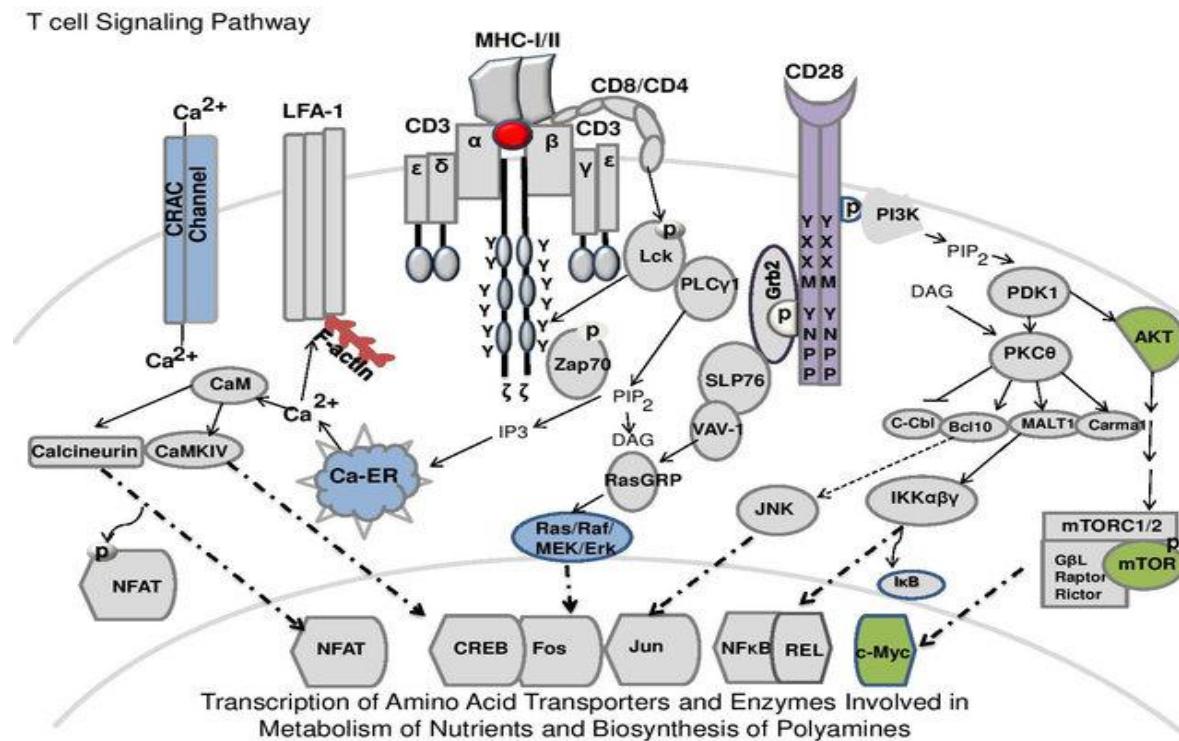


Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Master 1 Sciences Pharmacologiques

Module : CVSC (Communication et Voies de Signalisation Cellulaire)

Mécanismes de réparation de l'ADN



Chez les procaryotes : modèle *E.coli*

1) En dehors de la réPLICATION :

a) RéPARATION par réVERSIONS des lÉSIONS :

Ce type de réparation utilise très peu de protéines et restore immédiatement les liaisons.

Exp :

- Réversion de coupure simple brin : par une ADN ligase lorsqu'il n'y a pas de pertes de bases.
- Réversion de dépurination par une purine insertase : restore la liaison osidique, enzyme spécifique d'une base.

Excision-réparation de base (BER) :

- Réparations de mutations endogènes jusqu'à 4 nucléotides.
 - Pour éliminer les bases incorrectes (comme l'uracile) et pour réparer les modifications chimiques survenues au niveau d'une base individuelle ou les bases alkylées.
- Elimination de la base, suivi du clivage du désoxyribose et synthèse d'ADN intact.

