



LA PUISSANCE DES TÉLOMÈRES : COMMENT VIVRE LONGTEMPS ET EN BONNE SANTÉ

Elizabeth Blackburn *

Département de Biochimie et Biophysique, Université de Californie, San Francisco, San Francisco, CA, États Unis

Savais-tu que les choix que tu fais tous les jours, y compris le temps passé à faire du sport, ce que tu manges et même ta façon de penser, peuvent modifier des composants de base de tes cellules ? Dans cet article, je te parlerai des télomères, les extrémités protectrices des molécules d'ADN - la molécule portant l'information génétique de chaque organisme. Je te parlerai aussi d'une enzyme que nous avons découverte, appelée télomérase, responsable de l'élongation et de l'entretien des télomères. Après avoir plongé dans les détails moléculaires des télomères et de la télomérase, je te ferai découvrir des liens forts entre les télomères et la santé humaine. Je pense qu'après avoir lu cet article, tu seras étonné par la façon dont les facteurs psychologiques, environnementaux et sociétaux influencent la santé humaine en jouant sur les aspects les plus fondamentaux de la biologie humaine.

La professeure Elizabeth Blackburn a reçu le prix Nobel de Physiologie et de Médecine en 2009. Ce prix, qu'elle a partagé avec la professeure Carol Greider et le professeur Jack Szostak, a été donné pour la découverte de comment les télomères et l'enzyme télomérase protègent les chromosomes.

DES BOUTS PROTECTEURS AUX EXTRÉMITÉS DE L'ADN

La vie, dans toute sa complexité, est un immense puzzle. Des gens curieux, comme toi et moi, sont amenés à se poser des questions telles que "Qu'est-ce que c'est?", "Qu'est-ce qui se passe?", "Pourquoi?". J'ai choisi de porter ma curiosité sur la biologie, la science de la vie. La biologie est si complexe qu'avant de s'embarquer dans l'étude d'un sujet qui t'intéresse il faut toujours commencer par se demander : quelles sont les choses que je *peux* comprendre et sur quoi dois-je me concentrer dans mes recherches pour y arriver ? Si tu ne le fais pas, tu te perds, rapidement, submergé par de trop nombreux détails du phénomène biologique auquel tu t'es attaqué. Une des voies d'étude de la biologie est la biologie moléculaire, qui examine les processus biologiques à travers les molécules et leurs interactions. Personnellement, j'aime beaucoup la biologie moléculaire car elle permet de répondre à des questions spécifiques et fondamentales sur les mystères de la vie. Dans cet article, je vais te dire comment nous avons utilisé la biologie moléculaire pour faire des découvertes sur un important mécanisme de protection des extrémités des molécules d'ADN, les molécules qui contiennent l'information génétique qui se transmet des parents aux enfants. Mais d'abord, nous avons besoin de quelques concepts de base.

L'ADN, LES CHROMOSOMES ET LA RÉPLICATION

Chaque cellule vivante contient des **chromosomes**. Chaque chromosome contient un polymère (une très grosse molécule) appelé **acide désoxyribonucléique**, ou **ADN**. L'ensemble de cet ADN constitue une véritable bibliothèque contenant toutes les informations qui permettent à la cellule, et à tout organisme formé de cellules, de s'organiser et de fonctionner. La molécule d'ADN a la forme d'une double hélice, faite de deux brins qui s'opposent l'un à l'autre et s'enroulent ensemble (**Figure 1**).

L'ADN est enroulé et condensé à l'intérieur des cellules sous la forme de chromosomes (**Figure 1**). Dans les cellules humaines, par exemple, il y a 23 paires de chromosomes. Ce sont des chromosomes linéaires, chacun d'eux ayant deux extrémités, et ils sont situés dans le noyau de la cellule. Ceci est vrai pour toutes les cellules des **eucaryotes**, organismes dont les cellules possèdent un noyau. Les animaux, les plantes, les champignons, ainsi que la plupart des algues sont des eucaryotes. En revanche, les organismes dont les cellules n'ont pas de noyau, que l'on appelle les **procaryotes** (comme les bactéries), ont des chromosomes circulaires, qui n'ont donc pas d'extrémités (comme un cercle).

Lorsque les cellules se divisent, leur ADN doit être dupliqué pour que les deux nouvelles cellules contiennent chacune toutes les

CHROMOSOME. Structure de base dans laquelle l'ADN est condensé et emballé à l'intérieur du noyau de la cellule.

ADN. Support de l'information génétique des cellules (ce qui est transmis de génération en génération). À partir des informations qu'il contient, les cellules peuvent fabriquer leurs protéines et assurer leurs activités.

EUCARYOTES. Organismes dont les cellules ont un noyau.

PROCARYOTES. Organismes dont les cellules n'ont pas de noyau.

informations conservées dans l'ADN (c'est ce qu'on appelle la réplication de l'ADN). Comme tu le sais peut-être, chaque brin d'ADN est une chaîne de quatre composés chimiques, appelées bases et symbolisés par les lettres A, T, G et C (A pour adénine, T pour thymine, G pour guanine et C pour cytosine). C'est la séquence de ces bases le long de la molécule d'ADN qui constitue un code et sert de "mode d'emploi" à la cellule. Entre les deux brins d'ADN, qui composent la double hélice, les bases forment des paires A-T et G-C : à chaque A d'un brin correspond un T de l'autre brin, en face de G il y a un C, et vice versa (Figure 1) ; on dit que les deux brins sont complémentaires.

