

## Cours IV : Réparation de l'ADN (maintien de l'intégrité de l'ADN).

L'ADN est continuellement soumis à des modifications qui atteignent son intégrité. Le nombre de lésion par jour et par cellule est compris entre 1000 < lésions < 1000000. À titre d'exemple, une cellule de mammifères perd spontanément environ 10.000 purines de son ADN dans une période cellulaire de 20 heures à 37 ° C. Ces modifications peuvent survenir dans des conditions physiologiques normales telles que la tautomérisation, la dépurination (pertes spontanées de bases puriques) et la déamination. À des facteurs physiques environnementaux tels que les radiations UV, rayonnements ionisant X ou gamma ; ou encore chimiques tels les agents alkylants, les acides et autres agents mutagènes

Les mécanismes de réparation de l'ADN regroupent un ensemble de phénomènes que toute cellule (eucaryote ou procaryote) met en œuvre pour identifier (reconnaitre) et corriger les dommages de son ADN génomique. La faible fréquence de mutations spontanées est indicative de l'efficacité de ces systèmes réparations.

La vitesse et le taux de réparation de l'ADN dépend de nombreux facteurs, comme le type de cellules, l'âge de la cellule et l'environnement extracellulaire. Une cellule qui a accumulé une grande quantité de dommage sur son ADN, ou une cellule qui n'est plus capable d'effectuer efficacement les réparations des dommages subis sur son ADN, peut entrer dans l'un des trois états suivants :

- un état de dormance irréversible, connu sous le nom de sénescence
- une apoptose ou mort cellulaire programmée
- une division cellulaire non contrôlée qui va conduire à la formation d'une tumeur cancéreuse.

Parfois ces systèmes de réparation introduisent des erreurs afin de préserver la vie de la cellule, c'est le cas du système SOS ou du NHEJ. Toute fois la plupart des systèmes réparent fidèlement ces erreurs

### I. Prévention des mutations : (systèmes de protection de l'ADN et la cellule)

#### I.1. Superoxyde dismutase (SOD)

Le stress oxydant se définit par un déséquilibre entre la production d'espèces radicalaires (ou réactives) de l'oxygène (ERO) et les capacités cellulaires antioxydantes. Les ERO ont longtemps été considérées comme des sous-produits toxiques du métabolisme normal de l'oxygène et impliquées dans de nombreuses pathologies. Cependant, depuis plusieurs années, la production contrôlée de radicaux apparaît comme un mécanisme essentiel de la signalisation cellulaire qui participe au maintien de l'homéostasie de la cellule.

**Les espèces actives de l'oxygène**

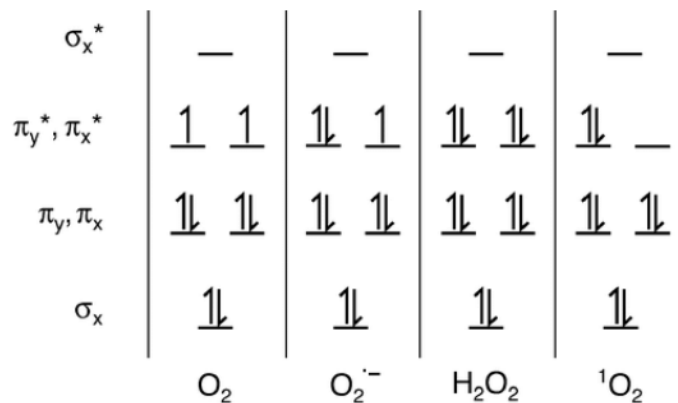


Diagramme des orbitales moléculaires des molécules d'oxygène  $O_2$ , de superoxyde  $O_2^{\cdot -}$ , d'hydrogène peroxyde  $H_2O_2$  et d'oxygène singulet  $^1O_2$ .

A partir de l'oxygène moléculaire, chaque réduction aboutit à la formation des espèces suivantes : le radical anion superoxyde ( $O_2^{\cdot -}$ ) et sa forme protonée le radical hydroperoxyde ( $HO_2^{\cdot}$ ), l'ion peroxyde ( $O_2^{2-}$ ) et ses formes protonées l'anion hydroperoxyde ( $HO_2^-$ ) et le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), le radical  $O^{\cdot -}$  et sa forme protonée le radical hydroxyle ( $HO^{\cdot}$ ) et enfin  $O^{2-}$  et sa forme protonée, l'eau  $H_2O$ .  $O_2^{\cdot -}$ ,  $H_2O_2$  et  $HO^{\cdot}$  sont appelées espèces actives de l'oxygène (E.A.O.). Elles sont beaucoup plus réactives que l'oxygène car elles ne possèdent pas d'état triplet au niveau de leur configuration électronique (deux électrons non appariés avec des spins parallèles)

**Production de radical anion superoxyde  $O_2^{\cdot -}$**

L'anion superoxyde est formé par la réduction monoélectronique de l'oxygène.

- ✓ Dans la cellule, le superoxyde est produit majoritairement au niveau de la chaîne respiratoire . Plusieurs éléments de la chaîne respiratoire peuvent laisser échapper des électrons qui vont réduire partiellement l'oxygène et produire du superoxyde. Il s'agit notamment des cytochromes de types b et du coenzyme Q. Il a

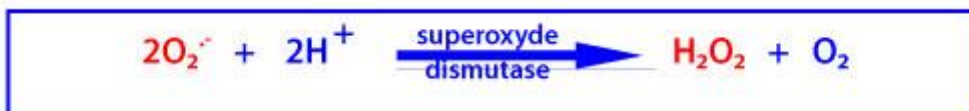
été estimé que chez la bactérie *Escherichia coli*, la formation de  $O_2^{\bullet-}$  au niveau de la chaîne respiratoire représente 0.2 % de l'oxygène respiré.

- ✓ Le superoxyde peut aussi provenir de l'autooxydation de certaines petites molécules solubles, telles les flavines réduites (FMN et FAD), l'adrénaline et les molécules contenant des thiols. Ces molécules peuvent réduire plus ou moins lentement  $O_2$  en  $O_2^{\bullet-}$ , la présence d'ions métalliques catalysant généralement ces réactions.
- ✓ Le superoxyde peut aussi être généré par l'activité enzymatique des xanthines oxydases, des peroxydases et d'autres oxydases.
- ✓ Les cytochromes P450 (Cyt P450) sont des monooxygénases qui catalysent des réactions d'hydroxylations, d'époxydations et de désalkylations de molécules organiques. Au cours de leur cycle catalytique, certains intermédiaires réactionnels peuvent conduire à la formation de  $O_2^{\bullet-}$  et de  $H_2O_2$ .
- ✓ L'hémoglobine et la myoglobine sont des transporteurs d'oxygène qui le lient au niveau du  $Fe^{2+}$  de leur hème. Une délocalisation électronique sur l'oxygène peut conduire à la formation de  $O_2^{\bullet-}$  et de met-hémoglobine (hème- $Fe^{3+}$ ) ne pouvant plus lier l'oxygène.

