

Coucouuuu ici votre tutrice Robisome pour un cours un peu complexe mais promis ça va aller, j'ai mis plein d'amour dans cette fiche j'espère elle vous sera utile <3

Disclaimer : c'est juste une partie du module 4 heeein !!! continuez à bosser les ronéos ! mais d'autres fiches sur le module 4 arriveront bientôt si ça peut vous aider ;)

Prêts ? alleeeeeez c'est parti!!!!

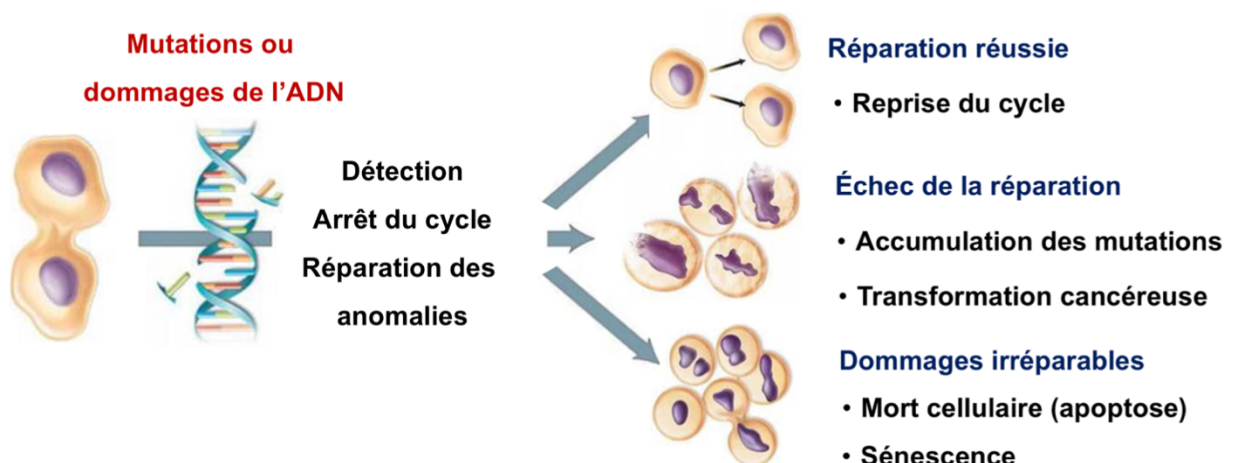
Systèmes de réparation de l'ADN

Il existe divers systèmes de maintenance du génome et de réparation de l'ADN. Ces systèmes permettent de **minimiser l'apparition et l'accumulation des mutations**.

En plus des mécanismes de correction immédiate des erreurs de réplication, d'autres mécanismes liés au cycle cellulaire assurent le contrôle de l'intégrité du génome.

Cette intégrité dépend de **systèmes de détection des mutations ou des dommages de l'ADN** qui activent des systèmes d'interruption du cycle cellulaire et **des systèmes de réparation des anomalies**.

Si la réparation réussit, la cellule reprendra le cycle cellulaire, si elle échoue et si les dommages autorisent la survie, elle accumulera les mutations favorisant sa transformation cancéreuse. Si la réparation échoue, et que les dommages sont incompatibles avec sa survie, elle déclenchera un programme de mort cellulaire par apoptose ou entrera en sénescence. (jusque là ça va)