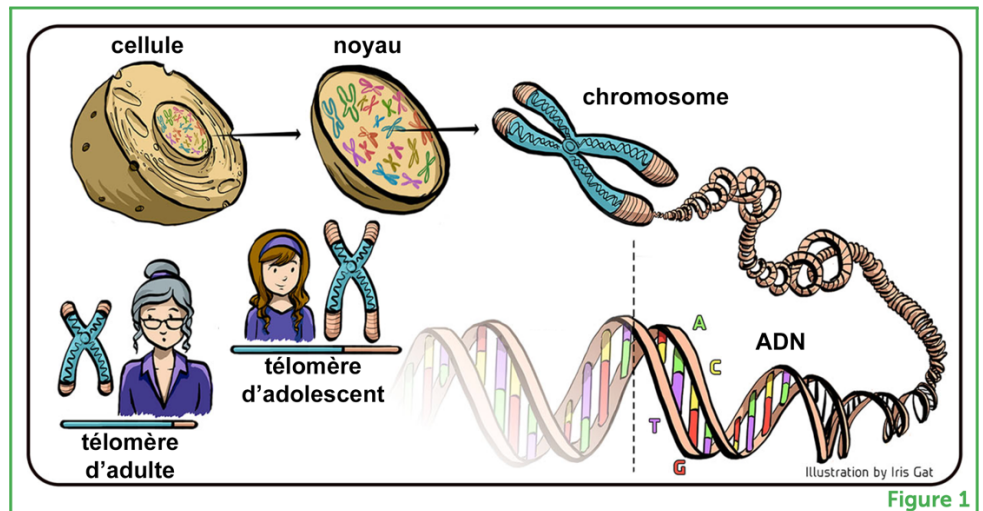


Figure 1. L'ADN et les chromosomes dans les cellules eucaryotes. Chez les eucaryotes, l'ADN est conservé dans le noyau de la cellule, où il est enroulé et condensé, formant des chromosomes. L'ADN contient deux brins complémentaires l'un de l'autre, composés de quatre bases (A, T, G et C ; schématisées ici par quatre couleurs) et organisés en double hélice. Lorsque les cellules se répliquent, chaque brin d'ADN est copié en son complément et on se retrouve avec deux doubles hélices à partir de celle d'origine ; chaque cellule fille reçoit une de ces doubles hélices. Mais la machinerie moléculaire qui copie l'ADN n'arrive pas à copier l'ADN à l'extrémité du chromosome (la partie transparente sur la figure). Un mécanisme spécial est donc nécessaire pour que la molécule d'ADN ne se raccourcisse pas trop à chaque division de la cellule, ce qui risquerait de faire perdre à la cellule des informations génétiques importantes.

Pour commencer la réplication de l'ADN, une machinerie cellulaire complexe sépare les deux brins de la double hélice d'ADN. Chaque brin sert de modèle pour la synthèse de son brin complémentaire. A la fin, on obtient deux nouvelles doubles hélices identiques à la double hélice d'ADN d'origine.

Mais il y a un problème : cette machinerie complexe n'arrive pas à copier les brins d'ADN jusqu'au bout (Figure 1). Quelques bases aux extrémités de chaque brin d'ADN ne sont pas copiées lors de la réplication ! Cela signifie qu'après chaque réplication, l'ADN raccourcit.

Curieux comme tu es, tu te demandes sûrement pourquoi l'ADN n'est pas entièrement répliqué ! La réponse honnête est que nous ne le savons pas vraiment. C'est là que les biologistes doivent faire un travail d'archéologues - essayer de déchiffrer ce qui s'est passé il y a très longtemps à l'aide des quelques traces qui ont survécu jusqu'à aujourd'hui. Nous sommes sûrs que l'ADN n'est pas entièrement copié lors de la réplication chez les cellules eucaryotes. Chez les procaryotes par contre, le problème ne se pose pas car les chromosomes sont circulaires et donc sans extrémités libres. On considère aujourd'hui que les premières cellules, au début de l'évolution de la vie, étaient des procaryotes ; les cellules eucaryotes, avec leur ADN linéaire - donc avec des extrémités - se seraient développées plus tard au cours de l'évolution. L'ancêtre commun à tous les eucaryotes serait donc un procaryote, qui aurait légué aux eucaryotes une machinerie de réplication de l'ADN, qui fonctionnait bien pour lui, puisque pour un ADN circulaire le problème des extrémités de l'ADN n'existait pas. Mais alors, que se passe-t-il aujourd'hui chez les eucaryotes ? Est-ce qu'à chaque fois que la cellule réplique son matériel génétique, l'ADN organisé en chromosomes linéaires risque de perdre des informations génétiques importantes ? Heureusement, ce n'est pas le cas, car un mécanisme de protection veille à ce qu'aucune partie de l'ADN important pour le bon fonctionnement des cellules eucaryotes ne soit perdue.

LES TÉLOMÈRES PROTÈGENT L'ADN

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent ([Figure 1](#)), la réplication de l'ADN, chez les eucaryotes, s'arrête quelques bases avant l'extrémité des brins. Imagine que quelqu'un te demande d'inventer une solution pour protéger le matériel génétique qui se trouve au bout de la molécule de l'ADN, quelle solution proposerais-tu ? Eh bien, il se trouve qu'à l'extrémité des chromosomes linéaires il existe des séquences d'ADN spéciales, que l'on appelle "les **téломères**" (en grec, "telo" signifie fin et "mere" signifie partie). L'ADN qui constitue les télomères est ce qu'on appelle de l'ADN non codant, de l'ADN qui ne contient pas d'informations génétiques permettant le fonctionnement de la cellule (les gènes, qui constituent la partie de l'ADN appelée ADN codant). La fonction des télomères est de garantir que la partie importante de l'ADN, qui s'arrête juste avant les télomères, n'est pas endommagée lors de la réplication.

On peut comparer les télomères à des pointes en plastique qui protègent les extrémités des lacets de chaussures. Même si ces pointes sont un peu endommagées, les lacets restent intacts et remplissent leur fonction. C'est pareil pour les télomères : l'ADN est préservé, même si on perd une petite partie du télomère pendant la réplication. De cette façon les télomères compensent l'insuffisance du mécanisme de la réplication, incapable de copier l'ADN jusqu'au

TÉLOMÈRE. Séquence d'ADN protectrice située à l'extrémité des chromosomes linéaires.

ENZYME. Protéine qui accélère une réaction chimique dans l'organisme.

bout des chromosomes. Mais il y a plus ! Nous avons découvert que quand un télomère se raccourcit (à chaque division cellulaire), il mobilise une **enzyme** spéciale, capable d'allonger le télomère et donc le renouveler ! C'est la solution que la nature a sélectionnée pour résoudre le problème de la réplication incomplète des chromosomes linéaires.