Le superoxyde peut être produit à but défensif. Les phagocytes par exemple possèdent dans leur membrane le système NADPH oxydase, complexe flavohémoprotéique, dont le rôle est de produire  $O_2^{\bullet-}$  en utilisant le NADPH comme réducteur de  $O_2$ . En présence de microorganismes pathogènes, la NADPH oxydase est activée parallèlement à la phagocytose. L' $O_2^{\bullet-}$  produit, en combinaison avec l'activité de la myéloperoxydase et de la NO synthase, joue un rôle essentiel dans la défense de l'hôte contre les agents infectieux. Le système NADPH oxydase est le principal producteur de superoxyde chez les eucaryotes.

### Nature chimique et mode d'action de superoxyde dismutase

Les superoxydes dismutases (SOD) sont des métalloprotéines responsable de la dismutation spontanée du radical superoxyde en peroxyde d'hydrogène selon la réaction suivante :



Elles sont de trois types :

\*une SOD à cuivre et à zinc (Cu,Zn-SOD), intracellulaire, située dans le cytoplasme et dans l'espace intermembranaire des mitochondries ; elle remplit une action antioxydante importante dans l'espace intermembranaire mitochondrial où il y a une accumulation importante de protons. En effet, les  $O_2^{\bullet-}$  entrants dans cet espace seront immédiatement dismutés par la Cu,Zn-SOD afin

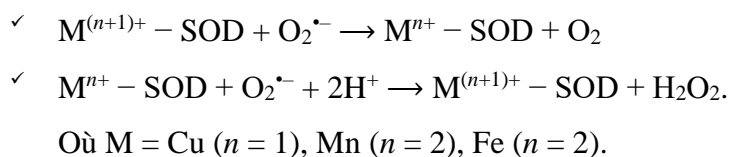
d'éviter la formation des radicaux plus réactifs, les  $\text{HO}_2\cdot$ . Cette action antioxydante évite l'oxydation des acides gras polyinsaturés, et par conséquent protège des réactions en chaîne dans cette partie cellulaire riche en lipides insaturés.

une autre SOD à cuivre et à zinc est extracellulaire principalement dans la matrice extracellulaire des tissus et à un degré moindre dans les liquides extracellulaires des tissus (plasma, lymph) ; elle joue un rôle important dans la protection des surfaces cellulaires et des protéines de la matrice extracellulaire contre l'action des  $\text{O}_2\cdot^-$

\* une SOD à manganèse (Mn-SOD) qui est située à la fois dans la matrice et au niveau de la membrane interne de la mitochondrie.

\* Le peroxyde d'hydrogène formé peut être à son tour éliminé par deux autres enzymes : la catalase et la glutathion peroxydase.

La dismutation du superoxyde catalysée par les SOD peut être écrite à l'aide des deux demi-réactions ci-dessous :



## I.2 L'équilibre acidobasique

L'équilibre acido-basique est apprécié par la concentration des protons ( $\text{H}^+$ ) :  $\text{pH} = \log [\text{H}^+]$

**Objectif :** maintenir une homéostasie du PH :

- **PH** du milieu extracellulaire : valeurs physiologiques = 7,36 à 7,42 - **PH** intracellulaire = 7

**Moyens de régulation :**

- « instantanés » automatiques : systèmes tampons
- « + lents + puissants » : poumons et reins
- « accessoirement » : des électrolytes

### I.2.1. Systèmes tampons

**Tampon = mélange acide faible + base forte ou mélange acide fort + base faible**

- Les systèmes tampons sont des solutions contenant des substances qui ont la capacité de stabiliser les changements de pH en absorbant soit les acides forts, soit les bases fortes.

## Systèmes tampons

| Secteur extraC                                                              | Secteur intraC                                                              | Urine                                                                       | Sanguin                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>               | Protéine/protéinate                                                         | H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>               | HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> /H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>               |
| H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup> /HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> | H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup> /HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> | H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup> /HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> | Hb/Hbinate                                                                  |
| Protéine/protéinate                                                         | Hb/hémoglobinate                                                            | NH <sub>3</sub> /NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>                               | OxyHb/OxyHbinate                                                            |
|                                                                             |                                                                             |                                                                             | Protéines/Protéinates                                                       |
|                                                                             |                                                                             |                                                                             | H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup> /HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> |



**HA = Acide, H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> = Acide conjugué**

**H<sub>2</sub>O = Base, A<sup>-</sup> = Base conjuguée**

### I.2.2. Système respiratoire

- Les poumons interviennent après les systèmes tampons, et compensent les déséquilibres en éliminant plus ou moins de CO<sub>2</sub>, de façon à éviter la formation d'H<sup>+</sup> et à maintenir la pression constante.
- Cette régulation rapide entre en jeu au bout de quelques minutes s'il y a de brusques variations de pH, et reste optimale entre 12 et 24 heures.
- Cette régulation permet d'assurer près de 75 % de la prise en charge des déséquilibres acido-basique.
- Le centre respiratoire ajuste de façon réflexe la ventilation pulmonaire vis-à-vis des variations du pH sanguin.
- Une diminution du pH sanguin entraîne une augmentation de la ventilation pulmonaire avec augmentation du rythme et de l'amplitude des mouvements respiratoires, de manière à éliminer le CO<sub>2</sub> en excès



### I.2.3. Système rénal

Le rein présente trois rôles principaux dans le maintien de la balance acidebase :

- La réabsorption des bicarbonates (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)

- L'excrétion des  $H^+$  par le tube distal
- L'excrétion d'un  $H^+$  accepté par les tampons urinaires

**a. La réabsorption des bicarbonates ( $HCO_3^-$ )** Se fait majoritairement (à 90 %) au niveau du tube proximal.

- Pour chaque  $H^+$  excrété, un  $HCO_3^-$  revient dans le sang. En même temps, ce  $H^+$  excrété est remplacé par un  $Na^+$ , donnant la régénération d'un bicarbonate ( $Na^+ HCO_3^-$ ).
- Le bicarbonate de sodium ( $Na^+ HCO_3^-$ ) filtre librement quand sa concentration plasmatique est de  $25 \text{ mmol.L}^{-1}$  pour une  $pCO_2$  de  $40 \text{ mmHg}$ .
- Dans le liquide tubulaire, les ions  $Na^+$  sont remplacés par les ions  $H^+$ , qui quittent la cellule vers le mécanisme tubulaire.
- Pour chaque  $HCO_3^-$  filtré, un  $HCO_3^-$  produit dans les cellules tubulaires va entrer dans le sang.
- La réabsorption de ce  $HCO_3^-$  va dépendre de celle du  $Na^+$  et de l'action de l'anhydrase carbonique qui transforme le  $HCO_3^-$  inabsorbable en  $CO_2$  et  $H_2O$ .

