

# **Réparation de l'ADN**

**Biologie Générale - BioEng-110 - CG 2**

**Camille Goemans - 2025**

# Les mutations de l'ADN

Les mutations sont **essentielles** pour la **survie et l'adaptation** de l'espèce, en permettant la **sélection naturelle**



Un **excès de mutations** est néfaste, le taux de mutations doit rester bas

# Les mutations de l'ADN

Nous avons besoin de **systèmes de réparation** de l'ADN : Prix Nobel de Chimie 2015

## Chemistry 2015



III. N. Elmehed. © Nobel Media AB 2015.



III. N. Elmehed. © Nobel Media AB 2015.

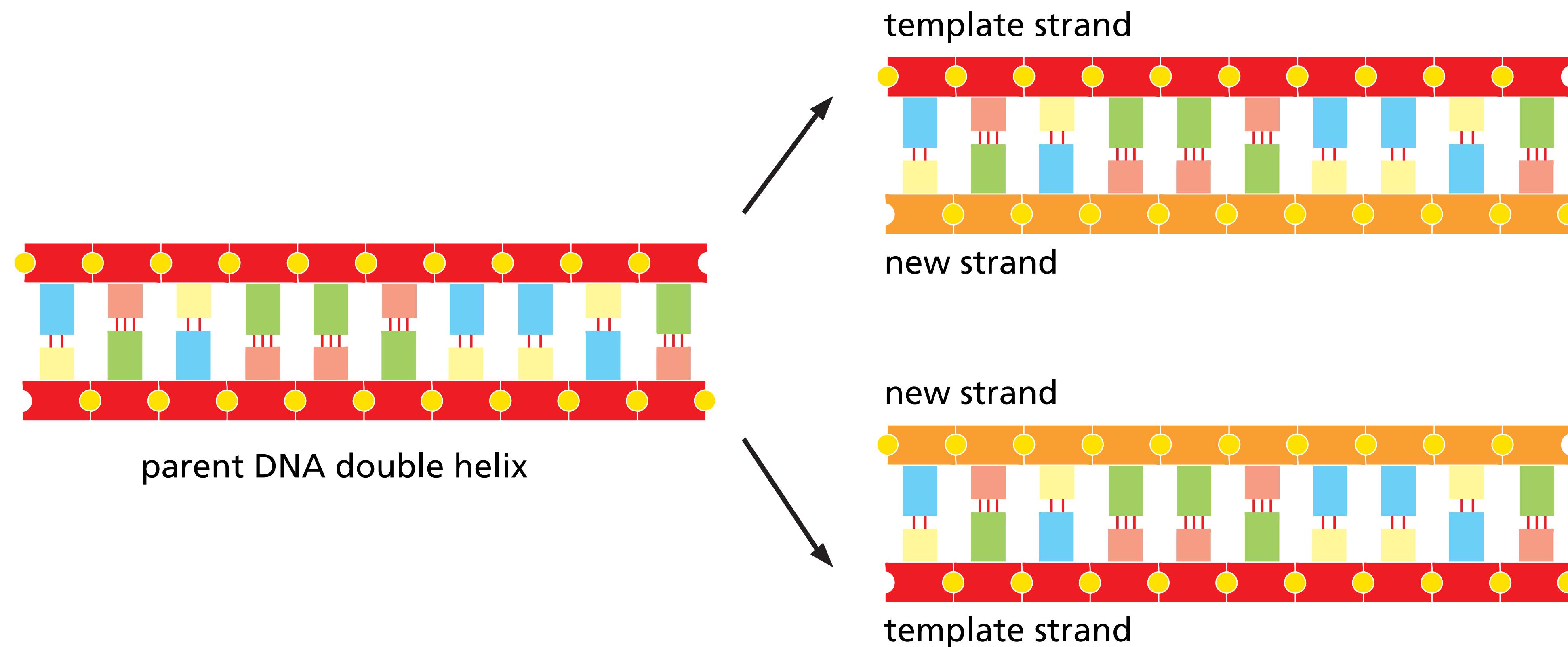


III. N. Elmehed. © Nobel Media AB 2015.

# Les mutations de l'ADN

1. L'ADN polymérase est hautement fidèle lors de la **réPLICATION**

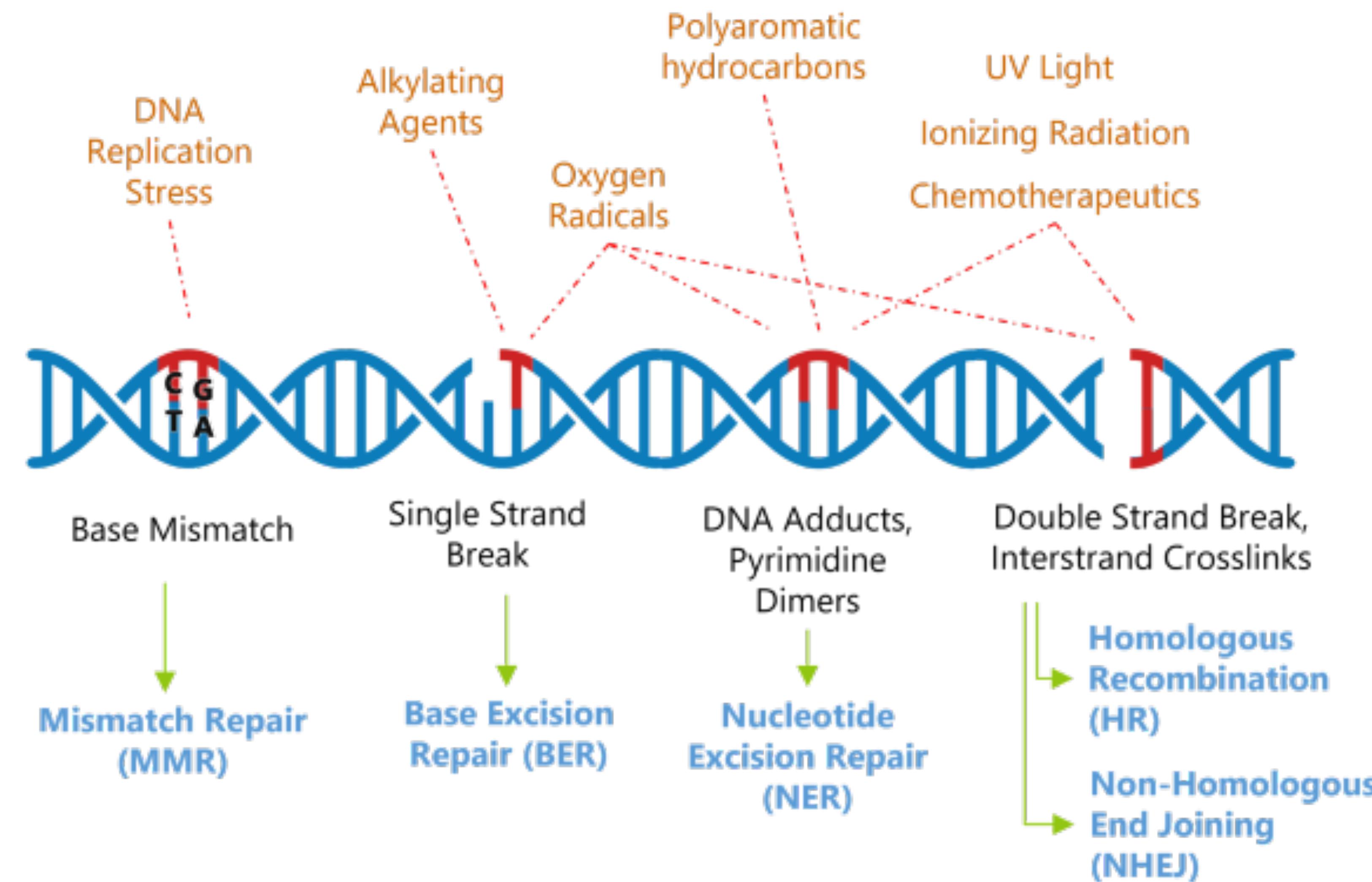
→ **Proofreading** de l'ADN polymerase



# Les mutations de l'ADN

1. L'**ADN polymérase** est hautement fidèle lors de la **réPLICATION**
  - **Proofreading** de l'ADN polymerase
2. Les cellules ont de nombreux moyens de **déTECTER et CORRIGER** les dommages de l'ADN
  - Réparation des erreurs de copie (**MMR = mismatch repair**)
  - Excision de nucléotides (**NER = nucleotide repair**)
  - Excision de base (**BER = base excision repair**)
  - Jonction d'extrémités non-homologues (**NHEJ: Non-homologous end-joining**)
  - Recombinaison homologue (**HR: homologous recombination**)

# Les mutations de l'ADN

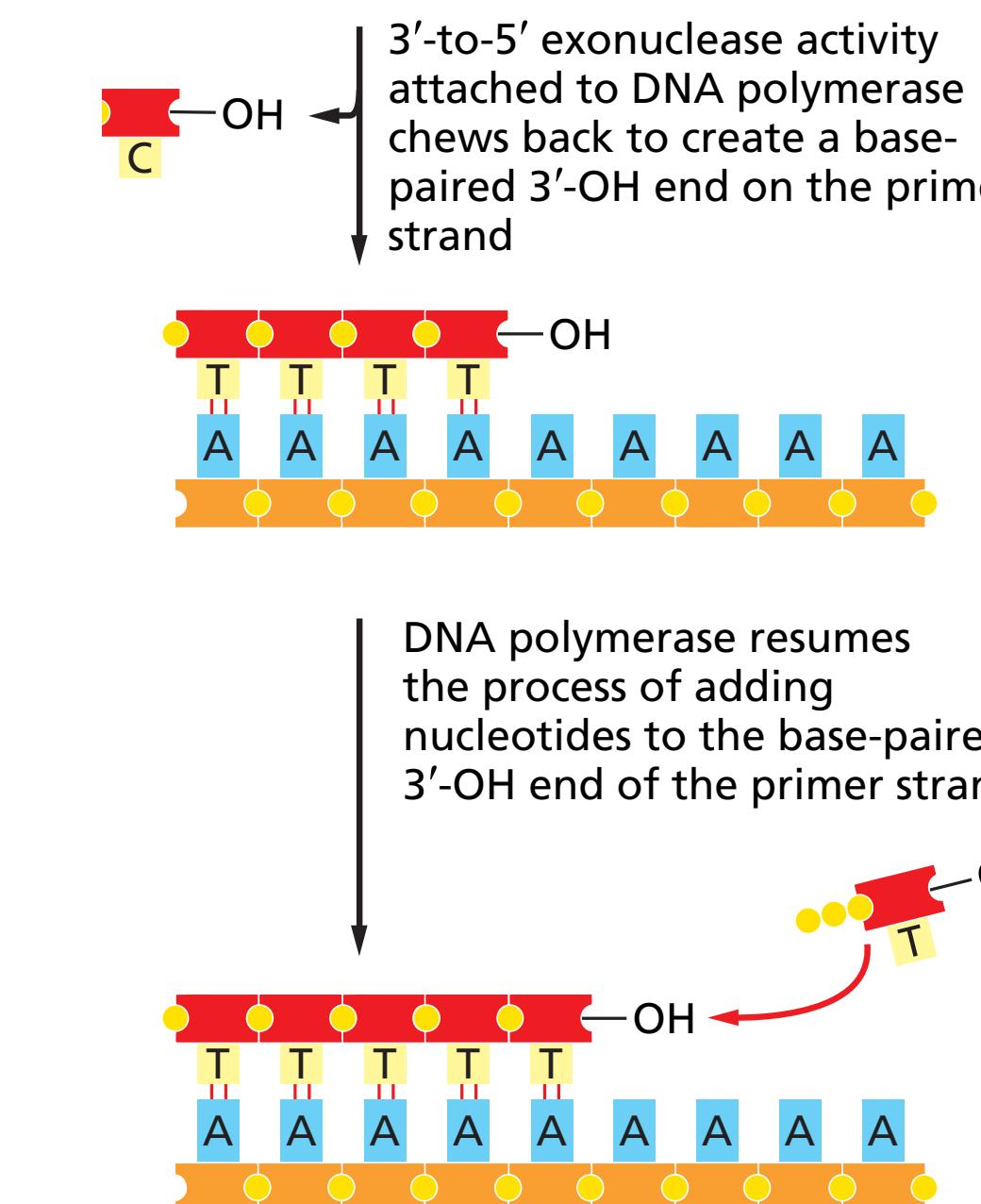
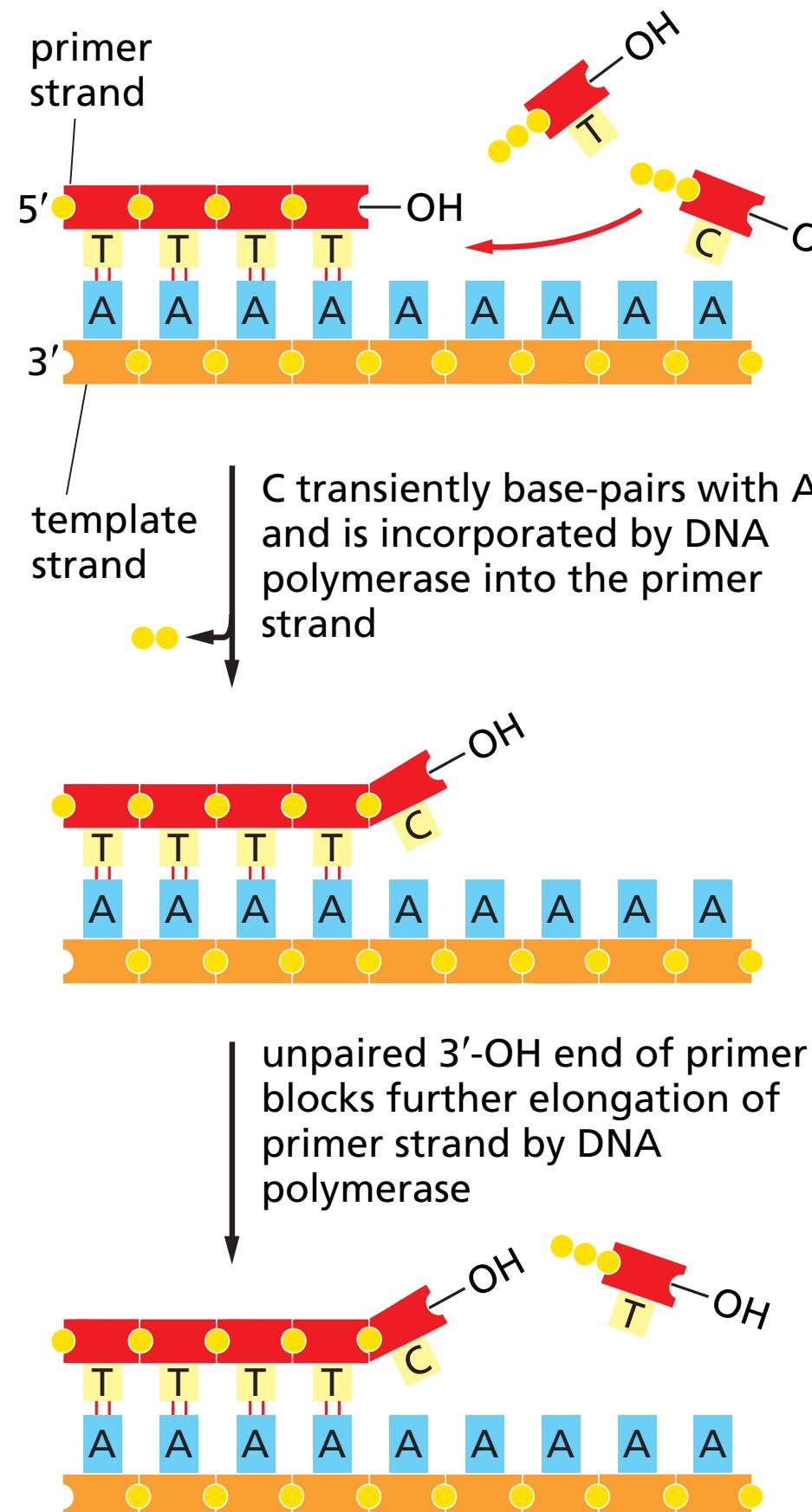


