

Université de Djelfa
Faculté des Sciences de la nature et de la vie

Département de Biologie

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie Moléculaire

Module : Fondements de la biologie moléculaire

IV – Mutabilité de l'ADN

V – Réparation de l'ADN

Réalisé Par : M LAOUN khalil

Année universitaire 2020 /2021

IV. Mutabilité de l'ADN

Dans un organisme pluricellulaire, on distingue 2 catégories de cellules :

- les cellules germinales, localisées dans les gonades qui sont à l'origine des gamètes
- les cellules somatiques, qui constituent le reste des cellules.

Les mutations qui affectent les cellules somatiques ne sont pas transmissibles à la descendance car les gamètes sont intacts. Elles touchent seulement l'individu chez lequel elles apparaissent. Elles conduisent généralement à une variabilité génétique non pathologique. Elles peuvent dans certains cas aboutir à des cancers (prolifération incontrôlée des cellules).

Les mutations qui affectent les cellules germinales sont transmissibles à la descendance par l'intermédiaire des gamètes. Elles peuvent être à l'origine des maladies géniques plus ou moins graves. Les mutations sont à l'origine de la diversité des individus au sein d'une espèce.

4.1 Origine naturelles possibles des mutations

Toute altération conduira à une mutation si elle n'est pas réparée avant la phase répliquative qui suit sa formation.

Les lésions sont soit endogènes, soit provoquées par des agents mutagènes qui peuvent être physiques ou chimiques.

a) Lésions endogènes

Ces lésions sont ponctuelles. On observe :

- les mésappariements : Ils peuvent être la conséquence d'erreurs lors de la réplication (les ADN polymérases incorporent un A en face d'un C ou d'un G). La fréquence d'erreur des ADN polymérases est d'environ $\approx 10^{-11}$ (soit environ 1 erreur toutes les 10^{11} bases).
- Des dépurinations et dépyrimidations qui correspondent à des pertes de bases par hydrolyse de la liaison β -N-glycosidique. Ces pertes sont spontanées à pH acide par rupture de la liaison N-glycosidique. (Quand on perd une base, les mécanismes de réparation se mettent en place, en face d'un emplacement vide, l'ADN poly met toujours une adénine)
- Des désaminations qui correspondent à des pertes de groupement amine sur les bases C, A et G. Par exemple : Si la cytosine perd son groupement NH₂ elle devient un uracile. (L'adénine est transformée en hypoxanthine, la guanine en xanthine et la 5-méthylcytosine en thymine)
- Des erreurs de méthylation (donnent des alkylations sur le carbone C6 au lieu du carbone C5) qui entraînent des absences de formation de liaisons H entre bases.

b) Lésions dues à des mutagènes physiques :

Les agents mutagènes physiques correspondent aux rayonnements X ou γ , aux rayonnements UV et à la chaleur.

- **Les radiations UV** provoquent la Formation de dimères de Thymine (TpT) qui correspondent à la formation de liaisons covalentes entre deux Thymine adjacentes. Ces dimères de Thymine créent des distorsions de l'hélice d'ADN.
- Les radiations X ou γ provoquent l'ionisation de bases et coupures simple ou double brin de l'ADN par rupture du D-ribose.
- Les excès de chaleur provoquent la désamination.

c) Lésions dues à des mutagènes chimiques :

Les agents mutagènes chimiques sont essentiellement sous la forme de radicaux superoxydes ($^{\circ}\text{O}_2^-$, H_2O_2 et $^{\circ}\text{OH}$), qui peuvent oxyder de manière non catalytique les bases et les engager dans des réactions chimiques incontrôlées. (lésions oxydatives). (hydroxylation = addition de OH)

D'autres mutagènes chimiques (tel que l'afatoxine (qui cible la guanine) ou le bromure d'éthidium) peuvent agir sur les bases (perte ou addition) et par conséquent provoquer des distorsions de l'ADN

4.2 Types de mutations

Les mutations peuvent être ponctuelles (substitution, additions et délétion de bases) ou chromosomique (grandes ampleur).

a) Additions ou délétions de bases

Les additions et les délétions de bases correspondent respectivement, à des ajouts ou pertes de bases.

