

## Le système de réparation de l'ADN

### I- INTRODUCTION

L'ADN est la seule macromolécule qui soit capable d'être réparé après avoir subi des lésions. La cellule possède une machinerie de réparation, qui corrige la plupart des anomalies mais un échappement au système de réparation est possible: **c'est l'origine des mutations**

-On distingue les microlésions et les macrolésions

**Les microlésions** : s'étendent sur une ou plusieurs paires de bases

**Les macrolésions** : s'étendent sur quelque dizaine de paires de bases à des segments chromosomiques voire à des chromosomes entiers. Elles sont en général la conséquence de remaniements chromosomiques

**Les microlésions sont généralement réparables**

Si elle n'est pas réparée ou si le système de réparation lui-même à l'origine d'une erreur entraîne une mutation génique dite ponctuelle ; car l'altération est localisée en un locus d'un même gène d'un même chromosome

**Une macrolésion est en général irréparable : elle entraîne une mutation chromosomique**

### II- les agents mutagènes

| Microlésions au niveau des bases   |   |  |
|--|---|--|
|  | spontanées                                    | induites<br>par des génotoxiques                   |
| lors de la<br>réplication  | Base modifiée<br>par commutation tautomérique | Base remplacée<br>par analogue de base             |
|  | Dérapiage réplicatif                          |  |
| hors de la<br>réplication  | Base supprimée : dépurination                 | Base modifiée : alkylation<br>oxydation<br>adduits |
|  | Base modifiée : désamination<br>oxydative     |  |
| Microlésions au niveau de la double hélice<br>induites par des génotoxiques hors de la réplication |   |  |
| Pontages intrabrins ou interbrins  |   |  |
| Cassures simple brin (sb) ou double brin (db)<br>(par radiations ionisantes)                       |   |  |

## ***Les microlésions au niveau des bases***

- spontanées lors de la réplication

### ○ les bases modifiées par commutation tautométriques

La commutation tautomérique est un changement transitoire dans la forme chimique (isomérisation) d'une base azotée, qui peut conduire à un mésappariement au moment de la réplication de l'ADN.

Les bases de l'ADN (A, T, G, C) peuvent exister sous plusieurs formes isomères (appelées tautomères) qui diffèrent par :

- La position d'un proton
- La position d'une double liaison

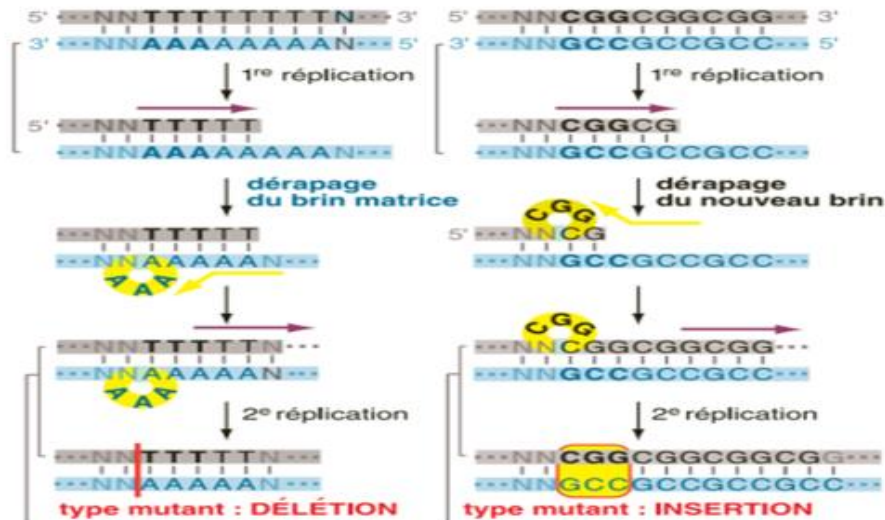
La forme standard est la plus stable, mais une forme rare (tautomère) peut apparaître transitoirement.