# Les mutations de l'ADN

1. L'**ADN polymérase** est hautement fidèle lors de la **réPLICATION**
  - **Proofreading** de l'ADN polymerase
2. Les cellules ont de nombreux moyens de **déTECTER et CORRIGER** les dommages de l'ADN
  - Réparation des erreurs de copie (**MMR = mismatch repair**)
  - Excision de nucléotides (**NER = nucleotide repair**)
  - Excision de base (**BER = base excision repair**)
  - Jonction d'extrémités non-homologues (**NHEJ: Non-homologous end-joining**)
  - Recombinaison homologue (**HR: homologous recombination**)

# Le proofreading de l'ADN polymérase

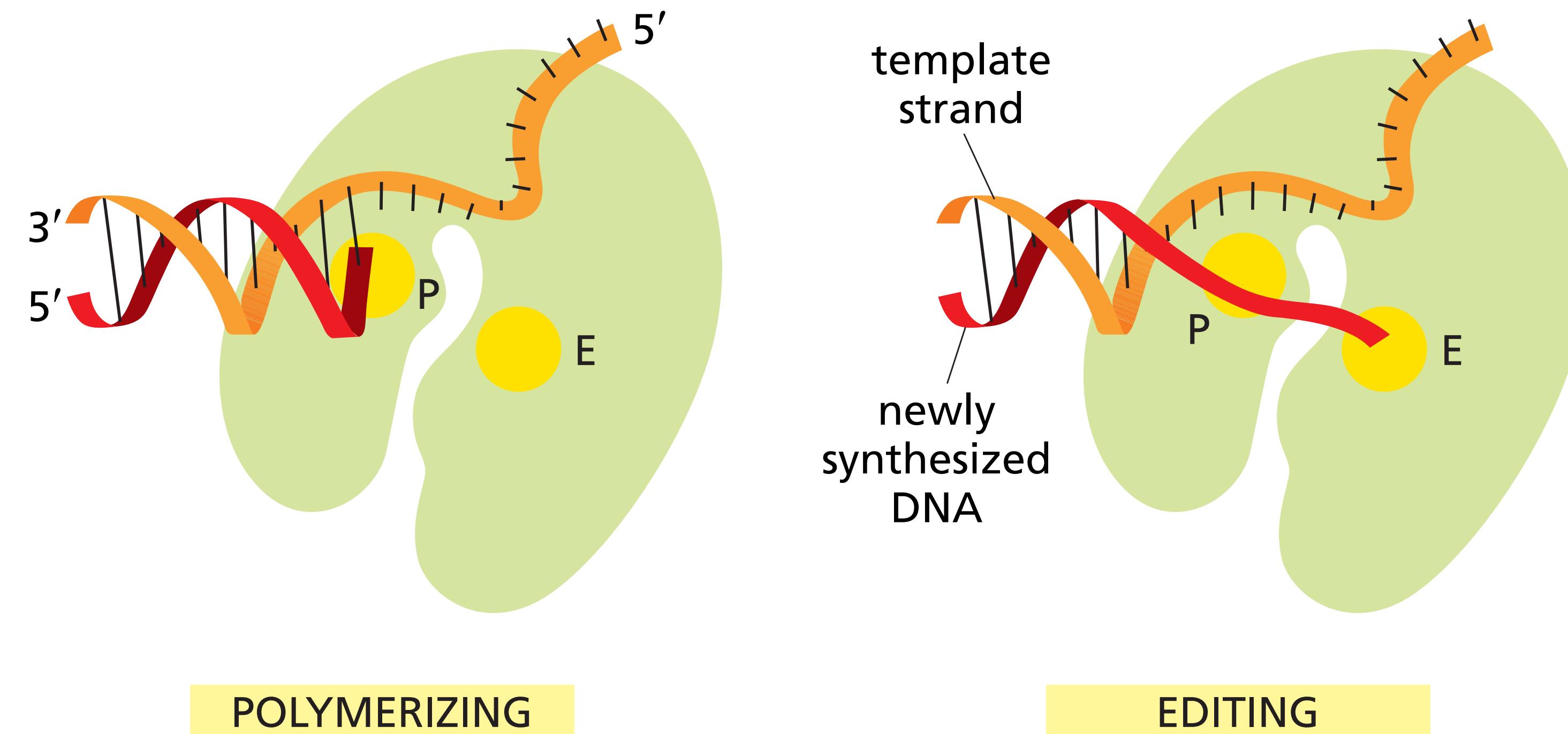
L'ADN polymerase possède une “activité de relecture”



Si le mauvais appariement n'est pas corrigé par la relecture, il peut encore l'être **jusqu'à la prochaine réPLICATION**

# Le proofreading de l'ADN polymérase

L'ADN polymerase possède une “activité de relecture”



Si le mauvais appariement n'est pas **corrigé** par la relecture, il peut encore l'être **jusqu'à la prochaine réPLICATION**

# Les mutations de l'ADN

1. L'ADN polymérase est hautement fidèle lors de la **réPLICATION**

→ Proofreading de l'ADN polymerase

2. Les cellules ont de nombreux moyens de **déTECTER et CORRIGER** les dommages de l'ADN

→ Réparation des erreurs de copie (**MMR = mismatch repair**)

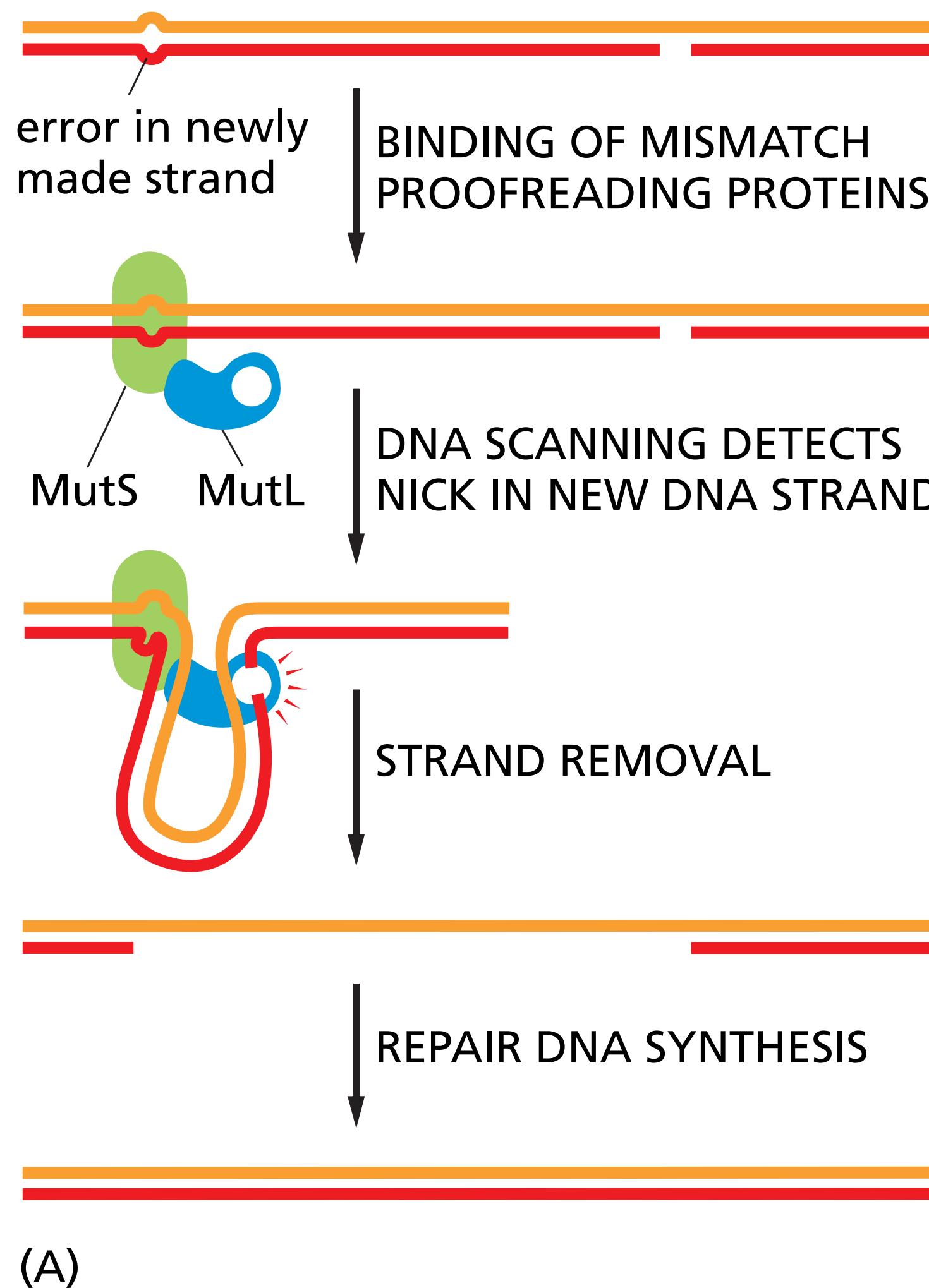
→ Excision de nucléotides (**NER = nucleotide repair**)

→ Excision de base (**BER = base excision repair**)

→ Jonction d'extrémités non-homologues (**NHEJ: Non-homologous end-joining**)

→ Recombinaison homologue (**HR: homologous recombination**)

# Réparation des erreurs de copie (MMR)

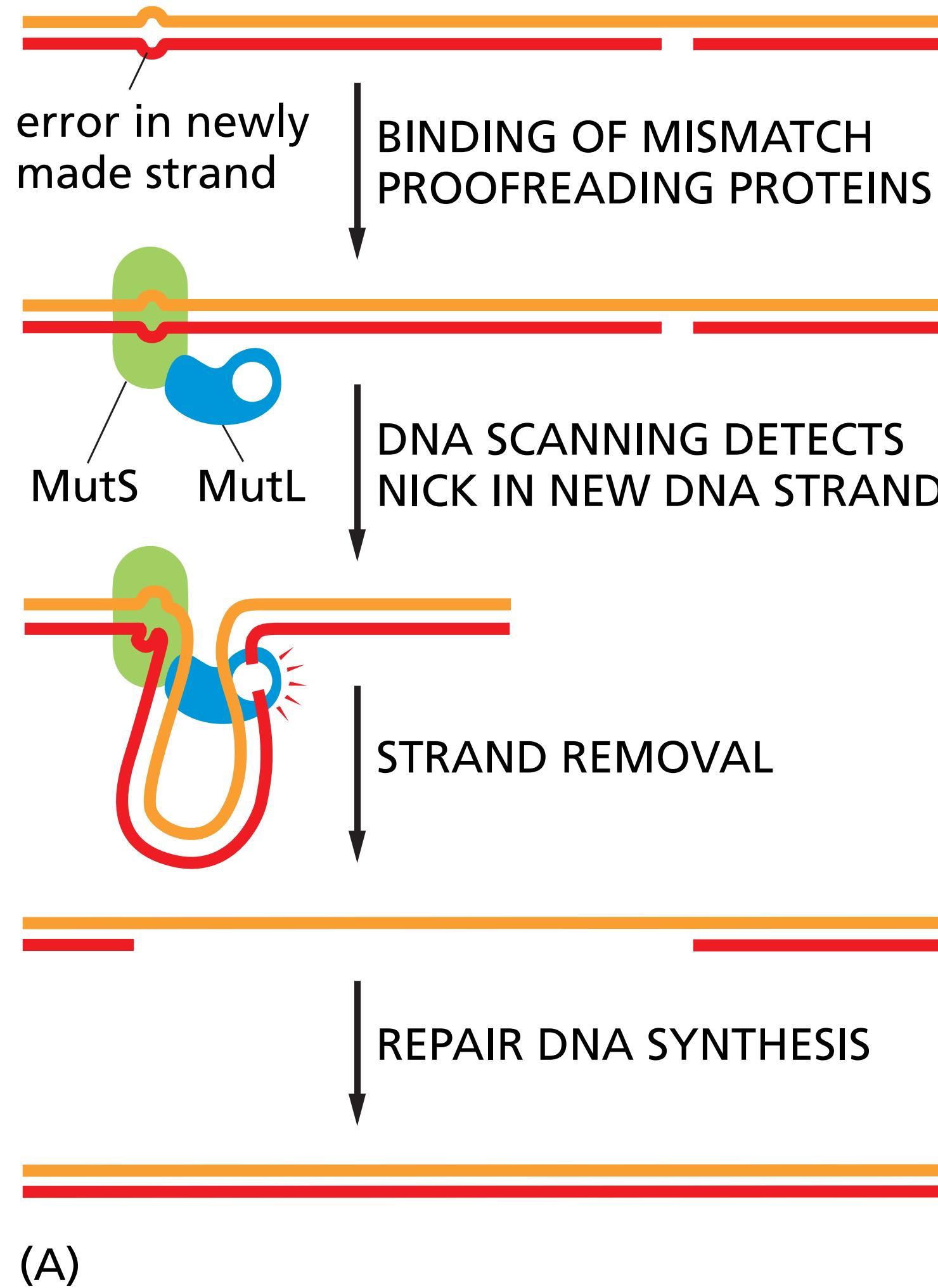


Mécanisme de **surveillance** pour réparer des erreurs de réPLICATION sur le **brin nouvellement synthétisé**

1. Les protéines MutS et MutL (chez les bactéries) détectent la **distortion** au niveau de l'ADN
2. Elles détectent (ou créent) une **coupure dans l'ADN**
3. La portion du brin est **supprimé et re-synthétisé**

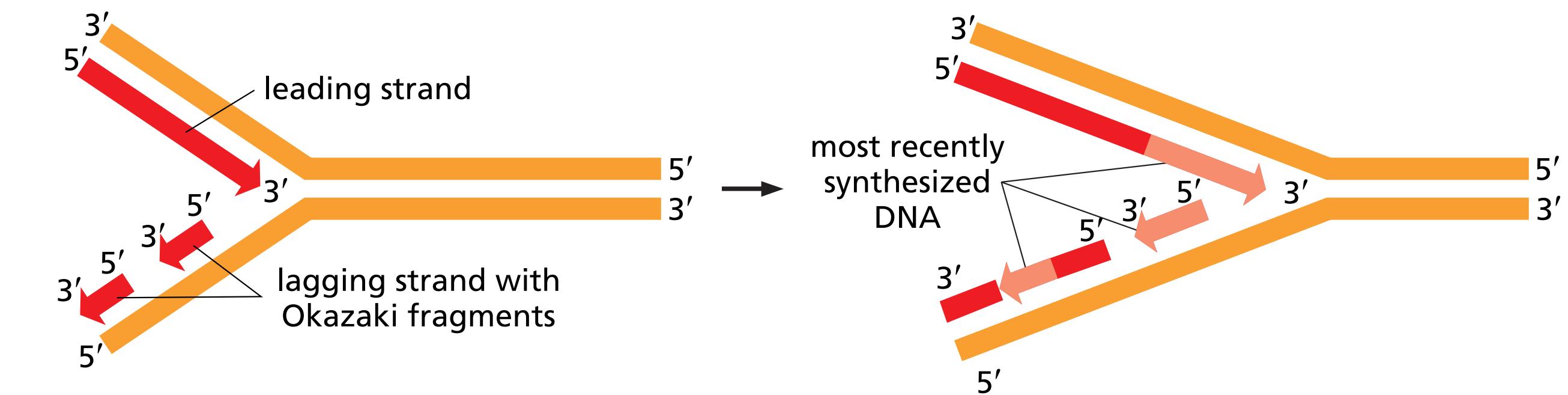
Comment savent-elles quel est le **nouveau brin**?

# Réparation des erreurs de copie (MMR)



Comment savent-elles quel est le **nouveau brin**?

- Chez les **prokaryote**, l'**ADN est méthylé**. Pendant un moment, le nouveau brin n'est pas méthylé tandis que l'ancien l'est.
- Chez les **eukaryotes**:
  - le *lagging strand* contient des coupures et est donc reconnaissable
  - on ne sait pas comment le *leading strand* est reconnu



# Réparation des erreurs de copie (MMR)

Que se passe-t-il quand le **MMR ne fonctionne pas**?

