

## Réplication des bouts des chromosomes : Télomères et télomérases

### ce cours à des références

Le fait que les adn polymérases n'allongent les amorces que dans le sens 5~3 les rend incapables de répliquer jusqu'au bout d'une molécule d'adn ouverte .il doit donc exister un autre mécanisme adapté à la réplication des ces extrémités ou de ces séquences terminales des chromosomes d'eucaryotes .

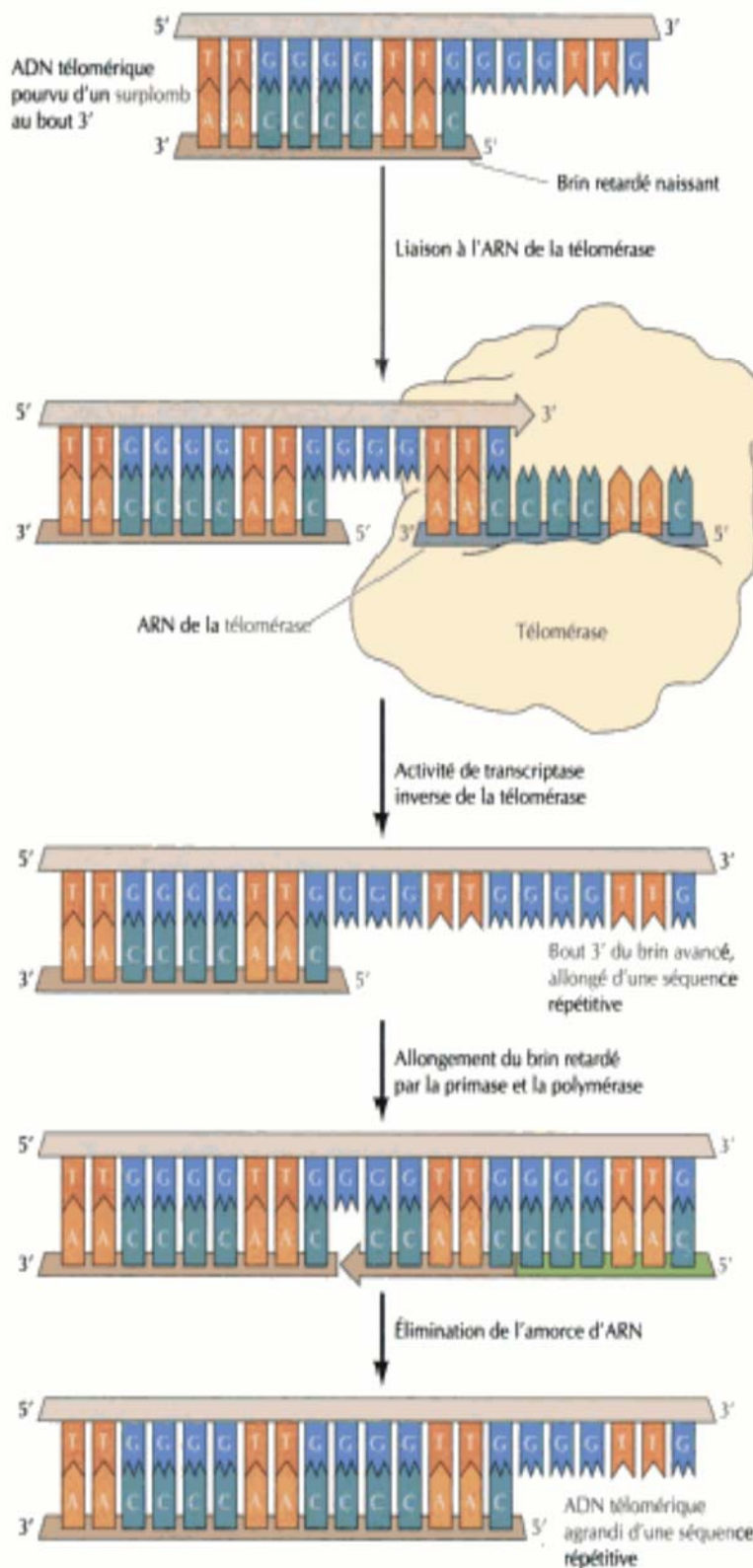
ces séquences télomères consistent en répétitions en tandem d'un adn de séquences simples .elles sont répliquées par une enzyme (une **télomérase**) ou **télomère synthétase**) qui catalyse leur synthèse en l'absence de matrice d'adn.

