

**UE 1B :
Biomolécules, génome, bioénergétique,
métabolisme**

**ACTUALISATION
Fiche de cours n°17**

Réparations de l'ADN

- ★ Notion tombée 1 fois au concours
- ★★ Notion tombée 2 fois au concours
- ★★★ Notion tombée 3 fois ou plus au concours

CONCEPT ET NÉCESSITÉ DE LA RÉPARATION DE L'ADN

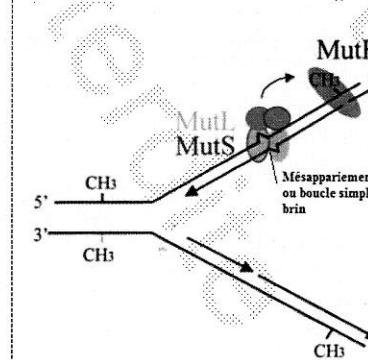
Importance quantitative et stabilité de la transmission de l'information	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 5% des gènes codent pour des protéines impliquées dans la réparation de l'ADN ▪ L'information génétique doit être stable pour être transmise au cours des divisions. ▪ Les mutations touchant les gènes codant les systèmes de réparation entraînent une augmentation des mutations aux générations suivantes ▪ Les systèmes de réparation utilisent le fait que l'information génétique existe en 2 exemplaires : diploïdie, avec 2 options : <ul style="list-style-type: none"> ○ La restauration de la structure sans coupure du brin d'ADN : désalkylation par exemple ○ La suppression de la zone incorrecte et le remplacement de cette zone en utilisant la copie non lésée comme modèle pour les altérations sur 1 ou les 2 brins.
Survie cellulaire et croissance harmonieuse	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Indispensable à la survie cellulaire et pour une croissance harmonieuse.
Pathologies humaines	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Xeroderma pigmentosum : susceptibilité aux tumeurs de la peau → système NER touché ☓ ☓. ▪ Cancers colorectaux héréditaires non polyposiques du sujet jeune HNPCC → système MMR touché.

LIEN AVEC LE CYCLE CELLULAIRE

Pendant la phase S	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Correction des erreurs de réPLICATION : erreurs d'appariements. ▪ Réparation de 99% des mésappariements.
Après la phase S : réparations post-réPLICATIVES Phase G2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Altérations sur un seul brin. <ul style="list-style-type: none"> ○ Système BER Base Excision Repair ☓. ○ Système NER Nucleotide Excision Repair. ▪ Altérations sur deux brins. <ul style="list-style-type: none"> ○ Recombinaison homologue HR, ○ Recombinaison non homologue NHEJ.
Les points de contrôle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les points de contrôle de l'intégrité de l'ADN se situent <ul style="list-style-type: none"> ○ avant l'entrée en phase S : G1 tardif. ○ avant l'entrée en mitose : G2 tardif, vérification également de la réPLICATION de l'ADN.
Les mécanismes d'arrêt du cycle cellulaire	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La première étape des mécanismes de réparation est la reconnaissance de la lésion. ▪ Pour la transition G1→S, cela entraîne : <ul style="list-style-type: none"> ○ Activation des kinases ATM : elles se lient aux régions lésées de l'ADN et phosphorylent des protéines qui vont déclencher l'arrêt du cycle cellulaire. ○ Phosphorylation des protéines p53 et p21. ○ p21 se lie à PCNA et aux complexes cycline/cdk : ○ arrêt en phase G1 le temps de la réparation. ▪ Pour la transition G2→M : <ul style="list-style-type: none"> ○ Rôle des kinases ATM et de cdc25.

REPARATION DES ERREURS REPLICATIVES : MESAPPARIEMENTS

Activité 3'-5' exonucléasique de l'ADN polymérase	<ul style="list-style-type: none"> L'ADN polymérase peut induire des défauts d'appariements. Ces mésappariements sont réparés par l'activité 3'-5' exonucléasique de l'ADN polymérase. L'ADN polymérase est capable d'enlever le nucléotide qu'elle vient d'incorporer : proof-reading ou correction sur épreuve. Correction de 99% des mésappariements.
Le système Mismatch Repair MMR	<ul style="list-style-type: none"> Concerne les mésappariements d'un seul nucléotide. Concerne les petites boucles de nucléotides non appariés. Au cours de la réPLICATION ou de la recombinaison. <ul style="list-style-type: none"> MutHLS chez les procaryotes MSH/MLH chez les eucaryotes
Le système MutHLS des procaryotes	<ul style="list-style-type: none"> Reconnaissance du mésappariement par le tétramère MutS/MutL. Activation de l'endonucléase MutH au niveau du site d'hémiméthylation GATC le plus proche. Il y a méthylation de l'ADN sur les A des séquences GATC. Incision du brin néosynthétisé incluant le mésappariement (non méthylé). Excision du brin néosynthétisé depuis l'incision jusqu'à la fourche. Resynthèse du brin néosynthétisé par copie du brin parental avec la séquence normale.
Le système MSH / MLH des eucaryotes	<ul style="list-style-type: none"> Système équivalent mais plus complexe chez les eucaryotes avec une centaine de protéines. Mutation des gènes hMSH2 et hMLH1 : <ul style="list-style-type: none"> Syndrome de Lynch : HNPCC. Risque augmenté du cancer du côlon.

