

Chapitre 6 : variabilité des génomes
systèmes de réparation de l'ADN

Pr. Julien Fauré

Plan du cours

Introduction

Altérations de l'ADN

Mécanismes de correction

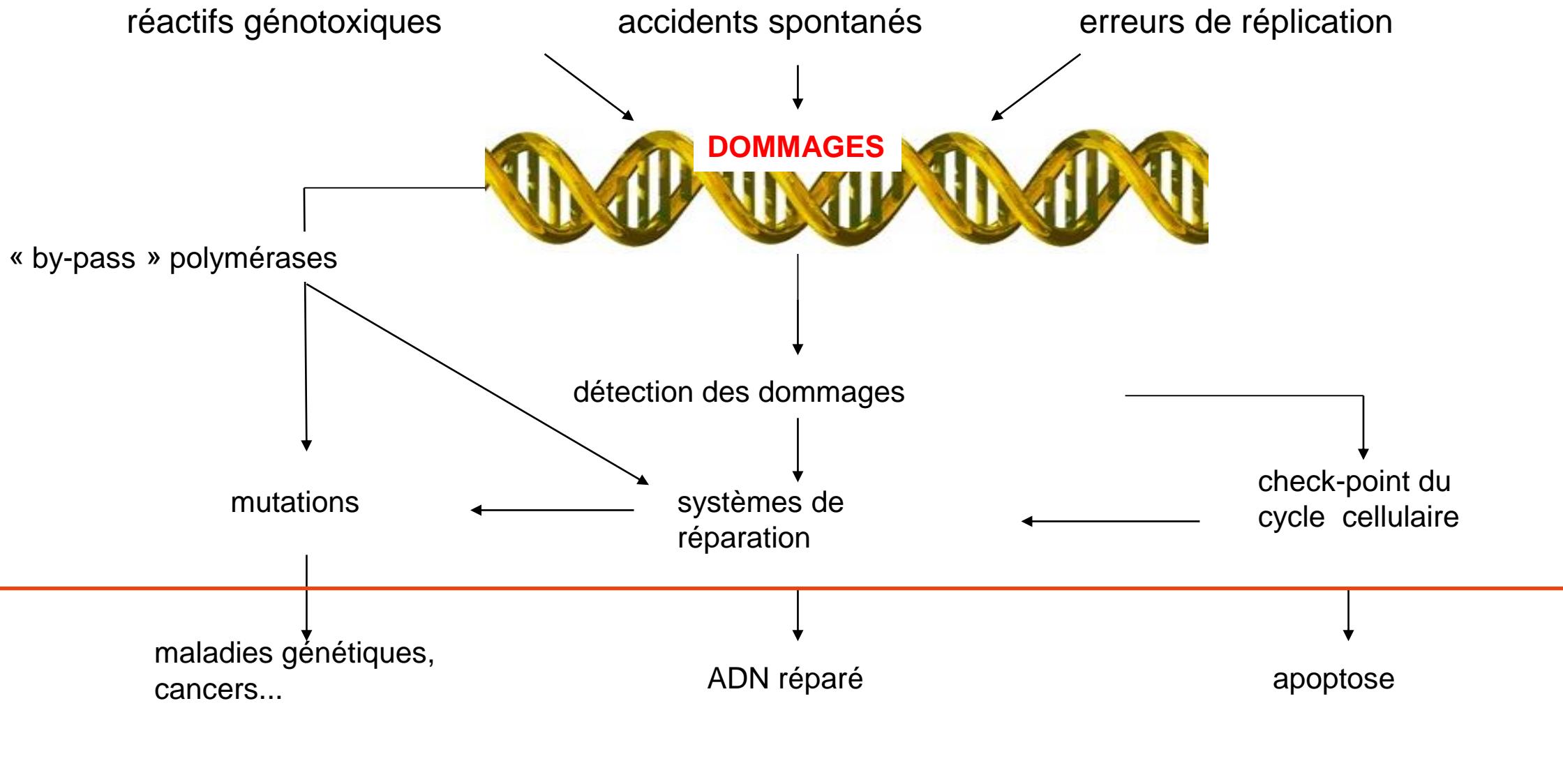
Correction immédiate

Correction secondaire

Objectifs pédagogiques du cours