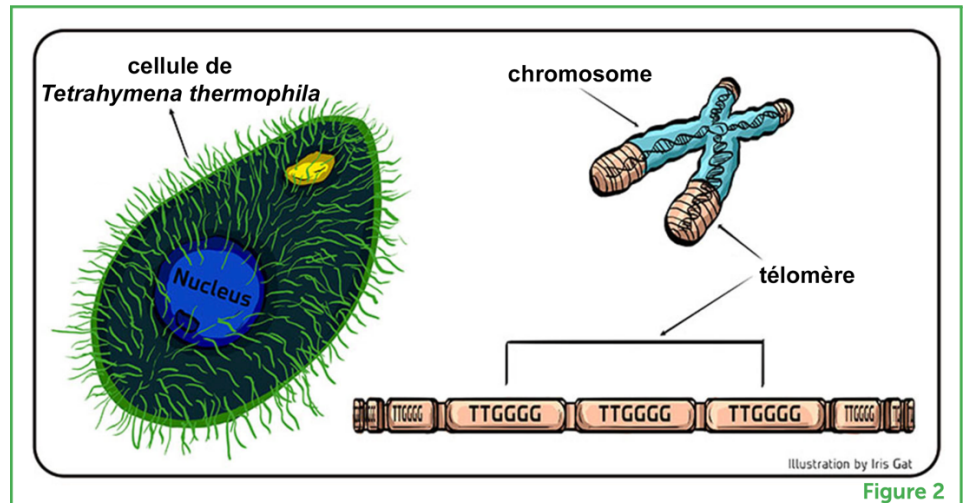
Les télomères ont été identifiés dans les années 1930 par Muller [1] et McClintock [2]. Ces chercheurs ont compris qu'il y avait "quelque chose" de spécial à l'extrémité des chromosomes. Plus tard, avec le développement de la biologie moléculaire, il a été possible de caractériser la nature moléculaire de ce "quelque chose", c'est-à-dire des télomères. En 1978, Joseph Gall et moi-même avons identifié la structure des télomères à l'extrémité des chromosomes linéaires dans un organisme intéressant appelé *Tetrahymena thermophila*, un petit eucaryote unicellulaire que l'on trouve facilement dans des eaux douces comme les mares et les étangs [3]. Nous avons découvert que les télomères de cet organisme sont constitués de répétitions d'un motif particulier de bases d'ADN, à savoir la séquence TTGGGG (Figure 2). Ce motif est répété 20 à 50 fois aux extrémités des différents chromosomes. Peu de temps après, des motifs répétés similaires ont été découverts dans les télomères d'autres organismes, comme le cilié *Oxytricha* (TTTTGGGG) et des moisissures (TTAGGG) [4]. Les télomères à l'extrémité de tous nos chromosomes sont également constitués de la séquence TTAGGG, mais répétée cette fois des milliers de fois [4].

De nombreuses questions intéressantes peuvent être posées à ce stade sur les télomères et les motifs répétés de nucléotides qui les composent. Je voudrais me concentrer sur la question suivante : comment les télomères sont-ils ajoutés aux extrémités des chromosomes ? Et est-ce que le même processus fonctionne aussi dans d'autres situations, pas seulement lors de la réplication de l'ADN ? Dans les prochaines sections, nous allons examiner le merveilleux mécanisme qui construit les télomères, et nous verrons ce que les télomères peuvent nous apprendre sur la santé et le bien-être d'un organisme humain.

PROLONGER LA VIE DES *TETRAHYMENA* - LA DÉCOUVERTE DE LA TÉLOMÉRISE

Lorsque j'étudiais *Tetrahymena* et des espèces apparentées au début des années 1980, on savait que leur cycle de vie comportait une étape où leurs chromosomes sont coupés en morceaux plus petits, donnant lieu à ce qu'on appelle des minichromosomes. Comme pour le chromosome entier, les minichromosomes se terminent également par des répétitions télomériques de séquence TTGGGG. Dès que nous avons découvert la structure de ces répétitions d'ADN dans les

cellules de *Tetrahymena*, nous avons essayé de comprendre comment ces nouvelles données scientifiques s'intègrent dans l'ensemble de connaissances sur la façon dont les bases sont ajoutées à l'ADN des chromosomes. À l'époque on ne connaissait que deux mécanismes capables d'ajouter des bases à l'ADN : (i) la réplication de l'ADN et (ii) la recombinaison de l'ADN (processus biochimique qui remplace un fragment d'ADN par un autre).



Chacun de ces mécanismes obéit à un ensemble de règles très précises, qui ne semblaient pas s'appliquer aux télomères. Par exemple, comment expliquer que les télomères de *Tetrahymena* n'ont pas tous la même longueur ? En effet, nous trouvions parfois juste quelques répétitions et parfois beaucoup. Une autre surprise était que parfois les télomères s'allongent brusquement, tous en même temps. Ces comportements bizarres nous montraient que ce que nous savions à l'époque sur l'ADN n'était pas suffisant pour expliquer le fonctionnement de télomères.

C'était un de ces moments très spéciaux dans la recherche scientifique : le chercheur arrive à un genre de carrefour, où le chemin à prendre n'est pas indiqué par l'ensemble de ses connaissances. Dans ce cas il faut oser sortir des sentiers battus et faire jouer sa créativité pour envisager des nouvelles solutions. J'ai alors essayé de réfléchir au mécanisme qui pourrait être à l'origine de l'ajout des répétitions télomériques aux minichromosomes au moment où les chromosomes longs de *Tetrahymena* sont coupés en morceaux.

C'était un de ces moments très spéciaux dans la recherche scientifique : le chercheur arrive à un genre de carrefour, où le chemin à prendre n'est pas indiqué par l'ensemble de ses connaissances. Dans ce cas il faut oser sortir des sentiers battus et faire jouer sa créativité pour envisager des nouvelles solutions. J'ai alors essayé de réfléchir au mécanisme qui pourrait être à l'origine de l'ajout des répétitions télomériques aux minichromosomes au moment où les chromosomes longs de *Tetrahymena* sont coupés en morceaux.

