

Préface

Julia COOPER

Université du Colorado, Aurora, États-Unis

Les extrémités chromosomiques sont à la fois sources de découvertes et de mystères, comme le suggèrent les titres des séminaires et des revues consacrés aux télomères : « La vie au bord du chromosome », « La fin du monde tel que nous le connaissons », « Mise en lumière sur le côté obscur du génome », etc. En effet, l'histoire des télomères, étroitement liée à celle de l'ADN, le « manuel de l'information » à la base de toute la vie telle que nous la connaissons, continue d'être riche en rebondissements inattendus. Depuis les études fondamentales de Barbara McClintock, notre compréhension de la biologie des télomères a été guidée par certaines des figures les plus légendaires de la science, avec une proportion particulièrement élevée de femmes. Le domaine continue d'attirer une communauté scientifique diversifiée et inspirée, dont beaucoup sont les auteurs de cet ouvrage.

Le chromosome humain typique comprend 50 à 250 millions de paires de bases d'ADN qui non seulement contiennent les instructions permettant de synthétiser chaque protéine dans nos cellules, les gènes, mais également les instructions qui permettent de définir quels gènes doivent être exprimés en protéines dans chaque cellule et à quel moment. Par exemple, les cellules hépatiques expriment un ensemble de gènes qui diffère de l'ensemble des gènes exprimés dans les cellules cérébrales, de même, certains gènes doivent être exprimés exclusivement au cours du développement précoce, par exemple, tandis que d'autres ne sont exprimés que lors d'une stimulation hormonale. Par conséquent, l'intégrité de cette information génétique est cruciale pour la santé humaine. Pour cela, de nombreux processus existent pour réparer les dommages causés aux chromosomes ou les inexactitudes dans leur duplication, afin de garantir que notre information génétique n'est ni perdue ni

Les télomères,

coordonné par Carole SAINTOMÉ. © ISTE Editions 2024.

corrompue. Cependant, malgré l'importance de maintenir une stabilité parfaite du génome, l'évolution a joué un jeu fascinant et risqué qui menace l'intégrité de nos génomes : contrairement aux bactéries qui ont des génomes circulaires, l'évolution a doté tous les organismes eucaryotes de **chromosomes linéaires**, dotant chaque chromosome d'**extrémités**. Ces **extrémités** d'ADN peuvent être dégradées par les enzymes de nos cellules qui digèrent l'ADN, ou fusionnées par les enzymes qui joignent les extrémités de l'ADN, créant ainsi des « chromosomes dicentriques » qui provoquent le chaos. Si les deux centromères de ces chromosomes sont tirés vers les extrémités opposées d'une cellule en division, les chromosomes peuvent être étirés et cassés, selon des modalités catastrophiques qui sont encore en cours de définition. Pour éviter ce désastre, il faut des télomères, des réseaux répétés d'une séquence d'ADN double brin riche en G (10 à 15 kilobases de TTAGGG_n chez l'homme, environ 0,004 % de nos plus grands chromosomes) avec une région simple brin à l'extrémité du chromosome, ainsi que des protéines qui lient les régions double brin et simple brin. L'effet considérable des télomères sur la stabilité globale du génome explique en partie la fascination qu'ils suscitent : sans télomères, la stabilité de nos génomes est détruite, ce qui peut avoir des conséquences désastreuses pour le développement et la survie de l'homme.