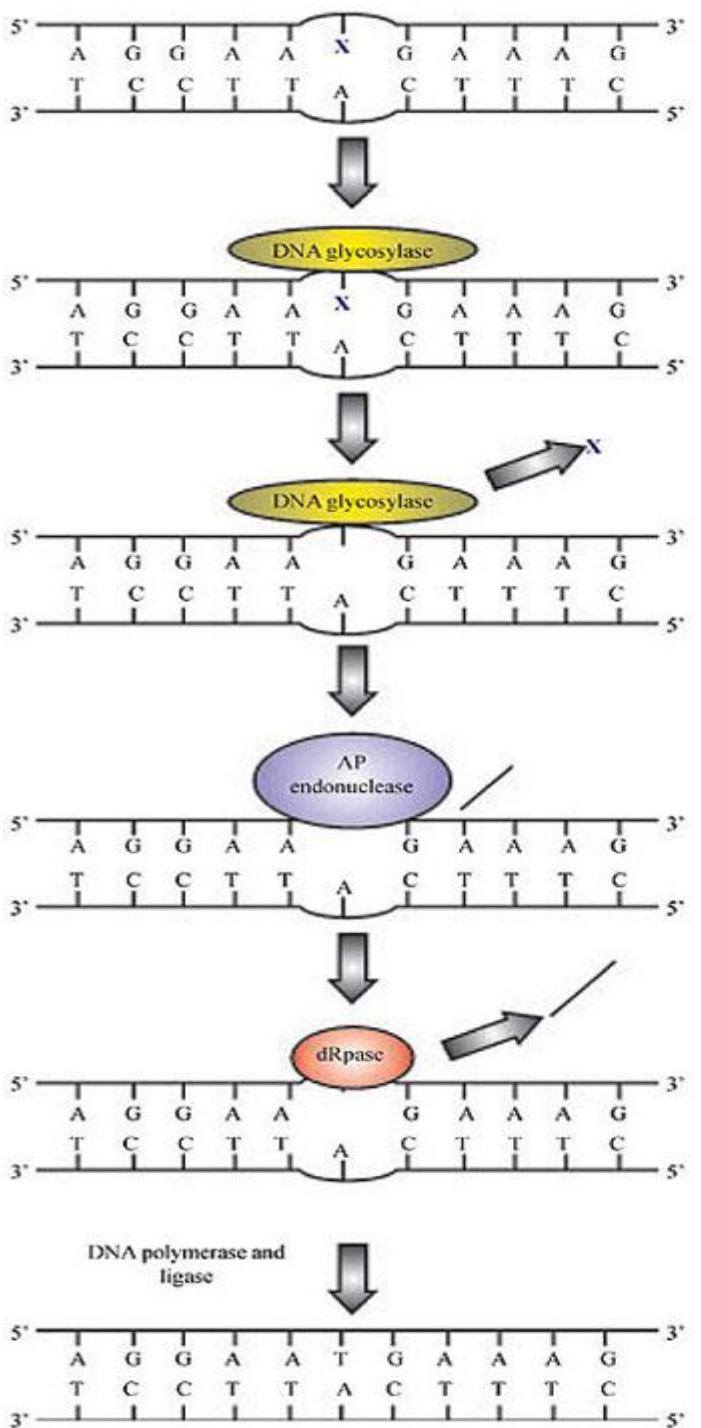


Figure 1. Schematic representation of base excision repair. Base damage (represented as X) is recognized and removed by specific DNA glycosylases (in yellow), generating an AP site. AP endonuclease (shown in blue) then hydrolyses the phosphodiester bond immediately 5' or 3' to each AP site and the ose-phosphate backbone is removed from DNA through the action of dRpacase (in red). Finally, the resulting single nucleotide gap is filled by the action of DNA polymerase, and a ligase seals the repaired strand. dRpacase = deoxyribophosphodiesterase.

Excision-réparation du nucléotide (NER) :

Chez les bactéries, elle est prise en charge par le complexe UvrABC. Chez l'homme, ce sont les protéines de la famille XP, associées au facteur de transcription TFIIH qui assurent cette fonction.

Le facteur TFIIH est la fois impliqué dans le démarrage de la transcription des ARN messagers et dans ce mécanisme de réparation de l'ADN.

