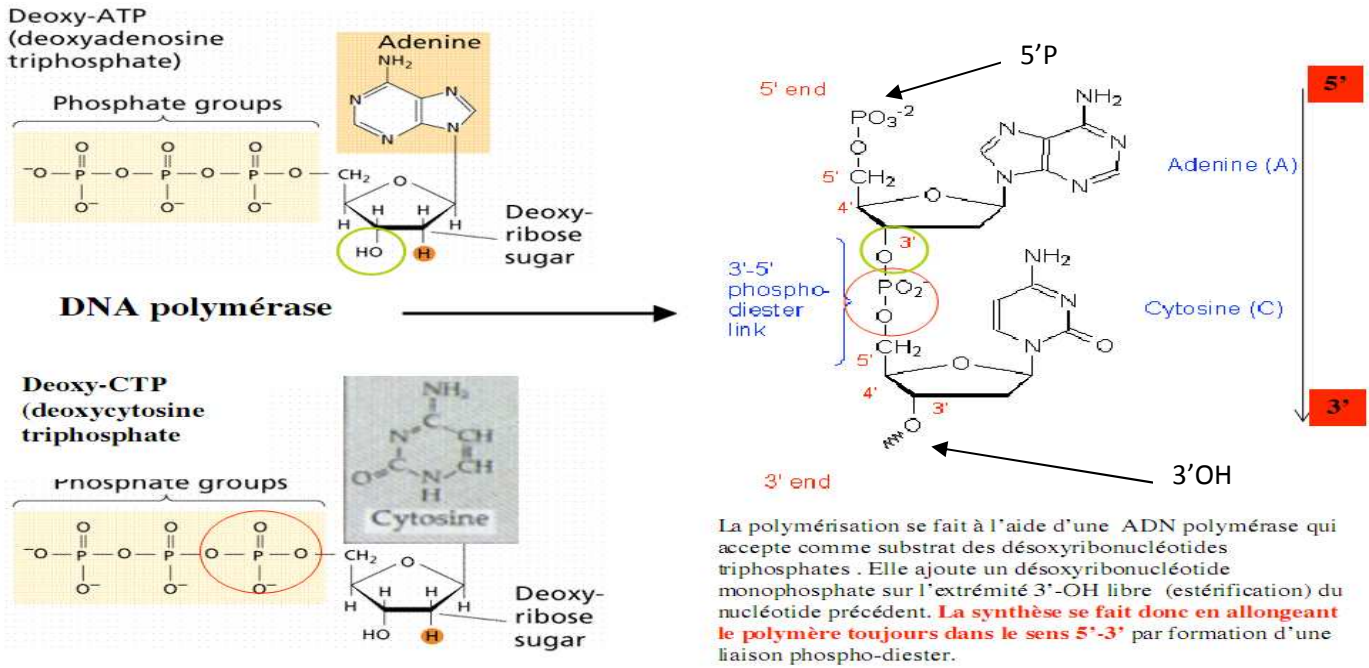
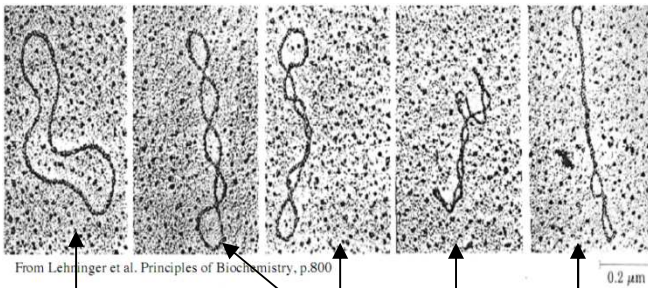


# BIOLOGIE MOLECULAIRE

## I) Structure de l'ADN



## I) Topologie de l'ADN - différentes formes de la double hélice



Forme relâchée

Formes superenroulées (plus compactes)=**TOPOISOMERE**.

Superenroulements souvent négatif (sens inverse|| horaire).

Topoisomérase I : ouvre la double hélice sur 1brin.

Topoisomérase II : ouvre la double hélice sur 2brins.

Gyrase : Crée des tours.

## II) Les différents types de séquence dans le génome :

Génome=3.10<sup>9</sup>pb (haploïde).

Gènes : 25000 chez l'homme (40Kb).

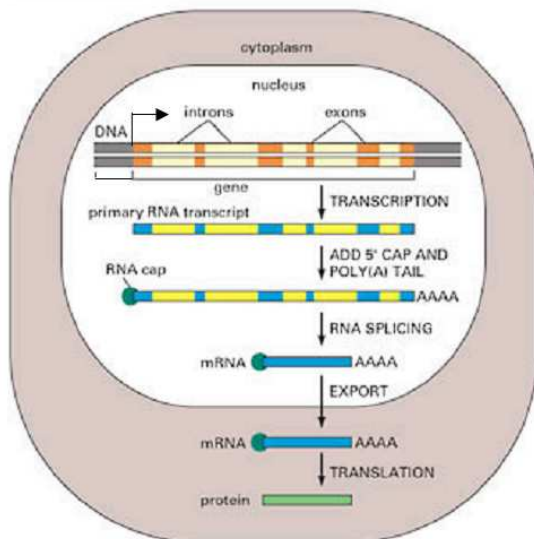
Génome=2x3.10<sup>9</sup>pb (diploïde).

Fragment d'ADN qui peut être traduit en ARN.

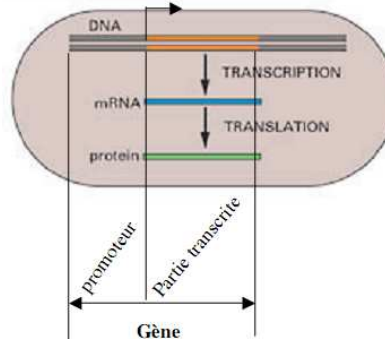
Différents types de gènes :

- Gènes de type 1 : codent pour ARN<sub>R</sub>.
- Gènes de type 2 : codent pour ARN<sub>m</sub> et ARN<sub>régulateurs</sub> (μARN).
- Gènes de type 3 : codent pour ARN<sub>t</sub> et ARN<sub>r</sub> de l'épissage.

(A) EUCARYOTES



(B) PROCARYOTES



**Promoteur** : partie non transcrite du gène qui est le site de fixation de la RNA polymérase

**Pseudo gènes**=Gènes non fonctionnels : gène = 30% Exons=2%du génome ARN<sub>m</sub>=2Kb Gène=40Kb

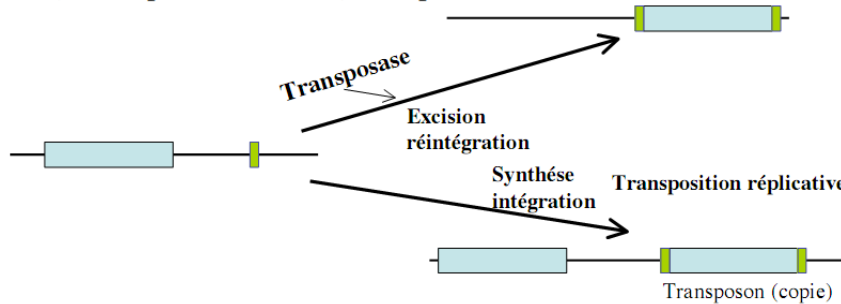
- ✚ **Pseudo gènes classiques** dérivent de fonctionnel mais inactif par mutation.
- ✚ **Pseudo gènes dérivant d'événements de réintégration** : ARN->ARN<sub>double brin</sub>->Réintégration.
- ✚ **Pseudo gènes sans intron** ni promoteur=copie du gène.

⇨ **Séquence répétée d'ADN** :55% de l'ADN total :

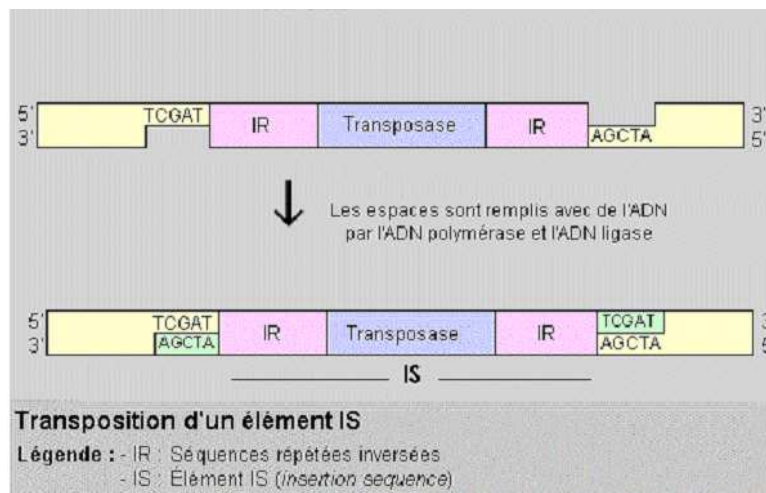
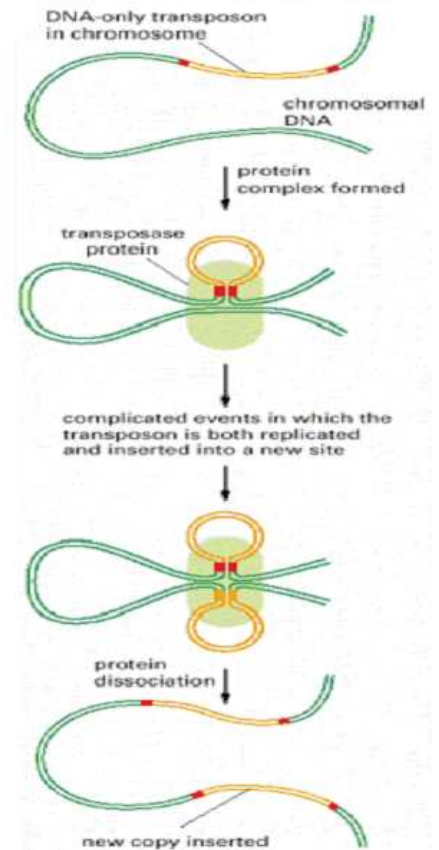
- ✚ **Répété dispersé à différents endroits** : séquence de 100 à plus de 1000pb que l'on retrouve à plusieurs endroits de la fibre de chromatine et sur différents chromosomes. Elle dérive du fragment d'ADN mobil=**TRANSPOSON**.