La télomérase est une transcriptase inverse, appartenant à une classe d'adn polymérase découverte tout d'abord chez les rétrovirus qui synthétise de l'adn sur une matrice d'arn. Il est important de noter que la télomérase elle même qui porte sa propre matrice d'arn complémentaires des séquences répétitives du télomère. En utilisant un arn comme matrice , l'enzyme une série de séquences télomériques qui régénèrent le télomère en l'absence de matrice d'adn classique.

Le mécanisme d'action de la télomérase fut découvert en 1985 par Carol Greider et Elizabeth Blackburn au cours des recherches Sur le protozoaire *Tétrahymena*. la télomérase de ce protozoaire comprend un arn de 159 nt dont une partie possède la séquence 3'\_AACCCCAAC\_5'; celle-ci est complémentaire de la répétition télomérique 5'\_TTGGGG\_3' de *Tétrahymena* et sert de matrice pour la synthèse de l'adn télomérique, en utilisant son arn comme matrice. La télomérase arrive à prolonger, de la longueur d'un élément moléculaire répétitif, l'extrémité 3' d'un adn au delà de sa longueur originelle le brin complémentaire va être alors synthétisé par le complexe primase  $\alpha$  primase selon l'amorçage classique sur un arn. l'élimination de l'amorce arn laisse substituer un surplomb 3' d'adn chromosomique qui sert de nouveau allongé sous l'action de la télomérase

On a retrouvé une télomérase chez de nombreux eucaryotes et on a cloné les genes des arn de la télomérase de *Tétrahymena*, de la levure de la souris et de l'homme.

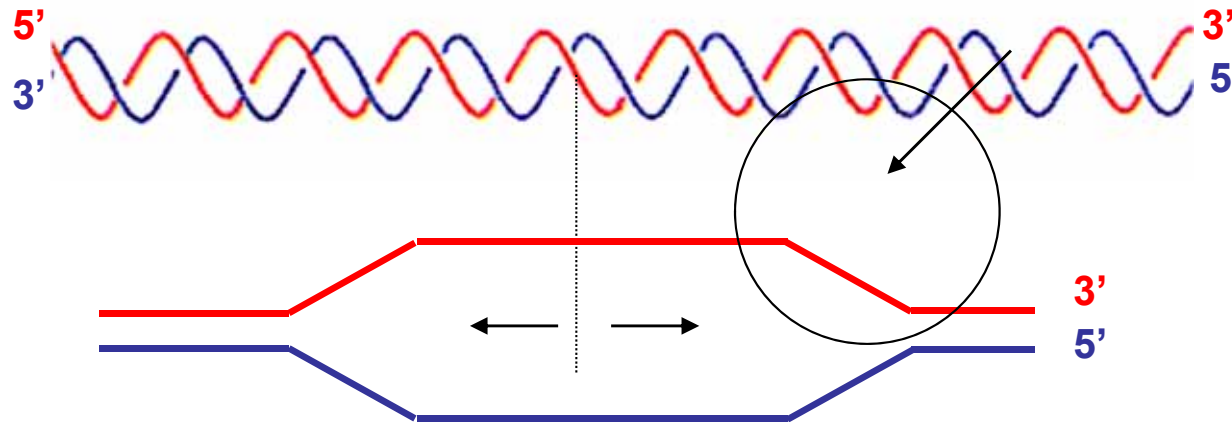
L'arn de toutes ces télomérases comporte des séquences complémentaires à la séquences télomérique répétitive de l'organisme correspondant en outre, quand on introduit des gènes mutants d'arn de télomérase chez des levures , on constate que les séquences répétitives du télomère chromosomique ont adopté la séquence complémentaire de la séquence mutée, ce qui prouve directement le rôle joué par le télomère dans la survie des extrémités des chromosomes d'eucaryotes.



