescence et instabilité génomique	142
5.7. Conclusion	144
5.8. Bibliographie	144

Chapitre 6. Gestion du stress réplcatif aux télomères

Stéphane COULON

6.1. Introduction	157
6.1.1. Télomère, télomérase et shelterine	157
6.1.2. Vieillissement, cancer et syndromes des télomères	159
6.1.3. Problème de réplication des télomères	160
6.2. Suppression des structures de l'ADN empêchant la progression de la fourche de réplication	162
6.2.1. Dissolution des G-quadruplexes par les hélicases	162

6.2.2. Dissolution des G-quadruplexes par des protéines de liaison à l'ADN simple brin	166
6.2.3. Dissolution de la boucle télomérique	167
6.2.4. Élimination des hybrides ARN:ADN	168
6.2.5. Contraintes topologiques	170
6.3. Facteurs associés contribuant à la réplication des télomères	171
6.3.1. Complexe CST	171
6.3.2. Complexe MRN et CtIP	173
6.3.3. SLX4	174
6.3.4. <i>TIMELESS</i> et <i>AKTIP</i>	175
6.3.5. Hélicases <i>RECQL</i> et translocase <i>SMARCAL1</i>	176
6.4. Conclusion	177
6.5. Bibliographie.	177

Chapitre 7. Une brève histoire de la télomérase : des femmes d'exception aux commandes.

191

Vincent GÉLI

7.1. Remerciements.	197
7.2. Bibliographie.	197

Chapitre 8. La télomérase : structure et mécanisme

203

Carole SAINTOMÉ

8.1. Introduction.	203
8.2. Rôles.	204
8.3. Structures	205
8.3.1. Cœur catalytique	205
8.3.2. Holoenzyme	208
8.4. Biogenèse.	210
8.5. Mécanisme	212
8.6. Régulation	213
8.7. Maladie et thérapie	214
8.8. Conclusion	214
8.9. Bibliographie.	215

Chapitre 9. Voies alternatives de l'élongation des télomères

221

Mathilde GAUCHIER

9.1. Marqueurs des cellules ALT.	222
9.1.1. Télomères ALT associés aux corps PML : les APB.	223

9.1.2. Télomères de tailles hétérogènes	223
9.1.3. Accumulation d'ADN télomérique extrachromosomique circulaire	224
9.1.4. Répétitions d'ADN télomériques variantes	224
9.1.5. Échange des chromatides sœurs aux télomères	224
9.1.6. Accumulation de TERRA	225
9.1.7. Perte de fonction de la voie de signalisation de ATRX	225
9.2. Mécanismes ALT	226
9.3. Stress réplicatif et voie de réparation de l'ADN aux télomères ALT . .	228
9.4. Structure de la chromatine aux télomères ALT	228
9.5. ALT et cancer	230
9.6. Voie ALT : une fonction non pathologique ?	231
9.7. Voies alternatives n'impliquant pas la recombinaison : aspects évolutifs	231
9.8. Annexe : méthodes expérimentales permettant l'identification du phénotype ALT dans les cellules cancéreuses humaines	234
9.9. Bibliographie	235
Chapitre 10. TERRA, les ARN télomériques non codants	241
Anabelle DECOTTIGNIES	
10.1. Introduction	241
10.2. TERRA humains	242
10.2.1. Transcription de la majorité des télomères humains	242
10.2.2. Influence de la longueur des télomères sur les TERRA humains	245
10.2.3. Induction des TERRA humains par différents types de stress : métabolique, stress oxydatif, choc thermique ou dommages à l'ADN. .	245
10.2.4. Hybrides ARN:ADN aux télomères humains pour la formation de R-loop	247
10.2.5. Autres fonctions connues des TERRA humains	248
10.3. TERRA murins	252
10.3.1. Télomères murins : probablement majoritairement non transcrits	252
10.3.2. PAR-TERRA dans l'appariement des chromosomes sexuels homologués et la régulation de l'expression des gènes cibles d'ATRX . .	253
10.3.3. Fonctions connues ou prédites des TERRA murins	254
10.4. Conclusion	254
10.5. Bibliographie	255

