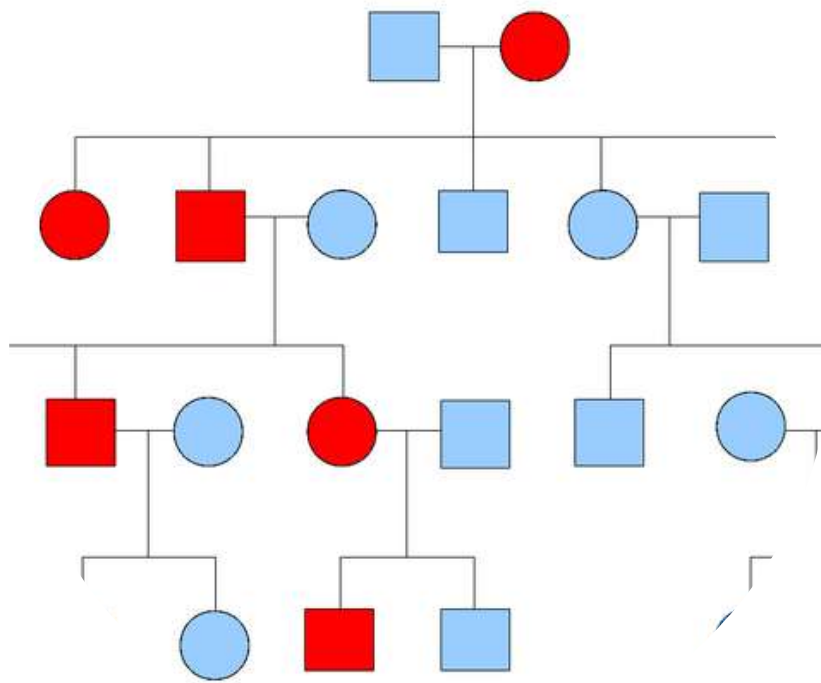


Génétique



SCIENCES DE LA VIE



Shop



- Cahiers de Biologie + Lexique
- Accessoires de Biologie



Etudier



Visiter [Biologie Maroc](http://www.biologie-maroc.com) pour étudier et passer des QUIZ et QCM en ligne et Télécharger TD, TP et Examens résolus.



Emploi



- CV • Lettres de motivation • Demandes...
- Offres d'emploi
- Offres de stage & PFE



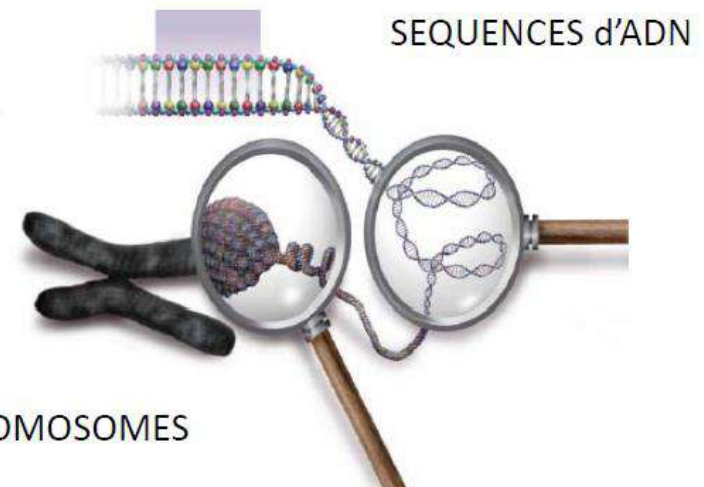
UNIVERSITE ABDE LMAEK ESSAADI
FACULTE DES SCIENCES DE TETOUAN
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



GENETIQUE HUMAINE ET MOLECULAIRE

CHAPITRE III:

MUTATIONS GENIQUES ET REPARATION DES DOMMAGES A L'ADN



Recherche de mutations

SVI S5
2020-2021

Pr: Mme BENIOURI R.

Le génome remplit deux fonctions majeures :

***- Stockage et reproduction de l'information**

***- Expression régulée de l'information.**

Agents physiques, chimiques,
d'origine endogène ou exogène

**La vie repose sur un équilibre fragile entre
stabilité et modification des gènes :
conservatisme et mutations excessives nuisent.**

LESIONS DE L'ADN

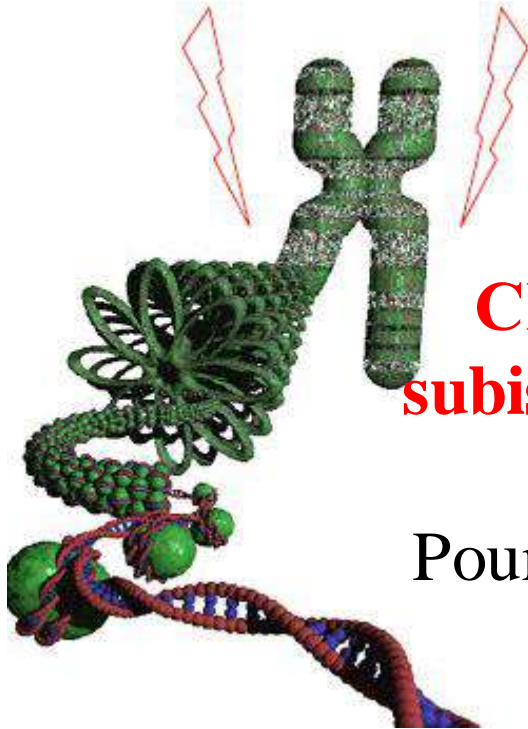
**Chaque jour les $\approx 10^{13}$ cellules de l'organisme
subissent 1000 à 10000 lésions de l'ADN / cellule!!!**

Pour bien comprendre l'impact des lésions de l'ADN,
trois aspects seront traités:

- origines et types d'agents responsables des lésions

- les types de lésions

- les réponses cellulaires



**L'ADN est globalement une molécule très stable,
mais c'est aussi une molécule plastique.**

Comme toute biomolécule,
l'ADN peut-être lésé par des processus très différents.
Si les **mécanismes de réparation de l'ADN** ne rétablissent pas
l'intégrité de la molécule,
des mutations apparaissent.

Elles peuvent être à l'origine de très **nombreuses maladies génétiques.**

Nous allons voir particulièrement:

- *-- LES MUTATIONS ET LEURS CONSEQUENCES EN
PATHOLOGIE HUMAINE.**
- *-- MECANISMES BIOLOGIQUES DE LA REPARATION**
- *-- RECOMBINAISON GÉNÉTIQUE**
- *-- LA TRANSPOSITION**

I- INTRODUCTION

L'intégrité du matériel génétique contenu dans toute cellule vivante est continuellement remise en cause par une variété d'agents génotoxiques

*- **d'origine exogène** (rayonnements ultraviolets ou ionisants, cancérogènes chimiques, médicaments anti tumoraux) ou

*- **endogène** (instabilité chimique des bases nucléiques, radicaux libres produits au cours du métabolisme énergétique cellulaire) .

De nombreux **systèmes de réparation** protègent les cellules contre l'accumulation délétère de lésions sur leur ADN.

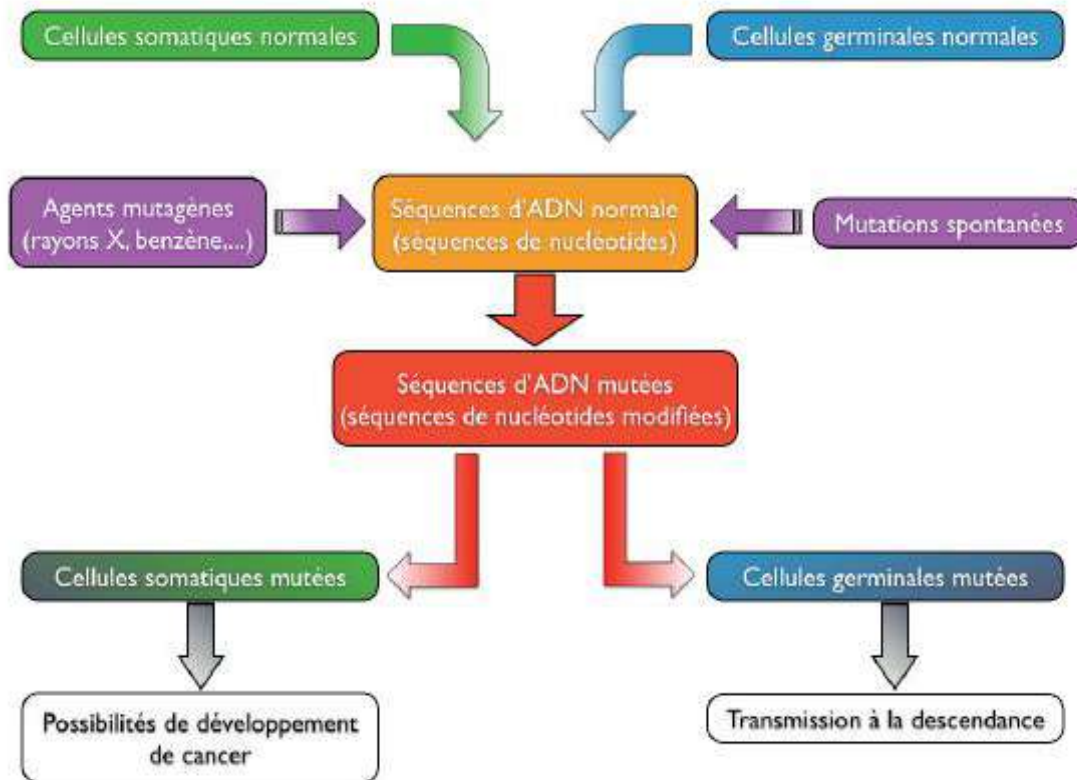
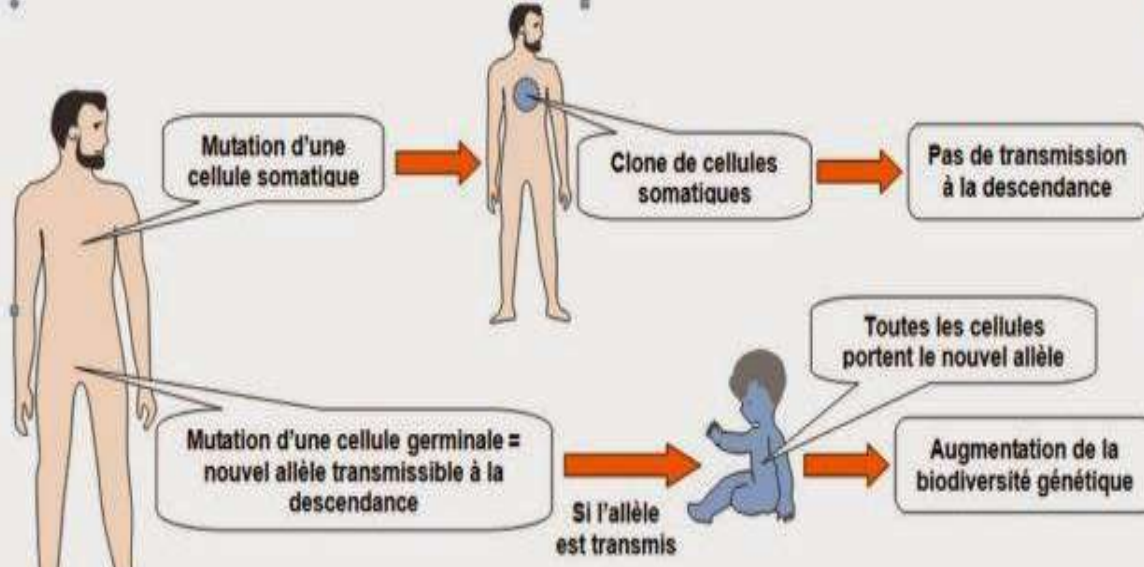
Le terme **«mutation géniques»** désigne n'importe quel changement intervenu dans la séquence de l'ADN, sans préjuger de sa pathogénicité à l'échelle du gène ou du chromosome.

On parle aussi de **« variant »**.

Les variations non pathogènes de l'ADN sont appelées

« polymorphismes »

LES MUTATIONS SOMATIQUES ou « mutation acquise » ET LES MUTATIONS GERMINALES ou « mutation constitutionnelle ».



L'ADN est en permanence exposé à différents types d'agression:

- *- « **exogènes** » (radiations et agents génotoxiques de l'environnement), d'agressions
- *- « **endogènes** » (radicaux libres, ...),
- *- **d'erreurs de réplication**
- *- **et d'accidents de recombinaison.**

La fréquence des mutations est faible

La fréquence des mutations est liée d'une part à **la taille du gène** (plus sa séquence est longue plus la probabilité de mutation est grande) et, d'autre part, à l'existence dans le gène de séquences fortement mutagènes comme **les points chauds**.

Chez l'Homme cette fréquence varie entre **10^{-4} et 10^{-8}** par gène et par génération, pour une valeur moyenne de **10^{-6}** .

La **fréquence** des mutations peut cependant être augmentée par l'action **d'agents mutagènes** (substances chimiques ou radiations) qui altèrent la structure de l'ADN, ce qui provoque **des mutations**.

La position d'une mutation est aléatoire, elle peut se produire n'importe où et n'importe quand.

Le devenir d'une mutation est variable

Une **mutation** est rarement réversible après mais, le plus souvent, **l'erreur est réparé** avant la première mitose par des **systèmes enzymatiques**.

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**

**Les mutations sont le moteur de l'évolution,
et source de la diversité entre individus.**

Mais elles sont aussi

**à l'origine des maladies génétiques monogéniques et
des prédispositions génétiques aux maladies polyfactorielles.**

Le caractère pathogène d'une mutation pourra être précis en parlant
de « **mutation délétère** » ou « **mutation pathogène** ».

Mutation

(substitution, addition /soustraction d'un ou plusieurs nucléotides),
événements rares

Recombinaison

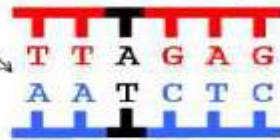
Crossing-over (échange de matériel génétique équilibré entre
2 portions homologues de chromosomes)

Conversion :

réalise un transfert non réciproque d'information génétique car
un allèle « convertit » l'autre.

A: Mutations géniques

Les allèles sont dus à des modifications de la séquence des gènes : les mutations.

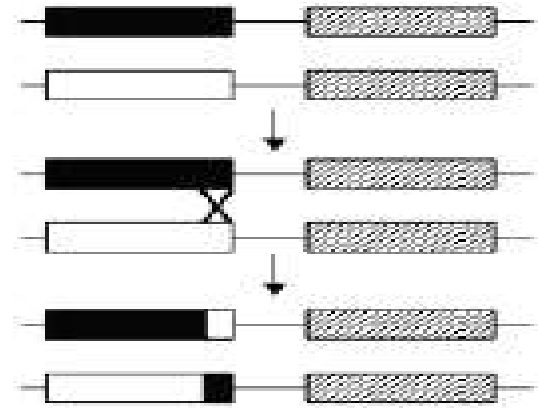


Substitution

Délétion

Insertion

B: la recombinaison homologue

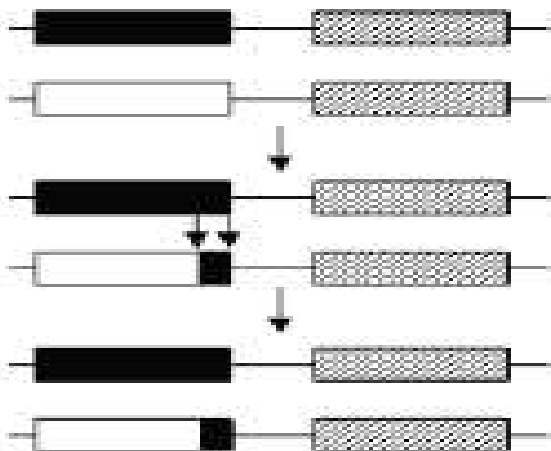


la recombinaison homologue
correspond à l'échange,

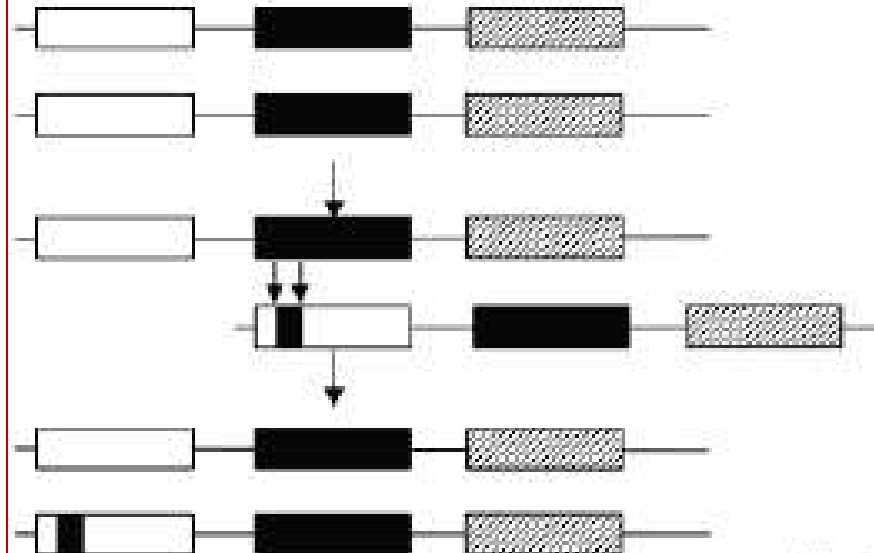
Au cours de la méiose, de segment d'ADN entre les deux Chromosomes appariés.

C: la conversion génique

Inter-allèlique



inter-locus



Anomalies du Génome et Pathologie humaine

MACROLESIONS

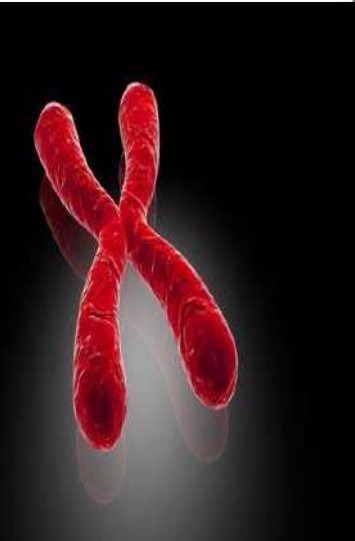
Echelle du Chromosome

- Délétions
- Duplications
- Amplifications
- Translocations
- Inversions
- Insertions
- (...)

MICROLESIONS

Echelle du Gène

- Mutations ponctuelles
- Insertions/délétions de qqes nucléotides
- Insertions/délétions de qqes 10aines ou 100aines de nt
- Mutations dynamiques/amplifications
- (...)



METHODES D'ANALYSE

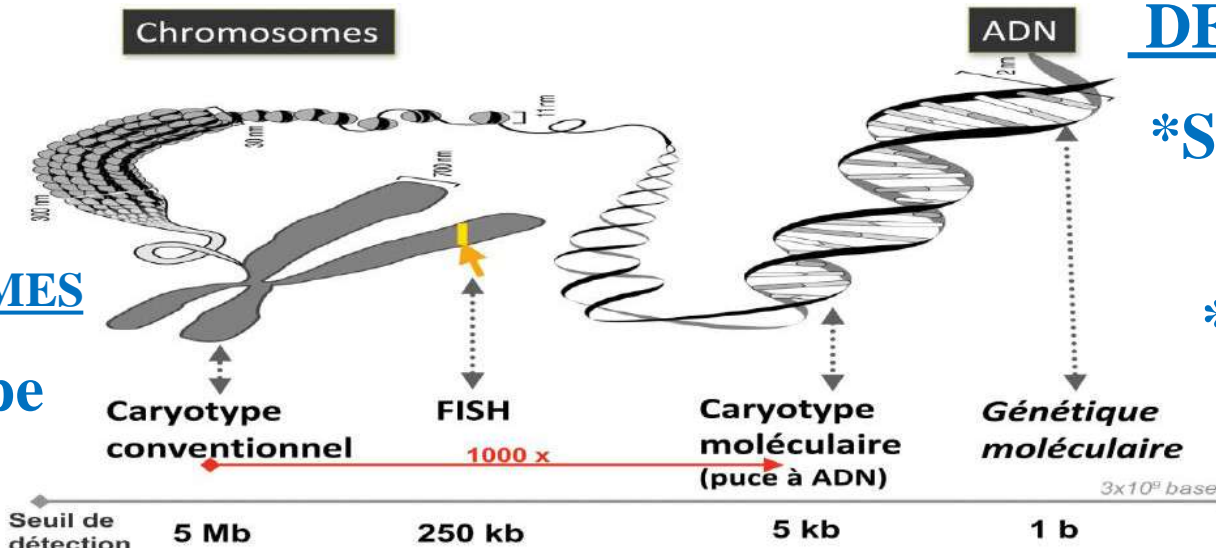
ANALYSE DES GÈNES:

- *Séquençage de gènes
- *Technique de PCR

ANALYSE DES CHROMOSOMES

*Caryotype

*FISH



*Puce à ADN

II- MUTATIONS GENIQUES :

ALTERATIONS DE L'INFORMATION GENETIQUE

Elles affectent la séquence des nucléotides à l'intérieur de gènes individuels et conduisent à l'apparition d'allèle muté.

Elles sont détectables par une analyse de l'ADN.

Comment apparaissent ces mutations?

* Mutations pendant la réplication de l'ADN :

- Altération **non corrigée** par le système de correction d'édition de l'ADN polymérase.
 - Ces mutations peuvent conduire soit à une délétion, soit à une substitution, soit à une insertion.

* Mutation en dehors de la réplication de l'ADN :

- **En dehors de la réplication**, on peut avoir des lésions spontanées ou des altérations de l'ADN, en conséquence à des agents mutagènes (physiques ou chimiques).

On distingue 4 types de mutations:

*- de substitutions, qui consistent en le remplacement d'un nucléotide par un autre

*- d'insertions et/ou de délétions de 1 ou quelques nucléotides

*- d'insertions et/ou délétions de quelques 10aines à 100aines de nucléotides

*- de mutations instables

NB : D'autres événements mutationnels plus rares existent, inversions,
*-mutagenèse induite par des éléments mobiles,...

Selon si les changements affectent une ou plusieurs paires de bases,
on parle de:

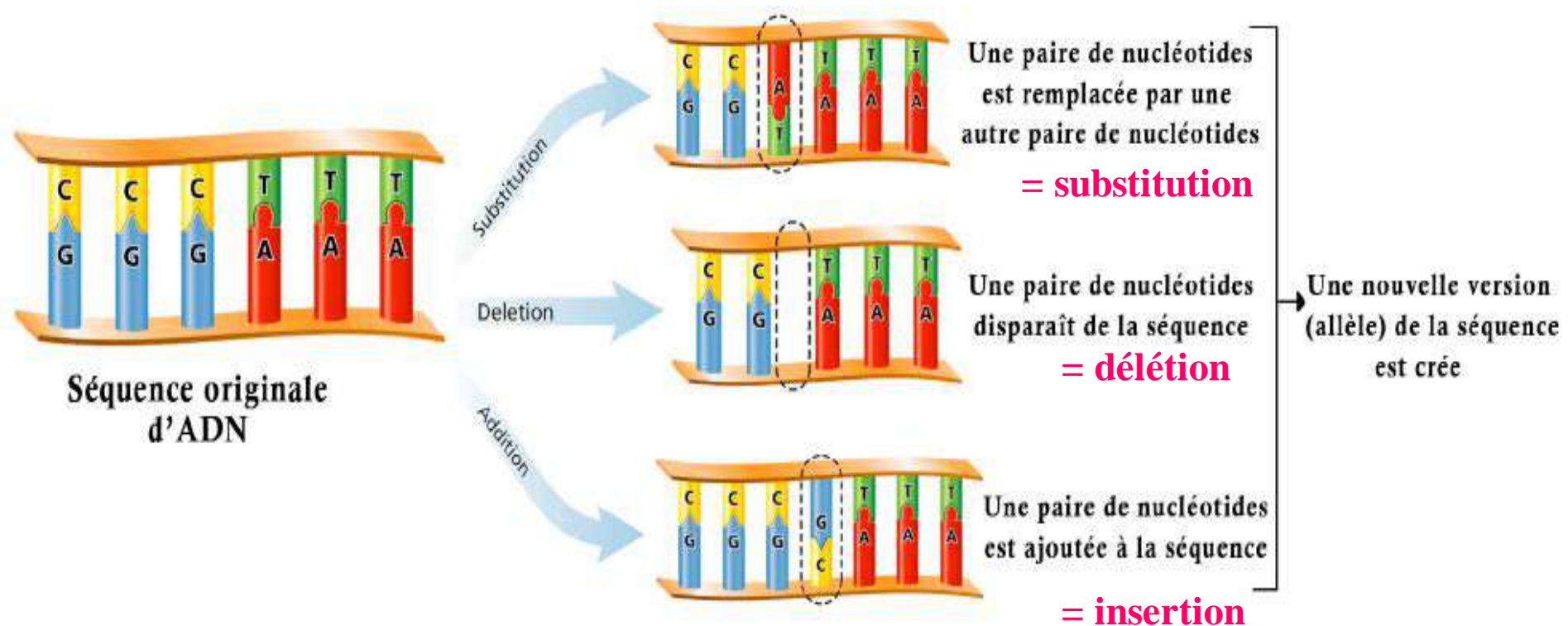
- **Mutations ponctuelles:** qui ne concernent qu'un ou quelques nucléotides
- **Mutations étendues:** mutations de grandes tailles.

A- Principaux types de microlésions = mutations ponctuelles et mécanismes de survenue

Ce sont des mutations affectant une seule base ou d'un petit nombre de bases .

- *- La mutation par insertion,
- *- la mutation par délétion et
- *- la mutation par substitution

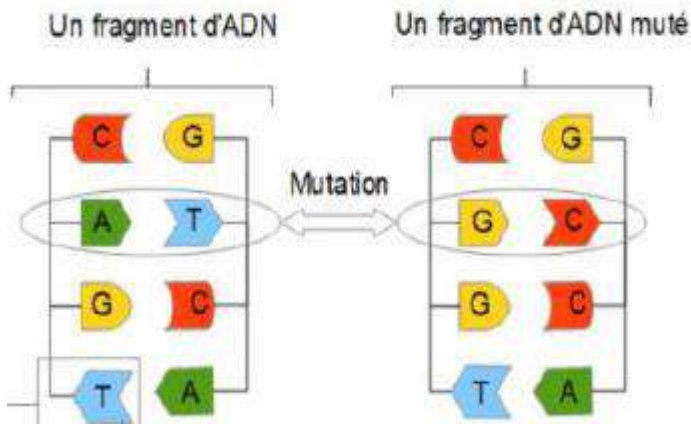
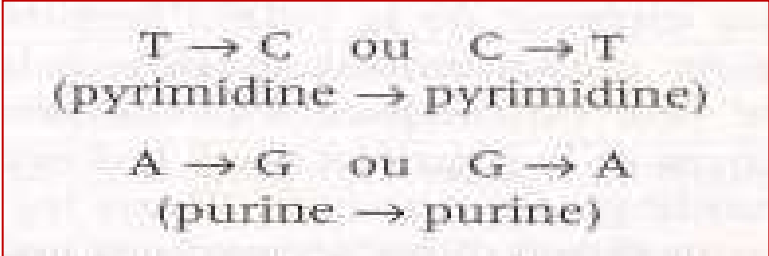
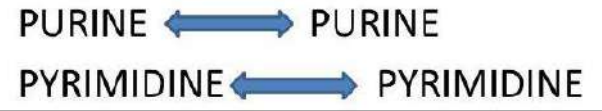
constituent les trois formes de mutations ponctuelles existantes.