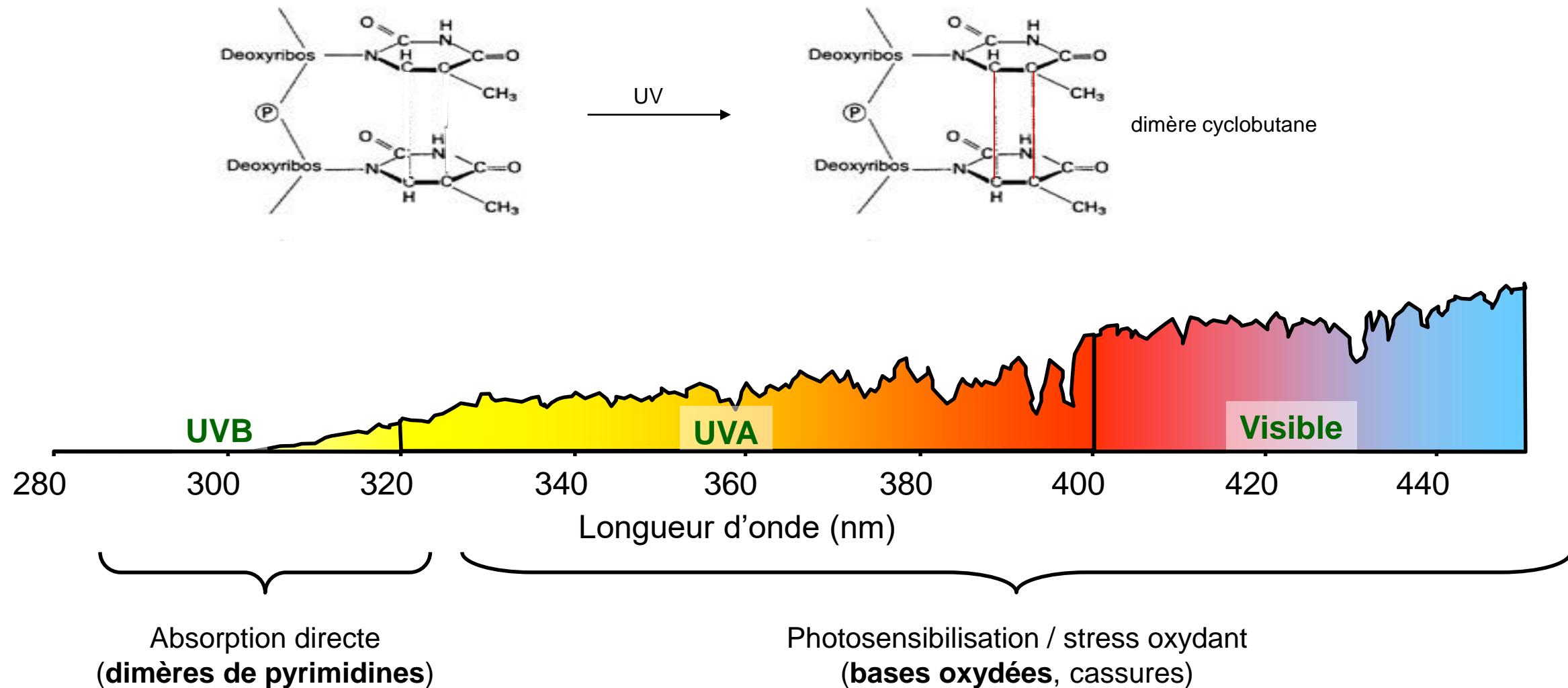
- Connaitre les types de dommages sur l'ADN
- Connaitre les types de réparation

Introduction



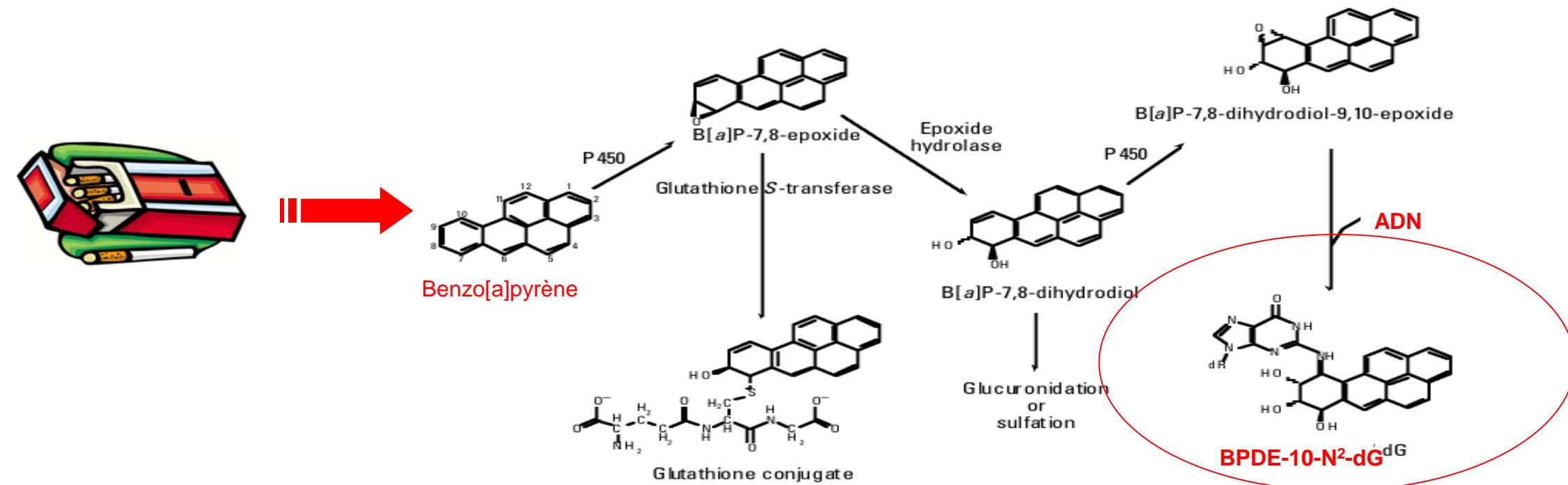
Altérations de l'ADN

- ❖ physiques : chaleur, rayonnement cosmique, radioactivité, UV ...