| Base         | Forme standard | Forme tautomère rare | Conséquence                         |
|--------------|----------------|----------------------|-------------------------------------|
| T (thymine)  | Lactame        | Lactime              | Peut s'apparier avec G au lieu de A |
| G (guanine)  | Cétone         | Enol                 | Peut s'apparier avec T au lieu de C |
| C (cytosine) | Amino          | Imino                | Peut s'apparier avec A au lieu de G |
| A (adénine)  | Amino          | Imino                | Peut s'apparier avec C au lieu de T |

-Une base passe brièvement en forme tautomère rare : Elle forme un mésappariement lors de la réplication. Ce mésappariement est copié à la réplication suivante → Mutation fixe



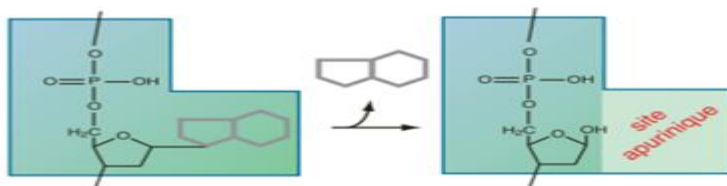
HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES  
 Dr. HABBATI. H



- spontanées hors de la réplication

○ des dépurination de l'ADN

Hydrolyse spontanée de la liaison N-glycosidique entre le désoxyribose et une base purique sous l'effet de la température entraine une rupture de lien entre une purine (adénine ou guanine) et le désoxyribose auquel elle est attachée créant un site apurinique



dépurination de l'ADN SOUS L'EFFET de la chaleur

○ désaminations oxydative spontanée des bases

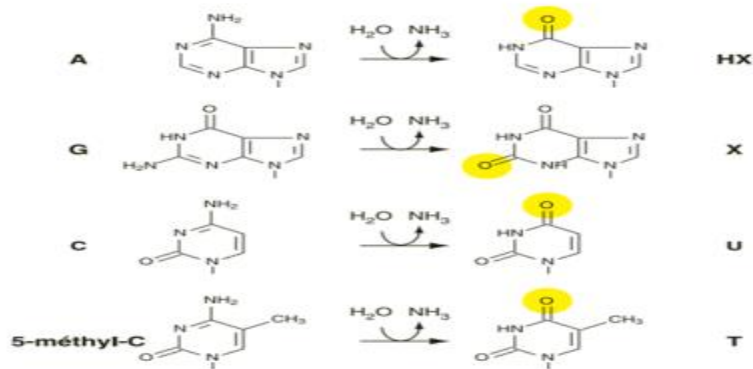
une modification chimique d'une base azotée de l'ADN.

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES  
 Dr. HABBATI. H

Ile consiste en la perte d'un groupe amine  $\text{NH}_2$  remplacé par un groupement oxygène ( $=\text{O}$ ), transformant la base en une autre.

Cela peut provoquer des mésappariements lors de la réplication → mutations ponctuelles

| Base normale     | Désaminée en | Conséquence   |
|------------------|--------------|---|
| Cytosine (C)     | Uracile (U)  | U s'apparie avec A → mutation C→T                   |
| 5-méthylcytosine | Thymine (T)  | T s'apparie avec A → mutation C→T<br>très fréquente |
| Adénine (A)      | Hypoxanthine | Hypoxanthine s'apparie avec C<br>→ mutation A→G     |
| Guanine (G)      | Xanthine     | Xanthine s'apparie encore avec C<br>(peu mutagène)  |



## désaminations oxydative spontanée des bases

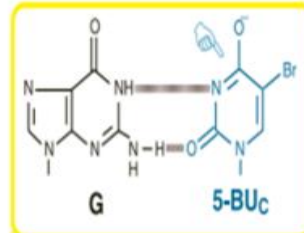
- induite lors de la réplication par des agents génotoxiques ou mutagènes

### ○ Base remplacée par analogue de base

5-bromo uracil , 9-amino purine sont des composés synthétiques composés d'une nucléobase (adénine, cytosine, guanine ou thymine) + sucre liées par une liaison glycosidique.