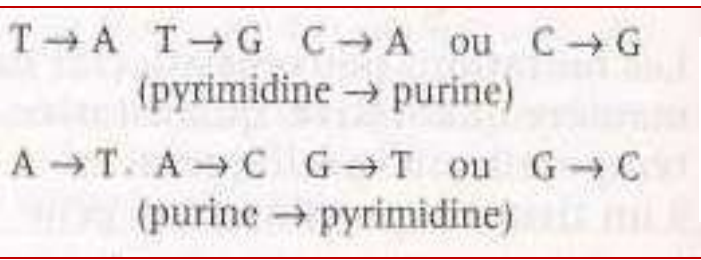
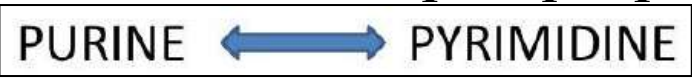
1- substitutions nucléotidiques:

❖ Elles constituent près de 70 % des mutations, on distingue :

*- les transitions: remplacement d'une base pyrimidique (C ou T) ou purique (A ou G) par une autre base de même nature.

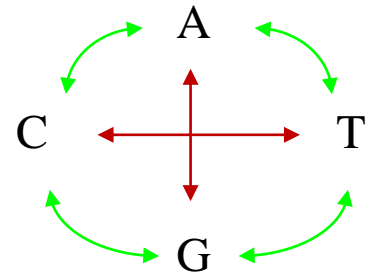


*- les transversions: remplacement d'une base purique par une base pyrimidique, ou inversement.



Transition

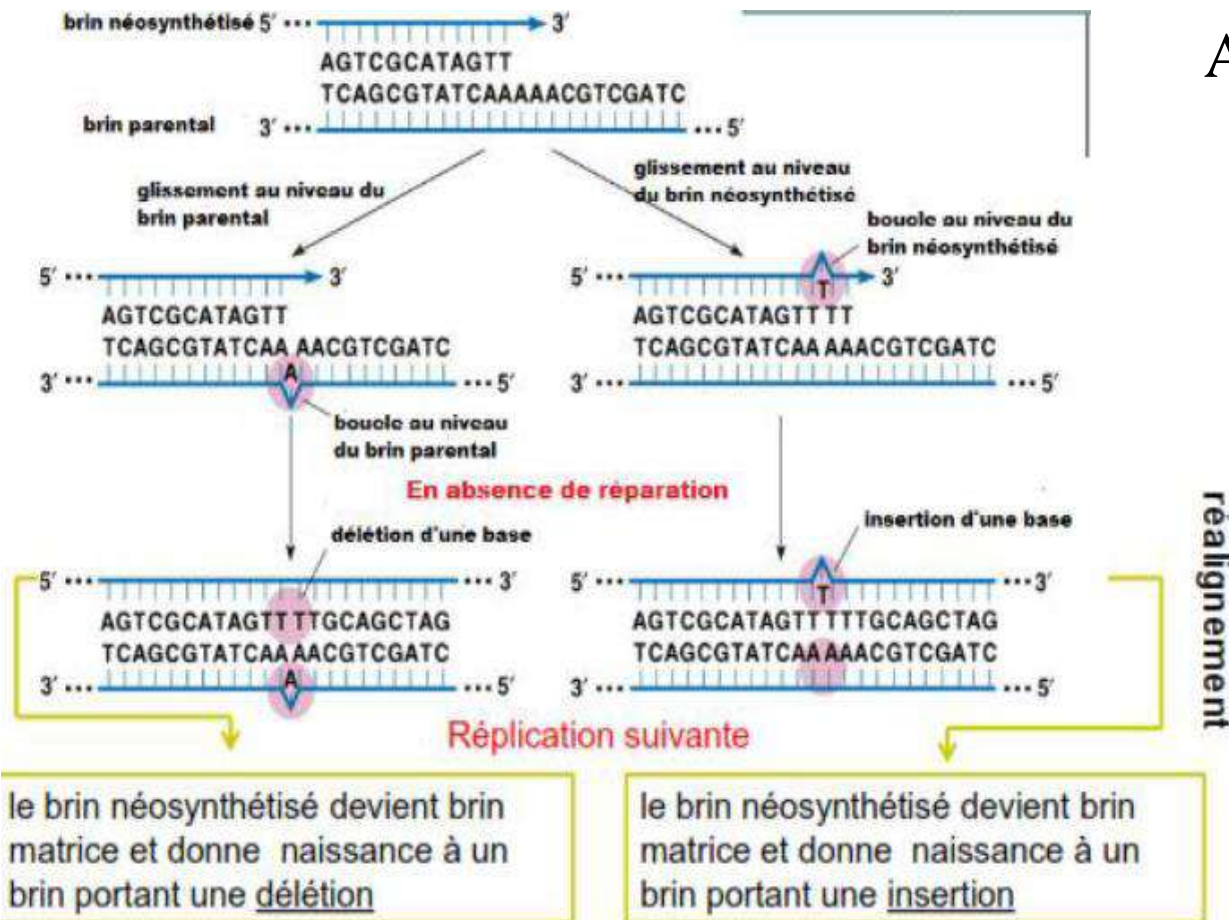
transversion



Exemple de Drépanocytose: Allèle normal A -CCT **GAG** GAG--
 Allèle muté S -CCT **GTG** GAG—
 un codon est changé

Une substitution de base altère un seul codon

2- Insertions et/ou de délétions de 1 ou quelques nucléotides



Au cours du **phénomène de réplication**, des accidents de **« dérapage répliatif »**, peuvent survenir, notamment au niveau de certaines séquences répétées.

1) **Le glissement au niveau du brin parentale,**

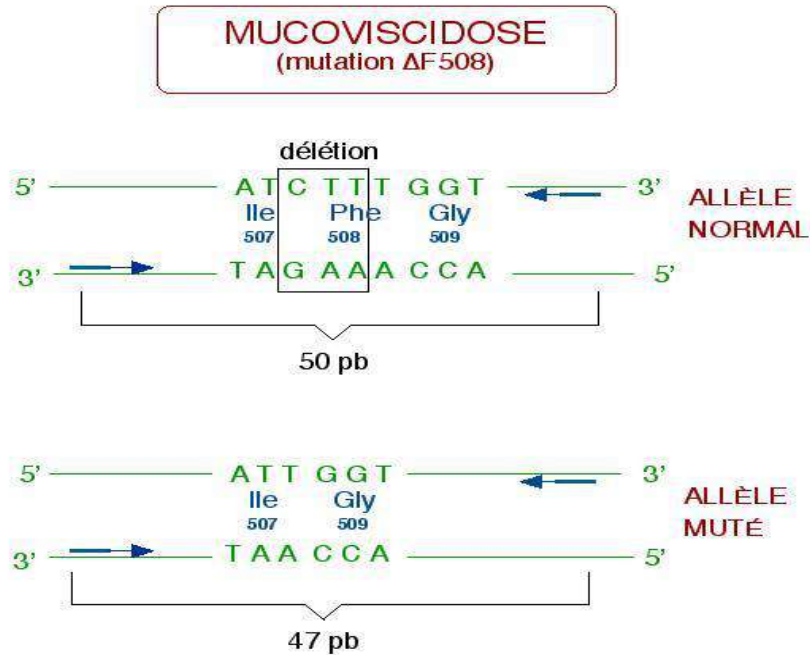
il en résulte **une délétion.**

2) **Le glissement au niveau du brin néoformé= néosynthétisé**

il en résulte **une insertion.**

Ce mécanisme de glissement (*slippage*) de l'ADN polymérase est en raison de l'appariement décalé de séquences répétées lors de la réplication de l'ADN.

Exemple: **Mucoviscidose: $\Delta F508$** dans le gène CFTR



signifiant la perte du résidu
phénylalanine - symbole **F** dans
le code à une lettre-
en position **508** de la protéine
CFTR.

Cette délétion peut être aussi
décrite comme **F508del**.

Conséquence des insertions et/ou délétions de nucléotides

Elle dépend schématiquement de la conséquence sur **le cadre de lecture**,
défini par la succession des codons constituant la séquence codante.

Les délétions et les insertions sont d'importance variable selon leur longueur :

*- **de 1 ou 2 nucléotides**, elles décalent le **cadre de lecture** (codons)

*- **de 3 nucléotides**, elles aboutissent à **la suppression** ou
à **l'addition** d'un **acide aminé** dans la protéine exprimée

Le code génétique: le code à une lettre

*- **universel** : tous les êtres vivants possèdent le même ;

*- **non ambiguë** : à un codon correspond un seul et unique acide aminé ;

*- **dégénéré** : à un acide aminé peuvent correspondre plusieurs codons (il existe en effet 64 possibilités de codons, et seulement 20 acides aminés).

nonpolar
polar
basic
acidic
(stop codon)

1st base	2nd base								3rd base		
	U		C		A		G				
U	UUU	(Phe/F) Phenylalanine	UCU	(Ser/S) Serine	UAU	(Tyr/Y) Tyrosine	UGU	(Cys/C) Cysteine	U		
	UUC		UCC		UAC		UGC		C		
	UUA		UCA		UAA		Stop (Ochre)		UGA	Stop (Opal)	A
	UUG		UCG		UAG		Stop (Amber)		UGG	(Trp/W) Tryptophan	G
C	CUU	(Leu/L) Leucine	CCU	(Pro/P) Proline	CAU	(His/H) Histidine	CGU	(Arg/R) Arginine	U		
	CUC		CCC		CAC		CGC		C		
	CUA		CCA		CAA		(Gln/Q) Glutamine		CGA	A	
	CUG		CCG		CAG		CGG		G		
A	AUU	(Ile/I) Isoleucine	ACU	(Thr/T) Threonine	AAU	(Asn/N) Asparagine	AGU	(Ser/S) Serine	U		
	AUC		ACC		AAC		AGC		C		
	AUA		ACA		AAA		(Lys/K) Lysine		AGA	(Arg/R) Arginine	A
	AUG ^[A]		ACG		AAG		AGG		G		
G	GUU	(Val/V) Valine	GCU	(Ala/A) Alanine	GAU	(Asp/D) Aspartic acid	GGU	(Gly/G) Glycine	U		
	GUC		GCC		GAC		GGC		C		
	GUA		GCA		GAA		(Glu/E) Glutamic acid		GGA	A	
	GUG		GCG		GAG		GGG		G		

3- Insertions et/ou délétions de quelques 10aines à 100aines de nucléotides

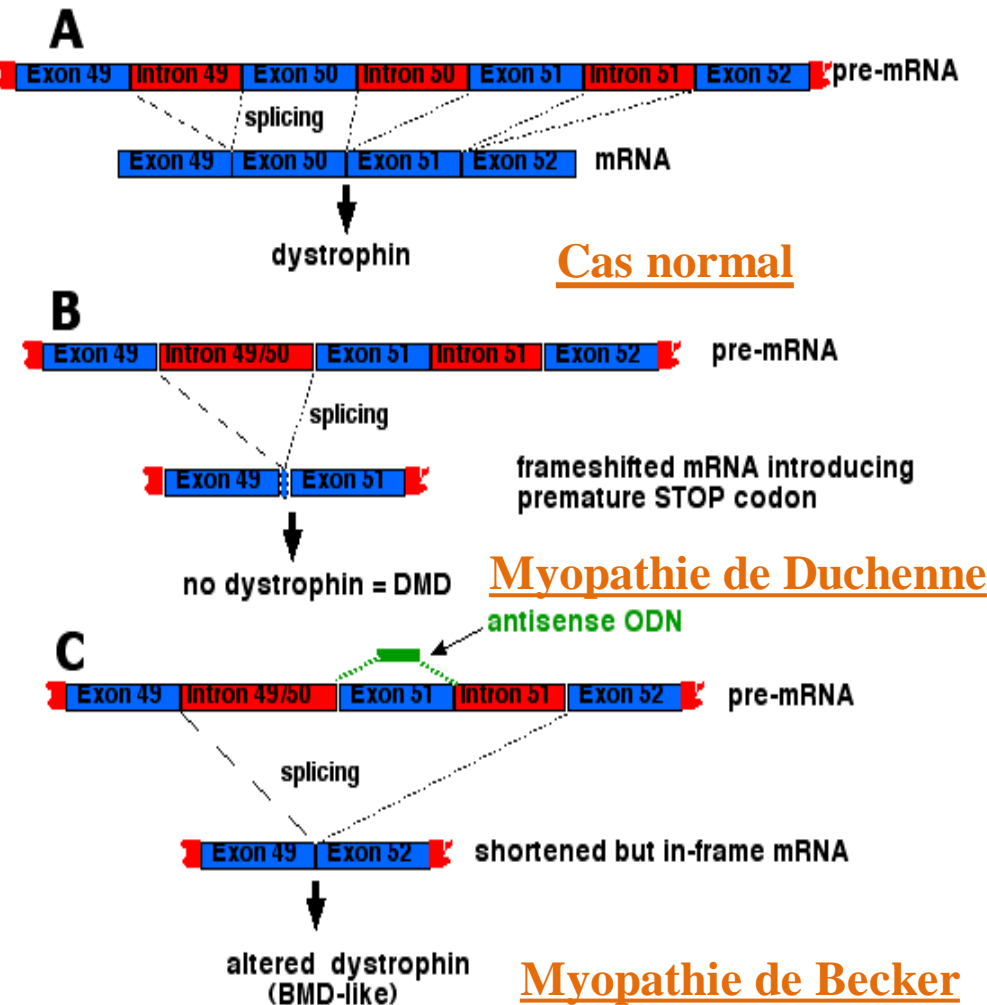
Les microlésions de type insertion et/ou délétion de nucléotides peuvent concerner dans certains cas un grand nombre de nucléotides, de quelques dizaines à quelques centaines.

Ces événements mutationnels peuvent impliquer des fragments, voire la totalité, d'un ou de **plusieurs exons et/ou introns**.

Le mécanisme mutationnel est alors différent par rapport aux insertions et/ou délétions de un à quelques nucléotides,

et fait suite à **des réparations incomplètes de lésions de l'ADN**, ou à **des anomalies de recombinaison ou de réplication**

Exemple: . Myopathie de Duchenne
• **Myopathie de Becker**

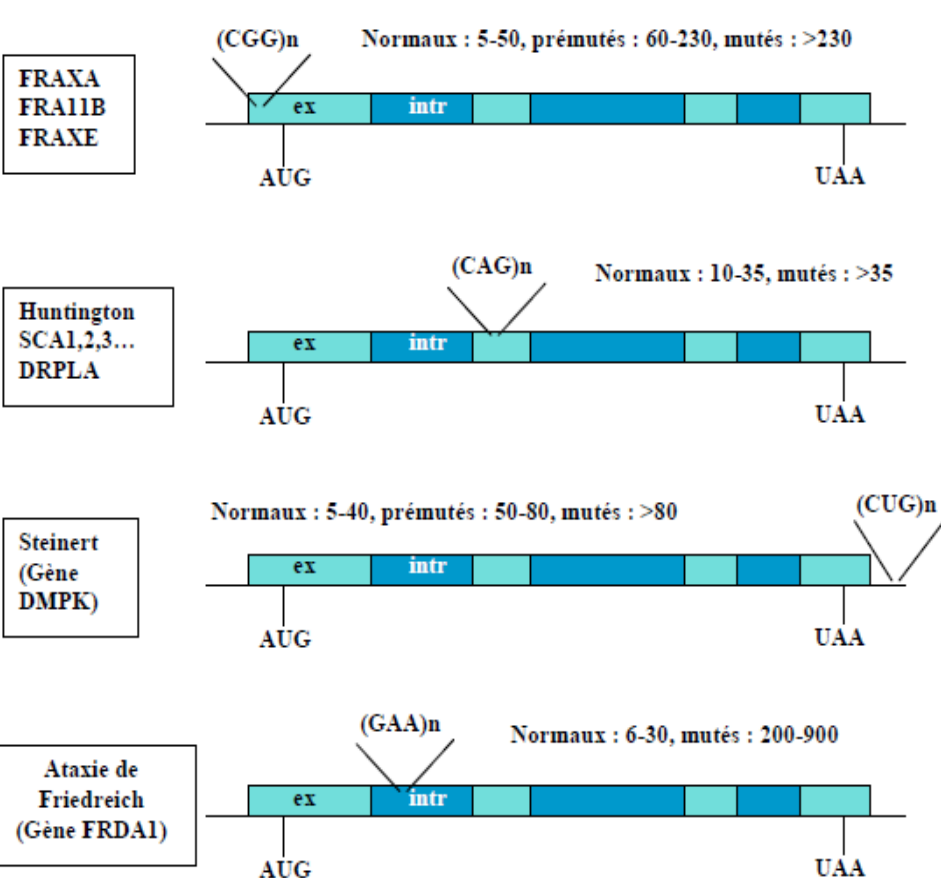


4- Mutations instables:

Les séquences instables sont formées par **la répétition successive** et homogène d'un motif de quelques nucléotides (dinucleotides comme **(TG)_n**, trinucleotides comme **(CAG)_n** ...).

4 classes de maladies

a- expansion massive de CGG en région non codante:
(**syndrome de X fragile**);



b- expansion modérée de

CAG (= glutamine) dans
la séquence codant
(**chorée de Huntington**);

Inactivation
du
gène

Expansion toxique d'un
domaine polyglutamine

c- expansion massive de

CTG en région
3' non codante
(**maladie de Steinert**);

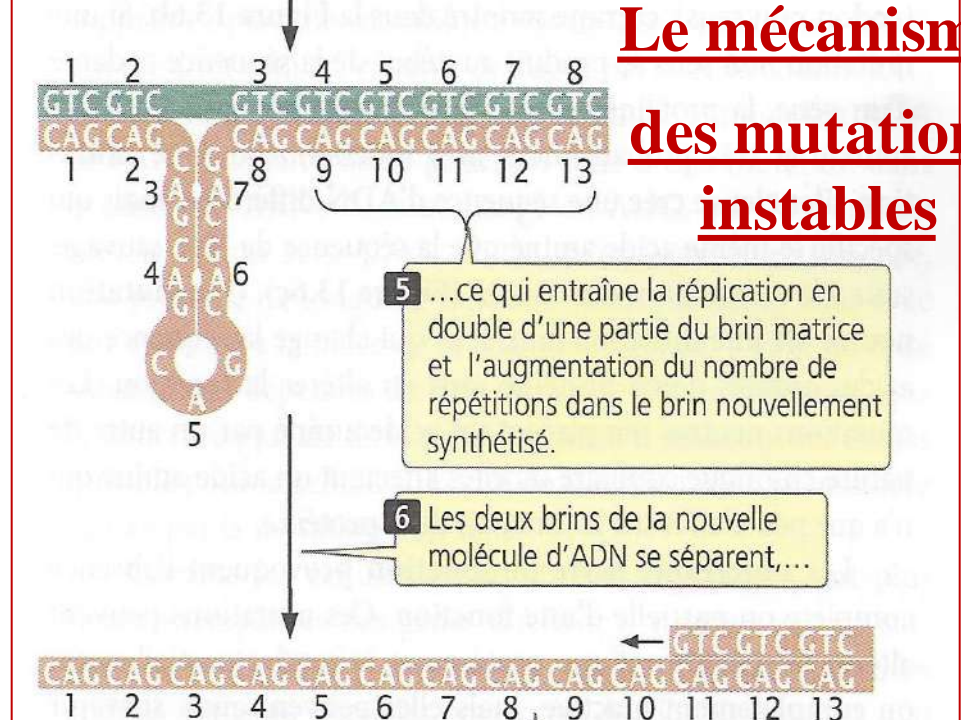
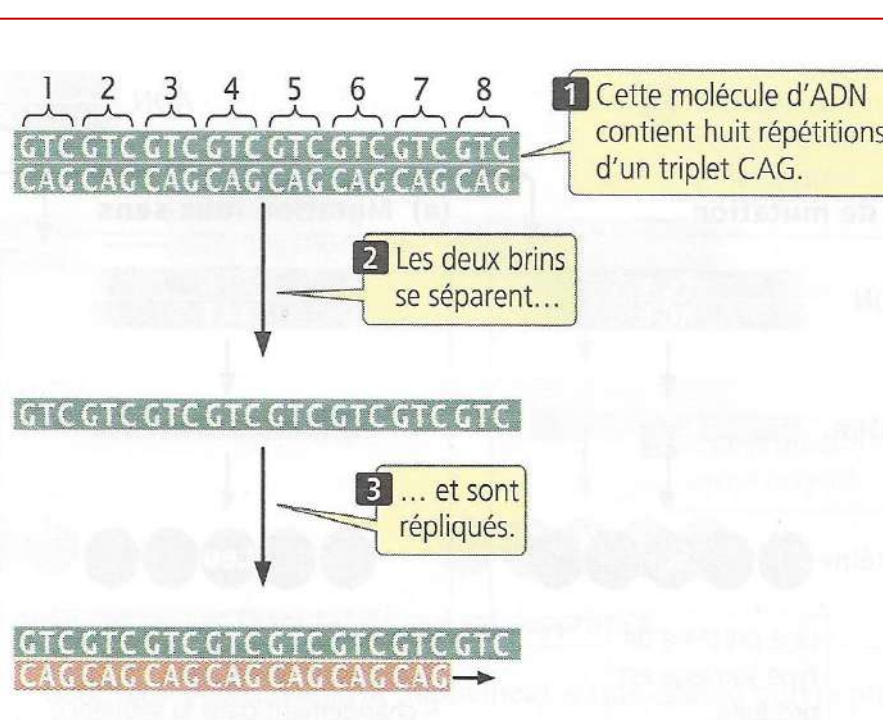
Interaction toxique avec des
protéines de liaison aux
messagers

d- expansion massive de

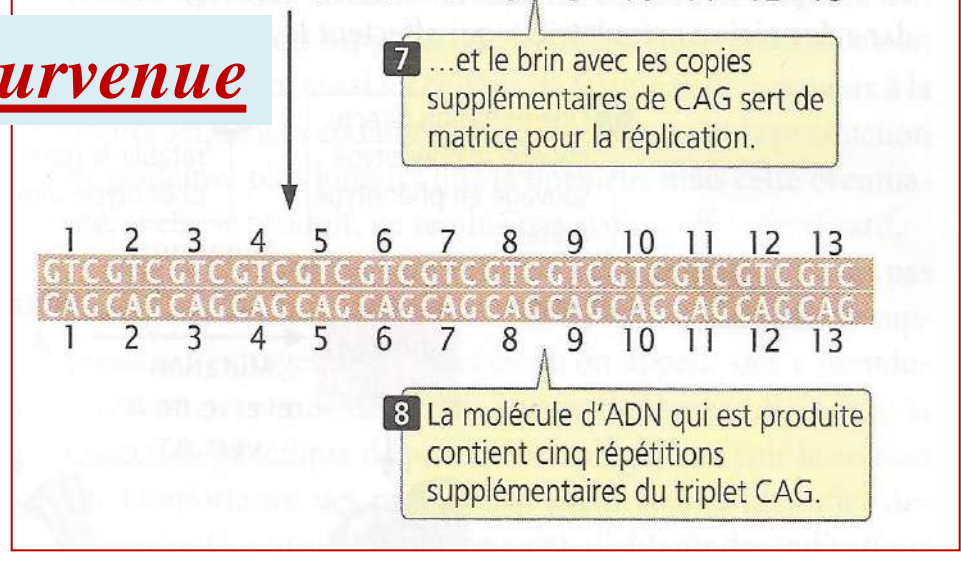
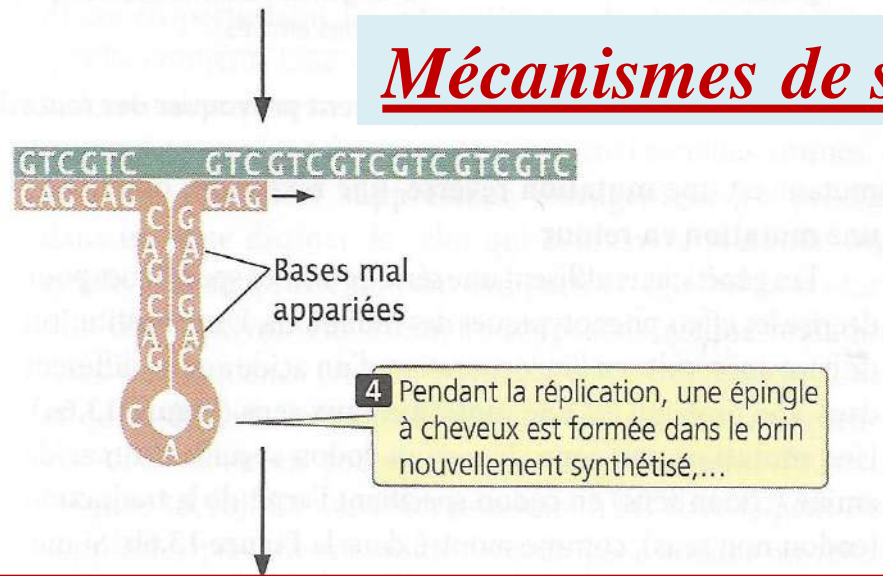
GAA intronique
(**l'ataxie de Friedreich**).

Blocage
de la
transcription

Le mécanisme des mutations instables



Mécanismes de survenue



Le nombre de copies d'un trinucleotide peut augmenter suite à la formation d'une structure en épingle à cheveux à la réplication

B- Les conséquences des mutations ponctuelles:

Changement moléculaire

Une modification de la séquence de nucléotides peut modifier la séquence d'acides aminés de la protéine et donc modifier la fonction de cette protéine \longrightarrow modifiant ainsi le phénotype.

Suivant le type de mutations et la localisation des mutations, les conséquences phénotypiques vont être très différentes:

1- Cas des mutations par substitution et leurs conséquences

Exemples de mutations ponctuelles dans le domaine codant de l'ADN

Comme le code génétique est **redondant (dégénéré)**,

* certaines mutations **ne modifient pas la séquence d'acides aminés** de la protéine, on parle de **mutations silencieuses**, qui n'ont aucun effet sur le phénotype.

Type de mutation	silencieuse		faux-sens		non-sens		continuation	
Acide aminé muté	Gly		His		Stop		Leu	
Base mutée (mARN)	GGA		CAU		UAA		UUA	
Triplets de bases (ADN)	GGC		CGT		TAT		TAA	
Acides aminés codés	Gly	Ile	Arg	Ser	Tyr	Pro	Stop	

* **Lorsqu'un acide aminé est remplacé par un autre acide aminé, la mutation est dite mutation faux-sens.**

* **Lorsqu'un acide aminé est remplacé par un codon stop, la mutation est appelée mutation non-sens**

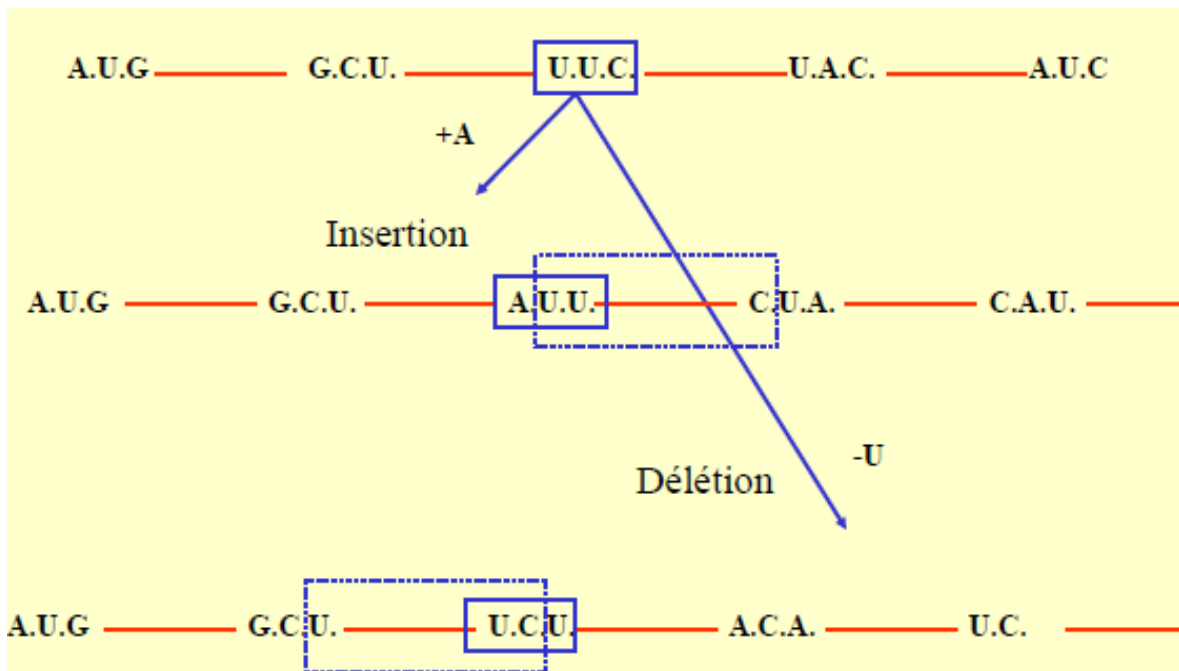
Mutations des séquences non codantes sont plus fréquentes que sur les séquences codantes.