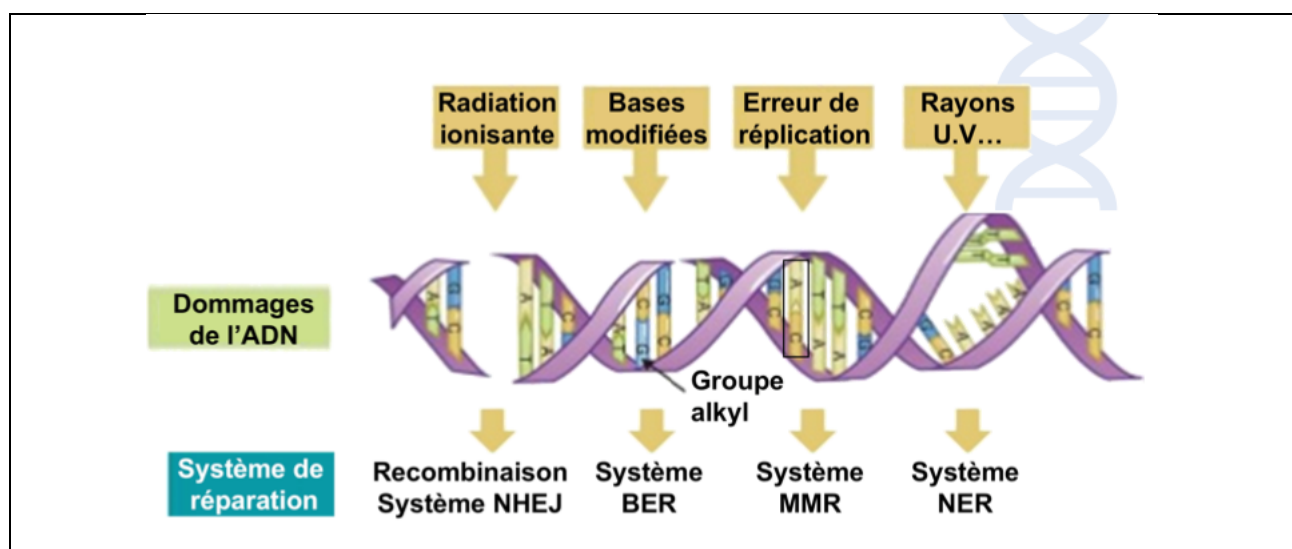


Généralités

Les divers types de dommages sont pris en charge par un système de réparation spécifique.

Les systèmes BER, MMR et NER ont en commun de réparer les lésions de l'ADN en agissant sur un seul brin, chacun utilisant des mécanismes différents pour réparer des anomalies différentes.

BER	MMR	NER	NHEJ
Le système de réparation par excision de base (BER) prend en charge les anomalies <u>ne modifiant pas la structure de l'ADN</u> comme les bases modifiées (désamination, alkylolation...).	Le système de réparation de mésappariements liés aux mutations (MMR) prend en charge notamment les mutations induites par les <u>erreurs de réplication</u> .	Le système de réparation par excision de nucléotide (NER) prend en charge les <u>pontages entre brins</u> qui modifient la structure de l'ADN (exemple : <u>dimères de thymine</u>).	Les cassures double brin de l'ADN font intervenir soit la recombinaison homologue , soit le système de réparation non homologué par ligation des extrémités (NHEJ).



Ok no panic on reprend tout

Système BER

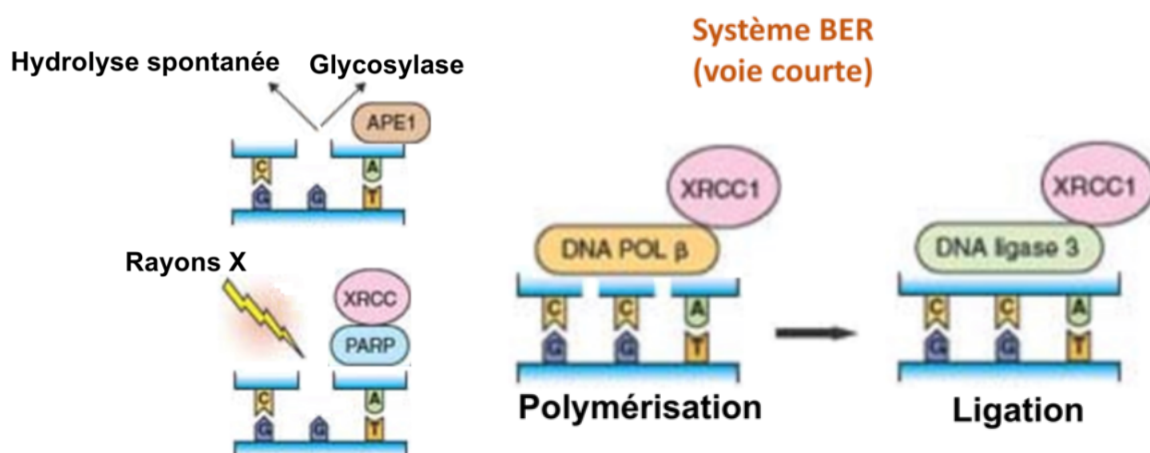
Le système BER permet de

Restaurer les sites abasiques créés par <u>l'hydrolyse spontanée de bases</u>	Réparer les cassures simple brin de l'ADN créées <u>par les rayons X</u>	Créer lui-même un site abasique pour supprimer une base anormale formée par exemple <u>par désamination, alkylation, dépurination ou oxydation</u>
--	---	--

Dans le 3^e cas, lorsqu'il crée lui-même un site abasique pour supprimer une base anormale → il utilise au préalable une **glycosylase spécifique de cette base modifiée qui la bascule hors de l'hélice et la supprime**, formant le site abasique.

- Le **site abasique** créé par hydrolyse spontanée ou la **glycosylase** est reconnu par une **endonucléase (APE1)** qui supprime le sucre, formant elle-même une **cassure simple brin**.
- Les **cassures simple brin** créées par les rayons X seront détectés par d'autres protéines comme **XRCC** et **PARP**.

Quelle que soit la lésion initiale et la voie impliquée, la réparation finale du brin fait intervenir une ADN polymérase et une ligase pour réinsertion et ligation du/des nucléotides manquants.



