

## LES SYSTEMES DE REPARATION DE L'ADN

### I- Introduction

- Les mutations sont soit induites par des agents mutagènes, soit elles apparaissent spontanément souvent durant la réPLICATION de l'ADN.
- Les mutagènes sont des agents qui augmentent la fréquence des mutations dites induites.
- Les systèmes de réparation de l'ADN éliminent de nombreux changements potentiellement mutagènes dans l'ADN.
- Cette réparation consiste soit à arranger des bases modifiées soit à remplacer des bases ou un nucléotide soit carrément un fragment d'acides nucléiques.

### II- Les agents altérants

#### A- Agents physiques : on distingue

Les rayons UV (les rayons ultraviolet = l'exposition au soleil), rayons X, la radioactivité.....

##### 1- les UV (les rayons ultraviolets)

Les UV induisent la formation de dimères de thymine appelé aussi photodimère, et peuvent être à l'origine de mutations de type transition, transversion et décalage de cadres de lecture.

##### 2- l'augmentation de la température :

- **Dépurination de l'ADN** (perte de A ou G), l'interruption d'une liaison glycosidique entre la base et le désoxyribose, qui entraîne la perte de A ou G, ainsi se forme des sites apuriniques, ces sites sont enlevés par les systèmes de réparation.
- **Désamination de bases** : la désamination de la cytosine produit de l'uracile (**C→U**), des résidus uraciles non réparés s'apparieront avec de l'**A** au cours de la réPLICATION provoquant une mutation de type transition (**GC→ AT**).

#### B- AGENTS CHIMIQUES : soit

- D'origine cellulaire : modification du PH, oxydants.

- D'origine exogène : cisplatine, hydrocarbures cycliques.

### **III-Les différents types d'altération des bases**

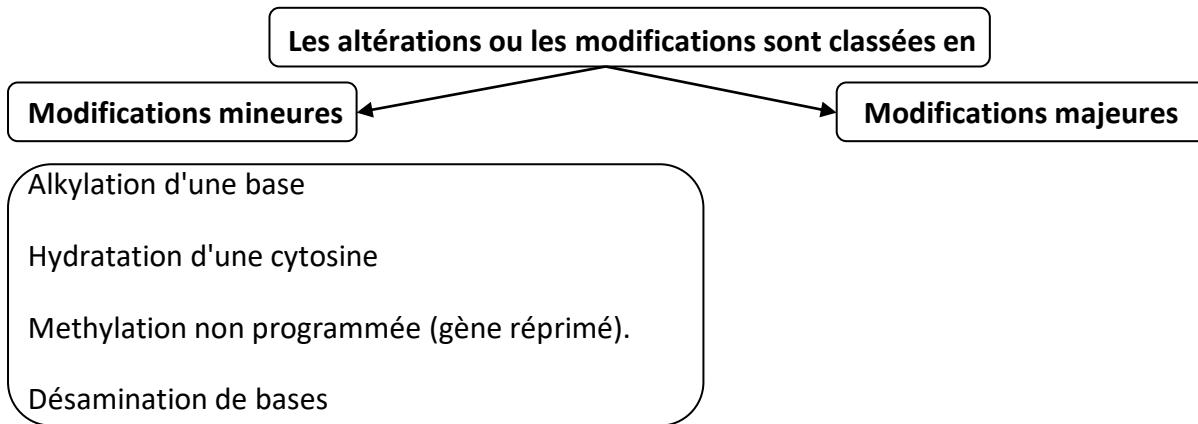
**1- La désamination** : de l'adénine (**A**) donne l'hypoxanthine qui se lie plutôt à la cytosine (**C**).

**2- La methylation** : de la cytosine (**C**) donne le 5methylcytosine qui est le complément de l'adénine (**A**).

**3- L'incorporation d'analogues structuraux de bases** : comme le 5 Bromo uracile (5-BU) qui est un analogue de thymine (T), il se lie à la guanine (**G**) ou à l'adénine (**A**) selon sa forme.