Si l'addition ou la délétion de nucléotides n'est pas un multiple de 3, il y aura décalage du cadre de lecture (frame-shift) qui peut entraîner des séquences d'acides aminés totalement différents et des apparitions de codons stop.

Si l'addition ou la délétion est un multiple de 3 il y aura addition ou délétion d'acides aminés au niveau de la protéine finale.

b) Substitutions de bases

Les substitutions de bases peuvent être de deux types : transition ou transversion de base. **La transition** correspond au remplacement d'une purine par une purine ou d'une pyrimidine par une pyrimidine. Ainsi une paire de bases A-T est remplacée par une paire de

bases G-C. **La transversion** correspond au remplacement d'une purine par une pyrimidine ou d'une pyrimidine par une purine.

- Les mutations entraînant le changement d'acides aminés sont des **mutations faux-sens**.
- Lorsque la mutation n'entraîne pas de modification d'acides aminés, on parle de **mutation silencieuse**.
- Lorsque la substitution entraîne l'apparition d'un codon stop (UAA, UGA et UAG), la mutation est une **mutation non-sens**.

c) Mutations chromosomiques (grandes ampleurs):

Lorsque les délétions, les insertions, les inversions et duplications concernent un grand nombre de pb, on parle de mutations chromosomiques. Ce type de mutation est favorisé par des processus de recombinaison.

1. Délétion partielle d'un chromosome

Il s'agit de la perte d'un segment de chromosome. La délétion peut supprimer l'extrémité du chromosome affecté, ou bien une partie interne de ce chromosome. Les délétions sont alors dites **terminale** ou **interne**, respectivement. La portion de chromosome qui conserve le centromère sera maintenu au cours des divisions, alors que le segment sans centromère sera finalement perdu au cours des divisions. Pour permettre l'appariement d'un chromosome portant une grande déficience avec son homologue complet, l'équivalent de la région délétée sur le chromosome normale doit former une « **boucle de délétion** ».

Si la délétion est de faible importance, le chromosome remanié peut se transmettre à la génération suivante. Le zygote porteur de ce chromosome présentera une monosomie partielle (qui peut être viable). Si la perte de l'information est plus importante, la délétion est généralement **létale**.

Les conséquences d'une délétion peuvent être observées chez un organisme hétérozygote pour la déficience.

2. Duplications

Lorsqu'une partie du matériel génétique est présente plus d'une fois dans un génome, elle est dite dupliquée. Les duplications peuvent apparaître lors de la méiose à la suite d'un crossing over inégal entre deux chromosomes appariés.

Les duplications peuvent induire :

- Un dédoublement de certains gènes (redondance pour certains gènes)

- des variations phénotypiques. (exple : phénotype Bar (réduction de l'œil chez la drosophile) est associé à une duplication dans le chromosome X).

A la méiose, la partie supplémentaire forme une boucle lors de l'appariement des chromosomes.

3. Translocations

Une translocation est le déplacement d'un segment chromosomique vers une localisation génomique différente. Une translocation réciproque correspond à un échange de segment entre deux chromosomes non homologues. Les translocations réciproques peuvent se produire pendant la gamétogénèse. Elles peuvent également apparaître suite à une irradiation par des rayonnements ionisants qui cassent les chromosomes. (les extrémités brisées peuvent se lier à un autre chromosome).

Les organismes portant un chromosome avec une translocation et un chromosome sans translocation sont dits **hétérozygotes pour une translocation réciproque**.

A la méiose chez un individu hétérozygote pour une translocation réciproque, les chromosomes se disposent en forme de croix de telle sorte que les segments homologues puissent s'apparier. Des gamètes fonctionnels ne peuvent être obtenus que s'il y a disjonction alternée des chromosomes.

Les individus atteints de translocation réciproque hétérozygotes se caractérisent tous par une stérilité partielle et une modification des groupes de liaison
(Fig :8.23 page 211 (génétique 8^{ème} édition))

4. Inversion

L'inversion est un type d'altération chromosomique dans lequel un segment chromosomique est inversé au sein d'un chromosome. Dans une inversion aucune information génétique n'est perdue, mais l'ordre linéaire des gènes est modifié. Elle nécessite deux cassures sur le chromosome, puis la réinsertion du segment inversé.