Ex: syndrome de Lynch (mutation des protéines impliquées, autosomal dominant)

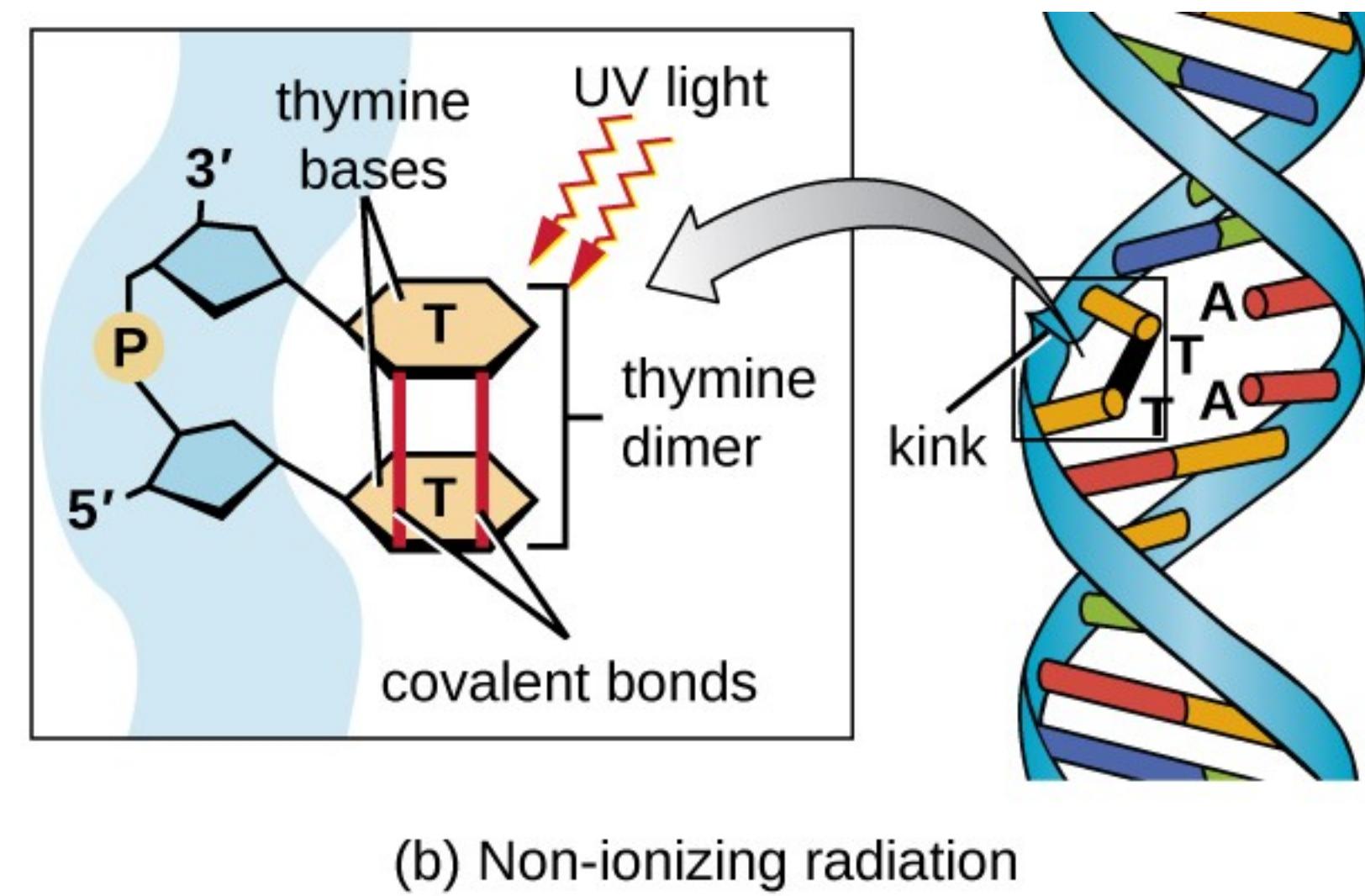
Risques cumulatifs avant 75 ans	Syndrome de Lynch	Population générale
Cancer colorectal	♀ : 24-52% ♂ : 28-75%	♀ : 3,5% ♂ : 4,6%
Cancer de l'endomètre	27-71%	1,5%
Cancer de l'estomac	2-13%	< 1%
Cancer de l'ovaire	3-13%	1,3%
Cancer des voies urinaires	1-12%	< 1%
Cancer de l'intestin grêle	4-7%	< 1%

# Excision de nucléotides (NER)

Mécanisme de **surveillance** pour réparer des dommages à l'ADN, notamment causés par les UV

Pour rappel:

- **Ultraviolets:** formation de liaisons anormales entre **dimères de pyrimidines**. La déformation de la double hélice cause le mauvais appariement des bases et bloque l'ADN polymérase.

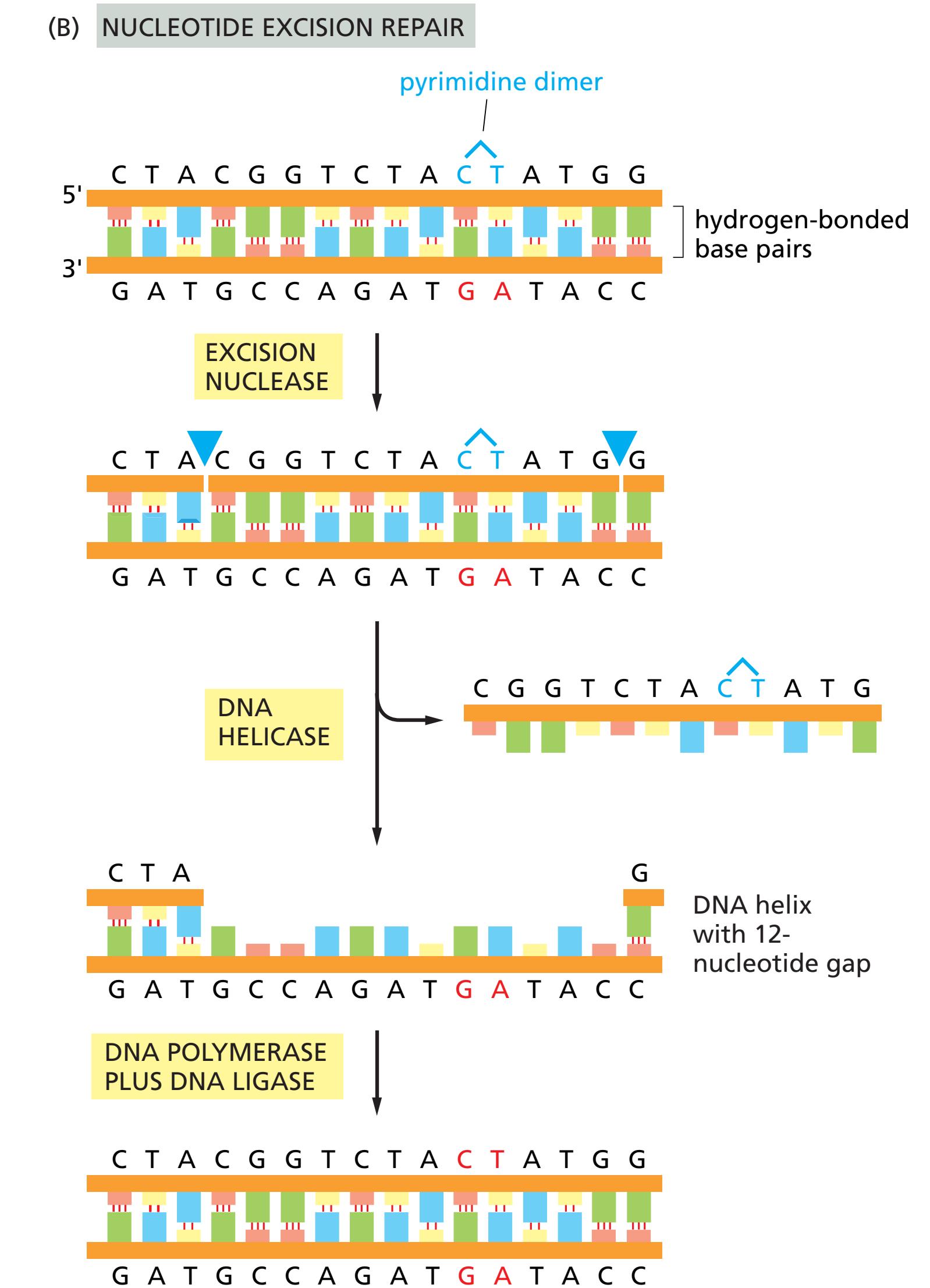


# Excision de nucléotides (NER)

Mécanisme de **surveillance** pour réparer des dommages à l'ADN, notamment causés par les UV

1. Les protéines impliquées détectent une **distortion** au niveau de la **double hélice** (pas un changement de base)

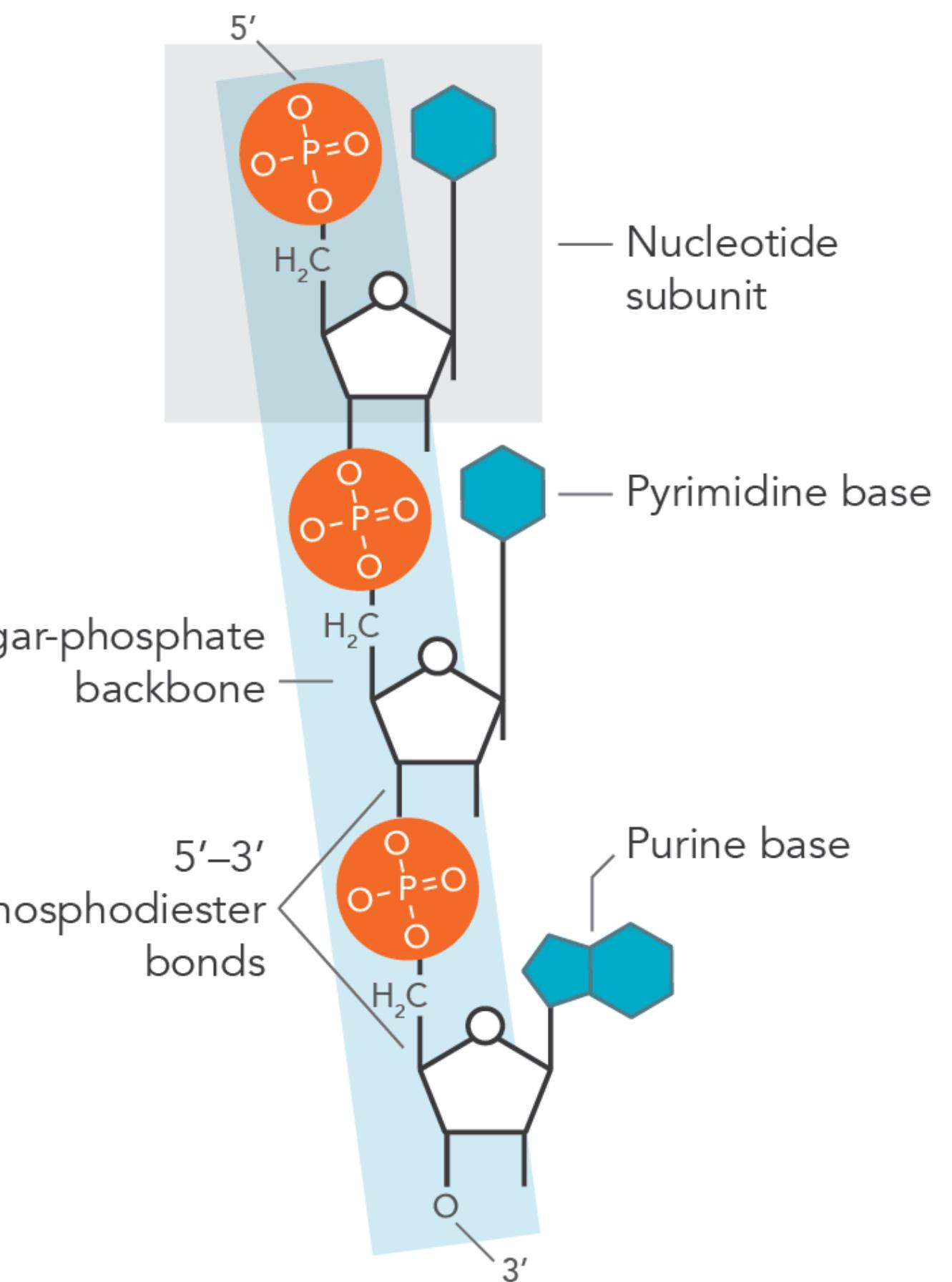
2. Elles clivent le lien **phosphodiester** de part et d'autre



# Excision de nucléotides (NER)

Mécanisme de **surveillance** pour réparer des dommages à l'ADN, notamment causés par les UV

1. Les protéines impliquées détectent une **distortion** au niveau de la **double hélice** (pas un changement de base)
2. Elles clivent le lien **phosphodiester** de part et d'autre



# Excision de nucléotides (NER)

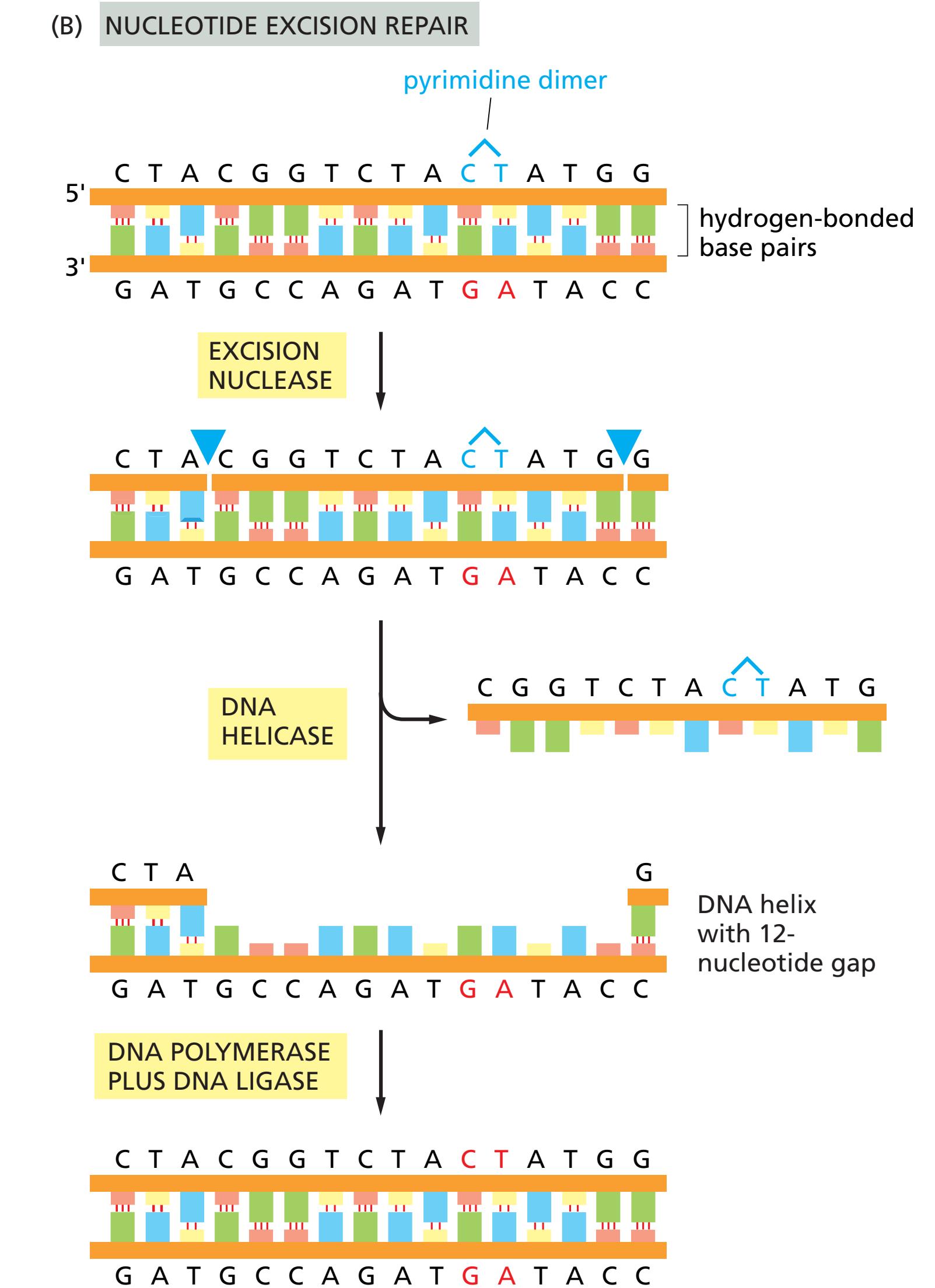
Mécanisme de **surveillance** pour réparer des dommages à l'ADN, notamment causés par les UV