**4- Les agents intercalants** : ce sont des molécules planes qui ressemblent aux paires de bases et sont capables de se glisser (de s'intercaler) entre les bases azotées empilées. Ces agents peuvent provoquer des insertions ou des délétions, **exemple** : bromure d'ethidium qui s'intercale entre les bases.

**5- Les mésappariements spécifiques** : certains mutagènes ne sont pas incorporés dans l'ADN comme les alkylants, au lieu de cela, ils modifient une base en provoquant un mésappariement spécifique.



#### **Les modifications majeures**

Pontage intra-brin - Dimérisation de 2 T ou 2 G	UV, cisplatine
Pontage inter-brin (entre bases opposées)	Cisplatine, radiations ionisantes
Pontage ADN-protéine	Alkylants, rayons X, UV
Insertion d'un produit intercalaire	Bromure d'éthidium, alkylants, hydrocarbures cycliques,
Cassure mono et double brin	RX
Substitution, insertion, délétion d'une base	Température, erreur de réPLICATION
Incorporation d'analogue structural de base	5 Bromo uracile

#### IV- Les systèmes de réparation de l'ADN

##### 1- le système de réparation sur épreuve

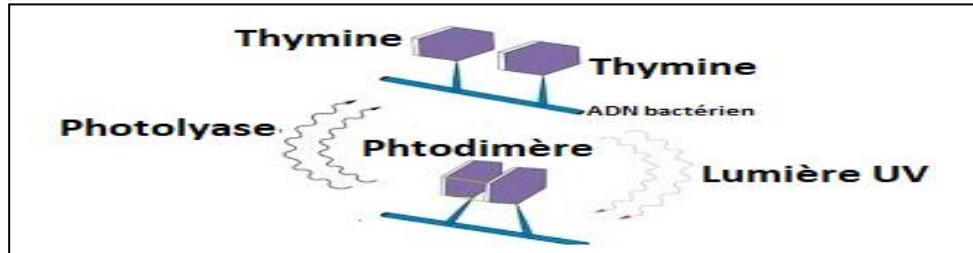
Chez E. coli les ADN polymérases (I, II, III) ont la possibilité de détecter au cours de la réPLICATION les bases anormales, de les exciser grâce à leur activité exonucléasique ( $3' \rightarrow 5'$ ) et de les remplacer par les bases correctes.

Chez les eucaryotes ce sont polymérases d'elongation delta et epsilon qui assurent la réparation de l'ADN sur épreuve (au cours de la réPLICATION).

##### 2- Réparations directes

Mettent en jeu des enzymes spécifiques qui inversent les lésions.

a- la photoréactivation : un photodimère peut être réparé par une enzyme photolyase (plantes, bactéries, champignons), cette enzyme se fixe sur le photodimère et le scinde en présence de certaines longueurs d'onde de la lumière visible, pour donner les bases d'origine.

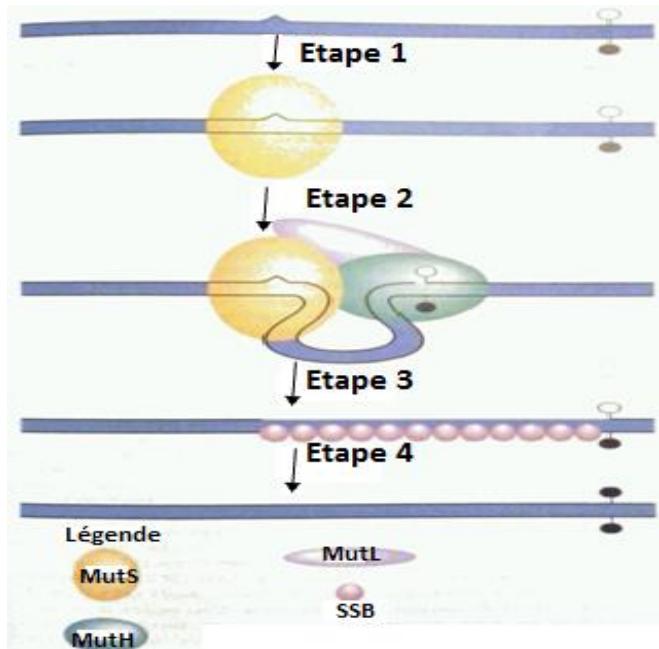


b- L'alkyltransférase: enlève les groupements alkyles qui ont été ajoutés aux bases.