Les inversions peuvent être **péricentriques** (centromère inclus dans l'inversion.) ou **paracentrique** (centromère non inclus dans l'inversion.)

Les organismes portant un chromosome avec une inversion et un chromosome sans inversion sont dits hétérozygotes pour l'inversion. L'appariement de tels chromosomes lors de la méiose ne peut se produire que si une boucle d'inversion se forme. Si aucun cross over n'intervient au sein du segment inversé chez un hétérozygote pour l'inversion, les chromosomes homologues se séparent et les deux chromatides normaux (sauvages) ainsi que

les deux chromatides portant l'inversion seront distribués dans les gamètes. L'inversion sera donc transmise à la moitié de la descendance. Par contre si un cross-over se produit au sein de la boucle d'inversion, des chromatides anormales seront générées. Les conséquences seront variables selon le type d'inversion :

- inversion **péricentrique** : La moitié des produits de la méiose ne sont pas fonctionnel car ils peuvent contenir des duplications et des déficiences. L'autre moitié étant fonctionnel (parmi ceux-ci la moitié ont un chromosome normal et la moitié une inversion).
- inversion **paracentrique** : le crossing over produit un chromosome dicentrique qui formera un pont d'un pôle à l'autre de la cellule. Par rupture ce pont produira des chromatides anormales et non fonctionnelles. De plus il se formera un fragment acentrique (sans centromère) qui se perdra au cours de la méiose. A nouveau la moitié des produits de la méiose ne sont pas fonctionnel L'autre moitié étant fonctionnel (parmi ceux-ci la moitié ont un chromosome normal et la moitié une inversion).

(Fig :8.20 page 208 (génétique 8^{ème} edition)

V. Réparation de l'ADN

5.1 Fidélité de la réplication

Chez les procaryotes l'ADN polymérase III commet environ une erreur toutes les 100 000 insertions de nucléotide (soit un taux d'erreur de 10^{-5}). Grâce à un système de correction d'épreuves, l'enzyme est capable de corriger plus de 99% des erreurs. Ce qui rabaisse le taux d'erreur à 10^{-7} .

Il existe plusieurs systèmes de réparation de l'ADN et de neutralisation des mutations.

5.2 Réparation des mésappariements

Ce mécanisme de réparation est présent chez les procaryotes et les eucaryotes et est post-répliatif. Il permet la réparation des erreurs d'appariement entre les chaînes d'ADN après la réplication ainsi que les petites délétions ou additions.

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

Une endonucléase provoque une cassure en 5' et en 3' du mésappariement sur le brin néosynthétisé (non méthylé), et la partie portant la lésion est dégradée par une exonucléase. Puis l'ADN polymérase rebouche le trou laissé par l'exonucléase. Enfin une ADN-ligase rétablit la continuité entre le fragment réparé et le reste du brin.

5.3 Réparation par photo-réactivation (directe) :

La photo-réactivation peut conduire à la réparation des lésions induite sur l'ADN par les UV (formation de dimère de pyrimidine). Une enzyme, l'enzyme de photo-réactivation (EPR), absorbe les photons de la lumière émise et provoque la coupure des liaisons covalentes au niveau des dimères de thymine. (Nécessite une brève exposition des cellules irradiées à la lumière bleue du spectre visible). La réparation par photo-réactivation est aussi dépendante de la température. Cette enzyme n'est pas détectable chez les eucaryotes. Ce type de réparation est rapide et utilise très peu de protéines.

Fig :15 page 388 (génétique 8^{ème} édition)

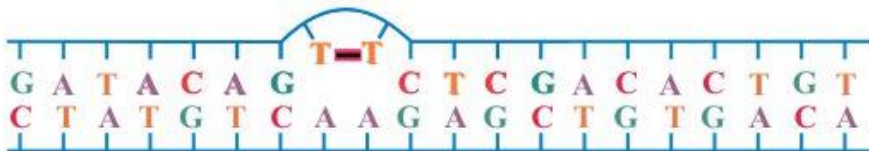
Réparation de l'ADN par photoréactivation. Exemple de réparation d'un dimère de thymine.