1. Les protéines impliquées détectent une **distortion** au niveau de la **double hélice** (pas un changement de base)

2. Elles clivent le lien **phosphodiester** de part et d'autre

3. Une **ADN hélicase** supprime la **portion abimée**

4. L'**ADN polymérase** et la **ligase** réparent l'ADN

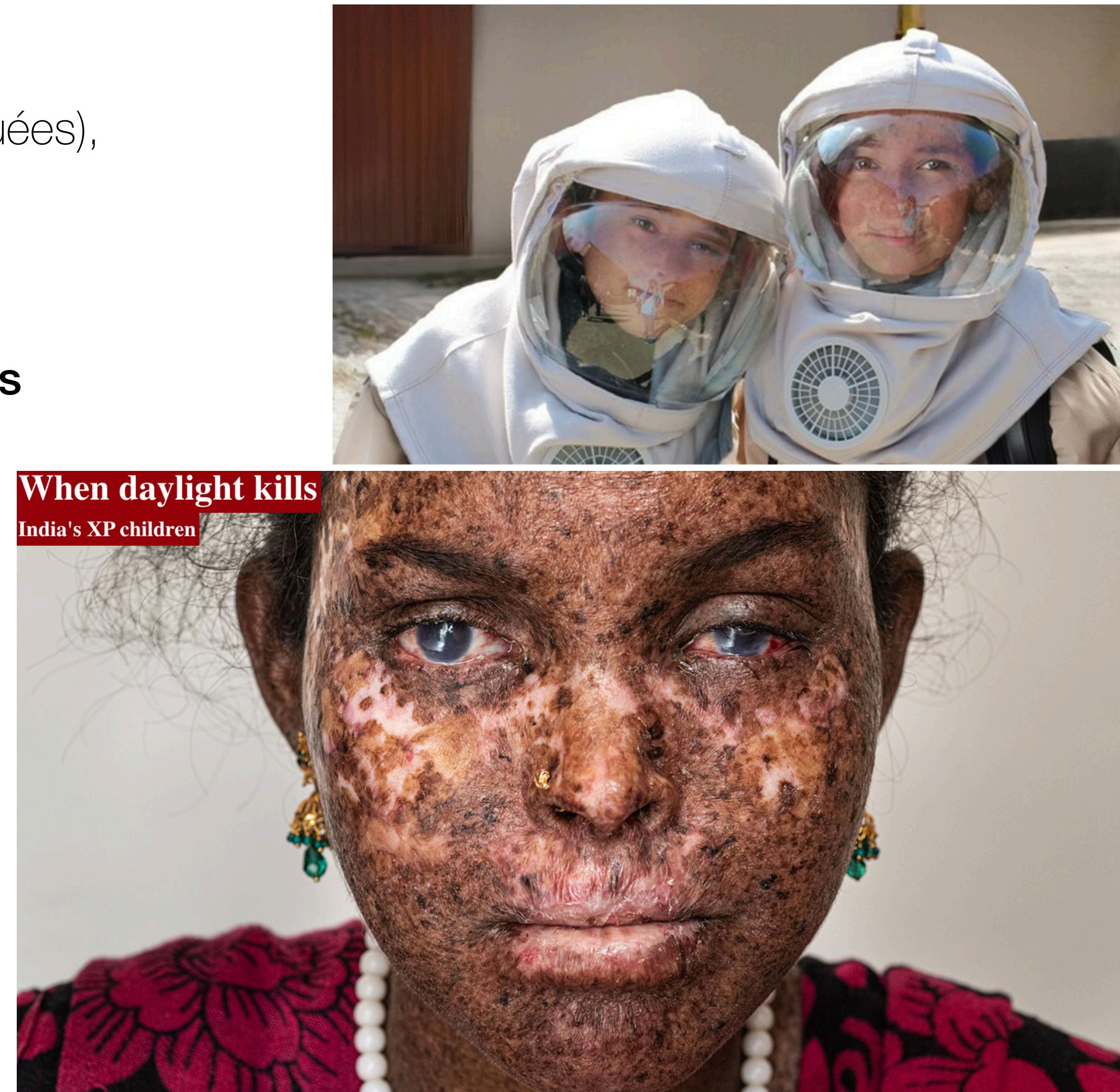


# Excision de nucléotides (NER)

Que se passe-t-il quand le **NER ne fonctionne pas**?

Ex: Xeroderma pigmentosum (mutation des protéines impliquées), autosomal récessif

- pas de **réparation de l'ADN** des dommages causés par les **UVs**
- risque élevé de **cancer de la peau** (50% à 10 ans)
- changement de **pigmentation** de la peau
- sensibilité des **yeux** aux UVs
- dommages **neurologiques** progressifs
- espérance de vie de **30-40 ans**

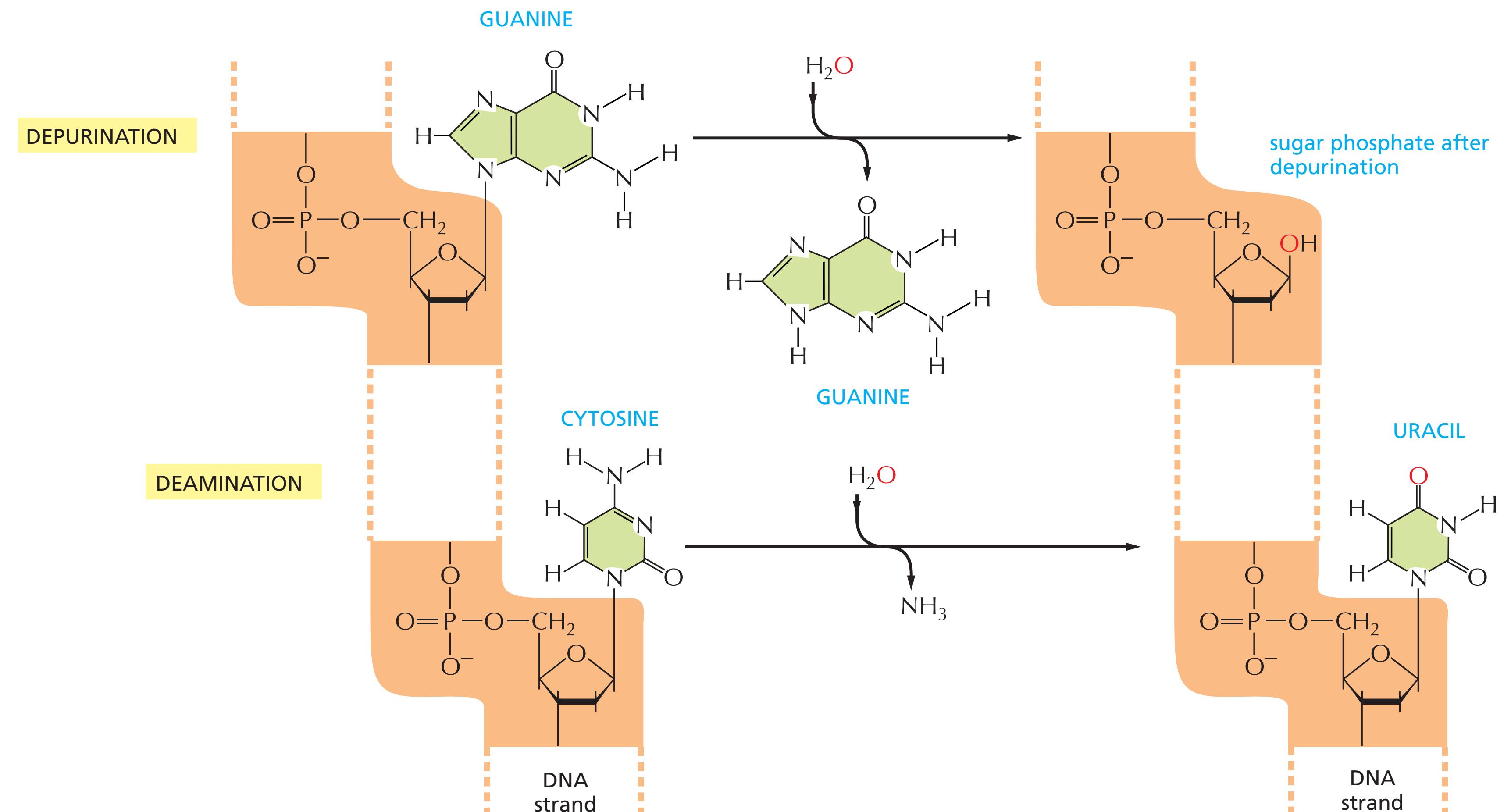


# Excision de bases (BER)

Mécanisme de **surveillance** pour réparer des **modifications chimiques** survenues au niveau d'une **base individuelle**

Pour rappel

**Mutations spontanées**

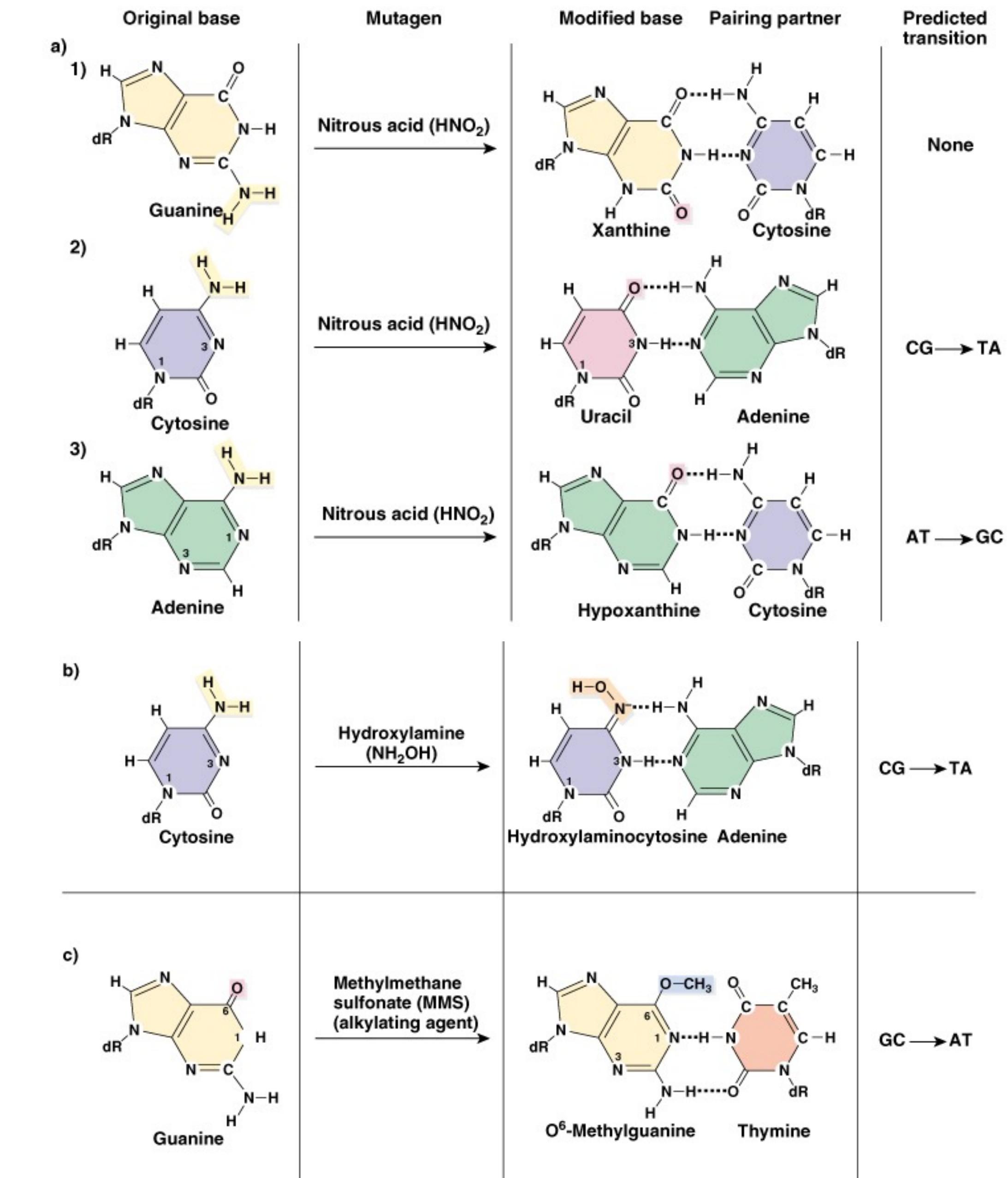


# Excision de bases (BER)

Mécanisme de **surveillance** pour réparer des **modifications chimiques** survenues au niveau d'une **base individuelle**

Pour rappel

**Mutations induites**



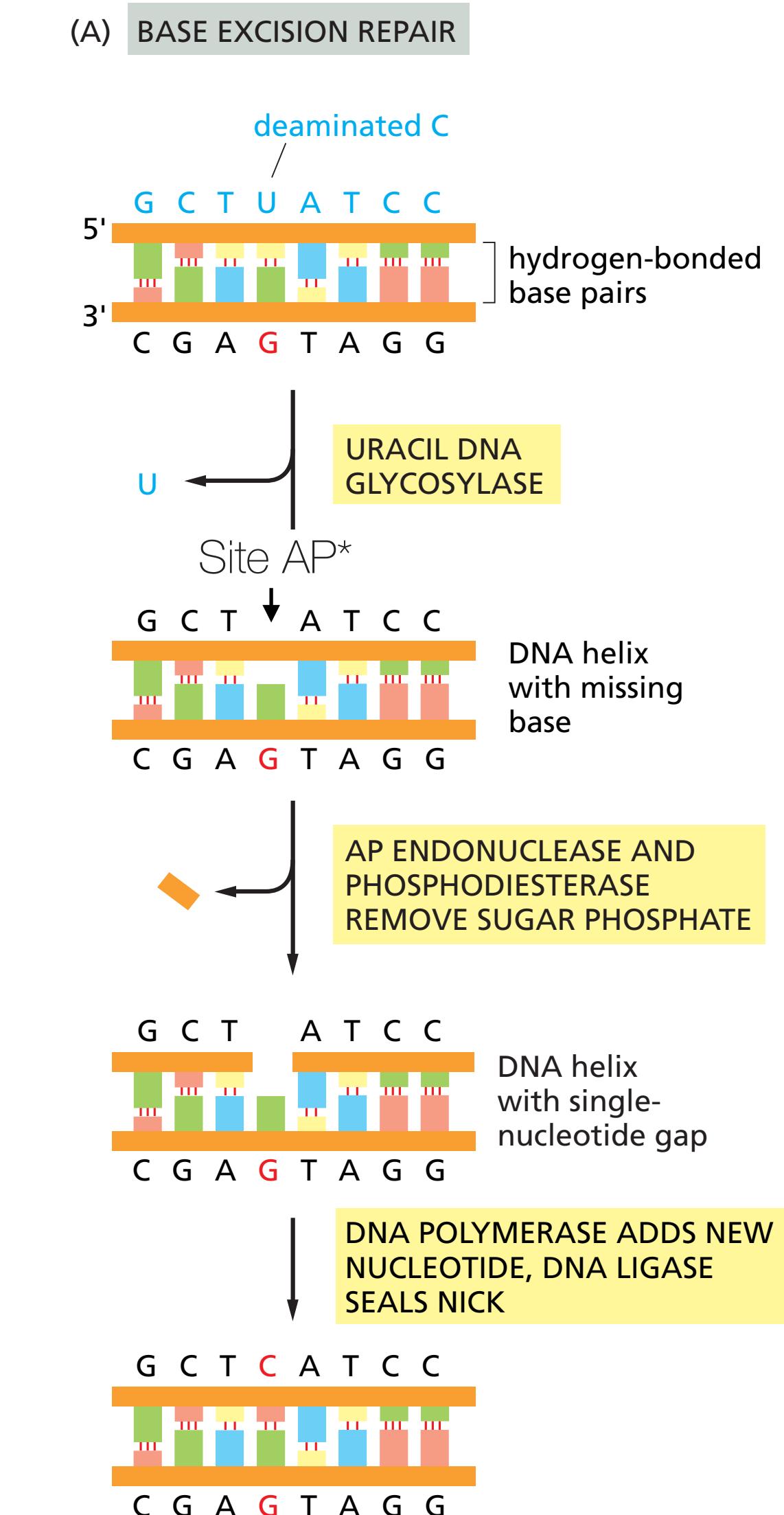
# Excision de bases (BER)

Mécanisme de **surveillance** pour réparer des **modifications chimiques** survenues au niveau d'une **base individuelle**

1. En cas de déamination, la **DNA glycosylase** enlève la base modifiée

2. Une **endonucléase AP** et une **phosphodiesterase** coupent le brin d'ADN pour enlever les déoxyribooses et phosphates restant

\*Un site AP (site apurinique/apirimidique), ou site abasique, est un emplacement de l'ADN où la base (purine ou pyrimidine) est manquante.