Altérations de l'ADN

- ❖ chimiques :
 - réactifs alkylants
 - réactifs pontants interbrins
 - molécules intercalantes

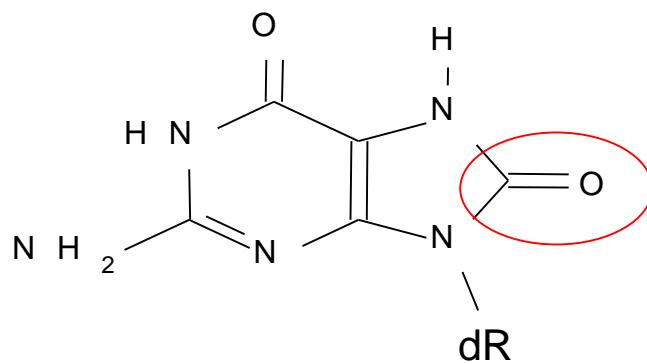


Altérations de l'ADN

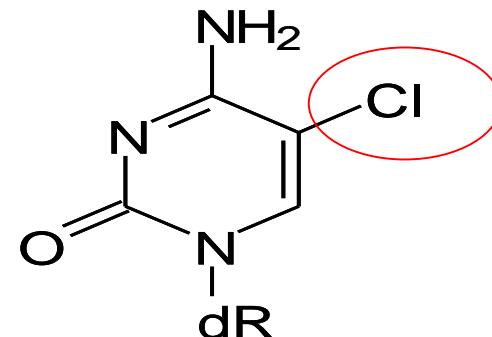
❖ physiologiques :

- erreurs de réPLICATION
- phénomène de tautomérisation
- oxydation (ions superoxyde, 8-oxo guanine...)
- désamination: (cytosine uracile; adénine hypoxanthine) →
- acidification cellulaire et dépurination

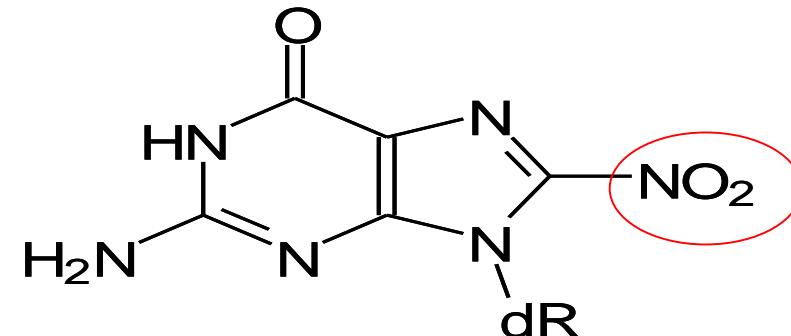
Exemple : l'inflammation est à l'origine d'espèces réactives de l'oxygène et d'espèces réactives du chlore et de l'azote elles aussi à l'origine de lésions de l'ADN