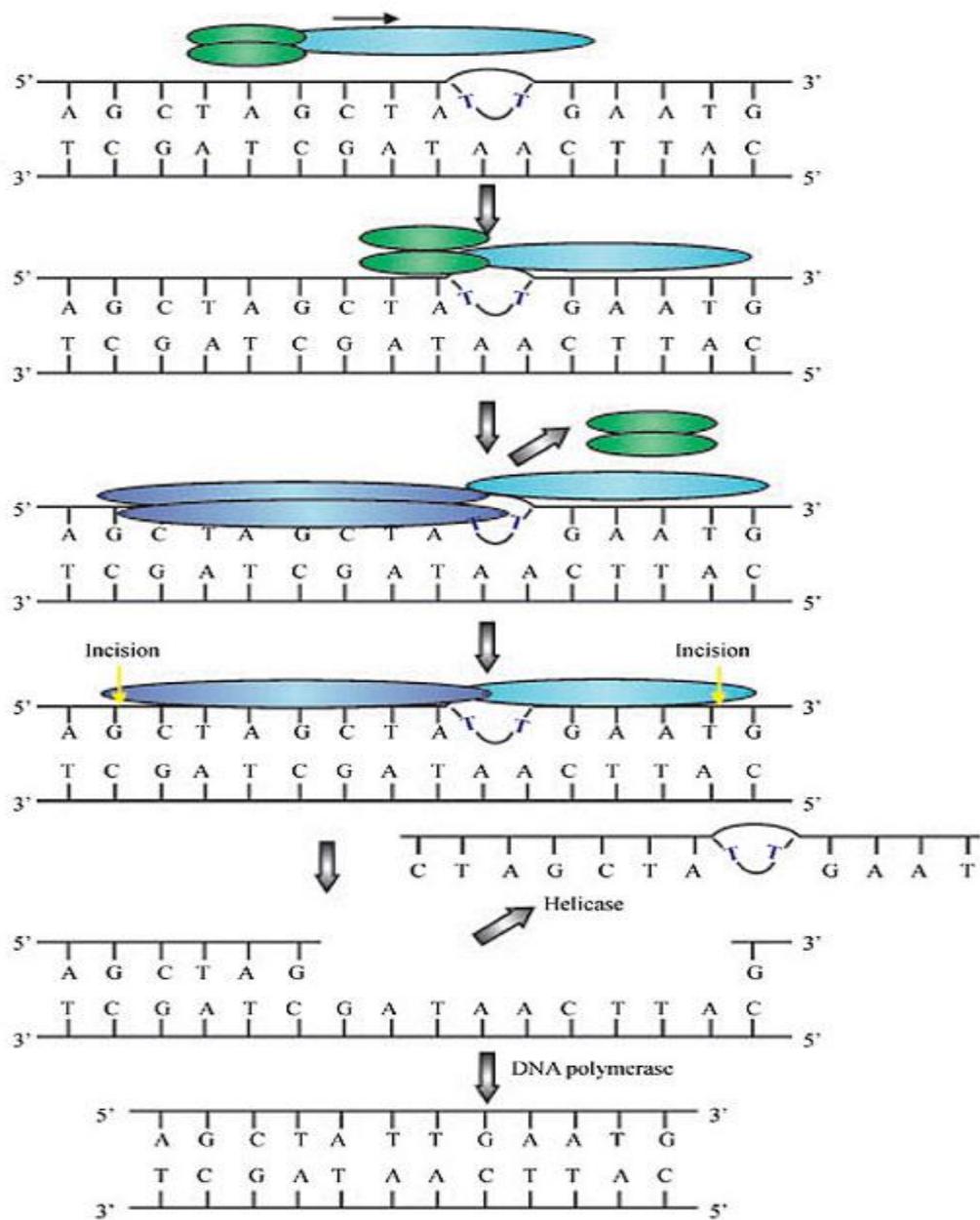
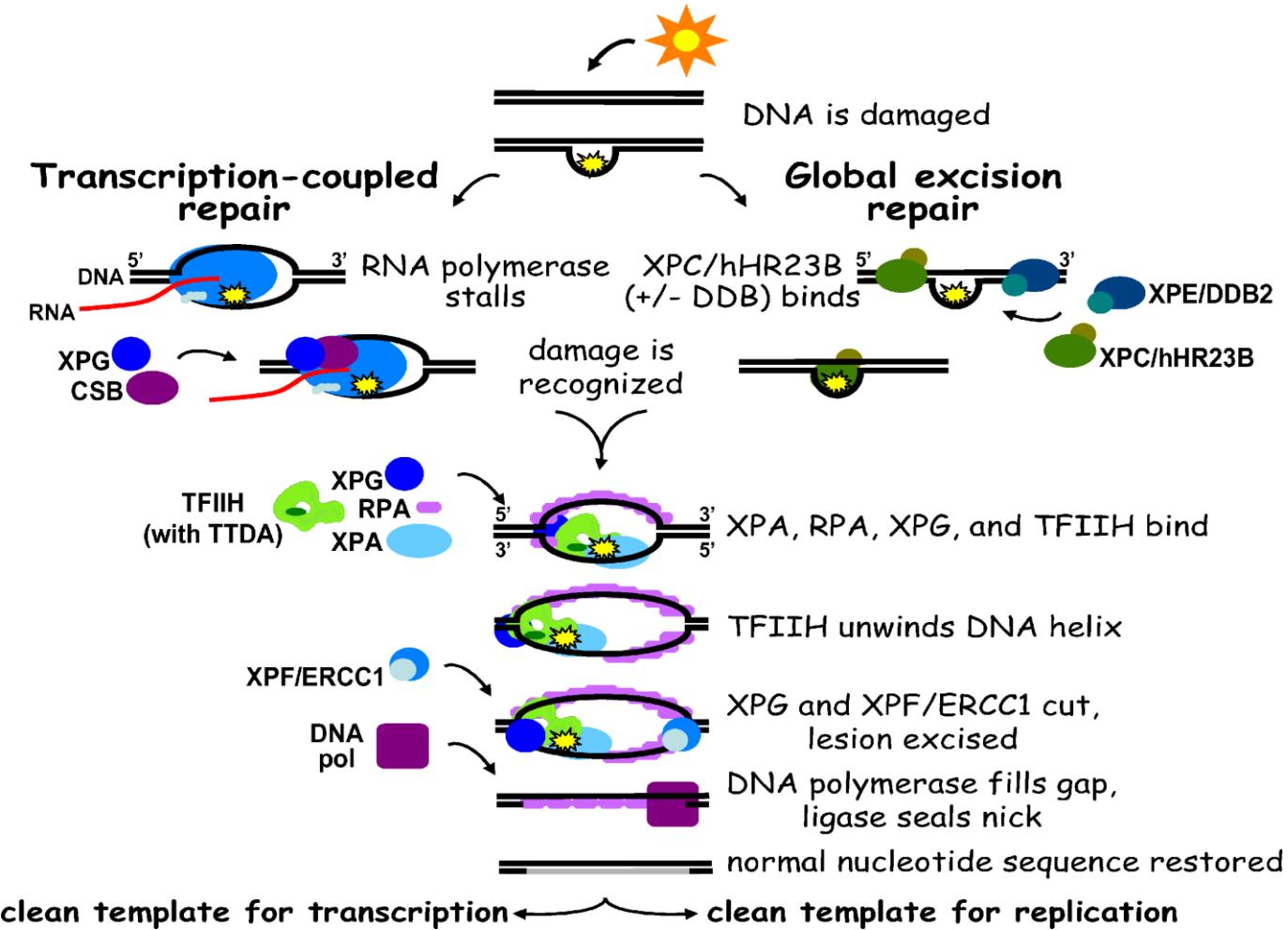