**b. L'excrétion des  $H^+$  par le tube distal** : les  $H^+$  sont sécrétés par l'ATPase lors de la réabsorption des  $HCO_3^-$ .

- Leur excrétion se fait sous forme d'acidité titrable par le premier tampon urinaire : phosphate disodique ( $Na_2HPO_4$ ) fixe les  $H^+$  sécrétés en échange de  $Na^+$  qui est réabsorbé pour donner phosphate monosodique ( $NaH_2PO_4$ ) qui est excrété ; et par ammoniogenèse rénale et excrétion de l'ammoniaque par le deuxième tampon urinaire : système ammoniaque/ammonium  $NH_3/NH_4^+$ .

L'essentiel de l'azote métabolique est excrété sous forme d'urée.

- Le  $NH_3$  est synthétisé dans les cellules tubulaires par désamination de la glucosamine (ammoniogenèse).
- La sécrétion d'un  $H^+$  est couplée à la régénération d'un  $HCO_3^-$  qui redonne du  $NaHCO_3$  dans le plasma.

**c. L'excrétion d'un H<sup>+</sup> accepté par les tampons urinaires.** Régénère un HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> qui passe dans le sang, pendant ce temps un H<sup>+</sup> est échangé par un Na<sup>+</sup>, si bien que le rein a régénéré un Na<sup>+</sup> HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

### I.2.4. Des électrolytes

- Les liquides organiques sont constitués de substances électrolytiques (ionisables) et non électrolytiques.
- Le milieu extracellulaire est riche en sodium et en chlore, le milieu intracellulaire est riche en potassium et en phosphore.
- L'équilibre électrolytique désigne l'équilibre des ions inorganiques et principalement le sodium, le potassium, le calcium et le magnésium.

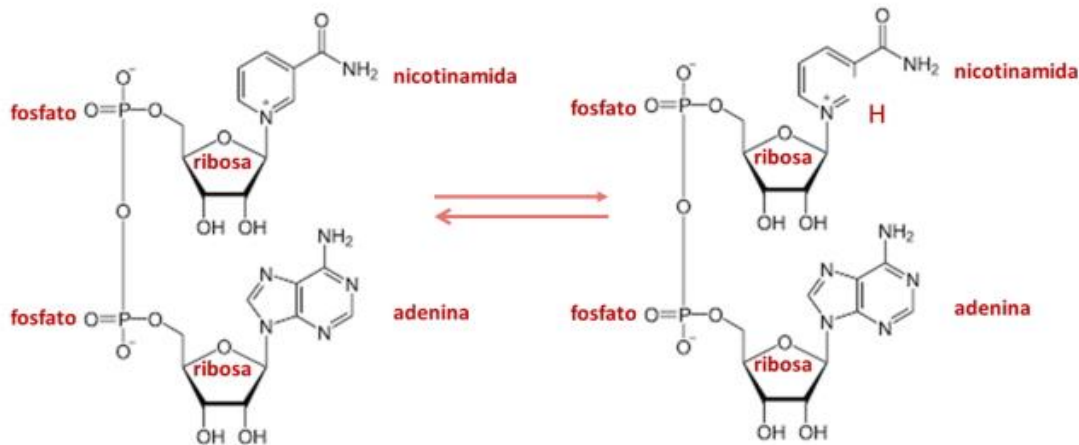
## I.3 Systèmes réducteurs

### I.3.1 NAD/ NADH

Le nicotinamide adénine dinucléotide est une coenzyme présente dans toutes les cellules vivantes. Il s'agit d'un dinucléotide constitué d'un premier nucléotide, dont la base est l'adénine, uni à un second nucléotide, dont la base est le nicotinamide. Le NAD existe sous une forme oxydée, notée NAD<sup>+</sup>, et une forme réduite, notée NADH.

Le NAD intervient dans le métabolisme comme transporteur d'électrons dans les réactions d'oxydoréduction, le NAD<sup>+</sup> comme oxydant et le NADH comme réducteur. Le NAD intervient également dans quelques autres processus cellulaires, notamment certaines modifications post-traductionnelles, ADP ribosylation des protéines nouvellement synthétisées..

Le NAD peut être synthétisé *in vivo* à partir du tryptophane et de l'aspartate, deux acides aminés protéinogènes, ainsi que de la vitamine B<sub>3</sub> (niacine). Des composés semblables sont libérés par des réactions qui dégradent la structure du NAD, mais ces composés sont généralement récupérés par des voies dites de sauvetage, qui les recyclent sous leur forme active. Une fraction du NAD est également convertie en nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP), une coenzyme dont la biochimie est très proche de celle du NAD mais dont le rôle métabolique est sensiblement différent.