MOLÉCULE PRÉCURSEUR. En biochimie (chimie du vivant), un précurseur est une molécule qui est utilisée pour la fabrication d'une autre molécule (des nucléotides pour un acide nucléique, des acides aminés pour les protéines).

TÉLOMÉRASE. Enzyme qui ajoute l'ADN télomérique aux extrémités des chromosomes.

ARN. Molécule similaire à l'ADN. Il existe plusieurs types d'ARN indispensables pour la synthèse des protéines ou la répllication de l'ADN.

Il était possible qu'une enzyme, jusque là inconnue, soit responsable de ce processus. Pour tester cette hypothèse, j'ai placé dans un tube à essai un extrait de cellules de *Tetrahymena*, qui contenait des minichromosomes et toutes les protéines de la cellule. Ensuite j'y ai ajouté diverses substances chimiques pour voir si l'une d'entre elles rendrait possible l'ajout de télomères aux extrémités de chromosomes.

Après quelque temps de tâtonnements, j'ai trouvé des conditions dans lesquelles l'extrait de cellules était capable de synthétiser des répétitions télomériques !

C'est à ce moment de notre exploration des télomères que Carol Greider a rejoint mon laboratoire. Pour son projet de thèse de doctorat elle a accepté le défi de simplifier la réaction dans le tube à essai, la réduire à ses composants strictement essentiels, dans le but d'identifier l'activité enzymatique responsable de l'ajout des répétitions télomériques. Ce travail demandait une approche que nous appelons "essai et erreur" : on teste des nombreuses conditions jusqu'à trouver celle qui marche. Et, en effet, Carol a réussi à définir quels composants sont nécessaires et suffisants pour ajouter des répétitions TTGGGG aux minichromosomes. Nous avons montré qu'il suffisait d'ajouter deux **molécules précurseurs** de bases incorporées dans l'ADN (dGTP et TTP) et un peu d'un sel, le chlorure de magnésium, pour que des répétitions TTGGGG soient ajoutées aux extrémités d'une molécule d'ADN [5]. Nous étions donc sur la piste d'un nouveau mécanisme enzymatique responsable de l'allongement des télomères ! Claire Wyman, une autre thésarde au laboratoire a trouvé un nom pour cette nouvelle enzyme : la **télomérase** [6].

Il fallait maintenant valider que la télomérase allongeait bien l'ADN dans les cellules vivantes (et pas seulement dans l'éprouvette). Des expériences supplémentaires, que nous avons entreprises dans ce but et que je ne décrirai pas en détail ici, nous ont mené à une nouvelle découverte. La télomérase avait une partie **ARN**, dont la courte séquence était complémentaire à la séquence ADN des répétitions télomériques. Cet ARN sert de modèle pour l'ajout d'un motif télomérique. Dans certaines de nos expériences, nous avons modifié (ou "muté") la structure de la télomérase pour voir si les mutations changeaient sa capacité de synthétiser l'ADN télomérique et donc d'allonger les télomères. Parmi ces mutations il y avait certaines qui concernait la molécule d'ARN, et qui change donc le modèle de la séquence télomérique à ajouter. Ces mutants continuaient à fonctionner, mais les télomères de *Tetrahymena* étaient alors constitués de nouvelles répétitions télomériques, différentes des répétitions originales TTGGGG et complémentaires au modèle mutant [7].

Dans les cellules qui portaient d'autres mutations de la télomérase, qui cette fois l'empêchaient de fonctionner, les télomères se raccourcissaient à chaque division cellulaire. Dans ce cas, après 20 à 25 divisions, les cellules cessaient de se diviser et mourraient [7] (Figure 3, à gauche). Cela signifie que, lorsque l'activité de la télomérase a été endommagée, les cellules de *Tetrahymena*, qui sont normalement immortelles (c'est-à-dire qui peuvent se multiplier apparemment à l'infini) sont devenues mortelles (c'est-à-dire qu'elles cessent de se multiplier après un certain nombre de divisions). L'ensemble de ces résultats a conduit à la conclusion que la télomérase est bien responsable de l'ajout de répétitions télomériques à l'extrémité des chromosomes linéaires. Pour cette découverte, Carol et moi avons reçu le prix Nobel de Physiologie et de Médecine en 2009 (que nous avons partagé avec un autre collaborateur, Jack Szostak, avec qui j'ai étudié la fonction des télomères dans les cellules de levure de boulanger).

