

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أبو بكر بلقايد – تلمسان
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMEN
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et des Sciences de la Terre et de l'Univers
Département de biologie



MÉMOIRE

Présenté par

Belabbas Amel et Belmimoune Rawda

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Sciences Biologiques, Option Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème

Rôle des polyphénols dans la protection des télomères

Soutenu le, devant le jury composé de :

Examinatrice 1	DALI YUCEF Majda	Professeur	Université de Tlemcen
Examinatrice 2	MERZOUK Hafida	Professeur	Université de Tlemcen
Encadrant	SAIDI MERZOUK Amel	MAA	Université de Tlemcen

Année universitaire 2020/2021

الشيخوخة هي شكل من أشكال فقدان تدريجي للسلامة الفسيولوجية ، مما يؤدي إلى تغيير الوظيفة الخلوية والمرضى والموت. وهذه العملية عامل خطر يؤدي للعديد من الأمراض المتصلة بالعمر ، مثل السرطان والسكري وأمراض القلب والأوعية الدموية والأمراض العصبية. وهناك عدة آليات تؤدي إلى الشيخوخة ، بما في ذلك الاختصار التدريجي للتيلوميرات ، التي يمكن مواجهتها بزيادة نشاط محو التيلوميراز والتأخير الجزئي في بداية الشيخوخة. يؤثر السلوك الفردي والعوامل البيئية مثل التغذية على مدى الحياة من خلال التأثير على مستوى نشاط التيلوميراز . فيه هذا عمل (عمل ماستر) وبعد دراسة الآليات الكامنة وراء الشيخوخة وفهم العلاقات بين التيلومار ، التيلوميراز والشيخوخة ، حاولنا أن نشرح تأثير البوليفينول على اختلاف طول التيلومار .

الكلمات المفتاحية :

التيلوميرات, التيلوميراز, الشيخوخة, الوظيفة الخلوية, البوليفينول, طول التيلومار.

Rôle des polyphénols dans la protection des télomères

Résumé

Le vieillissement est une forme de perte progressive de l'intégrité physiologique, qui entraîne une altération de la fonction cellulaire, des maladies et la mort. Ce processus est un facteur de risque important pour les maladies graves liées à l'âge, telles que le cancer, le diabète, les maladies cardiovasculaires et les maladies neurologiques. Il existe plusieurs mécanismes qui conduisent au vieillissement, dont le raccourcissement progressif des télomères, qui peut être contrecarré par l'augmentation de l'activité de la télomérase et le retard partiel de l'apparition du vieillissement. Le comportement individuel et les facteurs environnementaux tels que la nutrition affectent la durée de vie en modulant le niveau d'activité de la télomérase. Les polyphénols peuvent constituer une stratégie pour préserver la longueur des télomères. Dans ce travail de master et après avoir étudié les mécanismes sous-jacents du vieillissement et compris les relations entre les télomères, la télomérase et le vieillissement, nous avons tenté d'expliquer les effets des polyphénols sur la variation de la longueur des télomères.

Mots clés : Télomère, télomérase, polyphénols, vieillissement, fonction cellulaire, longueur des télomères.

Polyphenol role in the protection of telomere length

Abstract

Aging is a form of progressive loss of physiological integrity, which leads to impaired cell function and disease, and even death. Indeed, this process can be considered as a significant risk factor for dangerous age-related diseases, such as cancer, diabetes, cardiovascular disease, and neurological disease. In fact, several mechanisms lead to aging, including the progressive shortening of telomeres, which can be perceived by increased telomerase activity and the partial delay in the onset of aging. In which, individual behavior and environmental factors, as nutrition, affect lifespan by altering the level of telomerase activity. In this thesis, we studied in-depth the underlying mechanisms of aging and understanding the link between telomeres, telomerase, and aging. Our main purpose is to give a consistent explanation of the effect related to polyphenols on the variation in telomere length.

Key words: Telomere, telomerase, cell function, polyphenols, telomere length.

Dédicace

A Allah

Le tout puissant

Qui m'a guidé vers le bon chemin

*A l'âme de ma mère « **tadj kaltouma** » Par les inestimable sacrifices que tu as consentis pour moi , tu as tant souhaité que je parviens à ce but je te serai reconnaissante toute ma vie , qu'allah fasse miséricorde à ton âme.*

*A ma très chère tante ma deuxième maman « **tadj safia** » et mon très cher père mon exemplaire « **belabbas kadour** », qui m'ont aidé, m'ont encouragé et m'ont soutenu de près et de loin pour ce jour-là.*

*A mes deux chères sœur adorables ma véritable source d'inspiration « **Sihame** » et « **Amina** ».*

*A mes frères « **Oussama** », « **Abdazize** », « **Amine** » sa femme « **manel** » Que dieu favorise notre union et notre entente.*

*A ma très chère encadreur, « **Mme MERZOUK Amel** » J'ai vraiment apprécié votre bonne humeur et votre gentillesse.*

*A mon fiancé « **Oussama** » et ma belle-mère « **Salima Alliaoui** » que dieu nous garde réunis.*

*A mes amies « **Malek** », « **Rawda** », « **Chiida** » pour leur amitiés, leur soutien inconditionnel et leur encouragement.*

A tous ceux que j'aurais oublié de citer mais qui existent au fond de mon cœur.

Belabbas Amel

A Allah

Le tout puissant

Qui m'a guidé vers le bon chemin

*A ceux qui ont fait de moi ce que je suis, ceux avec qui j'ai appris l'importance d'étudier dans ma vie, ceux pour qui je ne pourrai pas faire valoir leurs droits. Ma mère et mon père « **Zakia et Benameur** », j'espère que vous êtes fier de moi. Vous êtes de merveilleux parents. Que Dieu vous protège tous les deux.*

*A mon frère et sa famille "**Lamia et Iyad** » le petit émeutier. Et ma sœur « **Soumia** », qui m'a tellement soutenu dans ma vie, ainsi que son mari et sa fille « **Anfel** ».*

*Je tiens à remercier celui qui m'a soutenu et a toujours été là pour m'écouter et supporter, notamment lors de la rédaction de cette mémoire. Mon mari « **Lokman** », merci pour ton amour!*

*Au fruit de mon amour et l'impulsion de mon cœur, la source de ma joie, le secret de ma force et de mon inspiration, ma fille « **Rahil** ».*

A toute ma famille et la famille de mon mari.

*A mon amie « **Amel** », tu étais vraiment une amie fidèle.*

Merci à tous

Belmimoun Rawda....

Remerciements

Premièrement Nous remercions Allah le tout puissant de nous avoir offert la force, et la chance d'étudier.

*Nous remercions particulièrement notre encadreur **Mme MERZOUK SAIDI Amel**, Maître de Conférences à la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la terre et de l'univers, département de Biologie, Université de Tlemcen. Nous la remercions de nous avoir encadré, dirigé et conseillé.*

*Nous tenons aussi à remercier **Mme MERZOUK Hafida**, professeur et directrice du laboratoire physiologie, physiopathologie et biochimie de la nutrition, d'être toujours à l'écoute et disponible tout au long de la réalisation de ce travail. Nous la remercions d'avoir accepté d'évaluer ce travail.*

Nous remercions aussi Mme DALI YUCEF Majda, professeur et chef de département de Biologie, d'avoir accepté d'évaluer et d'examiner ce travail.

Nous remercions l'ensemble des enseignants du département de Biologie pour leur effort.

Nous remercions tous les enseignants qui ont participé à notre apprentissage.

Nous remercions tous ceux qui ont participé à ce travail.

Liste des figures

Figure 01 Télomères.....	3
Figure 02 Représentation schématique d'un quadruplexe.....	4
Figure 03 ADN télomérique.....	4
Figure 04 Conformation télomérique en boucles.....	5
Figure 05 Complexe protéique Shelterin.....	5
Figure 06 Vérification de l'état linéaire des plasmides pEP04B et pEP07B dans différents clones obtenus par Southern blot.....	9
Figure 07 Phénomène de raccourcissement des télomère.....	11
Figure08 Structure chimique des flavonoïdes.....	14
Figure 09 Structure de l'acide gallique.....	17
Figure 10 Structure des lignanes.....	17
Figure 11 . Structure des stilbénes	18
Figure 12 Les antioxydants sont les mécanismes de défense de l'organisme contre les oxydants.....	20
Figure 13 Certains des mécanismes moléculaires des radicaux oxydatifs qui conduisent au raccourcissement des télomères.....	21
Figure 14 Les polyphénols préviennent le raccourcissement de l'humeur grâce à leurs propriétés antioxydantes.....	24

Liste des Tableaux

Tableau 1. Tableau récapitulatif des six classes de flavonoïdes.....	16/17
---	--------------

Liste des abréviations

- ACD** : Acidocétose diabétique
- ADN** : acide désoxyribonucleique
- ARN** : Acide Ribonucleique
- CUR** : Curcumine
- EPC** : Endothelial Progenitor Cells
- Flow-FISH** : Adaptation du Q-Fish en cytométrie en flux
- FPR** : Radical phénoxy flavonoïde
- GSH** : Glutathion
- Hpot1** : Human protection of telomere 1
- HUVEC** : Human umbilical vein endothelial cells
- IGF-1** : Insulin-like growth factor 1
- IMC** : Indice de masse corporelle
- NO** : Oxyde nitrique
- Nth1** : Endonucléase III
- Pb** : paire de base
- PNA** : Acide nucléique peptidique
- Q-FISH** : Hybridation in-situ de fluorescence
- RAP1** : Repressor activator protein 1
- ROS** : Espèce réactive de l'oxygène
- SIRT1** : Silent information regulator 1
- STELA** : Analyse d'élongation d'un seul télomère
- TERC** : Telomerase Reverse Transcriptase C
- TERT** : Telomerase Reverse Transcriptase T.
- TGF-1 β** : Transforming growth factor.
- TIN2** : TRF INtracting factor 2
- TPP1** : Tripeptidyl peptidase 1
- TRF** : Telomere Repeat binding Factor

TABLE DES MATIÈRES

Introduction.....	01
Chapitre 1. Les télomères.....	02
1-1 Définition.....	03
1-2 Structure des télomères.....	04
1-2-1. Les G-quartets et les G-quadruplexes.....	04
1-2-2. La t-loop.....	05
1-2-3. Complexe Shelterin.....	05
1-3 Rôle des télomères.....	07
1-3-1 Rôle dans le vieillissement de l'organisme.....	07
1-3-2 Rôle dans la protection du génome.....	07
1-3-3 Rôle dans le contrôle de la sénescence.....	08
1-4 La télomérase.....	08
1-5 Les différentes méthodes de détermination de la longueur des télomères.....	08
1-5-1 Mesure de la longueur des télomères par Southern Blot.....	09
1-5-2 Q-FISH.....	10
1-5-3 Mesure de la longueur des télomères par PCR quantitative.....	10
1-5-4 Flow-FISH.....	10
1-5-5 STELA.....	10
1-6 Variation de la longueur des télomères et pathologies.....	11
1-6-1 Facteurs positifs.....	11
1-6-2 Pathologies.....	11
Chapitre 2. Les polyphénols.....	13
2-1 Définition des polyphénols.....	14
2-2 Les différents types et classification des polyphénols.....	14
2-3 Rôle des polyphénols.....	18
Chapitre 3. Polyphénols et télomères.....	19
Conclusion.....	25
Références.....	27