MECANISMES DE REPARATION POST-REPLICATIFS : RESTAURATION DE LA STRUCTURE SANS COUPURE D'ADN
DESALKYLATION

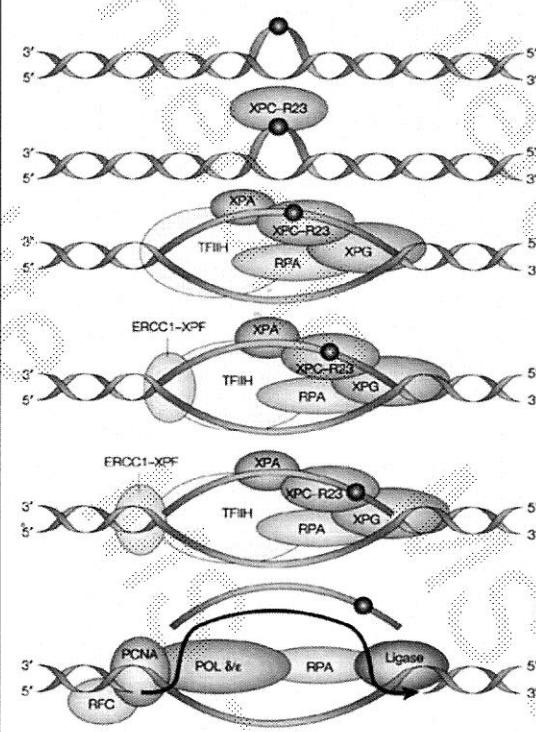
Mécanisme	<ul style="list-style-type: none"> En phase G2. Exemple de la réparation de l'alkylation de la guanine. <ul style="list-style-type: none"> Après réPLICATION : transition GC → AT Enzyme spécifique : la O⁶-alkylguanine transférase (AGT) ou méthylguanine méthyltransférase (MGMT). Transfert du groupement alkyl, méthyle ou éthyle, de la base vers une cystéine de l'enzyme. L'enzyme est inactivée : il s'agit d'une réACTION irrÉVERSIBLE et saturable.
Lors d'un traitement anticancéreux	<ul style="list-style-type: none"> Enzyme responsable d'une résistance secondaire aux agents alkylants utilisés comme anticancéreux.

MECANISMES DE REPARATION POST-REPLICATIFS : SUPPRESSION ET REMPLACEMENT
ALTERATION SUR UN SEUL BRIN
REPARATION PAR EXCISION DE BASE BER

Type d'erreurs réparées	<ul style="list-style-type: none"> Les bases modifiées par <ul style="list-style-type: none"> Oxydation. Alkylation. Méthylation. Les bases éliminées par dépurination : site abasique. 	
	ADN Glycosylase	<ul style="list-style-type: none"> Reconnaissance et hydrolyse de la base altérée par une ADN glycosylase. L'ADN glycosylase est spécifique de la base altérée. Clivage de la liaison N-glycosidique entre la base et le désoxyribose. Apparition d'un site AP apurinique ou apirimidique = abasique.
Mécanisme	AP endonucléase	<ul style="list-style-type: none"> Reconnaissance du site AP par une AP endonucléase. Hydrolyse de la liaison phosphodiester en 5' du site AP. Formation d'une brèche : extrémité 3'OH libre et extrémité 5' désoxyribose phosphate libre.
	Brèche courte Voie courte	<ul style="list-style-type: none"> Le plus fréquent. Intervention d'une polymérase à faible processivité : ADN polymérase β. Synthèse d'un seul nucléotide à partir du 3'OH libre. Elimination du 5' désoxyribose phosphate par une ADN désoxyribose phosphate diestérase dRPase. Action de l'ADN ligase I avec la polymérase β ou ADN ligase III avec la protéine de réparation XRCC1.
Schéma du mécanisme BER	Brèche longue Voie longue	<ul style="list-style-type: none"> Intervention d'une polymérase à haute processivité : ADN polymérase δ ou ϵ associée à PCNA. Synthèse de plusieurs nucléotides à partir du 3'OH libre. Élimination de l'extrémité 5' désoxyribose phosphate nucléotides par une DNase. Action de l'ADN ligase I avec la polymérase β ou ADN ligase III avec la protéine de réparation XRCC1.
	<p>Désamination de C en U</p> <p>(uracile) ADN glycosylase</p> <p>AP endonucléase</p> <p>ADN polymérase bêta</p> <p>ADN pol delta/epsilon/PCNA et autres facteurs</p> <p>dRPase</p> <p>DNase IV / MF1 / FEN-1</p> <p>ADN ligase</p>	

MECANISMES DE REPARATION POST-REPLICATIFS: SUPPRESSION ET REMplacement
ALTERATION SUR UN SEUL BRIN
REPARATION PAR EXCISION DE NUCLEOTIDE(s) NER