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES  
Dr. HABBATI. H

### Incorporation d'analogues de base



Ces analogues peuvent agir comme des inhibiteurs compétitifs de la synthèse de l'ADN ou de l'ARN viral en s'incorporant dans la chaîne d'acide nucléique en croissance conduisant à l'arrêt prématuré de la réplication. Ce mécanisme les rend efficaces contre les infections virales, notamment le VIH, l'hépatite B et l'herpès.

### ○ MODIFICATIONS DES BASES

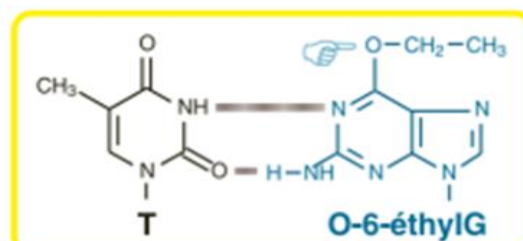
Certain agent génotoxique endogènes ou exogènes ne sont pas incorporés dans l'ADN mais modifie une base qui ne peut plus s'apparier avec la base adéquate

- agents alkylants:

ajoute respectivement un groupement éthyle ou un groupement méthyl sur l'oxygène en position 6 de la guanine

-Cette alkylation altère les propriétés chimiques des bases, ce qui modifie leur appariement et peut bloquer la réplication ou induire des mutations.

- Ex : ethyl-méthane-sulfonate  
nitrosoguanidine



### ○ L'oxydation : les espèces réactives de l'oxygène

L'oxydation de l'ADN est causée par les espèces réactives de l'oxygène (ROS) générées par :

La respiration mitochondriale (endogène)

Les rayons UV, ionisants (exogènes)

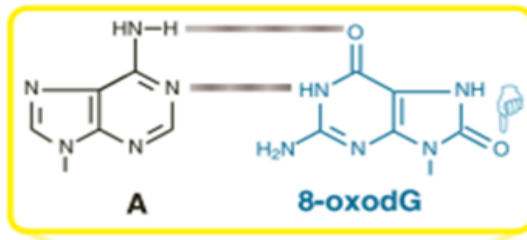
L'inflammation, certaines toxines ou polluants

Les ROS les plus connus :

OH (radical hydroxyle), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (peroxyde d'hydrogène), O<sub>2</sub><sup>-</sup> (anion superoxyde)

#### Exemple :

- La guanine oxydée devient 8-oxo7hydrodésoxyguanine (8-oxodG)
- 8-oxodG s'apparie avec l'adénine (A) au lieu de la cytosine (C)



### ○ Les adduits

L'aflatoxine B<sub>1</sub> est une mycotoxine produite par deux espèces d'*Aspergillus*; *Aspergillus flavus* et par *Aspergillus parasiticus*

À la suite d'une contamination par le champignon, avant ou après la récolte, les aflatoxines peuvent être présentes dans des aliments tels que noix, arachides, maïs, riz, figues sèches et autres aliments secs

Forme un volumineux produit d'addition au niveau du N7 de la guanine entraînant une dépurination

c'est un Puissant cancérigène hépatique

Les adduits sont également formés par des molécules présentes dans

- la fumée du tabac
- les aliments trop grillés ou trop frits

## ***Les microlésions au niveau de la double hélice***

*- induite par les génotoxiques hors de la réplication*

des agents génotoxiques peuvent léser la double hélice du brin entravant la réplication et la transcription

- les rayant ultra-violet
- certain médicaments : mitomycine (ATB anticancéreux) cisplatine ( anticancereux )
- Les radiations ionisantes

## **III- le système de réparation**

On distingue 5 mécanismes différents de réparation de l'ADN chez les procaryotes et les eucaryotes

- 1- la réparation par réversion directe
- 2- la réparation par excision des bases(BER) ou excision des nucléotides(NER)
- 3- la réparation des mésappariement
- 4- la réparation post-réplicative ou réparation par recombinaison
- 5- la réparation par le système SOS (les bactéries)

### ***1- la réparation par réversion directe :***

La réversion directe (ou réparation directe) est un mécanisme de réparation enzymatique qui restaure directement une base modifiée à sa forme d'origine, sans retirer la base ni couper l'ADN.