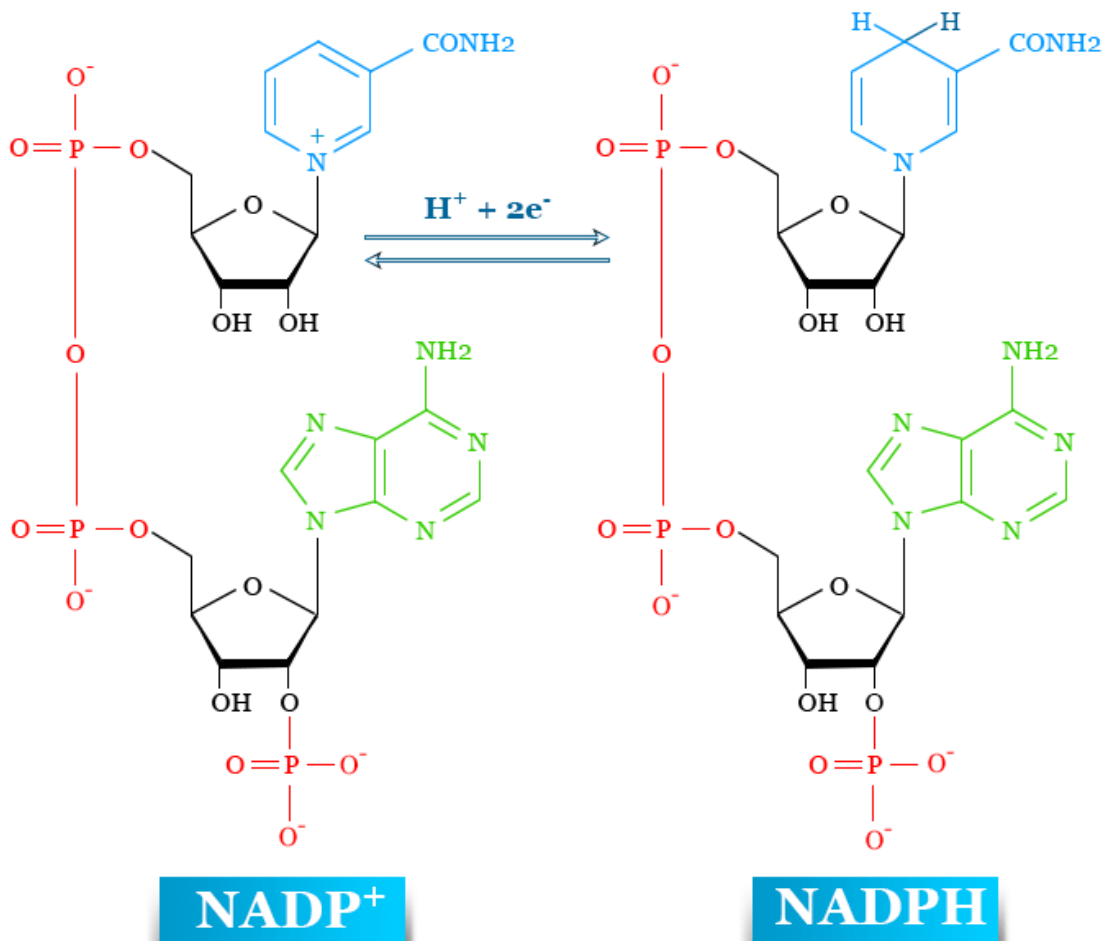


### I.3.2 NADP/ NADPH

Le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP) est une coenzyme présente dans toutes les cellules vivantes. Il s'agit d'un dinucléotide, dans la mesure où la molécule est constituée d'un premier nucléotide, dont la base nucléique est l'adénine, uni à un second nucléotide, dont la base est le nicotinamide. Le NADP existe sous une forme réduite, notée NADPH, et une forme oxydée, notée NADP<sup>+</sup>. Très semblable au NAD, il ne diffère chimiquement de ce dernier que par la présence d'un groupe phosphate sur le second atome de carbone du β-D-ribofurannose du résidu d'adénosine. Le NAD est phosphorylé en NADP par la NAD<sup>+</sup> kinase tandis que le groupe phosphate du NADP est clivé pour redonner du NAD par la NADP<sup>+</sup> phosphatase.

Le NADP intervient dans le métabolisme comme transporteur d'électrons dans les réactions d'oxydoréduction, le NADPH comme réducteur et le NADP<sup>+</sup> comme oxydant. Plus spécifiquement, le NADPH fournit du pouvoir réducteur dans les réactions de biosynthèse de l'anabolisme, par exemple dans la voie du mévalonate de biosynthèse du cholestérol ou encore dans la biosynthèse des acides gras, ainsi que dans les réactions d'oxydoréduction destinées à protéger les cellules de la toxicité des dérivés réactifs de l'oxygène en régénérant le glutathion GSH. Il est également impliqué dans la génération de radicaux libres par explosion oxydative dans les cellules du système immunitaire (granulocytes neutrophiles), ces radicaux contribuant à la destruction des agents infectieux. Enfin, le NADPH est également la source du pouvoir réducteur utilisé dans l'hydroxylation par les cytochromes P450 des composés aromatiques, des stéroïdes, des alcools et des drogues.

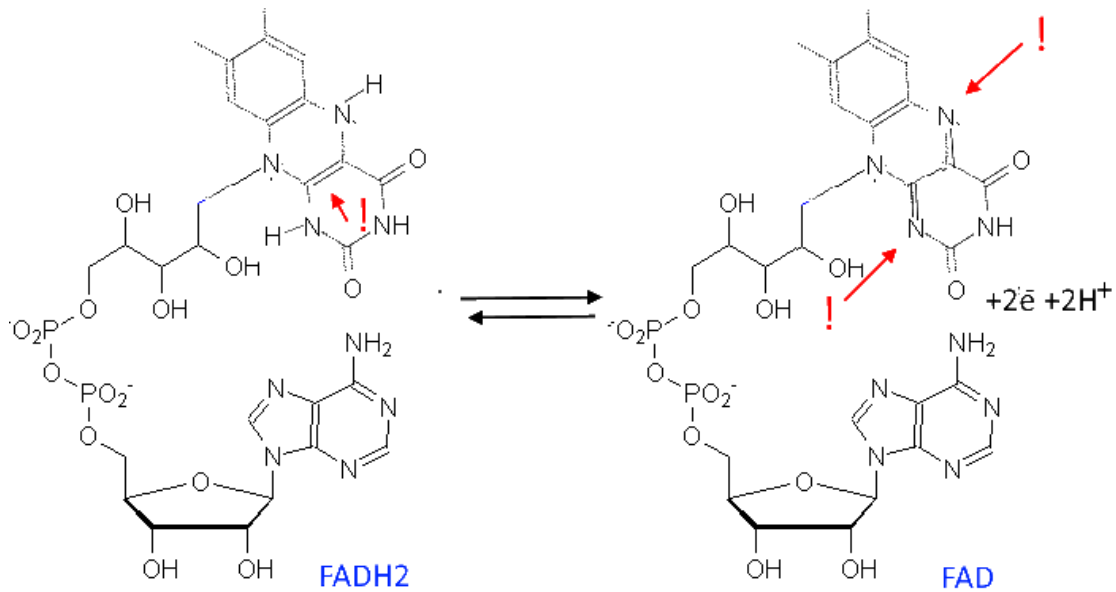
## Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate



### I.3.3 FAD/ FADH<sub>2</sub>

La flavine adénine dinucléotide (FAD) est une coenzyme d'oxydo-réduction dérivant de la riboflavine (vitamine B2). Il est associé aux enzymes de la classe des oxydo-réductases auxquelles il est lié par une liaison covalente : c'est un groupement prosthétique.

Ce coenzyme est notamment utilisé par les flavoprotéines du complexe II de la chaîne respiratoire mitochondriale : glycérol 3-P déshydrogénase, acylCoA déshydrogénase, succinate déshydrogénase. Au niveau de cette chaîne respiratoire mitochondriale, le FAD permet la formation de 2ATP grâce au pompage de 6 protons dans l'espace inter-membranaire. Le FAD intervient également dans la  $\beta$ -oxydation des acides gras lors de l'oxydation de l'acylCoA