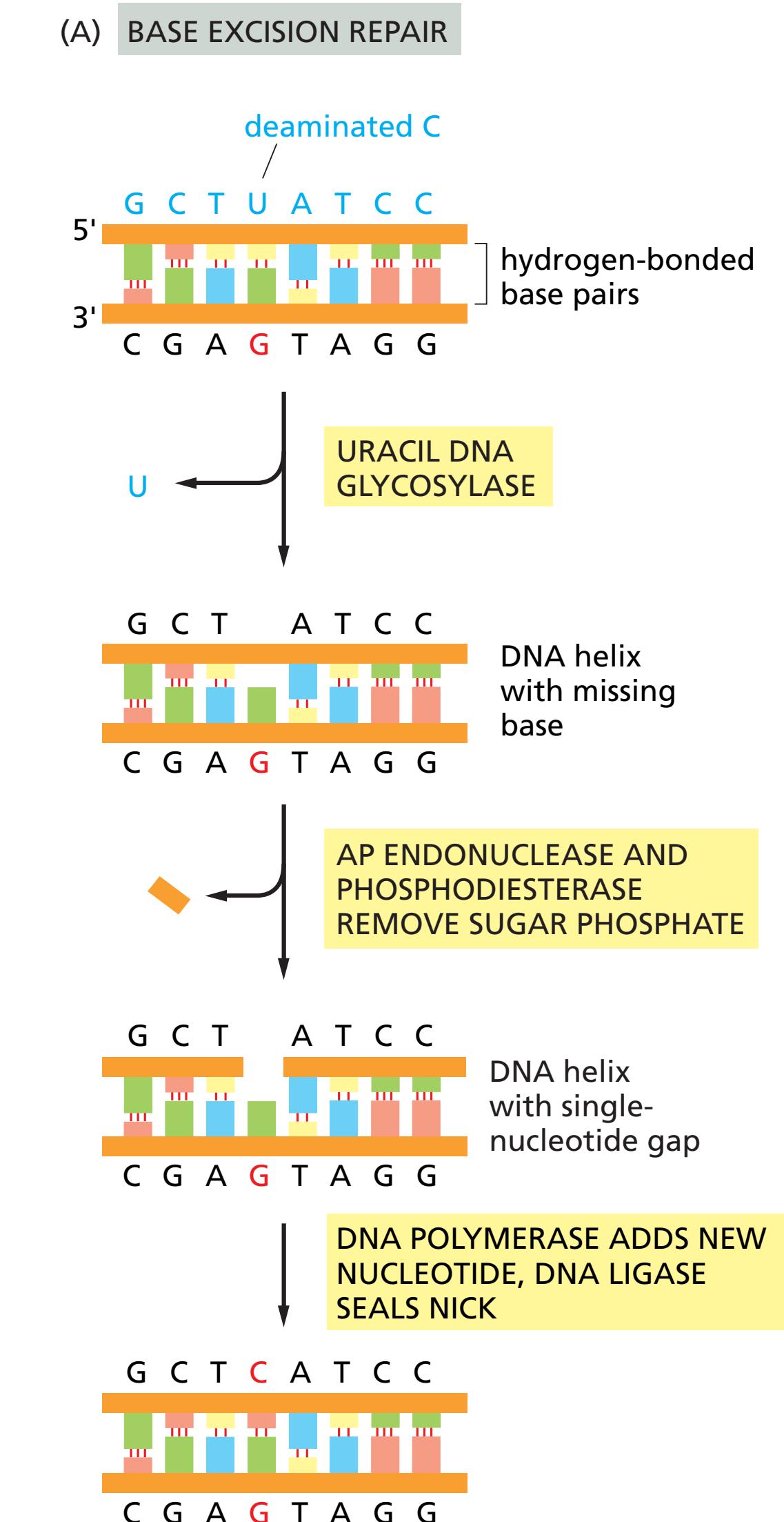
# Excision de bases (BER)

Mécanisme de **surveillance** pour réparer des **modifications chimiques** survenues au niveau d'une **base individuelle**

1. En cas de déamination, la **DNA glycosylase** enlève la base modifiée

2. Une **endonucléase AP** et une **phosphodiesterase** coupent le brin d'ADN pour enlever les déoxyribose et phosphate restant

3. L'**ADN polymérase** et la **ligase** réparent l'ADN



# Les mutations de l'ADN

1. L'ADN polymérase est hautement fidèle lors de la **réPLICATION**

→ Proofreading de l'ADN polymerase

2. Les cellules ont de nombreux moyens de **déTECTER et CORRIGER** les dommages de l'ADN

→ Réparation des erreurs de copie (**MMR = mismatch repair**)

→ Excision de nucléotides (**NER = nucleotide repair**)

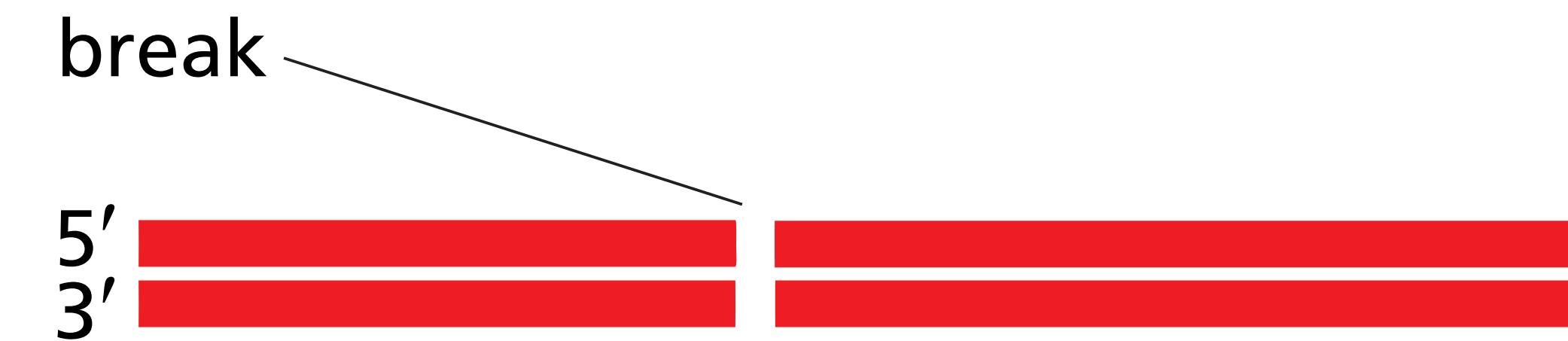
→ Excision de base (**BER = base excision repair**)

→ Jonction d'extrémités non-homologues (**NHEJ: Non-homologous end-joining**)

→ Recombinaison homologue (**HR: homologous recombination**)

# Cassure du double brin: deux mécanismes

Problème: il n'y a pas de **template** intact pour réparer l'ADN



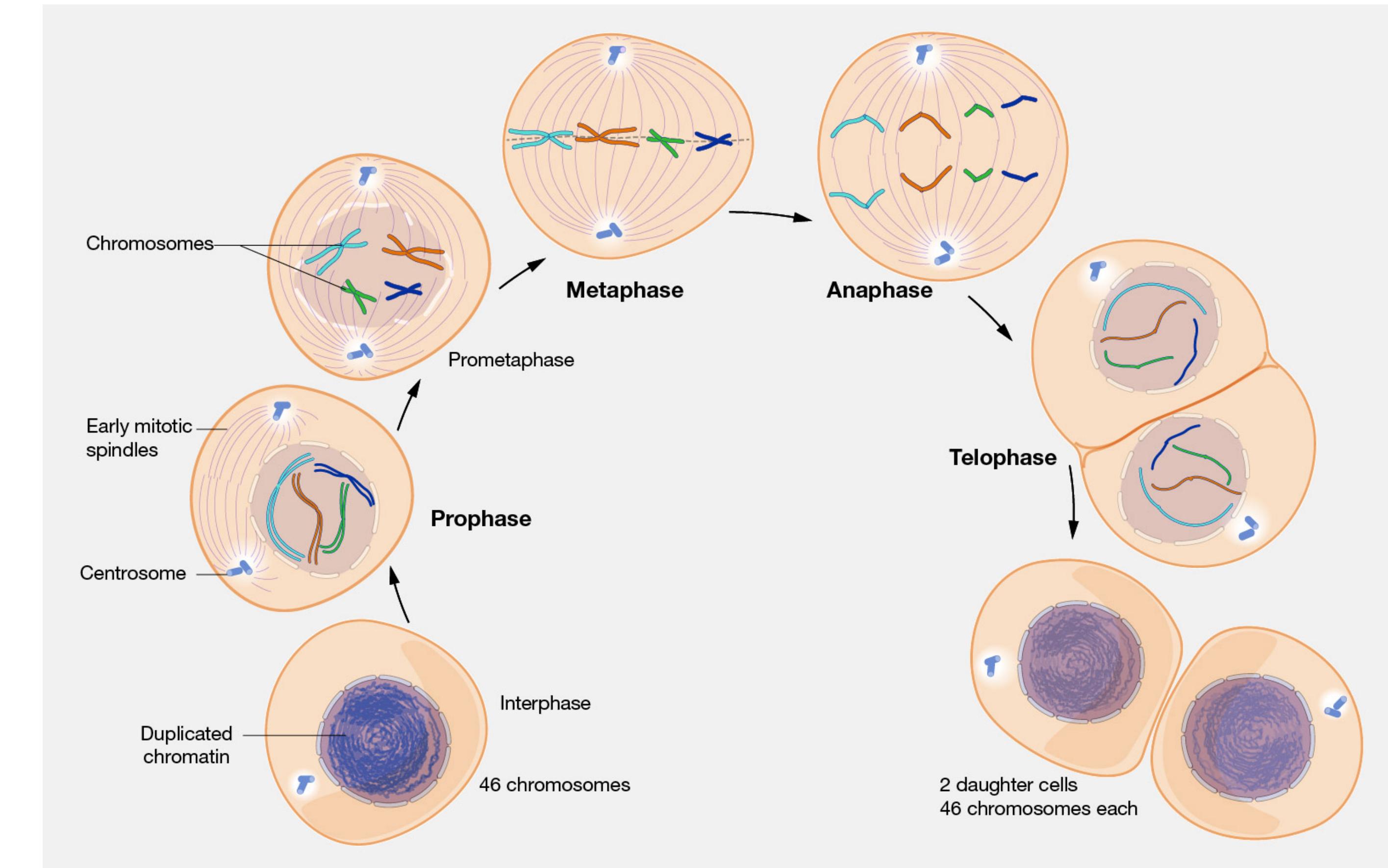
# Cassure du double brin: deux mécanismes

Problème: il n'y a pas de **template** intact pour réparer l'ADN

Lors de la **division cellulaire** (mitose), chaque **chromosome** est **copié à l'identique** pour que chaque cellule fille ait le même **contenu génétique**

Les 2 chromosomes identiques sont appelés **chromatides-soeurs**

La **présence/absence** d'une chromatide-soeur dépend de l'étape du **cycle cellulaire**



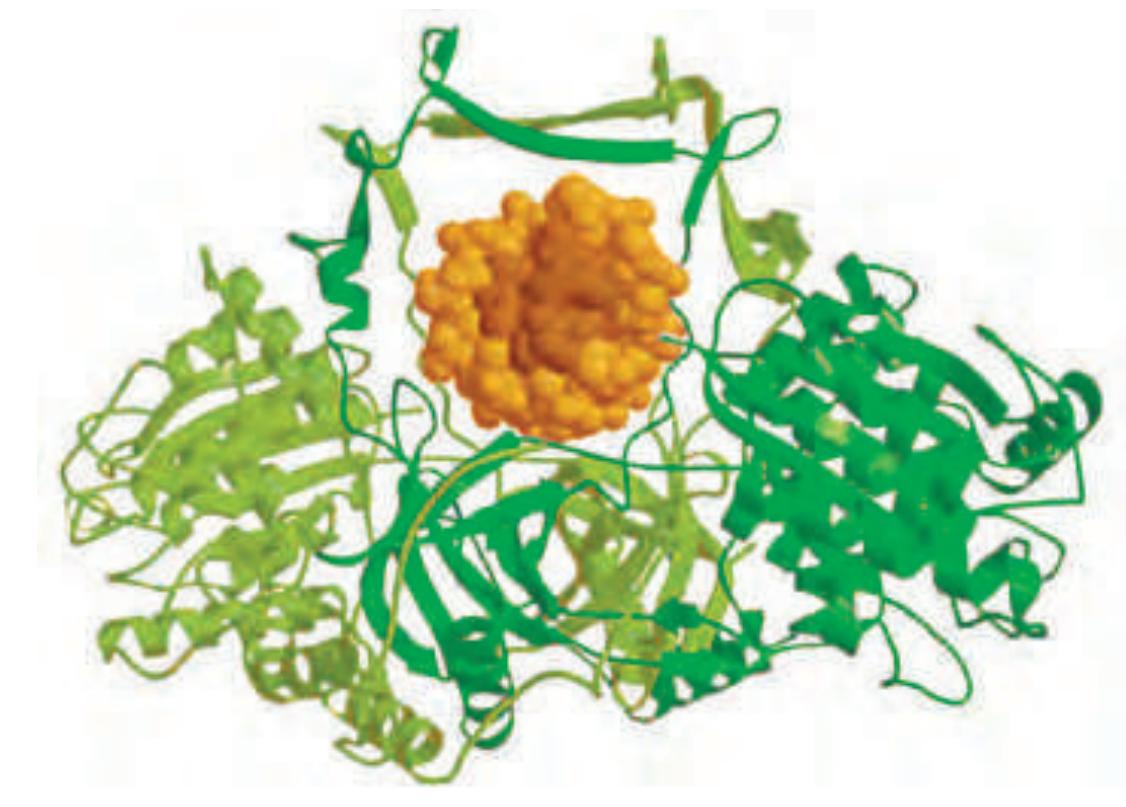
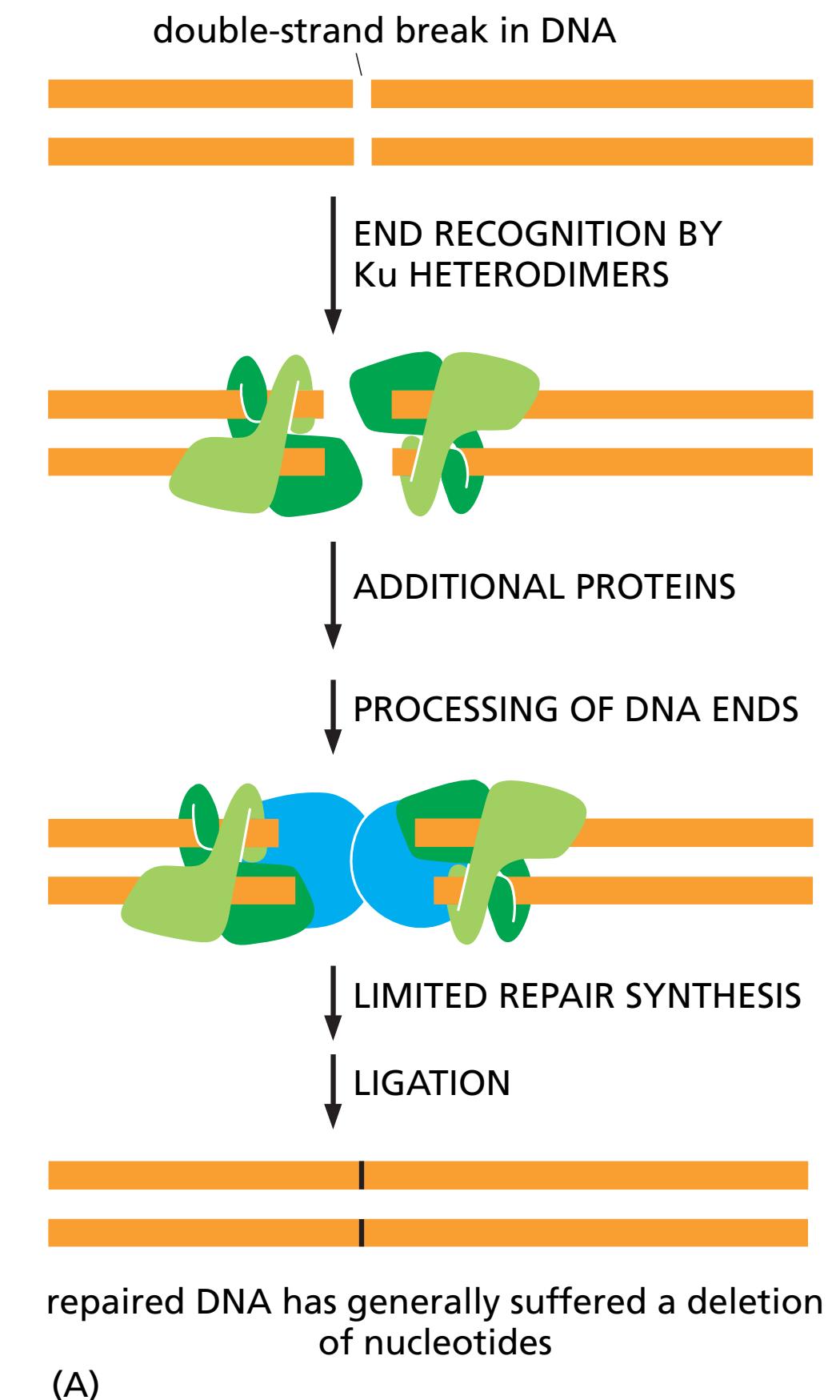
# Cassure du double brin: deux mécanismes