Système MMR

Le système MMR prend en charge les mésappariements formés par

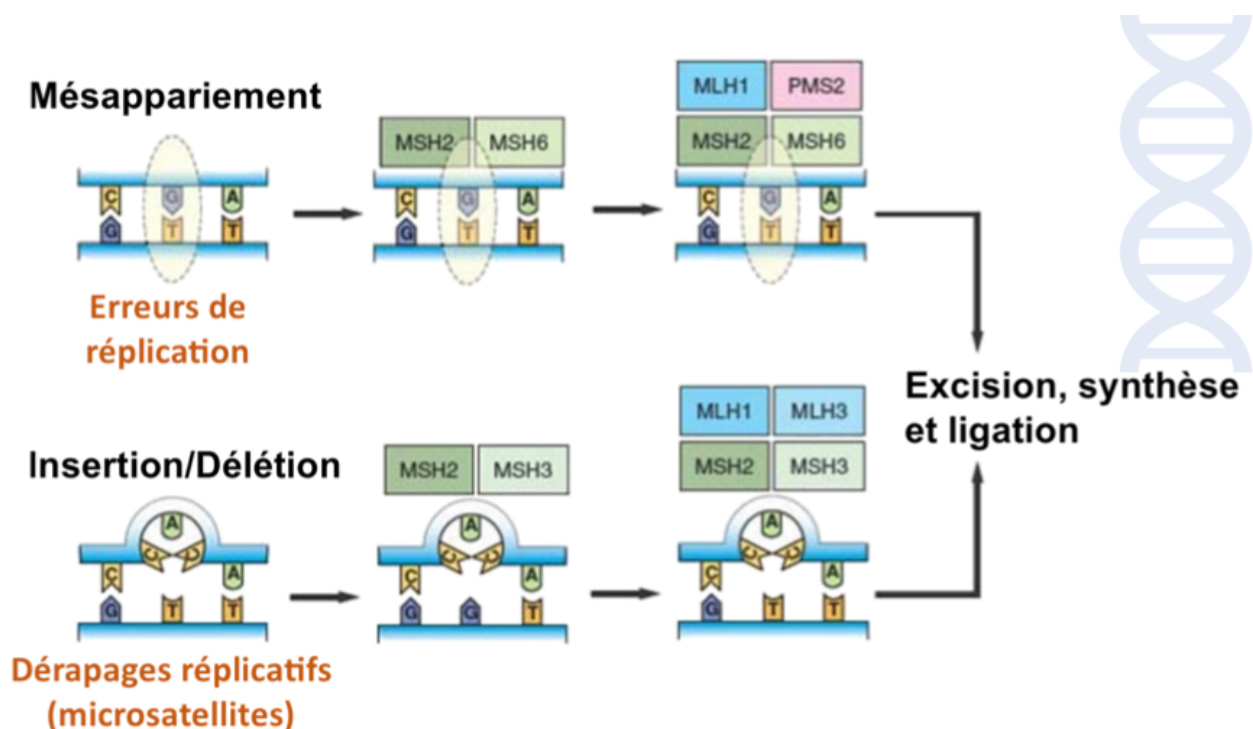
- les **erreurs de réplication**
- les **petites insertions ou délétions** de nucléotides qui surviennent notamment au niveau des **microsatellites**.

Ce système a été initialement décrit chez *E.Coli* où il est constitué de protéines MutS, MutL et MutH qui fonctionnent sous la forme de dimères.

Chez les eucaryotes, le système s'est diversifié et spécialisé et comprend des homologues de