Dans séquences codantes : Mutations silencieuses sont plus fréquentes que les mutations non silencieuses.

2- Cas des mutations par délétion ou addition

Lors d'une délétion ou d'une addition,
le cadre de lecture étant décalé,

les modifications de la séquence d'acides aminés de la protéine sont souvent très importantes.



Mutation par insertion ou délétion :

modification dans les séquences des triplets qui entraîne

un décalage dans la lecture des triplets.

→ Mutations avec changement du cadre de lecture

C A C T G G A A T T T G ADN brin transcrit
 G U G A C C U U A A A C ARNm
 Val _____ Thr _____ Leu _____ Asn protéine

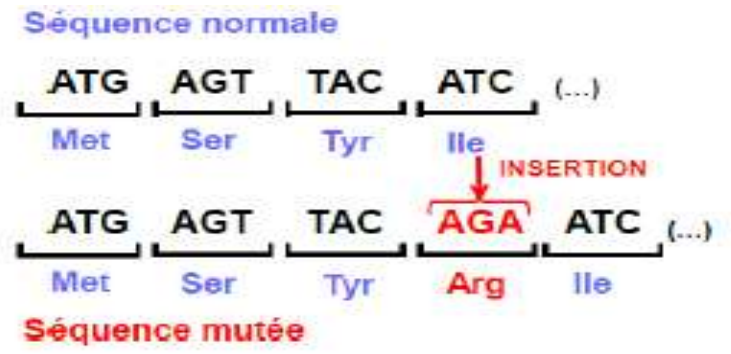
**Addition/insertion:
 changement du cadre de lecture**

C A C T G G A A T T T G ADN avant
 C A C T G G T A A T T T ADN après
 G U G A C C A U U A A A ARNm
 Val _____ Thr _____ Ile _____ Lys protéine

**Délétion:
 changement du cadre de lecture**

C A C T G G A A T T T G ADN avant
 C A C T G G A T T T G ADN après
 G U G A C C U A A A C ARNm
 Val _____ Thr _____ ... protéine

Les mutations dans les régions codant des protéines peuvent
***- changer un acide aminé,**
***- raccourcir la protéine**
 ou
***- changer le cadre de lecture.**

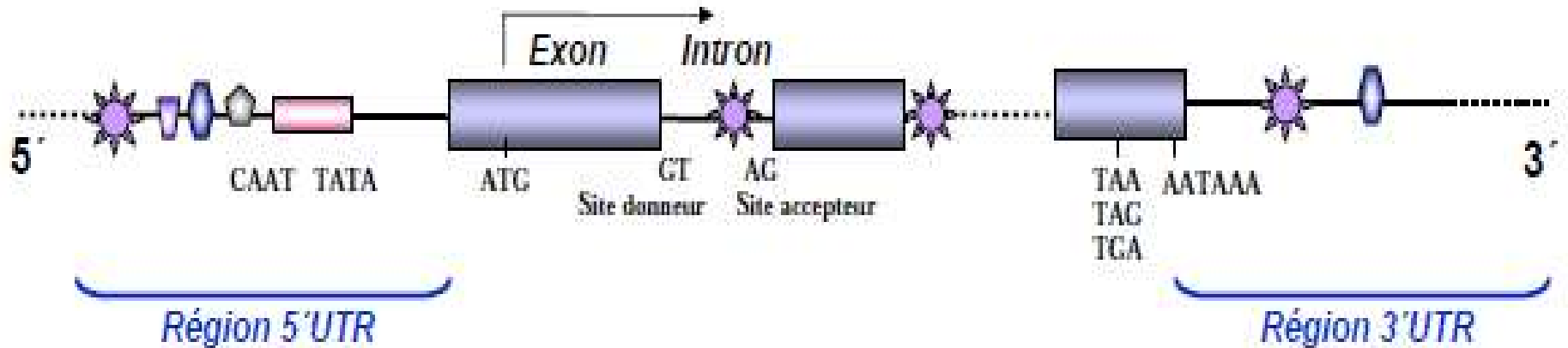


Il n'y pas de décalage du cadre de lecture,

Mutations « classiques » **Toutes les séquences sont mutables.**

Une mutation peut avoir un phénotype si elle touche:

- une séquence codante
- une séquence régulatrice (promoteur, enhancer...)
- une séquence d'épissage, ou de polyadénylation



Mutations en séquence non codante:

- *- perturbations d'éléments régulateurs
- *- mutations perturbant l'épissage

Mutations en séquence codante:

- *- faux sens
- *- non sens
- *- insertions/délétions
décadage du cadre de lecture
- *- mutations perturbant l'épissage
=> perte/gain de fonction

3- Mutations au niveau d'un site d'épissage

Mutation séquences consensus d'épissage (**site donneur- site accepteur**)

→ 15% des anomalies responsables de maladies génétiques

- **rétenion d'intron dans l'ARNm mature**
- **Saut d'exon** → protéine tronquée (50% des cas)
- **Activation site cryptique d'épissage**
- **création d'un « pseudo-exon » dans un intron**

EXON

INTRON

EXON

5' GTT CTT GGA GAA GGT **GTACTTGGATCCTGAAAG** GAG GTG AAG 3'

val leu gly glu gly



glu val lys

 **GT** : site donneur

 **AG** : site accepteur



5' GTT CTT GGA GAA GGT **TTA CTT GGA TCC TGAAG** GAG GTG AAG 3'

val leu gly glu gly

leu leu gly ser

stop

lys

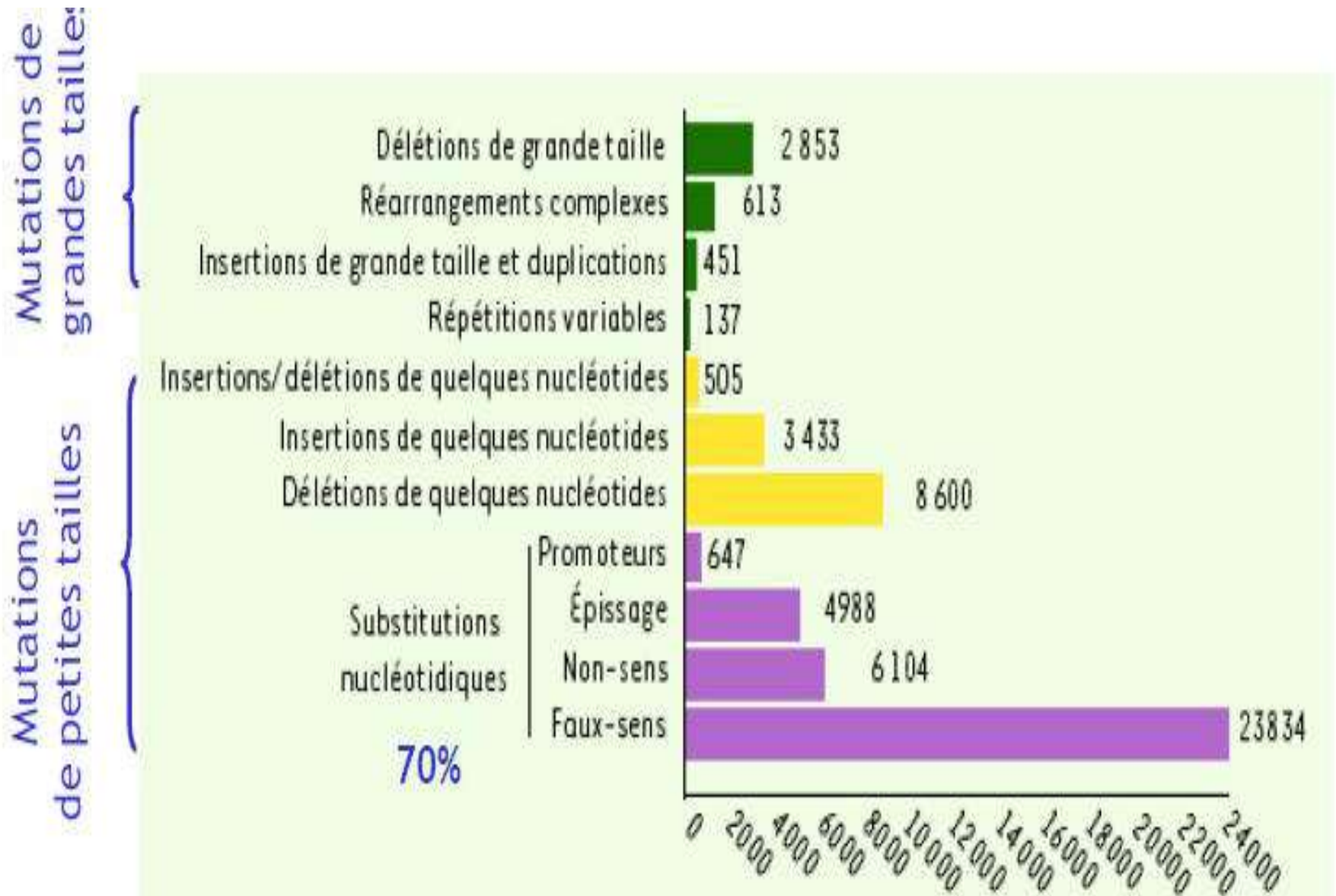
glu val lys

Mutation au niveau des introns :

Si la mutation a lieu au niveau de la jonction intron-exon,

l'intron ne pourra pas être reconnu.

Localisation des différents types de mutations pouvant affecter l'expression d'un gène.



C- Conséquences des Mutations sur la Fonction de la Protéine

des effets phénotypiques

Pour toute microlésion, il faut prendre en compte l'impact fonctionnel éventuel au niveau de l'ARN messager et/ou de la protéine codée.

Les conséquences délétères des microlésions sont classées en **deux grandes catégories :**

la **perte de fonction** et le **gain de fonction**.

1● Perte de fonction :

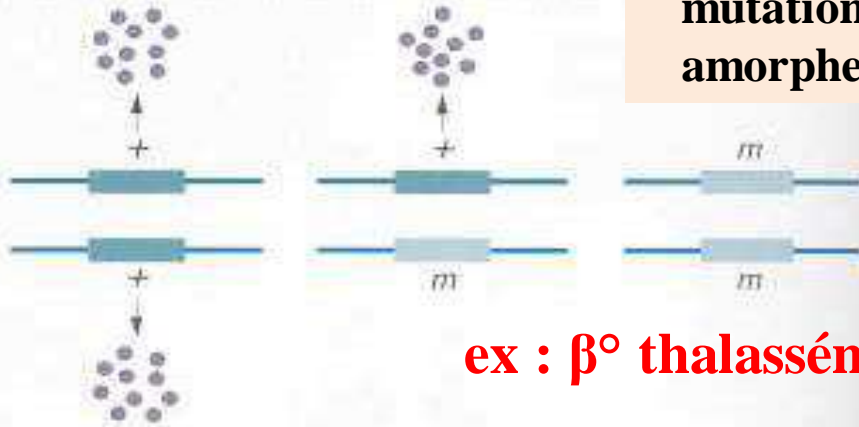
On désigne par perte de fonction un effet délétère dû à la **diminution** ou **l'abolition** de production de la protéine active, sur le plan **quantitatif** (niveau de synthèse de la protéine) et/ou **qualitatif** (fonctionnalité de la protéine).

L'effet délétère de type perte de fonction se manifeste lorsque le niveau résiduel de protéine fonctionnelle passe en dessous d'un seuil, et constitue la cause majoritaire des **maladies récessives**.

Lorsqu'une seule des deux copies d'un gène est mutée chez un individu, la synthèse d'une protéine normale par l'allèle non muté suffit habituellement pour maintenir la fonction cellulaire correspondante.

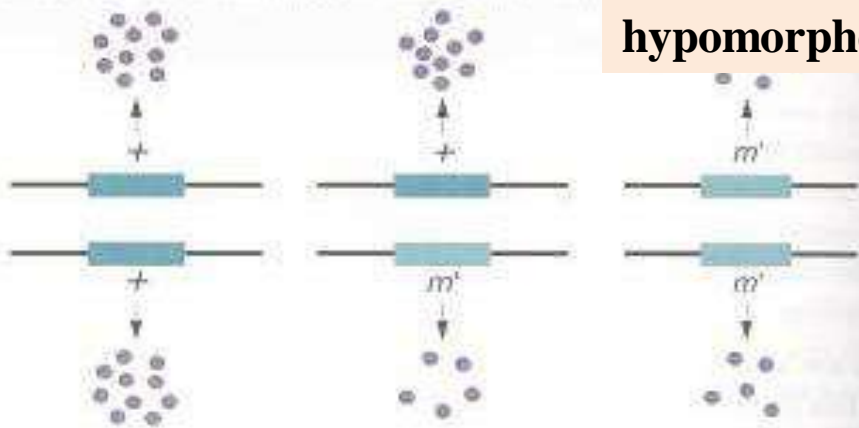
Un **allèle est hypomorphe (mutation hypomorphe)** lorsque le produit du gène a la même fonction que le gène sauvage, mais qu'il est moins exprimé ou qu'il donne lieu à un produit moins actif c'est différent **d'un allèle amorphe (ou nul) (mutation amorphe)**.

(a) Perte-de-fonction : mutation complète (*m*)



ex : β^0 thalassémies

(b) Perte-de-fonction : mutation partielle (*m'*)



ex : β^+ thalassémies

Ces deux types d'allèles consistent en une perte ou une diminution d'une fonction.

Ils sont en général récessifs par rapport à l'allèle sauvage, ce qui signifie que leur effet est visible uniquement si l'organisme porte les deux copies de ces allèles **c.à.d à l'état homozygote**

Exemple: Mutations

**Thalassémie: β -thalassémies
 α - thalassémies**

2● Gain de fonction :

est un effet délétère dû à l'acquisition d'une nouvelle fonction qui est délétère pour la cellule.

Il s'agit de la cause majoritaire **des maladies dominantes**.

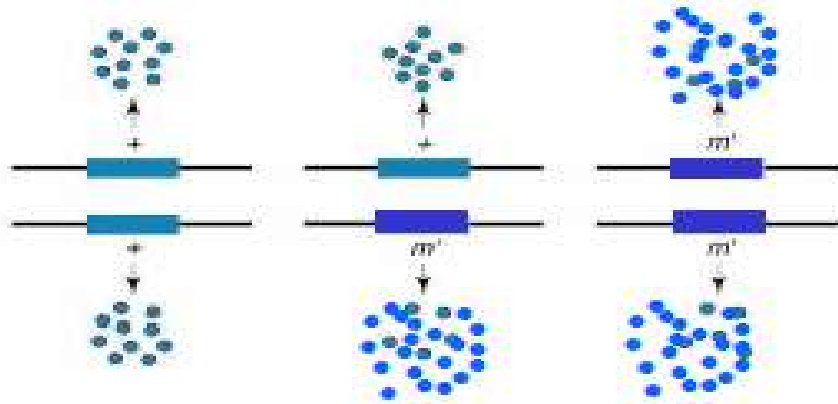
Le gain de fonction résulte habituellement d'un effet délétère au niveau de la protéine.

Il provoque une augmentation de la quantité ou de l'activité du produit du gène = protéine (ou activité non régulée) qui a un effet « **toxique** », à la suite d'une nouvelle fonction cellulaire délétère, ou suite à un excès de fonctionnement.

Généralement, une seule mutation à l'origine de la maladie, ça touche:

- **Modification des propriétés structurales de la protéine :**
 - **maladie de Huntington**; - **drépanocytose**
- **Modification des propriétés fonctionnelles de la protéine :**
 - **achondroplasie**
 - **Augmentation de l'expression du gène**

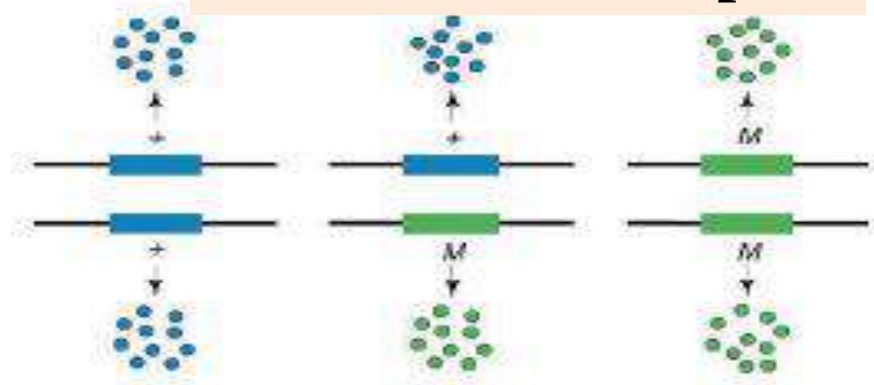
Mutations hypermorphes



Surexpression ou forme hyperactive

Ex: l'achondroplasie

Mutations néomorphes



Homozygote: M/M

changement de fonction

**Ex: cancers, la maladie de Huntington
(expansion de polyglutamine)**

Dans cette situation, plus rare, il faut distinguer :

❖ **les allèles hypermorphes** un allèle qui correspond à une surexpression du gène sauvage ou qui code une forme hyperactive de son produit.

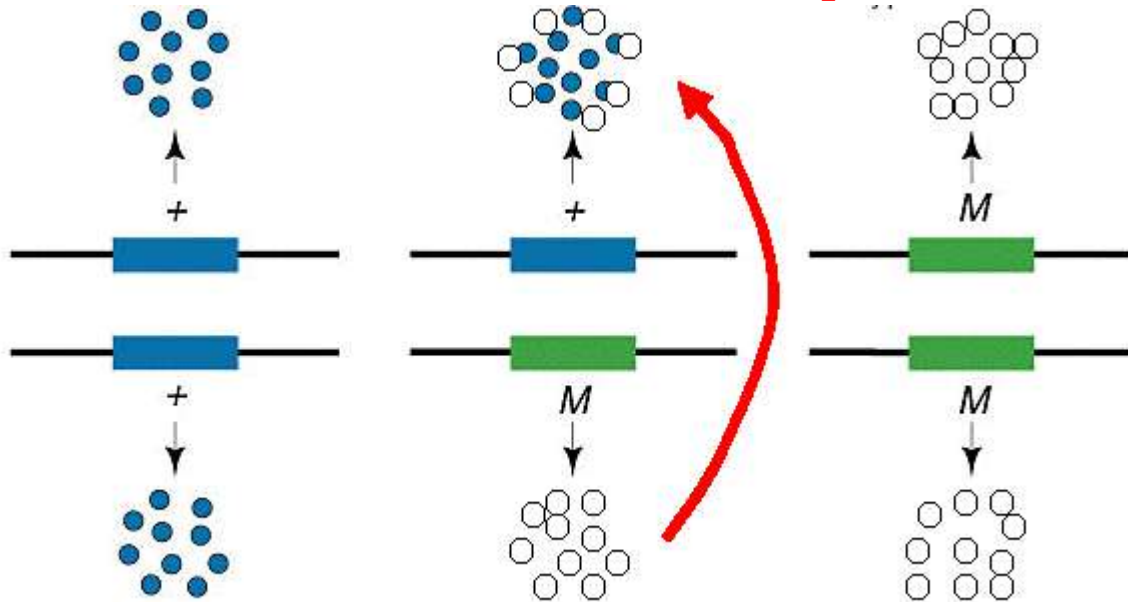
❖ La dénomination *d'allèle néomorphe* est attribuée à un allèle codant pour une protéine dont la fonction est différente de celle du produit sauvage.

3- Effet dominant négatif: la protéine interfère avec la protéine +
Cette situation correspond à la frontière entre les mutations entraînant une perte de fonction et celles entraînant un gain de fonction.

Exemple: l'**ostéogenèse imparfaite** (caractérisée par une fragilité osseuse),

Gain de fonction mutation M

La protéine mutante bloque la protéine +



qui touchent les gènes codant

le collagène de type I :

une mutation affectant la structure d'une chaîne de collagène (**délétion**

d'un ou de plusieurs exons)

exerce à l'état hétérozygote

un effet plus délétère

(dominant) qu'une perte

totale d'expression

homozygote +

hétérozygote

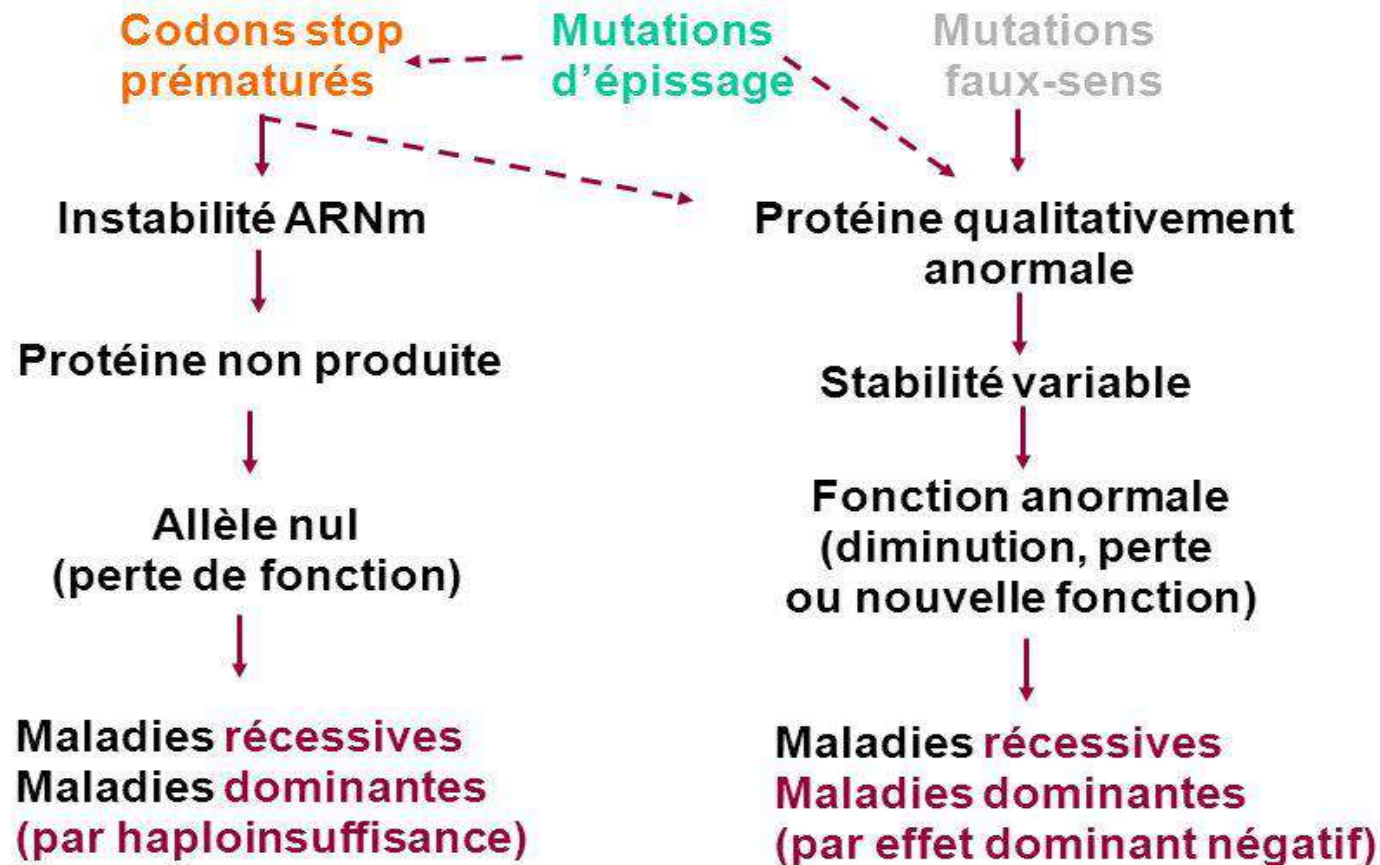
homozygote antimorphe

la protéine codée par le gène muté, dénommé allèle antimorphe, non seulement perd sa fonction, mais interfère aussi avec la fonction de l'allèle normal chez les hétérozygotes.

**CONCLUSION: des mutations ponctuelles,
Conséquences
sur la fonction du polypeptide codé.**

Type de mutation	Substitution remplacement d'un nucléotide par un autre		Addition/ Délétion ajout/ départ d'un ou plusieurs nucléotides
	Transition substitution pur par pur / pyr par pyr.	Transversion substitution pyr par pur / pur par pyr	
Conséquences lors de la traduction	Remplacement d'un codon par un autre codon		Décalage cadre de lecture
Conséquences au niveau de la protéine	Mutation silencieuse codon remplacé par un codon synonyme	la protéine est la même	Mutation par décalage du cadre de lecture tous les AA sont modifiés à partir de la mutation : la protéine est complètement différente (tronquée si apparition d'un codon stop)
	Mutation faux-sens codon remplacé par un codon non synonyme	un seul AA différent, conséquences variables sur la fonction de la protéine .	
	Mutation non-sens Codon remplacé par un codon stop	protéine tronquée généralement non fonctionnelle.	