- ***La déalkylation :*** (chez l'homme)

Enzyme réparatrice : MGMT = O6methylguanine DNA methyltransferase

#### Mécanisme :

MGMT transfère le groupement –CH<sub>3</sub> de la guanine vers une cystéine dans son site actif  
Lésion réparée sans découpe ni remplacement. L'enzyme s'autodétruit ensuite

- ***La photoréactivation :***(chez la plante et la bactérie)

EX : Dimères de pyrimidines (ex. : thymine–thymine)

Enzyme réparatrice : ADN Photolyase (présente chez bactéries, plantes mais absente chez l'humain)



Mécanisme :

La Photolyase reconnaît le dimère, elle utilise l'énergie de la lumière visible (photoréactivation) pour casser la liaison anormale : Les deux thymines sont restaurées intactes

**2- la réparation par excision des bases ou excision des nucléotides**  
**(Base excision repair = BER)**

La BER est un mécanisme de réparation ciblé sur les lésions simples affectant une seule base azotée, souvent dues à :

La désamination (ex : C → U)

L'oxydation (ex : G → 8-oxoG)

L'alkylation (ex : O6-méthyl-G)

La dépurination/dépyrimidination.

Son rôle est de remplacer une base anormale ou endommagée sans toucher à la structure générale de l'ADN.

**A- excision d'une base**

**Étape 1 :**

Reconnaissance de la base anormale → Une ADN glycosylase spécifique détecte et retire la base anormale en coupant la liaison N-glycosidique entre la base et le désoxyribose.

Résultat : site AP (apurinique ou apyrimidinique)

**Étape 2 :**

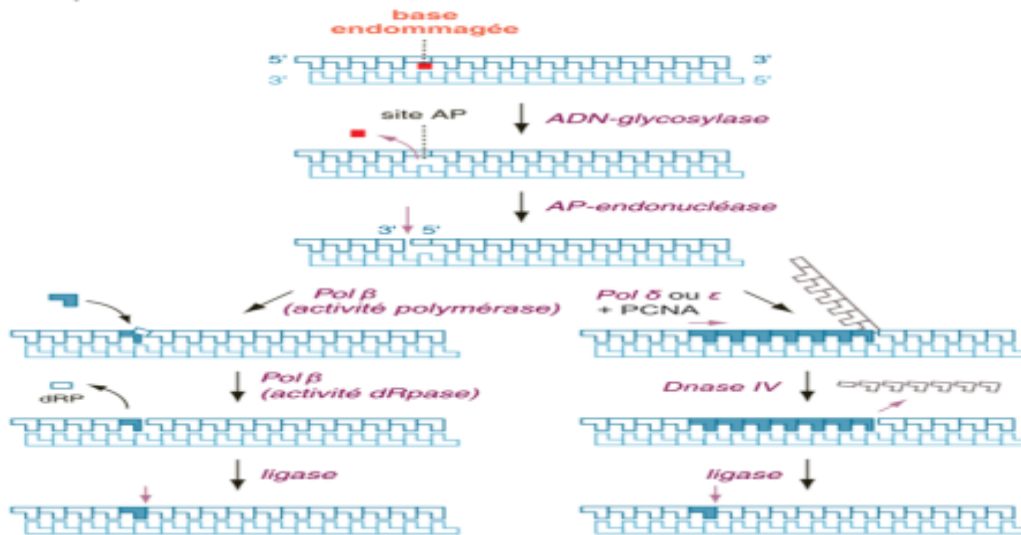
Coupeure du brin d'ADN → Une AP endonucléase hydrolyse la liaison phosphodiester en 5' du site AP créant une extrémité 3'OH

**Étape 3 :**

Remplacement de la base → Une ADN polymérase β insère la bonne base à l'extrémité 3'OH (selon le brin complémentaire).

**Étape 4 :**

Ligation → Une ADN ligase referme le brin en reliant les extrémités.