## II. Mécanismes de réparation

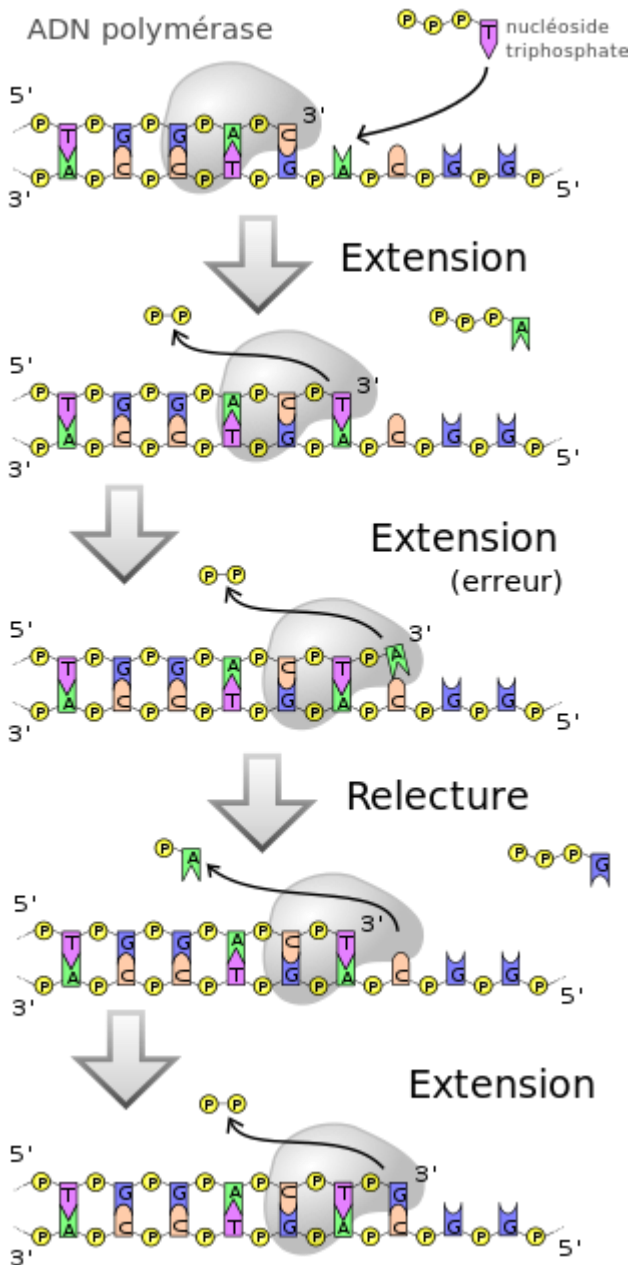
### II.1 Réparation des mésappariements au cours de la réplication

La première fonction de correction est celle qui fonctionne pendant la réplication (contre le **stress réplicatif**) :

- Fonction exonucléase de l'ADN polymérase en cas de détection de mésappariement.
- Système MMR

#### II.1.1. Fonction d'édition de L'ADN Polymérase =Correction immédiate

La capacité de revenir en arrière et de corriger les erreurs de réplication s'appelle la capacité d'édition. Elle corrige les mésappariement et diminue le taux d'erreurs de  $2 \log (10^5 \text{ à } 10^7)$



Activité polymérase de 5' vers 3'

Erreur de polymérisation : mise de **A** en face de **C** au lieu d'un **G**

Capacité de revenir en arrière de l'ADN polymérase et d'enlever la base inappropriée (Adénine)

Réaliser une excision de 3' vers 5' exonucléase 3' - 5'

Relecture et correction de l'erreur et recommencer la polymérisation de 5' vers 3'

**II.1.2. Système MMR (Methyl Mismatch Repair)**

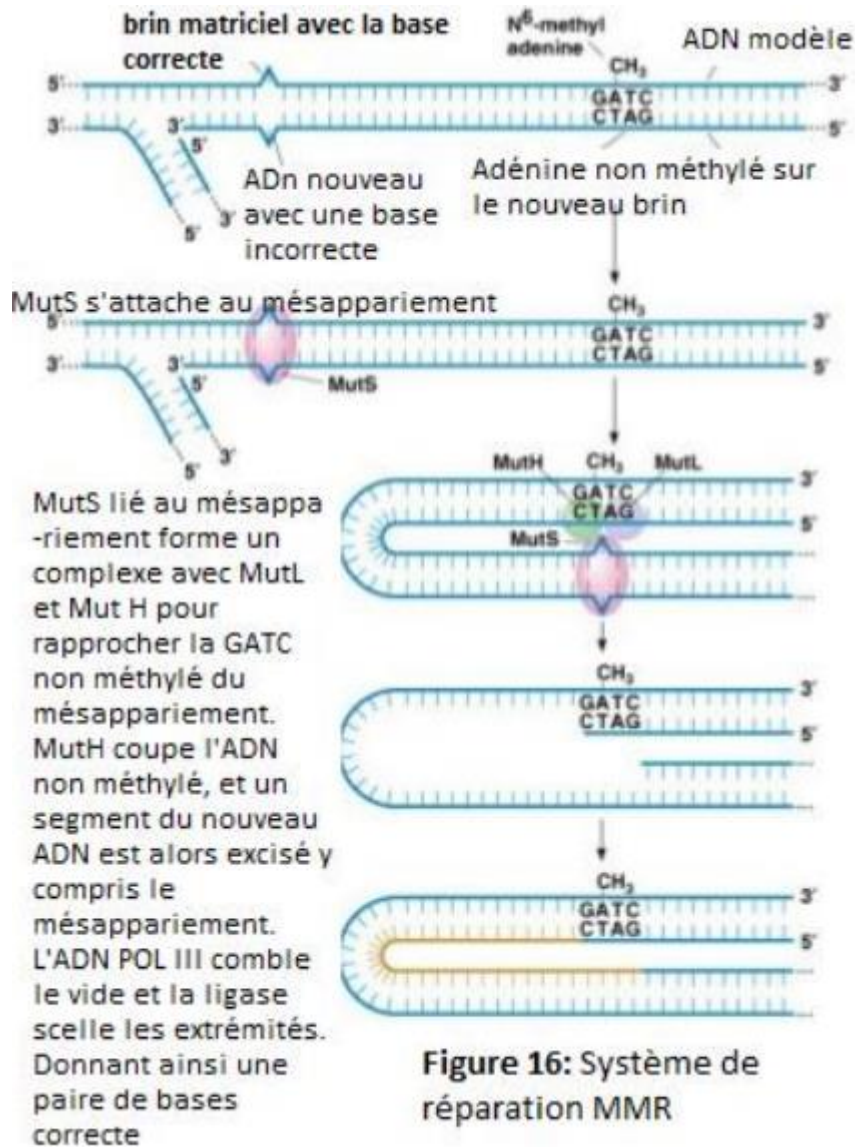
Le système MMR permet la correction des mésappariements oubliés par la fonction d'édition de l'ADN polymérase. Ce système diminue le taux d'erreur de 1 pour 10<sup>9</sup> bases.

Le système MMR détecte le mésappariement, et aussi le brin qui doit être corrigé.

Pour cibler le brin qui comporte le mésappariement, le système MMR se base sur le temps où il n'y a pas encore eu méthylation du brin fils. Le nucléotide du mésappariement du brin non méthylé est celui qui doit être corrigé.

- Chez les procaryotes, le système de réparation repère la méthylation des **adénines** des séquences GATC et fait intervenir les enzymes MUT.