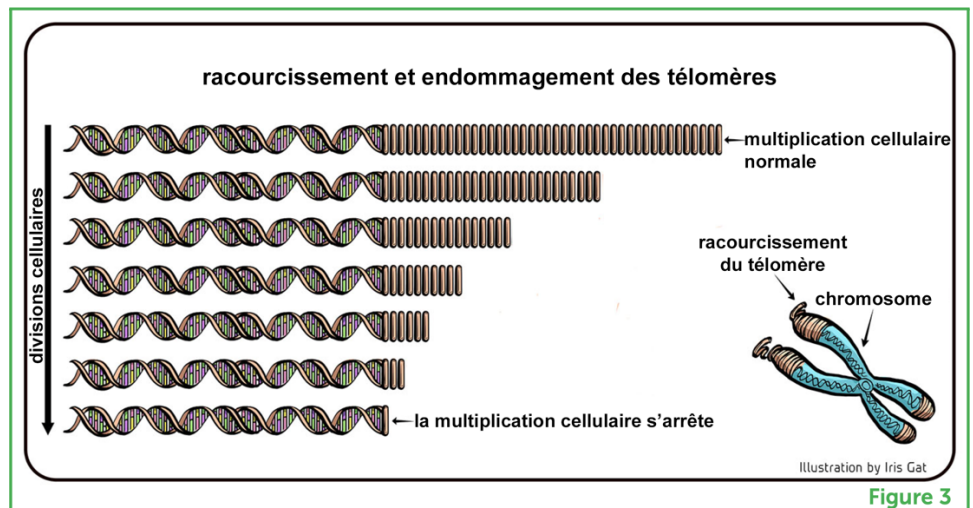


Figure 3. Raccourcissement et endommagement des télomères. (À gauche) Dans les cellules de *Tetrahymena*, quand la télomérase ne fonctionne pas correctement, l'ADN télomérique (partie répétée à droite de l'ADN dans ce dessin) se raccourcit à chaque division de la cellule. Lorsque les télomères deviennent trop courts, la cellule cesse de se multiplier. Il en va de même pour les cellules humaines. (À droite) Les extrémités télomériques sont chimiquement susceptibles d'être endommagées à l'intérieur des cellules. C'est pourquoi l'activité de la télomérase est également importante pour le maintien des télomères dans les cellules qui ne se divisent pas. Après avoir découvert la télomérase, on a aussi constaté que son activité n'était pas seulement importante pour la réplication des chromosomes. En effet, l'ADN télomérique est très susceptible d'être endommagé par des modifications chimiques à l'intérieur des cellules. Il existe donc différentes situations où il doit être réparé, en particulier sur de longues périodes, comme la durée de la vie humaine. Ainsi, la télomérase est importante même dans les cellules qui ne se multiplient pas (Figure 3, à droite).

Maintenant que tu connais mes travaux sur les télomères et la

téломérase, je voudrais te présenter un autre axe de recherche que j'ai développé plus tard dans mon parcours scientifique. Ce projet de recherche a relié les télomères à la santé humaine de manière très surprenante.

LES TÉLOMÈRES ET LA SANTÉ HUMAINE

Un peu plus tard, quand j'explorais la maintenance des télomères dans les cellules humaines à l'université de Californie à San Francisco (UCSF), j'ai été contactée par une brillante chercheuse en psychologie, Elissa Epel. Elissa, aujourd'hui professeure au département de psychiatrie de l'UCSF, menait alors des études post-doctorales sur le stress chronique sévère. À cette époque, au début des années 2000, on savait que les personnes soumises à un stress chronique sévère subissent souvent à un rythme accéléré des modifications physiologiques que nous voyons habituellement chez des gens âgés. Autrement dit, le stress chronique semblait lié à un vieillissement humain plus rapide. À l'époque on ne savait que peu de choses sur ce qui se passait dans les cellules au cours du vieillissement. Mais nous savions que lorsqu'on introduit une mutation génétique qui inactive la télomérase de *Tetrahymena* (ou de cellules de levure), leurs télomères se raccourcissent à chaque division cellulaire, jusqu'à devenir trop courts pour que la cellule puisse continuer à se diviser (Figure 3). Alors, une nouvelle idée a commencé à faire son chemin dans la tête des chercheurs : le raccourcissement des télomères serait-il lié au vieillissement des organismes ?

Lorsqu'Elissa est venue discuter avec moi l'idée que le stress chronique pouvait être lié au raccourcissement des télomères, je me suis vite intéressée à cette question. Elissa m'a raconté une étude fascinante qu'elle menait auprès des mères dont les enfants souffraient de troubles développementaux ou de maladies chroniques. Ces mères vivaient en état de stress chronique, empiré par le manque de soutien pour ce genre de situation aux États-Unis. Outre l'intérêt scientifique éveillé en moi par ses recherches et l'idée du lien possible entre ces résultats et le raccourcissement des télomères, j'ai également eu une autre raison, plus personnelle, de m'engager dans cette recherche. À l'époque, mon fils était jeune et je m'inquiétais assez souvent à son sujet. Cela m'a fait ressentir une profonde empathie envers les femmes de l'étude d'Elissa, qui vivaient dans un stress permanent lié à la prise en charge de leurs enfants et aux soins qu'elles leur apportaient.

Nous avons décidé de lancer une étude pilote dans laquelle mon équipe a mesuré l'activité de la télomérase et un autre groupe a mesuré la longueur des télomères dans les cellules des mères qui s'occupaient d'enfants atteints de maladies chroniques. Nous avons comparé les résultats obtenus à ceux provenant d'analyses de parents

CORRÉLATION

SIGNIFICATIVE. Lien, rapport réciproque entre deux événements. Elle est statistiquement significative si elle a été répétée suffisamment de fois pour rendre improbable qu'elle soit due au hasard.

similaires en tous points, sauf qu'ils n'avaient pas d'enfant atteint d'une maladie chronique (des parents témoins). Jue Lin, une jeune chercheuse, était en charge de ce projet de recherche. Elle avait auparavant travaillé sur les télomères et la télomérase de la levure et elle était enthousiaste pour ce nouveau projet de recherche. Très vite, nous avons obtenu un résultat spectaculaire : la longueur des télomères - en l'occurrence, la petite taille des télomères - montrait une **corrélation significative** avec la chronicité de la prise en charge et le stress psychologique perçu (Figure 4) ! Il s'agit là d'un résultat extraordinaire, car c'était la première indication qu'une situation psychologique, telle que le stress chronique, pouvait être corrélée à une modification très claire au niveau moléculaire le plus élémentaire !