8-oxo G



5-chloro C



8-nitro G

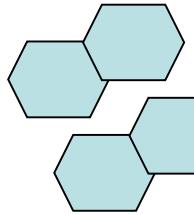
Altérations de l'ADN



incorporation d'uracile

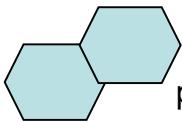


modification de base



alkylation

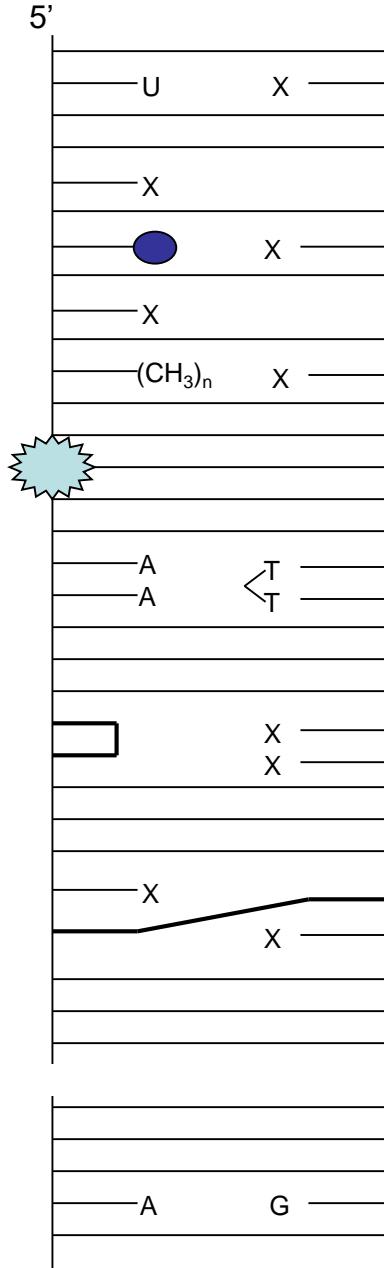
adduits volumineux



pontage intra-brin



coupure double-brins



site abasique



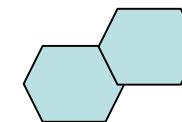
coupure simple-brin



dimère de thymine



pontage inter-brin

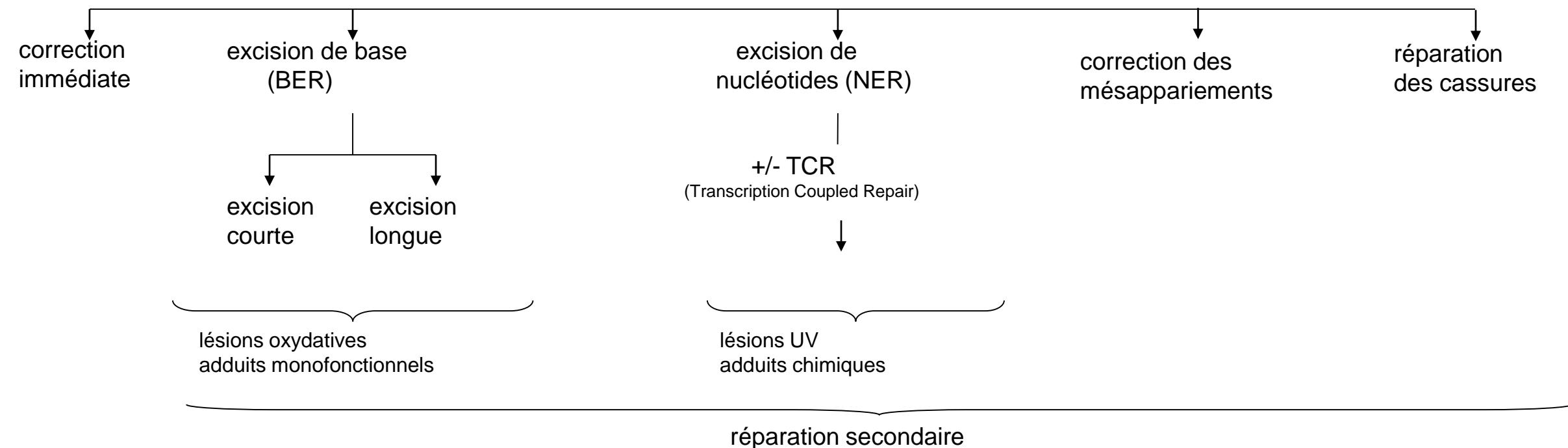


mésappariement

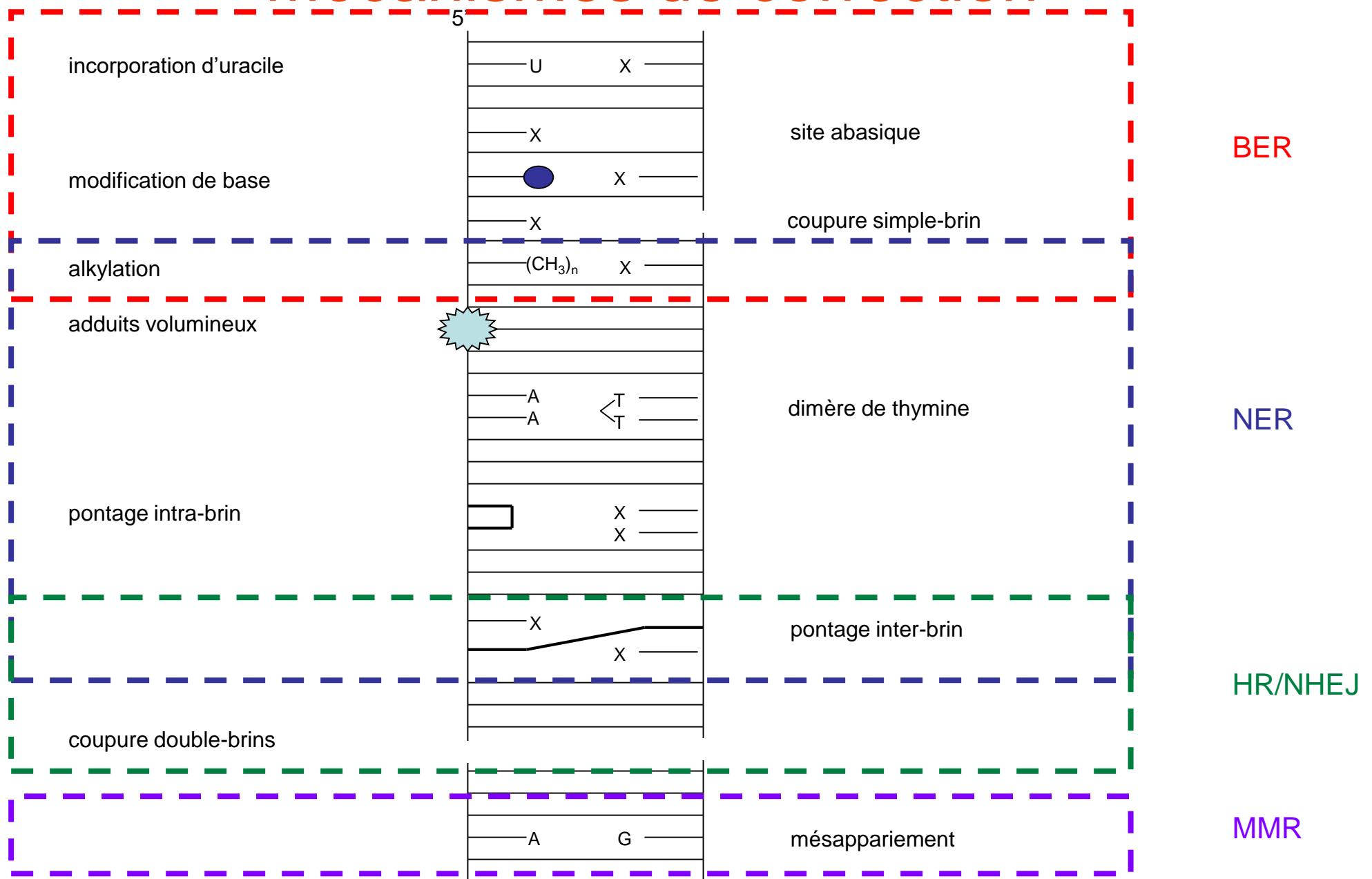


Mécanismes de correction