3- réparation des mésappariements : ces systèmes sont capables de reconnaître les erreurs même après la réPLICATION de l'ADN.

###### a- Chez E.coli:

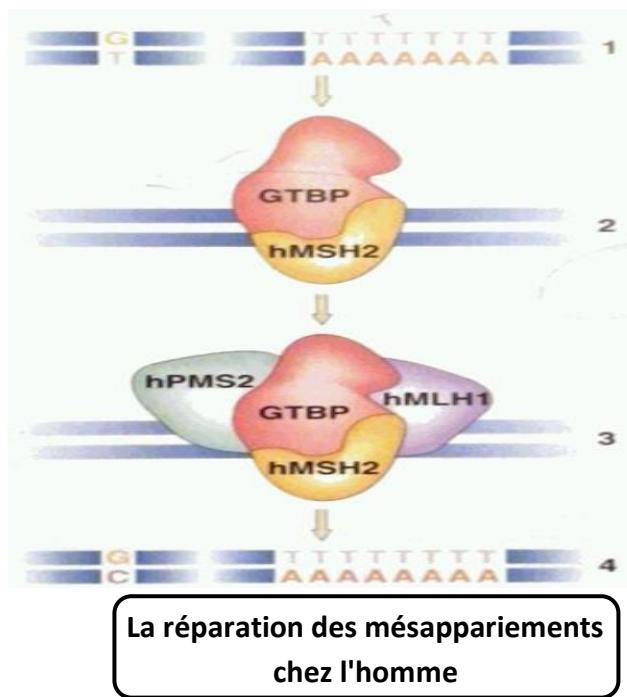
- 1- **MutS** se fixe au mésappariement.
- 2- **MutH** et **MutL** sont recrutées pour former un complexe. MutH coupe le brin néosynthétisé (non méthylé) et une dégradation (exonucléase) se poursuit au-delà du site de mésappariement laissant une brèche
- 3- **SSB** protège la région simple-brin.
- 4- Une synthèse (ADN poly) et une ligature comblient la brèche.



Les étapes de la réparation des mésappariements chez E.coli

**Chez l'Homme :**

- 1- Des mésappariements et des bases mal alignées apparaissent au cours de la réPLICATION.
- 2- La protéine de liaison à G-T(GTBP) et la protéine hMSH2 reconnaissent les mésappariements.
- 3- Les protéines hPM2 et hMLH1 sont recrutées et forment un complexe de réparation.
- 4- Le mésappariement est réparé après le retrait des bases, par synthèse (ADN poly) et ligature.

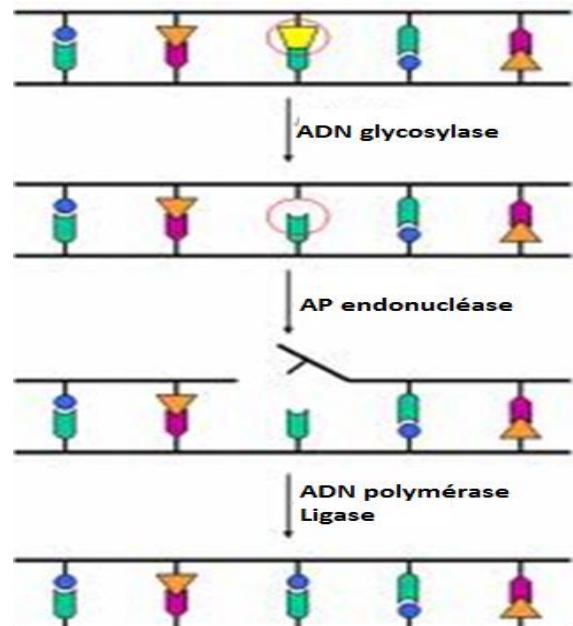


**4- Réparation par excision :**

**a- Excision d'une base:**

Se déroule en 5 étapes successives :