Introduction

Introduction

Les télomères sont les terminaisons physiques des chromosomes linéaires. Ils sont constitués d'une séquence non codante qui stabilise le génome en maintenant l'extrémité du chromosome à l'abri des fractures et de proximité (**Sfeir et al., 2005**). A chaque division cellulaire, les télomères perdent une partie de leur longueur, ce qui entraîne des maladies et la mort cellulaire (**Tacutu et al., 2011**). Le raccourcissement des télomères est une théorie bien connue liée au vieillissement. En conséquence du problème de réplication final, les télomères rétrécissent à chaque génération de la cellule jusqu'à atteindre une longueur considérable dans la phase de crise du vieillissement (**Hornsby, 2007**). Le régime alimentaire et ses composants nutritionnels tels que les polyphénols peuvent influencer l'activité de la télomérase et entraîner un raccourcissement lent de la longueur des télomères. Les polyphénols se trouvent dans les fruits et les légumes et représentent un groupe étendu avec plus de huit mille composés identifiés. Il a été démontré que les polyphénols exercent des effets bénéfiques sur de nombreuses maladies qui affectent la longueur des télomères (**Balan, et al., 2018**). Il existe des preuves convaincantes suggérant que les polyphénols peuvent améliorer la défense antioxydante cellulaire et augmenter par la suite l'impact protecteur contre les troubles liés à l'âge. (**Reinisalo et al., 2015**). Dans le cadre du Master en biologie moléculaire et cellulaire, notre travail consiste à réaliser une revue scientifique montrant le rôle des polyphénols sur la variation de la longueur des télomères.

Chapitre 1. Les télomères

Chapitre 1. Les télomères

1. Les télomères

Chez la plupart des procaryotes, les chromosomes sont circulaires, il n'y a donc pas d'extrémité libre qui puisse facilement être modifiée de manière incomplète par réplication. En revanche, chez les eucaryotes, les chromosomes sont linéaires (en forme de bâtonnet) avec des télomères aux extrémités.

1-1 Définition

Les télomères (du grec telos : la fin ; meros : segment) constituent des édifices nucléoprotéiques qui coiffent les extrémités naturelles des chromosomes (**Blackburn, 2001; DeLange, 2002**) (Figure 1). Les télomères sont des séquences nucléotidiques répétitives aux extrémités des chromosomes qui peuvent préserver la dégradation chromosomique et empêcher la fusion chromosomique (**Shammas et al., 2011**). Chez les vertébrés, les télomères sont composés de régions double brin et de régions simple brin (**Wright, et al., 1997**). La région simple brin a une séquence TTAGG, qui a été répétée près de 2500 fois chez l'homme (**Zhang et al., 2014**). À la naissance, la longueur des télomères est d'environ 15 000 paires de bases, et elle atteint progressivement 4 000 paires de bases chez les personnes âgées (**Okuda, et al., 2002; Arai et al., 2015**). Dans la plupart des cellules humaines, la longueur des télomères diminue à chaque déviation cellulaire, de 20 pb à 200 pb. Cette perte de matériel génétique correspond à un phénomène connu sous le nom de «*problème de terminaison de duplication*».

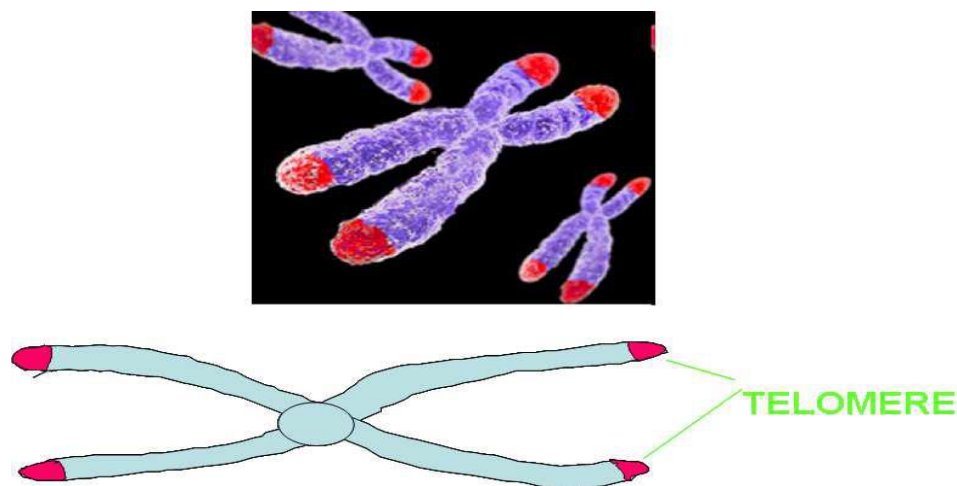


Figure 1. Télomères (**Blackburn et al., 2015**)

1-2 Structure des télomères

Il existe deux conformations décrites: le G-quadruplex et la T-loop

1-2-1. Les G-quartets et les G-quadruplexes

Le G-quadruplex est une structure secondaire qui peut être adoptée par les chaînes monocaténaires télomères riches en guanine. La structure secondaire comprend quatre guanines liées par des liaisons de type Hoogsteen. L'empilement hydrophobe de trois quatuors est inséré par la structure monovalente de cations stables pour former un G-quadruplex (**Zahler et al., 1991**) (Figure 2).

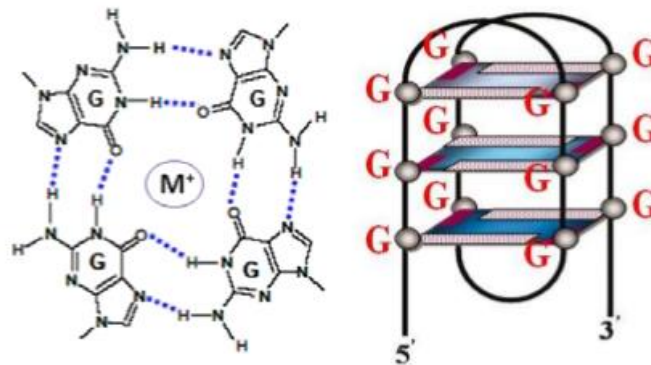


Figure 2. Représentation schématique d'un quadruplexe: A gauche, structure d'un G-Quartet stabilisé par les liaisons Hogsteen-Green. A droite, structure tridimensionnelle d'un quadruplex obtenu par l'empilement de trois tétrades de guanine (G-Quartet) (**Chakravarti et al., 2021**).

Les télomères sont constitués d'une partie double brin de plusieurs kilobases et se terminent par une partie simple brin appelé 3'G-overhang (Figure 3).

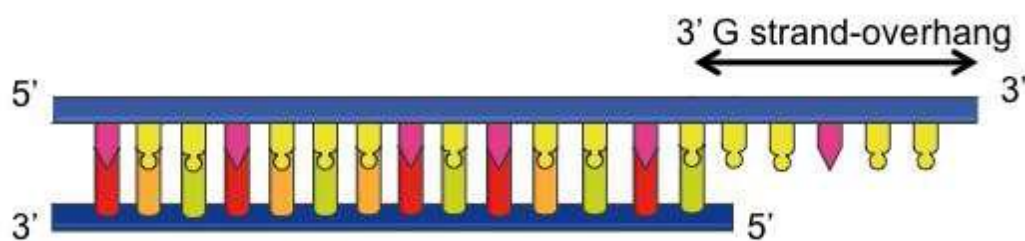


Figure 3. ADN télomérique (**Zahler et al., 1991**)

1-2-2. La t-loop

Cette boucle télomérique est en fait constituée de deux boucles T et D (T-loop et D-loop). La boucle T correspond au repliement de la partie double brin des télomères et la boucle D est formée par l'hybridation de la partie 3' simple brin au sein de la boucle T, déplaçant le brin 5'-3' amont (Figure 4).

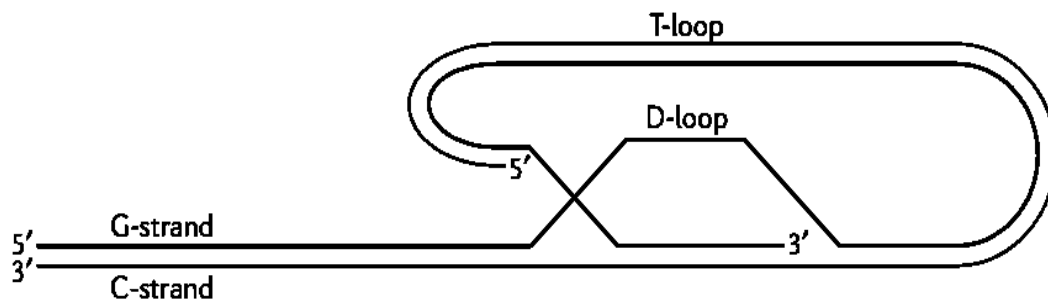


Figure 4. Conformation télomérique en boucles (Nandakumar and Cech, 2013)

1-2-3. Complexe Shelterin

Un grand nombre de protéines sont associés aux télomères. Parmi celles-ci, le complexe shelterin, un complexe de protéine composé de six sous-unités protéiques: TRF1, TRF2, TPP1, POT1, TIN2 et RAP1 (De Lange, 2018). Cette structure d'ordre supérieur des télomères a pour fonction d'inhiber la signalisation des dommages à l'ADN depuis les télomères. Six protéines sont liées au télomère et possèdent un rôle crucial dans la régulation de la taille des télomères (McEachern et al., 2000; Smogorzewska and de Lange, 2004). (Figure 5).

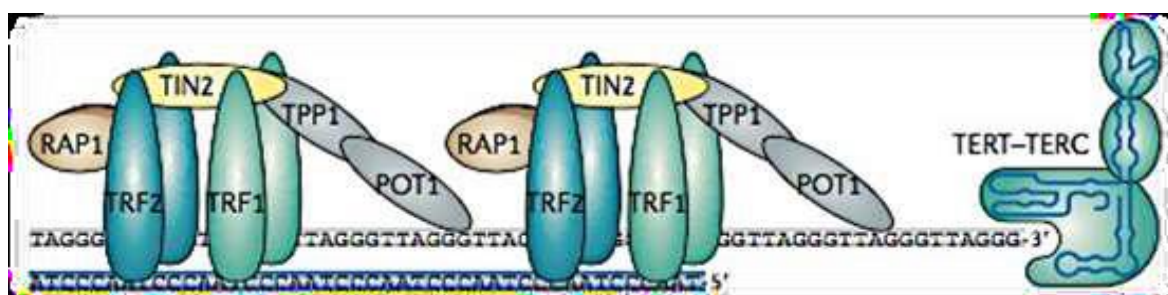


Figure 5. Complexe protéique Shelterin (Smogorzewska and de Lange, 2004)

Les protéines TRF1 et TRF2

Les protéines TRF1 et TRF2 (telomere Repeat binding factor) sont des facteurs fixés en particulier à l'ADN double brin télomérique, en raison de son domaine Myb C-terminal (**Bianchi et al., 1999**). Ces deux protéines diffèrent par leur partie N terminale (acide pour TRF1 et basique pour TRF2) et sont capables de s'homodimériser grâce à un domaine de dimérisation TRFH (TRF Homology). Ces deux protéines ont pour fonction importante de protéger les télomères et de réguler leur élongation in vivo. TRF2 jouent un rôle crucial dans la stabilisation et la protection des chromosomes en favorisant notamment la formation de la boucle-T (**Stansel, et al., 2001**). L'inactivation de TRF2 conduit à la fusion des télomères, raccourcissant l'extrémité 3' monocaténaire des télomères par action endonucléase et apoptose ou sénescence (**Karlseder, et al., 1999; Takai, et al., 2003**). La protéine TRF1 se lie également à la séquence télomère double brin de la boucle T, et TRF1 contrôle négativement la taille des télomères en empêchant la télomérase d'entrer dans l'extrémité du chromosome.