2mécanisme de transposition :

- **Directe** : transposons à ADN sans ou avec duplication (=transposition répllicative)

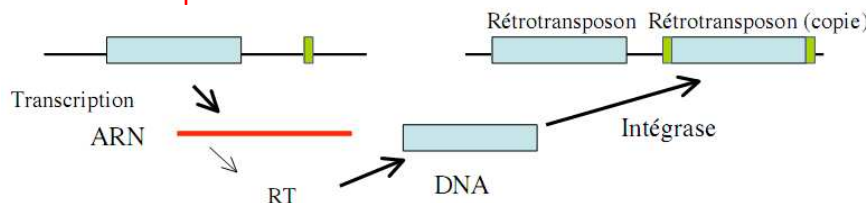


**Replicative transposition**

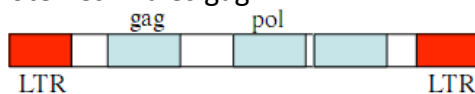


Le transposon a de chaque coté des séquences répétées =**ITR** ou **IR** (séquences répétées inversées)=10 à 20 nucléotides. Dans la partie du milieu une séquence code pour la **transposase** qui reconnait les 2 extrémités et le site d'intégration.

- **Indirecte** : par l'intermédiaire d'un ARN. Les éléments transposés de façon indirecte sont des **rétrotransposons** :



- ✚ **Véritables rétrotransposons** : Présence de LTR (long terminal repeat) à leurs extrémités .entre ces LTR il y a plusieurs phase de lecture codant pour une RT et des protéines virales gag.



- ✚ **Les rétroposons** : Absence de LTR, promoteur en 5' reconnu par Pol II. Il y a 2 phase de lecture dont une qui code pour la RT. La séquence promotrice est copiée dans

l'ARN. De chaque coté du rétroposons il y a des séquences répétées directes DR.  
 Séquences « LINE » (long interspersed nuclear elements). Autonomes, elles codent leur RT : 6 à 8 kb; 20% du génome humain

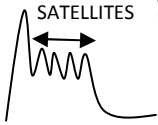


Séquences « SINE » (short interspersed nuclear elements). Non autonomes. 100 à 300bp; 13% du génome humain. (exemple : séquences Alu)

☒ Séquences répétées groupées :

- ☒ Microsatellites : quelques 100n de paires de bases

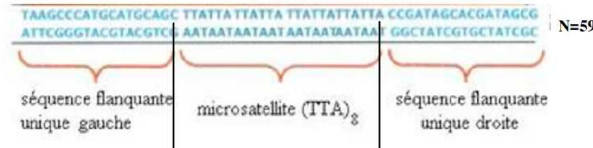
Microsatellite



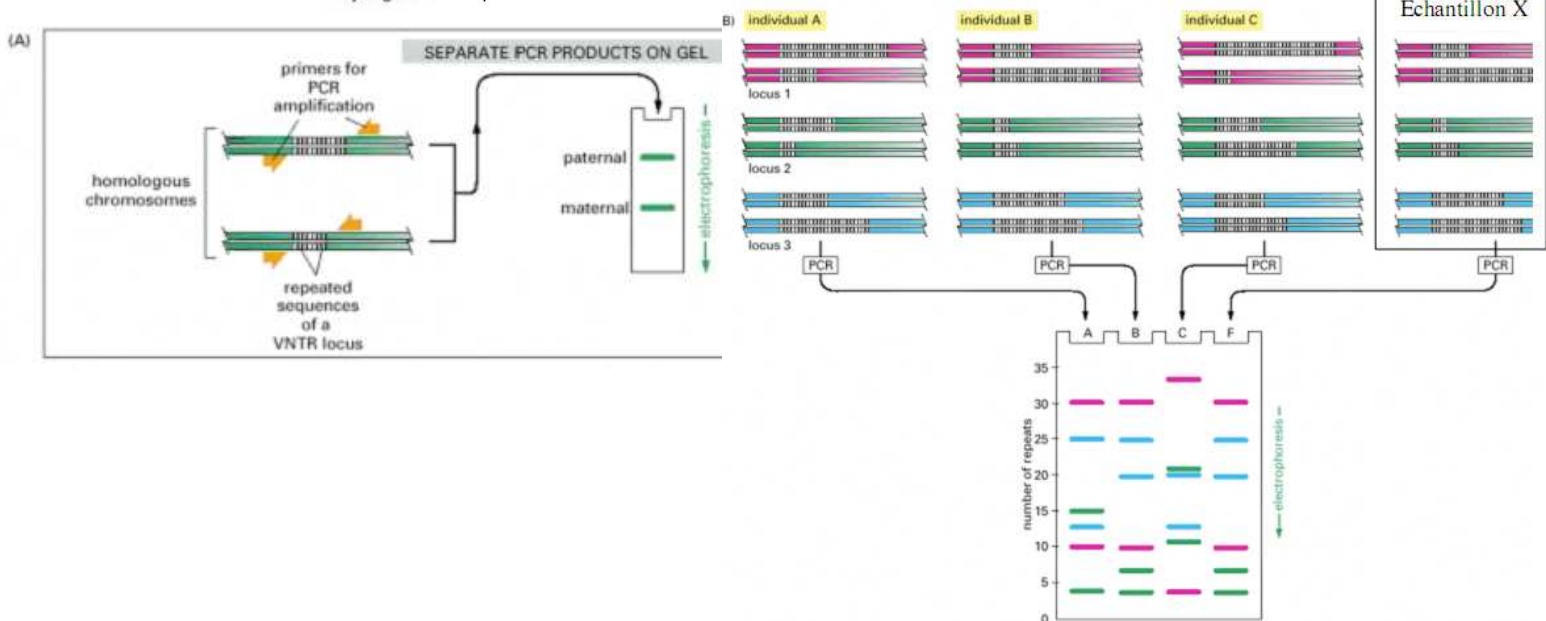
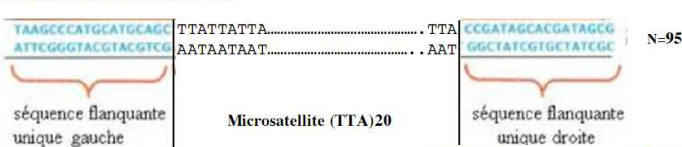
- ☒ Mini satellites ou VNTR (Variable Number Tandem Repeat): quelque Kb  $10^3$   $10^4$  pb  
 Ex : Télomères TTAGGG TTAGGG...
- ☒ Satellites ou ADN satellites jusqu'à  $10^5$   $10^6$  pb

☒ Polymorphisme des séquences satellite : Sur chaque allèle des chromosomes homologues, le nombre de répétitions des satellites peut varier. Cette séquence est utilisée pour différencier les individus.

Microsatellite au locus A : allèle 1



Microsatellite au locus A : allèle 2





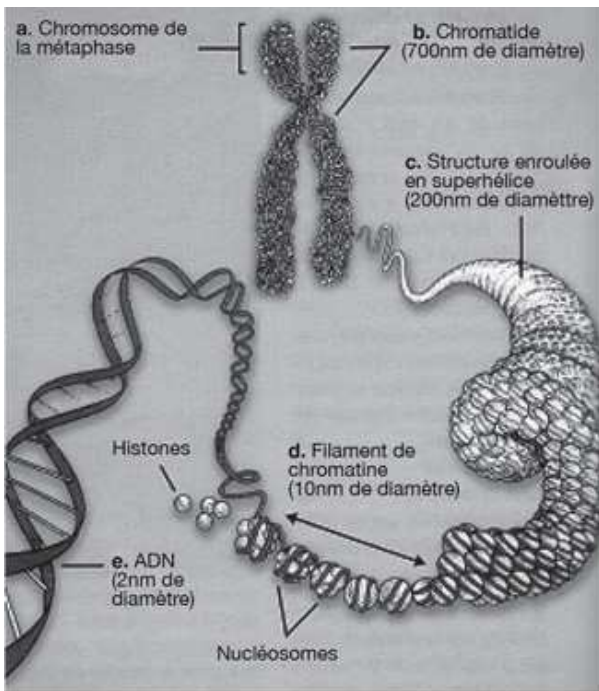
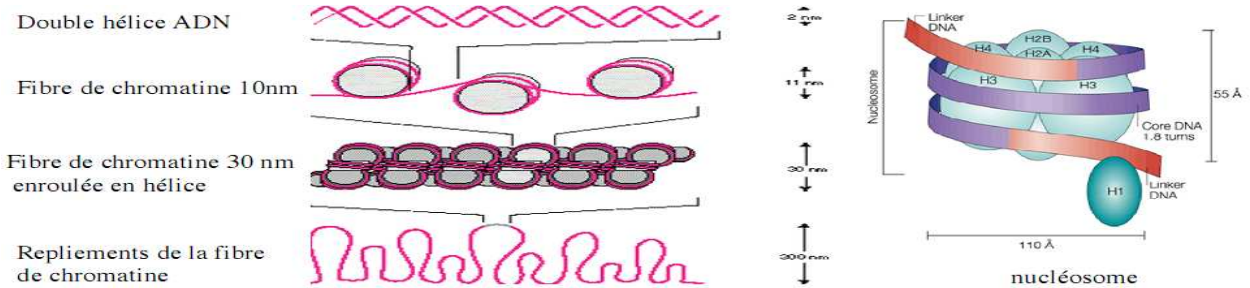
### III) Organisation des génomes :