Mécanismes de correction



Mécanismes de correction



Mécanismes de correction

Correction immédiate

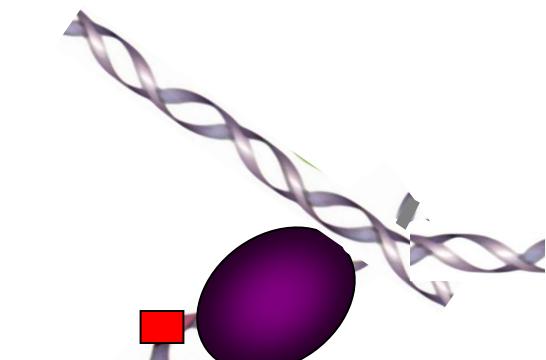


→ Photolyases

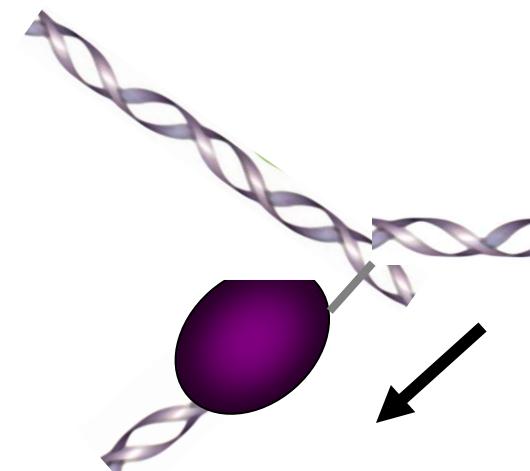


→ réversion directe par des alkyltransférases (ex: O⁶-méthylguanine- DNA méthyl transférase = MGMT)

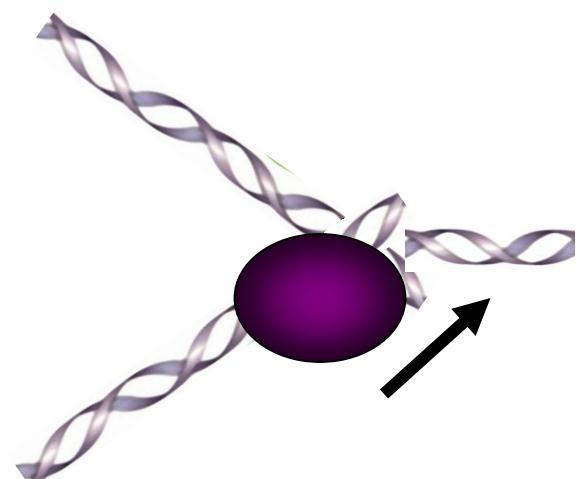
→ activité 3'-5' exonucléase des polymérasées



erreurs d'incorporations
≈ 1/10⁴ pb vs 1/10⁸ pb final



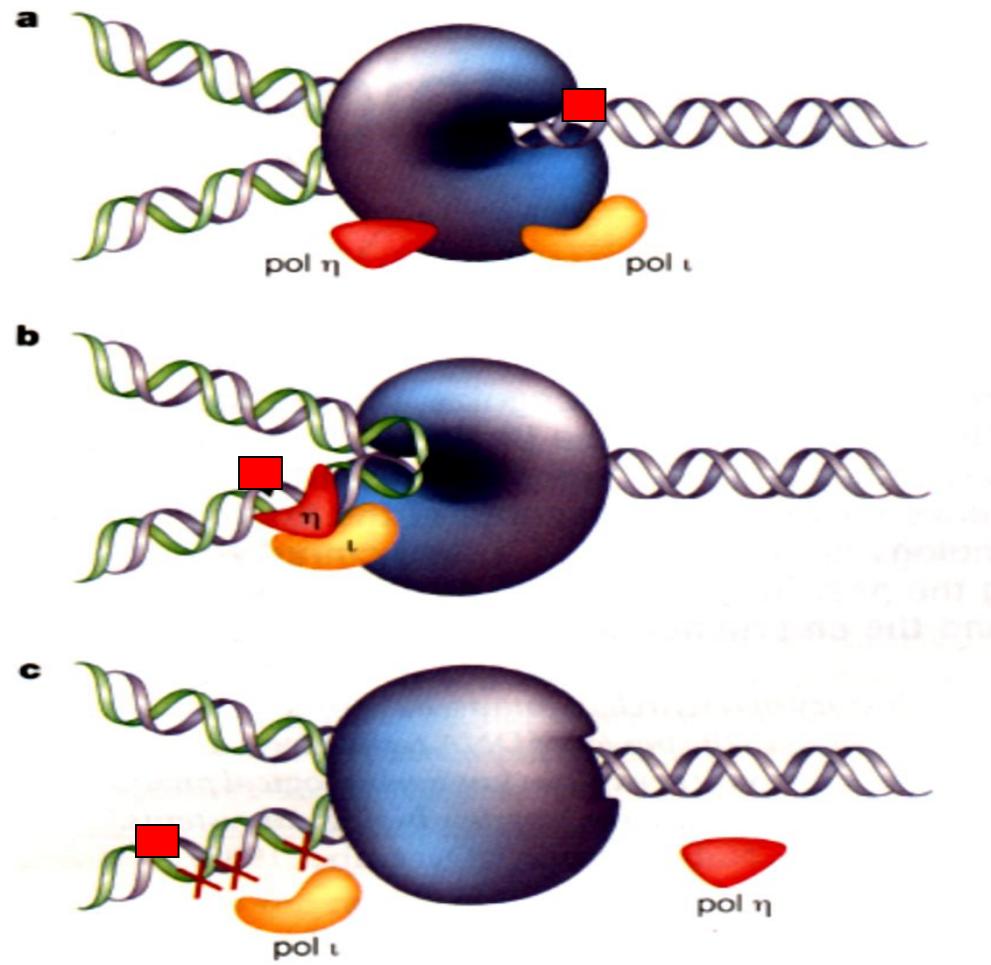
arrêt de la polymérase
activité 3'-5' exonucléase



reprise de synthèse 5'- 3'