Problème: il n'y a pas de **template** intact pour réparer l'ADN

- **Jonction d'extrémités non homologues** (NHEJ) - s'il n'y a **pas de chromatide soeur** (phase G1)
- **Recombinaison homologue** (HR) - s'il y a une **chromatide soeur** (phase S ou G2)

# Jonction d'extrémités non homologues

- Les extrémités d'ADN sont rapprochées
- Une ligase les assemble
  - Perte d'une courte séquence d'ADN
  - “Quick and dirty”
  - Danger: **réarrangement chromosomique** car le système ne sait pas si les séquences étaient initialement liées
  - Les **télomères** (=extrémités des chromosomes) sont protégés



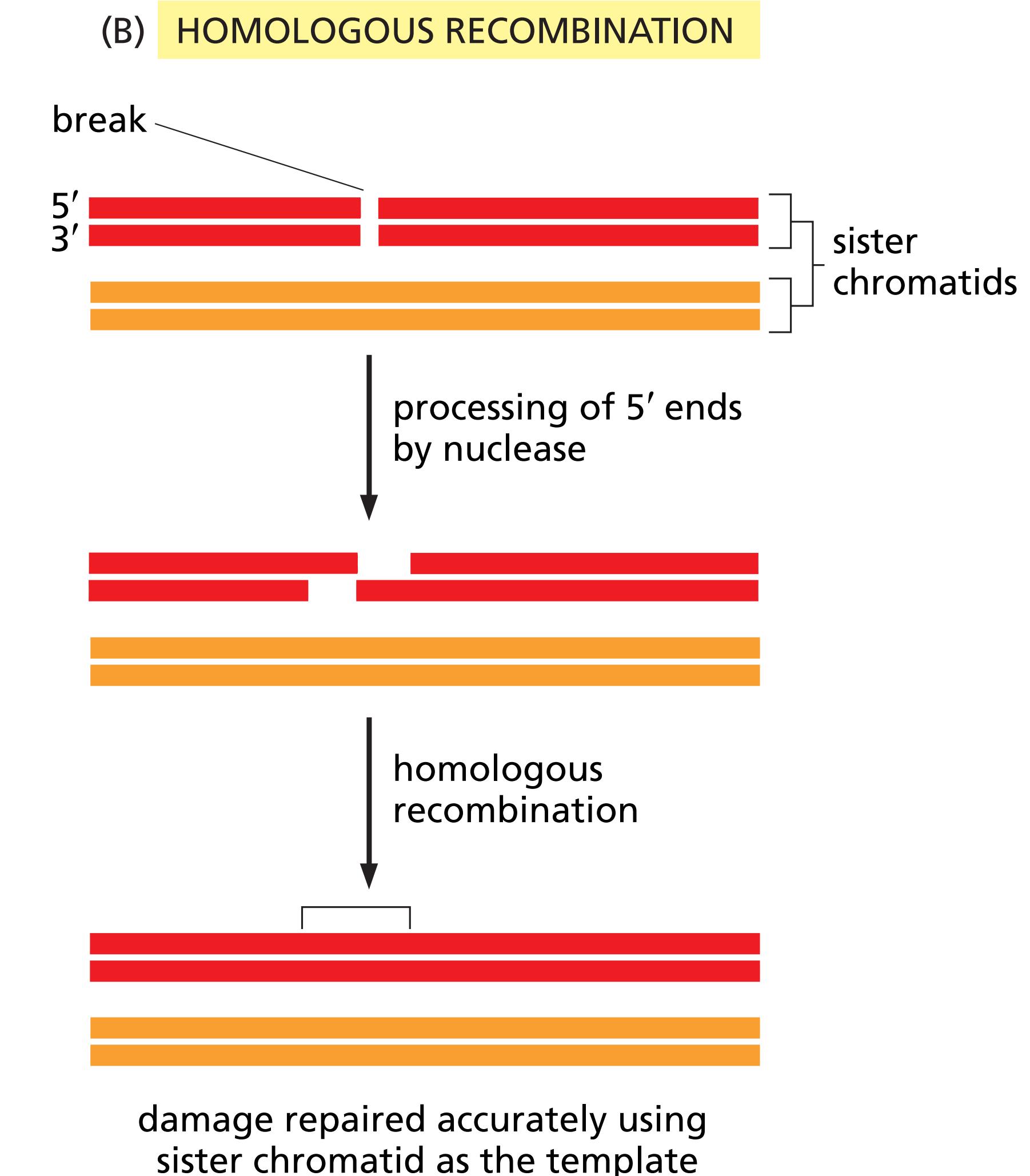
# Cassure du double brin: deux mécanismes

Problème: il n'y a pas de **template** intact pour réparer l'ADN

- **Jonction d'extrémités non homologues** (NHEJ) - s'il n'y a **pas de chromatide soeur** (phase G1)
- **Recombinaison homologue** (HR) - s'il y a une **chromatide soeur** (phase S ou G2)

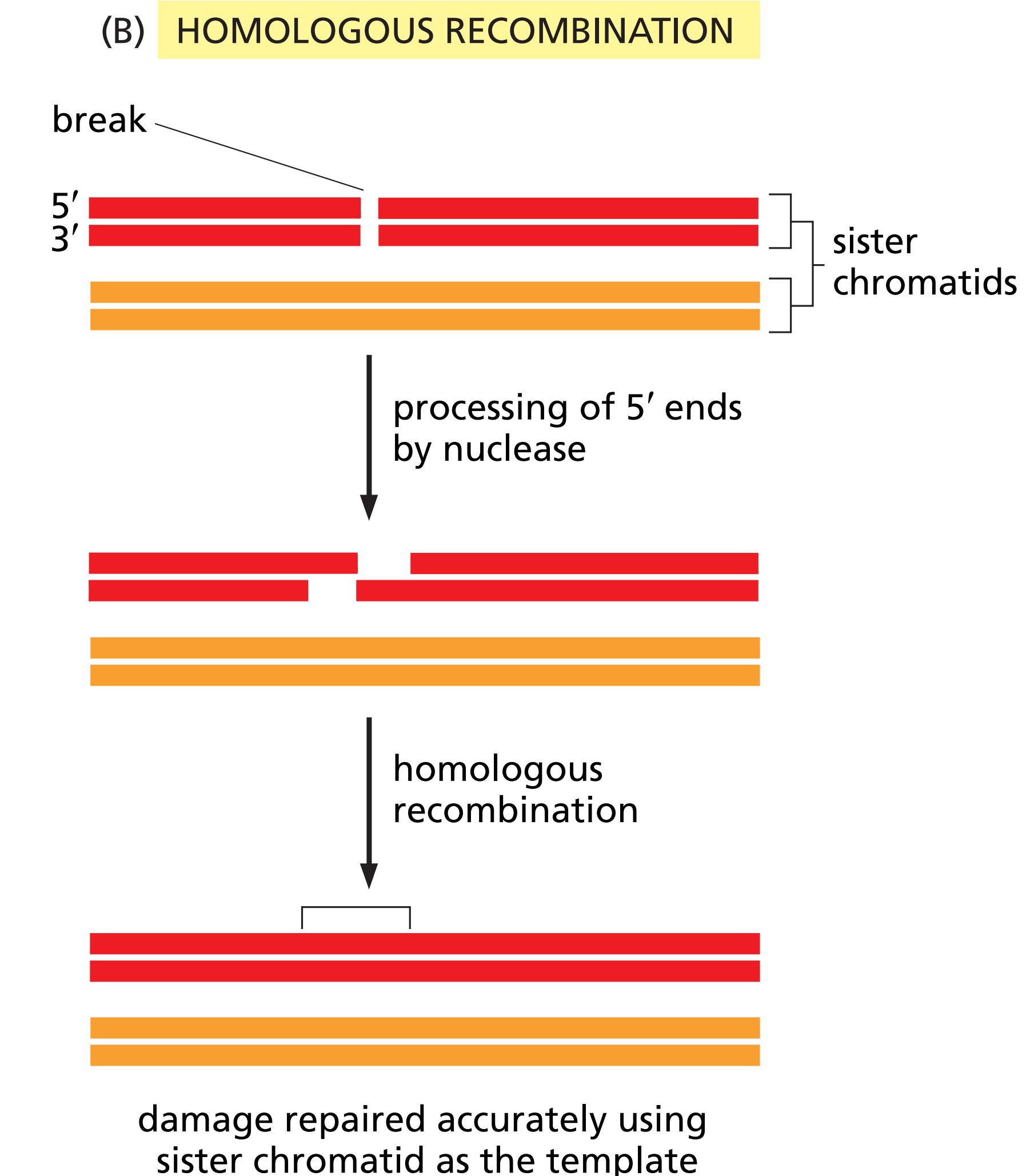
# Recombinaison homologue naturelle

- Plus **précis**
- La **chromatide soeur** sert de template
- Chez l'humain, cela se passe seulement **juste après la réPLICATION de l'ADN**, quand la chromatide soeur est disponible



# Recombinaison homologue naturelle

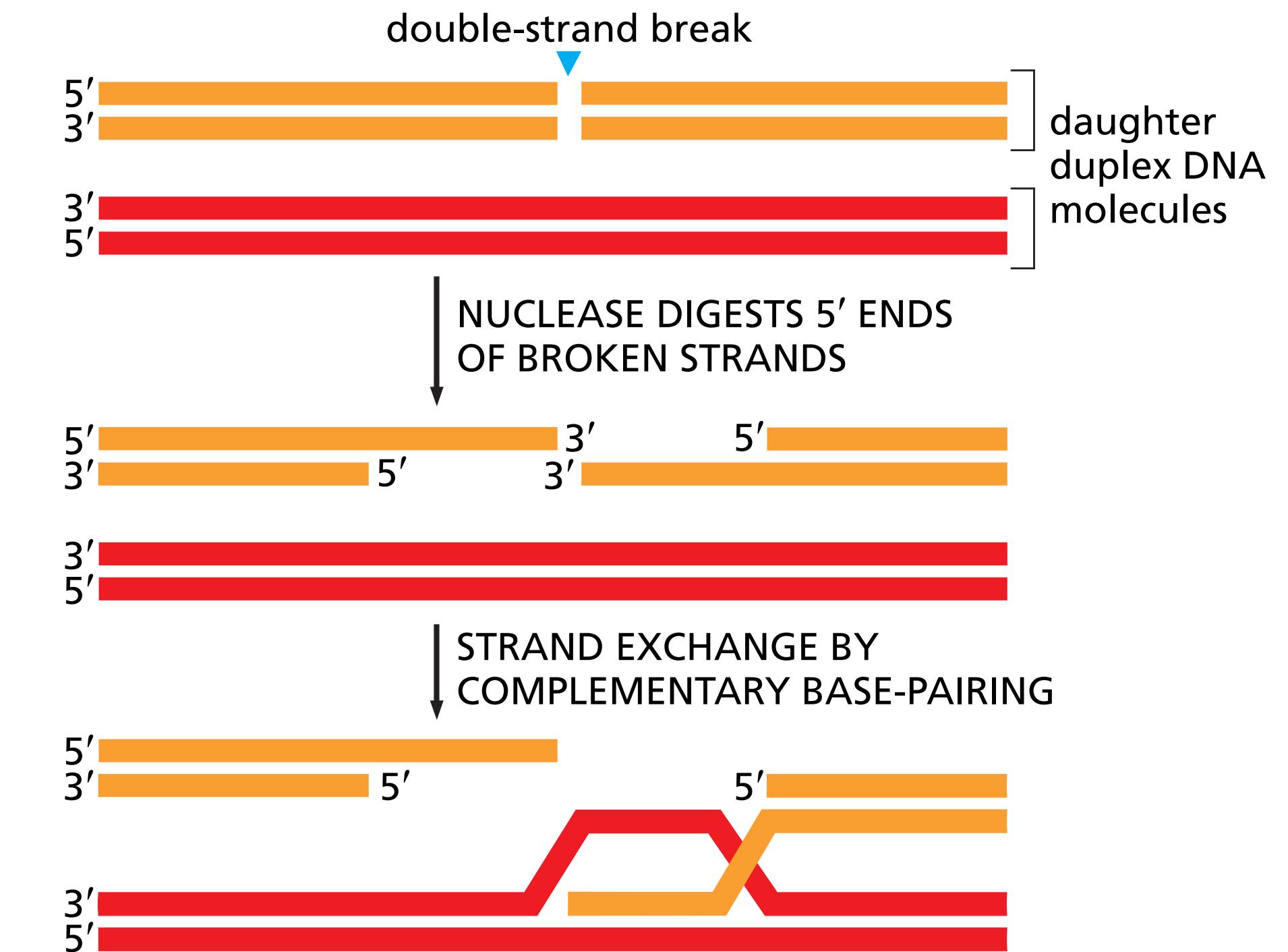
- Réparation fidèle d'une **cassure double brin** sans perte d'information
- Aussi utilisée pour favoriser la **recombinaison entre les chromosomes homologues** durant les crossing-overs pendant la prophase de la méiose I\*