La protéine TIN2

La protéine TIN2 (TRF1 Interacting facteur 2) a été identifiée comme un régulateur négatif de la longueur des télomères, télomérase-dépendant. En effet, il agit comme un facteur de régulation de l'activité de TRF1 dans le contrôle de l'activité télomérase. Il induit une compaction de l'ADN télomérique, une stabilisation de la boucle T et limite l'accès de la télomérase aux télomères (Kim et al., 1999).

La protéine hPOT1

hPOT1 (human Protection Of Telomères 1) fixe spécifiquement les bases TTAGGG de la partie simple brin du télomère. Elle est susceptible d'interagir avec d'autres protéines télomériques tels que TPP1, TIN2, TRF1 et TRF2. hPOT1 intervient dans la régulation de la longueur des télomères (**Kelleher et al., 2005**). Des expériences ont montré que POT1 interagit avec le complexe TRF1 pour réguler la longueur des télomères. TRF1 régule négativement la télomérase en permettant la fixation de POT1 sur l'extrémité 3' du télomère. L'extrémité 3' OH débordante devient alors inaccessible à la télomérase, elle ne peut donc plus allonger le télomère.

La protéine RAP1

RAP1 (Repressor Activator Protein 1) a été cloné à partir du criblage à deux hybrides de levure, et a été identifié comme partenaire de TRF2 (Li, et al., 2000). Le RAP1 permet l'interaction des télomères avec TRF2 (**Palm et de Lange, 2008**).

La protéine TPP1

Le criblage double hybride de la protéine TPP1 en utilisant la levure (Tripeptidyl peptidase1) a identifié TPP1 en tant que partenaire de TIN2. TPP1 fournit TIN2 et POT1 et est également impliquée dans la régulation de la localisation de POT1 dans les télomères (**Liu et al., 2004**).

1-3 Rôle des télomères

Les télomères ne codent pas d'informations précises, mais sont impliqués dans la stabilité des chromosomes et le processus de vieillissement cellulaire. Les télomères sont utilisés pour protéger les chromosomes et participer à l'intégrité du patrimoine génétique.

1-3-1 Rôle dans le vieillissement de l'organisme

Le raccourcissement des télomères et la sénescence imposent aux cellules de l'organisme humain l'équivalent biologique d'une date d'expiration. Il s'agit d'une arme à double tranchant. Chez l'homme, des mutations dans les composants de la télomérase (TERT, TERC et dyskérine) peuvent provoquer les syndromes bien connus du vieillissement accéléré, comme l'hypokératose congénitale. Il s'agit d'une insuffisance médullaire congénitale. Il est communément appelé «syndrome de raccourcissement des télomères». Plusieurs gènes peuvent être impliqués dans cette pathologie, parmi lesquels ceux de la télomérase TERC et TERT et l'ACD et ceux codant pour les deux composants de la protéine Télomère TPP1 (**Bisht et al., 2016**).

1-3-2 Rôle dans la protection du génome

Dans les cellules eucaryotes, les extrémités des chromosomes sont protégées par des complexes de protéines nucléaires appelés télomères contre la dégradation, la fusion et la recombinaison illégale. Par conséquent, étant donné que les télomères jouent un rôle majeur dans le maintien de la stabilité du génome, ils ont un rôle vital dans le maintien de la prolifération (**Review et Greenberg, 2005**). D'autre part, les télomères sont également impliqués dans l'organisation spatiale des noyaux et la séparation des chromosomes lors de la division cellulaire (**Krik et al., 1997**).

1-3-3 Rôle dans le contrôle de la sénescence

A chaque division cellulaire, les télomères perdent une partie de leur longueur ; plus les télomères raccourcissent, plus les cellules vieillissent jusqu'à mettre en place l'arrêt des divisions (7 stabilisations). Les télomères sont ainsi au cœur du contrôle de la sénescence, et il est important de comprendre comment ils sont reconnus et maintenus au cours de ce processus (**Harley et al., 1990**).

1-4 La télomérase

Blackburn et Gall (1978) ont séquencé l'ADNr du protozoaire cilié *Tetrahymena thermophila*, révélant des extrémités composées de répétitions en tandem de séquences hexanucléotidiques de 50-CCCCAA-30 et 30-TTGGGG-50 sur le brin complémentaire. (**Greider et Blackburn, 1985**) ont découvert une nouvelle activité enzymatique capable d'ajouter des séquences répétées d'ADN aux extrémités des chromosomes et d'allonger la longueur des télomères, qui est maintenant connue sous le nom de télomérase (**Deepavali Chakravarti, 2021**).

La télomérase est constituée de deux composants : la protéine de transcription inverse de la télomérase (TERT) et le composant ARN de la télomérase (TERC), qui contient le modèle de la séquence répétée télomérique (**Blackburn, 2005**). L'activité télomérase est régulée dans tous les tissus et n'est généralement exprimée que pendant l'embryogenèse. À l'exception des organes en prolifération comme la peau, l'intestin, la moelle osseuse, les lymphocytes en division, les ovaires et les testicules, l'activité télomérase des autres organes est faible. Le manque d'activité de la télomérase dans la plupart des cellules somatiques humaines entraîne un raccourcissement des télomères au cours du vieillissement. En outre, la surexpression de TERT et une quantité fortement accrue de l'enzyme télomérase dans les cellules peuvent entraîner l'immortalisation des cellules (**Greider, 1998**).

1-5 Les différentes méthodes de détermination de la longueur des télomères

Il y'a différentes techniques de mesure de la longueur des télomères :

1. Southern Blot sur les télomères préalablement isolés ou l'hybridation sur réplique.
2. La PCR quantitative : utilisation d'un procédé d'amplification in vitro de l'ADN. Elle permet de dénombrer les répétitions coiffant les chromosomes.
3. Q-FISH: L'hybridation in-situ de fluorescence.
4. Flow-FISH : L'adaptation du Q-FISH en cytométrie de flux.

1-5-1 Mesure de la longueur des télomères par Southern Blot

C'est la technique la plus ancienne pour mesurer la longueur des télomères, ceci a été développé en 1990. Elle peut estimer le nombre moyen d'exécutions répétées du terminal de tous les chromosomes. C'est la méthode la plus utilisée. L'hybridation in situ du réplicon est utilisée pour caractériser des fragments de restriction portant des répétitions TTAGGG. Il s'agit de diriger l'ADN des télomères avec une ou plusieurs enzymes de restriction, puis de le séparer en fonction de la taille des fragments de restriction par électrophorèse en milieu de gel. Le fragment est ensuite transféré sur une membrane de

nitrocellulose ou une membrane de noyau, qui portera une copie de la position du fragment dans le gel. L'ADN est ensuite dénaturé, fixé et hybridé avec des sondes radioactives. La position des radiographies ont ensuite révélé des fragments, montrant une ou plusieurs bandes noires. L'estimation de la taille du segment final se fait en comparant la distance du segment final passé à travers le gel par rapport à des étalons, morceaux d'ADN de longueur connue. L'avantage de cette technique est qu'elle permet de déterminer la longueur de n'importe quel télomère, quelle que soit sa taille, mais l'inconvénient est qu'il s'agit d'une technique fastidieuse et implique des sondes radioactives qui ne sont pas disponibles pour toutes les équipes de recherche (Figure 6).

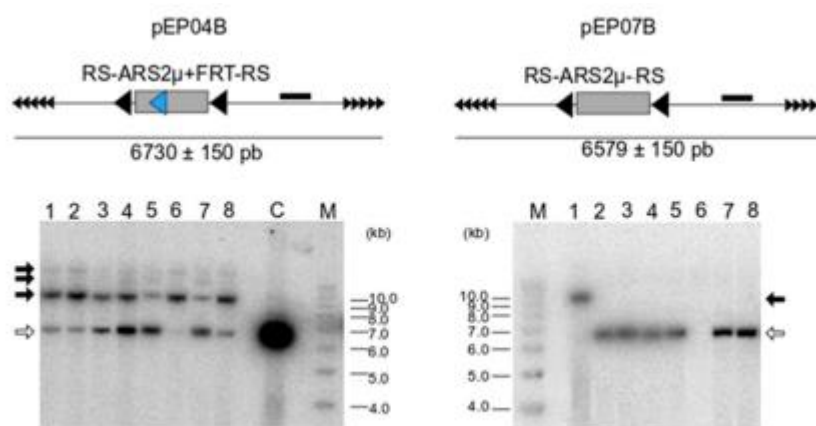


Figure 6. Vérification de l'état linéaire des plasmides pEP04B et pEP07B dans différents clones obtenus par Southern blot (PASQUIER, 2020).

1-5-2 Q-FISH

La technologie Q-FISH (hybridation quantitative par fluorescence in situ) utilise la sonde d'acide nucléique peptidique PNA marqué avec une séquence de colorant fluorescent (CCCTAA)₃. La sonde reconnaîtra les extrémités des télomères et s'hybridera. L'utilisation d'un microscope à fluorescence pour lire les cellules en métaphase mesurera l'intensité de fluorescence de chaque télomère et la comparera à la fluorescence du plasmide d'étalonnage, et de calculer la longueur des télomères de chaque chromosome et non une moyenne de la population (Poon et al., 1999).

1-5-3 Mesure de la longueur des télomères par PCR quantitative

Il s'agit de l'une des dernières techniques de mesure de la longueur des télomères proposées en 2003. Elle fournit une mesure précise du nombre de répétitions couvrant le chromosome. Elle consiste à déterminer le nombre de copies du motif télomérique (T) sous la forme du rapport (T/S) de la PCR quantitative comparé à un gène à copie unique (S). Les tests PCR peuvent être utilisés plus rapidement et plus facilement dans des études similaires. L'unité correspondant au nombre de cycles nécessaires pour franchir le seuil de fluorescence (bruit de fond) est appelée seuil de cycle (Ct) ou point de croisement (Cp). Par conséquent, le résultat est exprimé comme le rapport télomère/Cp ou T/S (**Cawthon, 2002**).