R.Moreda - Lycée Docteur Lacroix - Narbonne

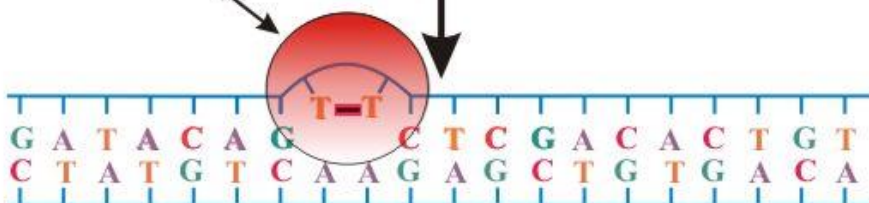
U.V.
↓ ↓ ↓



Formation de
dimère de thymine



Photolyase



Lumière



5.4 Réparation par excision de base et de nucléotides :

Ce mécanisme est présent chez les procaryotes et les eucaryotes et essentiellement impliqué dans les réparations de mutations endogènes jusqu'à 4 nucléotides.

Le système BER permet l'élimination des bases anormales et la réparation du site AP (apurinique et/ou apyrimidique). L'ADN glycosylase reconnaît et excise la base incorrecte par coupure de la liaison N-glycosidique, entraînant l'apparition d'un site AP. (Il y a uniquement extraction de la base sans coupure de liaison phosphodiester). Il existe de nombreuses glycosilases dans la cellule, chacune reconnaît une base (modifiée) différente (exple Uracile ADN glycosylase, Thymine ADN glycosylase...). Une endonucléase 3'-5' coupe la liaison phosphodiester adjacente au site AP, l'ADN-polymérase I (chez procaryotes) enlève le site AP et synthétise le morceau d'ADN manquant, puis l'ADN-ligase met en place la liaison Phosphodiester manquante.

Le système NER : permet la réparation de plusieurs nucléotides. Il dépend également d'une endonucléase 3'-5' (qui excise la lésion), l'ADN-polymérase I et l'ADN-ligase. Ce système permet la réparation des lésions provoquées par les UV (élimination des dimères de thymine) et plus généralement toutes les mutations conduisant à un encombrement de l'ADN (ce système est plus complexe chez les eucaryotes, dépend d'un plus grand nombre de protéines).

Fig :16 et 17 page 389 (génétique 8^{ème} edition)

Réparation de l'ADN avec excision.

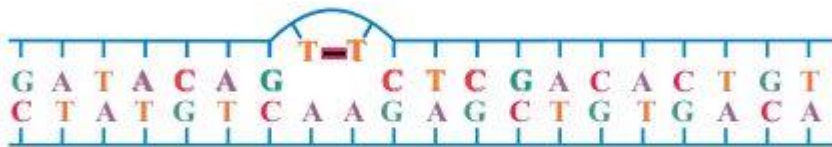
Exemple de réparation d'un dimère de thymine.