#### Le génome des procaryotes :

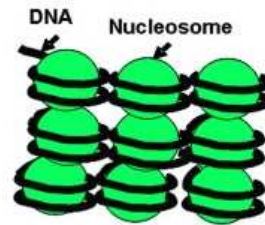
- ADN circulaire, double brin, superenroulé, présence de protéines similaires aux histones, ADN rattaché à la membrane. Il y a peu de répétitions d'ADN. Les gènes sont regroupés en **opérons**=Unité fonctionnelle, groupe de gènes continu transcrit à partir d'un **même promoteur** dont la transcription donne un **ARN polycistronique**.
- Plasmide : ADN circulaire de petite taille (3à4Kb) capable de se répliquer de façon autonome, utilisés comme vecteur en GG.

#### Le génome des eucaryotes :

- Le génome nucléaire : ADN associé à des histones sur lesquels la double hélice s'entoure pour former des **nucléosomes**. Chaque nucléosome est constitué de 8 molécules d'histone=octamère d'histones.

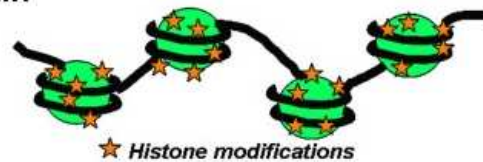


**Heterochromatin**



Très peu de gènes

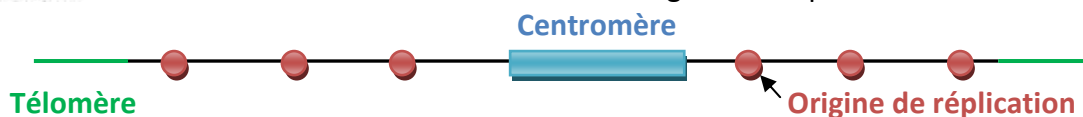
**Euchromatin**



Contient la plupart des gènes

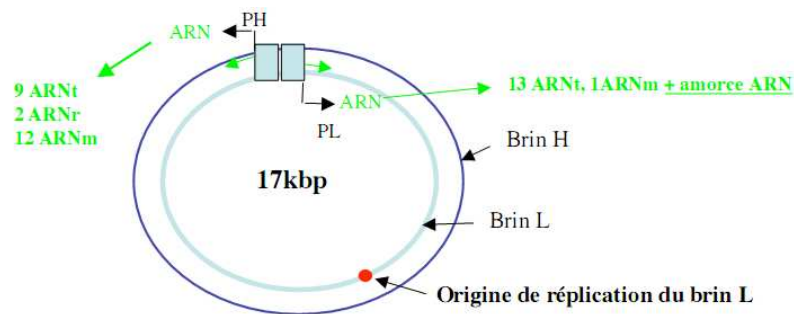
Certaines parties de l'euchromatine peuvent se transformer en hétérochromatine suivant le stade de différenciation cellulaire = **hétérochromatine facultative**.

Pour être fonctionnelle, chaque chromatide doit être composée d'un centromère, de télomères à chaque extrémité et d'origines de réplication.



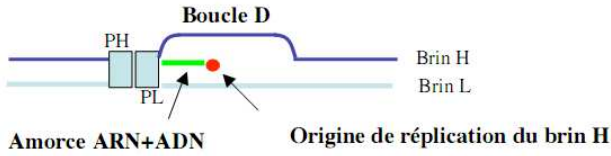
#### Le génome mitochondrial :

Il y a de l'ADN dans la mitochondrie (10 à 20 mitochondries par cellule). Cet ADN est circulaire et contient peu de gènes mais spécialisés dans la respiration (ou la photosynthèse pour le chloroplaste). ADN: circulaire de 17 kbp (10 ± 100 copies/mitochondrie) avec 2 promoteurs fonctionnant dans des directions opposées.



1 Origine de réplication pour chaque brin=réplication unidirectionnelle.

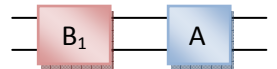
La transcription à partir de PL produit une amorce ARN qui sera allongée pour produire un court fragment d'ADN qui restera associé au brin L formant la boucle D (structure à 3 brins).



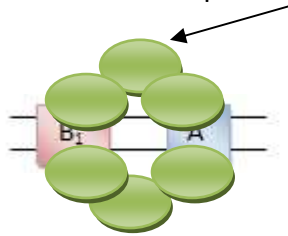
#### IV) Réplication des génomes Eucaryote :

##### └ L'initiation :

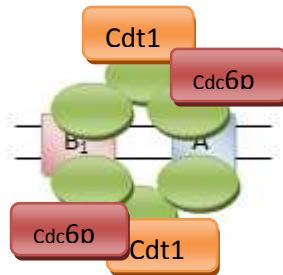
La réplication de l'ADN se fait en phase S, la phase d'initiation se fait en G1, elle se fait sur les origines de réplication. Il y a 2 domaines important A et B1 riches en A et T



**ETAPE 1 :** fixation sur A et B1 du complexe **ORC** (complexe d'origine de réplication) composé de 6 sous unités.

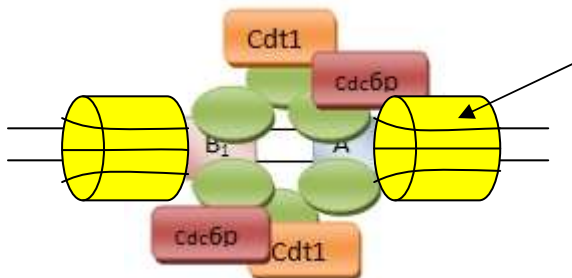


**ETAPE 2 :** Arrivée de 2 protéine **Cdc6p** (hélicase) et **Cdt1 :**



**ETAPE 3 :** Fixation de 2 complexes **MCM** de chaque coté=activité hélicase. Le complexe est prêt pour la réplication=**licencié pour la réplication=Complexe PRÉréplicatif**

MCM : 7 sous unités

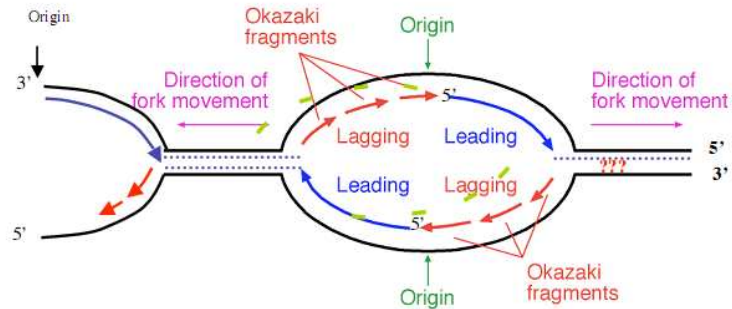
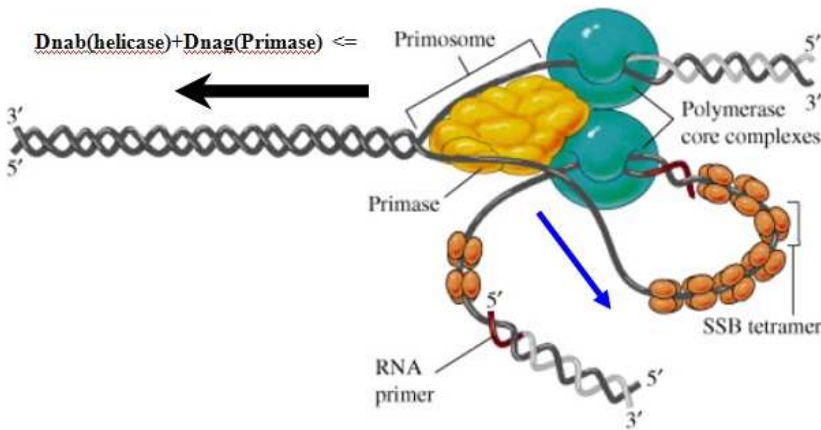


**En phase G1 :** Pour activer ce complexe pré-réplicatif il faut que MCM soient phosphorylés ce qui va entrainer une ouverture de la double hélice, la fixation de cdc45 qui recrute le complexe DNA pol $\alpha$ /primase.