- Chez les eucaryotes, le système repère la méthylation des **cytosines** des séquences CG et fait intervenir les enzymes hMSH, hMLH, hPMS.
- le brin parental (matriciel) est méthylé sur toute sa longueur
- le brin fils ne doit pas être méthylé : Ce système doit agir dans le laps de temps où la méthylation du brin fils n'est pas encore effectuée. Une fois ce laps de temps écoulé, les ADN méthylase méthylient en miroir le brin fils. Le complexe ne peut plus reconnaître le brin fils



**II.2. Les réparations par excision (BER OU NER)**

- C'est un mécanisme de réparation simple brin.
- On peut distinguer deux types de mécanismes (NER ou BER) en fonction de l'excision de la partie altérée.

Ce mécanisme agit sur les lésions présentes sur un seul brin. C'est un mécanisme multi-étapes :

- 1- Reconnaissance de la lésion
- 2- Excision de la partie altérée : soit sur une base (BER) soit sur plusieurs nucléotides (NER).
- 3- Réparation par réplication pour combler la lacune (ADN POL et ligase).

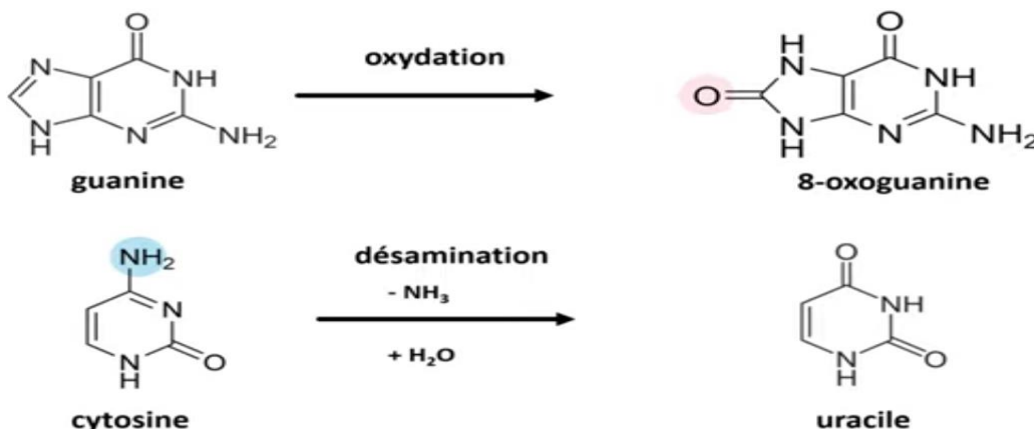
**II.2.1. Le système BER**

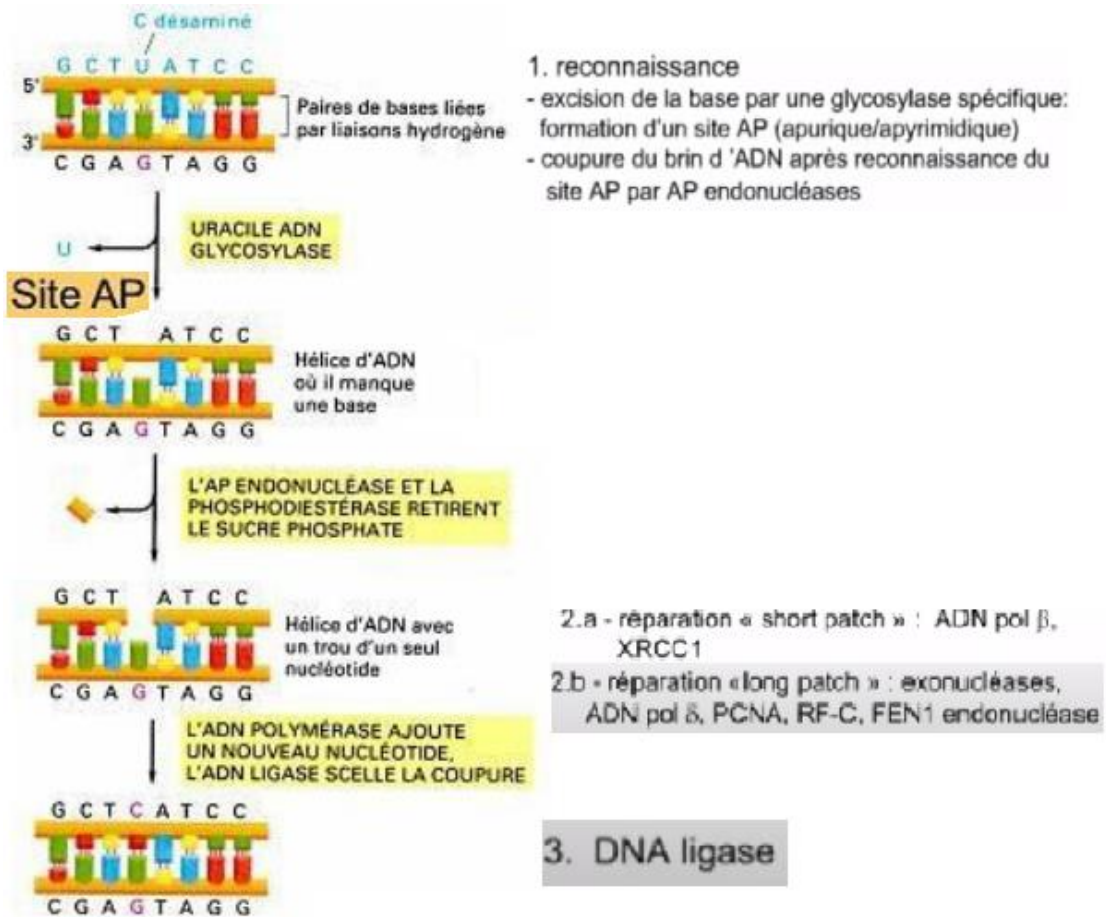
L'excision réparation de bases (BER), est aussi appelé mécanisme de correction courte. Ce système de réparation est capable de réparer par exemple les désaminations, les dépurinations ou les dépyrimidations spontanées. Cette réparation aboutit à la réparation d'un site AP (dans le cas des désaminations spontanées, il y aura au préalable création du site AP).

Ce mécanisme met en jeu une ADN-glycosylase (cette protéine existe en plusieurs types). Cette ADN-glycosylase va reconnaître et exciser spécifiquement une base modifiée, par clivage de la liaison N-Glycosidique (entre la base et le désoxyribose). Lorsque ces ADN-glycosylases agissent, elles aboutissent à la formation d'un site AP. L'ADN-glycosylase qui rentre en jeu est celle qui est spécifique de la base qui est endommagée (ex : Uracile ADN-glycosylase).