1-5-4 Flow-FISH

La technologie Flow-FISH est une adaptation de la technologie Q-FISH utilisant la cytométrie en flux. Par rapport à la technologie Q-FISH, cette technologie a l'avantage d'être plus facile et plus rapide pour déterminer la longueur moyenne de la population cellulaire. Cependant, si de plus en plus d'équipes de recherche ont tendance à utiliser cette méthode, le coût et l'infrastructure nécessaires à cette méthode ralentissent sa croissance. De plus, cette technologie présente le double avantage de réduire les étapes de purification et d'analyser simultanément la longueur des télomères dans différents types de cellules.

1-5-5 STELA

Cette technique est basée sur l'analyse de l'élongation individuelle des télomères. Elle est également basée sur la mesure par PCR, qui se traduit par une meilleure résolution que la technologie Southern Blot. De plus, puisque cette technologie est basée sur la combinaison d'amorce spécifique, la longueur d'un télomère spécifique (par exemple, la longueur du télomère de la partie de chromosome 21 peut être mesurée. Cependant les techniques basées sur la mesure par PCR ne peuvent pas amplifier les télomères de plus de 25Kb, elles sont donc propices à la mesure des télomères plus court. Cependant, dans le cas de l'utilisation de l'approche d'extension des télomères, il est possible d'observer des télomères dépassant 50Kb, ce qui rend la technologie PCR inadaptée pour Southern Blot (**Baird et al., 2003**).

1-6 Variation de la longueur des télomères et pathologies

Au cours de la division cellulaire, on observe une diminution de la taille des télomères d'environ 50 à 200 paires de bases (pb) due à l'impossibilité de répliquer en totalité les extrémités 5' (the « end replication problem ») et à la maturation par excision 5'-3' des extrémités télomériques (Figure 7). Cette érosion télomérique fait des télomères de réelles «horloges biologiques» décomptant la durée de vie de chaque cellule.

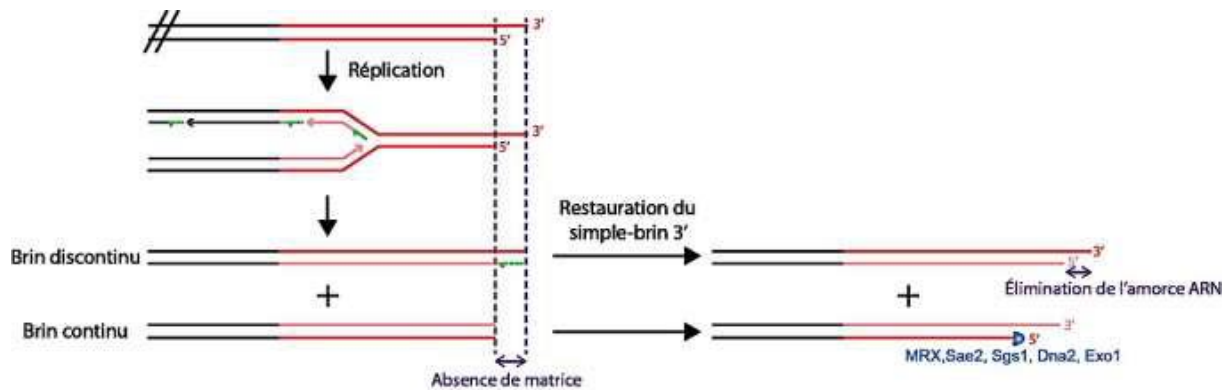


Figure 7. Phénomène de raccourcissement des télomères (Martínez and Blasco, 2011)

1-6-1 Facteurs positifs

Exercice physique

L'exercice physique représente un facteur positif facilement influençable de la longueur des télomères. En effet, une activité physique durant son temps libre est en relation avec des télomères plus longs (Cherkas et al., 2008). Une diminution du stress et de l'attrition télomérique est retrouvée chez les femmes pratiquant en moyenne 75 minutes d'activité physique intense (Puterman et al., 2010).

1-6-2 Pathologies

* Le Diabète

Cette pathologie présente comme caractéristique d'avoir de nombreuses complications cardiovasculaires par atteinte de la microcirculation et une augmentation des phénomènes d'athérosclérose en lien avec une augmentation du statut inflammatoire et oxydant des sujets atteints. Il semble que les sujets atteints d'un diabète de type 2 présentent des télomères leucocytaires plus courts que les sujets sains alors que dans le cas des sujets atteints d'un diabète de type 1, cette relation semble épisodiquement non retrouvée (Tentolouris et al., 2007). Cependant, il semble que la présence de télomères plus courts chez les diabétiques de type 1 soit en relation avec un risque de mortalité (Astrup et al., 2010).

* L'Hypertension Artérielle

L'hypertension artérielle a également été mise en relation avec une atteinte de la longueur des télomères. Les sujets hypertendus présentent des télomères plus courts que des sujets sains (Lung et al., 2008). De plus ont examiné la relation existant entre la longueur des télomères leucocytaires et l'athérosclérose des artères carotides chez 163 sujets traités pour l'hypertension artérielle. Cette étude a montré que la longueur des télomères leucocytaires était significativement réduite chez les sujets hypertendus présentant une plaque carotidienne versus ceux qui n'en avaient pas (8.17 ± 0.07 vs. $8.46 \pm$

0.07 kb; $p < 0.01$) (Benetos et al., 2004). Enfin, lors de cette même étude, une analyse multivariée a révélé qu'en prenant en compte l'âge, la longueur des télomères leucocytaires prédisait la présence de d'athérosclérose carotidienne (Benetos et al., 2004).

* Le télomère : une cible dans la thérapie contre le cancer ?

Une stratégie anticancéreuse visant à inhiber le mécanisme de maintien de la longueur des télomères cible directement les télomères. Nous pouvons cibler les protéines des télomères, ou utiliser de petites molécules chimiques qui stabilisent le G4 formé au niveau des télomères simple brin. En effet, la stabilité du G4 au niveau de la séquence des télomères empêche la télomérase de l'utiliser comme substrat (Zahler et al., 1991; Zaugg et al., 2005). De plus, ces molécules peuvent également être induites par compétition avec POT1. La dé-protection des télomères conduit à l'induction de réponses «endommageant l'ADN» au niveau des télomères et conduit les cellules à entrer dans un état de sénescence (Gomez et al., 2006), puisque les cellules sont soumises de nouveau à l'érosion télomérique. Les stratégies visant directement le télomère sont plus rapides parce qu'elles provoquent une réponse de "dommages à l'ADN" détectée rapidement au niveau des télomères. Ainsi, il semble que l'inhibition de la télomérase conduise à une induction lente de la sénescence puisque les cellules sont soumises de nouveau à l'érosion télomérique, alors que les stratégies visant directement le télomère sont plus rapides.

* L'Obésité

Quant au risque d'obésité, l'association entre l'IMC et la longueur des télomères a été confirmée par une étude (Nordfjäll et al., 2008). Il s'agit d'une association négative, plus l'IMC augmente et plus la longueur diminue. Il y a une différence entre l'IMC et la longueur des télomères chez les femmes, mais étrangement pas chez les hommes.

Chapitre 2. Polyphénols

2- Les polyphénols

2-1 Définition des polyphénols

Les polyphénols sont des molécules organiques hydrosolubles largement présentes dans le règne végétal. Ils proviennent du métabolisme secondaire des plantes. Ils sont principalement synthétisés par la méthode de l'acide oxalique. Cette voie métabolique n'existe que dans les bactéries, les champignons et les plantes. C'est pourquoi la nourriture fournit des nutriments essentiels que le corps ne peut pas synthétiser (**Hoffmann, 2003**). La structure de base qui les caractérise est la présence d'un ou plusieurs cycles aromatiques, qui sont directement liés à un ou plusieurs groupements hydroxyles libres ou participant à une autre fonction (éther, ester) (**Harborne, 1994**). La consommation de polyphénols entraîne une augmentation transitoire de la capacité antioxydante du plasma en quelques heures après un repas. Ils atteignent le niveau artériel et peuvent empêcher l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL) et inhiber l'agrégation plaquettaire, ce qui peut prévenir la thrombose (**Scalbert et al., 2005**).

2-2 Les différents types et classification des polyphénols

Les complexes phénoliques sont principalement séparés en deux groupes : Les flavonoïdes et les non-flavonoïdes. Les flavonoïdes sont composés hétérocycliques d'oxygène lié à deux cycles aromatiques dépendant de la quantité d'hydrogénation (Figure 8). Ils peuvent encore être divisés en six sous-groupes : les flavanones, les flavanols, les flavonols, les isoflavones, les flavones et autres, par exemple les anthocyanines (**bravo, 1998**). Le Tableau 1 résume ces différents composés.

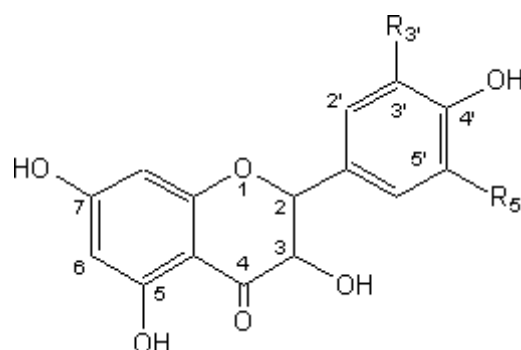
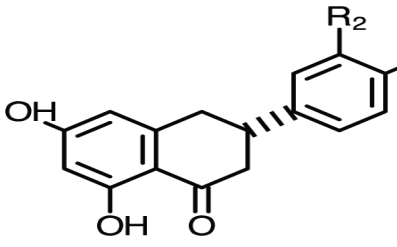
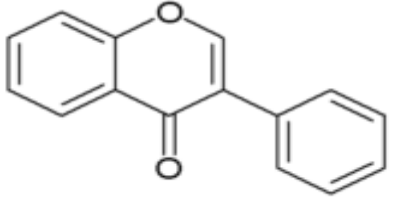
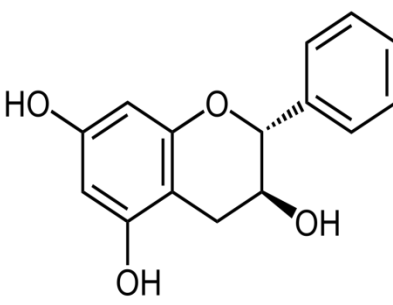


Figure 8. Structure chimique des flavonoïdes.

Les non flavonoïdes contiennent des cycles aromatiques qui sont attachés à des acides organiques, comme les composés cinnamiques et benzoïques. Ce sont les acides phénoliques, les lignanes, les stilbènes (Tsao, 2010).

Tableau 1. Les six classes de flavonoïdes (Ars.usda.gov., 2016)

	Structure de base	Formule chimique	Origine	Principales molécules
Anthocyanine			Baies, Fruits rouges, Vin.	Cyanidine, pélargonidine, malvidine, delphinidine.
Flavonol		3-hydroxy- phénylchromen- 4-one.	Oignon, brocoli, tomate, Thé.	Quercétine, kaempférol, myricétine.
Flavone		2- phénylchromen- 4-one.	Tisanes, plantes aromatiques.	Apigénine, Lutéoline.

