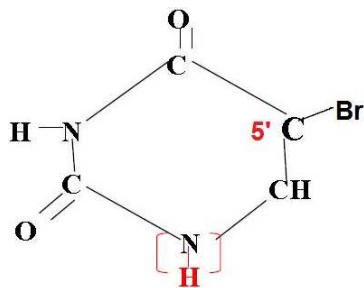


## COURS N°2 DE BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE : MUTATIONS - REPARATIONS

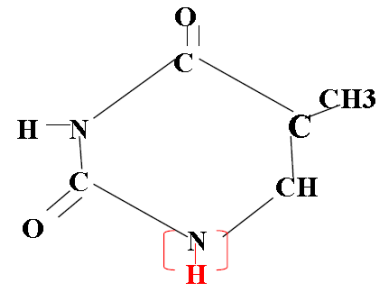
*La personne qui tape ces cours a découvert comment mettre de beaux trucs avec Word... bref ça va limiter les paint tout pourris (mais y'en aura quand même) :P*

### C – Les mutations sont aussi causées par des mutagènes chimiques selon 3 mécanismes :

#### 1/ Mécanismes de l'analogie de base

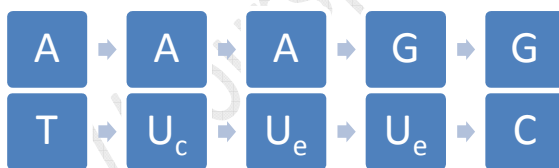


5-Bromo-Uracile (5BU) et Thymine



- Le 5BU peut être utilisé comme substrat quand l'ADN est synthétisé (en cours d'incorporation de bases) car c'est un analogue de base de la Thymine
- La capacité de ce 5BU à former des formes tautomères transitoires est supérieure à celle de la Thymine
- Le problème c'est que la forme tautomère transitoire du 5BU (énol) se lie à la guanine et non à l'adénine !
- Tautomérisation : interconversion de 2 isomères qui diffèrent seulement par la position d'un atome d'hydrogène et une double-liaison
- Les formes transitoires peuvent s'apparier de façon non standard avec des bases de la double-hélice d'ADN

Forme majoritaire	Forme minoritaire
Amino –NH <sub>2</sub>	Imino =NH
Cétone –C=O	Enol =C–OH



Chaque petite flèche représente une répllication : on voit bien que le passage de la forme céto à la forme énol est à l'origine d'une transition

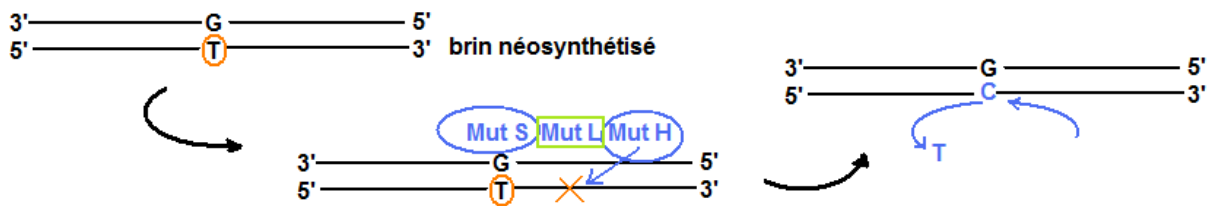
- Pourquoi le 5BU provoque t'il plus de formes tautomères minoritaires ?
  - o Le brome est plus électronégatif que le méthyl en C5
  - o Il est donc plus souvent sous forme énol et va donc faire plus souvent des appariements non standards
  - o Cela provoque une transition
  - o Note : sur le schéma : U = 5BU



*Un vieux piège qui revient chaque année concerne la majorité relative des tautomères : Certes le 5BU passera plus souvent sous forme énol que la thymine, mais dans les deux cas, la forme énol est ultra-minoritaire (elle est simplement un peu moins rare pour le 5BU)*



- Chez E. Coli, ce système est composé de 3 protéines : Mut S, Mut L et Mut H



- Ce système est capable de détecter le brin néosynthétisé, car il n'est pas encore méthylé à ce moment là
- Les 3 sous-unités ont des rôles différents
  - o Mut S va se fixer sur le mésappariement
  - o Mut H va cliver le brin d'ADN néosynthétisé au niveau d'une liaison phosphodiester
  - o Mut L va stabiliser le complexe et assurer la liaison entre Mut S et Mut H
  - o Ensuite, une exonucléase va enlever les bases mal appariées jusqu'au mésappariement
  - o Intervention après d'une ADN polymérase, qui va resynthétiser ce brin de façon correcte, en mettant une Cytosine
  - o Puis la ligase va refaire les liaisons phosphodiester entre les nucléotides

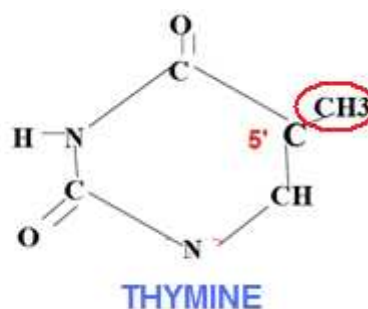
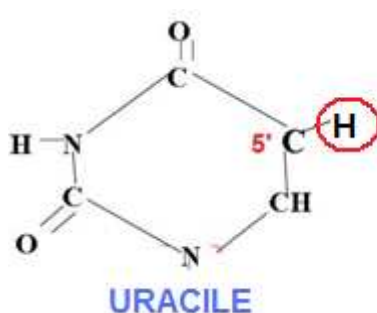
## B – Une variété de systèmes est utilisée pour réparer l'ADN endommagé