\*Voir cycle cellulaire

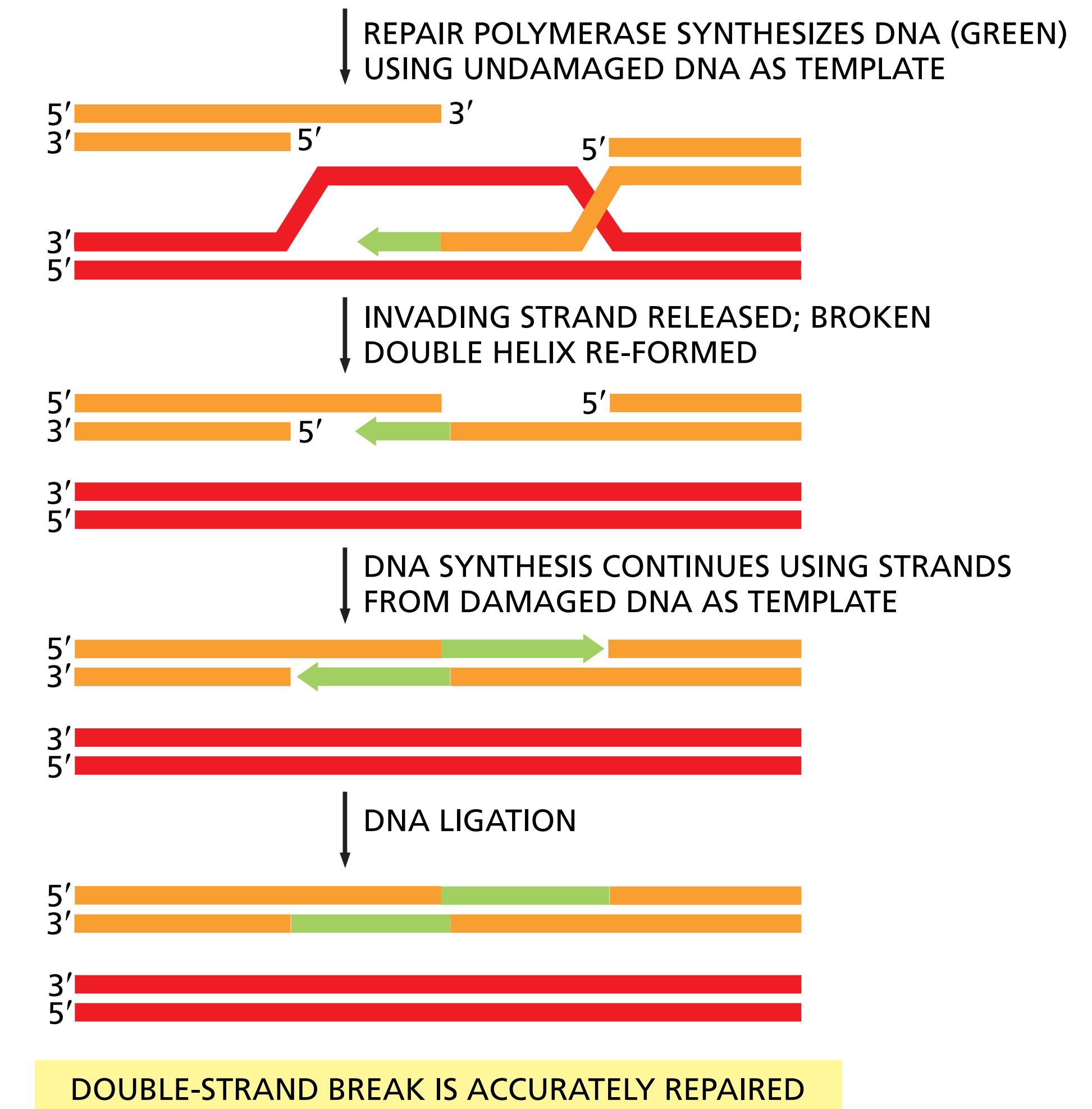
# Recombinaison homologue naturelle

1. **Digestion** des extrémités de l'ADN par des nucléases pour produire des brins "overhanging"
2. **Echange de brin:** l'extrémité 3' cherche une séquence homologue

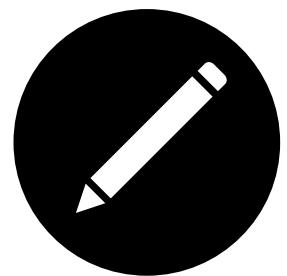


# Recombinaison homologue naturelle

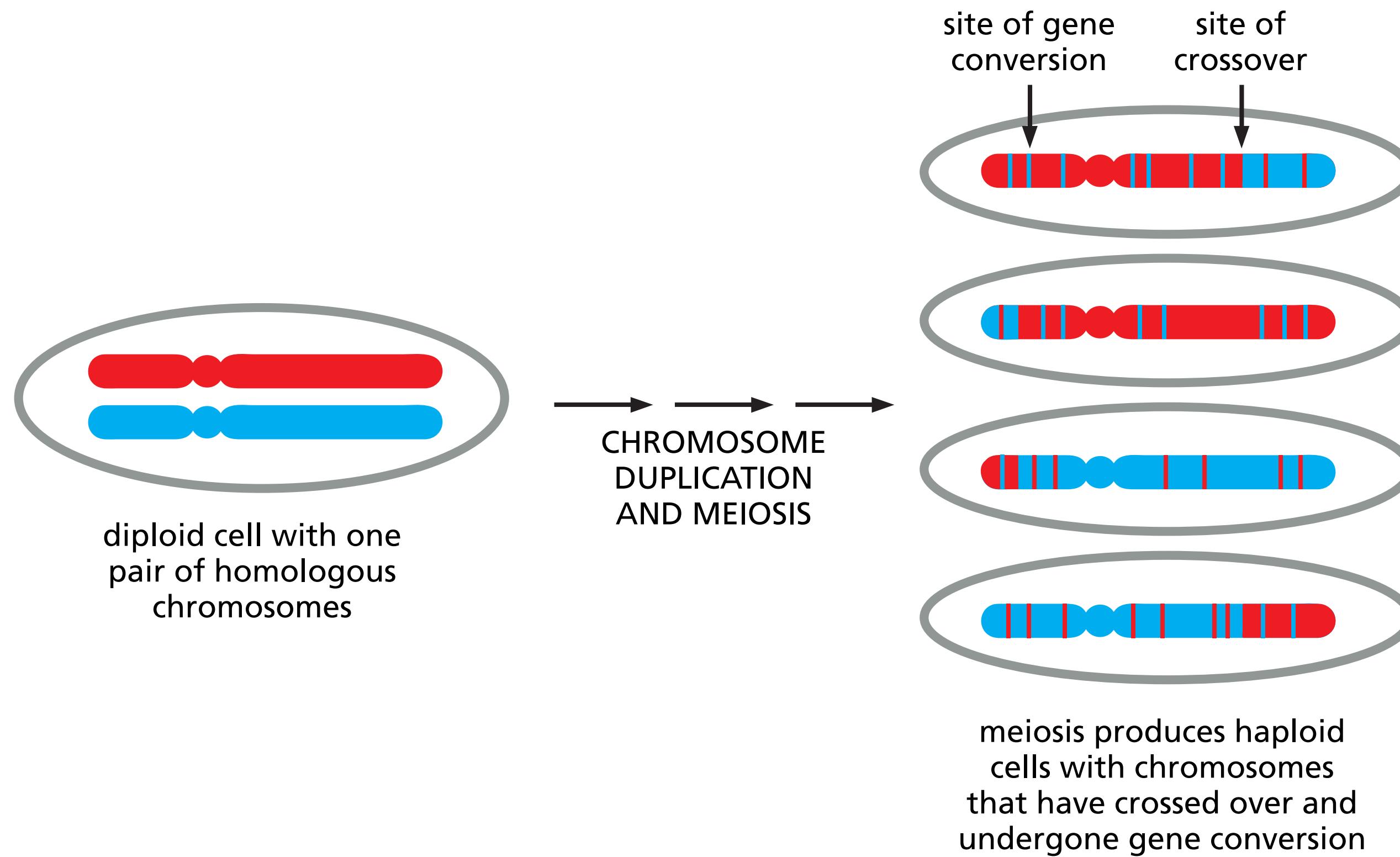
3. L'**ADN polymérase** prolonge le brin "invasif"
4. La **ligation** restore les deux duplex initiaux



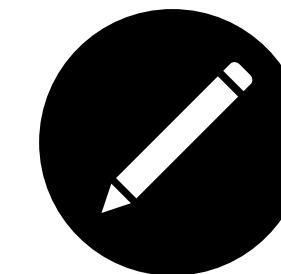
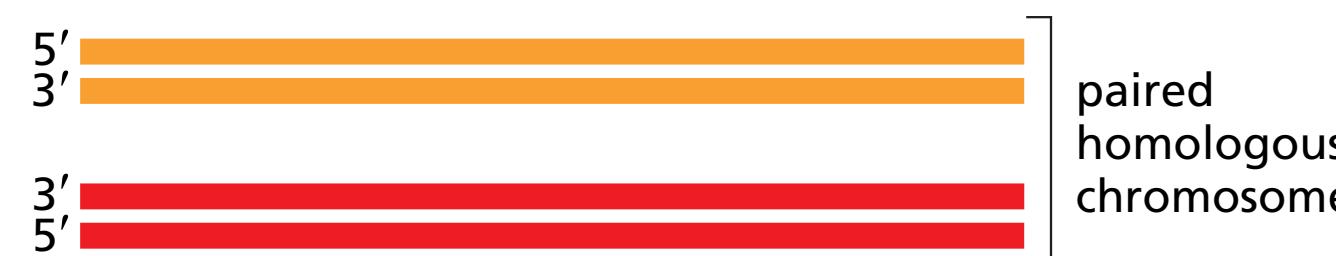
# Cross-overs de chromosomes



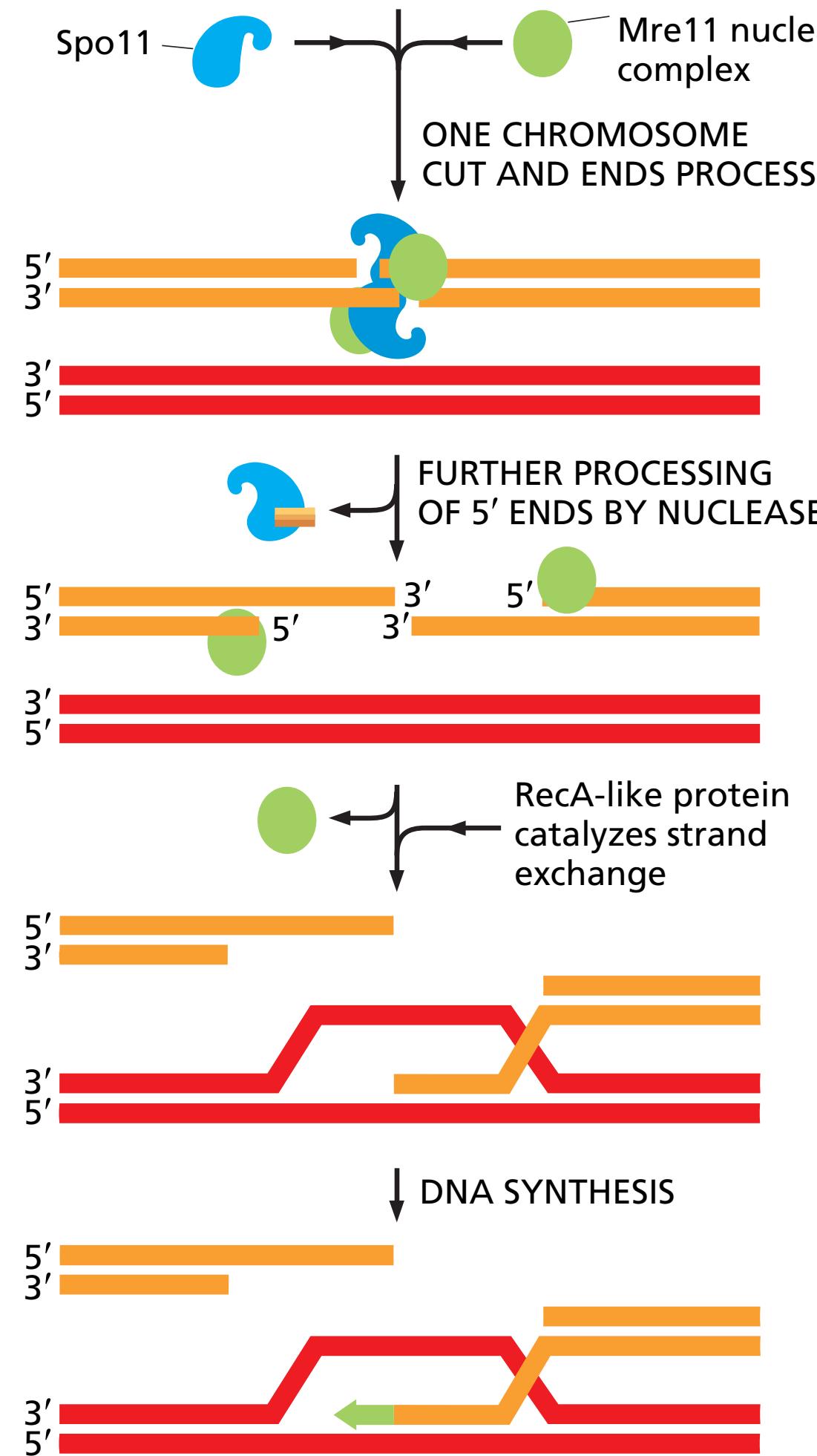
Ici, ce ne sont pas des **chromatides soeurs**  
mais des **chromosomes homologues**



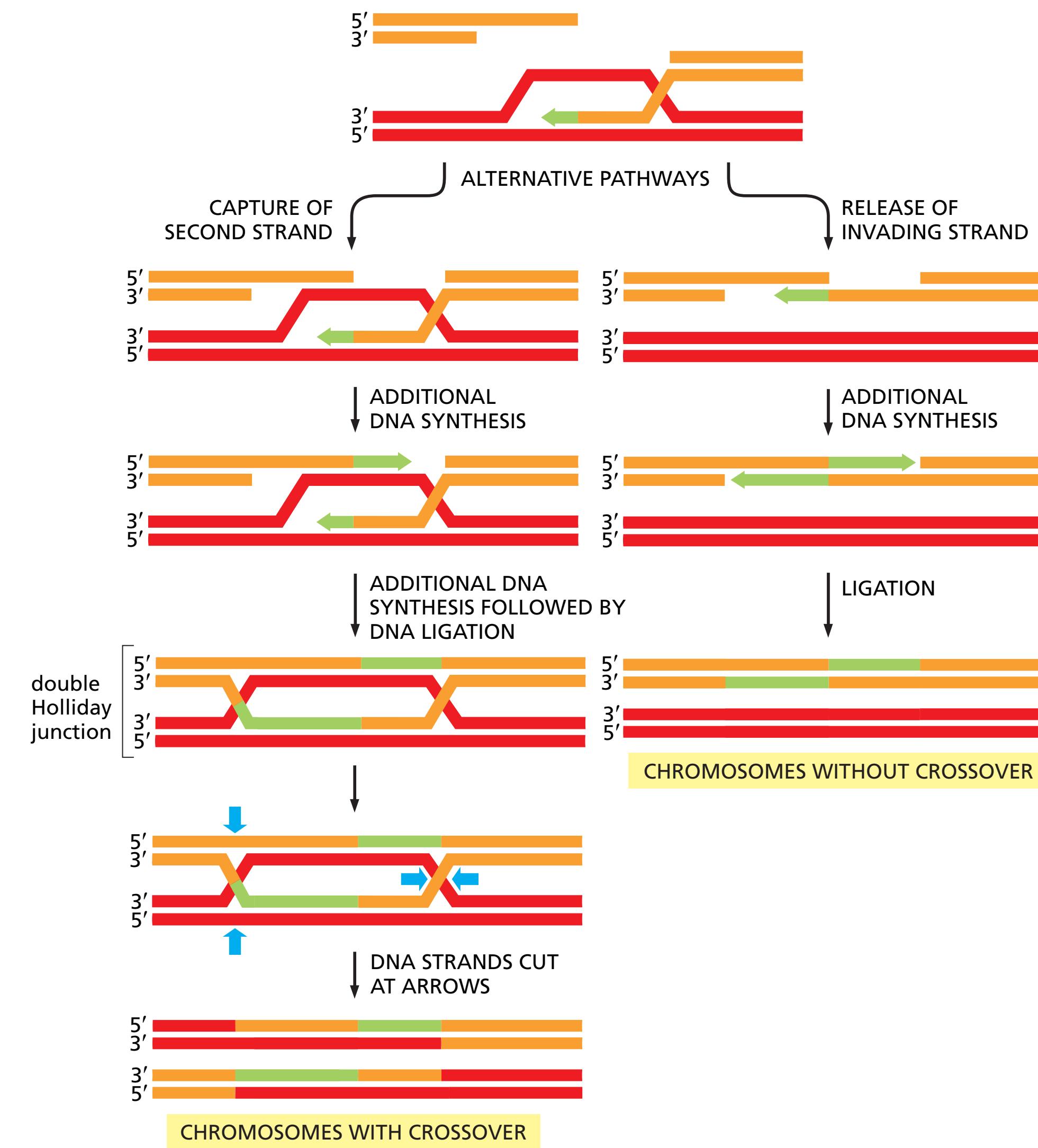
# Cross-overs de chromosomes



Ici, ce ne sont pas des **chromatides soeurs**  
mais des **chromosomes homologues**



# Cross-overs de chromosomes



# Les mutations de l'ADN

1. L'**ADN polymérase** est hautement fidèle lors de la **réPLICATION**
  - **Proofreading** de l'ADN polymerase
2. Les cellules ont de nombreux moyens de **déTECTER et CORRIGER** les dommages de l'ADN
  - Réparation des erreurs de copie (**MMR = mismatch repair**)
  - Excision de nucléotides (**NER = nucleotide repair**)
  - Excision de base (**BER = base excision repair**)
  - Jonction d'extrémités non-homologues (**NHEJ: Non-homologous end-joining**)
  - Recombinaison homologue (**HR: homologous recombination**)

# Les mutations de l'ADN

TABLE 5–3 Endogenous DNA Lesions Arising and Repaired in a Diploid Mammalian Cell in 24 Hours

DNA lesion	Number repaired in 24 h
<b>Hydrolysis</b>	
Depurination	18,000
Depyrimidination	600
Cytosine deamination	100
5-Methylcytosine deamination	10
<b>Oxidation</b>	
8-oxo G	1500
Ring-saturated pyrimidines (thymine glycol, cytosine hydrates)	2000
Lipid peroxidation products (M1G, etheno-A, etheno-C)	1000
<b>Nonenzymatic methylation by S-adenosylmethionine</b>	
7-Methylguanine	6000
3-Methyladenine	1200
<b>Nonenzymatic methylation by nitrosated polyamines and peptides</b>	
$O^6$ -Methylguanine	20–100
The DNA lesions listed in the table are the result of the normal chemical reactions that take place in cells. Cells that are exposed to external chemicals and radiation suffer greater and more diverse forms of DNA damage. (From T. Lindahl and D.E. Barnes, <i>Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.</i> 65:127–133, 2000.)	