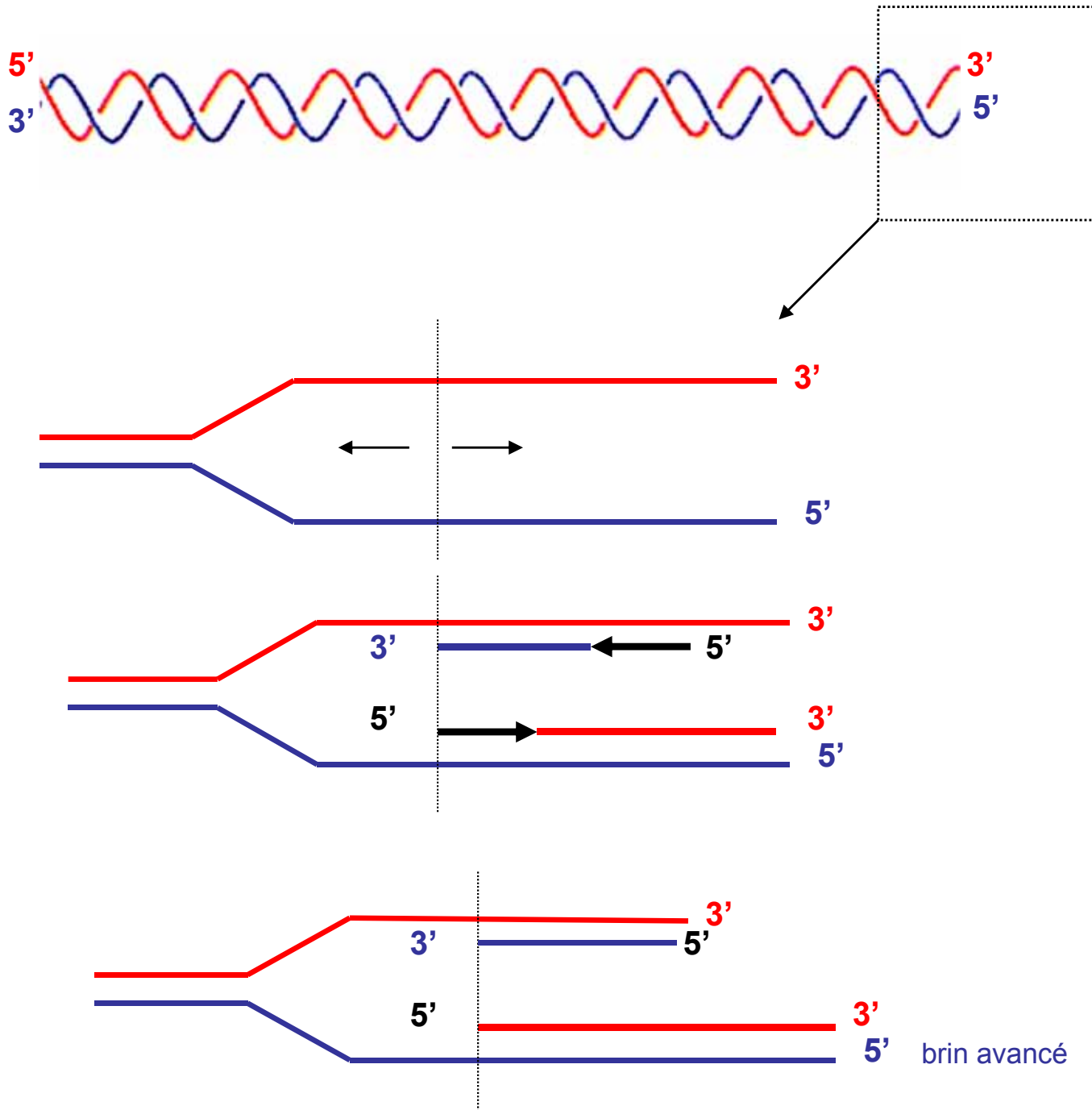
**Figure 5.18**  
**Action de la télomérase.** L'ADN télomérique est une séquence simple répétitive pourvue d'une extrémité 3' débordant sur le brin avancé néoformé. En son site actif, la télomérase (ou mieux, la synthétase du télomère) comporte sa propre molécule d'ARN, complémentaire à l'ADN télomérique. Le surplomb d'ADN télomérique se lie à l'ARN de la télomérase, lequel sert de matrice pour allonger d'un module répétitif le brin avancé. Le brin retardé d'ADN télomérique sera allongé ensuite classiquement sur une amorce d'ARN par l'ADN polymérase.