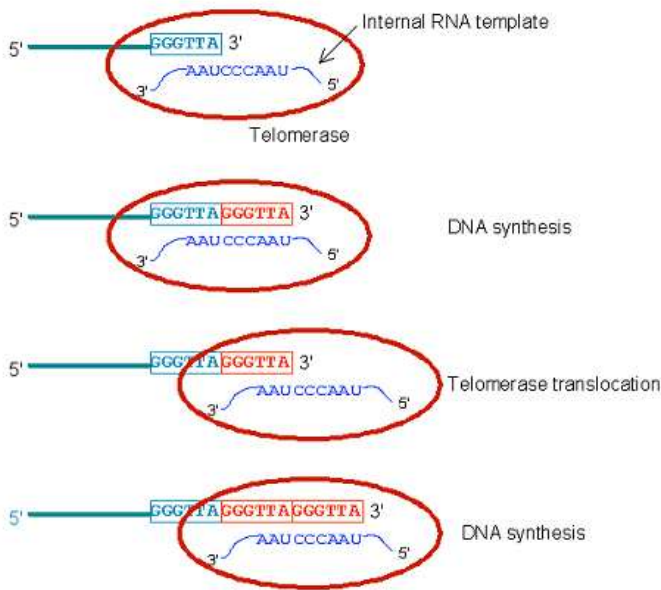
**En phase S :** Recrutement de l'ADN pol $\delta$  : Réplication.

**Délicencement du complexe :** par phosphorylation de Cdt1 et cdc6p qui entraine leur dégradation.

## ↳ Réplication :

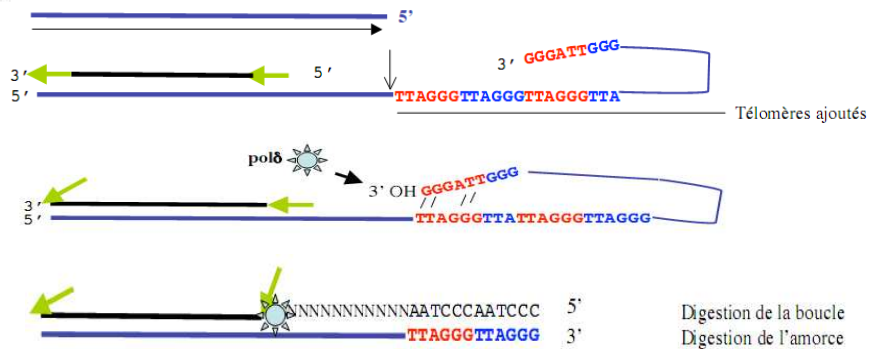


## ↳ Terminaison de la réplication :

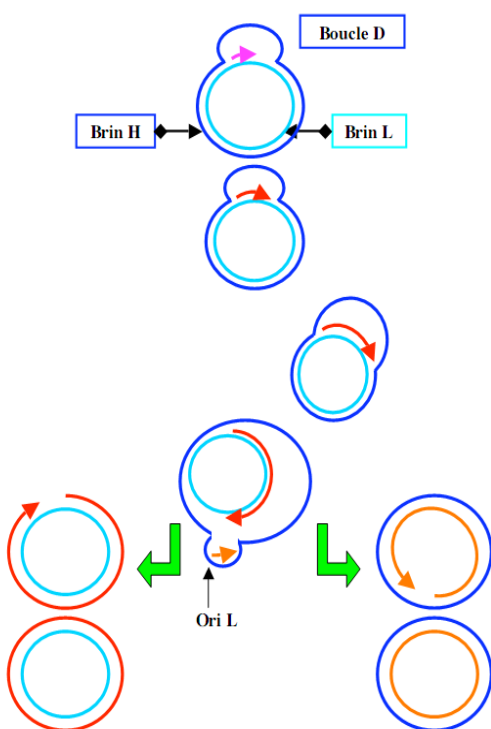


La télomérase se fixe sur l'extrémité 3' du brin parental (télomère) où elle reconnaît la séquence GGGTTA complémentaire à son ARN interne. Elle se déplace tout en synthétisant l'extrémité 3' du brin parental.

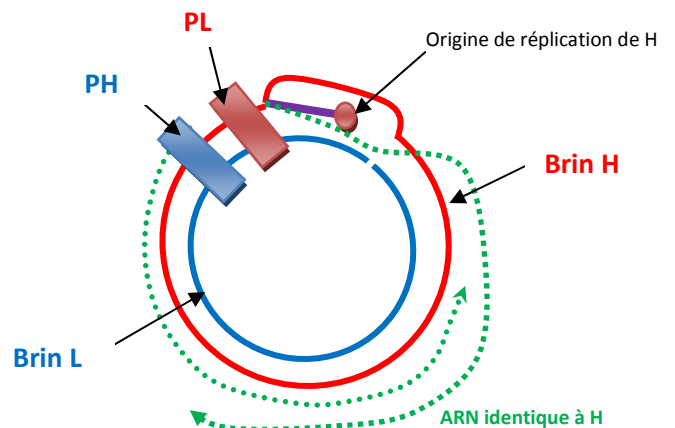
Le brin parental contient donc une extrémité 3' avec une séquence GGGTTA répétée. Cette extrémité 3'OH va s'hybrider sur elle-même et servira d'amorce à la Pol $\delta$ . La boucle sera digérée.



## ↳ Réplication du génome mitochondrial :



- 1) Synthèse d'ARN à l'origine de réplication du brin H (amorce)
- 2) Synthèse d'ADN (nouveau brin H)
- 3) Agrandissement de la boucle
- 4) Quand le brin H déplacé atteint l'origine de réplication du brin L, initiation du nouveau brin L
- 5) Séparation des 2 génomes et synthèse d'ADN
- 6) Action de la ligase
- 7) Formation de la boucle D



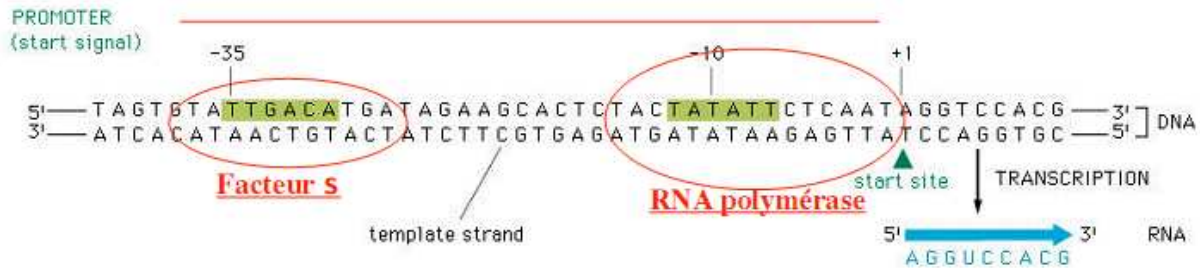
## ↳ Expression des Gènes :



Les gènes sont situés dans la chromatine accessible (pas dans la condensée). ARN<sub>m</sub> Primaire > élimination des introns, ajout queue poly A, coiffe en 5' > ARN mature > Protéine.

### Transcription chez les Procaryotes :

Pour que la RNA Pol se fixe sur le promoteur, il faut un facteur  $\sigma$  (à -10)=Pribnow box riche en A et T (TATATT)



L'arrêt de la transcription = séquence d'arrêt de transcription riche en C et G. Apparition dans l'ARN d'une structure secondaire.

Chez les procaryotes : gènes souvent groupés dans une structure appelée opéron

**Opéron** : fragment d'ADN contenant plusieurs gènes transcrits à partir d'un même promoteur en un ARNm polycistronique

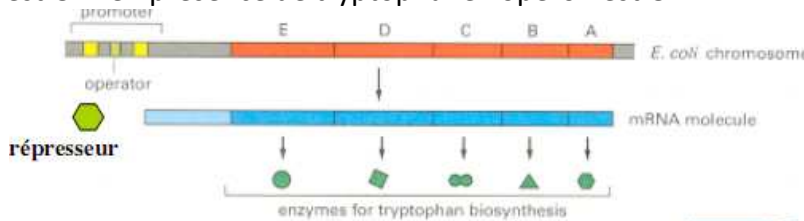
**ARNm polycistronique** : ARNm qui contient plusieurs phases de lecture et donc traduit en plusieurs protéines.

Dans un opéron l'expression des gènes est régulée par un ou plusieurs opérateurs

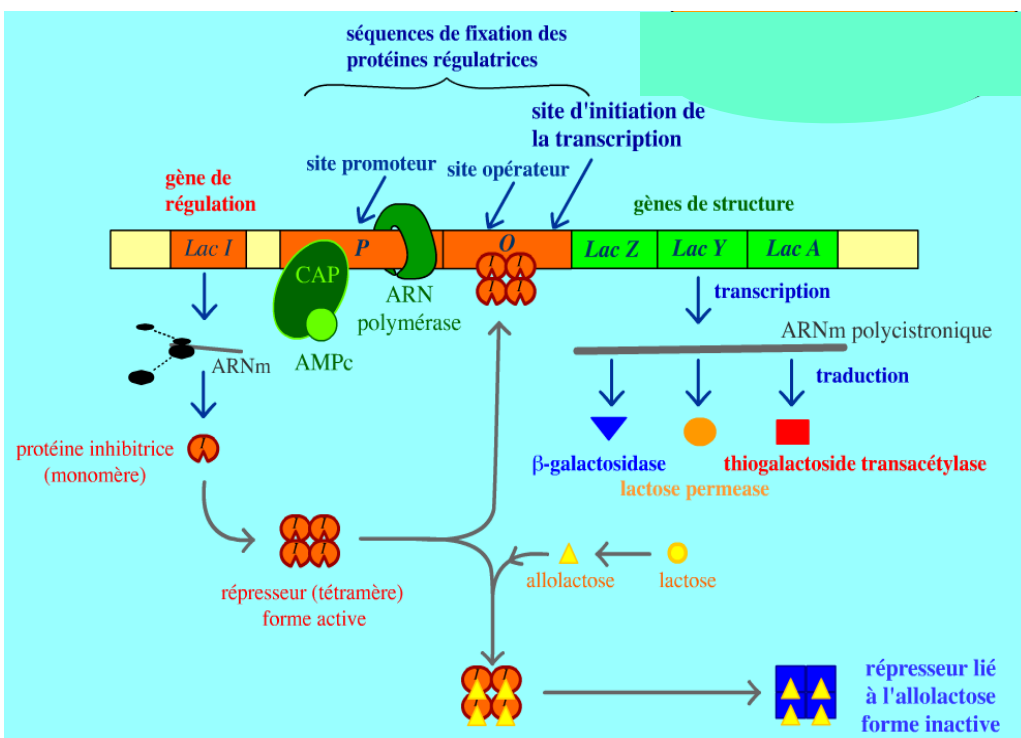
**Opérateur** : Séquence ADN associée au promoteur où se fixe un régulateur