- **MutS (MSH2, MSH3, MSH6),**
- **MutL (MLH1, MLH2, MLH3, PMS1, PMS3)**

mais pas d'homologues de MutH



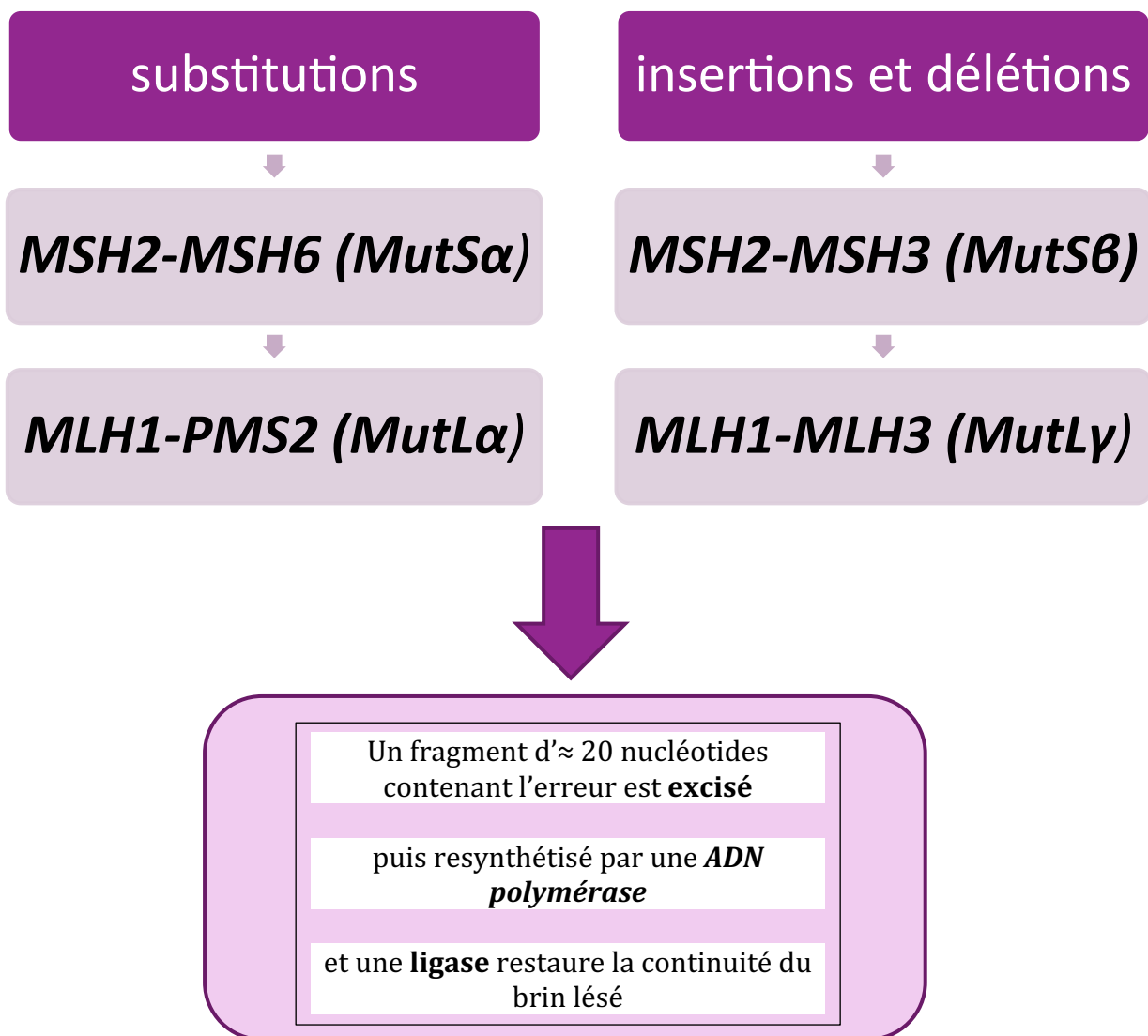
L'hétérodimère **MSH2-MSH6 (MutSα)** reconnaît essentiellement les **substitutions**

Le dimère **MLH1-PMS2 (MutLα)** est recruté sur les **substitutions**

L'hétérodimère **MSH2-MSH3 (MutSβ)** reconnaît les **insertions et les délétions**.

tandis que le dimère **MLH1-MLH3 (MutLγ)** est recruté sur **les insertions ou délétions**.

Schématisé :

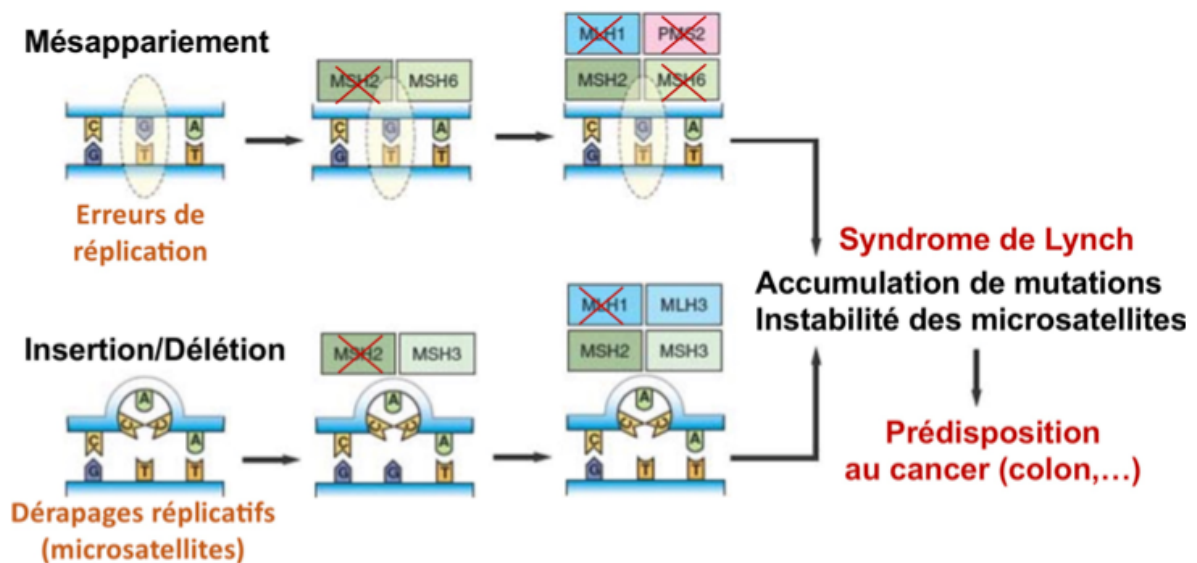


Petit moment mémo chelou mais quand il faut il faut :