- 1- une ADN glycosylase reconnaît la base altérée et l'élimine par excision.
- 2- le site devient un site AP (apurique ou apyrinique).
- 3- une AP endonucléase élimine le désoxyribose.
- 4- ADNpoly : associe un nucléotide complémentaire au brin matrice
- 5- le nouveau nucléotide est lié au brin d'ADN modifié par une ligase



**Les étapes de la réparation par excision d'une base**

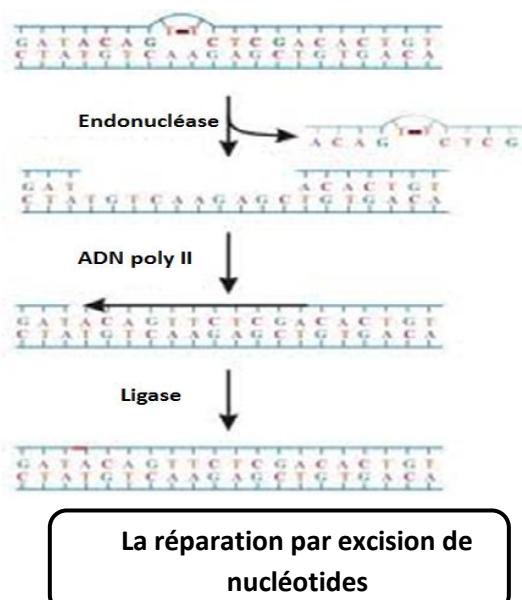
**b- Excision de nucléotides:**

Se déroule en 3 étapes successives :

1- une Endonucléase (complexe enzymatique) enlève un oligonucléotide.

2- remplacement des nucléotides excisés par une ADN poly

3- Continuité du brin d'ADN par une ligase.

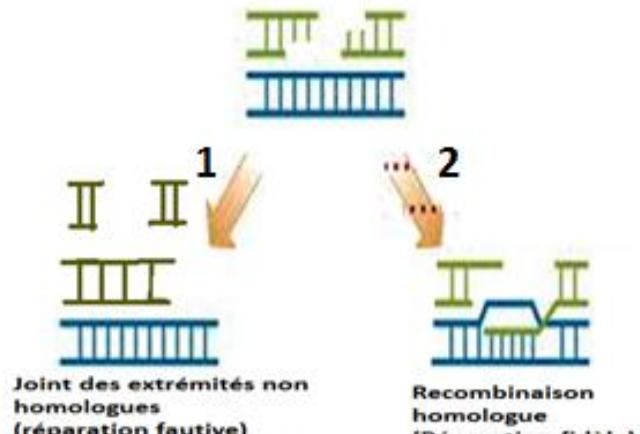


**c- Réparation d'une cassure du double brin d'ADN**

DEUX VOIES :

1- les extrémités des deux brins sont juxtaposées puis liés avec perte de quelques nucléotides

2- Copie intégrale à partir du Chromosome homologue.