**Régulateur** : Protéine qui se fixe sur l'opéron au niveau du promoteur pour en réguler l'expression (activateur ou répresseur)

**Opéron Tryptophane** : phases de lecture qui codent pour 5 protéines impliquées dans la synthèse du tryptophane. En l'absence de tryptophane, le répresseur est inactif donc l'opéron est ON. en présence de tryptophane l'opéron est OFF.



**Opéron Lactose** : promoteur associé à 3 gènes.



-Lactose et +glucose> Opéron OFF

+Lactose et + Glucose>Opé ON+

Car lactose>alolactose>pas de répression de L'opé.

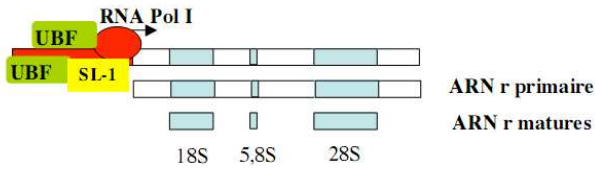
+Lactose et -Glucose>Opé ON++

Car  $\nearrow$ AMP<sub>c</sub>>active>Cap se fixe sur promoteur>transcription.

Transcription chez les

## Eucaryotes :

### 3 Types de promoteur :



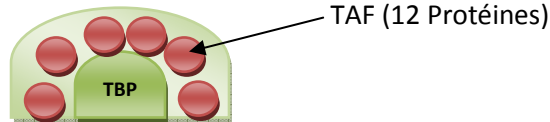
**Promoteur de type 1 :** reconnu par RNA Pol I, elle a besoin de 2 protéines : **UBF** (upstring binding factor) ; 1 complexe **SL1** (facteur de sélectivité). Transcription en ARN<sub>r</sub> primaire qui sera maturé pour donner plusieurs ARN<sub>r</sub> matures : Maturation par des endonucléases et exonucléases.

**Promoteur de type 2 :** reconnu par RNA Pol II. Transcription en ARN<sub>m</sub> ou micro ARN (impliqués dans épissage). Chez les Eucaryotes, toutes les cellules ont le même génome mais tous les gènes ne sont pas transcrits dans les cellules. Ensembles des gènes transcrit = transcriptôme. Des gènes sont exprimés dans toutes les cellules = gènes de ménage, d'autre seulement dans quelques cellules ou dans certaines conditions = gènes régulés ou tissus spécifiques.

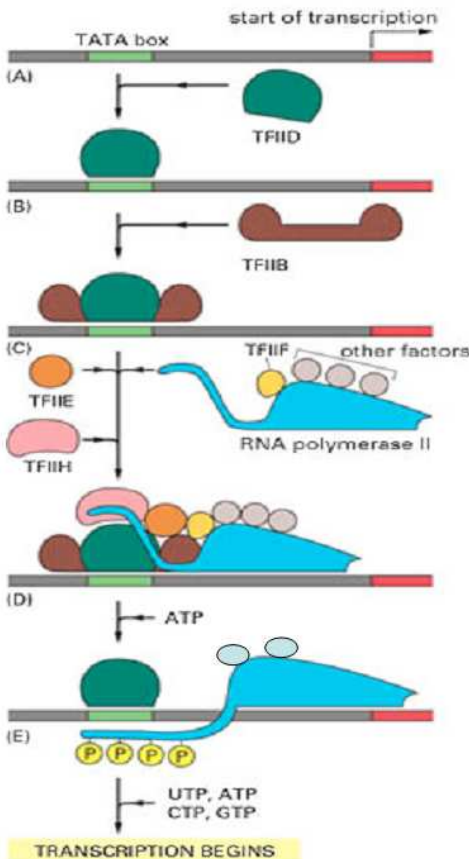
**Promoteur de type 3 :** reconnu par RNA Pol III. Transcription en ARN<sub>t</sub> ou ARN<sub>r</sub>.

### Structure du promoteur : quelques dizaines de nucléotides avant le premier exon.

La TATA box est reconnue par TFIID



TFIID va se fixer sur la TATA box et, est stabilisé par TFIIA et TFIIB.

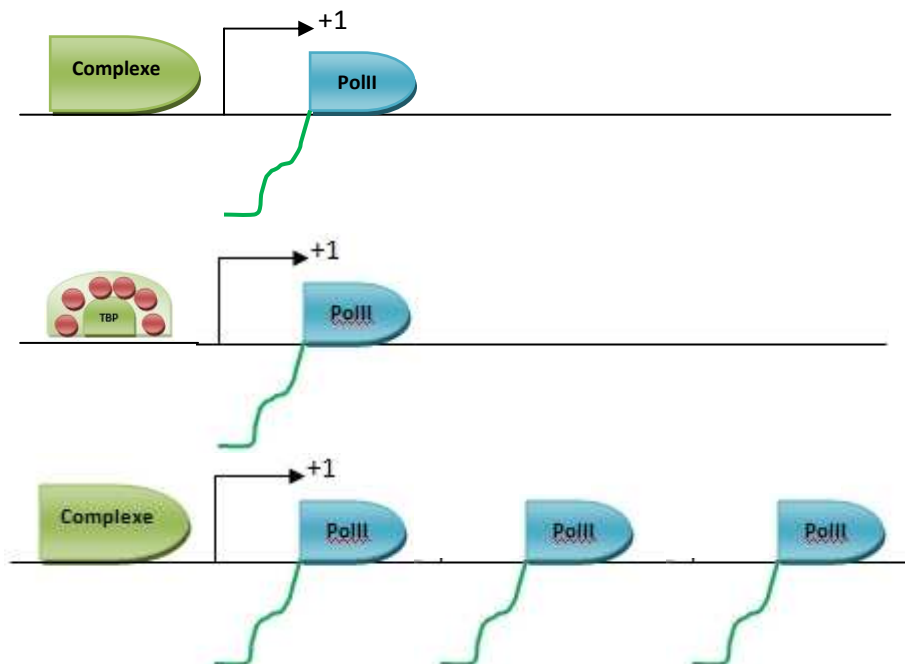


TFIIE (activité Kinase) et TFIIF (activité hélicase) forment un complexe protéique permettent l'arrimage de l'ARN Pol II.

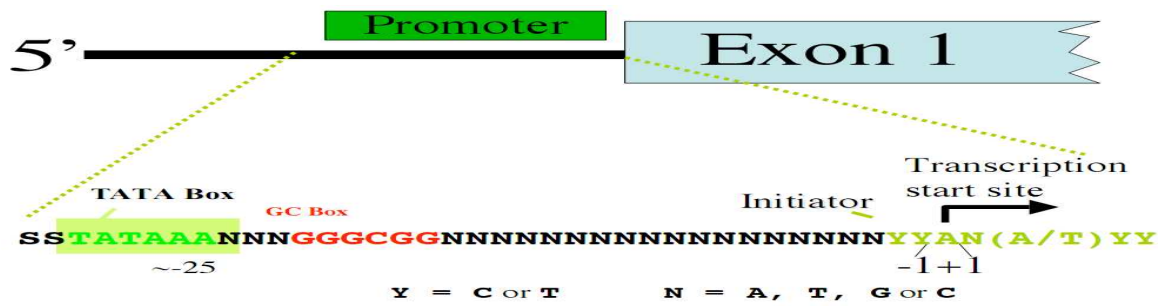
TFIIF et CPSF, CSTF permettent l'arrêt de la transcription ainsi que la formation de la queue poly A.

C'est la phosphorylation par TFIIF et TFIIE qui permet le commencement de la transcription.

C'est la vitesse de formation du complexe qui reflète le nombre d'ARN Pol.



