

CHAPITRE II - RÉPARATION DE L'ADN

I. Lésion ou dommage de l'ADN

Lésion ou dommage de l'ADN correspond à toute modification chimique non physiologique de l'ADN qui perturbe le fonctionnement.

1. Dépurination / Dépyrimidation

En pH acide, la liaison N-Glycosidique se rompt: le nucléoside manque c'est un site AP.

Les dépurination sont plus fréquente : 10 000 par génération

Les dépyrimidations sont plus lente : 20 par génération

2. Désamination

Du à la chaleur: l'adénine est changé en hypoxanthine, la cytosine en Uracile, la cytosine méthylé est en thymine.

3. Réaction d'addition de molécules exogènes

Mutation épicertrique: ne modifie que la structure, alterant l'expression des gènes.

Méthylation des ilots CpG des promoteur abaisse la force d'expression, cette altération est transmis à la descendance.

Erreur de méthylation est appelé une méthylation adduit, entraine une distorsion de la double hélice et cassure de l'ADN.

4. Liaison covalente (dimère de thymine)

Irradiation par UV entraine une distorsion de la double hélice et problème de transcription

5. Lésion oxydative

Oxydation de guanine amène à la formation d'un superoxydant très réactif, rarement à l'état libre. Ces altérations participent au vieillissement cellulaire

II. Deux catégories de lésions

1. Lésion endogène

- Entraîne un misappariement des bases
- Changement de séquence si réparation incorrecte

2. Lésions provoquées par un agent exogène

- Misappariement des base
- Perte de matériel génétique
- Liaison covalente, addition de molécule exogène
- Lésion oxydative
- Coupure, cassure
- Désamination
- Pontage covalent

CHAPITRE II - RÉPARATION DE L'ADN

III. Agent mutagènes

1. Types d'effets

- **A effet direct:** si la molécule elle-même est réactive sans subir de modification de ses propriétés physicochimique
- **A effet indirect:** subit une modification la rendant réactive avec la molécule d'ADN.

2. Test de Ames

- Utilisation de protéine Auxotrope (dépendant du milieu pour survivre), généralement dépendant d'Acide aminés. Le taux normal de mutation est de 1/10⁶
- Mise des bactérie auxotrophe avec l'activateur potentiel, avec ou sans des enzymes de modification provenant d'un foie
- Mise du milieu de culture déplété en AA sous irradiation pour accélérer les mutations
 - Si il pousse des colonies: le produit est mutagène
 - Si il n'y en a que très peu: reflet du taux de mutation normal d'une cellule.

3. Mutagène physique

- Rayon ionisant: rayon X ou gamma produisant des coupure de l'ADN
- Rayon UV
- Chaleur: désamination principalement

4. Mutagène Chimiques

- Effet direct: NO₂ provoque des désaminations
- Effet indirect: Hydrocarbure aromatique: les polycyclique sont non soluble normalement Ils sont transformé par les enzymes de sauvegarde (cytochrome p450 et oxydase) en epoxyde hautement réactif avec l'ADN
- Effet indirect: Aflatoxine B réactif exogène à l'origine du cancer du foie

5. Radicaux libres

- Superoxyde O₂-
- Hydroxyle OH-
- Peroxyde d'oxygène: H₂O₂

Ils sont rarement rencontré à l'état libre. L'O₂ sous forme radical superoxyde libre peut oxyder de manière non catalytique (sans l'aide d'une enzyme) les molécules biologique et les engager dans des réactions chimiques non contrôlées.

IV. Mécanismes de réparation de l'ADN

Les réparations vont rétablir la viabilité d'une cellule
Une erreur de réparation peut provoquer l'apparition d'un mutation
Il y a donc deux possibilités:

- Réparation à l'identique
- Maintenant des erreurs mais permet la viabilité:
 - Cancer
 - Mutation transmissible

Mécanisme très ancien relativement stable au cours de l'évolution
Répare les obstacles à la réplication de l'ADN ou délétaire pour la cellule
Tout d'abord étudié chez les bactéries puis souris puis homme
Baisse du taux d'erreur à 10⁻⁹ par génome

CHAPITRE II - RÉPARATION DE L'ADN

V. Les différents mécanismes de réparations

1. Par réversion: réparation des lésions ponctuelles

- Photoréactivation par **Photolyase** coupant les dimères de thymine
- Reversion par coupure simple brin par **ADN ligase**
- Reversion de dépurination très fréquente par **Purine Insertase**

Les mécanismes vont faire intervenir:

- Des enzymes à fonctions communes
- Des enzymes à activités spécifiques

2. **Activité protéique commune**

- Protéines de reconnaissance de l'ADN
- Endonucléase 5'-3' (hydrolyse les liaisons phosphoriques dans une chaîne intacte)
- Exonucléase
- ADN pol et ADN Ligase

3. **Réparation BER**

Étudié chez les eucaryotes et procaryotes. Réparations de mutation exogène

Désamination de Cytidine -(N-Glycosylase)-> Base U -(AP endonucléase)-> Site AP->Site sans nucléotide sur lequel agit Adn Pol I/Beta + ADN Ligase.

Les ADN-N-Glycosidases sont spécifiques de la base et forment un site AP.

4. **Réparation NER**

Mécanismes communs:

Exemple de la maladie héréditaire de sensibilité à la lumière

- Xeroderma pigmentosum
- Syndrome Cockayne
- Trichotrodystrophie

Étapes du NER

- Les dimères de thymine sont reconnus sur l'ADN
- Recrutement d'une Hélicase
- Excision de la séquence (large séquence)
- Réparation par Polymérase I ou Epsilon/delta et ADN Ligase

Associé à réparation du gène en transcriptions, hélicase participe à la structure de facteur de transcription de l'ARNm.

5. **Réparation post-répllicative (Mismatch repair)**

- Réparation des erreurs d'appariements entre les chaînes d'ADN après la réplication
- Nécessite la reconnaissance de l'ADN néosynthétisé par son hypométhylation
- Resynthèse avec l'ADN pol et ADN Ligase

A l'origine de 4% des cancers colorectaux

Conclusion: Les mécanismes permettent de transmettre un génome intact de génération en génération. Si les dommages sont trop importants, il y aura un mécanisme SOS qui ne répare pas à l'identique mais permet la viabilité. Il existe aussi un mécanisme par recombinaison qui peut entraîner une perte d'allèle.