<p>Flavanone</p>	 <p>2,3-dihydro-2-phenylchromen-4-one.</p>	<p>Agrumes</p>	<p>Herpéretin e, naringénin e, ériodictyol.</p>
<p>Isoflavone</p>		<p>Soja, Légumineuse.</p>	<p>Daïdzéine, G+énistéin e.</p>
<p>Flavanol</p>		<p>2-phényl-3- chromanol.</p> <p>fruits, cacao, thé, vin.</p>	<p>Catéchines , gallocatéchines (monomères), proanthocyanidines (polymères).</p>

- Les acides phénoliques (C6-C1 ou C6-C3)

Sont des composés simples formés d'un seul noyau phénol et d'au moins un groupe (dont l'un est terminé par une fonction acide). Le nombre de carbones dans la chaîne contenant la fonction acide. Par exemple : acide gallique, acide caféique (HSU et al., 2006). La Figure 9 donne la structure de l'acide gallique.

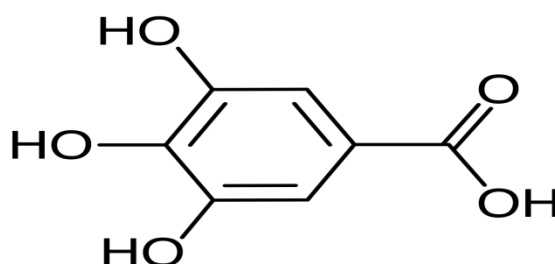


Figure 9. Structure de l'acide gallique.

L'effet *in vivo* de l'acide gallique a été testé chez les rats recevant un régime riche en graisses et supplémenté en acide gallique. Par rapport aux rats sans supplémentation, l'acide gallique peut réduire considérablement le poids du foie et des tissus adipeux. De même, les triglycérides sériques, les phospholipides, le cholestérol total, le cholestérol LDL, l'insuline et la leptine ont également été réduits. *In vitro*, l'acide gallique inhibe la prolifération des préadipocytes en augmentant le nombre de cellules apoptotiques (Hsu et Yen, 2007).

- Les lignanes (C6-C2-C6)

Ce sont des composés d'origine naturelle, décrits à l'origine par Haworth en 1936 comme un ensemble de deux molécules avec un squelette phényl propane relié par leur carbone 8 et 8'. La lignine provient en fait de la combinaison de deux unités d'alcool. Le monoxylitol est un dérivé de l'alcool cinnamylique et a un squelette 1-phényl propane. La lignine est très courante dans le règne végétal (Figure 10).

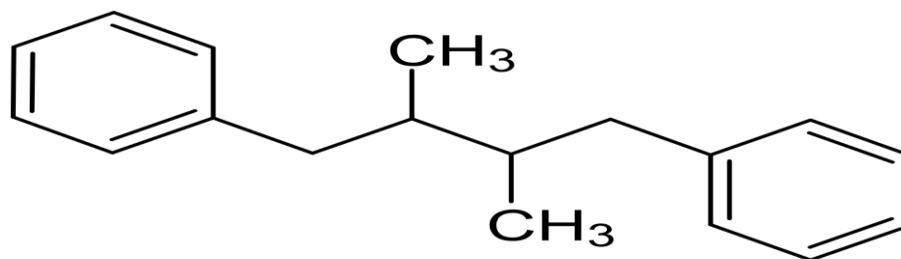


Figure 10. Structure des lignanes

- Les stilbènes (C6-C2-C6)

La différence entre ces composés et l'hydroquinone est le nombre et la position des fonctions hydroxyle sur le cycle phénol, la conjugaison avec les sucres et divers groupes fonctionnels (méthyle, méthoxy ...) et les oligomères formés en raison de la condensation oxydative des monomères. Ces composés se retrouvent principalement dans des familles telles que les Solanacées, la Famille Poly, les Moracées, les Vitisacées, etc., mais aussi dans les raisins, les fruits rouges, les arachides ou la rhubarbe, et leur teneur varie de quelques milligrammes à des centaines de milligrammes par kilogramme de matière sèche (**Pérez-jiménez et al., 2010**) (Figure11).

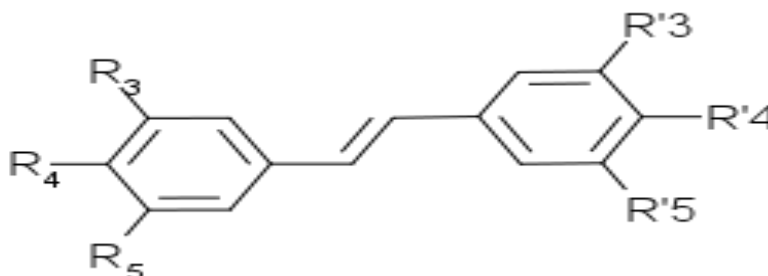


Figure 11. Structure des stilbènes.

2-3 Rôle des polyphénols

Les polyphénols peuvent jouer un rôle essentiel dans la santé en agissant sur le métabolisme, le poids, les syndromes chroniques et la prolifération cellulaire, ainsi que sur les risques mineurs des syndromes dégénératifs chroniques et lié à l'âge (**Pérez-Jiménez et al., 2010**).

Des recherches animales, humaines et épidémiologiques démontrent que plusieurs polyphénols ont des capacités anti-oxydantes et anti-inflammatoires qui pourraient avoir des effets préventifs ou thérapeutiques pour les maladies non transmissibles, telles que les maladies cardiovasculaires, les syndromes neuro-dégénératifs, le cancer et l'obésité (**Del Rio et al., 2013**). Grâce à cette capacité, ils

peuvent agir sur la longueur des télomères et prévenir autant que possible leur raccourcissement. Ils peuvent capter les radicaux libres générés ou formés en réponse à des agressions de l'environnement (cigarette, polluants, infections, etc.), sachant que ces radicaux libres favorisent le vieillissement cellulaire **(Rodriguez-Mateos et al., 2014)**. Ils ne fonctionnent pas spécifiquement à travers les récepteurs ou les voies Signal, ils ont un mode d'action multi-cibles. Ils peuvent affecter le métabolisme en régulant l'activité enzymatique, l'expression génique et la transduction du signal, en interagissant avec des membranes ou des récepteurs cellulaires ou en induisant une régulation épigénétique **(Rodriguez-Mateos et al., 2014)**. Ils peuvent augmenter la production d'oxyde nitrique (NO) et de glutathion et inhiber les enzymes qui produisent des ROS **(Costa et al., 2017)**.

Les composé polyphénoliques tels que le resvératrol, la quercétine et la curcumine ont un rôle défensif contre les lésions dues au stress oxydatif (caractérisé par déséquilibre de la production des espèces radicalaires et les capacités de défense antioxydante de l'organisme) **(Maleki et al., 2020)**.

Chapitre 3. Polyphénols et télomère

3. Polyphénols et télomères

Le vieillissement est un processus naturel qui réduit progressivement les fonctions physiologiques, ce qui conduit à plusieurs maladies et, surtout, à la mort (**Dowling et Simmons, 2009**). Plusieurs mécanismes moléculaires jouent un rôle crucial dans la définition du vieillissement moléculaire tels que les altérations épigénétiques, les mutations, les facteurs de croissance analogues à l'insuline (IGF-1), les hormones, les voies de signalisation, le stress oxydatif, l'altération des mitochondries, l'inflammation et l'un des plus célèbres d'entre eux le raccourcissement de télomère (**Maleki, et al ., 2020**). En conséquence du problème de réplication final, les télomères rétrécissent à chaque génération de la cellule jusqu'à atteindre une longueur considérable dans la phase de crise de vieillissement (**Hornsby, 2007**). C'est le phénomène de « la mortalité réplivative ». Les cellule réduisent donc la vitesse de division cellulaire et déterminent une mort cellulaire lente (**Meccarriello et D'angelo, 2021**). Par contre, les cellules qui synthétisent une grande quantité de l'enzyme télomérase, une enzyme ribonucléoprotéique, possède une activité ADN polymérase impliquée dans la préservation de la longueur de l'ADN télomérique (**Schmidt et Cech, 2015**). Ce sont les cellules de la croissance, du développement et de la reproduction (les cellules souches, œufs et spermatozoïdes), contrairement aux cellules adultes qui synthétisent peu ou pas cette enzyme qui vont alors vieillir et finalement à mourir (**Zole et Ranka, 2018**). Des études récentes ont montré une série de phénomènes qui jouent un rôle crucial dans le raccourcissement des télomères dont le stress oxydatif (**Dowling et Simmons, 2009**). Le stress oxydatif joue un rôle dans la rupture de l'équilibre entre la production de radicaux libres et le système de défense antioxydant, en réduisant l'action de télomérase ou les niveaux du facteur de liaison des répétition télomérique-2 (TRF-2) ouvrant la voie à diverses maladies pathologiques (telles que les maladies cardiovasculaires) (**Maleki, et al ., 2020**) (Figure 12).

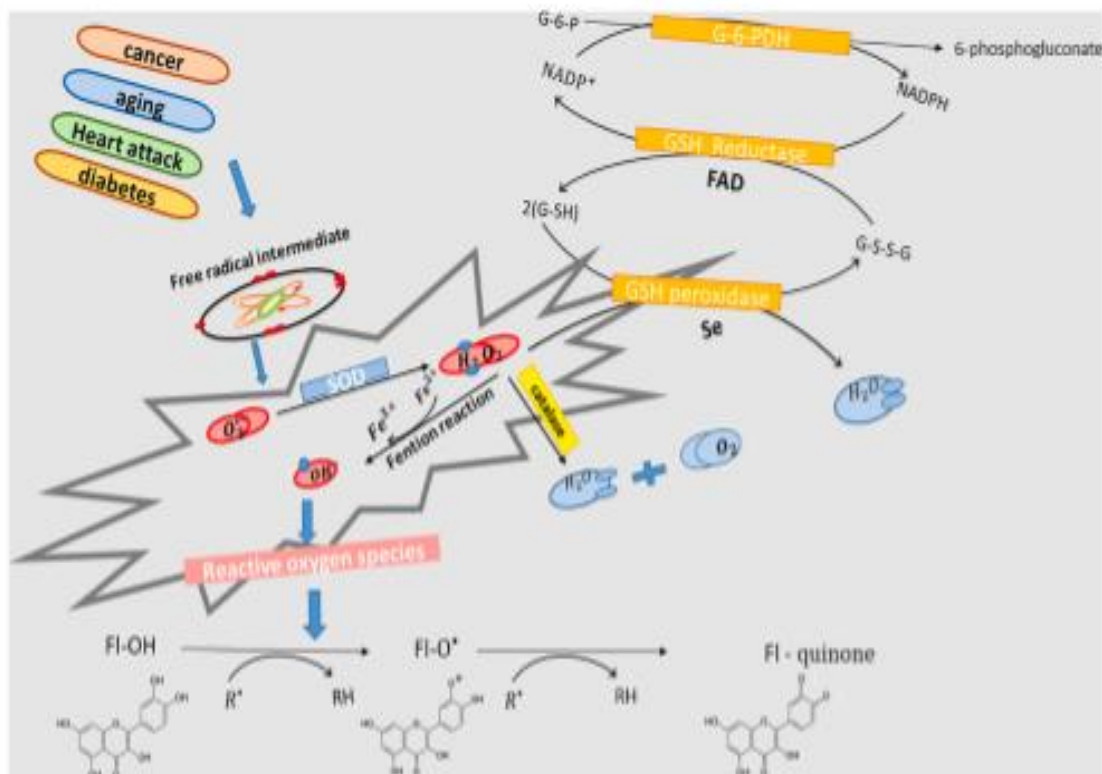


Figure 12. Mécanismes de défense de l'organisme par les antioxydants contre les oxydants (Maleki, et al., 2020).