# Réplication des télomères



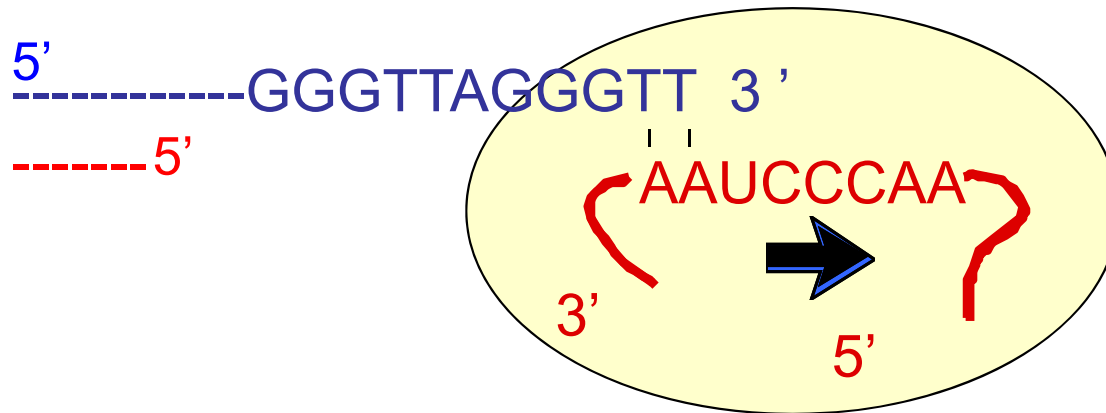
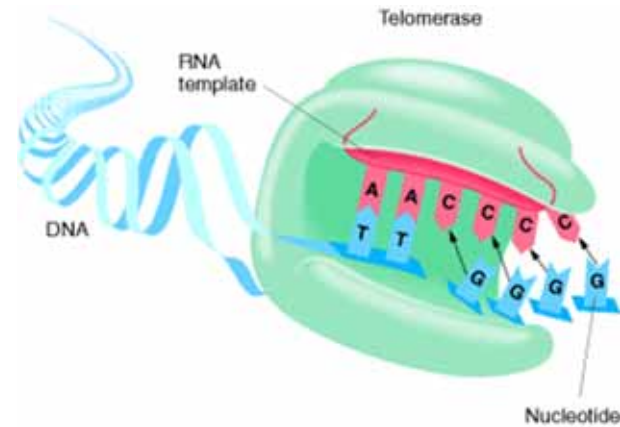
Le prix Nobel de Médecine et Physiologie **2009** est décerné à **Elizabeth H Blackburn, Carol W Greider, Jack W Szostak** pour « la découverte du **mécanisme de protection des chromosomes par les télomères et la télomérase** »



❖ L'ADN des télomères contient des séquences répétées



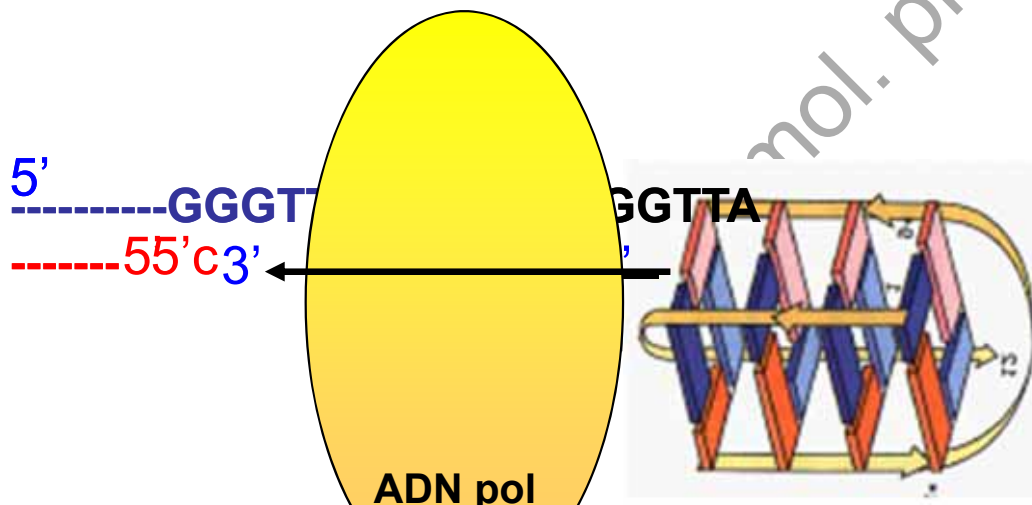
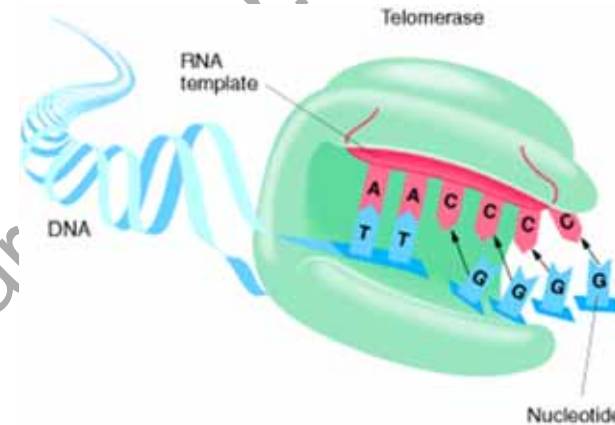
❖ télomérase à ARN possédant une activité reverse-transcriptase