Type d'erreurs réparées	<ul style="list-style-type: none"> Lésions qui induisent de fortes distorsions de la double hélice. Lésions encombrantes bloquant la réPLICATION ou la transcription : <ul style="list-style-type: none"> Dimères de thymine. Adduits formés par des cancérogènes chimiques. Excision du brin d'ADN entourant la lésion par clivage de chaque côté par des endonucléases. 	
	<ul style="list-style-type: none"> Par RPA/XPA et TFIIH à activité hélicase. Permet la formation d'une structure ouverte. 	
Mécanisme	Reconnaissance de la lésion	<ul style="list-style-type: none"> XPC-HR23 présente une affinité pour différents types de lésions. HR23 stabilise le complexe lui évitant d'être dégradé par le protéasome. XPC interagit avec l'ADN via son extrémité carboxyterminale.
	Formation d'un complexe protéique XPC-HR23	<ul style="list-style-type: none"> TFIILH, comprenant XPB et XPD, permet le maintien de l'ouverture. XPA : possède une affinité pour la lésion. RPA : complexe de pré-incision.
	Clivages	<ul style="list-style-type: none"> Clivage du brin d'ADN de part et d'autre de la lésion par des endonucléases. Environ 30 nucléotides sont retirés. XPF : excision à partir de 5'. XPG : excision à partir de 3' en coopération avec XPA et RPA.
	Synthèse	<ul style="list-style-type: none"> Par l'ADN pol δ ou ϵ avec l'anneau de processivité PCNA. Système identique à la réPLICATION
	Ligation	<ul style="list-style-type: none"> Par l'ADN ligase I.
	<ul style="list-style-type: none"> Xeroderma pigmentosum : <ul style="list-style-type: none"> Hypersensibilité aux UV. Prédisposition aux cancers : <ul style="list-style-type: none"> Protéines XP non fonctionnelles. Perte de la reconnaissance des zones lésées par les UV. Pas de réparation de l'ADN. La cellule devient tumorale. Risques de cancers de la peau augmentés après exposition au soleil. 	



MECANISMES DE REPARATION POST-REPLICATIFS : SUPPRESSION ET REMPLACEMENT
ALTERATION SUR DEUX BRINS

Les deux principaux systèmes de cassures double brin	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Recombinaison non homologue NHEJ : non homologous end joining, jonction des extrémités non homologues. ▪ Recombinaison homologue HR : homologous recombination. ▪ En phase G2 ✘. ▪ Hautement relié à BRCA1 et BRCA2. ▪ La cassure double brin est reconnue par la kinase ATM qui met en œuvre une cascade de protéines pour activer les systèmes de recombinaison.
Recombinaison homologue HR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réparation des cassures double brins : <ul style="list-style-type: none"> ○ L'ADN polymérase utilise le chromosome homologue comme matrice. ○ Mélange des chromatides avec invasion de brins et formation d'extrémités protrusives : noeud de réparation. ○ Implication de BRCA1 ▪ Réparation des dimères de thymine : <ul style="list-style-type: none"> ○ La fourche de réplication bute sur les dimères de thymine. ○ Formation d'une lacune réplicative lorsqu'il y a un saut de la réplication sur le brin lésé. ○ Induit une lésion double brin. ○ Réparation grâce au 2^e brin intact de la fourche de réplication repliquée. ○ Réparation par recombinaison : échange de segments homologues à partir de la 2^e molécule fille synthétisée. ▪ Système le plus fidèle. ▪ Mécanisme entraînant une perte d'hétérozygotie
Recombinaison non homologue NHEJ	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un ensemble de protéines interagissent avec chacune des extrémités qui va attirer des polymérasées qui synthétisent de l'ADN. ▪ Le nombre de nucléotide synthétisé peut être différent du nombre perdu : nouvelles mutations ▪ L'ADN ligase permet la religation des extrémités. ▪ Il s'agit du mécanisme le moins fidèle ✘ car aucun modèle n'est utilisé entraînant une augmentation des mutations, des translocations et une instabilité chromosomique.

LES ANOMALIES DES SYSTEMES DE REPARATION DE L'ADN

Maladie	Système de réparation affecté	Sensibilité	Susceptibilité tumorale	Symptômes	Gènes
Cancer colorectal non polyposique HNPCC	Mésappariement	Irradiation UV Mutagènes chimiques	Colon Ovaire	Développement précoce de tumeurs	<i>MLH1</i> ✘ <i>MSH2</i> ✘
Syndrome de Bloom	RH	Agents alkylants	Carcinomes Leucémies Lymphomes	Photosensibilité	<i>BLM</i>
Anémie de Fanconi	RH	Agents chimiques Oxydants	LMA Epithéliomas	Stérilité Déformation Anémie	<i>FANCA</i> →G
Cancer du sein héréditaire	RH	?	Sein Ovaire	Cancers du sein et/ou de l'ovaire	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>
Ataxie telangiectasie	Deux brins, reconnaissance	Radiations ionisantes	Leucémies Lymphomes	/	<i>ATM</i>