En effet, l'organisme possède un système de défense contre les radicaux libres. La catalase, la glutathion peroxydase et la glutathion reductase sont les enzymes antioxydantes les plus courantes (Figure 12). L'un des processus d'oxydation chimique est la réaction de Fenton, dans laquelle un ion ferrique agit comme catalyseur dans un environnement acide et réagit avec les oxydants en produisant un hydroxyle radicalaire. Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont les plus importantes. Les ROS sont des radicaux libres et des molécules réactives qui dérivent de l'oxygène moléculaire. Les polyphénols sont des composés flavonoïdes qui peuvent agir comme de puissants antioxydants et donner un atome d'hydrogène du groupe hydroxyle pour libérer l'oxygène radicalaire. Au cours de ce processus, le radical phénoxy-flavonoïde (FPR) et la molécule stable (RH) sont formés. Le FPR peut réagir avec ces radicaux secondaires et créer une structure de quinone stable (Maleki, et al., 2020).

En outre, une étude cas-témoins a montré que chez les patients atteints de parodontite l'augmentation de stress oxydatif et de l'inflammation provoque la maladie de parkinson qui présente un stress oxydatif progressif. La longueur des télomères dans les cellules sanguines est raccourcie (Wafsa, et al., 2011). Une autre étude sur le vieillissement a montré que les adultes âgés vivant en Grèce présentaient un stress oxydatif plus faible et des niveaux d'antioxydants plus élevés que les Néerlandais

âgés. Cette étude de population a montré que les Grecs âgés consomment un régime riche en antioxydants, et que la longueur de leur télomère est significativement plus longue. Cette étude démontre une relation directe entre l'augmentation du stress oxydatif et la diminution de la longueur du télomère chez les personnes âgées (**DeVos-Houben et al., 2012**). La longueur des télomères est réduite grâce à divers mécanismes (comme la dénutrition). La réduction des calories entraîne une diminution du métabolisme énergétique et une augmentation de la production de ROS, qui est l'un des facteurs les plus importants dans la formation du stress oxydatif (**Von Zglinicki et al., 2000**). Une production excessive de ROS peut provoquer l'oxydation de molécules biologiques (comme les lipides, les protéines, l'ADN mitochondrial) et les génomes (comme les télomères) au fil du temps (**Lieber et al., 2004**). De plus, le raccourcissement des télomères peut induire l'activation de P53, ce qui conduit à un dysfonctionnement mitochondrial. Ce dysfonctionnement mitochondrial affecte le génome de l'ADN avec dommages mitochondriaux et stress oxydatif de l'ADN qui est lié à la perte de la structure et des informations de l'ADN, altération irréversible (**Sahin, et al., 2011**). Les dommages à l'ADN sont liés à l'inhibition de la télomérase (**Salazar et al., 2017**). (Figure 13).

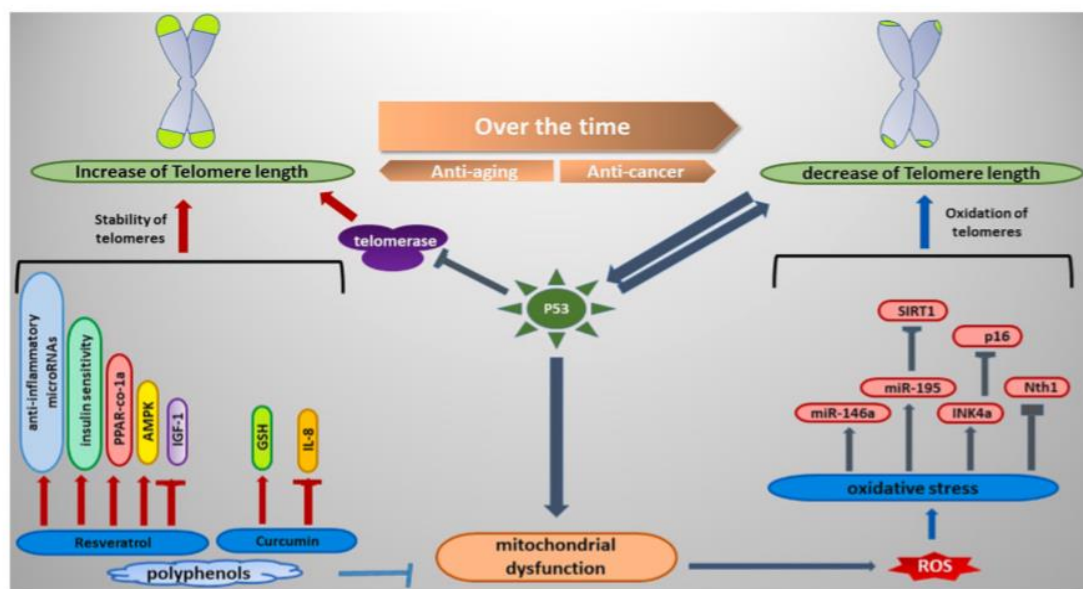


Figure 13. Mécanismes moléculaires des radicaux oxydatifs conduisant au raccourcissement des télomères et Mécanismes moléculaires des polyphénols protégeant la longueur des télomères (**Maleki, et al., 2020**).

Un autre mécanisme par lequel le stress oxydatif peut provoquer un raccourcissement des télomères est le défaut de la protéine Nth1 (endonucléase III), qui est responsable de la réparation des dommages oxydatifs de l'ADN (**Vallabhaneni et al., 2013**). Des études ont montré que le stress oxydatif provoque un déclin de la capacité de l'ADN à réparer les dommages oxydatifs, ce qui entraîne un raccourcissement des télomère au cours de vieillissement (**Duan, et al., 2005**). L'augmentation de l'agressivité oxydative augmente l'expression des inhibiteurs de phosphorylation de la kinase p16 cycline-dépendante (INK4a). Une expression accrue d'INK4 a conduit à un raccourcissement de la longueur des télomères et à la sénescence des cellules pro génitrices endothéliales (EPC) (**Yang et al., 2008**). L'augmentation du stress oxydatif peut augmenter l'expression de miR-195, inhibant ainsi SIRT1, conduisant à une sénescence liée au raccourcissement des télomères (**Kondo et al., 2016**). De même, un stress oxydatif accru va réguler à la hausse l'expression de miR-146a, qui est l'un des facteurs conduisant à la sénescence des cellules enzymatiques de la veine ombilicale humaine (HUVEC) associée au raccourcissement des télomères (**Pogue et al., 2011; Prasad, et al., 2017**) (Figure 13). Les chercheurs tentent d'augmenter l'activité de la télomérase, de stabiliser la longueur des télomères et de prolonger la vie en utilisant des suppléments antioxydants tels que les polyphénols (**Boccardi et al., 2016**). Les polyphénols sont une classe de produits phytochimiques naturels dont une grande partie des actions biologiques sont liées à leurs propriétés anti-oxydantes, présentant des propriétés antvieillissement supérieures à celles des autres substances anti-oxydantes en raison de leur grand nombre de groupes hydroxyle (-OH). Le resvératrol, la curcumine, la catéchine et la quercétine appartiennent au groupe des polyphénols les plus connus pour leur effet antvieillissement (**Pandey et al., 2009**).

Des études et des indications proposent que les polyphénols, grâce à leurs capacités anti-oxydantes et anti-inflammatoires, peuvent agir sur la longueur des télomères et prévenir autant que possible leur raccourcissement. Les effets antioxydants de l'alimentation sur la fonction des télomères montrent que l'alimentation est un facteur significatif dans la détermination de l'état de la longueur des télomères (**Meccarriello et D'angelo, 2021**). Une recherche a indiqué que la longueur des télomères des leucocytes est considérablement améliorée chez les sujets qui suivent un régime méditerranéen (MedDiet), riche en huile d'olive (**Gomez-Delgado et al., 2018**).

Les polyphénols présents dans le raisin sont de type Resvératrol. Les effets antvieillissement de ce polyphénol ont été démontrés in vitro et in vivo (**Kornhauser et al., 2009; Barger et al., 2008**).

Les proanthocyanidines et les procyanidines sont des polyphénols présents dans l'extrait de pépins de raisin. Ces polyphénols sont de puissants capteurs de radicaux libres, leurs capacités anti-inflammatoires diminuent l'apoptose et empêchent les lésions chromosomiques induites par le peroxyde d'hydrogène dans les cellules lymphoblastiques humaines. Leur capacité de piégeage des radicaux libres est 20 fois plus effective que la vitamine E et 50 fois plus efficace que la vitamine C (**Shi, et al., 2003**).

La curcumine (CUR) est l'un des meilleurs compléments alimentaires contre le vieillissement. Ce composé phénolique jaune présent dans le curcuma, épice indienne, agit comme un antioxydant en augmentant le taux de glutathion (GSH) et en luttant ainsi contre les effets nocifs des radicaux libres. Il a également des effets anti-inflammatoires, probablement en inhibant la libération de l'IL-8 (Biswas et al., 2005) (Figure 14).

Le thé est riche en polyphénols, caroténoïdes, tocophérols, acide ascorbique, minéraux et certains composés phytochimiques. Une étude transversale menée auprès des Chinois et des Chinoises a révélé que les Chinois âgés présentaient une association positive entre la consommation de thé et la longueur des télomères. Ces composés agissent de diverses manières, notamment en piégeant les espèces réactives nocives d'azote et d'oxygène, en agissant comme des chélateurs de métaux et en inhibant les enzymes lipoxygénase, cy- clooxygénase et xanthine oxydase (**Cabrera et al., 2006; Gardner et al., 2007**). Un autre polyphénol flavonoïde alimentaire qui prévient le vieillissement est la quercétine. Ce polyphénol augmente la prolifération cellulaire et la viabilité de la HFL-1 humaine en activant davantage les protéasomes et les propriétés antioxydantes (**Belinha et al., 2007; Mondal et al., 2014**).

Par conséquent, les études et les preuves montrent que les polyphénols, avec leurs propriétés antioxydantes et leur capacités anti-inflammatoires, peuvent affecter la longueur des télomères et prévenir leur raccourcissement autant que possible et qu'ils ont donc des propriétés anti-âge puissantes (**Maleki et al., 2020**) .