Chapitre 11. Les télomères et le cancer	259
Arturo LONDOÑO-VALLEJO	
11.1. Introduction	259
11.2. Télomères courts et sénescence induite par les télomères : un obstacle au développement tumoral	259
11.3. Raccourcissement excessif des télomères, moteur des CIN aux premiers stades de la transformation cancéreuse	263
11.4. Contribution de la CIN induite par les télomères à la progression tumorale	266
11.5. Micro-environnement sénescents, un terrain favorable au développement du cancer	267
11.6. Mécanismes de l'immortalisation cellulaire	269
11.7. Potentiel thérapeutique des télomères et de la télomérase et valeur pronostique des évaluations liées aux télomères	273
11.8. Conclusion	276
11.9. Remerciements	276
11.10. Bibliographie	277
Chapitre 12. Physiopathologie des télomères	287
Caroline KANNENGIESSER et Patrick REVY	
12.1. Introduction	287
12.2. Taille des télomères dans le sang	288
12.2.1. Mesure de la taille des télomères	288
12.2.2. Taille des télomères chez les patients atteints de téloméropathie	290
12.3. Différents gènes associés aux défauts télomériques	291
12.3.1. Complexe télomérase	292
12.3.2. Complexe shelterine	293
12.3.3. Complexe CST (CTC1/STN1/TEN1)	293
12.3.4. Facteur de stabilité des télomères	293
12.4. Différentes maladies associées aux défauts télomériques	296
12.4.1. Dyskératose congénitale (DC)	296
12.4.2. Syndrome de Høyeraal-Hreidarsson (HH)	297
12.4.3. Syndrome de Revesz	298
12.4.4. Syndrome de Coats plus	298
12.4.5. Atteinte médullaire	299
12.4.6. Atteinte pulmonaire	300
12.4.7. Atteinte hépatique	301
12.4.8. Autres atteintes	302
12.5. Analyse et conseil génétique des téloméropathies	304
12.5.1. Analyse génétique des téloméropathies	304
12.5.2. Génétique des téloméropathies	305

12.5.3. Conseil génétique des téloméropathies en pratique, prise en charge des maladies rares en France	305
12.5.4. Héritabilité épigénétique	306
12.6. Traitement des maladies associées aux défauts télomériques	307
12.7. Mutations somatiques compensatrices du promoteur de TERT	307
12.8. Héritéité manquante	308
12.9. Conclusion	309
12.10. Bibliographie	309
Chapitre 13. Agents ciblant les télomères	323
Sophie BOMBARD, Patrick MAILLIET et Marie-Paule TEULADE-FICHOU	
13.1. Introduction	323
13.2. Chimie et propriétés <i>in vitro</i> des ligands G4 ciblant les télomères	324
13.2.1. Hétéroaromatiques condensés : les premières générations	325
13.2.2. Polyhétéroaryles macrocycliques	329
13.2.3. Composés de bisquinolinium et de bisquinoléine avec un noyau dicarboxamide aromatique (triazines, 360A, PhenDC3, PDS)	331
13.2.4. Autres échafaudages hybrides dérivés des premières générations de ligands de G4	333
13.2.5. Localisation télomérique des ligands G4 par imagerie	335
13.3. Propriétés biologiques des ligands G4 ciblant les télomères	336
13.4. Complexes métalliques ciblant les télomères	338
13.5. Composés ciblant les protéines du complexe shelterine humaine	343
13.5.1. Inhibiteurs de la liaison des protéines du complexe shelterine à l'ADN	344
13.5.2. Inhibiteurs des interactions protéine-protéine impliquant les protéines du complexe shelterine	345
13.5.3. Modulateurs chimiques des protéines du complexe shelterine	347
13.6. Composés ciblant la télomérase	349
13.6.1. Oligonucléotides comme inhibiteurs de la télomérase	349
13.6.2. Petites molécules comme inhibiteurs de la télomérase	350
13.6.3. Inhibiteurs biologiques de la télomérase	351
13.7. Conclusion	352
13.8. Remerciements	353
13.9. Bibliographie	353
Liste des auteurs	367
Index	369