Figure 2. Schematic representation of nucleotide excision repair. The UvrAB heterodimer scans the DNA searching for large distortions in the helix such as the ones caused by pyrimidine dimers. Once a damaged site is found, UvrA proteins (dark green) dissociate, and a stable UvrB-DNA (light green) complex is formed. UvrC (blue) associates to bound UvrB and enables UvrB protein to nick the DNA at the fourth nucleotide 3' to the site of damage. Following the 3' incision, UvrC protein catalyzes nicking of the DNA at the seventh nucleotide, 5' to the damage. The potential oligonucleotide fragment that is generated is removed by a helicase. The remaining gap is filled up by polymerase synthesis and repair is completed by ligase.

Nucleotide Excision Repair



2) Au cours de la période de réPLICATION :

Correction des erreurs d'appariement (Mismatch repair)

Mécanisme post-réPLICATIF.

Mut HLS nécessite la reconnaissance du brin néosynthétisé de l'ADN grâce aux méthylations des adénines du brin anciennement synthétisé de l'ADN.

Une endonucléase clive ensuite le brin néosynthétisé ce qui permet l'élimination de la partie contenant la lésion.

Mut S reconnaît le mésappariement, Mut L se lie et active Mut H.

Mut H coupe en aval de l'erreur du mésappariement.

Vient ensuite une exonucléase et une hélicase, l'ADN-polymérase I puis la ligase.