## *la réparation par excision des bases*

### ***B-excision des nucléotides= Nucleotide Excision Repair= NER***

C'est un mécanisme de réparation de l'ADN qui Reconnaît une distorsion de l'hélice d'ADN (lésion volumineuse) Extrait un segment de 24–32 nucléotides  
Resynthétise la portion manquante

#### *Les étapes du mécanisme NER*

Reconnaissance de la lésion Par un complexe de protéines de détection

Ouverture locale de l'ADN Le facteur de transcription TFIIH (transcription factor IIH) grâce à son activité hélicase permet la formation d'une structure ouverte au niveau de la lésion

Clivage de l'AND par deux endonucléases coupe :

En amont (5') à 16 à 25 nucléotides et En aval (3') à 2 à 9 nucléotides

Élimination du fragment lésé

Résultat : un oligonucléotide d'environ 30 nucléotides est ainsi excisé

Synthèse de remplacement Par une ADN polymérase  $\delta$  ou  $\epsilon$

Ligation finale Par ADN ligase I

### ***3- la réparation des mésappariement =MMR= Mismatch repair***

corrige les erreurs de réplication de l'ADN qui échappent à l'activité correctrice (proofreading) de l'ADN polymérase  
Sans réparation, ces erreurs deviendraient des mutations fixes.

### *Étapes du mécanisme MMR chez l'eucaryote (humain)*

#### Reconnaissance du mésappariement

Protéines MutS $\alpha$  (Mutator S  $\alpha$ ) : reconnaît les mésappariements simples

Ou MutS $\beta$  : reconnaît les petites boucles d'insertion ou de délétion

Recrutement de MutL $\alpha$  Active l'endonucléase pour localiser le brin néo-synthétisé

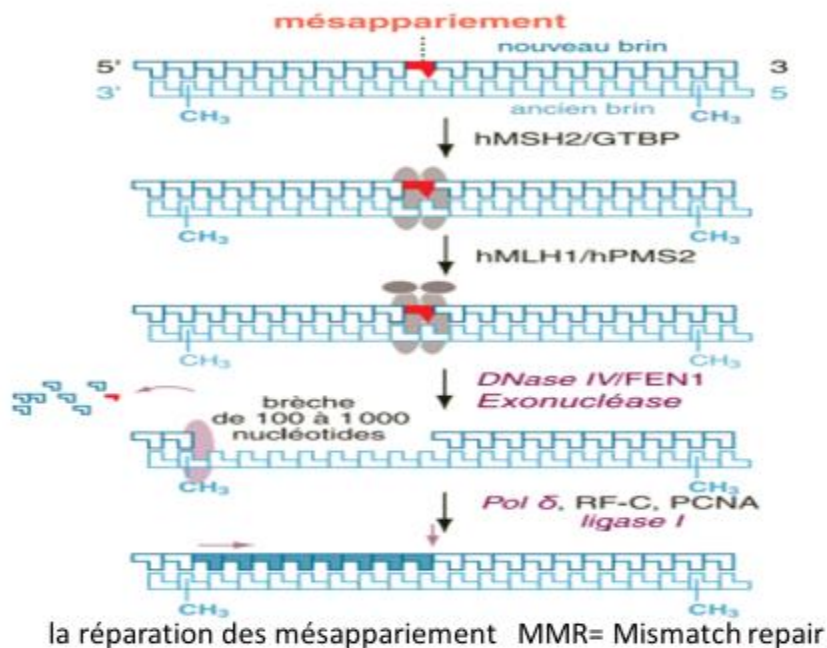
Clivage du brin fautif Le brin contenant l'erreur est incisé en amont du défaut

Excision du fragment erroné Une exonucléase dégrade la portion contenant le mésappariement Sur une longueur de 100 à 1000 nucléotides

Resynthèse correcte Par une ADN polymérase  $\delta$  ou  $\epsilon$  selon le brin Puis

Ligation par l'ADN ligase

Importance : Prévient la fixation des mutations et les cancers



#### ***4- la réparation post-répllicative ou réparation par recombinaison***

C'est un mécanisme qui intervient principalement en réponse à des cassures double-brin (DSB) l'une des lésions les plus graves pour la cellule.