- Réparation directe → sur place et TRES RARE
- Réparation par excision de base : cas de l'uracile ADN glycosylase (voir C) : la base endommagée est enlevée et remplacée
- Réparation par excision de nucléotides : cas des dimères de Thymine formés par lumière UV
- La déformation de la molécule d'ADN est reconnue par des exinucléases : les protéines UVR (A, B et C) qui coupent exactement 12 nucléotides centrés sur la déformation
- Puis une ADN polymérase resynthétise les nucléotides et la ligase recolle tout ce beau monde : la réplication et la transcription sont à nouveau possibles



*Une erreur ultra-courante consiste à confondre exinucléases et exonucléases : en soi elles font certes le même job, mais évidemment le jour du concours, faites bien la différence : à « les exonucléases enlèvent 12 nucléotides dans le cas des dimères de thymines causés par la lumière UV », il faut « évidemment » répondre non. Ca peut paraître stupide, mais avec le stress, on finit par lire ce que l'on veut lire ☺*

## C – La présence de la thymine à la place de l'uracile dans l'ADN permet la réparation des cytosines désaminées :



- Une seule différence entre thymine et uracile : un groupement méthyl pour la thymine à la place d'un hydrogène pour l'uracile (en C<sub>5</sub>)

- La désamination de la cytosine produit de l'uracile dans l'ADN.
- Il y a un système de réparation qui reconnaît l'uracile comme étant étranger à l'ADN et ce grâce à l'uracile ADN glycosylase
- Lorsqu'il n'y a pas le groupement méthyle en C5, l'uracile ADN glycosylase agit en hydrolysant la liaison glycosylique entre l'uracile et le désoxyribose
- On obtient alors un site abasique, c'est-à-dire avec seulement le désoxyribose
- Ensuite il y a réinsertion d'une cytosine
  - o Le groupement méthyle sur la thymine est un marqueur distinguant la thymine de la cytosine désaminée. Ce système permet de prévenir les mutations en scannant l'ADN pour trouver des uraciles et les enlever
  - o La thymine est utilisée à la place de l'uracile dans l'ADN pour augmenter la fidélité du message génétique

## Les applications évolutives et médicales

### A – Les applications évolutives

- Est-ce que le taux de mutation est de 0 ?
- La réparation est-elle totalement efficace ?
- Chez E. Coli, le taux de mutation est de  $10^{-10}$
- Le génome faisant  $10^6$  paires de bases, il y a donc une erreur toutes les 1000 copies
- Si le taux de mutation = 0, alors il y a mort évolutive de l'espèce (et donc mort tout court)

### B – Des applications médicales

- De nombreux cancers sont causés par des systèmes de réparation de l'ADN défectueux, notamment via des mutations dans les gènes associés au contrôle du cycle cellulaire
- Si des problèmes surviennent dans le système de réparation de l'ADN, il y a alors augmentation du taux de mutation ( $\gg 10^{-10}$ ), et à un moment, une mutation va entraîner un cancer

#### 1/ Xeroderma pigmentosum (XP)

- Maladie rare de la peau transmise génétiquement
- Seuls les sujets homozygotes sont malades, avec une peau très sensible au soleil, de très nombreux cancers de la peau et des métastases : souvent le sujet décède avant 30 ans d'un cancer métastasé
- Si l'on fait une expérience sur des fibroblastes cutanés que l'on expose à de la lumière UV, ils vont donc subir l'apparition de dimères de thymine
  - o Dans des cellules normales, 50% de l'ADN a été réparé au bout de 24h
  - o Dans des cellules atteintes de XP, 0% de l'ADN a été réparé au bout de 24h
- C'est une pathologie due à une modification du gène des exonucléases qui sont inactives

## 2/ Cancer colorectal (= du côlon) (ou syndrome de Lynd)

- Cancer héréditaire / familial
- Il affecte les homologues chez l'Homme des protéines Mut S et Mut L
  - o hMSH2 et hMLH1
- Ces protéines, lorsqu'elles sont mutées, n'empêche plus les mutations, et donc → cancer

## 3/ Bactéries multi-résistantes aux antibiotiques

- Car mutées au niveau de la zone cible de l'antibiotique qui ne peut plus agir
- Ces bactéries ont inactivé Mut S, H et L ce qui multiplie par 100 voire 1000 leur taux de mutation
- De ce fait, à un moment, la mutation touche le facteur cible par l'antibiotique, le rendant inopérant

## 4/ Certaines maladies génétiques ont pour cause l'expansion de répétitions de 3 nucléotides

- C'est le cas pour la séquence « CAG » (codant pour de la glutamine)
- L'ADN polymérase va déraiper dessus : maladie de Huntington
  - o Pathologie rare
  - o Mouvements involontaires et continus
  - o Le gène responsable de la maladie contient un certain nombre de répétitions

Répétitions de CAG		
6 - 31 : sujet sain	32-35 : sujet à risque	36 à 82 : sujet atteint

- Les dérapages ajoutent ou enlèvent des CAG, mais la huntingtine en tolère 31 au plus, au dessus elle forme des agrégats qui détruisent les neurones (voir cours d'épistémologie sur le sujet)
- Plus le nombre de répétitions est important (au dessus de 35) et plus la maladie se déclenche tôt et sera grave
  - o Une personne avec 37 répétitions déclenche très tardivement la maladie et celle-ci sera lente
  - o Une personne avec 80 répétitions déclarera très jeune la maladie et celle-ci sera rapidement fatale



*Les différentes maladies sont bien entendu à savoir (et puis pour une fois qu'on voit du médical en P1 ^^), rien n'est compliqué dans ce cours, mais tout est à savoir (sinon ce ne serait pas drôle ;-)) Bon courage !*

*Ce document, ainsi que l'intégralité des cours de P1, sont disponibles gratuitement à l'adresse suivante : <http://cours1bichat-larib.weebly.com>*