Exemples de conséquences des mutations



REMARQUE: perte ou ajout de plusieurs bases dans les régions codantes:

- *- **si multiple de 3** perte ou ajout d'un ou plusieurs acides aminés
- *- **Si non multiple de 3** entraînent un décalage du cadre de lecture conduisant le plus souvent à un codon stop prématuré

D- L'origine ou les causes des mutations

- §- **Mutations spontanées** : variation génétique naturelle
- §- **Mutations induites** : agents de l'environnement qui augmentent le taux de mutations

1-Mutations spontanées:

lésions **endogènes sans agents exogènes**

a- Des erreurs dans la réplication de l'ADN:

a1- Transitions

a 2- Transversions

a3- Mutations par décalage du cadre de lecture

b- Des lésions spontanées:

b1- La dépurination

b2- La désamination

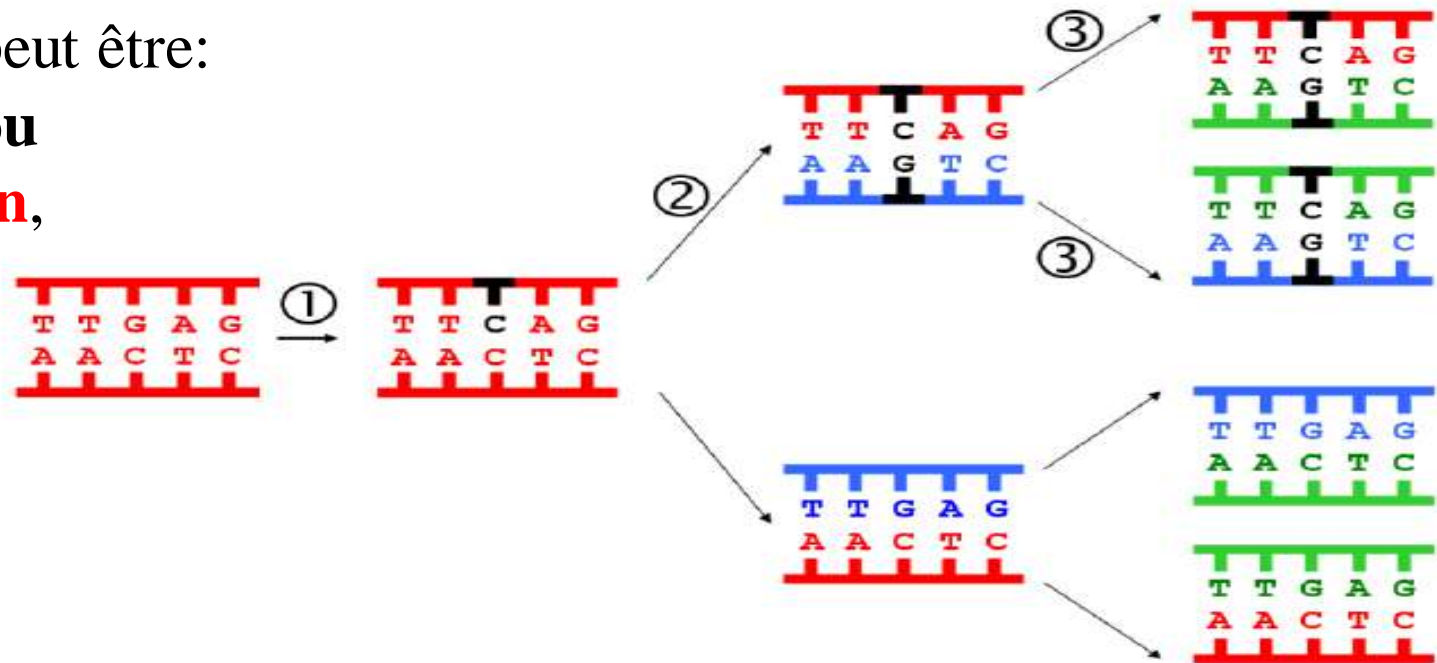
b3- Les bases endommagées par oxydation

a- Erreurs de fidélité de l'ADN polymérase lors de la réplication

Une erreur lors de la réplication peut se produire lorsqu'une paire de bases non complémentaire (ex ; T-G) se forme pendant la synthèse du nouveau brin d'ADN.

La substitution peut être:

une transition ou
une transversion,

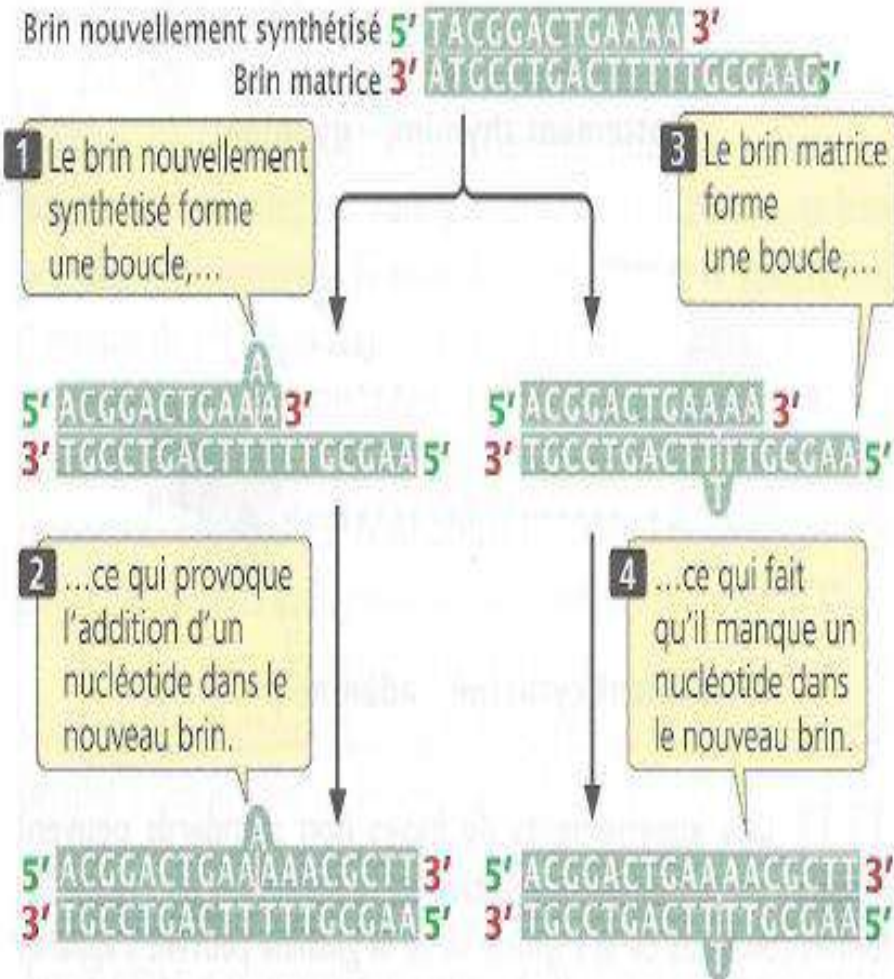


a1- L'activité de l'ADN polymérase peut entraîner

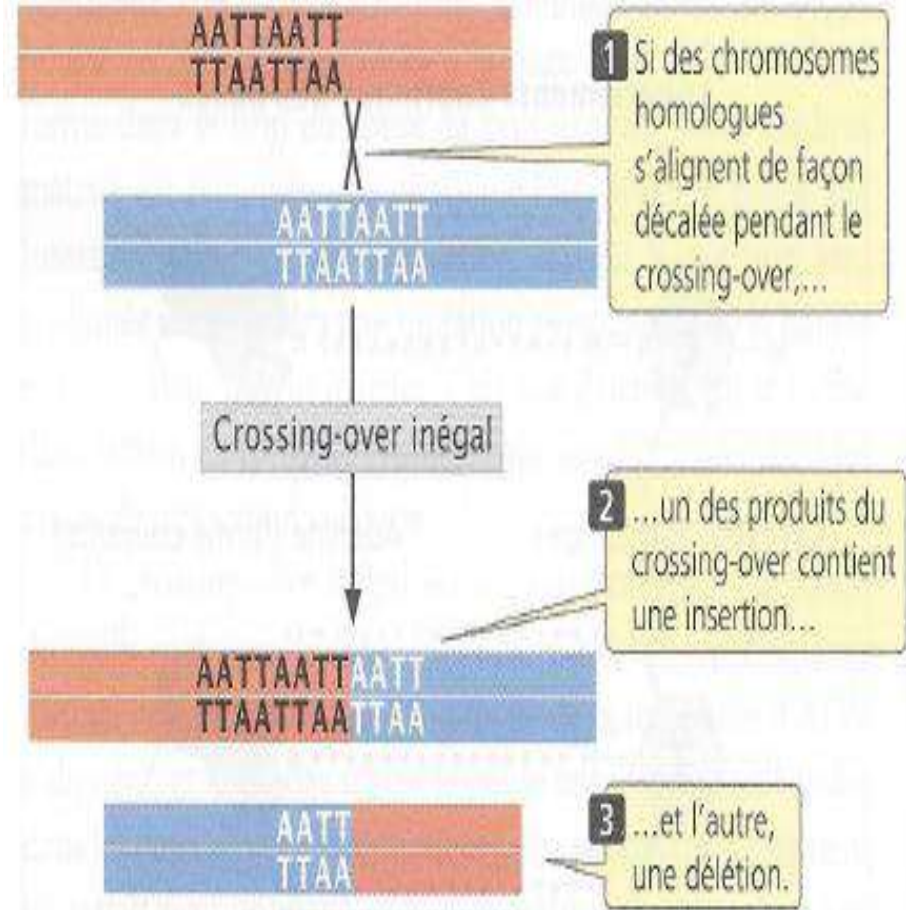
des erreurs de réplication (mésappariements) avec mise en place d'un **nucléotide incorrect (1)**.

Cela entraîne **une mutation** lors de la réplication suivante (2) qui sera ensuite reproduite (3) au cours des **cycles cellulaires successifs**.

a2- Les erreurs de réplication peuvent provoquer l'apparition de mutations de type insertion ou délétion.



Des insertions et des délétions peuvent être générées par des glissements de brin.

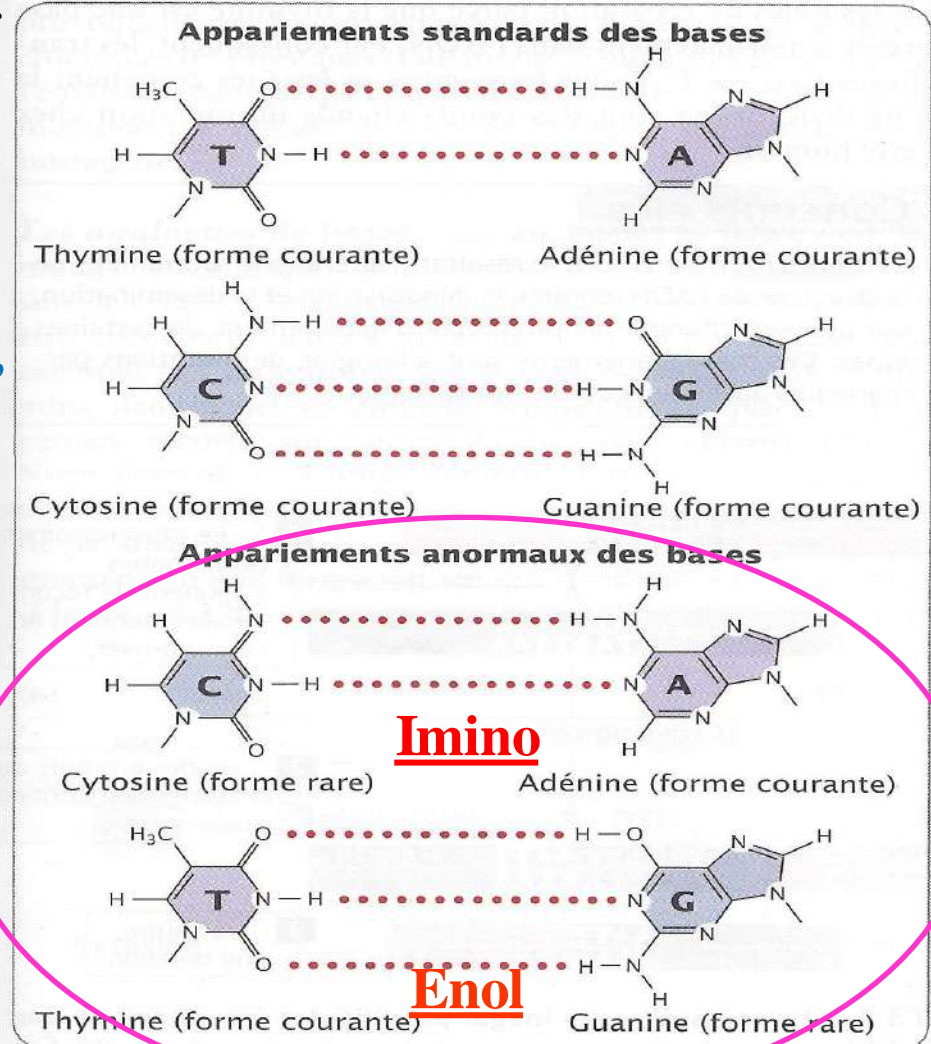
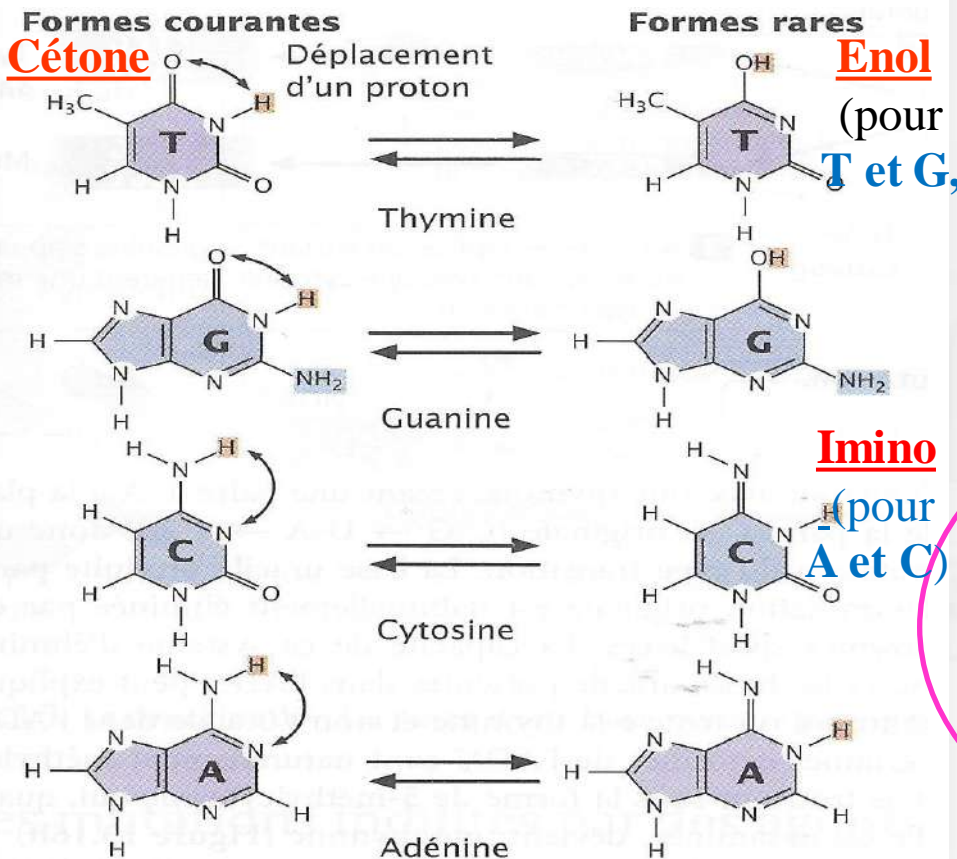


Le crossing-over inégal produit des insertions et des délétions

a3- Erreurs lors de la réplication : Tautomérisation

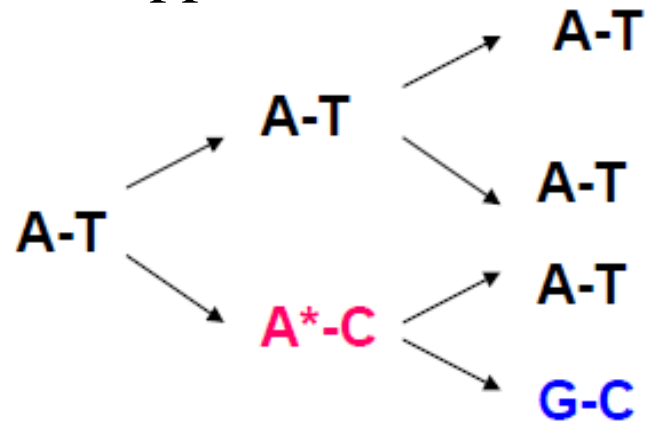
La réplication est d'une fidélité remarquable (- d'une erreur par 10^9).
Cependant, il arrive que des erreurs de réplication se produisent.

Les bases de l'ADN puriques et pyrimidiques peuvent exister sous deux formes en équilibre dynamique, appelées **tautomères**, qui diffèrent par la distribution des protons :

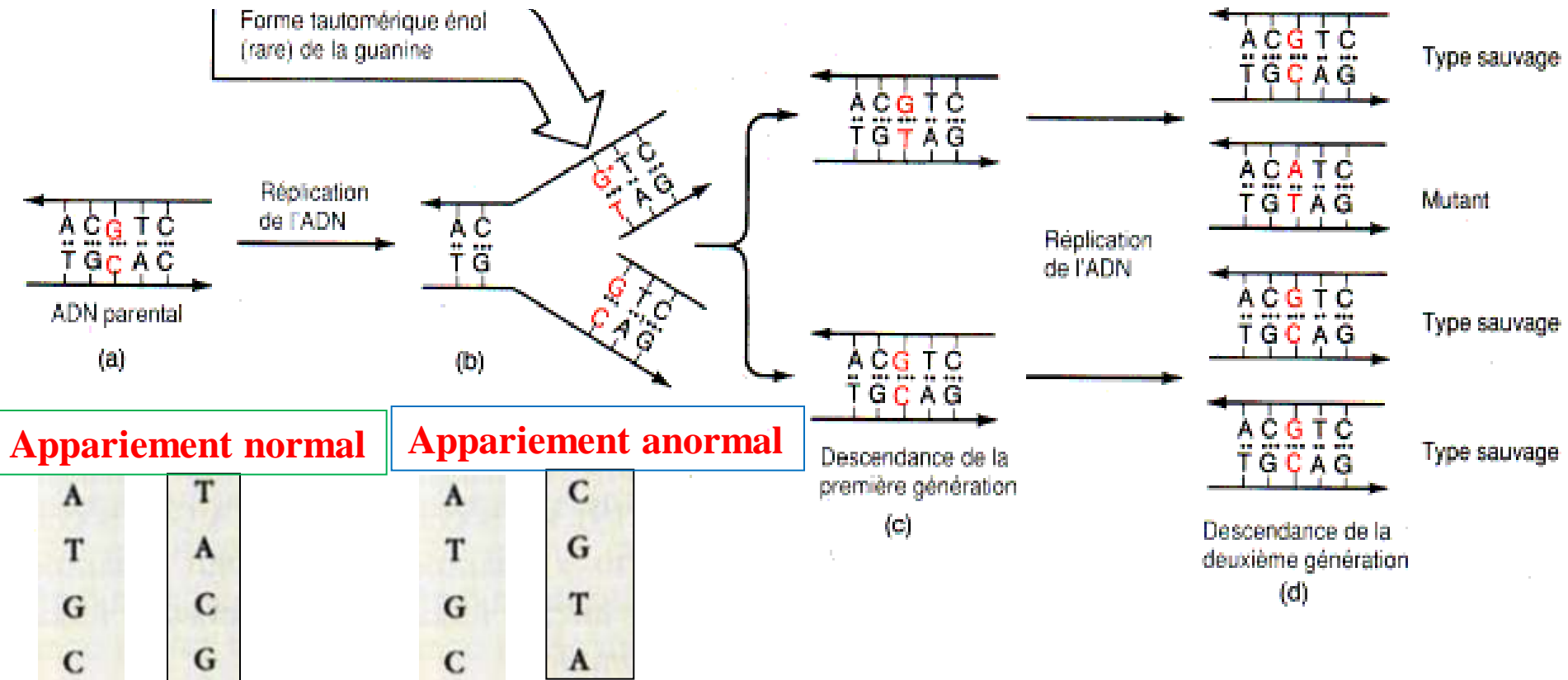


Tautomérisation spontanée des bases → appariements anormaux.

Tous ces mésappariements sont des exemples de mutations par **transition**.



L'appariement du **tautomère rare** d'adénine (A*) avec la cytosine conduit à une paire GC la génération suivante : **substitution de type transition (AT-GC)**



Appariement normal

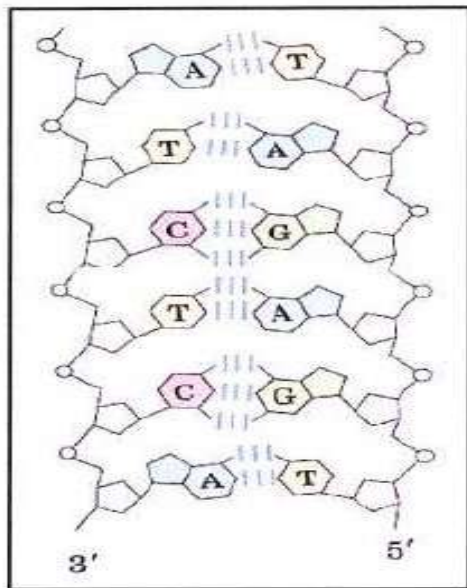
Appariement anormal

A	T
T	A
G	C
C	G

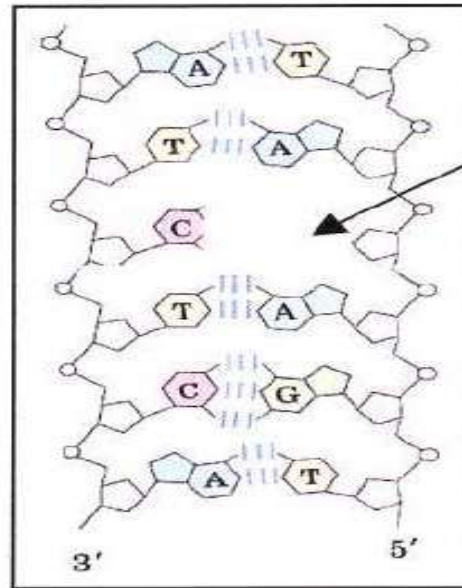
A	C
T	G
G	T
C	A

b- Les lésions spontanées: en dehors des processus de réplication, l'ADN peut subir des dégradations spontanées comme la **dépurination** ou des modifications biochimiques par ajout de groupements, ainsi, des processus **de désamination** sont fréquemment observés.

b1- La dépurination se produit lorsqu'un résidu **guanine** ou **adénine** est perdu par la chaîne d'ADN suite à la rupture du lien entre le désoxyribose et la base: **interruption d'une liaison glycosidique**



ADN normal



ADN endommagé

site abasique = AP

La présence d'un site **AP** rend l'ADN plus fragile : favorise **les cassures simples brin au niveau de ce trou.**

La dépurination (la perte d'une base purique par un nucléotide) produit un site **apurinique (AP)** = site vacant.

b2- La désaminations survient lorsqu'une **base cytosine** devient spontanément une **base uracile** ou

qu'une **base adénine** devient une **base hypoxanthine** qui peut s'associer

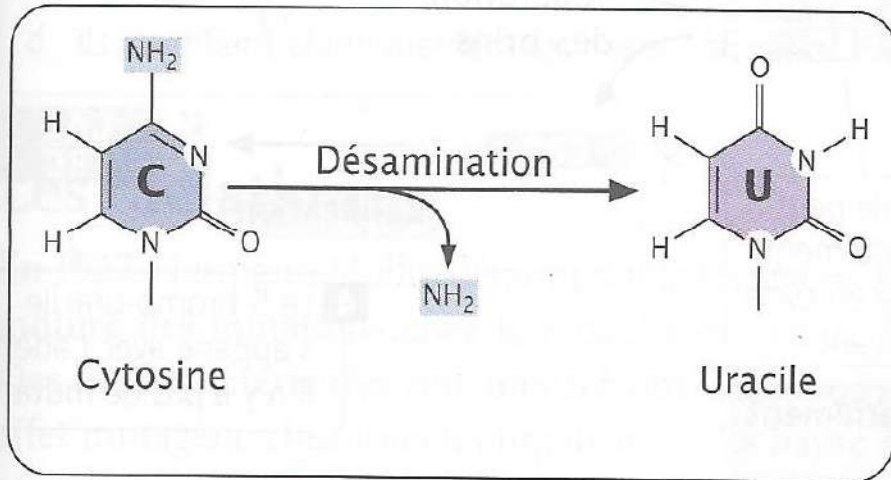


(faiblement) par liaison hydrogène avec **U**, **C** ou **A**.

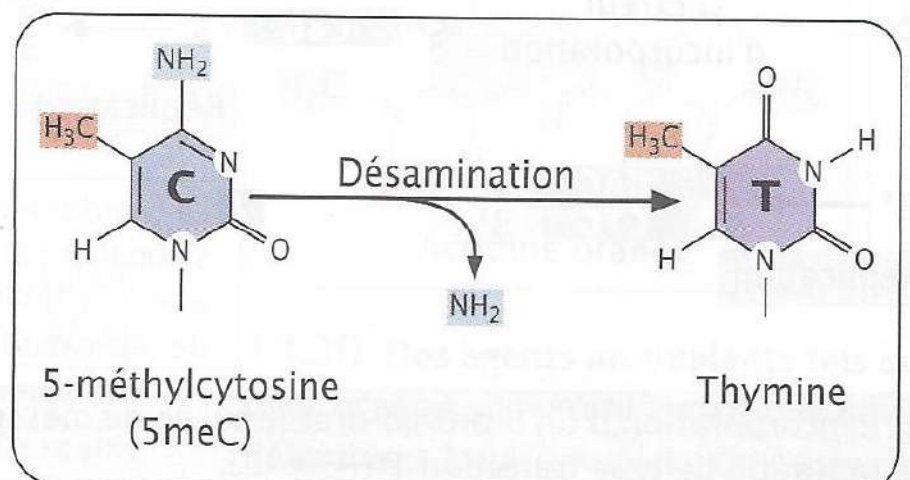
La désamination de la cytosine produit l'uracile.

Les résidus **uraciles** non réparés s'apparieront avec **l'adénine** pendant la répliation ➡ **La désamination de C en U est fréquente.**

(a) désamination de la cytosine en uracile

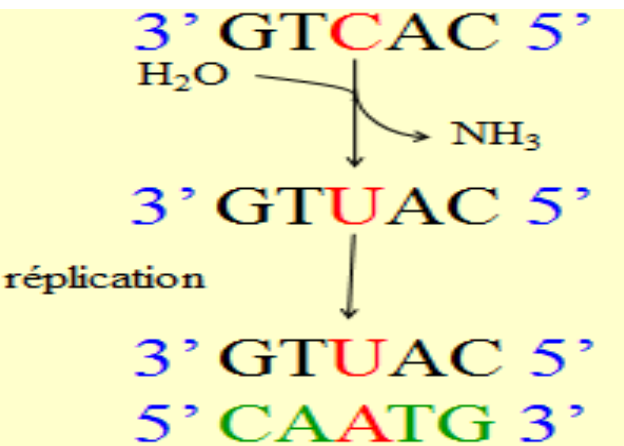


(b) Désamination d'une cytosine méthylée



Lors de désamination accidentelle, **la C non méthylée donne U**, reconnue comme une erreur et soumise à réparation ;

la **C méthylée donnera T** qui n'est pas reconnue comme erreur et est lue comme telle sans réparation



Hydrolytic deamination

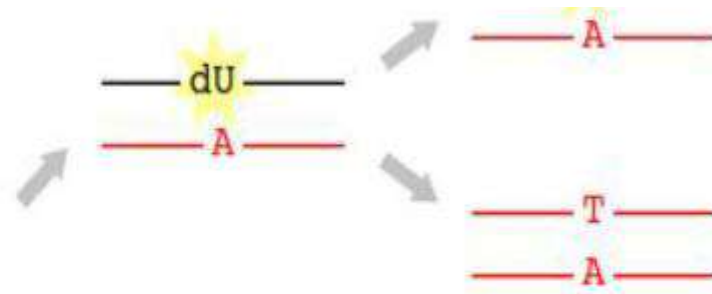


Next replication



SUBSTITUTION

GC → AT



SUBSTITUTION

CG → TA

b3- Bases endommagées par oxydation:

C'est une mutation spontanée qui est constitué par **les dégâts** causés par les *radicaux libres* de l'oxygène.

Ceux ci, dans la cellule, proviennent du métabolisme oxydatif .