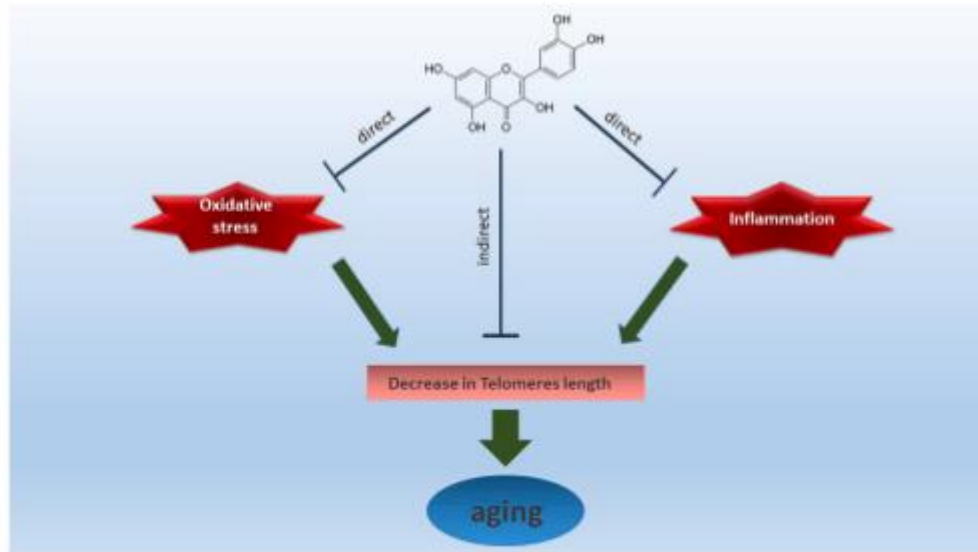


Figure 14. Les polyphénols préviennent le raccourcissement des télomères grâce à leurs propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires et jouent un rôle dans la lutte contre le vieillissement (Maleki, et al., 2020)

La génétique est clairement impliquée dans la détermination du vieillissement cellulaire *in vitro* et *in vivo*, et une partie du vieillissement de l'organisme peut dépendre de la division cellulaire ; la durée de vie cellulaire totale étant mesurée par le nombre de divisions cellulaires (c'est-à-dire les générations), et non essentiellement par le temps chronologique. Cela signifie qu'il y a un processus intrinsèque qui se produit pendant la croissance cellulaire et qui aboutit à l'interruption de la division cellulaire (Meccarriello et D'angelo, 2021). Si l'âge cellulaire est contrôlé par un programmeur de comptage génétiquement déterminé qui contrôle le nombre de divisions cellulaires, il est alors central de comprendre les voies moléculaires et la régulation de ce mécanisme (Shay et Wright, 2007). Les études ont reconnu les gènes qui peuvent prolonger l'espérance de vie et diminuer les syndromes liés à l'âge, notamment le gène *Klotho*. Les polyphénols peuvent influencer la fonction intracellulaire par l'activation du gène *Klotho*, qui induit les facteurs de transcription, insulin-like growth factor1 (IGF-1), et transforming growth factor (TGF-1 β) (Hsu et al., 2014).

Conclusion

Conclusion

Des recherches approfondies et de divers travaux scientifiques ont prouvé les nombreuses propriétés anti-âge des polyphénols, à la fois dans des modèles cellulaires, animaux et humains, et leur capacité à ralentir diverses maladies associées au vieillissement (Figure ci-dessous). Les polyphénols sont présents dans les aliments et les boissons d'origine végétale, et l'inclusion d'aliments polyphénoliques dans l'alimentation est cohérente avec le conseil de manger cinq ou plus de portions de fruits et légumes par jour. Des habitudes alimentaires telles que la consommation d'antioxydants peuvent être bénéfiques pour maintenir la longueur des télomères et retarder le vieillissement progressif. Il est prouvé que le stress oxydatif et les radicaux libres qu'il produit jouent un rôle essentiel dans le raccourcissement des télomères en diminuant l'activité de l'enzyme télomérase. Les polyphénols peuvent prévenir ce phénomène en induisant la surexpression d'enzymes antioxydantes telles que la superoxyde dismutase et la catalase. Ainsi notre revue bibliographique permet d'affirmer que dans l'ensemble, une consommation accrue d'aliments contenant des polyphénols peut réduire la prévalence des maladies liées à l'âge et augmenter la durée de vie. Cependant, en plus de la nutrition, le mode de vie et les facteurs environnementaux influencent aussi la longueur des télomères. Ainsi, les recommandations pour protéger les télomères regroupent une alimentation riche en antioxydants, une activité physique régulière et une hygiène de vie saine.

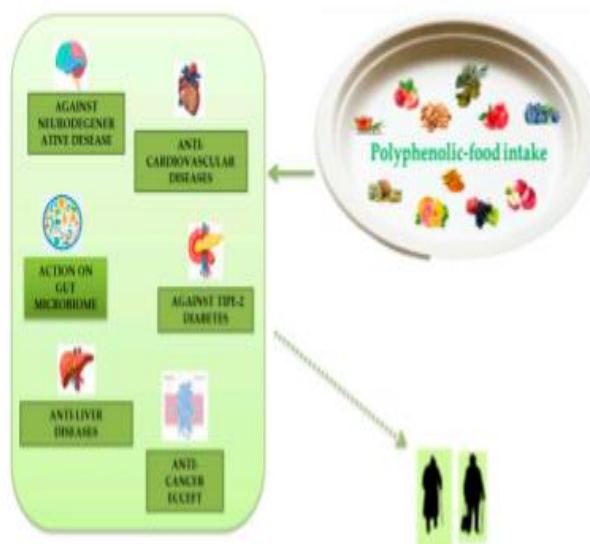


Figure 15. Aliments polyphénoliques pour combattre les maladies métaboliques et dégénératives associées au vieillissement.

Références Bibliographiques

Les Références Bibliographiques

A

1. **Arai Y, Martin-Ruiz CM ,Takayama M ,AbeY ,Takebayashi T, Koyasu S** (2015) . Inflammation, but not telomere length, predicts successful ageing at extreme old. *EBio Medicine* 2(10) :1549–1558.
2. **Ars.usda.gov** (2016). USDA Special Interest Databases on Flavonoids: USDA ARS. [online] Available at: <https://www.ars.usda.gov/northeast-area/beltsville-md/beltsville-human-nutrition-research-center/nutrient-data-laboratory/docs/usda-special-interest-databases-on-flavonoids>.
3. **Astrup AS** (2010). Telomere length predicts all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. **53**(1): 45-48.

B

4. **Baird DM, Rowson J, Wynford-Thomas D, Kipling D** (2003). Extensive allelic variation and ultra-short telomeres in senescent human cells. *Nat Genet*. 33: 203-207.
5. **Barger JL, Kayo T ,Vann JM ,Arias EB ,Wang J, Hacker TA** (2008). A low dose of dietary resveratrol partially mimicscalori crestriction and retard saging para- meters in mice. *PLoS One* 3(6)e2264.
6. **Belinha I, Amorim MA, Rodrigues P, deFreitas V, Moradas-Ferreira P, Mateus N** (2007). Quercetin increases oxidative stress resistance and longevity in *saccharomyces gingeivy* in *cerevisiae*. *J.Agric.FoodChem*.55(6) 2446–2451.
7. **Benetos A** (2004). Short telomeres are associated with increased carotid atherosclerosis in hypertensive subjects. *Hypertension*. 43(2): 182-185.
8. **Bianchi A, Stansel R.M, Fairall L, Griffith J.D, Rhodes D , Lange,** (1999).TRF1 binds a bipartite telomeric site with extreme spatial flexibility. *The EMBO journal* 18, 5735-5744.
9. **Biswas SK, McClure D, Jimenez L.A, Megson I.L, Rahman I.** (2005). Curcumin induces glutathione biosynthesis and inhibits NF-κ Bactivation and interleukin-8 release in alveolar epithelial cells: mechanism of free radical scavenging activity. *Antioxid Redox Signal*.7(1–2)32–41.

10. **Blackburn EH** (2005). Telomeres and telomerase: their mechanisms of action and the effects of altering their functions. *FEBSLett.* 579(4): 859–862.
11. **Blackburn EH** (2001). Switching and signaling at the telomere. *Cell.* 106: 661-673.
12. **Boccardi V, Paolisso G, Mecocci P** (2016). Nutrition and lifestyle in healthy aging: The telomerase challenge. *Aging.* 8 : 12–15.
13. **Bravo L** (1998). Polyphenols: Chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr. Rev.* 56 : 317–333.

C

14. **Cabrera C, Artacho R, Giménez R** (2006). Beneficial effects of green tea—a review, *J. Am. Coll.Nutr.* 25(2) 79–99.
15. **Calvin B, Harley A, Fatcher B, Greider CW** (1990). Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Cell.* 345: 458–460.
16. **Cherkas LF** (2008). The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length. *Arch Intern Med.* 168(2): 154-158.
17. **Cherkas LF** (2008). The association between physical activity in leisure time and leukocyte, telomere length. *Arch Intern Med.* 168(2): 154-158.
18. **Costa C, Tsatsakis A, Mamoulakis C, Teodoro M, Briguglio G, Caruso E, Tsoukalas D, Margina D, Dardiotis E, Kouretas D, Fenga C** (2017). Current evidence on the effect of dietary polyphenols intake on chronic diseases. *Food Chem Toxicol.* 110: 286-299.

D

19. **Daniele DR, Rodriguez-Mateos A, Spencer JPE** (2013). Dietary (Poly)phenolics in Human Health: Structures, Bioavailability, and Evidence of Protective Effects Against Chronic Diseases
20. **De Lange T** (2002). Protection of mammalian telomeres. *Oncogene.* 21: 532-540.
21. **Deepavali Chakravarti I, Kyle A, LaBella I, Ronald A** (2021). Telomeres: history, health, and hallmarks of aging. *J Cell.* 184(2):306-322.

22. **DeVos-Houben JM, Ottenheim NR, Kafatos A, Buijsse B, Hageman GJ, Kromhout D (2012).** Telomere length, oxidative stress, and antioxidant status in elder lymenin Zutphen and Crete. *Mech. Ageing Dev.* 133(6): 373–377.
23. **Dowling DK, Simmons LW (2009).** Reactive oxygen species as universal constraint sin life-history evolution. *Proceedings Biological sciences.* 276(1663): 1737–1745.
24. **Duan J, Duan J, Zhang T, Tong A (2005).** Irreversible cellular induced by prolonged exposure to H₂O₂ involves DNA-damage-and-repair genes and telomere shortening. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 37(7): 1407–1420.

G

25. **Gardner E, Ruxton C, Leeds A (2007).** Black tea–helpful or harmful? A review of the evidence. *Eur. J. Clin. Nutr.* 61(1) 3.
26. **Gomez-Delgado F, Delgado-Lista J , Lopez-Moreno J, Rangel-Zuñiga OA , Alcala-Diaz JF, Leon-Acuña A, Corina A, Yubero-Serrano E, Torres-Peña J.D, Camargo, A (2018).** Telomerase RNA Component Genetic Variants Interact With the Mediterranean Diet Modifying the Inflammatory Status and its Relationship With Aging: CORDIOPREV Study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*73 : 327–332.
27. **Greenberg RA (2005).** Telomeres, crisis and cancer. *Curr Mol Med.* 5: 213-218.
28. **Greider CW (1998).** Telomerase activity, cell proliferation and cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95(1): 90–92.