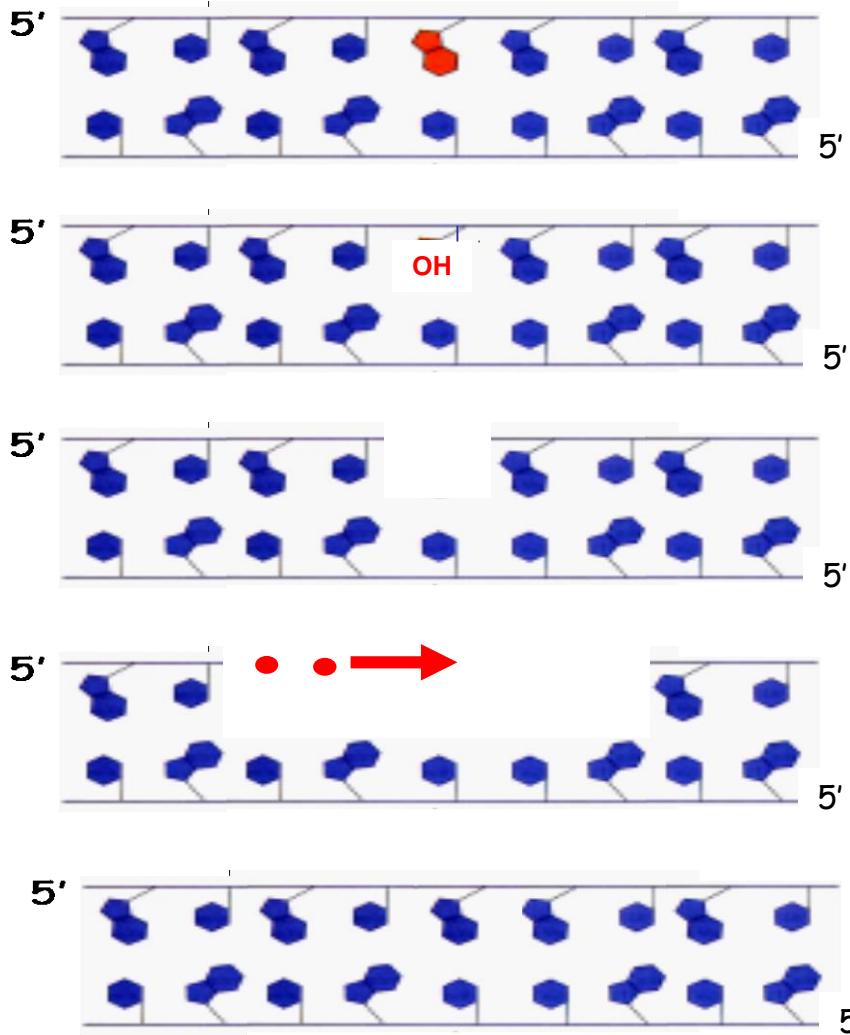
(parenthèse sur les polymérasées)

Polymérasées translésionnelles ou « by pass » polymérasées



Mécanismes de correction

Correction secondaire : réparation par excision de bases (BER)



1. reconnaissance

- excision de la base par une glycosylase spécifique: formation d'un site AP (apurique/apyrimidique)
- coupure du brin d 'ADN après reconnaissance du site AP par AP endonucléases

2.a - réparation « fragment court » : ADN pol β ,

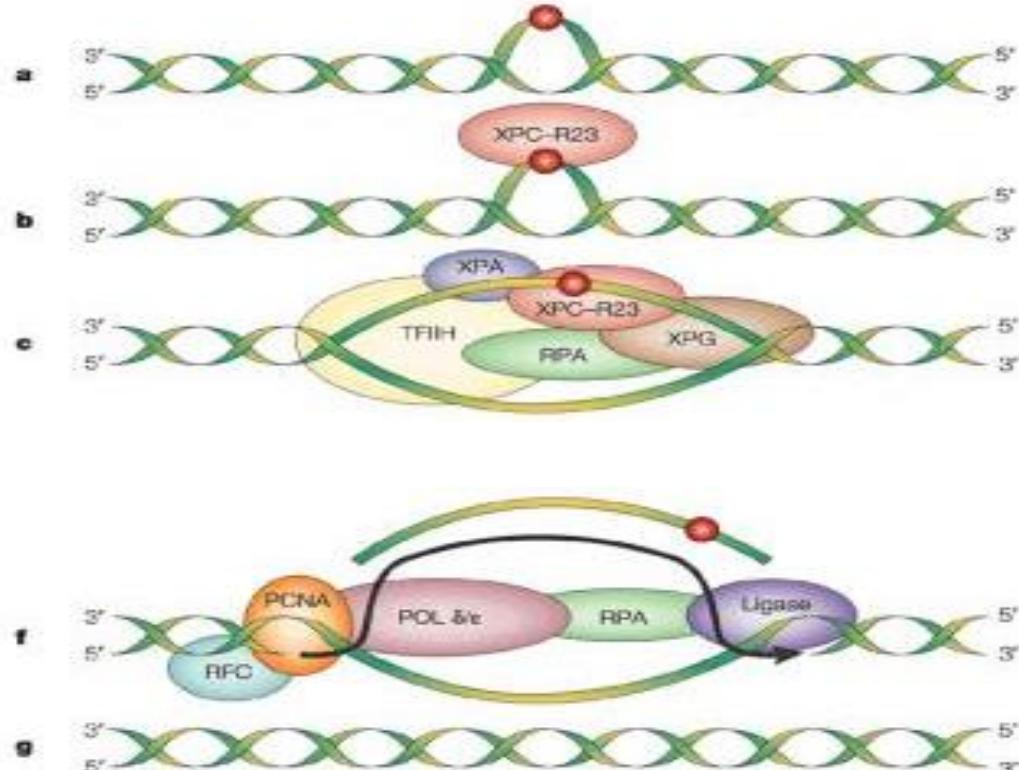
2.b - réparation «fragment long » : exonucléases, ADN pol δ ,

