

Master I : Physiologie cellulaire et physiopathologie.

Module : Immunogénétique.

Chapitre II : Les mécanismes de réparation de l'ADN.

1- INTRODUCTION

L'expression de l'information génétique dans toutes les cellules est un **système** essentiellement **unidirectionnel** : l'ADN détermine la synthèse de l'ARN, et l'ARN détermine à son tour la synthèse des polypeptides qui forment les protéines.

Le fonctionnement d'une cellule dépend de l'activité coordonnée de nombreuses protéines. L'expression des gènes assure que les protéines sont synthétisées au bon endroit et au bon moment, de ce fait l'expression génique est hautement régulée. Tous les gènes présents dans une cellule ne sont pas actifs et les différents types cellulaires expriment des gènes différents. L'expression de ces derniers est régulée par le promoteur.

2- MUTATION ET MUTAGENES

Les mutations sont des altérations de la séquence d'ADN habituelle d'un organisme qui résultent de l'action d'agents physiques et chimiques ou d'erreur dans la réplication de l'ADN. Les mutations perpétuent après la division cellulaire. On distingue les mutations ponctuelles (mutations faux sens, non sens et silencieuses) et les mutations de grande envergure ou à grande ampleur (délétion, insertion et réarrangement). Seules **les mutations au niveau des régions codantes des gènes sont susceptibles d'affecter la fonction des protéines codées.**

Les changements dans la structure des nucléotides conduisent à des bases altérées dont la structure devient permanente après la réplication de l'ADN. Ces changements peuvent être dus à certains agents mutagènes. On distingue **2 types** :

- **Mutagènes chimiques** : de nombreux produits chimiques différents peuvent avoir une action mutagène. Des analogues de bases se substituent aux bases normales durant la réplication de l'ADN et causent des mutations en altérant les profils d'appariements de bases. Les agents intercalaires s'insèrent entre les bases dans la double hélice. Ils provoquent l'insertion d'une base supplémentaire au moment de la réplication ce qui provoque une mutation « *frameshift* ». De nombreux mutagènes chimiques modifient les bases, souvent par délétion de groupements alkyles ou aryles ou par désamination. L'ADN subit aussi des mutations spontanées par réaction avec les espèces chimiques particulières dans la cellule. Les espèces chimiques à oxygène réactif (ROS) présentes dans les cellules aérobies détruisent également les bases.

Les mécanismes de réparation de l'ADN.

- **Mutagènes physiques** : des radiations ionisantes sous forme de rayons X ou gamma endommagent la molécule d'ADN de façon extensive. Le rayonnement ultraviolet est absorbé par les bases et conduit à former des dimères de cyclobutyle entre des bases pyrimidiques adjacentes. La chaleur est un agent mutagène significatif.

3- REPARATION DE L'ADN

La présence de nombreux agents qui font muter l'ADN a conduit les organismes à développer des mécanismes extensifs de réparation de l'ADN. Ces mécanismes de réparation sont complexes mais on distingue trois types principaux : réparation par excision, réparation directe et réparation des mésappariements.

Réparation par excision :

C'est un système complexe qui est probablement la forme la plus commune de réparation de l'ADN. De nombreux types de dommages sont réparés de cette façon, y compris les dimères pyrimidiques. Initialement, une enzyme, parmi tout un ensemble d'enzyme, reconnaît que des nucléotides sont endommagés et les marque afin de les réparer. Le marquage peut prendre la forme d'une lacune sur l'un des brins de la DH à proximité immédiate de la zone endommagée ou la base endommagée peut être directement enlevée, ce qui laisse un éventail vide. A l'étape suivante, une nucléase élimine le nucléotide marquée ainsi qu'un petit nombre de ses voisins. Une ADN polymérase synthétise alors un nouvel ADN afin de remplacer les bases manquantes et une ADN ligase relie le nouvel ADN à la molécule existante ce qui restaure la structure originelle avant erreur.

Réparation directe :

C'est une forme beaucoup moins commune de réparation de l'ADN par l'inversion d'altérations structurales de nucléotides. la photoréactivation est un exemple important : qui mets en jeux la réparation des dimères pyrimidiques produits par les radiations UV. Des enzymes induites par la lumière visible réparent les dimères pyrimidiques en cassant les liens qui se forment lors de la dimérisation.

Réparation des mésappariements :

Ce système corrige des erreurs dans la réplication de l'ADN en identifiant les nucléotides mal appariés et en remplaçant la base qui a été mal insérée. Le système détermine la base mal appariée qui est correcte en identifiant celui des brins d'ADN parental qui est méthylé.