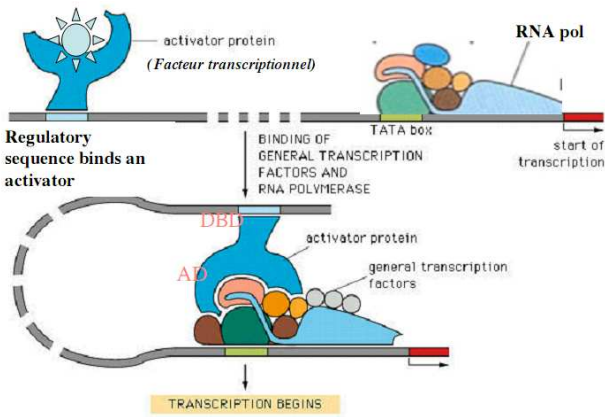




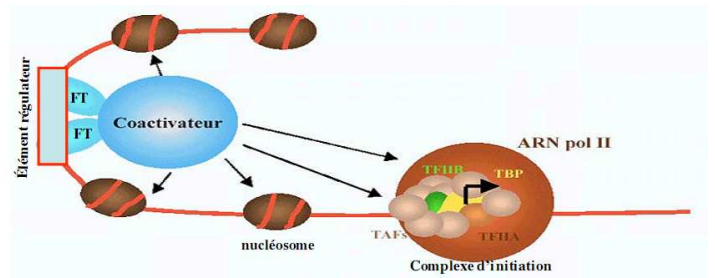
**Facteurs transrationnels :**

En amont du promoteur basal il y a des séquences régulatrices (cis éléments). A chaque élément correspond un facteur régulateur (trans élément). Les facteurs transcriptionnel sont des protéines avec au moins 2 domaines : 1 domaine de reconnaissance de l'ADN et 1 domaine pour l'activation.

**INTERACTION DIRECTE**

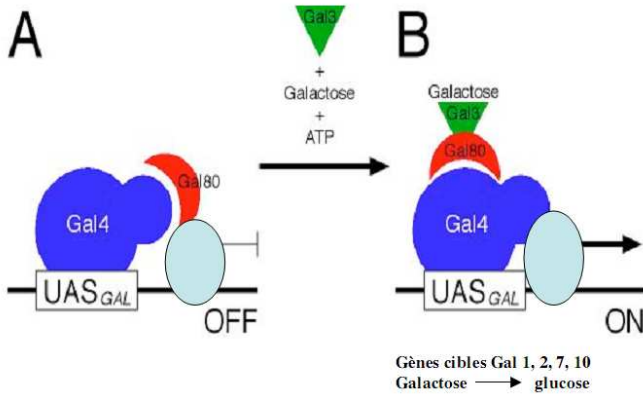


**INTERACTION INDIRECTE (avec coactivateur)**



**Initiation de la transcription :**

Exemple de régulation des gènes Gal par le facteur transcriptionnel Gal4 chez la levure.



Gal 4 se fixe sur l'élément régulateur. En absence de galactose, le FT n'est pas actif, il est associé avec Gal80 qui le masque. L'arrivée de Galactose modifie Gal80 et Gal 3 peut se fixer sur Gal80 > ON

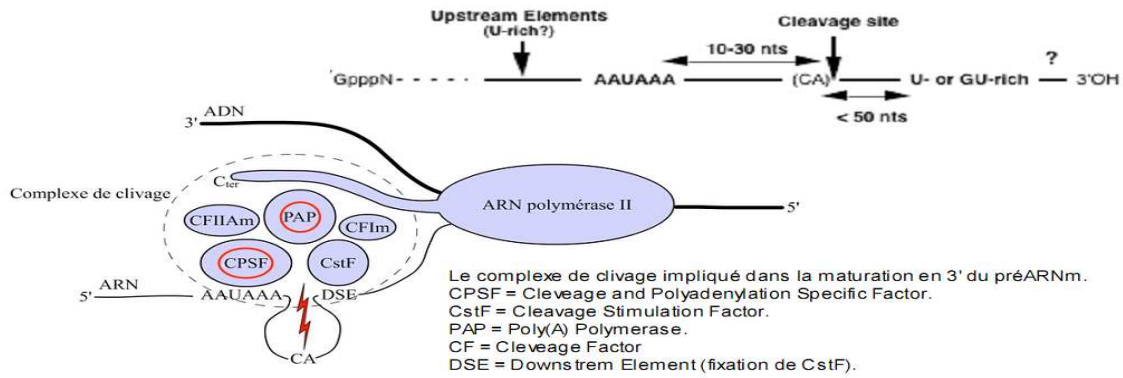
**Maturation de L'ARN<sub>m</sub> :**



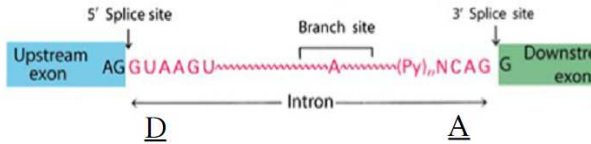
- Coiffe :** On ajoute sur l'extrémité 5' une guanine monoP.
- Polyandénylation :** réaction de poly A en 3' est liée à l'arrêt de la transcription. Les protéines qui arrêtent la transcription sont situées dans un complexe Arrêt+Poly A.

Sur le gène la polymérase rencontre le motif **AATAAA** (signal d'arrêt). elle le transcrit en AAUAAA, 30 nucléotides plus loin on a **CA** puis des séquences riches en G et U. Quand la polymérase arrive sur CA,

l'enzyme **PAP** (polyadénylation polymérase) ajoute A et les facteurs **CF** coupent l'ARN. Cette coupure provoque la dissociation du complexe et la RNA Pol quitte l'ARN.

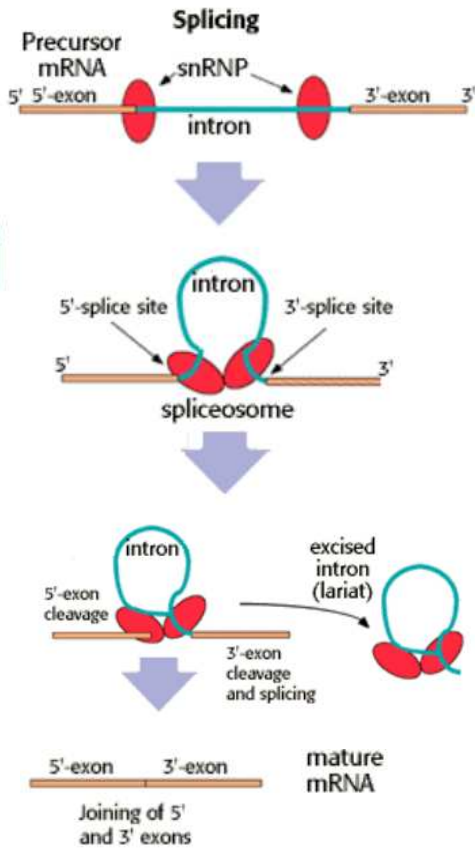


### Epissage : Splicing



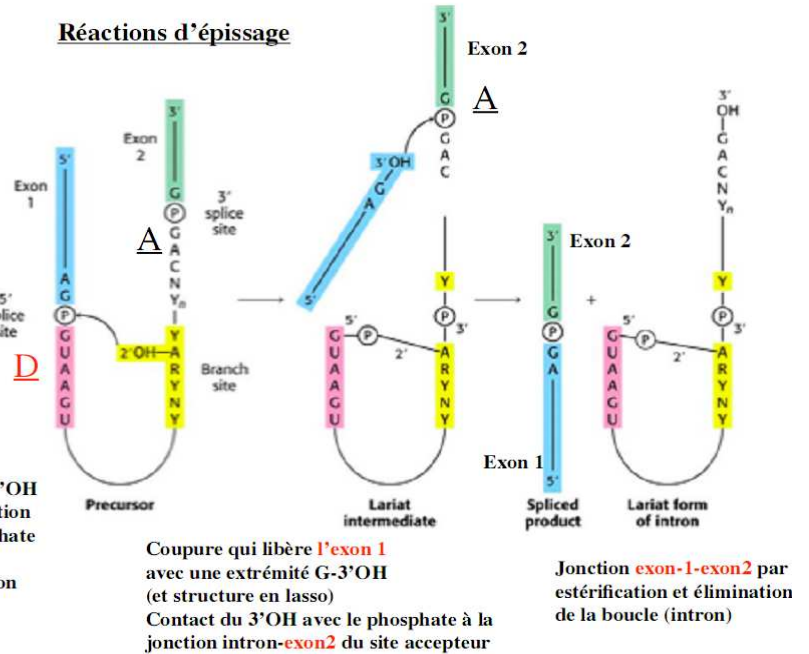
De chaque coté des intro il y a un site **donneur** en 5' et un site **accepteur** en 3'. Le site donneur se termine par **AG/GU** et le site accepteur commence par **AGG**. Ces sites sont reconnus par des **ribonucléoprotéines** = petit ARN associés à des

protéines = **SNURP**.



Les 2 complexes vont former une boucle (l'intron), une coupure au niveau du site donneur va former une extrémité G5'P qui va estérifier l'extrémité donneur sur un A3'OH.

### Réactions d'épissage

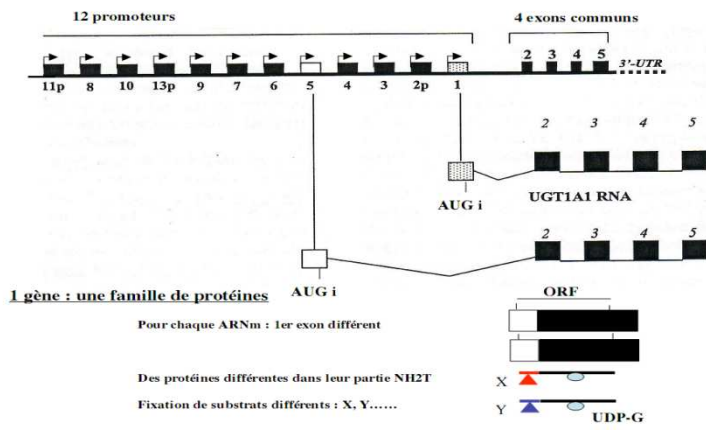


### Un gène plusieurs ARNm :

Sur un gène il y a plusieurs promoteurs, plusieurs sites d'arrêt de transcription. 1ARN<sub>m</sub> primaire peut donner par épissage alternatif plusieurs protéines.