Il existe deux grands types de réparation par recombinaison :

- **Recombinaison homologue (HR – Homologous Recombination)**

Utilise une séquence d'ADN homologue (souvent la chromatide sœur) comme modèle pour réparer la cassure. C'est un mécanisme fidèle et sans perte d'information.

*Phases concernées : S et G2 (quand la chromatide sœur est disponible)*

*Étapes de la recombinaison homologue :*

1-Reconnaissance de la cassure

2-Résection de l'ADN : les extrémités 5' sont dégradées pour créer des extrémités 3' simple brin.

3-Invasion du brin homologue : catalysée par RAD51 (Radiation sensitive 51= protéine recombinase)

4-Synthèse d'ADN à partir du brin intact

5-Résolution des structures de recombinaison

6-Ligation

- **Recombinaison non-homologue**

Ne nécessite pas d'homologie

Les extrémités cassées sont reliées directement, ce qui peut entraîner des mutations (pertes ou insertions de bases)

*Phases concernées : G1 et toutes les phases, surtout quand la chromatide sœur n'est pas disponible*

*les étapes de Recombinaison non-homologue*

1-Reconnaissance des extrémités cassées par un complexe

2-Recrutement de DNA-PKcs (kinase dépendante de l'ADN)

3-Traitement des extrémités : parfois élimination ou remplissage de bases

4-Ligation

### **.Importance biologique**

Répare les cassures double-brin causées par :

- Rayonnements ionisants
- Médicaments cytotoxiques
- Stress oxydatif
- Cassures physiologiques

### **5-Le Système SOS (bactéries, surtout E. coli)**

Le système SOS est une réponse globale de réparation de l'ADN activée en cas de lésions sévères de l'ADN

#### *Mécanisme du système SOS*

- Dommages à l'ADN
  - Activation de RecA (protéine clé) se fixe sur l'ADN simple brin → s'active
  - RecA actif → déclenche l'autoclivage de LexA (LexA est un répresseur qui bloque l'expression des gènes SOS)
  - Résultat : induction des gènes SOS
    - Soit l'ADN est réparé
    - Si la réparation échoue, la cellule tente de répliquer l'ADN malgré les lésions ;
- réparation mutagène**

**Tableau comparatif des systèmes de réparation de l'ADN**

| Système                          | Type de lésion réparé                            | Mécanisme  | Phase préférentielle             |
|----------------------------------|--|--|----------------------------------|
| Réversion directe                | Lésions chimiques spécifiques (ex: méthylation)  | Réparation directe sans excision                                   | Toutes phases                    |
| BER (Base Excision Repair)       | Bases modifiées oxydées,                         | Excision de la base → endonucléase → resynthèse                    | Toutes phases                    |
| NER (Nucleotide Excision Repair) | Lésions volumineuses (UV, dimères de thymine...) | Excision d'un fragment (-30 nucléotides) → resynthèse              | Phases S et G <sub>2</sub>       |
| MMR (Mismatch Repair)            | Cassures double brin                             | Reconnaissance → excision → resynthèse du brin correct             | Phase G <sub>1</sub> et autres   |
| Recombinaison homologue          | Cassures double brin                             | Utilise la chromatide sœur comme matrice pour réparation           | En cas de stress                 |
| Système SOS                      | Lésions graves bloquant la réplication           | Induction de gènes SOS et polymérases translesionnelles (mutagène) | En cas de stress ADN (bactéries) |

Université de Djilali liabes sidi bel abbés  
Faculté de médecine TALEB MOURAD  
Département de médecine  
2 année médecine 2024/2025

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE ET GENETIQUE CLINIQUES  
Dr. HABBATI. H

#### **IV- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Christian Moussard. Biochimie et biologie moléculaire. 3e édition. De Boeck Supérieur. 2020
2. Christian Moussard, Denis Tagu. Principes des techniques de biologie moléculaire. 2e édition. Science Publisher.2006
3. INTERNET