- Déjà y a dans les deux **MSH2**, puis pour le alpha y a **MSH6** = chiffre >3 donc je me disais c'était le boss **alpha**, alors que **MSH3** c'est **beta**, ça vient après car plus petit.
- Puis logique avec MutS **alpha** y a MutL **alpha** (MLH1 + **PMS2**) comment retenir PMS2 ? je me disais que ça reste des **chiffres pairs** et en plus le **S ressemble phonétiquement à un 6** donc ça va avec le MutS alpha.
- Alors que MutS **beta** engage puis MutL **gamma** : composé de MLH1 (pareil) + **MLH3** → comme **MSH3**

C'est comme ça que je retenais, mais si ça vous aide pas, oubliez!!

Qu'est-ce qu'il se passe si ce système est défaillant ? ☹



L'inactivation de constituants du système MMR est responsable d'une **prédisposition héréditaire au cancer** appelé **syndrome de Lynch** ou encore **HNPCC**.

Ce syndrome est responsable d'un défaut de réparation des erreurs de réplication et d'une **instabilité des microsatellites** et **prédispose à l'apparition de diverses formes de cancer (côlon)**.

L'augmentation du taux de mutations liée à l'inactivation du système facilite l'apparition de mutations activant des proto-oncogènes ou inactivant des suppresseurs de tumeur, faisant ainsi le lit du cancer. ☹

Système NER

Le système NER assure la réparation des **lésions entraînant une distorsion de la double hélice** induite par les **rayons UVB (dimères de thymine)** ou **d'autres agents mutagènes**.

il comprend deux voies :

- une **voie active en permanence (GG-NER)** (mémo : imaginez Gigi en train de bosser en permanence sur ses petites cellules)
- une voie **activée spécifiquement par des lésions bloquant la transcription (TC- NER)** (mémo : T comme transcription)

Les deux voies comprennent **quatre étapes** :

1. détection de l'anomalie

reconnaissance de la lésion par la protéine appelée **XPC** ou par **l'ARN polymérase et la protéine CSB**.

2. ouverture de la double hélice autour de la lésion

Elles font ensuite intervenir le complexe formant le **facteur de transcription TFIIH** dont les sous-unités **XPB et XPD** possèdent une **activité hélicase**, ainsi que **l'endonucléase XPG**.

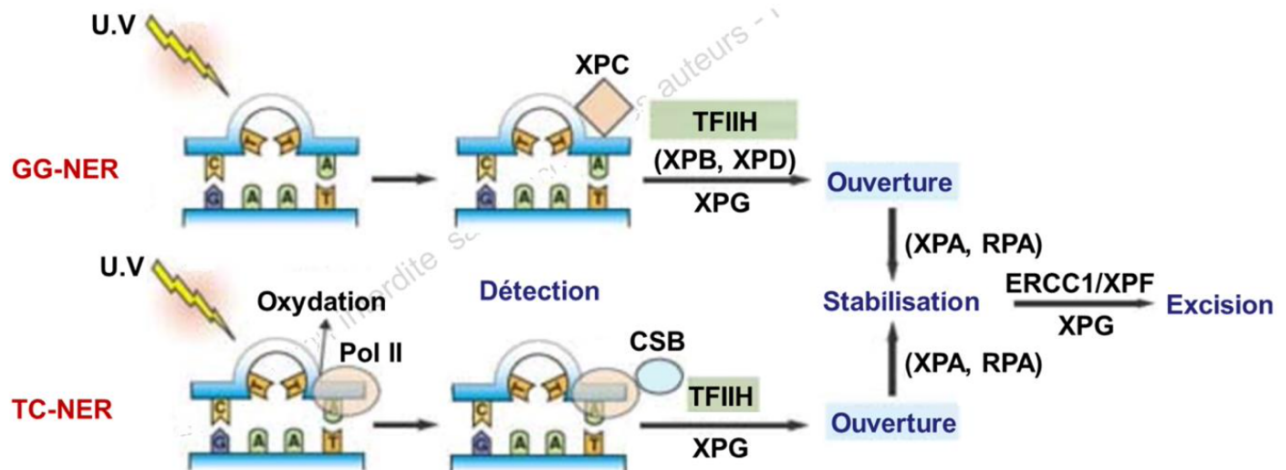
3. l'incision de l'ADN de part et d'autre

Une fois l'hélice ouverte et les **brins stabilisés par les protéines XPA et RPA**, un court fragment contenant l'anomalie est **excisé** de part et d'autre par **les nucléases ERCC1/XPF et XPG**.

