

# REPARATION DE L'ADN

## I/ Nécessité de la réparation de l'ADN :

Dans les cellules, l'ADN est soumis à des activités métaboliques normales et à des facteurs environnementaux (chimiques ou physiques) portant atteinte à son intégrité.

On estime entre  $10^3$  et  $10^6$  le nombre de lésions/cellule/jour. La plupart de ces lésions provoquent des dommages conduisant à l'impossibilité pour les cellules de se reproduire ou à une létalité des cellules issues de leurs divisions.

Les systèmes de réparation sont des complexes protéiques et des enzymes différents utilisés par la cellule pour surveiller l'intégrité du génome, identifier les erreurs et les corriger.

## II/ Réparation des lésions :

**1. Réparation par photo-activation :** Les dimères de bases pyrimidiques sont des lésions provoquées par les rayons UV (Figure 1a). Le système de réparation par photo-activation est un système permettant la correction des dimères de thymine en utilisant l'énergie lumineuse.

-L'enzyme contient une FAD comme co-facteur sous sa forme réduite FADH<sup>-</sup>.

-La réparation de l'ADN est réalisée après absorption d'un photon ( $\lambda > 300\text{nm}$ ), à l'origine de l'excitation du FADH<sup>-</sup>.

-L'énergie est ensuite utilisée pour couper les liaisons entre les 2 bases pyrimidiques.

Les étapes de réparation par photo-activation sont la liaison de la photolyase à la lésion (Figure 1b), l'absorption de l'énergie et coupure puis libération de l'enzyme (Figure 1c).

**2. Réparation par excision de base (BER) :** Système existant chez les procaryotes et les eucaryotes et corrige les bases anormalement appariées telles que U à la place de T et T-G au lieu de C-G, T obtenue /désamination d'une C méthylée

L'enzyme principal est l'ADN glycosylase qui coupe la liaison N-glycosidique entre la base anormale et le désoxyribose créant un site AP.

Les étapes suivantes sont une coupure permettant la libération du dR-P par une endonucléase AP de type 3' qui coupe la liaison en amont du site puis l'action d'une 3'PDE coupant en aval du site. La fixation d'un nucléotide correct par l'ADN polymérase fixe et la soudure des 2 fragments par l'ADN ligase (Figure 2).

**3. Réparation par excision de nucléotides (NER) :** Système existant chez les eucaryotes. Son homologue chez les procaryotes est le système UVr ABC qui permet la réparation de plusieurs lésions telles que les dimères de T, les nucléotides auxquels sont attachés des groupements chimiques. La région altérée est coupée puis remplacée par un nouveau fragment.

Le système UVrABC, bien caractérisé, chez les procaryotes comprend les étapes suivantes (Figure 3) :

- Reconnaissance du brin altéré par UVrA-UVrB et fixation
- Coupure de part et d'autre de la lésion par des endonucléases UVrBC
- Une hélicase (UVrI) permet l'ouverture du duplex.
- L'ADN polymérase synthétise le nouveau fragment.
- L'ADN ligase soude les extrémités.

Le système de séparation NER chez les eucaryotes implique les gènes Xp (pour Xeroderma pigmentosum, pathologie due à des mutations des enzymes liées au réparation par excision de nucléotide) codant pour les protéines XpC, XpG, XpF....

### III/ Réparation des erreurs réplcatives :

**1. Erreurs réplcatives :** Des erreurs peuvent apparaître au cours de la réplcation. Elles sont de 2 types:

-Mésappariements de bases dus à la transformation de certains groupements (Ex : amino-imino ; la C sous sa forme amino ou NH<sub>2</sub> s'apparie à G, sous sa forme imino ou NH s'apparie à A).

-Formation de boucles simple brin au niveau des séquences répétées.

#### 2. Réparation des erreurs réplcatives :

a/ **Fonction de correction sur épreuve :** assurée par l'ADN polymérase grâce à son activité exonucléasique 3'---5' (Tableau I).

Tableau I : Taux de mésappariements des ADN polymérase normale et mutées

ADN polymérase	Taux de mésappariements
Sans activité éditrice 3' → 5'	10 <sup>-5</sup>
Avec activité éditrice 3' → 5'	10 <sup>-7</sup>
Avec activité éditrice 3' → 5' et réparation des mésappariements	10 <sup>-9</sup>

### b/ Réparation des erreurs post-réplcatives

-**Réparation des mésappariements (MMR ou Mismatch Repair)** est un système existant chez les eucaryotes. Son homologue chez les procaryotes est le système **MutHLS**. Il s'agit d'un système de réparation intervenant après la réplication et permettant une correction des mésappariements, des petites délétions et additions.

Le système MutHLS agit suivant les étapes (Figure 4) :

-Reconnaissance du brin parental qui doit être préservé grâce à la méthylation des **A** et reconnaissance du mésappariement sur l'autre brin/Mut S.

-Coupure en aval de l'erreur/ endonucléase (Mut H activé par Mut L) et élimination de la partie incorrecte.

-Après action d'une hélicase, l'ADN polymérase I synthétise le nouveau fragment.

-L'ADN ligase soude les extrémités.

Chez l'homme, des mutations des enzymes intervenant dans la réparation des mésappariements (MMR) sont impliquées dans le cancer du colon lié au syndrome HNPCC (Cancer colorectal sans polype héréditaire).

**-Système de réparation par recombinaison :** Si le système de réparation précédent est insuffisant, l'ADN polymérase saute la région altérée. La partie face à cette anomalie n'est pas polymérisée: lacune post-réplivative. Le duplex altéré comprend un brin parental comportant une erreur et un brin nouvellement formé interrompu.

Le duplex portant l'anomalie et le brin interrompu est reconnu par la protéine RecA qui permet une recombinaison homologue. La recombinaison se fait entre le deuxième brin parental et le brin interrompu. La correction des 2 duplex se fait par:

- \*Excision, polymérisation et ligation du brin altéré pour un duplex
- \*Polymérisation et ligation pour le brin du second duplex (Figure 5).

Chez la femme, les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2, molécules intervenant dans les réparations par recombinaison homologue sont responsables du cancer du sein d'origine génétique. Les cellules déficientes en BRCA1 ou BRCA2 qui échappent à la mort cellulaire, accumulent des dommages au niveau de l'ADN.

**-Système SOS :** Le système SOS regroupe une trentaine de gènes (dont *RecA*) impliqués dans la réplication, la réparation de l'ADN et la division cellulaire. L'expression de ces gènes est contrôlée par l'altération de l'ADN (régulon). Le gène *RecA* est réprimé par la protéine Lex A. L'augmentation des lésions et erreurs provoque l'hydrolyse de Lex A et l'expression de Rec A et des gènes codant pour le système SOS. Le système SOS fonctionne suivant 2 états (Figure 6):

- Un état non induit, sans la protéine Rec A: La protéine Lex A fixé aux opérateurs, réprime l'expression des gènes du système SOS.
- Un état induit, l'ADN endommagé augmente le taux de protéine Rec A et provoque l'hydrolyse de LexA. Les protéines du système SOS peuvent être synthétisées.