1. Appariement de l'ARN de la télomérase avec l'extrémité 3'
2. Elongation
3. Translocation



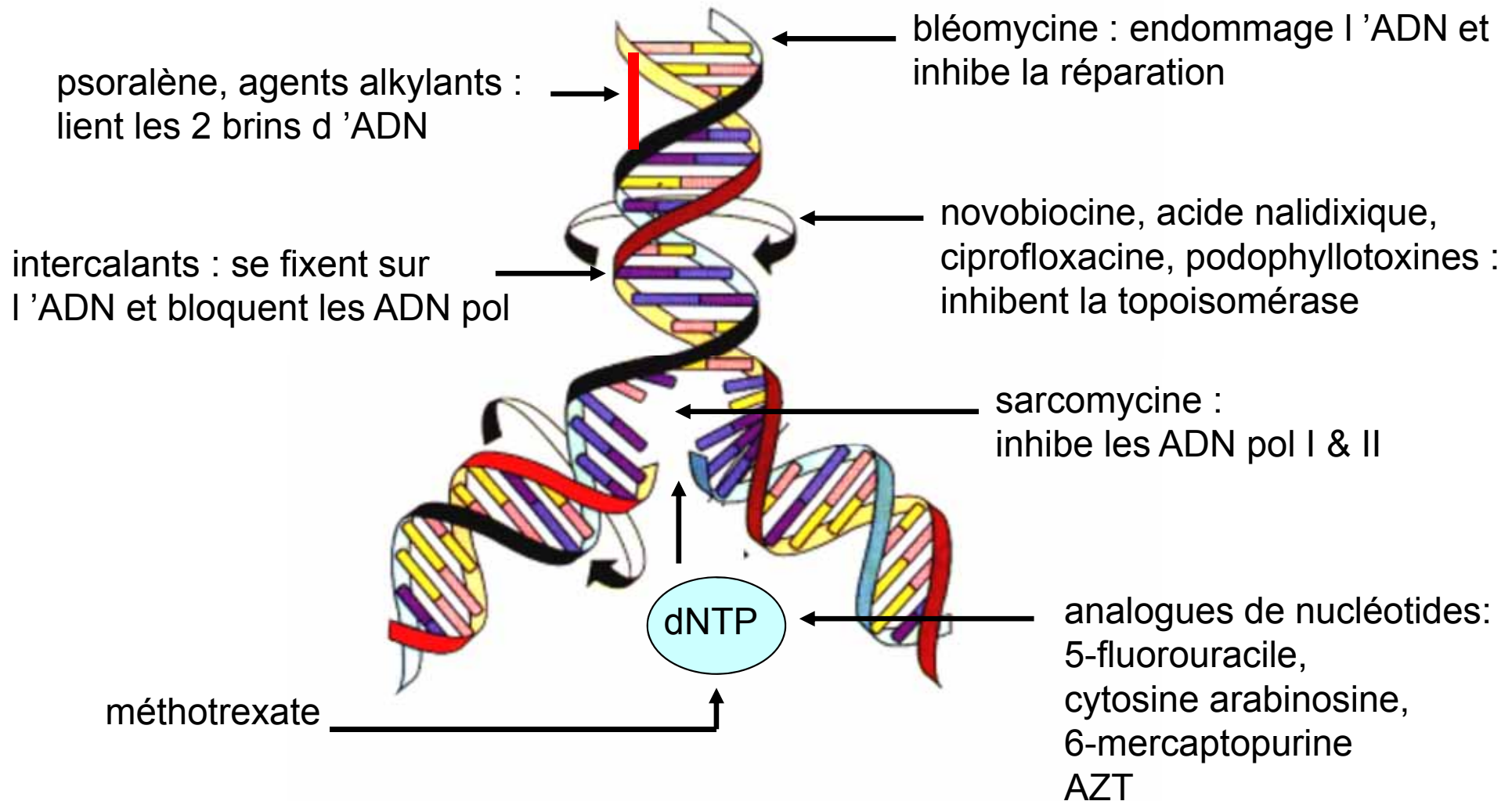
❖ télomérase à ARN possédant une activité reverse-transcriptase