3. DNA ligase

Mécanismes de correction

Correction secondaire : réparation par excision de nucléotide (NER)

❖ Global Genome Repair (GGR)



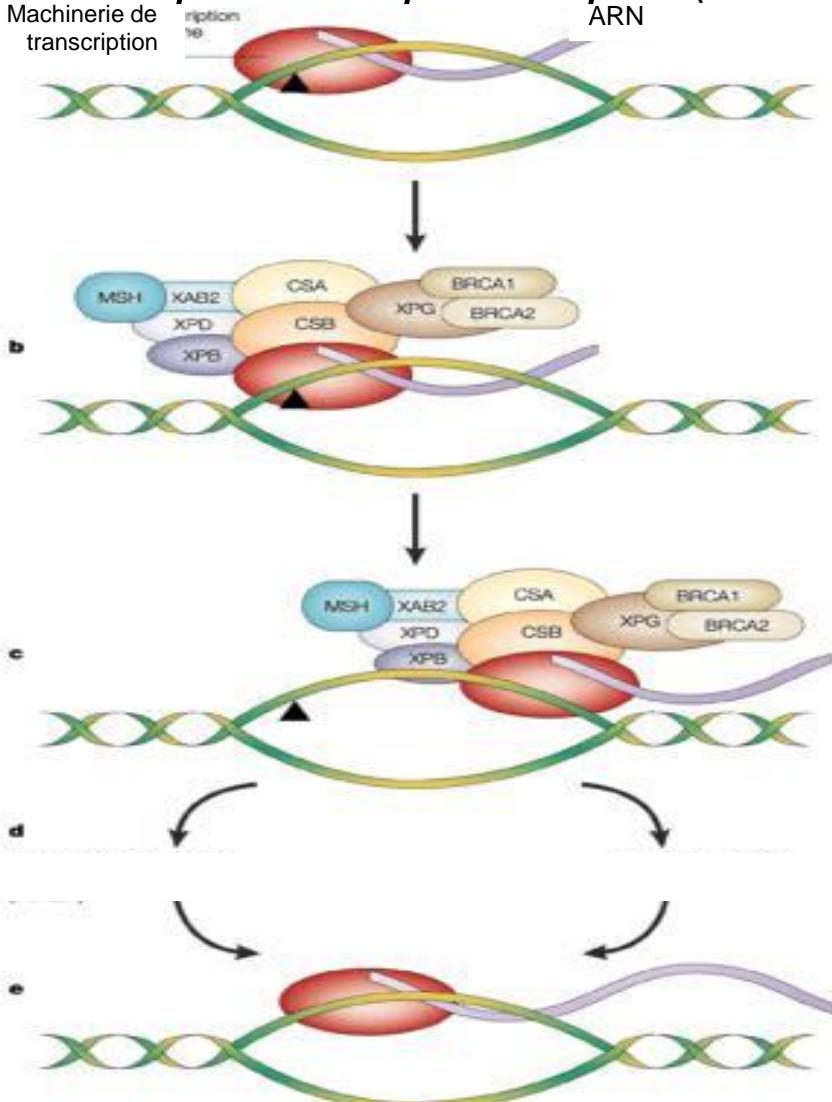
1. phase de reconnaissance, d'ouverture du double brin et d'excision par le complexe excinucléase :
2. synthèse réparatrice et ligation (PCNA, DNA pol δ et ϵ , ligase)

tiré de Friedberg EC, Nature Reviews Cancer, 2001

Mécanismes de correction

Correction secondaire : réparation par excision de nucléotide (NER)

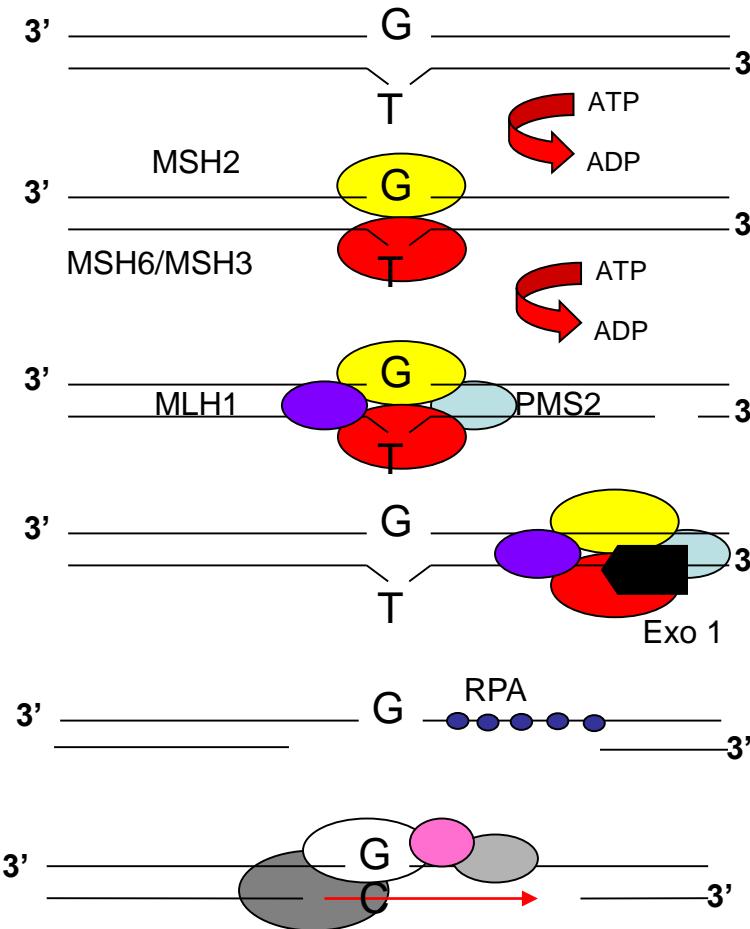
❖ *Transcription Coupled Repair (TCR, réparation couplée à la transcription)*