Le résultat peut être la production de *8-hydroxyguanine* qui s'apparie à tort avec A induisant *une transversion de G-C en T-A*.

METABOLISME ENDOGENE



PRODUCTION DE **ERO**

(espèces radicalaires de l'oxygène)



Cancer

Vieillesse

Maladies neurodégénératives

(Parkinson; Alzheimer)

Les formes d'oxygène actif, telles que:

- * **les radicaux superoxyde (O_2^-),**
- * **le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et**
- * **les radicaux hydroxyle (OH)**

[sont des espèces réactives de l'oxygène qui sont des sous-produits de la chaîne respiratoire]

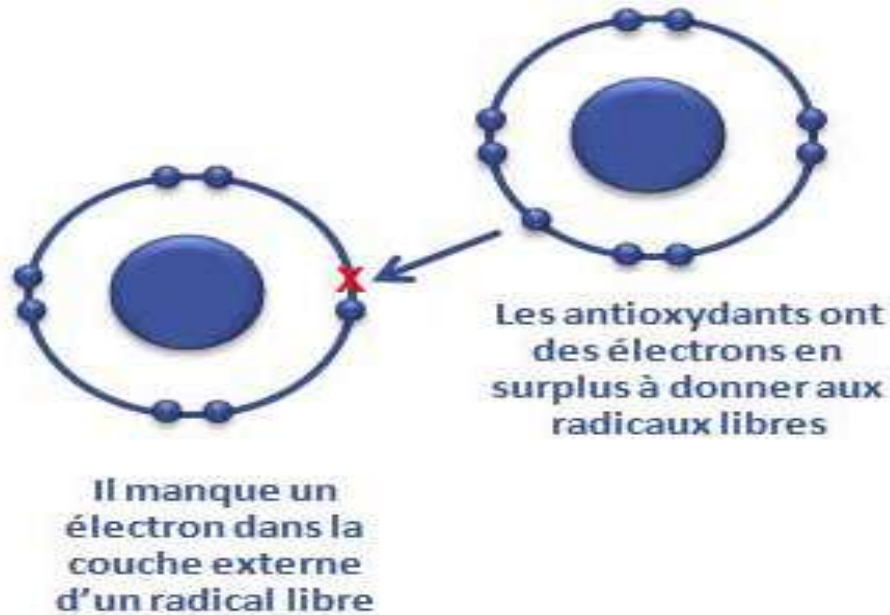
sont des sous-produits du métabolisme aérobie normal.

Ces molécules peuvent provoquer des lésions oxydatives dans l'ADN,
ainsi que dans les précurseurs de l'ADN (tels que le GTP),
ce qui crée des mutations.

RAPPELS:

La matière vivante est constituée par des molécules elles mêmes formées d'atomes entourés par des électrons organisés en paires.

Un atome qui possède un électron célibataire s'appelle un radical libre dont la particularité est d'être **instable**.

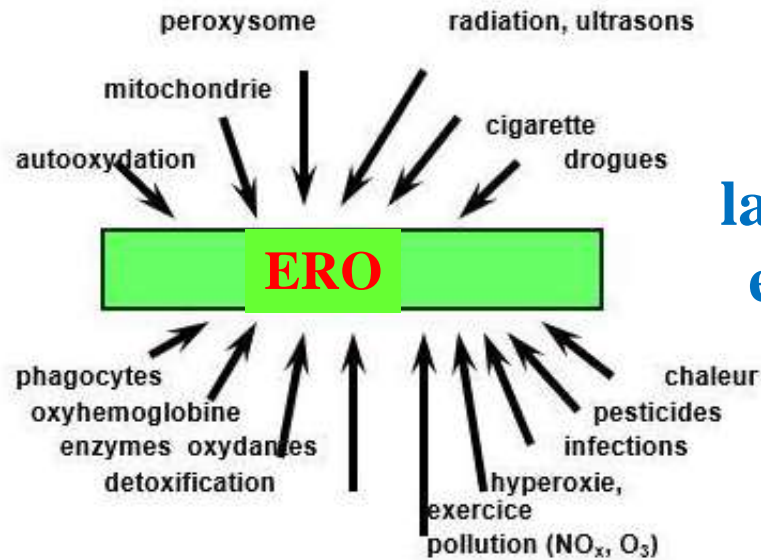


Ils sont chimiquement hyperactifs et sont capables d'extraire un électron des molécules voisines pour combler la vacance de leur *orbitale*.

S'ils ne sont pas neutralisés, ils entraînent des dommages souvent irréversibles à l'**ADN**, aux **protéines cellulaires** essentielles et aux **lipides membranaires**.

Pour survivre, le corps a besoin de **radicaux libres** :
contre **les infections**,
pour **utiliser l'oxygène**, pour **la circulation**,
pour « **nettoyer** » l'**organisme**.

Sources endogènes exogènes



Les sources des espèces réactives oxygénées = ERO peuvent être endogènes ou exogènes

la production des radicaux libres est sous contrôle physiologique par le biais de moyens endogènes bien précis.

Si ce contrôle échappe à l'organisme et que le nombre des radicaux libres débordent, alors **c'est le drame**.

Les radicaux libres attaquent les cellules et en particulier lèsent rapidement la membrane cellulaire: cette situation s'appelle **stress oxydatif**.



Les principales sources exogènes de productions de radicaux libres

b4- Des erreurs de méthylation,

La méthylation de l'ADN est une modification de l'une des quatre bases azotées (la cytosine le plus souvent) de l'ADN.

Cette modification consiste en l'ajout d'un groupement méthyle (-CH₃) à la place d'un atome d'hydrogène.

Ceci est un phénomène épigénétique normal et indispensable au fonctionnement cellulaire.

Cependant **une erreur de méthylation**, également appelée **méthylation aduite**, peut entraîner

une distorsion de la double hélice voire une cassure de l'ADN.

Les erreurs de méthylations donnent des alkylations sur le carbone C6 au lieu du carbone C5 entraînant des absences de formation de liaisons H entre bases.

2- Mutations induites:

Lésions provoquées par **des agents mutagènes**.

Lésions qui résultent de l'exposition à des agents génotoxiques qui sont dans notre environnement :

- **Atmosphère** (UVs, HAPs)
- **Alimentation** (nitrosamines, amines aromatiques, mycotoxines)
- **Médicaments** (agents anticancéreux)
- **Produits cosmétiques** (nanoparticules, filtres photosensibles)
- **Les virus**- Etc...



Xénobiotiques et agents physiques

Les conséquences et les effets des lésions

Il existe trois types de conséquences :

1. Les lésions qui bloquent la **transcription**
2. Les lésions qui bloquent la **fourche de réplication**
3. la modification **structurale de la chromatine**.

Il existe deux types d'effets des lésions :

Les effets immédiats : - **arrêt du cycle cellulaire**
- **mort cellulaire, apoptose**

Les effets à long terme : - **mutations et cancers**

a) Les lésions dues à des mutagènes physiques :

chaleur, rayonnement cosmique, radioactivité, UV ...

- a1- Formation de dimères de Thymine (TpT) qui correspondent à la formation de liaisons covalentes entre deux Thymine (les pontages intrabrin).

Ces dimères de Thymine créent des distorsions de l'hélice d'ADN
et **peuvent être fixés par action de l'UV.**

La plupart des lésions létales sont des **dimères entre bases pyrimidiques**
(**T-T** ou **T-C**) dans l'ADN.

Ces dimères bloquent la transcription et la réplication.

Elles sont létales si elles ne sont pas réparées.

Elles génèrent aussi des mutations et des réarrangements chromosomiques.

***- Les UV ne sont pas ionisants**

mais peuvent réagir avec l'ADN ou d'autres molécules biologiques.



a2- Les radiations :

*- Les radiations ionisantes (principal agent mutagène):

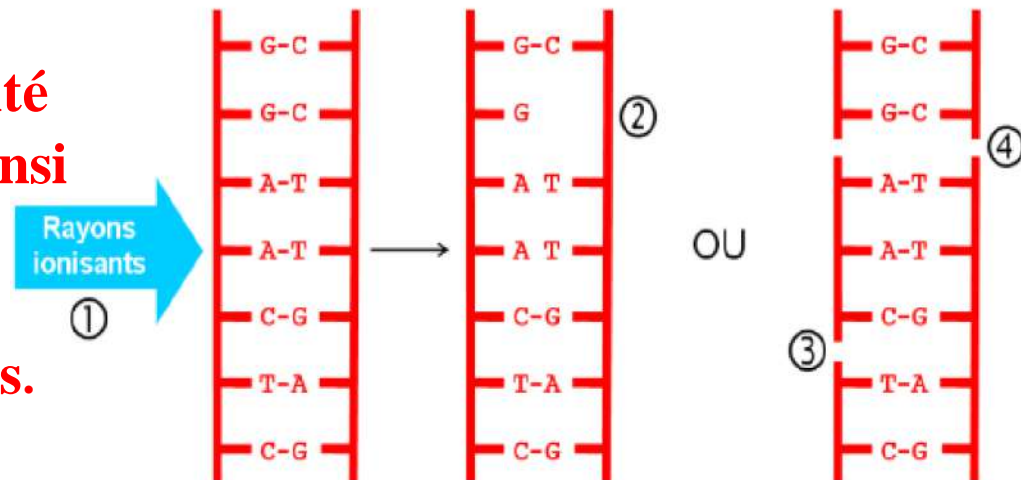
- Les rayons **X** et **gamma** sont assez énergétiques pour produire **des ions réactifs** quand ils interagissent avec les molécules biologiques.

Lorsque les **rayons X** pénètrent dans la cellule, des électrons sont éjectés sur des atomes des molécules rencontrées sur le passage du rayonnement. Des molécules et des atomes stables sont alors transformés en **radicaux libres** et en **ions réactifs**.

Ces réactions (1) peuvent directement ou indirectement affecter le matériel génétique en **altérant les bases puriques ou pyrimidiques de l'ADN**, ce qui génère des **mutations ponctuelles = perte de base (2)**.

Elles peuvent aussi **rompre les liaisons phosphodiester dans l'un (3)** ou

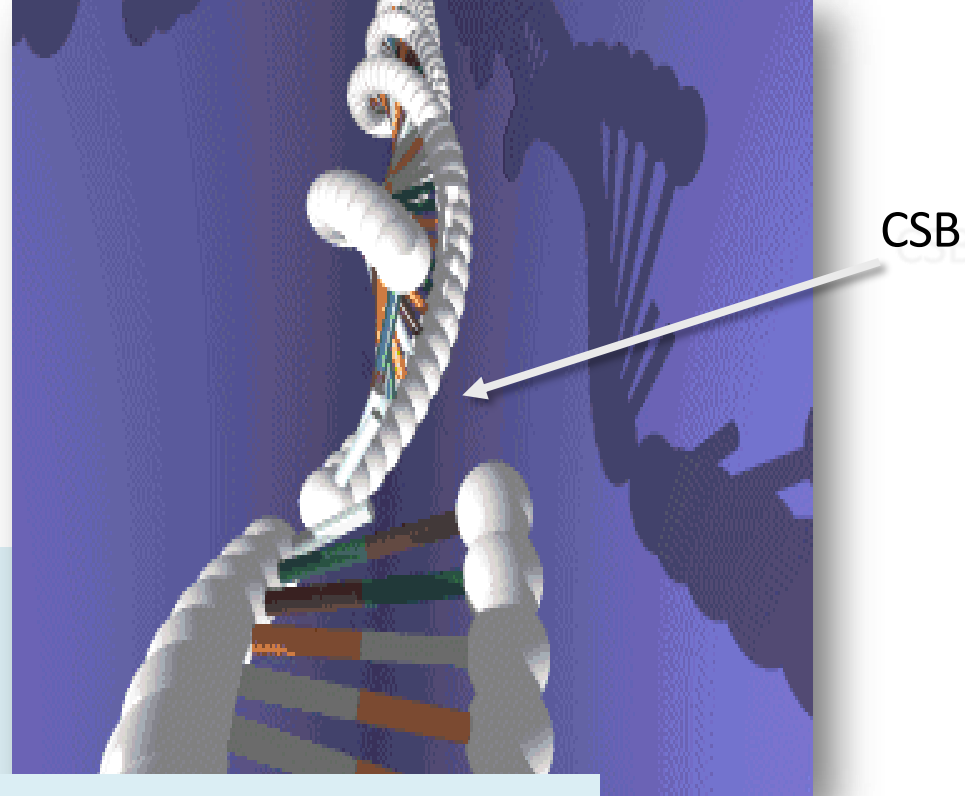
les deux brins (4) altérant **l'intégrité des chromosomes et produisant ainsi des anomalies chromosomiques** comme des **délétions, des translocations ou des cassures**.



Les dégâts causés aux cellules par les radiations sont le résultat de la production de **radicaux libres** issus de l'eau .

Ils interagissent avec l'ADN, les protéines et les lipides des membranes

• **Ionisation de bases et coupures simple ou double brin de l'ADN** par rupture du D-ribose dus aux rayonnements ionisants : **rayons X et rayons γ** .



REMARQUES: La chaleur (Température corporelle 37°C) :

c'est probablement l'agent mutagène le plus répandu dans la nature.

Son effet sur l'ADN se traduit par **l'élimination de la liaison N-glycosidique** ,

il en résulte un **site apurinique (AP)** au niveau de l'ADN.

Plus de **10 000** sites apurinique sont produits chaque jour dans chaque cellule.

• **Désamination**, en effet les **excès de chaleur** peuvent également avoir une origine exogène.

b- Mutagènes chimiques :

Certains agents chimiques possèdent une **structure semblable** ou assez semblable à **celle des bases azotées** pour pouvoir être incorporé dans l'ADN à leur place.

- **acide nitreux, analogues de base, agents alkylants, agents intercallants ...**

b1- Formation de lésions oxydatives par des ERO

(espèces réactives oxygénées) qui peuvent être exogène ou endogène.

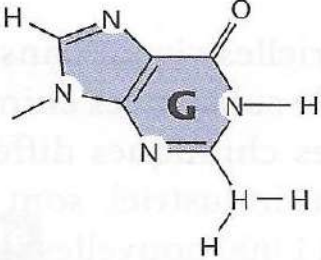
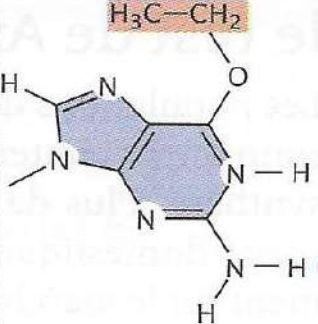
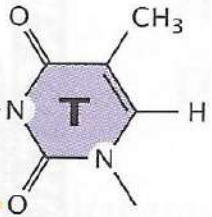
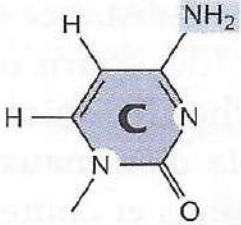

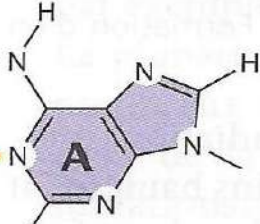
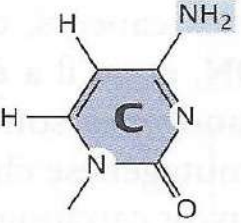
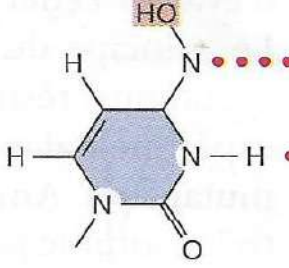
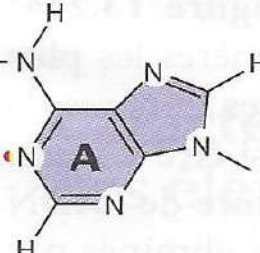
- Elles correspondent à **des oxydations** de bases provoquées par des agents **super-oxyde ($^{\circ}\text{O}_2^-$, H_2O_2 et $^{\circ}\text{OH}$)**.

Les produits de cette peroxydation réagissent avec les bases en produisant des adduits.

Lorsque ces diverses lésions persistent dans l'ADN, leurs propriétés font qu'elles sont impliquées dans **la mutagenèse, la cancérogenèse, le vieillissement**

et l'arrêt de la réplication dans la létalité cellulaire.

b2- Des agents chimiques peuvent modifier les bases de l'ADN.

	Base originale	Mutagène	Base modifiée	Partenaire d'appariement	Type de mutation
(a)	 <p>Guanine</p>	<p>EMS</p> <p>Alkylation</p>	 <p><i>O</i>⁶-éthylguanine</p>	 <p>Thymine</p>	CG → TA
(b)	 <p>Cytosine</p>	<p>Acide nitreux (HNO₂)</p> <p>Désamination (conservateurs des aliments).</p>	 <p>Uracile</p>	 <p>Adénine</p>	CG → TA
(c)	 <p>Cytosine</p>	<p>Hydroxylamine (NH₂OH)</p> <p>Hydroxylation</p>	 <p>N(4)-hydroxycytosine</p>	 <p>Adénine</p>	CG → TA

b3-Addition de molécules exogènes

qui créent également des distorsions de l'ADN.

On compte les **aflatoxines (mycotoxine)**, les **benzantracènes**, les **agents alkylants**, les **agents intercalants**, le **cis-platine** ...

Les agents intercalants :

Acridine, proflavine, bromure d'ethidium sont des molécules qui s'insèrent entre les bases de l'ADN.

Ceci entraîne un étirement de l'ADN.

La polymérase insère alors une base surnuméraire en face de la molécule étrangère.

Les agents intercalant provoquent des changements de **cadre de lecture**

(A) Nc1ccc2c(c1)c3c(c2)nc(N)cc3
Proflavin

(B) Acridine

dye intercalated between strands of DNA
causes deletions or duplications or additions

Les agents intercalants (ai)
en créant de ce fait une nouvelle base sur le brin en formation, ou délétion, si (ai) s'intercale dans le brin en formation, en empêchant l'insertion d'une base

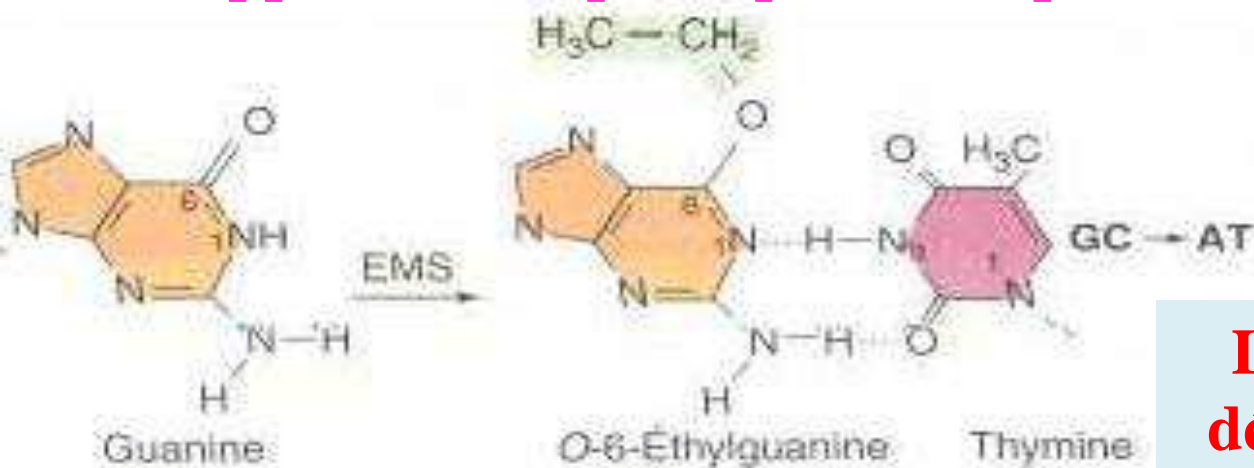
- Un autre type enfin, est l'**alkylation** (addition de **groupes alkyl** tels que **methyl, ethyl** ou **propyl**) sur des bases ou le squelette de l'ADN.
- Diverses molécules d'origine endogène ou exogène ont la faculté d'alkyler l'ADN.

Le N-méthyle-N-nitrosoamine contenu dans la fumée de tabac en est un exemple.

Il peut en résulter la formation de complexes par exemple **S-adenosyl-methionine** avec l'ADN.

Les bases alkylées peuvent être des **points de rupture** ou de **mauvais appariements**.

Le mésappariement spécifique induit par l'alkylation.



23000 mutations
dans la cellule
cancéreuse du
poumon
... **1 mutation**
introduite pour **15**
cigarettes fumées !

Le groupement méthyl déforme la double hélice

Ce qui conduit à des distorsions et cassures de l'ADN.

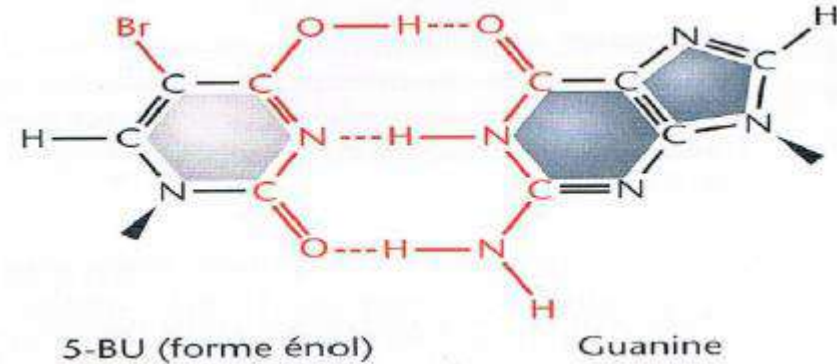
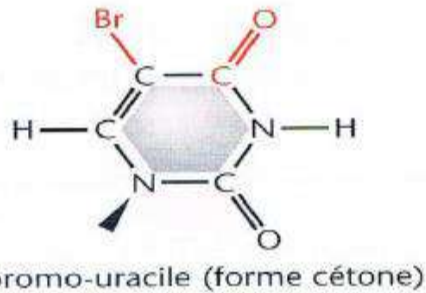
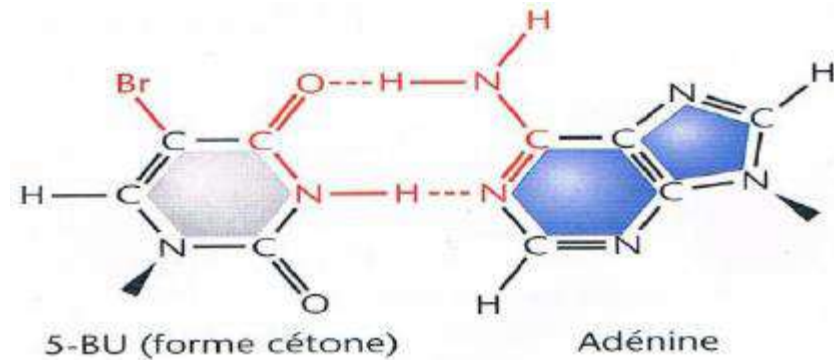
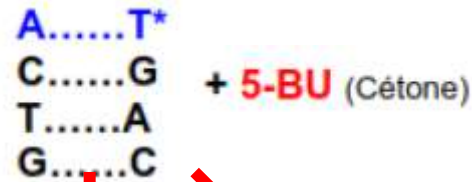
b4- Les analogues de base

Mécanisme : une molécule ayant une structure similaire à une base est incorporée durant la réplication.

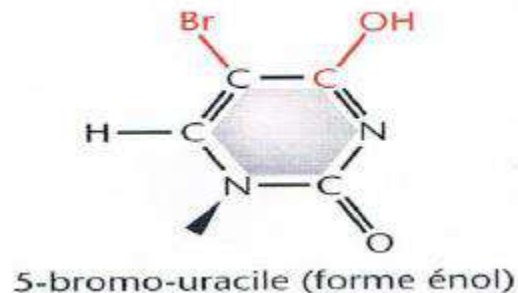
Exemple:

l'ADN peut incorporer le 5-BU à la place de la Thymine

➔ Mésappariements des bases durant la réplication exp : A-G.



Un mutant



RESUME: Les mécanismes de la mutagénèse

1- L'incorporation d'analogues de bases: Certains composés chimiques ressemblent suffisamment aux bases azotées normales de l'ADN pour être parfois incorporés dans celui-ci à la place des bases normales.

2- Les mésappariements spécifiques: Certains mutagènes ne sont pas incorporés dans l'ADN et au lieu de cela modifient une base en provoquant un mésappariement spécifique (exemple: agents alkylants)

3- Les agents intercalants: Ces agents sont des molécules planes qui ressemblent aux paires de bases et sont capables de s'intercaler entre les bases azotées empilées au cœur de la double hélice d'ADN.

4- Les lésions de bases: Un grand nombre de mutagènes endommagent une ou plusieurs bases, empêchant ensuite tout appariement spécifique des bases.

Le résultat est un blocage de la réplication, (exemple: lumière UV, radiations ionisantes).