Il faut ensuite réparer le site AP. Cette réparation est faite avec deux autres enzymes. Tout d'abord l'AP-endonucléase qui a pour rôle de couper le squelette désoxyribose phosphate contenant le site AP, et donc d'enlever le sucre. Il y a donc clivage de la liaison

phosphodiester, et retrait du site AP. Le trou sur la chaîne d'ADN est alors complété par l'ADN polymérase qui se positionne en 3'OH pour ajouter par polymérisation le nucléotide complémentaire. La dernière liaison phosphodiester est faite par l'ADN ligase.





**II.2.1. Le système NER**

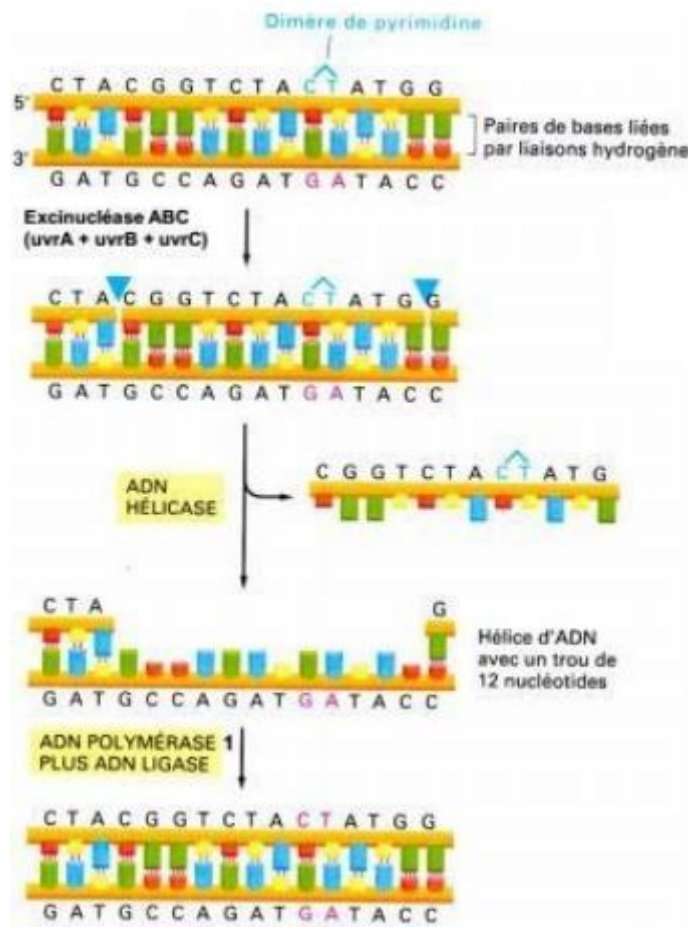
La réparation par excision de plusieurs nucléotides (NER) : Ce mécanisme est présent chez les procaryotes et les eucaryotes et permet la réparation de plusieurs nucléotides. Il prend également en compte une endonucléase 3'-5', l'ADN-polymérase I et l'ADN-ligase. Le système NER correspond au mécanisme de réparation par les UV (UVr). Le complexe UVr A, B, C, D reconnaît les distorsions de l'ADN.

**Chez E. Coli :**

La réparation est assurée par un complexe multienzymatique : l'exinucléase ABC. Les constituants de ce complexe sont des protéines codées par uvrA, uvrB et uvrC. Ce complexe se positionne sur la lésion et reconnaît la modification. Après s'être fixé, il induit une distorsion de la double hélice.

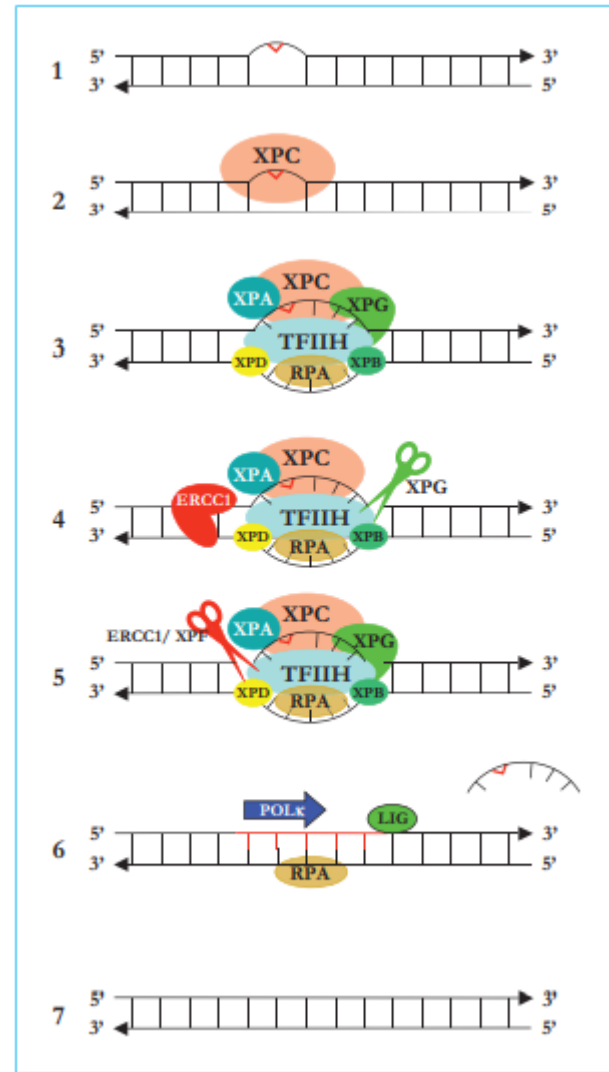
L'ADN hélicase permet de séparer les deux brins et de les dissocier, ce qui permet à l'exinucléase de cliver un fragment de 13 nt, contenant les lésions. L'ADN POL I se fixe sur

l'extrémité 3'OH libre pour synthétiser l'ADN complémentaire et anti parallèle. La dernière liaison phosphodiester est réalisée par l'ADN ligase.



**Chez l'Homme :**

Ce sont les protéines ERCC1 et les protéines XP (A, B, C, ...) (xeroderma pigmentosum) qui réalisent la NER dans les cellules. La protéine XPC reconnaît la lésion. Certaines XP possèdent l'activité hélicase (XPB et XPD). L'excision est réalisée par XPF, ERCC1 et XPG. La synthèse d'ADN se fait par l'ADN POL δ et l'ADN POL ε et la dernière liaison phosphodiester est réalisée par l'ADN ligase.