H

29. **Harborne JB (1994).** Phenolics. In: *Natural products: their chemistry and biological significance.* Eds. Mann. J. Davidson RS, Hobbs JB, Harborne JB. Longman (London). Chap. 6: 361–388.
30. **Hoffmann L (2003).** Etude du métabolisme des phénylpropanoïdes; analyse de l'interaction de la caféoyl-coenzyme A 3-O-méthyltransférase (CCoAOMT) avec son substrat et caractérisation fonctionnelle d'une nouvelle acyltransférase, l'HydroxyCinnamoyl-CoAshikimate/quinate hydroxycinnamoyl Transférase (HCT). *Biologie cellulaire.* Université Louis Pasteur - Strasbourg I. France.
31. **Hornsby PJ (2007).** Telomerase and the aging process. *Exp Gerontol.* 42 ! 575–581.

32. **Hsu c, Huang s, Yen G** (2006). Inhibitory Effect of Phenolic Acids on the Proliferation of 3T3-L1 Preadipocytes in Relation to Their Antioxidant Activity. *J Agric Food Chem.* 54(12) : 4191-4197.
33. **Hsu C, Yen G** (2007). Effect of gallic acid on high fat diet-induced dyslipidaemia, hepatosteatosis and oxidative stress in rats. *British Journal of Nutrition.* 98(04).
34. **Hsu SC, Huang SM, Chen A, Sun CY, Lin SH, Chen JS, Liu ST, Hsu YJ** (2014). Resveratrol increases anti-aging Klotho gene expression via the activating transcription factor 3/c-Jun complex-mediated signaling pathway. *Int J Biochem Cell Biol.* 53 : 361–371.

K

35. **Karlseder J, Broccoli D, Dai Y, Hardy S, deLange T** (1999). P53- and ATM dependent apoptosis induced by telomeres lacking TRF2. *Science NY.* 283: 1321-1325.
36. **Kelleher C, Kurth I, Lingner J** (2005). Human protection of telomeres (POT1) is a negative regulator of telomerase activity in vitro. *Molecular and cellular biology.* 25: 808-818.
37. **Kim SH, Kaminker P, Campisi J** (1999). TIN2, a new regulator of telomere length in human cells. *Nature genetics.* 23: 405-412.
38. **Kirk KE, Harmon BP, Reichardt IK, Sedat JW, Blackburn EH** (1997). Block in anaphase chromosome separation caused by a telomerase template mutation. *Science.* 275: 1478-1481.
39. **Kondo H, Kim HW, Wang L, Okada M, Paul C, Millard RW** (2016). Blockade of senescence-associated microRNA-195 in aged skeletal muscle cells facilitates reprogramming to produce induced pluripotent stem cells. *Aging Cell.* 15(1): 56–66.
40. **Kornhauser A, We RR, Yamaguchi Y, Coelho SG, Kaidbey K, Barton C** (2009). The effects of topically applied glycolic acid and salicylic acid on ultraviolet radiation-induced erythema, DNA damage and sunburn cell formation in human skin. *J Dermatol Sci.* 55 (1): 10–17.

L

41. **Lamberts SW, Vanden Beld AW, VanDer Lely AV** (1997). The endocrinology of aging. *Science.* 278(5337): 419–424.

42. **Lieber MR, Karan jawala ZE** (2004). Ageing, repetitive genomes and DNA damage. *Nat. Rev.Mol.Cell Biol.* 5-169.
43. **Liu D, Safari A, O'Connor M.S, Chan D.W, Laegeler A, Qin J, Songyang Z** (2004). PTPN22 interacts with POT1 and regulates its localization to telomeres. *Nature cell biology.* 6: 673-680.
44. **Li B, Oestreich S, de Lange T** (2000). Identification of human Rap1: implications for telomere evolution. *Cell.* 101: 471-483.
45. **Lung FW, Ku CS, WT, Kao T** (2008). Telomere length may be associated with hypertension. *J Hum Hypertens.* 22(3): 230-232.

M

46. **Maleki M, Khelghati N, Alemi F, Bazdar M, Asemi Z, Majidinia M, Sadeghpour A, Mahmoodpour A, Jadidi-Niaragh F, Targhazeh N, Yousefi B** (2020). Stabilization of telomere by the antioxidant property of polyphenols: Anti-aging potential. *Life Sciences.* 10.1016/j.lfs.2020.118341.
47. **McEachern MJ, Krauskopf A, Blackburn EH** (2000). Telomeres and their control. *Annual review of genetics.* 34: 331-358.
48. **Meccariello R, D'Angelo S** (2021). Impact of Polyphenolic-Food on Longevity: An Elixir of Life. An Overview. *Antioxidants.* 10 : 507.
49. **Mena P, Del Rio D, Crozier A** (2014). Bioavailability, bioactivity and impact on health of dietary flavonoids and related compounds: an update. *Arch Toxicol.* 88: 1803-1853.
50. **Mondal SC, Singh P , Kumar B, Singh SK, Gupta SK, Verma A** (2014). Ageing and potential anti-aging phytochemicals: an overview. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 4 (1): 426–454.

N

51. **Nandakumar J, Cech TR** (2013). Finding the end: recruitment of telomerase to telomeres. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 14: 69–82.
52. **Nordfjall K** (2008). Telomere length is associated with obesity parameters but with a gender difference. *Obesity (Silver Spring).* 16(12): 2682-2689.

O

53. **Okuda K, Bardeguéz A, Gardner JP, Rodriguez P, Ganesh V, Kimura M** (2002). Telomere length in the newborn. *Pediatr.Res.* 52(3): 377.

P

54. **Palm W, de Lange T** (2008). How shelterin protects mammalian telomeres. *Annual review of genetics.* 42: 301-334.
55. **Pandey K, Rizvi SI** (2009). Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2(5): 270–278.
56. **Pérez-jiménez J, Neveu V, Vos F, Scalbert A** (2010). Systematic Analysis of the Content of 502 Polyphenols in 452 Foods and Beverages: An Application of the Phenol-Explorer Database. *J. Agric. Food Chem.*, 58(8) : 4959-4969.
57. **Pogue AI, Percy ME, Cui JG, Li YY, Bhattacharjee S, Hill JM** (2011). Up- regulation of NF-kB-sensitive miRNA-125b and miRNA-146a in stressed human strogial (HAG) primary cell cultures. *J Inorg Biochem.* 105(11): 1434–1437.
58. **Poon SS, Martens UM, Ward RK, Lansdorp PM** (1999). Telomere length measurements using digital fluorescence microscopy. *Cytometry.* 36:267-78.
59. **Prasad KN, Bondy SC** (2017). MicroRNAs in hearing disorders : their regulation by oxidative stress, inflammation and antioxidants. *Front.Cell.Neurosci.* 11-276.
60. **Puterman E** (2010). Power of exercise: buffering the effect of chronic stress on telomere length. *PLoS One.* 5(5): e10837.

R

61. **Rodriguez-Mateos A, Vauzour D, Krueger CG, Shanmuganayagam D, Reed J, Calani L, Mena P, Del Rio D, Crozier A** (2014). Bioavailability, bioactivity and impact on health of dietary flavonoids and related compounds: an update. *Arch Toxicol.* 88: 1803-1853.

S

62. **Sahin E, Colla S, Liesa M, Moslehi j, Müller L F, Guo M** (2011).Telomere dysfunction in duces metabolic and mitochondrial compromise,Nature470(7334)359.
63. **Salazar G, Huang J, Feresin R G , Zhao Y, Griendling KK** (2017). Zinc regulates Nox1 expression through a NF-kappa Band mitochondrial ROS dependent mechanism to induce senescence of vascular smooth muscle cells. FreeRadic.Biol.Med.108: 225–235.
64. **Scalbert A, Manach C, Morand C, Remesy C, Jimenez L** (2005). Dietary polyphenols and the prevention of diseases. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 45: 287-306.
65. **Schmidt JC, Cech TR** (2015) . Human telomerase: Biogenesis, trafficking, recruitment, and activation. GenesDev. 29, 1095–1105.
66. **Shammas MA** (2011). Telomeres, life style, cancer and aging. Curren Clinical Nutrition. 14(1) : 28.
67. **Shay JW, Wright WE** (2007). Hallmarks of telomeres in aging research. J Pathol. 114–123.
68. **Shi J, Yu J, Pohorly J E, Kakuda Y** (2003). Polyphenolics in grape seeds-biochemistry and functionality. J. Med. Food. 6: 291–299.
69. **Smogorzewska A, de Lange T** (2004). Regulation of telomerase by telomeric proteins. Annual review of biochemistry. 73: 177-208.
70. **Stansel RM , De Lange T, Griffith JD** (2001). T-loop assembly in vitro in volves binding of TRF2 near the 3' telomeric overhang. 20(19): 5532–5540

T

71. **Takai H, Smogorzewska A, DeLange D** (2003). DNA damage foci at dysfunctional telomeres. Curr Biol. 13: 1549-1556.
72. **Tentolouris N** (2007). White blood cells telomere length is shorter in males with type 2 diabetes and microalbuminuria. NCBI. 30(11):2909-15.

73. **Tsao R** (2010). Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients*. 2: 1231–1246.

V

74. **Vallabhaneni H, Callaghan NO, Sidorova J, Liu Y** (2013). Defective repair of oxidative base lesions by the DNA Glycosylase NTH1 associates with multiple telomere defects. *POLOS genet.* 9(7)e1003639.
75. **VonZglinicki T, Pilger R, Sitte N** (2000). Accumulation of single-strand breaks is the major cause of telomere shortening in human fibroblasts. *Free Radic.Biol.Med.* 28 (1): 64–74.

W

76. **Watfa G, Dragonas C, Brosche T, Dittrich R, Sieber C, Alecu C** (2011). Study of telomere length and different markers of oxidative stress in patients with Parkinson's disease. *J. Nutr. Health Aging.* 15(4): 277–281.
77. **Wright WE, Tesmer VM, Huffman K.E, Levene JW, Shay** (1997). Normal human chromosome have long G-rich telomeric overhangs at one end. *Genes Dev.* 11 (21): 2801–2809.

Y

78. **Yang DG, Liu L, Zheng XY** (2008). Cyclin-dependent kinase inhibitor p16INK4a and telomerase modulate endothelial progenitor cells senescence. *Ageing Res. Rev.* 7(2) : 137–146.

Z

79. **Zahler AM, Williamson JR, Cech TR and Prescott DM** (1991). Inhibition of telomerase by G-quartet DNA structures. *Nature.* 350: 718-720.
80. **Zaug AJ, Podell ER, Czech TR.** (2005). Human POT1 disrupts telomeric G-quadruplexes allowing telomerase extension in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102: 10864-10869.
81. **Zhang L, Z.Hu X, Li X, Li H, Smerin S, Russell D** (2014). Telomere length—a cellular aging marker for depression and post-traumatic stress disorder. *Med. Hypotheses.* 83(2): 182–185.

82. **Zole E, Ranka R** (2018). Mitochondria, its DNA and telomeres in aging and human population. *Biogerontology*. 19 : 189–208.