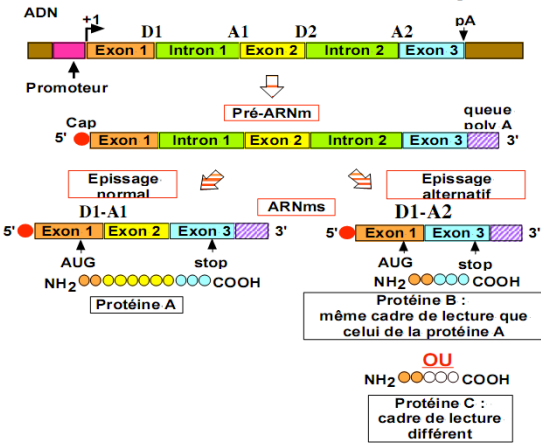
**Ex :Gène UDP1A (glucuronyltransférase).** C'est un gène qui contient 12 promoteurs. En aval

de chaque promoteur il y a un exon donc les 1<sup>ers</sup> exons vont différer suivant le promoteur. Les ARNm matures vont donc différer au niveau de leur extrémité 5'. Les 12 protéines obtenues différeront par leurs extrémités NH<sub>2</sub> terminales.



**L'Épissage Alternatif :**

**ÉPISSAGE ALTERNATIF :** 1 site D peut avoir 2 sites A (ou 1 site A peut avoir 2 sites D)



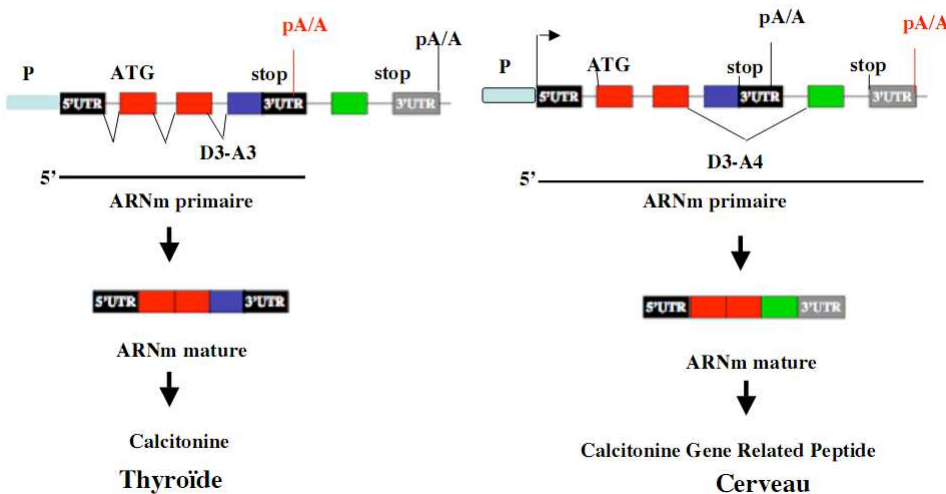
**Remarque :** dans le cas de l'épissage alternatif, les 2 protéines ont une partie N terminale commune, la nature de la partie C terminale dépend du cadre de lecture.

Si l'exon 2 n'est pas un multiple de 3, l'extrémité COOH de la protéine C sera **différente** de celle de la protéine A.  
 Si l'exon 2 est un multiple de 3, il n'y aura pas de décalage dans la phase de lecture donc l'extrémité COOH de la protéine B sera **identique** à celle de la protéine A.

45% des gènes transcrits sont l'objet d'épissage alternatif.

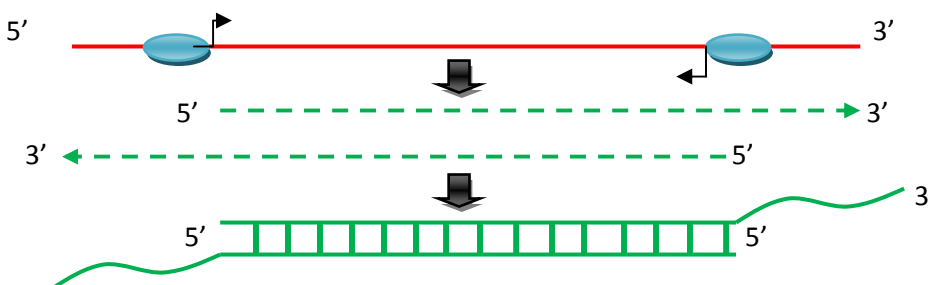
**Plusieurs sites de polyadénylation :**

Le gène de la calcitonine code pour deux protéines différentes dans la thyroïde et le cerveau



Ce gène avec deux sites de pA/A donne deux ARNm primaires différents qui subissent un épissage alternatif:  
 1gÈne : 2ARN<sub>m</sub>, 2 protéines.

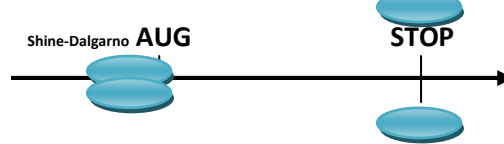
**Gènes chevauchants :**



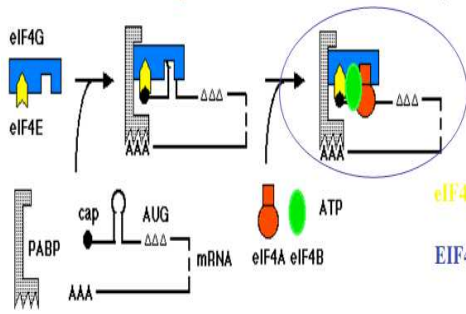
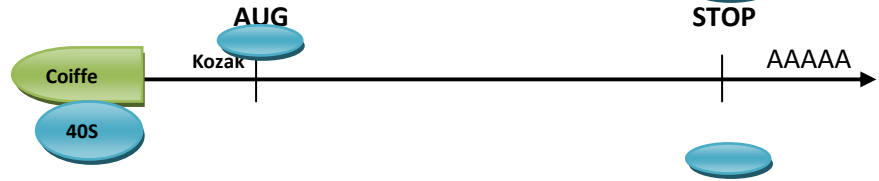


## Initiation de la traduction :

Procaryote :



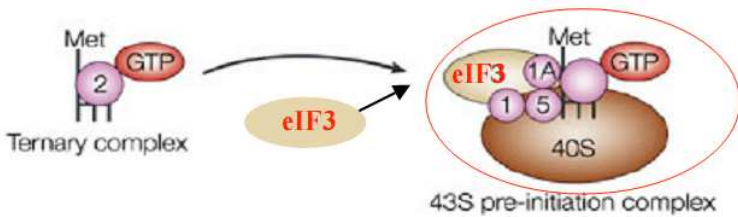
Eucaryote :



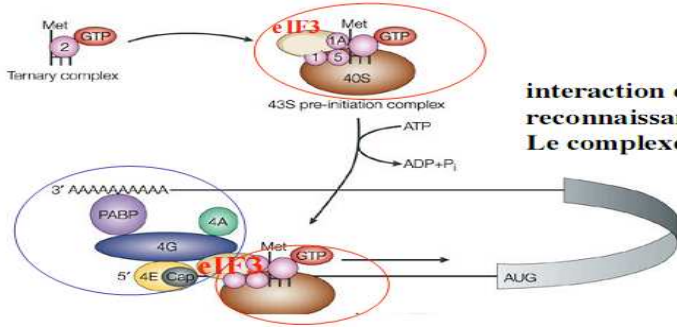
eIF4E reconnaît EIF4G le « cap » de l'ARNm  
EIF4G s'associe à : PABP (poly(A)-binding protein) eIF4A et EIF 4B (helicase)

EIF4G reconnaît le Cap et s'y fixe, EIF4E se fixe sur EIF4G (Eucaryotic Initiator Factor).

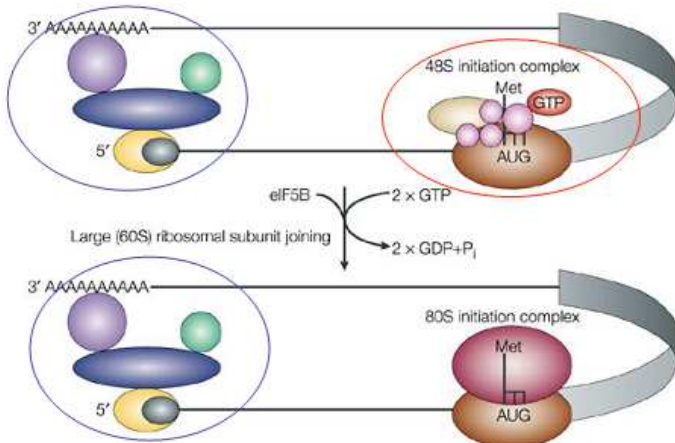
L'extrémité 3' polyA est reconnue par PABP (Poly A Binding Protein) et se fixe en circularisant l'ARN. eIF4A et eIF4B (activité hélicase) se fixent au complexe.