TYPES DE « LESIONS » DE L'ADN

AGENTS

LESIONS

Radiations ionisantes
Rayons X
Molécules anti-tumorales



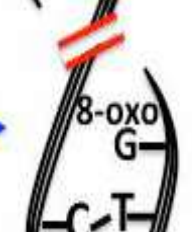
Cassures (double/simple brins)
Liaisons (intra/inter brins)

UV A / B
Carcinogènes



Adduits
Dimères de thymine

ROS
Hydrolyse spontanée
Agents alkylants



Cassures simple brin
8-oxoguanine
Mésappariements

Erreurs de réplication



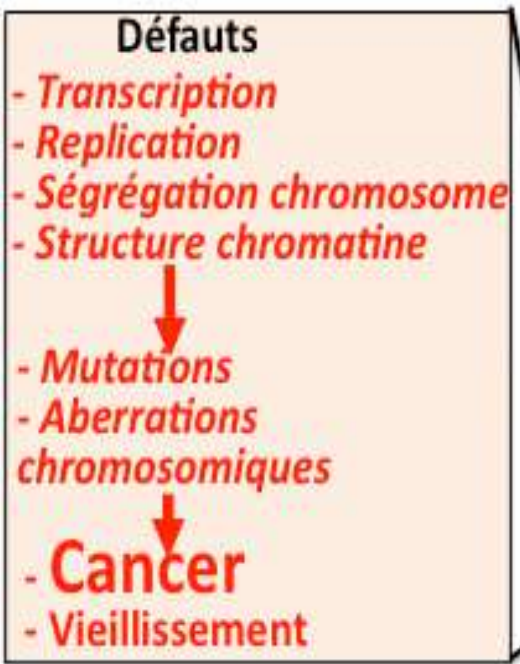
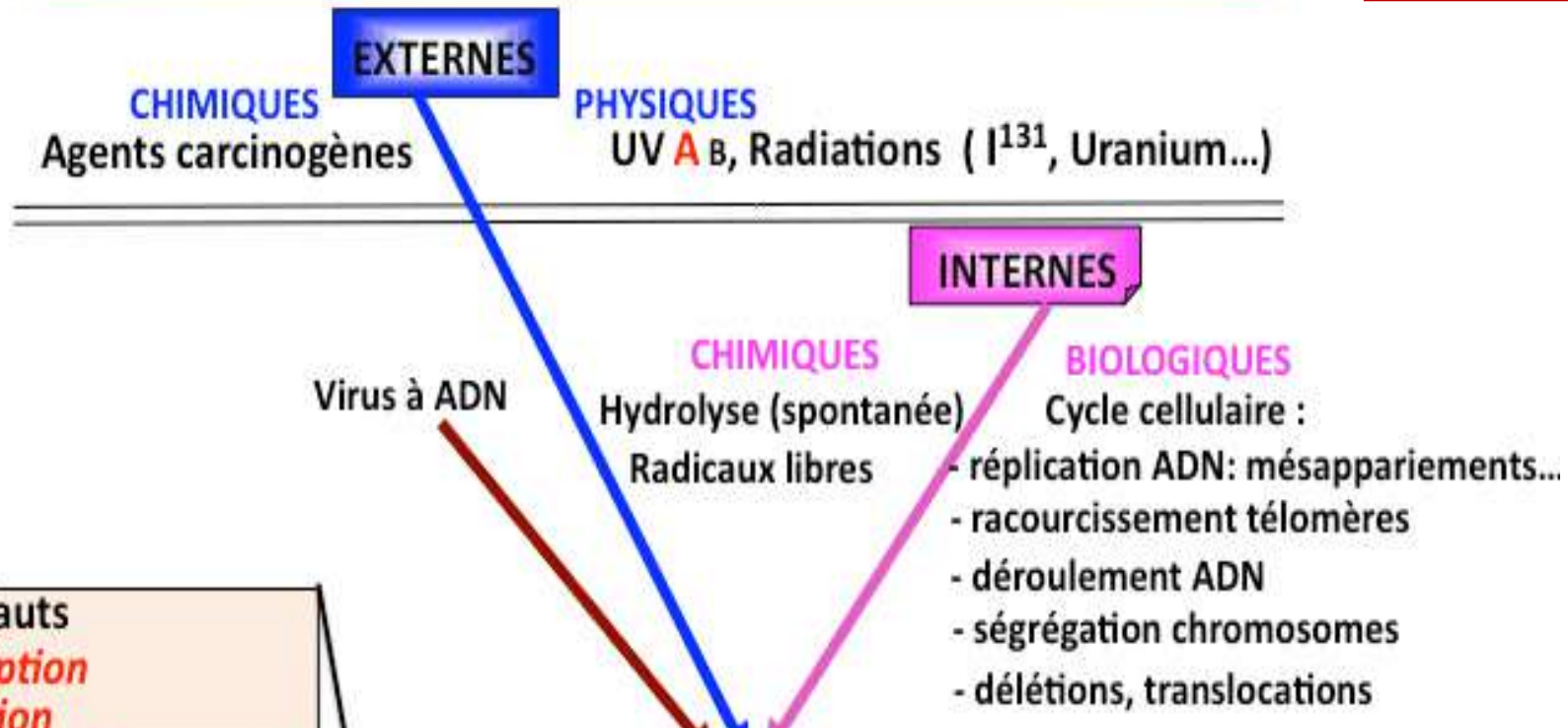
Délétions/ insertions

➤ Plusieurs **mécanismes** sont à l'origine d'induction d'**altérations** et des **lésions** de l'ADN :

- ✓ Mauvais appariements des bases (Mésappariements ou « *mismatch* »)
- ✓ Dépurination et formation de sites abasiques
- ✓ Incorporation d'analogues structuraux
- ✓ Pontages intrabrin et interbrins
- ✓ Pontage ADN-protéine
- ✓ Cassures simple-brin et doubles-brins
- ✓ Formation d'adduits à l'ADN
- ✓ Dommages oxydatifs de l'ADN

ORIGINE DES « LESIONS » DE L'ADN : FACTEURS DE RISQUES

RESUME



Lésions

Instabilité génomique

Défauts de réparation

Réparation ADN

- 1- réparation directe de la base mutée
 - 2- réparation par excision d'un fragment (la plus courante), ça nécessite des nucléases
- Plus de 130 enzymes réparatrices**

Les conséquences biologiques dépendent directement des modifications chimiques...

* Quelles lésions de l'ADN sont produites dans les cellules ?

* Quels sont leur rendement de formation ?

* Quelles sont les conséquences biologiques de ces lésions:

Réparation ?

Mutagenèse ?

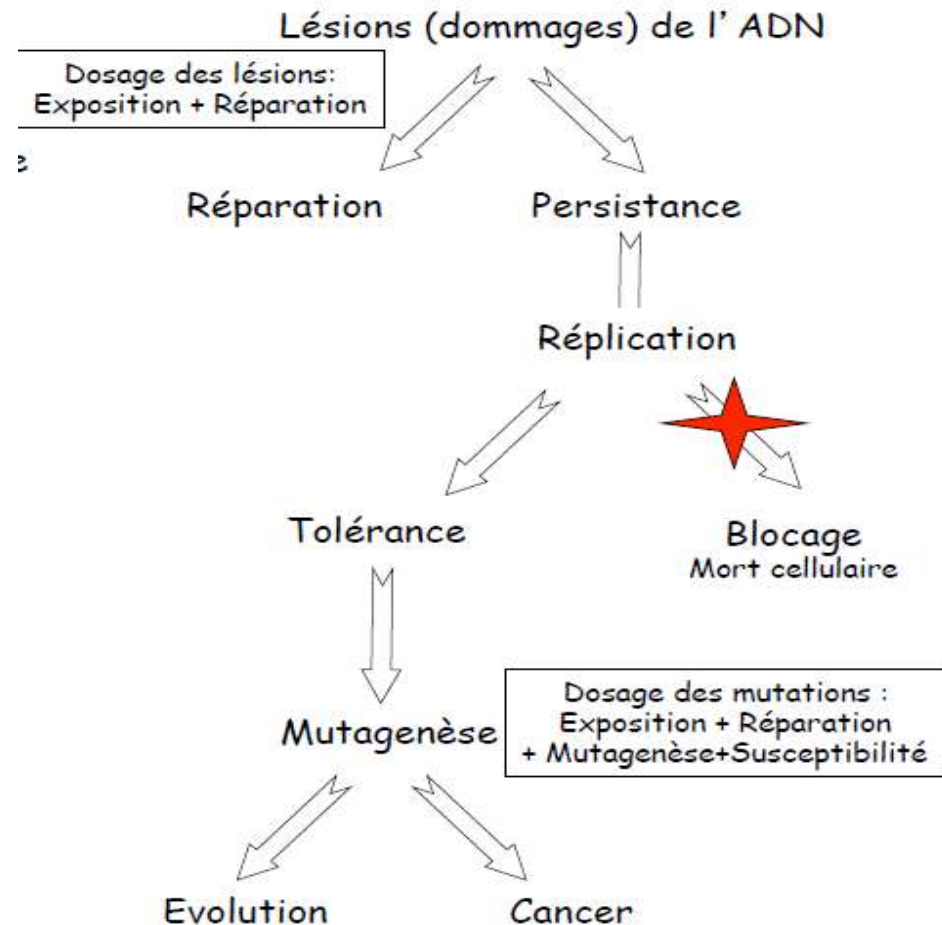
Létalité cellulaire ? ...

La réparation des lésions de l'ADN minimise les conséquences biologiques des lésions.

Pour cela il faut **une réparation fidèle** (sans modification de la séquence).

Si la réparation n'est pas fidèle, cela entraîne des mutations (changement du code génétique).

Les mutations sont à l'origine des **cancers, vieillissement**,... et aussi de **l'évolution**.

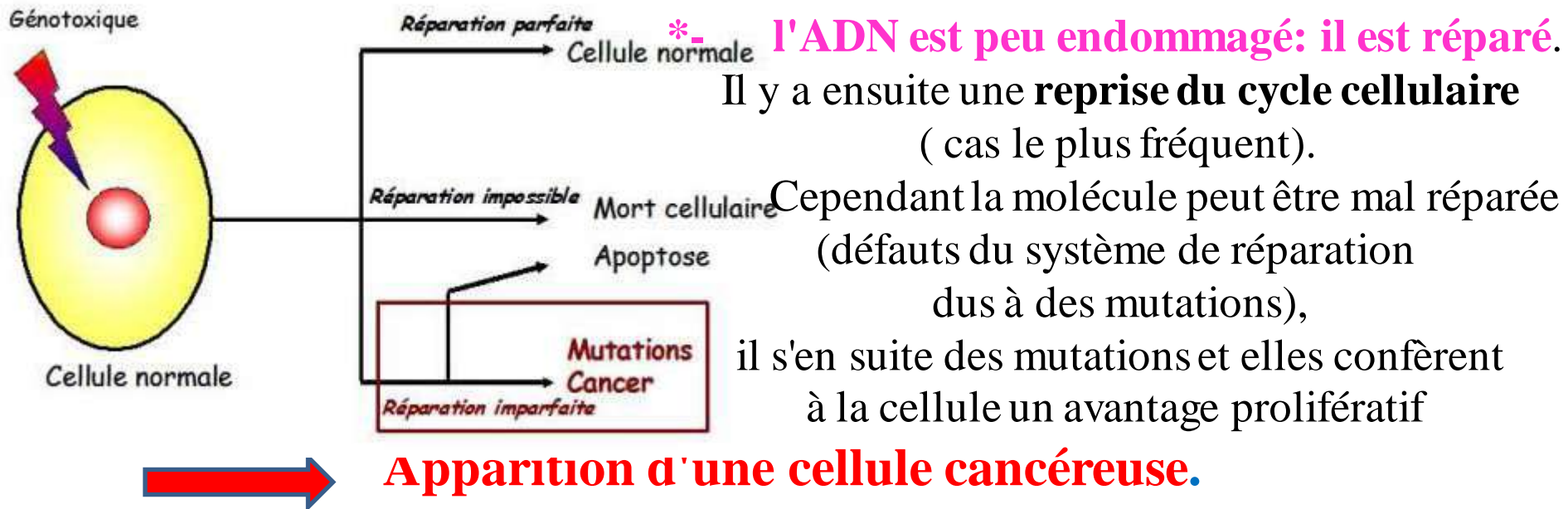


III- LES MÉCANISMES BIOLOGIQUES DE LA RÉPARATION

De nombreuses menaces potentielles pèsent sur la fidélité de la réplication de l'ADN.

A- Les lésions de l'ADN créent une instabilité génomique et **les réponses cellulaires seront différentes** selon que le cycle cellulaire est bloqué ou non et selon l'importance de la lésion.

1- Réponses après un blocage du cycle cellulaire



***- l'ADN est très endommagé**

(telles que les cassures des deux brins de la molécule):

il n'est pas réparé et la cellule induit le programme d'apoptose.

2- Réponses à un défaut de blocage du cycle cellulaire et de réparation de l'ADN

RAPPELS:

a- en situation saine.

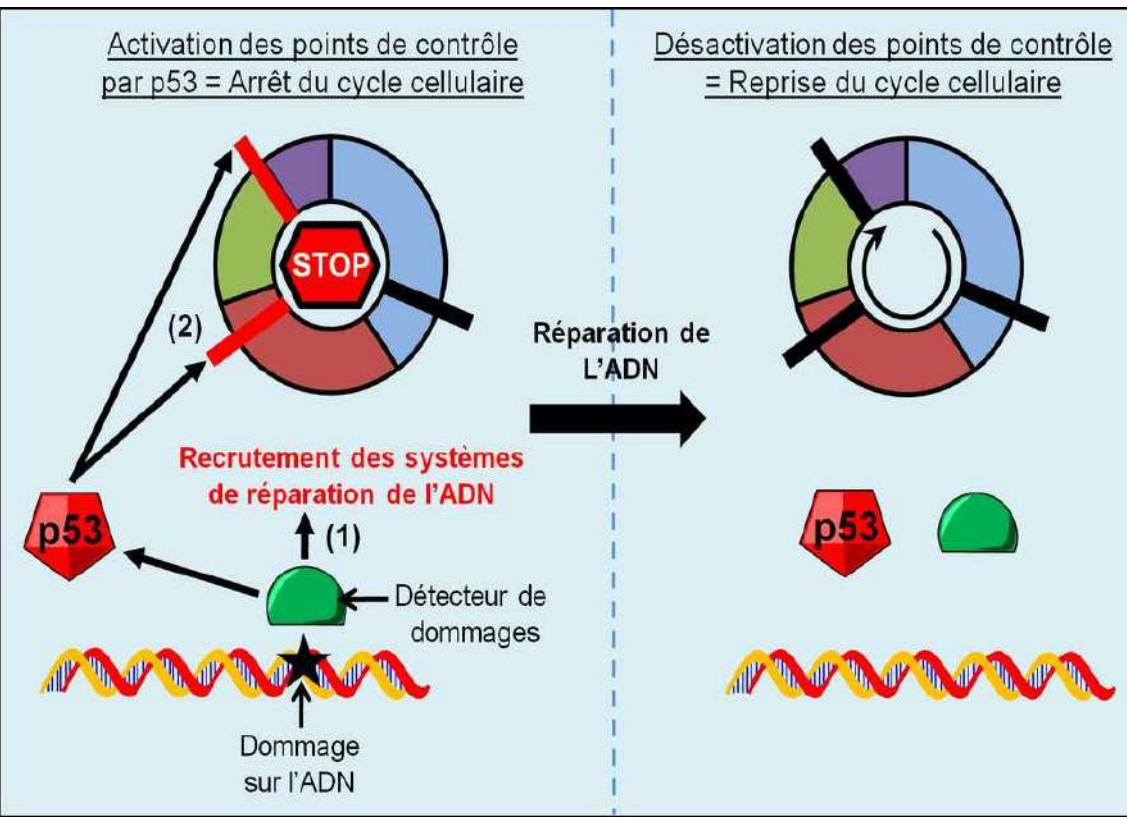
** - Lors de dommages sur l'ADN,

les détecteurs de dommages de l'ADN activent les systèmes de réparation de l'ADN ainsi que **p53** qui arrête le cycle cellulaire.

Après la réparation de l'ADN,

la signalisation des dommages de l'ADN n'est plus active et

le cycle cellulaire reprend.



Le gène suppresseur de tumeurs **p53** occupe une position centrale dans la signalisation des dommages de l'ADN, ce qui lui vaut le surnom de « **gardien du génome** ».

****.- Si les dommages de l'ADN sont graves,**

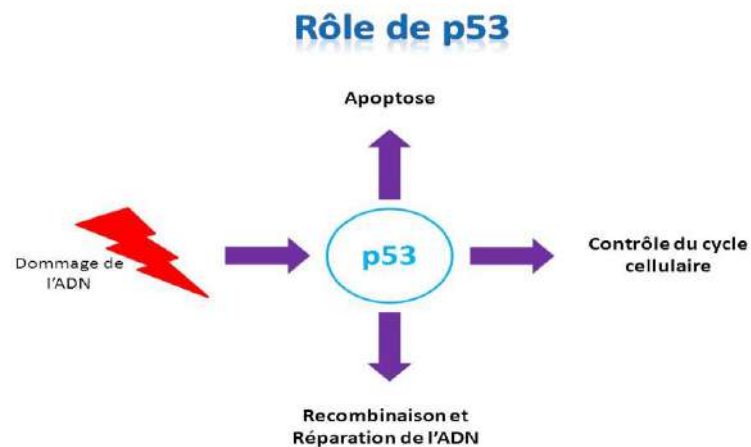
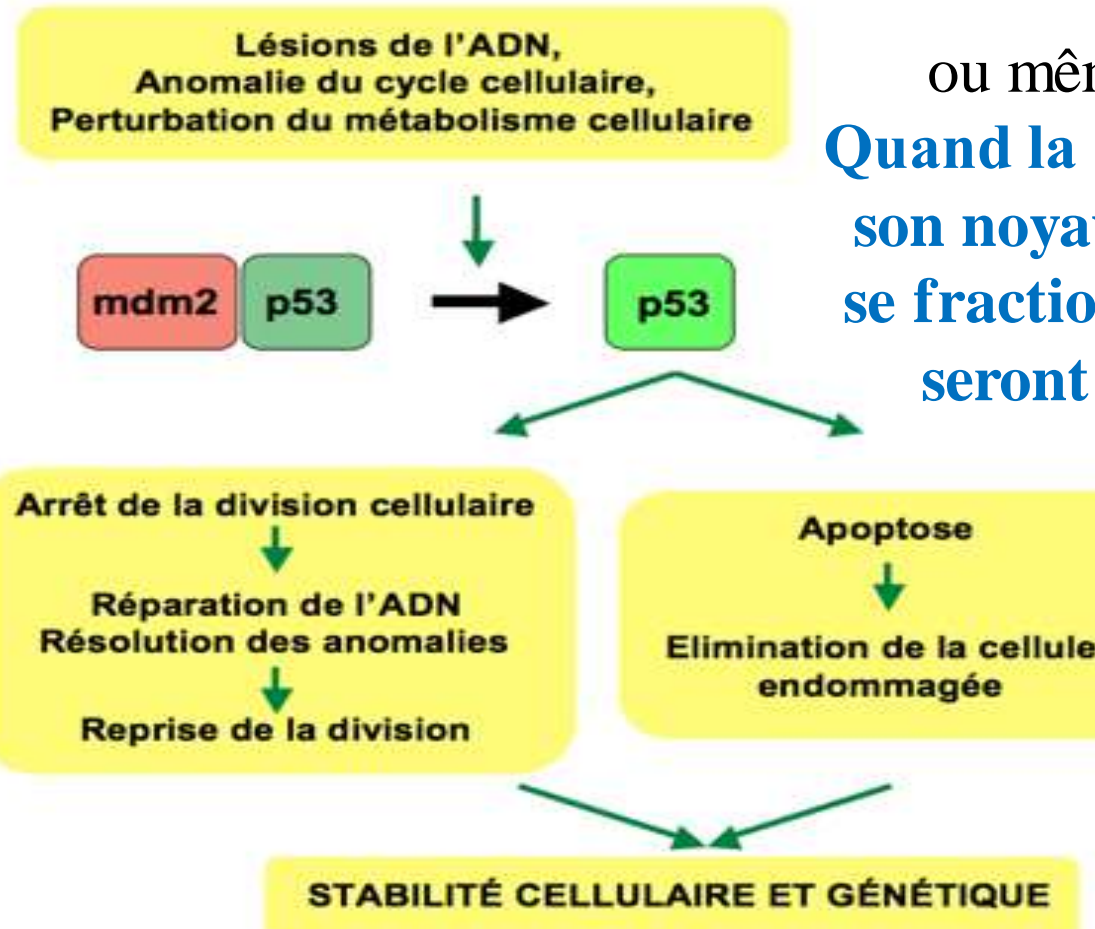
p53 provoque la mort programmée de la cellule par **apoptose** qui est un mécanisme sophistiqué de suicide de la cellule.

L'apoptose permet ainsi de se débarrasser des cellules endommagées ou fortement mutées afin d'éviter **l'émergence**

d'un **état pathologique** (inflammation, cancer) qui peut menacer le tissu

ou même l'organisme tout entier.

Quand la cellule déclenche l'apoptose, son noyau se fragmente et la cellule se fractionne en petites vésicules qui seront captées et éliminées par des macrophages.

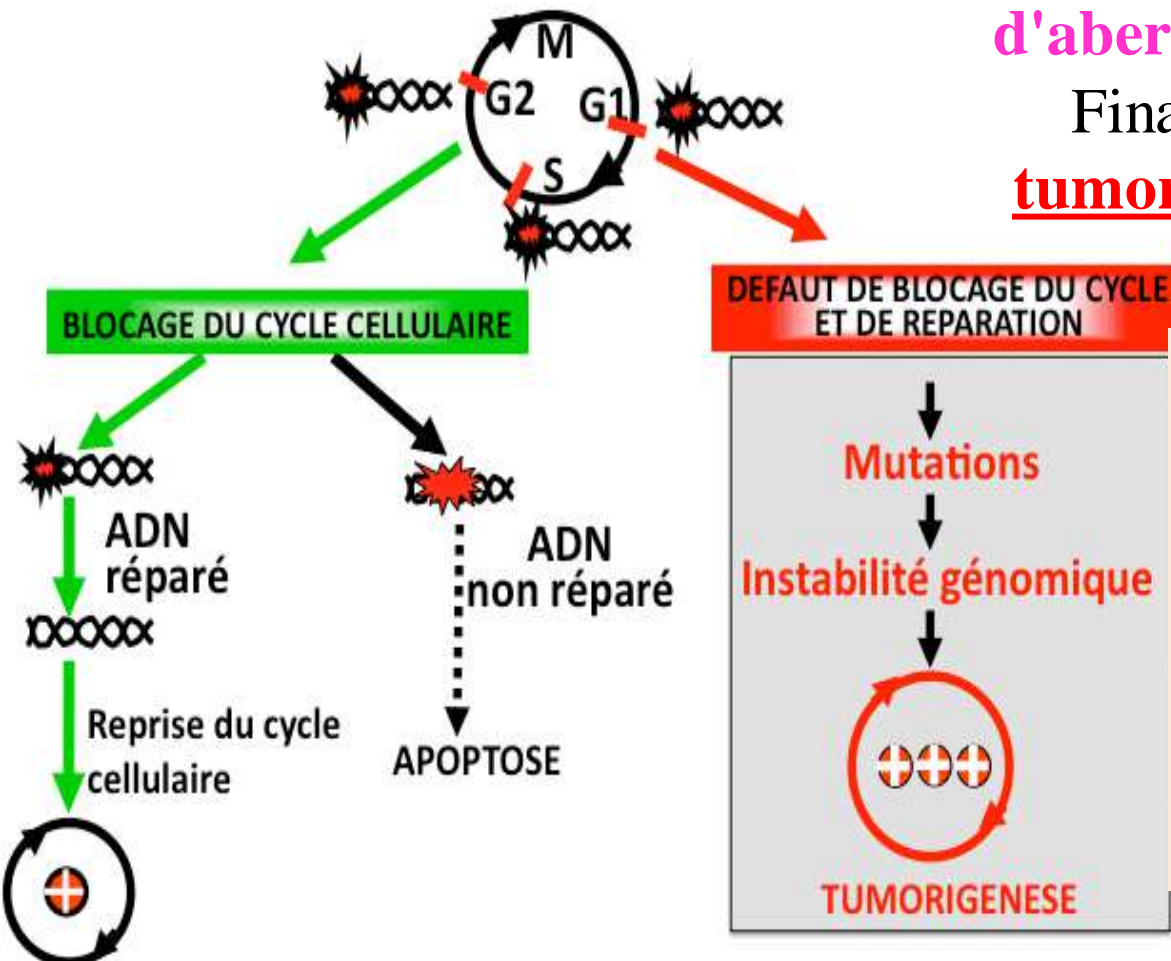


b-Situation anormale:

les lésions sont transmises et des mutations apparaissent, entraînant une **instabilité génomique** → une cascade de défauts:

*- défauts de transcription, de réplication, de ségrégation chromosomique, de structure de la chromatine...

REPONSES CELLULAIRES AUX LESIONS DE L'ADN



*- apparitions de mutations et d'aberrations chromosomiques

Finalement le processus de **tumorigenèse** se met en place.

De nombreuses maladies humaines, y compris certains types de **cancers**, peuvent être attribuées à **des défauts de réparation de l'ADN**.

B- Présentation générale des mécanismes de réparation de l'ADN

La réparation de l'ADN est mise en œuvre *via* une grande variété de mécanismes adaptés à chaque type de lésion :

* réparation directe,

*réparation des mésappariements causés par le processus de réplication,

*réparation par excision et échange de base,

*réparation par excision et échange de nucléotides,

*réparation des cassures double brin par recombinaison homologue ou non homologue.

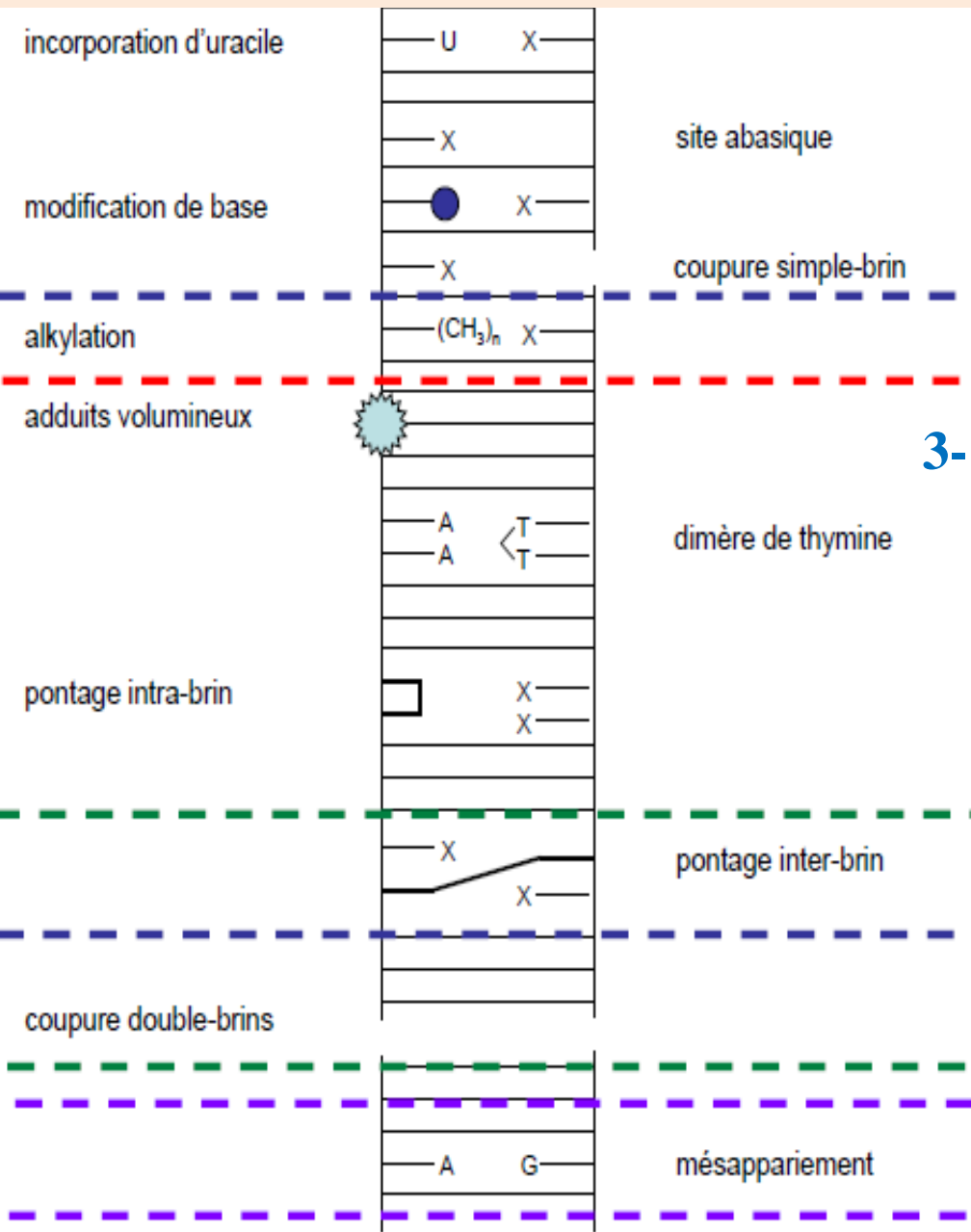
Chacun de ces mécanismes met en jeu de **nombreuses protéines** au sein de complexes fonctionnels supramoléculaires.

Certains agents anticancéreux provoquent des lésions de l'ADN qui peuvent déborder les mécanismes de réparation.

L'impossibilité de réparer des lésions de l'ADN conduit normalement à la mort cellulaire,

mais des altérations des mécanismes de réparation peuvent favoriser l'instabilité génétique et participer ainsi à l'oncogenèse.