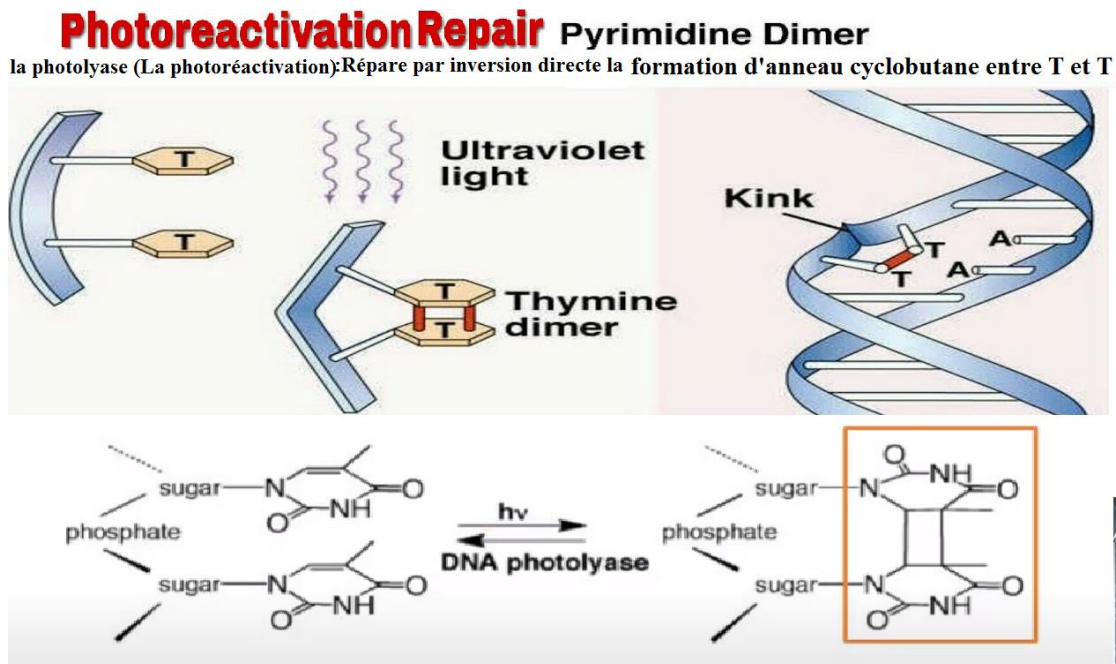
### II.3. Réparation directe

Ce mécanisme consiste à inverser le mécanisme qui a conduit à la modification de l'ADN afin d'assurer un retour à l'état antérieur.

#### II.3.1 Réparation directe par la photolyase (La photoréactivation)

Les photolyases permettent de réparer les dommages induits par les UV (dimères de thymine ou photodimères = anneau cyclobutane). Il est activé par la lumière visible. Lorsqu'il est activé, il se lie et clive un dimère de thymine et rompt la liaison avec deux thymines adjacentes.

Les photolyases ne sont présentes que chez les bactéries et certains eucaryotes inférieurs (Drosophile, plantes, ...)

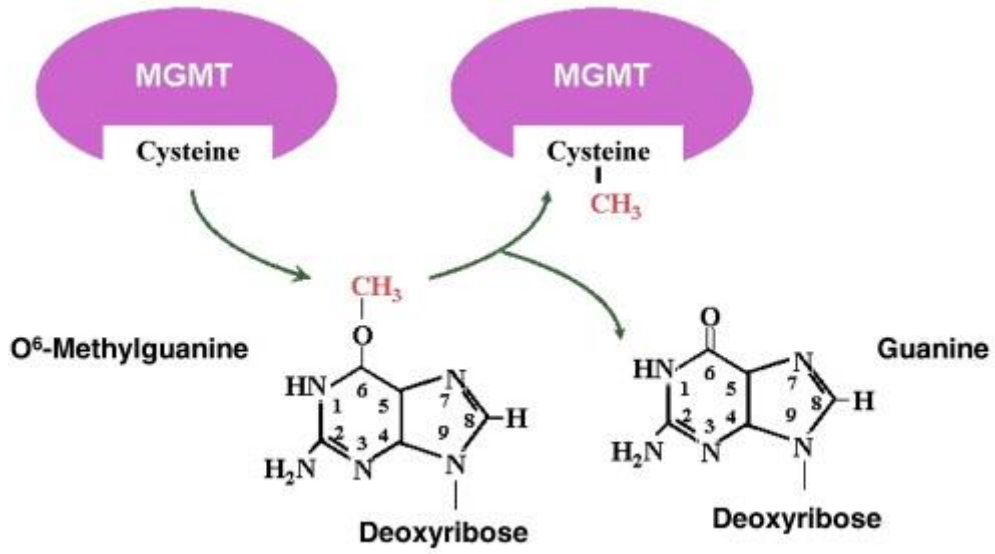


**II.3.2 Réparation directe par les alkyltransférases**

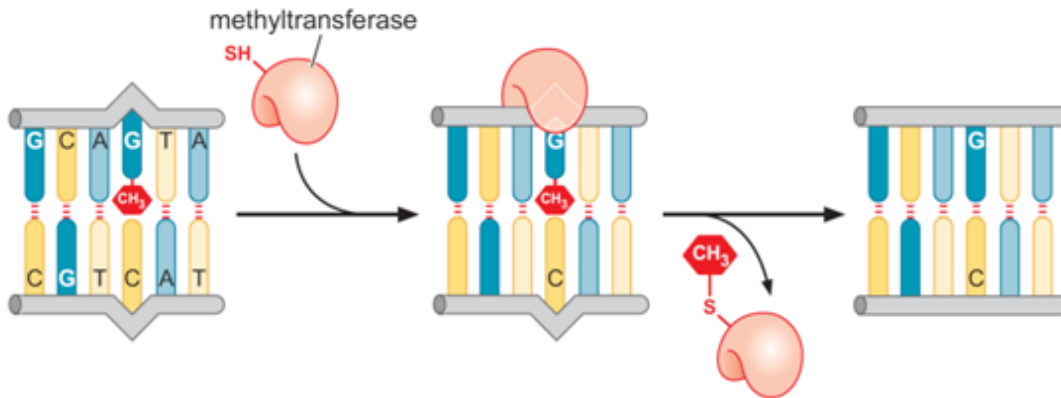
Les alkyltransférases ont un rôle dans la réparation des liaisons induites par les agents alkylants

La formation de la 6-O-méthylguanine est une mutation qui peut se transmettre. La réparation se fait grâce à l'enzyme 6-O-méthylguanine méthyltransférase.

La 6-O-méthylguanine-ADN méthyltransférase ou méthylguanine méthyltransférase (MGMT) est une enzyme de réparation de l'ADN. Elle est impliquée dans l'élimination d'une des lésions des bases nucléotidiques, la 6-O-méthylguanine, qui est le produit de l'action d'agents alkylants sur la guanine. Elle se lie et transporte le groupement méthyle au niveau d'une cystéine interne à cette enzyme, où est localisé le site actif de l'enzyme. On a donc un retour à la guanine, et une dégradation du groupement méthyle.



Réparation par inversion directe (les alkyltransférases)



### Types de dommages de l'ADN