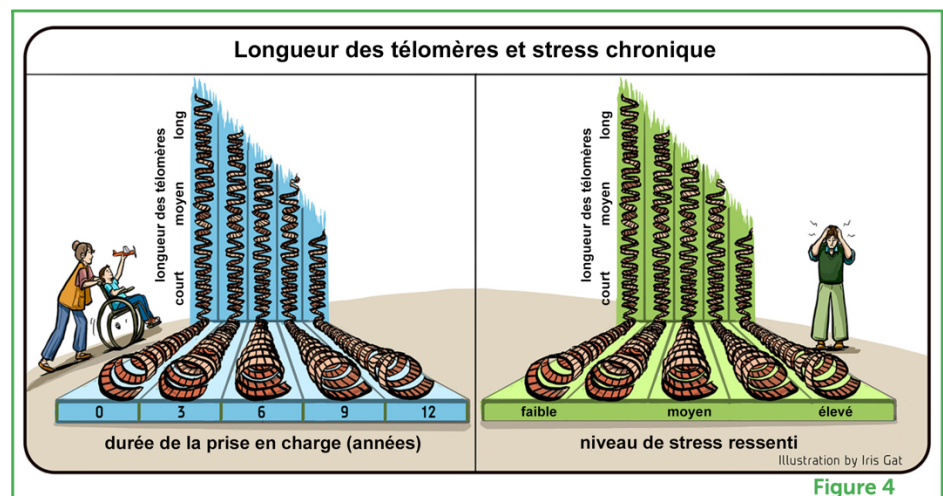


Figure 4. Longueurs des télomères et stress chronique. Dans notre première étude menée auprès de mères qui s'occupaient d'enfants atteints de maladies chroniques, nous avons constaté qu'il existait une corrélation statistiquement significative entre la taille des télomères (leur raccourcissement) de ces femmes et le nombre d'années qu'elles ont passées dans cette situation (à gauche) et aussi le niveau de stress qu'elles ressentaient (à droite). Adapté de Epel et al [8].

En tant que scientifiques, nous faisons très attention à ne pas tirer de conclusions hâtives de nos expériences, car nous sommes conscients qu'on est facilement tenté de chercher dans les résultats la confirmation des hypothèses formulées au départ. Nous avons donc élargi le cadre de notre étude pour vérifier nos premiers résultats. Nous avons regardé si les résultats sur la longueur des télomères se vérifiaient dans d'autres groupes de personnes, qui souffraient également d'un stress psychologique chronique mais d'une origine différente (par exemple des gens qui s'occupent d'un membre de leur famille atteint de démence). Nous avons aussi étudié des liens possibles entre la longueur des télomères et d'autres paramètres que le stress chronique, comme les facteurs environnementaux, le niveau d'éducation et d'autres facteurs mentaux ou psychologiques. De nombreux liens de ce type ont été trouvés et mon équipe, et d'autres, ont finalement conclu qu'il existe bien des relations entre la longueur

des télomères et la santé humaine [9].

En 2017, Elissa et moi avons coécrit un livre, destiné au grand public et qui raconte notre grande aventure de recherche sur les télomères et la santé humaine, intitulé « L'effet télomère : Une approche révolutionnaire pour vivre plus jeune, plus sain et plus longtemps » [10]. Ce sont nos éditeurs qui ont insisté pour que nous ajoutions le mot "révolutionnaire". Mais il est vrai que ce livre décrit de nombreux faits et conclusions passionnants. Je voudrais partager avec toi deux points importants. Premièrement, le mode de vie et l'attitude que nous adoptons sont importants ! Notre façon de dormir, de manger ou encore de faire du sport, influence la longueur de nos télomères ce qui veut dire que toutes ces activités peuvent à long terme soit favoriser soit nuire à notre santé et à notre durée de vie. Il en va de même pour nos attitudes mentales : être constamment envahi par des pensées négatives est mauvais pour nos télomères ! Par contre, les attitudes positives et résilientes favorisent le maintien des télomères. Deuxièmement, j'aimerais souligner un aspect encore plus large, plus social de la longueur des télomères : les télomères sont influencés par notre environnement ! Cela signifie que lorsque nous veillons à nous soutenir les uns les autres, au niveau individuel et sociétal, nous favorisons le maintien des télomères et la santé humaine en général. N'oublions jamais le rôle important que nous avons à jouer dans la société pour nous assurer que nos télomères et ceux des autres personnes autour de nous restent longs et sains. Les choix que nous faisons au quotidien, mais aussi la vie en société que nous devons tous nous efforcer d'améliorer, sont de première importance, d'autant plus qu'ils se reflètent jusque dans la biologie moléculaire la plus fondamentale de nos cellules.

CONSEILS POUR LES JEUNES ESPRITS

Faire de la recherche et être un scientifique, qu'est-ce que cela demande (Figure 5) ? Je commencerais par insister sur l'importance de la persévérance. Si tu es tenté par la science, tu dois savoir qu'il te faudra persévérer, car les choses paraîtront souvent complexes et intimidantes. Mais ne laisse pas tomber ! Si tu persévères, tu vas probablement vivre un moment merveilleux où tu découvriras que tu as été capable de relever le défi. C'est très satisfaisant de voir que nos efforts en valaient la peine. Mais ce n'est pas tout : tu dois être convaincu que ce que tu fais est important. Quand tu choisis une carrière dans la science (ou dans toute autre profession), réfléchis à ce qui vaut vraiment la peine d'être fait. De cette façon, ton travail aura une valeur fondamentale, ce qui t'aidera à persévérer, même dans les moments de découragement, où il serait plus facile d'abandonner tes efforts. Une fois que tu auras choisi ta voie et que tu persisteras, il ne faut surtout pas oublier que tout, et en particulier la connaissance scientifique et la technologie, peut être utilisé de différentes

manières. Pense toujours à garder à l'esprit que ce que tu entreprends doit servir au bien général. Et n'oublie pas non plus d'avoir un esprit critique sur ton travail : toujours vérifier rigoureusement tes résultats et ne pas laisser tes préférences et tes souhaits personnels influencer la manière dont tu collectes et analyses les données.