1. phase de reconnaissance de la lésion située sur le simple brin en cours de transcription par la machinerie de transcription
2. formation du complexe de réparation couplé à la transcription avec pause de la transcription
3. réparation avec mise en œuvre des facteurs protéiques responsables du NER puis synthèse réparatrice et ligation.
reprise de la transcription

Mécanismes de correction

Correction secondaire: correction des mésappariements



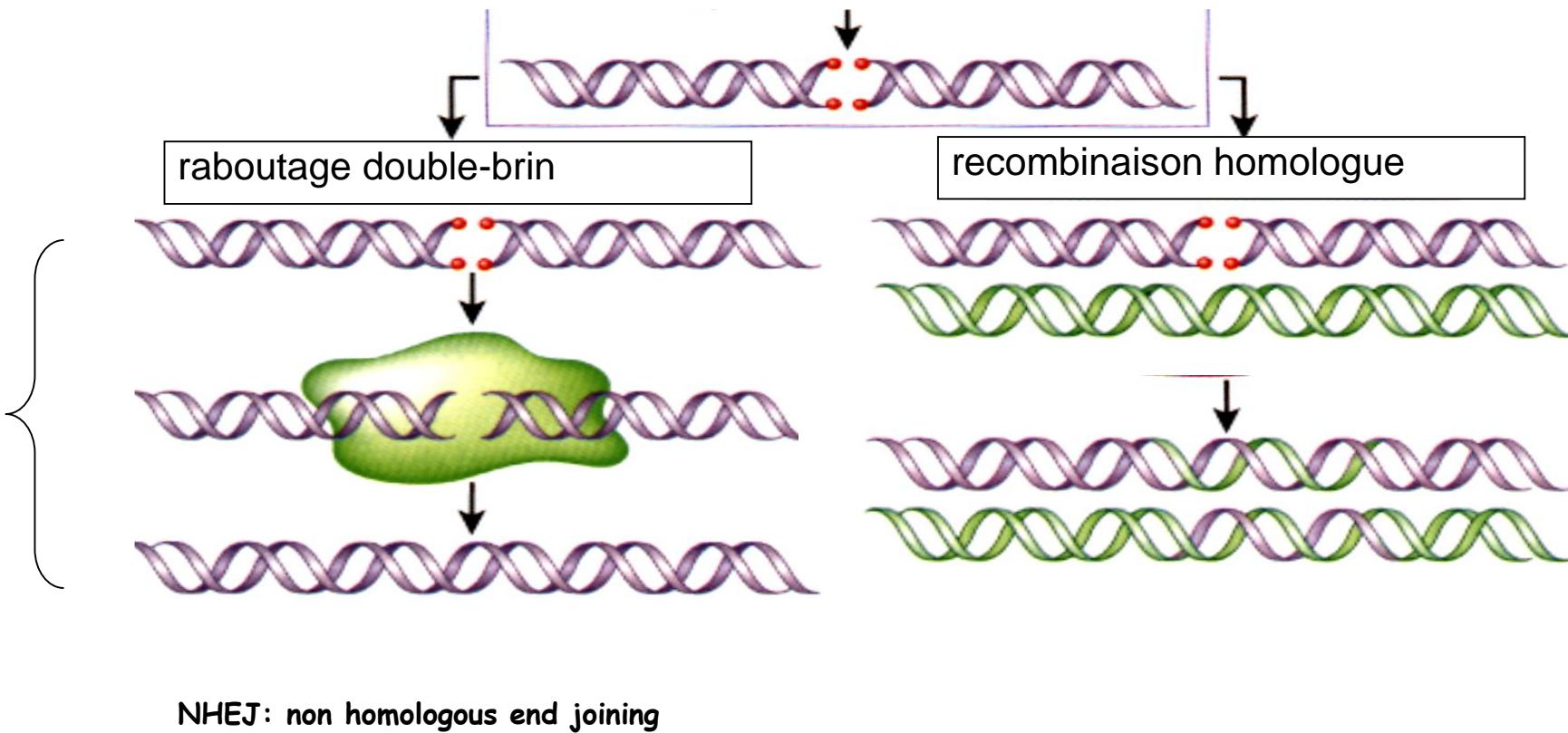
1. reconnaissance du mésappariement par MSH2 et MSH6 ou MSH3
2. recrutement de MLH1 et PMS2 et ouverture du brin lésé
3. déplacement du complexe et recrutement de l'exonucléase 1 au niveau du site de coupure
4. digestion 3'-5' par exo 1 et protection du simple brin par le facteur RPA
4. re-synthèse du brin complémentaire par ADN pol δ en présence des facteurs PCNA et RF-C puis finition par ADN ligase

Le mécanisme de correction des mésappariements avait été initialement décrit chez la bactérie (MutS = dimère MSH2-MSH6 Mut L = MLH1-PMS2) puis découvert chez les eucaryotes et l'homme

Mécanismes de correction

Réparation des cassures double brin

Ku70, Ku80
DNA-PKcs
Nbs1, Mre11,
Rad50, XRCC4
ligase



Messages essentiels du cours

- Les dommages sur l'ADN sont fréquents
- La réparation de l'ADN fait intervenir :
 - Une détection des dommages
 - des ADN polymérases

Mentions légales

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'Université Grenoble Alpes (UGA).

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits à l'Université Grenoble Alpes (UGA), et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.