4. resynthèse de l'ADN et la ligation

La réparation s'achève par la resynthèse d'un fragment d'ADN et sa ligation.

	Étape 1	Étape 2	Loading...	Étape 3	Étape 4
GG-NER	Par la protéine XPC	TFIIH (<i>facteur de transcription</i>) les s.u. XPB et XPD (<i>hélicases</i>) + XPG (<i>endonucléase</i>)	Stabilisation des brins ouverts par les protéines XPA et RPA	Excision par nucléases ERCC1/XPF + XPG	Résynthèse fragment ADN + ligation 😊
TC-NER	Par l'ARN polymérase + protéine CSB				



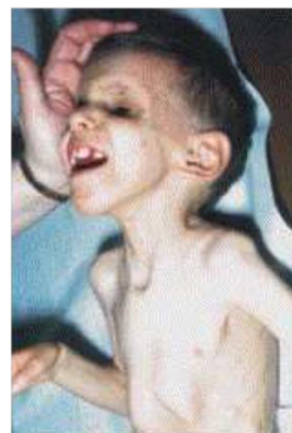
Point patho NER

Défauts du système NER (Hypersensibilité aux U.V)

Xeroderma Pigmentosum



Syndrome de Cockayne



La maladie **Xeroderma Pigmentosum**

est liée à **l'inactivation de la voie globale de ce système** et est caractérisée par une **hypersensibilité aux rayons ultraviolets** favorisant l'apparition précoce de **cancers cutanés**.

La maladie **syndrome de Cockayne**

est liée à **l'inactivation de la voie du système liée à la transcription** et entraîne généralement un **décès précoce** des enfants qui sont atteints.

Cassures double brin de l'ADN

Les cassures double brin de l'ADN représentent un danger sérieux pour l'intégrité du génome dont la réaction cellulaire est **d'activer un point de contrôle (check-point)** du cycle cellulaire.

Cassure double-brin



En effet, elles peuvent être responsables d'anomalies cytogénétiques majeures comme :

- des **translocations chromosomiques**
- des **amplifications ou des délétions chromosomiques**

Les cassures double brin de l'ADN peuvent être induites par

- les radiations ionisantes
- les agents oxydants
- ou survenir au niveau d'une fourche de réplication bloquée

Elles sont détectées par une cascade de protéines aboutissant à **l'activation de la recombinaison homologue** ou **du système de ligation non homologue des extrémités chromosomiques (NHEJ)**.

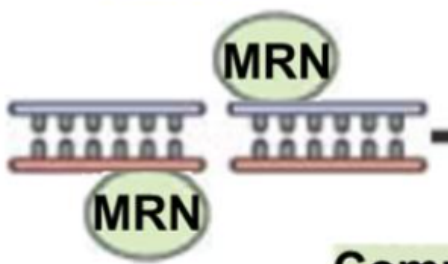
Recombinaison homologue

L'avantage et le principe de la **recombinaison homologue** va être d'utiliser en mitose l'hélice d'ADN de la chromatide sœur comme matrice pour la reconstruction du segment d'ADN endommagé.

Allons voir ça ☺

1.

Détection



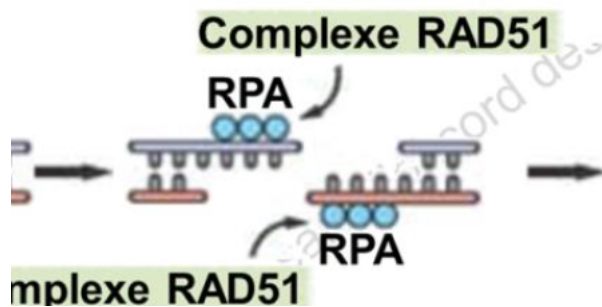
La recombinaison va débuter par la reconnaissance de la lésion par le **complexe MRN** formé des protéines :

Mre11 (Meiotic Recombination Protein 11),

Rad50 (Radiation Sensitive 50)

NBS (Nijmegen Breakage Syndrome).

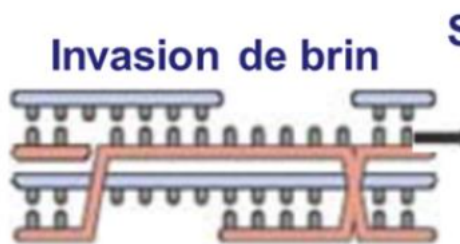
2.