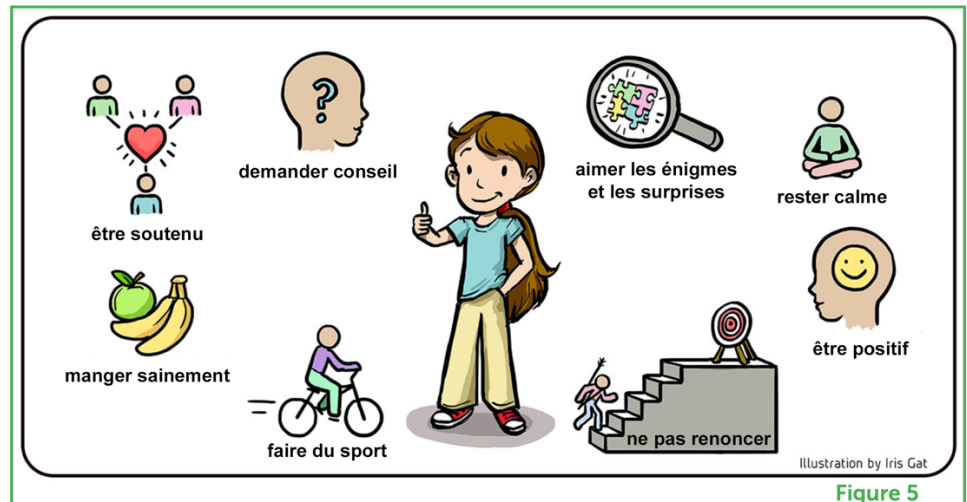


Figure 5. Mes conseils pour les jeunes.

Il y a un autre aspect du travail scientifique que je veux souligner : c'est l'importance de demander des conseils. Je l'ai appris à mes dépens : au début de ma carrière, j'hésitais à le faire. J'avais peur que les gens ne me respectent pas s'ils pensent que j'avais besoin d'aide, et donc je ne la demandais pas. Maintenant je sais que cette attitude a rendu mon chemin bien plus difficile que nécessaire. J'ai appris cette leçon avec le temps, et en particulier après la naissance de mon fils, quand j'ai dû me débrouiller, comme toute jeune mère, mais tout en étant professeure titulaire à l'université. C'est à ce moment que je me suis réellement lancée à demander des conseils et, crois-moi, cela s'est avéré extrêmement utile. Des personnes qui avaient déjà été confrontées aux mêmes difficultés m'ont suggéré toutes sortes de solutions auxquelles je n'aurais jamais pensé toute seule. Je me suis rendu compte que, très souvent, les gens aiment offrir leur aide et respectent ceux qui osent demander conseil. Je t'encourage donc à demander des conseils tout au long de ton parcours au lieu de te compliquer inutilement la vie. N'oublie pas non plus qu'il y a beaucoup de gens qui te souhaitent de réussir, alors trouve-les et garde-les près de toi, tout en sachant les distinguer d'autres personnes, qui ne t'aident pas.

J'aimerais également te parler d'énigmes et de surprises. Pour moi, la science est pleine d'énigmes - certaines sont de grandes énigmes, auxquelles on consacre toute sa carrière et d'autres sont des énigmes plus petites, auxquelles on est confronté tous les jours.

Ma grande énigme est d'essayer de comprendre le fonctionnement de la vie elle-même. Cette grande énigme se décompose en petites énigmes chaque jour, lorsque j'analyse des données et que j'essaie de répondre à une question particulière sur un phénomène particulier. D'une manière générale, grâce à la méthode scientifique rigoureuse et valable pour tous, la recherche m'apporte un sentiment de sécurité et de stabilité dans mes efforts à parvenir à la vérité. Elle m'offre également des surprises et des émotions fortes, grâce aux découvertes inattendues que l'on fait en chemin. J'appelle ces surprises des cadeaux d'anniversaire, et je les apprécie beaucoup. Mon conseil, à cet égard, est de profiter pleinement des surprises (des cadeaux d'anniversaire) qui croiseront ton chemin. Je sais que certains peuvent être quelque peu intimidés par les surprises, mais je peux t'assurer que les surprises que tu rencontreras en science sont de bonnes surprises, si tu les abordes de cette manière. Plus tu maîtriseras le sujet qui t'intéresse, plus tu te sentiras libre de sortir de chemins battus et d'explorer les surprises scientifiques.

Enfin, j'aimerais adresser mes encouragements aux futures femmes scientifiques. Je suis un des exemples qui montrent que les femmes peuvent mener une carrière scientifique réussie, épanouissante et souvent joyeuse. Tu ne sais peut-être pas qu'en 2009, lorsque Carol Greider et moi-même avons reçu le prix Nobel de Physiologie et de Médecine, trois autres femmes ont aussi reçu des prix Nobel : en chimie, en économie et en littérature. Je me suis alors dit que cela envoyait un signal important aux jeunes scientifiques : une femme pouvait aussi bien qu'un homme être une lauréate de ce prix. C'est donc un honneur pour moi de faire partie de ce symbole pour la future génération de femmes, mais aussi pour tous les scientifiques.

REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier Noa Segev pour avoir conduit l'entretien qui a servi de base à ce document et pour avoir travaillé comme une co-auteure de cet article. Je remercie Iris Gat pour les illustrations et Susan Debed pour le travail de révision du texte.

RÉFÉRENCES

- [1] Muller, H. J. 1938. The remaking of chromosomes. *Collect. Net* 13:181–98.
- [2] McClintock, B. 1939. The behavior in successive nuclear divisions of a chromosome broken at meiosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 25:405–16. doi: 10.1073/pnas.25.8.405
- [3] Blackburn, E. H., and Gall, J. G. 1978. A tandemly repeated sequence at the termini of the extrachromosomal ribosomal RNA genes in *Tetrahymena*. *J. Mol. Biol.* 120:33–53.

[4] Blackburn, E. H. 2010. Telomeres and telomerase: the means to the end (Nobel lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* 49:7405–21. doi: 10.1002/anie.201002387

[5] Greider, C. W., and Blackburn, E. H. 1985. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. *Cell.* 43:405–13.

[6] Greider, C. W., and Blackburn, E. H. 1987. The telomere terminal transferase of Tetrahymena is a ribonucleoprotein enzyme with two kinds of primer specificity. *Cell.* 51:887–98.

[7] Yu, G. L., Bradley, J. D., Attardi, L. D., and Blackburn, E. H. 1990. In vivo alteration of telomere sequences and senescence caused by mutated Tetrahymena telomerase RNAs. *Nature.* 344:126–32.