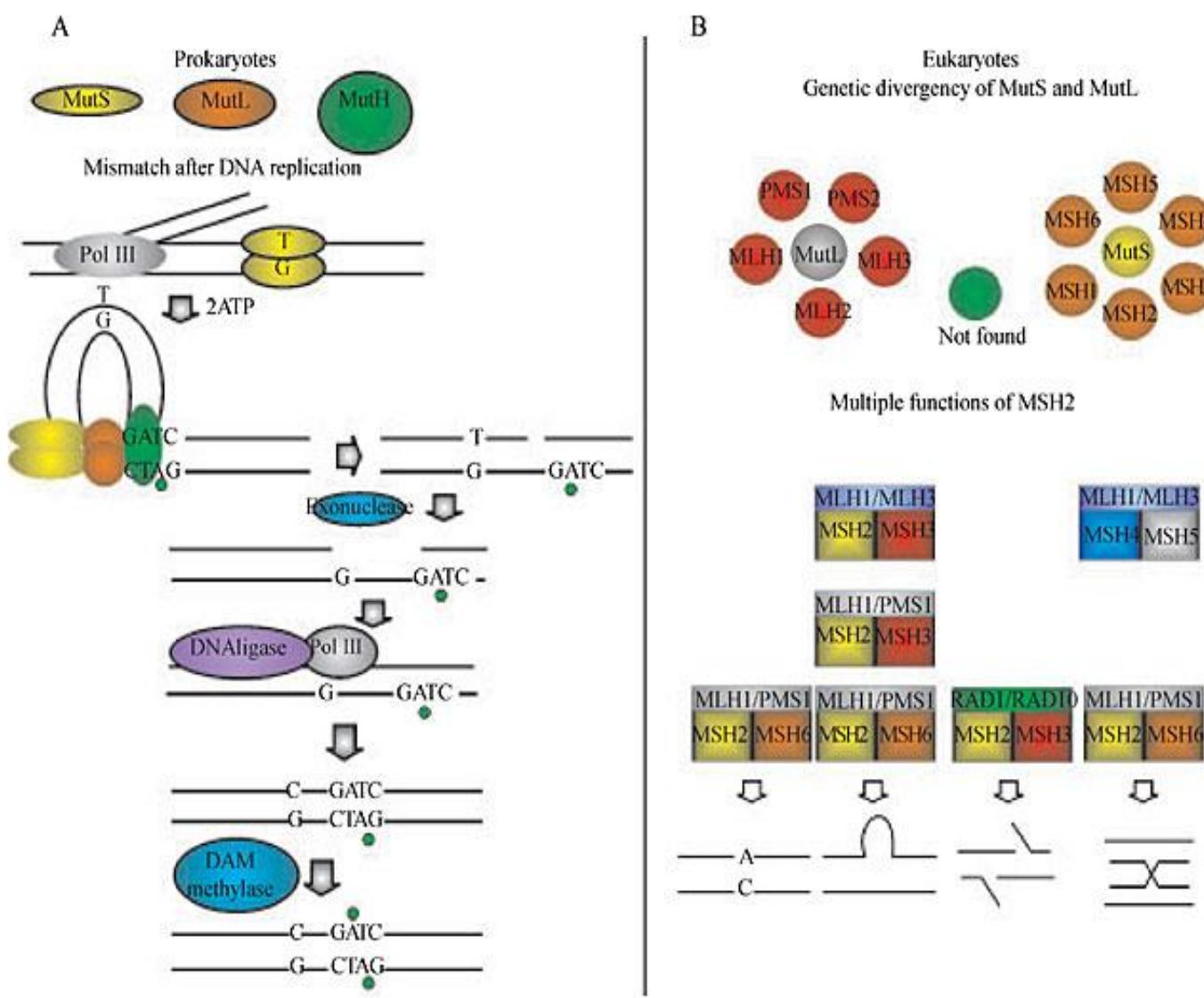


Figure 3. A, Schematic representation of mismatch repair in prokaryotes. The MutS homodimer protein binds to the DNA mismatch and makes a loop in DNA using the energy of hydrolysis of two ATP molecules. The MutL homodimer protein then associates with the bottom of this loop and activates the endonuclease MutH. The MutH protein only nicks the unmethylated strand, which contains the incorrect base. Afterwards, the cleaved strand is submitted to exonuclease activity, DNA resynthesis and ligation. B, Schematic representation of the eukaryotic mismatch repair system. The MutS proteins diverged into six orthologous genes, while MutL diverged into five other genes; these are denominated MSH and MLH, respectively. The MutH protein is not found in eukaryotes. The MSH and MLH proteins interact as a functional heterocomplex and repair several types of substrates, such as mismatches, single-strand loops generated during microsatellite replication, DNA double-strand breaks, and holiday junctions from meiotic crossing-over.

Système SOS (Réparation de l'ADN chez les bactéries) :

- Protéines de réparation réprimées qui vont être exprimées.

Etat non induit : Lex A se lie aux opérateurs et réprime la synthèse des protéines impliquées dans la réponse SOS.

Etat induit: Lors d'une altération de l'ADN, les protéines Rec A activent leurs propres synthèses en clivant les protéines Lex A qui répriment et inhibent la transcription des gènes du système SOS y compris celui de Rec A.

Mécanismes de réparation eucaryote :

Analogies des mécanismes avec ceux d'E-Coli.

Chez l'Homme : gènes impliqués dans différents types de la réparation : réversion directe du dommage, système BER, système NER, réparation des mésappariements.