L'évolution a non seulement implanté ces **extrémités** potentiellement catastrophiques sur chacun de nos chromosomes, mais elle a également créé une couche supplémentaire de complexité télomérique avec ce que l'on appelle le « problème de réplication des extrémités ». Ce problème de réplication fait référence à l'incapacité totale des ADN polymérases, les enzymes qui dupliquent nos chromosomes, à répliquer complètement les extrémités des chromosomes linéaires – cette incapacité entraîne la perte d'une petite quantité d'ADN à l'extrémité de chaque chromosome à chaque cycle de réplication. Les extrémités des chromosomes sont alors détectées par la cellule comme des extrémités d'ADN endommagées, ce qui déclenche l'arrêt du cycle cellulaire. Cet arrêt est connu sous le nom de « sénescence ». La télomérase, une « transcriptase inverse » cellulaire, une enzyme qui copie l'ARN en ADN, offre la solution parfaite au problème de la réplication des extrémités. La télomérase ajoute des répétitions de télomères à l'extrémité des chromosomes, reconstituant ainsi les séquences perdues en raison du problème de réplication des extrémités. Cependant, par une ironie de l'évolution, la télomérase humaine n'est exprimée que dans la lignée germinale et les cellules souches – l'expression de la télomérase reste silencieuse dans la plupart de nos cellules somatiques, ce qui entraîne l'attrition des télomères avec l'âge. Cette attrition des télomères limite la durée de vie de nos cellules somatiques et assure une fonction de « suppresseur de tumeurs » en arrêtant la division des cellules qui peuvent avoir accumulé de nombreuses mutations au fil du temps. Cependant, cette sénescence programmée des cellules une fois que leurs télomères s'érodent jusqu'à atteindre une longueur non fonctionnelle est un pari risqué. Certaines cellules dont les télomères sont excessivement courts subissent des mutations qui les empêchent d'arrêter la division cellulaire, de sorte que leurs télomères raccourcis sont dégradés ou fusionnés malgré la poursuite de la croissance cellulaire, ce qui produit des génomes corrompus à l'origine de la formation de cancers. De plus, alors que la sénescence due à l'attrition des

télomères peut avoir évolué pour nous préserver du cancer pendant nos années de reproduction, cette même sénescence est associée à des pathologies liées à l'âge. Par conséquent, la compréhension de la biologie des télomères et l'intervention éventuelle sur celle-ci ont des implications évidentes pour la prévention du cancer, les maladies dégénératives et l'allongement de la durée de vie.

Les mécanismes par lesquels les télomères empêchent la dégradation et la fusion des chromosomes semblent également contre-intuitifs à première vue. On pourrait imaginer que le complexe des télomères agisse comme une forteresse, interdisant l'accès aux activités de digestion de l'ADN et de fusion des extrémités. Mais là encore, l'évolution a trouvé une solution plus nuancée, plus souple et potentiellement dangereuse : les enzymes qui peuvent dégrader et fusionner les extrémités de l'ADN de manière délétère sont en fait recrutées dans les télomères, mais elles y sont ensuite étroitement contraintes. Par exemple, les enzymes qui digèrent l'ADN sont utilisées, sous ce contrôle étroit, pour s'assurer que les télomères régénèrent continuellement le simple brin terminal, qui à son tour lie des protéines protectrices essentielles. On pourrait penser qu'une telle utilisation d'enzymes potentiellement dangereuses est risquée, et c'est en effet ce qui se manifeste, par exemple, par la perte sporadique occasionnelle d'une partie du télomère. En outre, la nature répétitive de l'ADN télomérique le rend intrinsèquement difficile à répliquer, ce qui nécessite une interaction complexe entre les mécanismes de réplication « normaux » et les mécanismes qui entrent en action lorsque la réplication est entravée. Une grande partie de ce que nous savons sur ces mécanismes et leurs actions spécialisées au niveau des télomères provient des auteurs de cet ouvrage et est abordée ici.

Les détails de la coordination de ces événements à risque par les télomères, de la possibilité de remédier aux catastrophes télomériques et des possibilités offertes à la cellule par ces structures chromosomiques uniques, ont réservé de nombreuses surprises et sont encore en cours d'élucidation. Mon propre parcours dans le domaine des télomères a également été plein de surprises. Par exemple, nous avons découvert que les télomères jouent un rôle dans la chorégraphie des mouvements des chromosomes et contrôlent donc quelques régions du noyau, et même quelles autres parties du chromosome entrent en contact avec les télomères. À son tour, le contact avec les télomères est important ; le contact entre les télomères et l'enveloppe nucléaire peut influencer la rupture de l'enveloppe nucléaire, et le contact entre les télomères et les centromères peut influencer le désassemblage et le réassemblage des centromères. Le domaine des télomères reste donc riche de questions vitales et fascinantes. Cet ouvrage décrit un grand nombre des surprises et des questions qui animent actuellement la biologie des télomères et vous invite à rejoindre la communauté diversifiée des biologistes des télomères pour obtenir des réponses et poser de nouvelles questions.