[8] Epel, E. S., Blackburn, E. H., Lin, J., Dhabhar, F. S., Adler, N. E., Morrow, J. D., et al. 2004. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101:17312–5. doi: 10.1073/pnas.0407162101

[9] Blackburn, E. H., Epel, E. S., and Lin, J. 2015. Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science.* 350:1193–8. doi: 10.1126/science.aab3389

[10] Blackburn, E., and Epel, E. 2017. *The Telomere Effect: A Revolutionary Approach to Living Younger, Healthier, Longer.* New York, NY: Grand Central Publishing.

VERSION FRANÇAISE

Cet article d'accès libre est une traduction avec modifications d'un article publié par *Frontiers for Young Minds* (doi : 10.3389/frym.2022.995003 ; Blackburn E (2023) Telomere Power: How to Live Longer and Healthier. *Front. Young Minds.* 11:995003).

TRADUCTION : Ula Hibner, Association Jeunes Francophones et la Science

ÉDITION : Catherine Braun-Breton, Association Jeunes Francophones et la Science

ARTICLE ORIGINAL (VERSION ANGLAISE)

SOU MIS le 1 juillet 2022, **ACCEPTÉ** le 29 novembre 2022

PUBLIÉ EN LIGNE le 23 janvier 2023

ÉDITEUR : Fulvio D'Aquisto

MENTORS SCIENTIFIQUES : Jean Calleja-Aguis, Alina West

CITATION : Blackburn E (2023) Telomere Power: How to Live Longer and Healthier. *Front. Young Minds.* 11:995003. doi: 10.3389/frym.2022.995003

DÉCLARATION DE CONFLIT D'INTÉRÊT. L'auteur déclare que les travaux de recherche ont été menés en l'absence de toute relation

commerciale ou financière pouvant être interprétée comme un conflit d'intérêt potentiel.

DROITS D'AUTEURS.

Copyright © 2023 Blackburn

Cet article en libre accès est distribué conformément aux conditions de la licence Creative Commons Attribution (CC BY). Son utilisation, distribution ou reproduction sont autorisées, à condition que les auteurs d'origine et les détenteurs du droit d'auteur soient crédités et que la publication originale dans cette revue soit citée conformément aux pratiques académiques courantes. Toute utilisation, distribution ou reproduction non conforme à ces conditions est interdite.

JEUNES EXAMINATEURS

AMELIE 14 ANS

J'aime les sciences et d'ailleurs j'étudie la physique, la chimie et la biologie à l'école. Cependant, je dois admettre que j'ai une passion pour le théâtre. J'aime dessiner et pratiquer le judo dans mon temps libre. J'adore partir à l'étranger avec mes parents, car je suis curieuse de découvrir de nouvelles cultures et de nouveaux paysages ! Mes genres de livres préférés sont la comédie, l'action et l'horreur, et j'ai récemment développé un penchant pour les mangas. J'aime lire et critiquer des articles scientifiques intéressants !

AMITOJ 14 ANS

Je m'appelle Amitoj et je suis en classe de 3ème. Ma matière préférée à l'école est la science. Je joue du saxophone dans l'orchestre de mon école. J'aime voyager et faire de la photographie. J'aime cuisiner et essayer de nouveaux plats. J'aime jouer au basket-ball, lire des livres et épeler des mots. J'aimerais travailler dans le domaine médical quand je serai grand.

AUTEUR

ELIZABETH BLACKBURN

Elizabeth Blackburn est née en 1948 dans une petite ville de Tasmanie, en Australie. Elle était une enfant très curieuse, qui aimait les animaux et qui s'était très tôt intéressée à la biologie. Dans les années 1970, Elizabeth Blackburn a étudié à l'université de Melbourne, en Australie, où elle a obtenu une licence et une maîtrise en biochimie. Elle a ensuite poursuivi ses études de doctorat en biologie moléculaire à l'université de Cambridge, en Angleterre, où elle a utilisé le séquençage de l'ADN pour étudier le matériel génétique d'un virus de bactérie, un bactériophage. En 1975, après avoir obtenu son doctorat en biologie, elle a commencé des études postdoctorales dans le laboratoire du professeur Joseph Gall à l'université de Yale, aux États-Unis. Elle y a étudié les chromosomes de *Tetrahymena*, un organisme unicellulaire qui vit dans des eaux

douces stagnantes. Elle a découvert que les télomères de cet organisme sont composés de courts motifs répétés de nucléotides thymine et guanine, sous la forme TTGGGG. En 1978, Mme Blackburn est devenue professeure adjointe de biologie moléculaire à l'université de Californie à Berkeley, où elle a poursuivi ses recherches sur les télomères de *Tetrahymena*. En 1985, avec son étudiante Carol Greider, Elizabeth Blackburn identifie l'enzyme, plus tard nommée télomérase, responsable de l'ajout des extrémités télomériques aux chromosomes linéaires. Pour ces découvertes, la professeure Blackburn, Carol Greider et un autre collaborateur de la recherche sur les télomères, Jack Szostak, ont reçu le prix Nobel de physiologie et de médecine en 2009. En 1990, la professeure Blackburn a quitté Berkeley pour l'Université de Californie à San Francisco (UCSF), où elle a poursuivi ses recherches sur les télomères. Travaillant avec Elissa Epel, chercheuse en psychologie, elle s'est intéressée aux relations entre les télomères et le stress chronique. Leur étude initiale a débouché sur toute une série de travaux établissant des liens entre la longueur des télomères et la santé humaine. Les résultats de cette longue collaboration ont été publiés en 2017 dans un ouvrage de vulgarisation scientifique intitulé *The Telomere Effect: A Revolutionary Approach to Living Younger, Healthier, Longer* (L'effet télomère : une approche révolutionnaire pour vivre plus jeune, en meilleure santé et plus longtemps). Au cours de sa carrière, la professeure Blackburn a reçu de nombreux prix, notamment le NAS Award in Molecular Biology (1990), l'Australia Prize (1998), le Harvey Prize (1999), le Dickson Prize (2000), l'ASCB Public Service Award (2004), le prix L'Oréal-UNESCO pour les femmes et la science (2008), le prix Nobel de Physiologie et de Médecine (2009) et la médaille d'or de l'AIC (2012).