R.Moreda - Lycée Docteur Lacroix - Narbonne

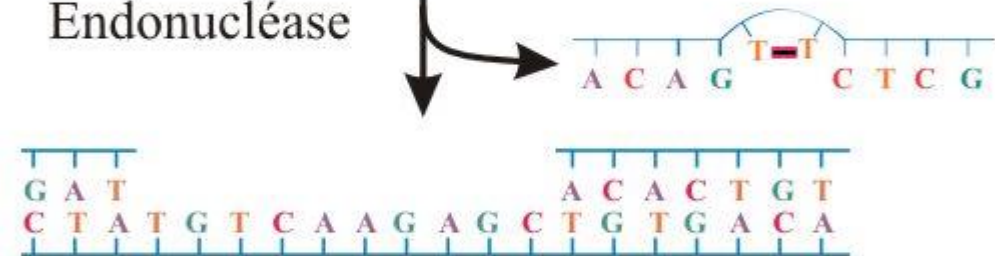
U.V.
↓ ↓ ↓



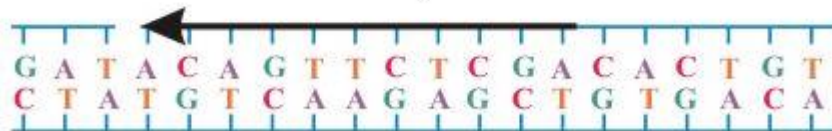
Formation de dimère de thymine



Endonucléase



ADN pol I



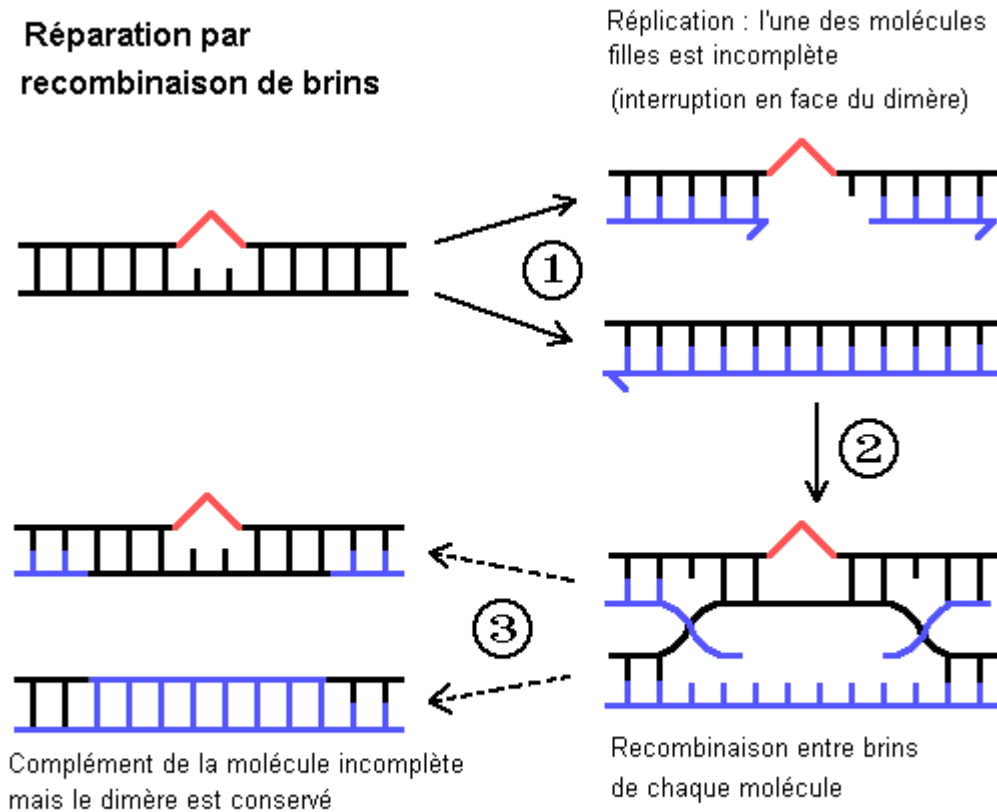
Ligase



5.5 Réparation par recombinaison

La réparation par recombinaison est un mécanisme de dernier recours qui intervient lorsque l'ADN a échappé aux autres mécanismes de réparation. Lorsque l'ADN porteur d'une lésion quelconque, par exemple un dimère de thymine) est en cours de réplication, l'ADN polymérase peut se caler sur la lésion et sauter celle-ci laissant un trou sur le brin néo-synthétisé. Pour corriger ce trou, la protéine RecA, réalise un échange par recombinaison avec le brin parental non muté de même sens. La séquence complémentaire correcte est prélevée sur le brin parental et insérée dans l'espace face à la lésion (dans le brin néo-synthétisé). Le trou laissé dans le brin parental est comblé par l'action de l'ADN polymérase et de l'ADN ligase.

Fig :14 page 387 (génétique 8^{ème} édition)



source : Beth A.Montelone, Division of biology, Kansas State University