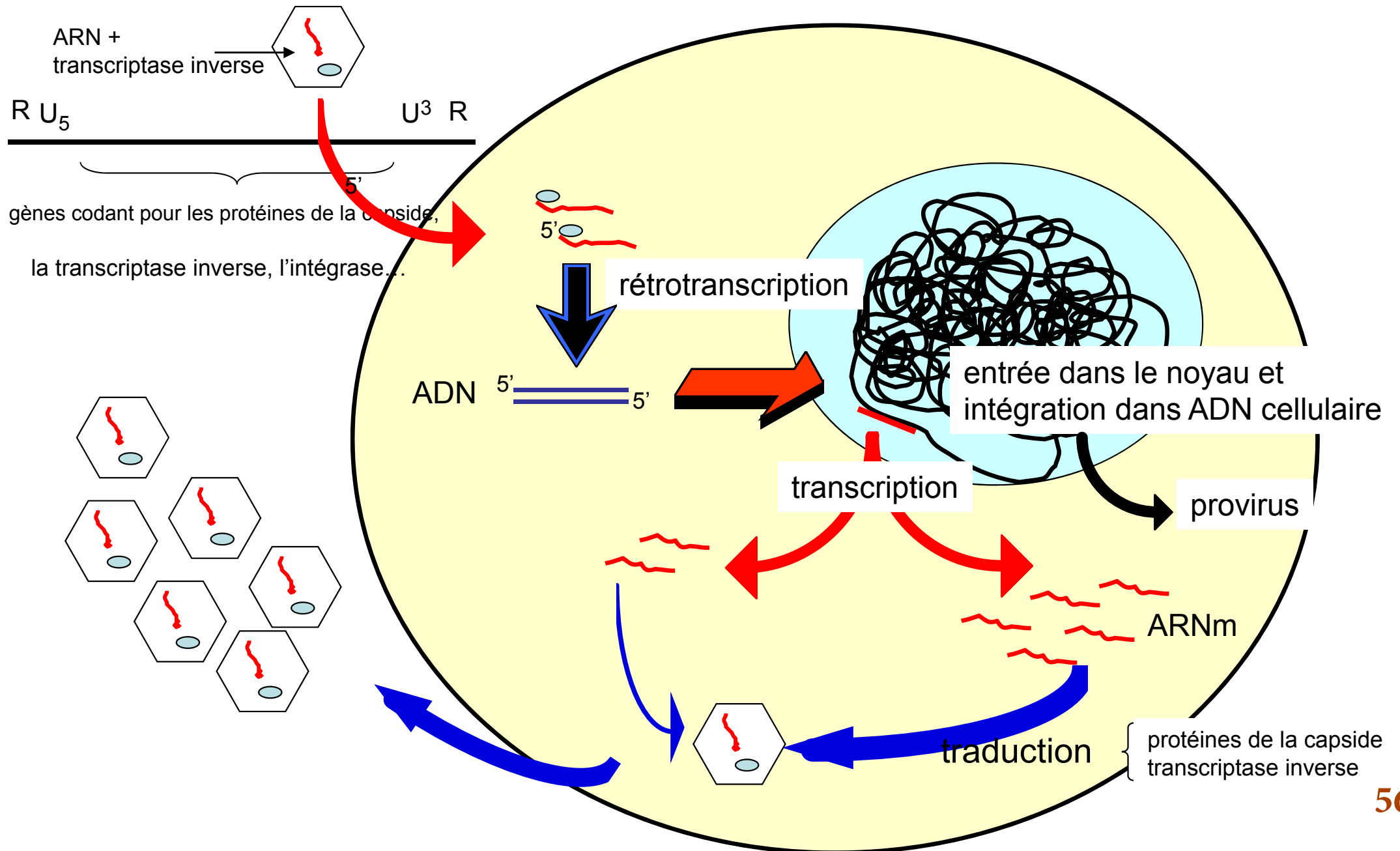
1. Appariement de l'ARN de la télomérase avec l'extrémité 3'
2. Elongation
3. Translocation
4. Formation d'une structure III permettant la fixation de l'ADN pol

Le prix Nobel de Médecine et Physiologie 2009 est décerné à Elizabeth H Blackburn, Carol W Greider, Jack W Szostak pour « la découverte du mécanisme de protection des chromosomes par les télomères et la télomérase »

## La réplication est une cible thérapeutique



# Réplication des rétrovirus :



la transcriptase inverse du virus HIV est inhibée par l'AZT, un analogue de nucléotide