**5- le système S.O.S:**

- Un grand nombre de mutagènes endommageant une ou plusieurs bases, empêchant ensuite tout appariement spécifique de bases. Le résultat est un blocage de la réPLICATION, car la synthèse de l'ADN ne peut se poursuivre au-delà d'une base qui ne

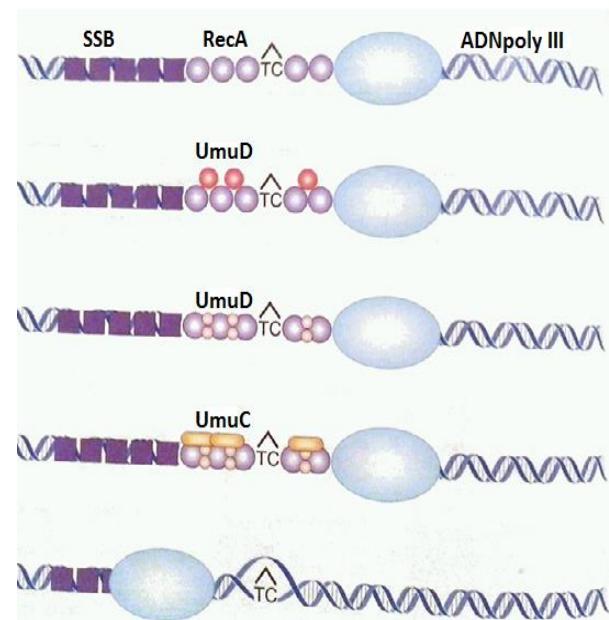
peut reconnaître son partenaire, « si la réPLICATION s'arrête, le cycle cellulaire est interrompu »

- La cellule (bactérie) sentant sa vie en danger, déclenche le système S.O.S
- le système SOS apparait comme une solution de secours pour empêcher la mort de la cellule en présence d'une lésion importante de l'ADN.

#### Le système SOS chez E.coli:

L'ADN polymérase III s'arrête au niveau d'une lésion non codante, telle que le photodimère T-C, produisant des régions simple-brin qui attirent la protéine SSB et la protéine RecA, qui forme des filaments. La présence de RecA sert de signal à la cellule qui synthétise UmuD, qui est clivée par RecA en UmuD et UmuC.

Le complexe UmuD/UmuC permet la poursuite de la polymérisation de l'ADN au-delà de la lésion bloquante.



Le système SOS chez E. coli

#### V- Conclusion

- Les mutations spontanées se produisent naturellement dans l'ADN à l'inverse. Les mutagènes induisent l'apparition de mutations par des mécanismes différents, ils peuvent remplacer une base dans l'ADN, modifier une base de telle sorte qu'elle s'apparie spécifiquement avec une base inadéquate.
- Les systèmes de réparation éliminent de nombreux changements potentiellement mutagènes dans l'ADN.
- Les organismes mutants dépourvus de certaines enzymes de réparation ont des taux de mutations plus élevés que la normale. Chez l'homme, les déficiences dans le système de réparation conduisent à diverses maladies et à une prédisposition au cancer.

**Bibliographie :**

- 1-** Dantzer F, de Murcia G. Quelles sont les ADN polymérases requises pour la réPLICATION et la réPARATION de l'ADN chez les eucaryotes ? *What DNA polymerases for DNA-replication and DNA-repair in eukaryotes.* Published online 1998. doi:10.4267/10608/1125
- 2-** Griffiths, Anthony.J.F.Miller, Jefferey. H. SUZUKI, DAVIDT. 3éd. Introduction à l'analyse génétique. Paris: de boeck; 2002,
- 3-** Jordan B. Un Nobel pour la réparation de l'ADN: Prix Nobel de Chimie 2015 : Thomas Lindahl, Paul Modrich et Aziz Sankar : *Med Sci (Paris).* 2016;32(1):117-119. doi:10.1051/medsci/20163201019
- 4-** Re SD, Ploy M-C. Antibiotiques et réponse SOS bactérienne - Une voie efficace d'acquisition des résistances aux antibiotiques. *Med Sci (Paris).* 2012;28(2):179-184. doi:10.1051/medsci/2012282016
- 5-** Sarasin A. Les gènes humains de la réparation de l'ADN. *M/S Médecine sciences [revue papier, ISSN: 0767-0974], 1994, Vol 10, N° 1; p43-54.* Published online 1994. doi:10.4267/10608/2479