# Maladies humaines associées avec des problèmes de réparation de l'ADN

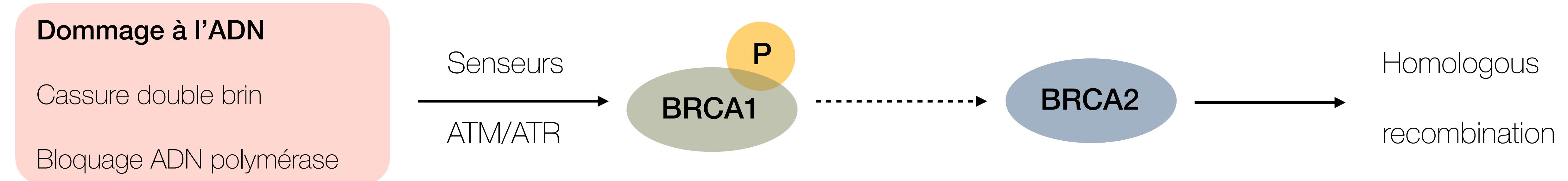
La dérégulation des **mécanismes de réparation de l'ADN** est associée, entre autres, à l'apparition de **cancers**

# Maladies humaines associées avec des problèmes de réparation de l'ADN

TABLE 5–2 Some Inherited Human Syndromes with Defects in DNA Repair

Name	Phenotype	Enzyme or process affected
MSH2, 3, 6, MLH1, PMS2	Colon cancer	Mismatch repair
Xeroderma pigmentosum (XP) groups A–G	Skin cancer, UV sensitivity, neurological abnormalities	Nucleotide excision repair
Cockayne syndrome	UV sensitivity; developmental abnormalities	Coupling of nucleotide excision repair to transcription
XP variant	UV sensitivity, skin cancer	Translesion synthesis by DNA polymerase $\eta$
Ataxia telangiectasia (AT)	Leukemia, lymphoma, $\gamma$ -ray sensitivity, genome instability	ATM protein, a protein kinase activated by double-strand breaks
BRCA1	Breast and ovarian cancer	Repair by homologous recombination
BRCA2	Breast, ovarian, and prostate cancer	Repair by homologous recombination
Werner syndrome	Premature aging, cancer at several sites, genome instability	Accessory 3'-exonuclease and DNA helicase used in repair
Bloom syndrome	Cancer at several sites, stunted growth, genome instability	DNA helicase needed for recombination
Fanconi anemia groups A–G	Congenital abnormalities, leukemia, genome instability	DNA interstrand cross-link repair
46 BR patient	Hypersensitivity to DNA-damaging agents, genome instability	DNA ligase I

# BRCA1 et BRCA2



- **BRCA1** est phosphorylé par les kinases ATM/ATR qui détectent les cassures double brins et les blocages de la polymérase
- **BRCA2** est impliqué dans la recombinaison homologue

# BRCA1 et BRCA2

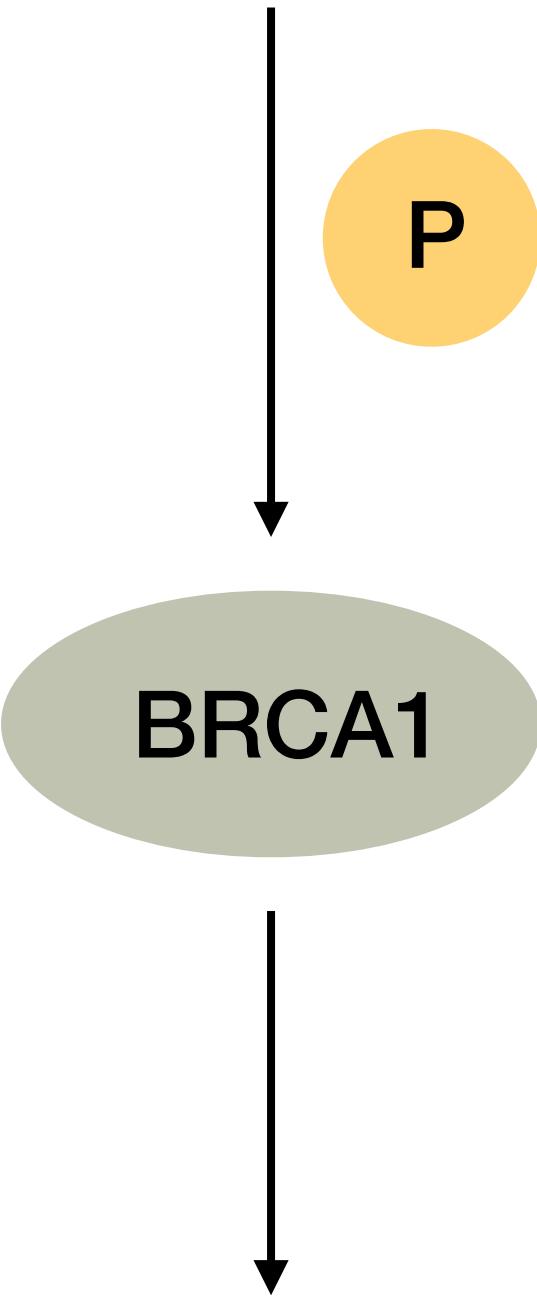
## BRCA1

- régulateur central de nombreuses voies de **contrôle du cycle cellulaire** et de **réparation de l'ADN**
- agit sur plusieurs **checkpoints** (voir Cycle Cellulaire)
- activé par **phosphorylation** de plusieurs **séries**
- inhibe la **NHEJ** et favorise la **recombinaison homologue**

## Dommage à l'ADN

Cassure double brin

Bloquage ADN polymérase

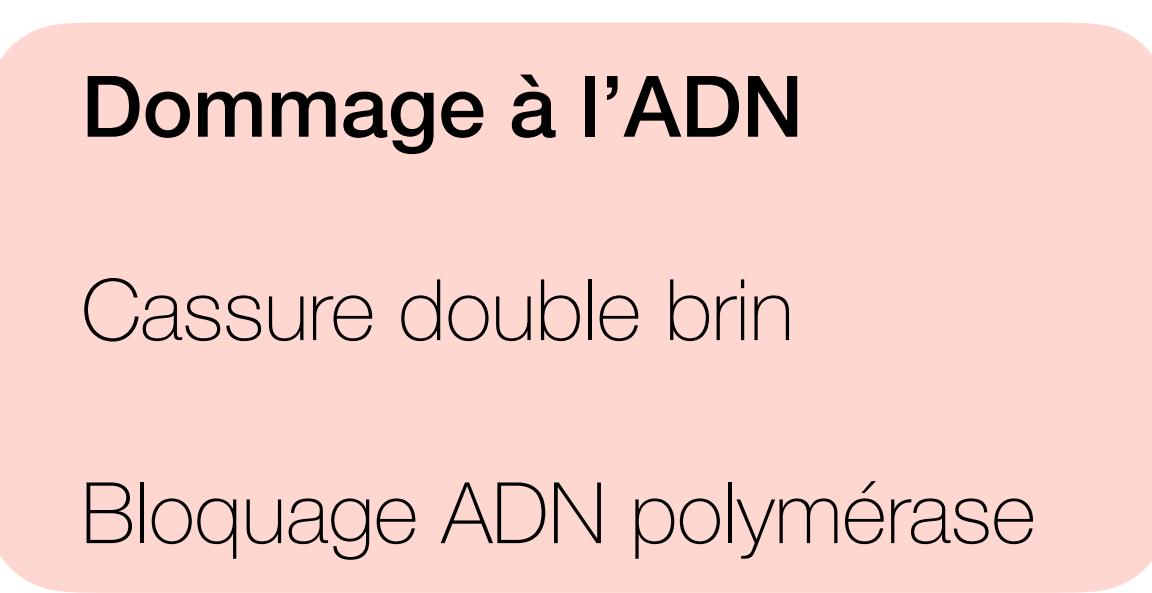


- Arrêt du **cycle cellulaire**
- Inhibition **NHEJ**
- Activation **HR**

# BRCA1 et BRCA2

Quand **BRCA1** ne fonctionne pas

- l'information sur le **dommage à l'ADN** n'est pas transmise efficacement
- le **cycle cellulaire** est moins freiné
- les **mutations s'accumulent** à cause des **réparations NHEJ**



# BRCA1 et BRCA2

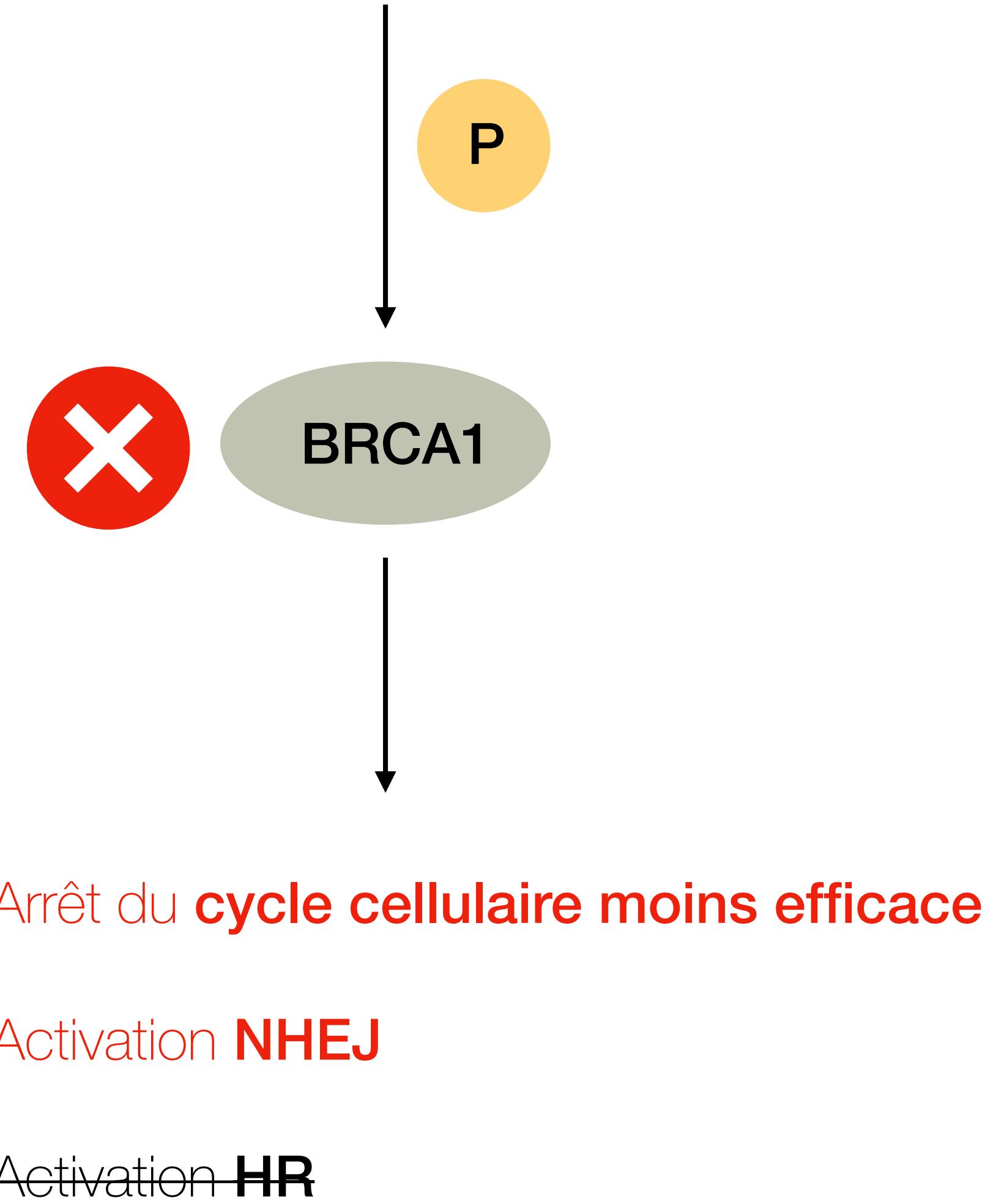
BRCA = **br**east **ca**ncer susceptibility gene

- sont des suppresseurs de tumeurs

Dommage à l'ADN

Cassure double brin

Bloquage ADN polymérase



# BRCA1 et BRCA2

BRCA = **br**east **ca**ncer susceptibility gene

- **2 femmes sur 1000** sont porteuses de mutations dans BCRA1 ou 2
- ces mutations augmentent le **risque de développer un cancer du sein ou des ovaires**

# MONOGRAPHIES DU CIRC

## CLASSIFICATION DES DANGERS

Groupe du CIRC	Niveau de certitude qu'une substance peut provoquer le cancer (exemples d'indications menant à chaque groupe)	Substances évaluées	
 Niveau de certitude le plus élevé	<b>GROUPE 1</b>  CANCEROGENE POUR L'HOMME Indications suffisantes de cancer chez l'homme.	 Tabagisme, rayonnement solaire, consommation de boissons alcoolisées, rayonnements ionisants	
 GROUPE 2A	<b>PROBABLEMENT CANCEROGENE POUR L'HOMME</b> Indications limitées de cancer chez l'homme. Indications suffisantes chez l'animal de laboratoire.	 Emissions provenant de la friture à haute température, DDT, consommation de viande rouge, travail de nuit posté	
 GROUPE 2B	<b>PEUT-ETRE CANCEROGENE POUR L'HOMME</b> Indications limitées chez l'homme. Indications moins que suffisantes chez l'animal de laboratoire.	 Gaz d'échappement des moteurs essence, exposition professionnelle en tant que coiffeur ou barbier, plomb	
 GROUPE 3	<b>INCLASSABLE QUANT A SA CANCEROGENICITE POUR L'HOMME</b> Indications insuffisantes chez l'homme. Indications insuffisantes chez l'animal de laboratoire.	 Consommation de café, pétrole brut, mercure, paracétamol	
 Niveau de certitude le plus bas	 Cette classification n'indique pas le niveau de risque associé à l'exposition (évaluation des risques)		

# Récapitulatif



**Belle journée à tous!**