Les différents types de lésions de l'ADN: 6 systèmes de réparation de l'ADN



1- Réparation directe de la liaison
(par réversion)
BER

2- Réparation par excision de base

3- Réparation par excision de nucléotide

NER

4- Réparation par recombinaison homologue

HR/NHEJ

5- Non homologue end joining

MMR

6- Réparation des mésappariements

Des réparations adaptées à chaque type de dommage

C- Mécanismes Préventifs: Mécanismes de Réparation

1- La prévention des erreurs:

Erreurs produites par les polymérases durant la réplication

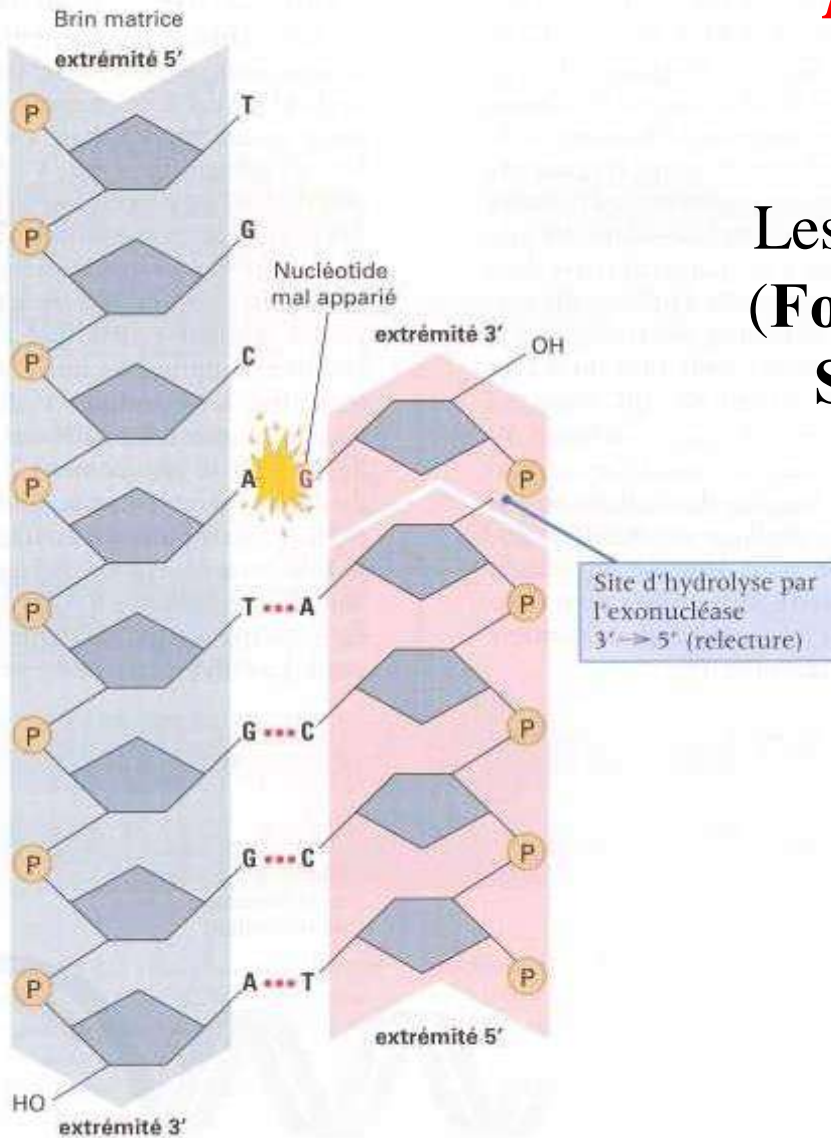
La correction sur épreuves opérée par l'ADN polymérase répare les erreurs de copie..

Les ADN polymérases vérifient leurs copies (Fonction « d'édition » des polymérases).

Si un mauvais nucléotide s'incorpore à la chaîne,

la polymérase recule et utilise son activité exonucléase de 3' vers 5' pour le retirer (hydrolyse) et le corriger

— exonucléase 3' → 5' pour digérer l'extrémité 3' d'un brin (correction immédiate des misappariements)



2- Le retour à l'état antérieur

(sans action de la polymérase) = **correction immédiate**

➔ **Réversion directe de l'altération**

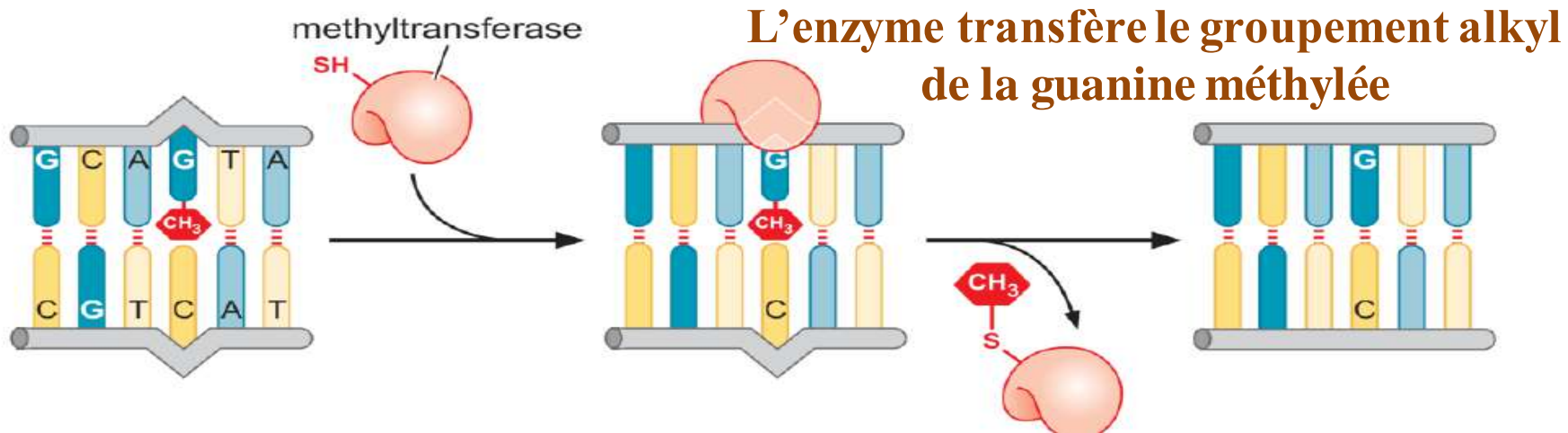
La façon la plus directe de réparer une lésion est **de l'inverser**,
en régénérant la base normale.

Cette inversion n'est pas toujours possible,
car **certains types de lésions sont quasiment irréversibles**.

Dans quelques cas cependant,
les lésions peuvent être réparées de cette façon.

Les alkyltransférases sont des enzymes qui inversent les lésions.

Elles enlèvent les groupements alkyle.



3- Réparation des Mésappariements (Mismatch Repair, MR)

Mésappariements dus à :

- Des **erreurs de polymérases** (juste après la réplication)
- **Tautomères de bases** (en cours de réplication)

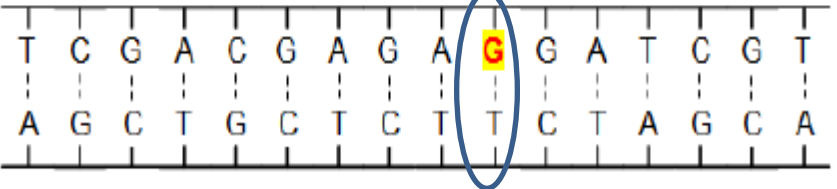
Une partie de ces erreurs est corrigée par
l'activité de relecture 3'-5' des polymérases,
le reste est pris en charge par **le système MMR**.

Chez l'homme,

4 gènes ont été identifiés : ***hMSH2*, *hMLH1*, *hPMS1* et *hPMS2***
qui reconnaît l'anomalie et déclenche le mécanisme de **MMR**.

Des mutations dans l'un de ces gènes
(= **les gènes des enzymes de réparation des erreurs d'appariements**)
prédisposent à des formes héréditaires du **cancer du colon** appelées
cancer du colon héréditaire sans polypose (HNPCC).

1 : Détection du mésappariement **MSH2/GTBP**

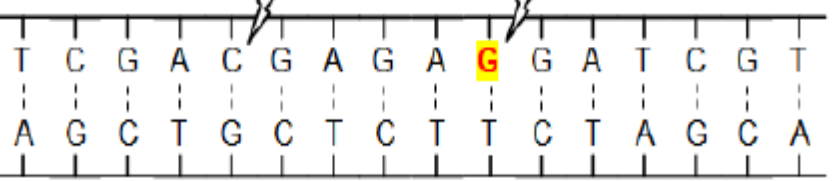


1. Reconnaissance du mésappariement
par **MSH2** et **GTBP**.

La méthylation pour distinguer le brin **parental** et le brin **néoformé**

2 : Coupure d'un fragment contenant le mésappariement

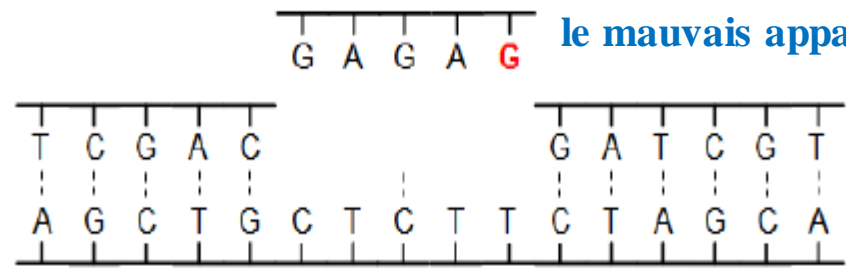
Coupure à quelques nucléotides en amont du mauvais appariement



2. Recrutement de MLH1 et PMS2
et ouverture du brin lésé.

3 : excision /élimination du fragment **Élimination des nucléotides**

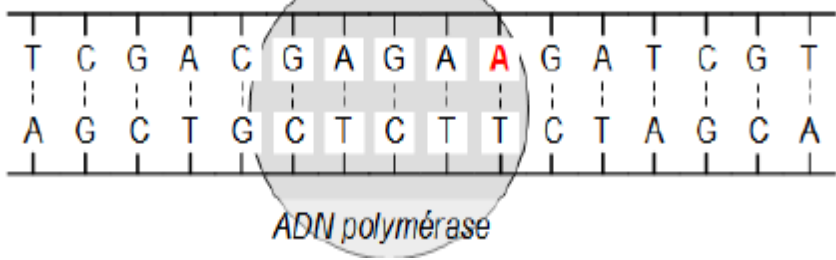
situés entre la coupure et le mauvais appariement



3. Déplacement du complexe et recrutement de l'exonucléase 1
au niveau du site de coupure.

4 : synthèse réparatrice

de la partie manquante par l'ADN polymérase



4. digestion 3'-5' par exo 1 et protection du simple brin.

5. Resynthèse du brin complémentaire par ADN pol puis finition par ADN ligase.

puis finition par ADN ligase.

4- Les systèmes de réparation par excision

Le système de réparation par **excision-resynthèse** de nucléotides est **le plus important et le plus efficace pour éliminer la grande majorité des lésions de l'ADN.**

Les lésions produites, par **les rayons ultraviolets**, par **la plupart des cancérigènes chimiques** (**aflatoxine B1**,...), ou par **certains médicaments** (**mitomycine C, cis-platine**, ...), **sont éliminées avec une très grande efficacité par le système de réparation par excision.**

Ces réparations jouent un rôle fondamental du fait que les lésions de l'ADN entraînent une **désorganisation complète de l'activité cellulaire :**

***- blocage de la transcription** des gènes actifs,

***- blocage de la réplication de l'ADN** ou

***- synthèse translésionnelle** conduisant inévitablement à l'induction de **mutations** ou de **remaniements chromosomiques.**

Ces systèmes sont classés en deux catégories:

a- Réparation par excision de bases (BER)

b- Réparation par excision de nucléotides (système NER)

a- Réparation par excision de bases BER

Principe : protection des effets secondaires du métabolisme cellulaire
(**les réparations de mutations endogènes**).

a1- Réparation de lésions simples des bases sans déformation de l'ADN:

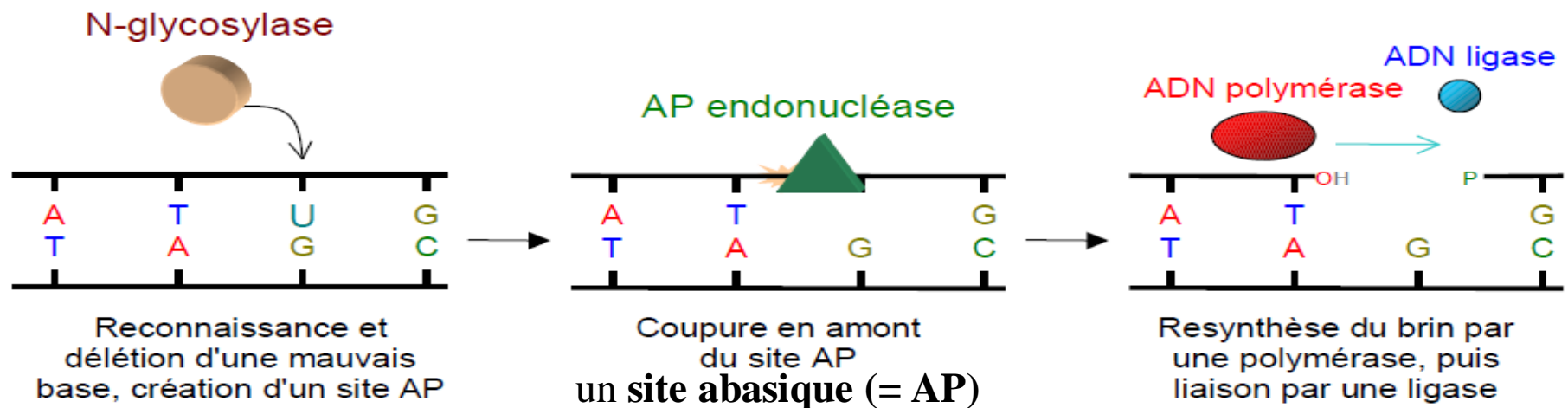
- **Oxydations** - **Alkylations** - **Désaminations** - **Sites AP**

Dans ce cas,

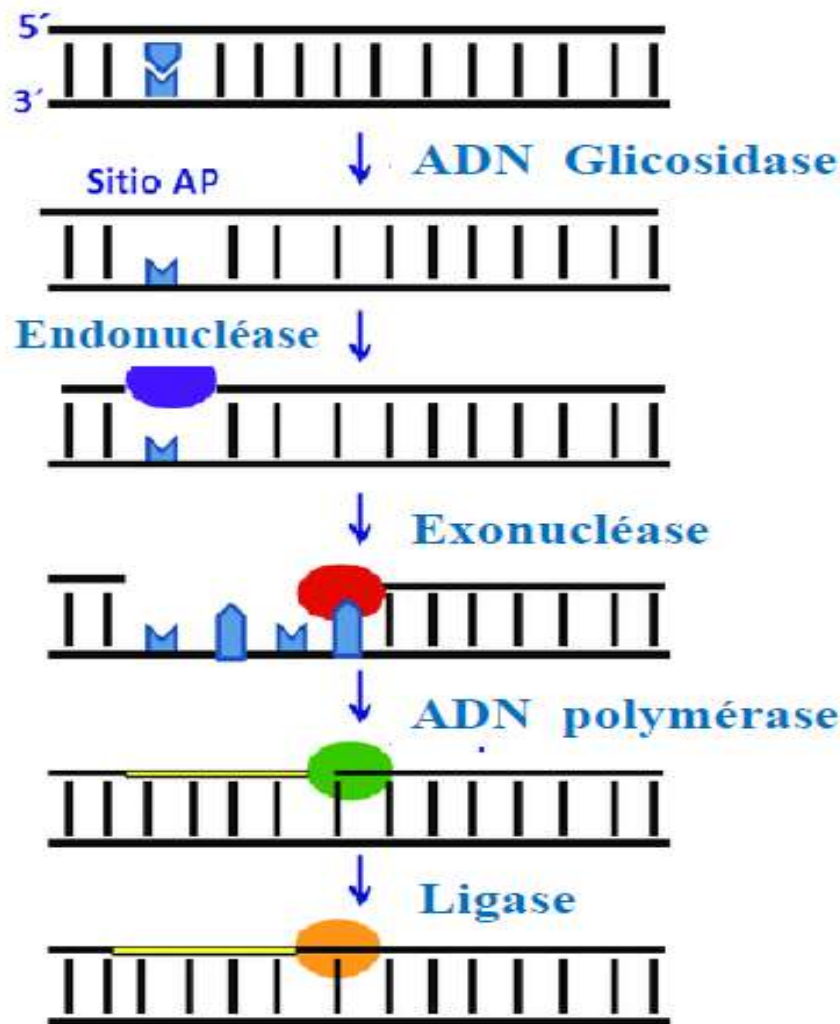
ce mécanisme est induit par l'action d'ADN glycosylases,
dont la spécificité varie en fonction de la nature du dommage.

La base est alors excisée et une nouvelle base est insérée par la polymérase en utilisant le deuxième brin comme matrice.

a2- Réparation des cassures simple brin induites
par **les rayonnements ionisants** (notamment dus aux sites AP).



Représentation schématique de la 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. - réparation :

la **polymérase β (Pol β)**, la **Flap endonucléase 1 (FEN1)**

3. DNA ligase pour liaison

ADN glycosylases:

8 gènes au moins chez l'homme

Remarque : le système **BER** est essentiel à la **survie cellulaire** puisque l'absence de la **polymérase β** nécessaire à ce mécanisme est **létale**.

Un seul brin étant modifié,

l'autre brin sert de matrice pour re-synthétiser la molécule d'ADN

b- Réparation par excision de nucléotides (système NER) :

Ce système de réparation répare les mutations spatialement « **encombrantes** » (de lésions volumineuses) qui provoquent la **déformation de la double hélice** (exemple :

* **les dimères de pyrimidine** (UV),

* **l'addition de l'aflatoxine** aux résidus guanine = **Adduits intrabrins**).

Le mécanisme de réparation par excision de nucléotides est plus complexe chez l'Homme et fait appel à un nombre plus grand de protéines \approx **16 protéines chez l'homme** (**XPA** \rightarrow **XPG**, **ERCC1** \rightarrow **ERCC6**, **TFIIH**...).

Ce système a été essentiellement étudié chez les patients atteints d'une maladie héréditaire **autosomique récessive** et souvent létale :



Xeroderma Pigmentosum (XP).

Les patients sont incapables de réparer les lésions par excision de nucléotides.

Ils sont devenus très vulnérables à l'exposition aux rayonnements solaires qui leur causent des cancers de la peau.

Exemples: Mutation gène impliqué dans excision des nucléotides (système NER)

*- Défauts NER à l'origine du *Xeroderma pigmentosum*:
extrême sensibilité aux UV solaires.

Sans protection, les sujets subissent de sérieux dommages à la peau et
aux yeux → anomalies de la pigmentation dès le plus jeune âge...
et augmentation marquée du risque de cancers cutané

Enfant
de la lune

→ *Effet mutagénique des UV*



- *- *Cockayne* : nanisme
- sensibilité à la lumière
- anomalie des membres et de la face
- anomalies neurologiques
 - mort précoce par neurodégénérescence
- gènes : CSA, XPB, XPD, XPG (sous-groupe)

Le mécanisme général de réparation par excision de nucléotides (NER)

La réparation par excision de nucléotides



ADN avec un dimère



Reconnaissance du dimère
et section de l'ADN de part et d'autre



Excision du dimère



Mise en place des nucléotides
manquants par la polymérase



Rétablissement des liaisons
par l'ADN ligase

**tout un morceau d'ADN sera
retiré par une double incision**

**NER répare les dommages plus volumineux
- défaillance associée à certaines maladies:
xeroderma pigmentosum**

**Ex : Réparation des dimères
de thymine par ce mécanisme.**

Le dommage à l'ADN est
repéré (une déformation ADN).

Ce système comprend:

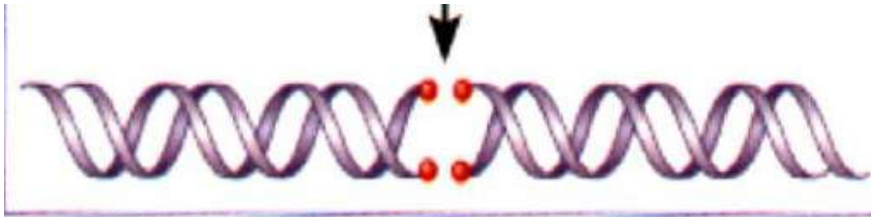
**1- la cassure d'une liaison
phosphodiester** de part et
d'autre de la lésion,
sur le même brin,
aboutissant à **l'excision
d'un oligonucléotide.**

2- Cette excision laisse
une brèche qui est comblée
par une **synthèse réparatrice.**

3- Enfin, **une ligase soude
les extrémités de la cassure.**

5- Réparation par recombinaison de l'ADN

Ce système de réparation est mis en jeu lorsqu'il y a formation **de cassures double brin d'ADN** dues aux :



- **Rayonnements**
- **Agents anti tumeur**
- **Radicaux** (oxydation de l'ADN)...

Réparation est possible grâce à **2 systèmes de recombinaison**.

a*- La recombinaison homologue (HR),

qui est un mécanisme *assez lent* du fait qu'il utilise le chromosome homologue non endommagé pour assurer une réparation fidèle de la lésion,

b*- et la recombinaison non homologue ou réparation par jonction d'extrémités (*end-joining*) (NHEJ),

qui est beaucoup plus rapide mais dont le manque de fidélité peut conduire à **l'insertion** ou à **la délétion**

de quelques nucléotides au moment de la jonction.

Cette réparation, de type « **couper-coller** », ne nécessite pas une homologie de séquence, elle relie simplement les extrémités de la cassure ensemble

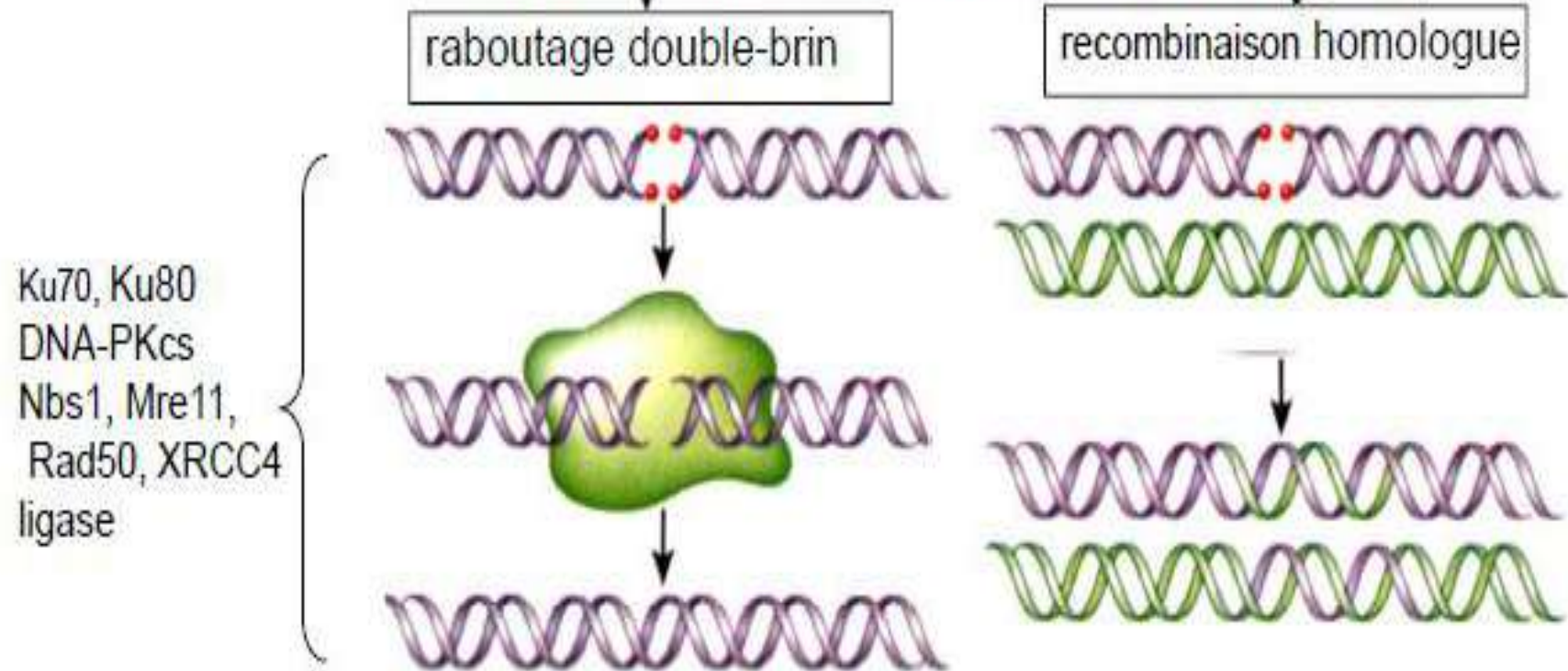
REMARQUE: La réparation des cassures double-brin de l'ADN

Les cassures double-brin (DSBs) sont une forme de lésion de l'ADN particulièrement toxique pour la cellule.

Elles ont des conséquences potentiellement dramatiques pour la cellule : **fragmentation des chromosomes, translocations, et autres aberrations chromosomiques** pouvant entraîner la mort cellulaire.

**Recombinaison non
homologue (NHEJ),**

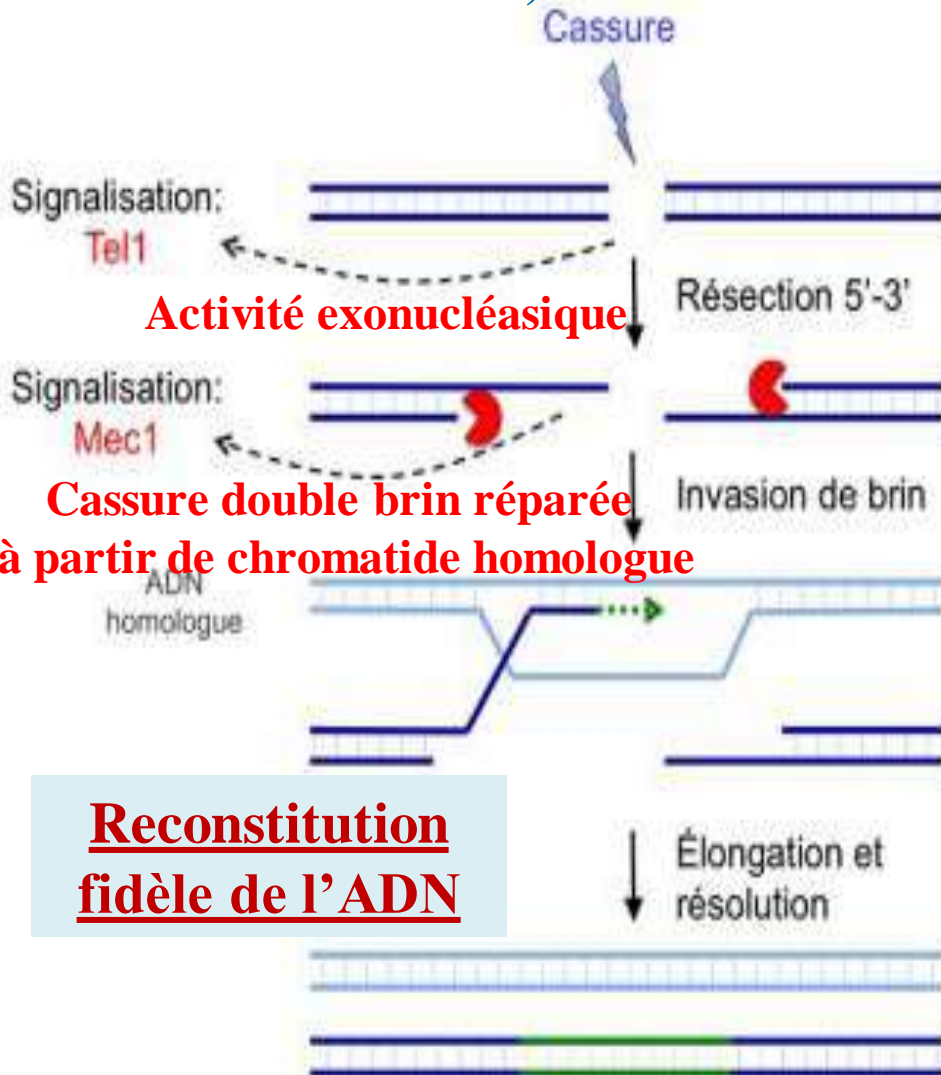
**Recombinaison
Homologue HR**



a- Réparation par recombinaison homologue (HRR)

Elle consiste à se servir de la séquence homologue sur le chromosome non endommagé comme « **modèle** » pour la nouvelle synthèse de brin.