Des **extrémités simple-brin 3'-sortantes** vont ensuite être créées grâce à une activité 5'-3' *exonucléasique* et ces extrémités vont être recouvertes par les protéines **RPA** (*Replication Protein A*).

Les protéines **BRCA2** (*Breast Cancer 2*) et **Rad52** vont entraîner la formation d'un **complexe comprenant Rad51** et qui va venir remplacer les protéines RPA sur les fragments d'ADN simple-brin.

3.



Le complexe **Rad51** va ensuite initier et guider un **processus de recherche d'homologie entre brins** et un brin de chaque duplex va envahir l'autre duplex pour s'apparier avec son brin complémentaire.

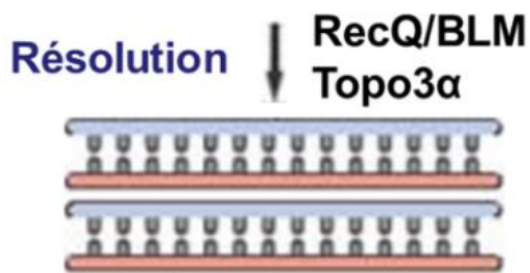
4.



Une **polymérase** va ensuite assurer la **synthèse d'ADN** par complémentarité et permettre de restaurer les brins lésés à partir de leurs extrémités 3' puis une **ligase** va rejoindre leurs extrémités.

Au cours du processus, deux structures appelées **jonctions de Holliday** se sont formées au croisement des brins ayant envahi la chromatide homologue.

5.

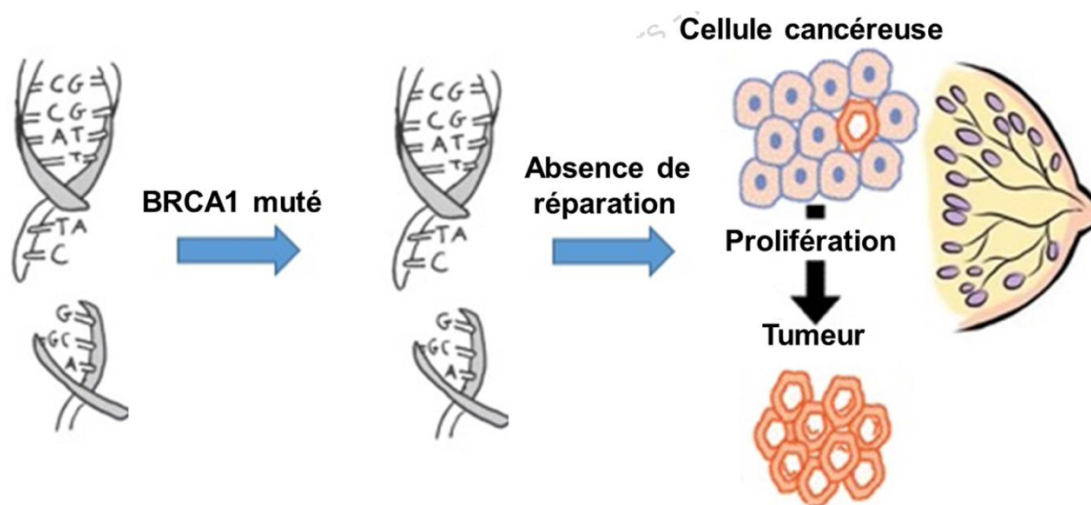


L'étape finale de la recombinaison, appelée **résolution des jonctions**, va permettre de dénouer ces d'intersections grâce à des **hélicases** comme **RecQ et BLM** (*Bloom Syndrome*), en conjonction avec la **topoisomérase 3 alpha**.

Point patho

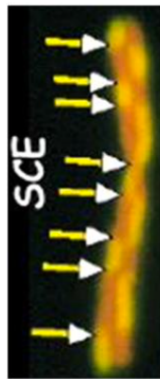
L'importance de la réparation par recombinaison homologue est illustrée par l'existence de **syndromes de prédisposition au cancer ou au vieillissement** qui sont liés à **l'inactivation de protéines de ce système**.

Le plus connu de ces syndromes est celui qui est lié à **l'inactivation des protéines BRCA1 et BRCA2** et qui se traduit par une **prédisposition héréditaire au développement précoce du cancer du sein et de l'ovaire**.

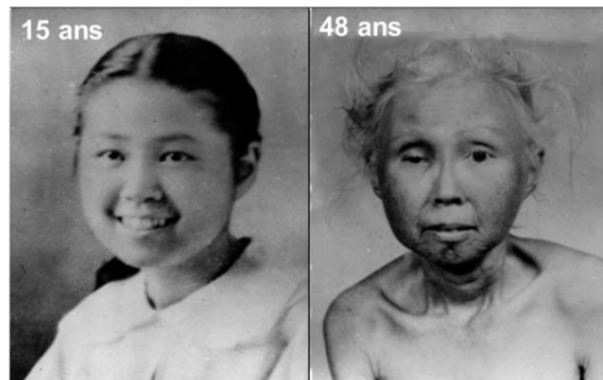


Enfin, **l'inactivation** des **hélicases RecQ4 ou BLM** se traduit par divers **types de cancers** et celle de **l'hélicase WRN (*Werner Syndrome*)** entraîne un **vieillissement accéléré** et **l'apparition de pathologies associées à l'âge**.