Cette voie implique le recrutement du **complexe MRN** constitué des trois molécules **Mre11, Nbs1 et Rad50** au niveau des extrémités de la cassure.



1- avec résection nucléolytique dans le sens 5' 3' assurée par le complexe protéique **MRE11-Rad50-NBS1**, formant **un 3'** un fragment d'ADN simple brin,

2- auquel se lie Rad52.

Mre11, Sae2, Exo1,... provoquant un échange de brin d'ADN avec le brin intact d'ADN homologue.

3- L'assemblage de la nucléoprotéine

Rad51 est facilitée par différentes protéines (comme **Rad51B, RAD51C et RAD51D, XRCC2 et XRCC3**

Polymérase (Pol32), Mus81,...

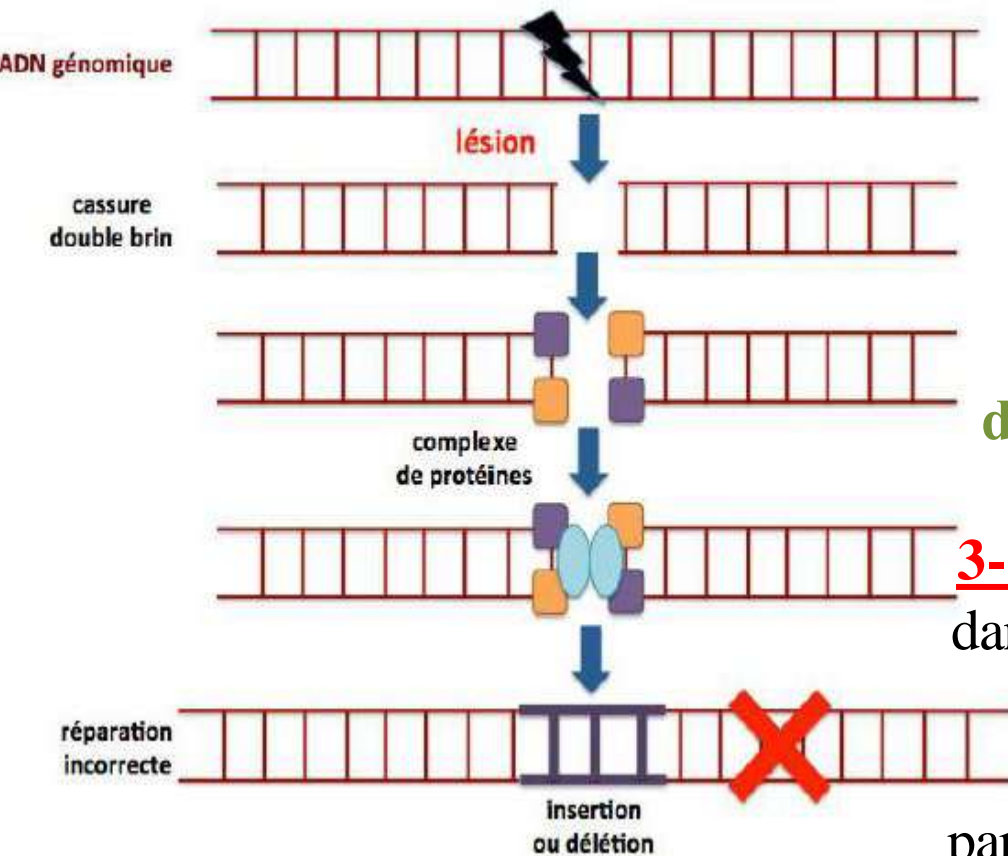
4 - Après la synthèse de l'ADN.

5- la ligature et la migration du brin,

la structure initiale de l'ADN est résolue.

b- Réparation par recombinaison non homologue *(Non-Homologous-End-Joining, NHEJ)*

Ce mécanisme, majoritaire chez l'Homme, consiste, après reconnaissance de la lésion, à « **rabouter** » les extrémités double brin de l'ADN générées par la cassure.



1- l'hétérodimère Ku70/80 fixe

les extrémités d'ADN double brin au niveau de la cassure,

2- puis DNA-Pkcs est recrutée et interagit avec l'ADN fixe à Ku pour former le complexe **DNA-PK**.

Deux protéines **DNA-PKcs**, de part et d'autre de la cassure, en association avec **Ku**,

3- assurent le maintien des extrémités dans une configuration **permettant**

la maturation puis

4- la ligation des extrémités d'ADN par le complexe **XRCC4-ligase IV**.

Reconstitution non fidèle de l'ADN

associée à une perte de quelques nucléotides lors de la réparation

SYNDROMES HEREDITAIRES DUS A DES ANOMALIES DE REPARATION

Nom	Phénotype	Enzymes ou processus atteints
MSH2 3, 6 ; MLH1 ; PMS2	Cancer du colon	Correction des mésappariements (MMR)
Xeroderma Pigmentosum (XP) Groupes A à G	Cancer de la peau, hypersensibilité aux UV, anomalies neurologiques	Excision-Réparation des nucléotides
BRCA 1 et 2	Cancer du sein, de l'ovaire et la prostate	Réparation par recombinaison homologue

SYNTHESE

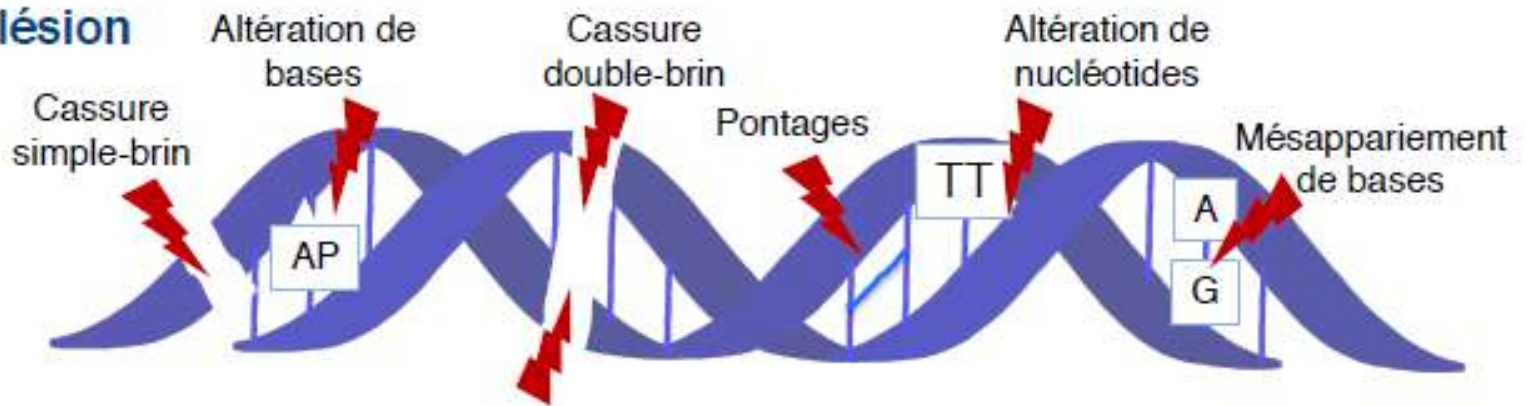
Dommmages à l'ADN et mécanismes de réparation

Origine des lésions

Endogène Métabolisme cellulaire (oxydation, méthylation, réplication)

Exogène Radiations, agents chimiques génotoxiques

Types de lésion



Mécanismes de réparation

BER/SSBR

Base excision repair
Single-strand break repair

NHEJ/HR

Non-homologous end-joining
Homologous recombination

NER

Nucleotide excision repair

MMR

Mismatch repair

CONCLUSION GENERALE

Dans les cellules, l'ADN est soumis continuellement à des activités métaboliques normales et à des facteurs environnementaux (qui sont le plus souvent de nature chimique comme les radicaux libres de l'oxygène ou physique, comme les rayonnements ionisants) portant atteinte à son intégrité.

On estime entre mille et plus d'un million le nombre de lésions par cellule et par jour.

Beaucoup de ces lésions provoquent de tels dommages que la cellule elle-même ne pourrait se reproduire ou donnerait naissance à des cellules-filles non viables si différents processus de réparation n'intervenaient pas.

La vitesse et le taux de réparation de l'ADN dépendent de nombreux facteurs,

comme **le type** et

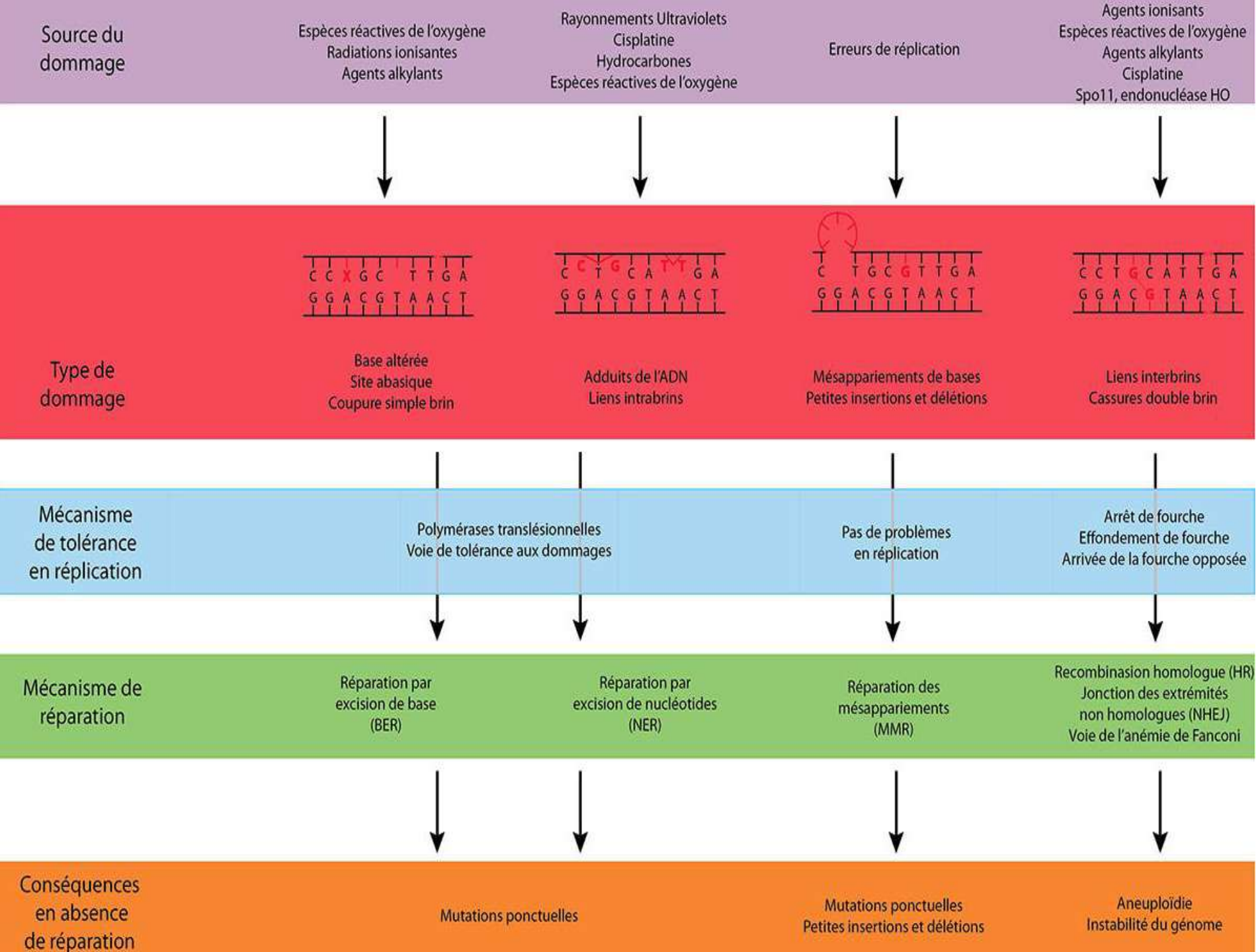
l'âge de la cellule ainsi que **de l'environnement extracellulaire.**

Une cellule qui a accumulé une grande quantité de dommages à son ADN,
ou une cellule qui n'est plus capable d'effectuer efficacement les réparations des dommages subis par son ADN,
peut entrer dans l'un des **trois états suivants**:

- 1 * un état de dormance irréversible, connu sous le nom de **sénescence**
- 2 * **une mort par suicide cellulaire**, également connu sous le nom **d'apoptose** ou mort cellulaire programmée
- 3 * **une division cellulaire non contrôlée** qui va conduire à la formation d'une **tumeur cancéreuse**.

La capacité de réparation de l'ADN d'une cellule est essentielle à l'intégrité de son génome et, donc, à son fonctionnement normal et à celui de l'organisme.

Si les fourches de réplication arrêtées ne sont pas débloquées, des réarrangements chromosomiques (translocations, inversions ou délétions) peuvent se produire et contribuer aux stades précoces de la cancérogenèse.



IV- Conversion génique

❖ La **conversion génique** est un mécanisme de recombinaison qui, contrairement au *crossing-over*,

correspond à **un transfert unidirectionnel d'information génétique**.

❖ Elle conduit au remplacement d'une séquence d'ADN par une autre,



❖ Ce remplacement peut entraîner dans le gène receveur une série de changements nucléotidiques répartis sur une région assez courte.

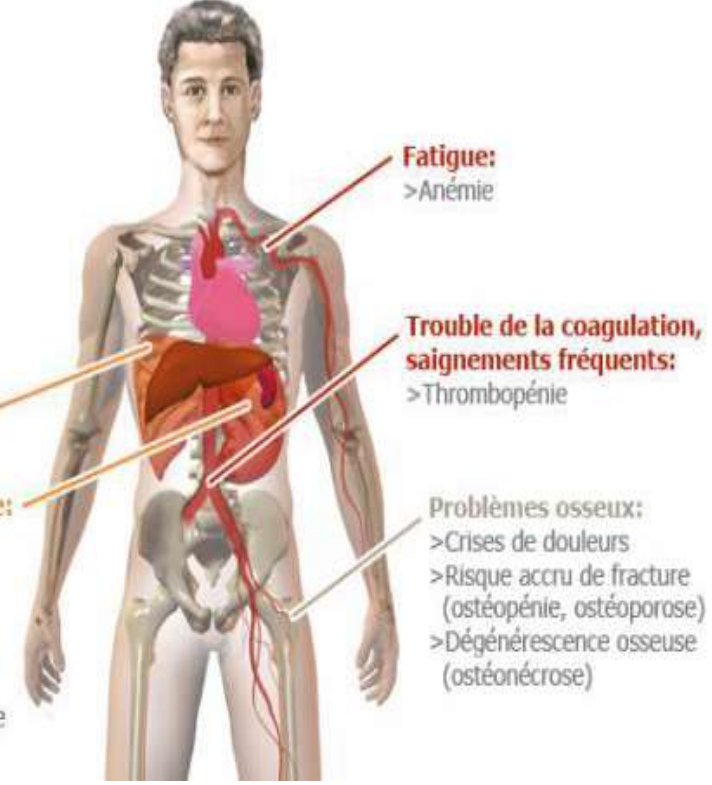
Dans certains cas, la séquence donneuse est un pseudogène, inactivé par l'accumulation de mutations, et le transfert d'une de ces mutations inactive le gène receveur : c'est le cas de **la maladie de Gaucher**.

Exemple : **Maladie**

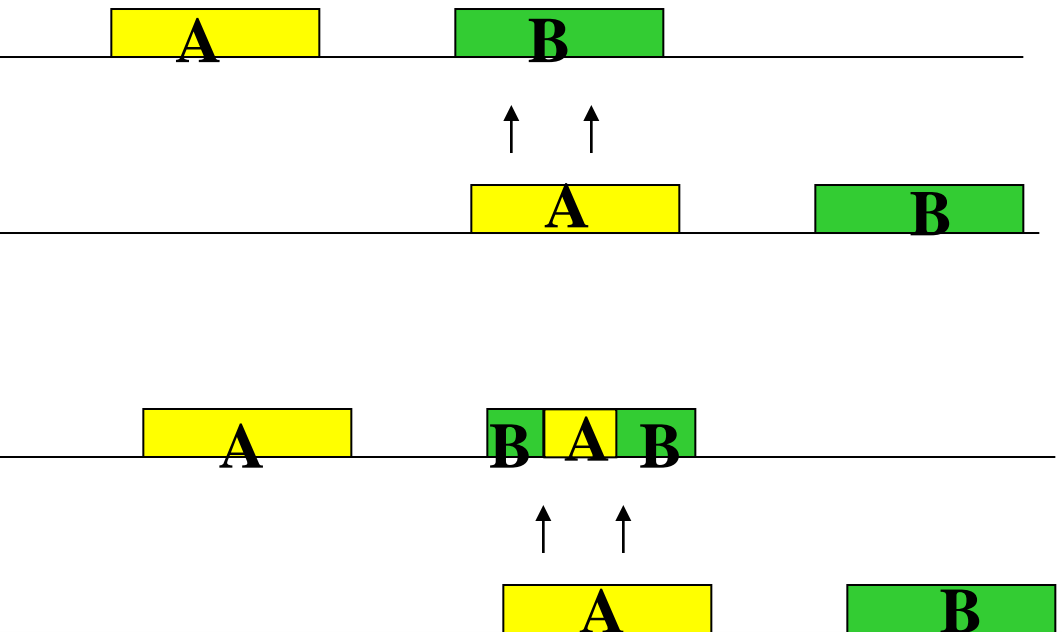
de Gaucher de type I

est une maladie lysosomale
(enzyme = la bêta-glucosidase),
autosomale récessive.

D.F.R.



**Conversion génique : transfert
non réciproque d'information
génétique entre 2 gènes ayant
une homologie élevée**



récepteur

donneur



V- MUTATIONS RARES

INSERTION D'ÉLÉMENTS TRANSPOSABLES (ET):

Les **éléments transposables** sont classiquement définis comme des séquences moyennement répétées d'ADN qui ont la capacité de se déplacer d'une position à une autre: on les appelle aussi **éléments mobiles**.

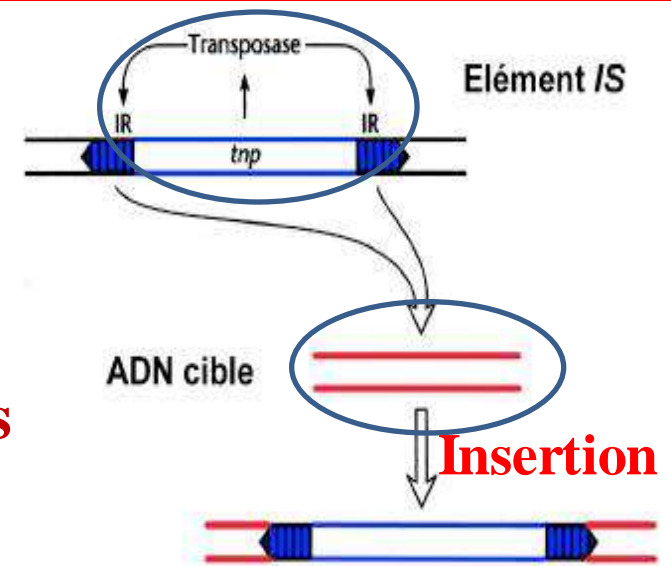
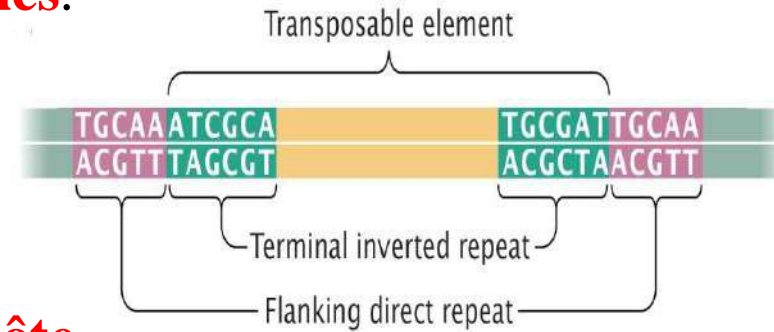
Ce déplacement est appelé **transposition**.
elle utilise une enzyme particulière =
la Transposase.

L'ADN qui contient l'élément mobile = **ADN hôte**

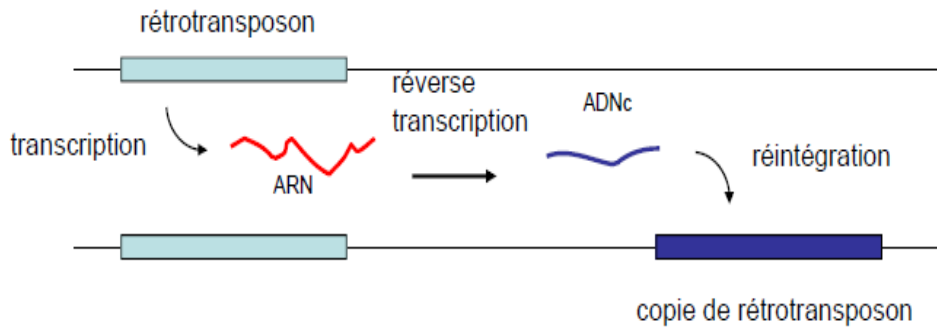
L'ADN qui reçoit l'élément mobile après
transposition = **ADN cible.**

Ils (**ET**) occupent 44% du génome chez l'homme.

**ce phénomène ne consiste pas
en l'échange de matériel génétique mais
en l'addition pure et simple d'ADN
au sein de l'ADN receveur.**



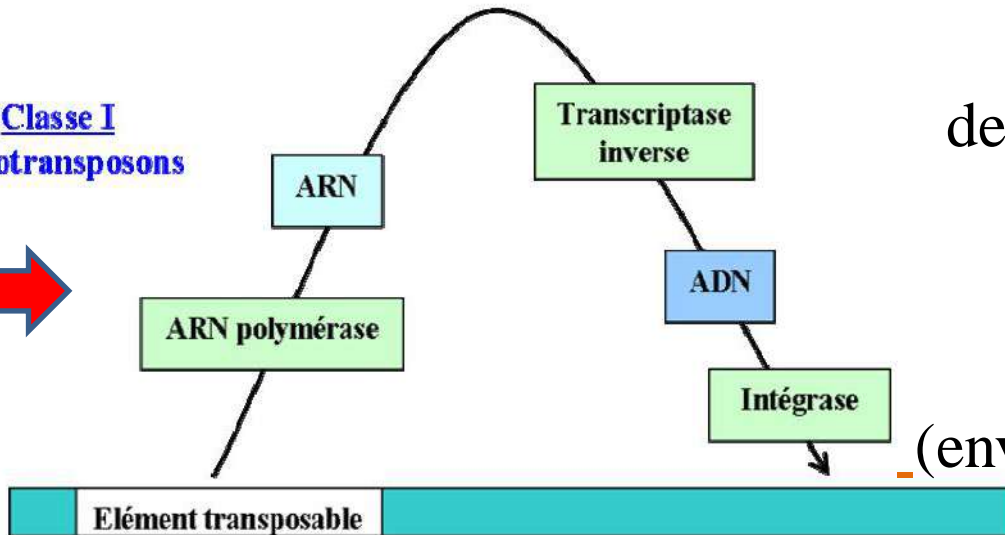
❖ Les éléments transposables représentent environ **la moitié du génome humain** et sont divisés en deux types:



A- les rétrotransposons

(plus de 40 % du génome humain), qui utilisent un **intermédiaire ARN** lors de leur mobilisation selon un mécanisme de type **copier/coller** gouverné en particulier par **une transcriptase inverse**

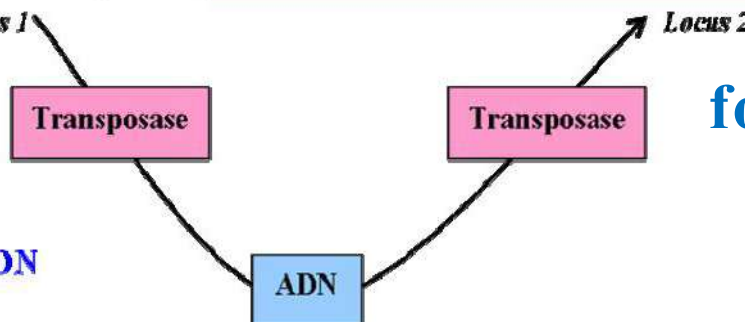
Classe I
Rétrotransposons



B- les transposons

(environ 3 % du génome humain), qui se mobilisent sous **forme d'ADN** selon un mécanisme de type « **couper/coller** » gouverné par une **transposase**.

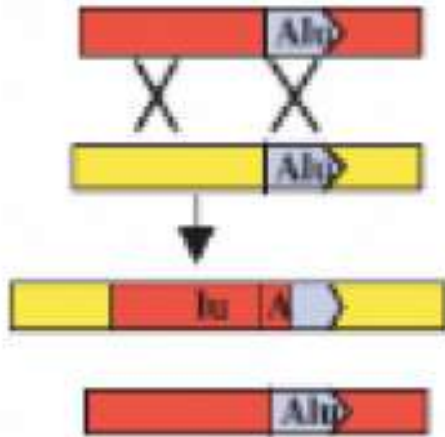
Classe II
Transposons à ADN



Implication des élément transposables ET dans des maladies

Lors de leurs déplacements,

Les **ET** peuvent s'insérer dans les **gènes** ou dans des régions **régulatrices** et être **responsables de mutations** pouvant être délétères ou non.



➔ Ils sont aussi responsables d'importants **remaniements chromosomiques** comme des **délétions**, **des inversions** et **des translocations**.

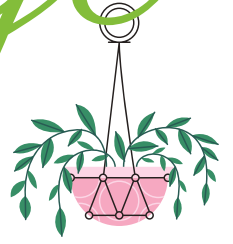
Ils sont donc une source de variations génétiques importantes.

Ainsi, les **ET** ont un impact important sur leur génome hôte.

Une très faible proportion de ces éléments (moins de 0.05%) demeure active aujourd'hui dans notre génome et qui sont d'importance majeure car se sont eux qui sont responsables de la diversité génétique dans les populations humaines et se sont eux aussi qui continuent à produire des maladies en s'intégrant dans ou à proximité des gènes.

Les recombinaisons non homologues des éléments transposables et la perte de séquence génomique ont provoqué l'apparition de cancers dans des lignées cellulaires humaines

Bon courage



LIENS UTILES 🙌

Visiter :

1. <https://biologie-maroc.com>

- Télécharger des cours, TD, TP et examens résolus (PDF Gratuit)

2. <https://biologie-maroc.com/shop/>

- Acheter des cahiers personnalisés + Lexiques et notions.
- Trouver des cadeaux et accessoires pour biologistes et géologues.
- Trouver des bourses et des écoles privées

3. <https://biologie-maroc.com/emploi/>

- Télécharger des exemples des CV, lettres de motivation, demandes de ...
- Trouver des offres d'emploi et de stage