Syndrome de Bloom



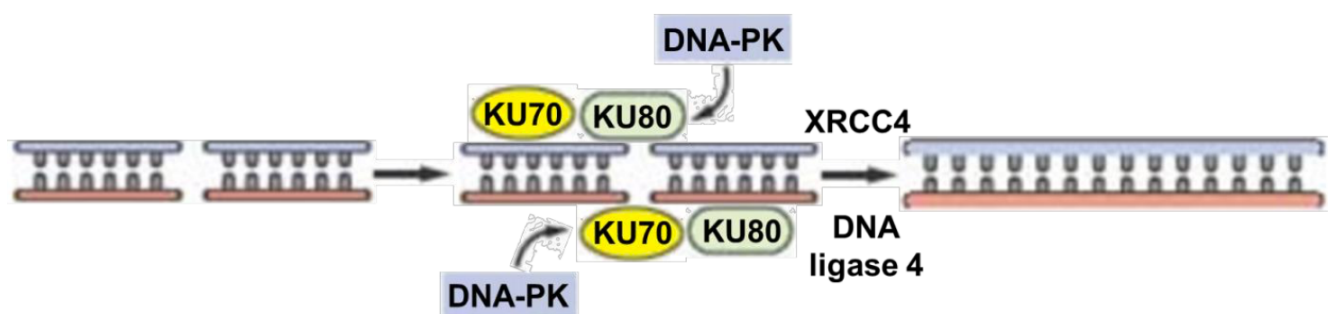
Syndrome de Werner



Système NHEJ

Le système NHEJ est un **système de réparation non fidèle** qui consiste simplement à **rejoindre bout à bout les fragments formés par la cassure double-brin**, sans tenir compte des éventuelles pertes de matériel génétique.

1. Reconnaissance des extrémités double-brin par l'hétérodimère formé des protéines **Ku70** et **Ku80**.
2. Recrutement de la protéine kinase dépendante de l'ADN : **DNA-PK** (*DNA-Dependent Proteine Kinase*), par ces hétérodimères.
3. Recrutement de la protéine **XRCC4** (*X-Ray Repair Cross-Complementing Protein 4*) et de **l'ADN ligase 4** qui vont relier les extrémités de l'ADN vont enfin être directement reliées sans synthèse d'ADN



Gros récap du prof :

Le type, la source et les conséquences des mutations sont variables.

Certaines mutations sont :

- spontanées,
- liées aux erreurs de réplication
- aux séquences répétées du génome
- à la tautomérie
- aux modifications spontanées des bases
- induites par des mutagènes

Les mutations peuvent être :

- neutres, bénéfiques ou délétères,
- être transmises ou non
- responsables d'une perte ou d'un gain de fonction d'une protéine

Selon leur type et leur source, **les mutations sont réparées par différents systèmes**

Les systèmes :

BER : assure la réparation des modifications spontanées des bases

MMR : mésappariements ou insertions/délétions

NER : lésions induisant une distorsion de l'ADN

La **recombinaison homologue** et le **système de ligation des extrémités** assurent respectivement de façon fidèle ou incomplète la réparation des cassures double-brin de l'ADN.

Et chez l'homme, l'intégrité du génome est compromise dans différents **syndromes** qui sont **liés à l'inactivation de protéines de l'un des systèmes de réparation** des mutations et des dommages de l'ADN.

Voilààà courage fort fort, je sais c'est peut-être la période la plus challenging de votre vie mais ça vous rendra tellement fiers <3

Dédi à Emma, ce petit sucre, te voir met trop de bonne humeur <3 je crois fort en toi tu vas tout réussir !

Dédi à Alex, mon binôme de soirées coL quand il n'y avait rien qui allait, hâte de te retrouver on the other side ;)

Dédi à Oscar, un des meilleurs tuteurs de l'histoire du tutorat niçois, tu as même pas idée du soutien que t'as réussi à m'apporter – je suis tellement reconnaissante et profondément inspirée par ton bon cœur

*Dédi à Eleonora, dans le lointain Israël – tu me manques chaque jour – le temps avec toi remplit mon âme
J'ai tant rêvé de la P2 pour avoir enfin le temps de venir te voir <3*

Dédi à Arianna – pour le bel été que j'ai passé avec toi – peu importe où la vie nous amènera – nos chemins ont eu la chance de se croiser et rien que pour ça merci