Parallèlement, il y a formation d'un complexe ternaire : L'ARN<sub>t</sub> portant la méthionine associée à une protéine EIF3 et au GTP. Ce complexe s'associe avec la sous unité 40S du ribosome grâce à EIF3. = **Complexe de Préinitiation.**



interaction entre eIF3 et eIF4G permet d'associer le complexe de reconnaissance du cap et le complexe 43S  
Le complexe de pré-initiation 43S est positionné sur le cap de l'ARNm



Ce complexe de reconnaissance balaye l'ARN jusqu'à l'AUG, l'ARN<sub>t</sub> et l'anticodon de l'AUG posent la méthionine puis l'autre sous unité (80S) du ribosome vient se fixer.

Conclusion :

Eucaryotes

{ TATA Boxe > ARN Pol > Transcription > ARN<sub>m</sub> > Epissage  
KOSAC > Ribosome > Traduction > Protéine > Maturation

Procaryotes

{ Facteur σ > ARN Pol > Transcription > Opérons = ARN<sub>polycistroniques</sub>.  
Shine dalgarno > ribosome > Traduction > protéine.

## VI) Altération et réparation :

### ┆ Altérations :

Les modifications du génôme viennent le plus souvent d'une altération de la double hélice :

- **Cassure** : par rayonnement UV, radioactivité.
- **Chimique** : modification de base, alkylation.
- **Physiologique** : erreur de réplication.

Il faut détecter les dommages afin d'arrêter le cycle cellulaire avant la phase S le temps de réparer l'ADN. Si il y a trop de lésions et donc une mauvaise réparation la cellule se met en apoptose. Si la réparation n'est que partiel, il y aura transmission d'une séquence différente à la cellule fille :

- Si ça atteint les cellules **Somatiques** : **cancer non héréditaire**.
- Si ça atteint les cellules **Génitales** : **Héréditaire**.

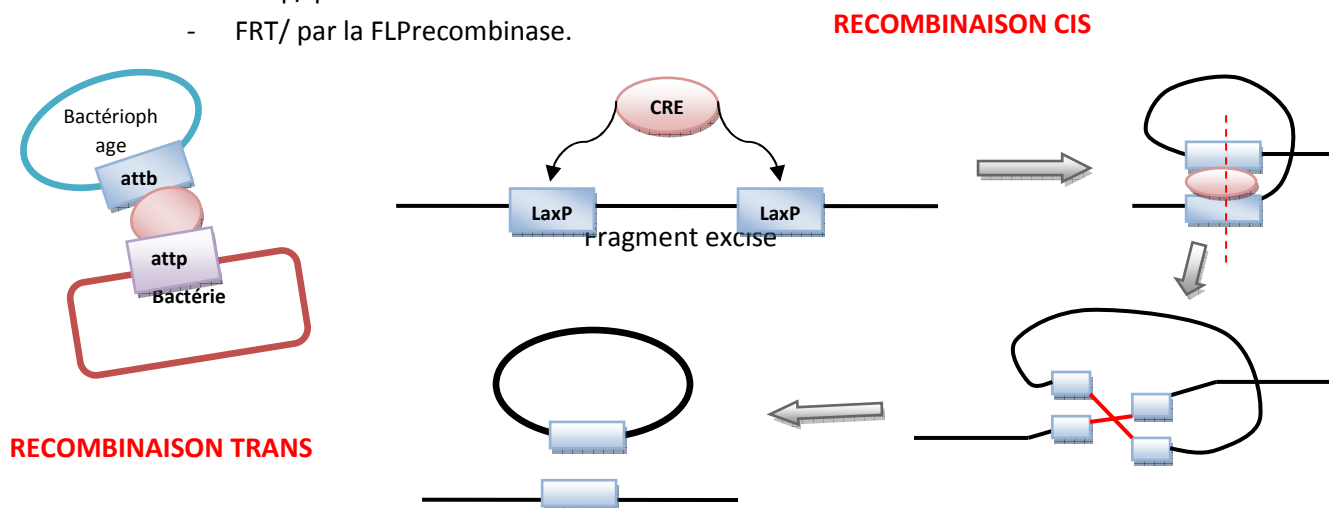
### ┆ Les mécanismes d'altération :

#### ✚ Recombinaison :

C'est l'échange de fragments d'ADN entre 2 doubles hélices ou le déplacement d'un fragment d'ADN à un autre endroit sur la double hélice.

La recombinaison entre 2 molécules est une recombinaison de sites. Cette recombinaison est spécifique :

- **Attb/attp** par une intégrase.
- **Lax p/** par la recombinaise Cre.
- **FRT/** par la FLPrecombinaise.



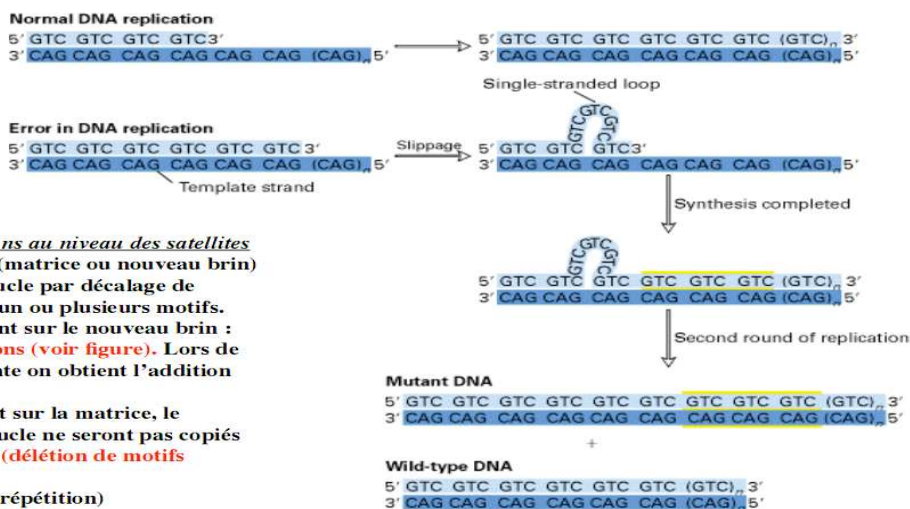
Recombinaison homologue=Crossing over

#### ✚ Erreurs de réplication :

Normalement elles sont corrigées par les polymérases mais chez les bactéries il y a 1 erreur sur  $10^{11}$  à chaque division cellulaire.

✚ Défaut de correction : c'est rare

✚ Erreur sur les séquences répétées : au niveau des satellites, il peut y avoir un glissement en arrière de la séquence ce qui forme une épingle à cheveux sur le brin nouvellement formé



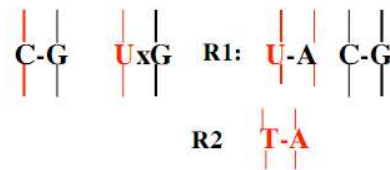
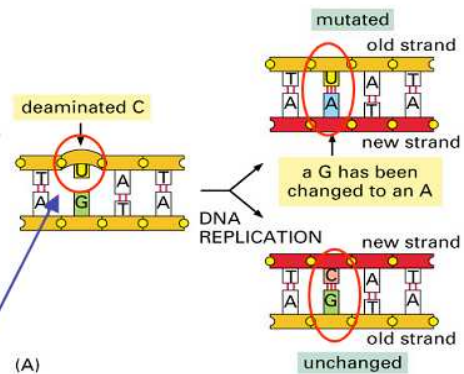
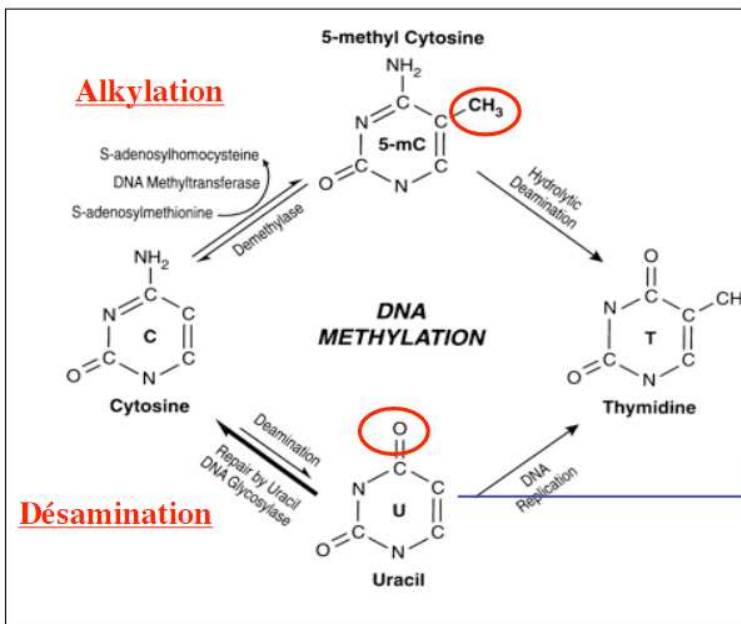
donc la séquence sera lue deux fois. Si la boucle est sur le brin matrice, on saute une répétition.

**Erreurs de réplifications au niveau des satellites** : un des deux brins (matrice ou nouveau brin) peut former une boucle par décalage de l'appariement de un ou plusieurs motifs. Si la boucle intervient sur le nouveau brin : **addition de répétitions (voir figure)**. Lors de la réplication suivante on obtient l'addition sur les 2 brins. Si la boucle apparaît sur la matrice, le nucléotides de la boucle ne seront pas copiés sur le nouveau brin (**délétion de motifs répétés**). (polymorphisme de répétition)

**Altération des nucléotides :**

Méthylation

- **Alkylation** : = Méthylation transformation de C → 5méthyl C
- **Désamination** : C → U

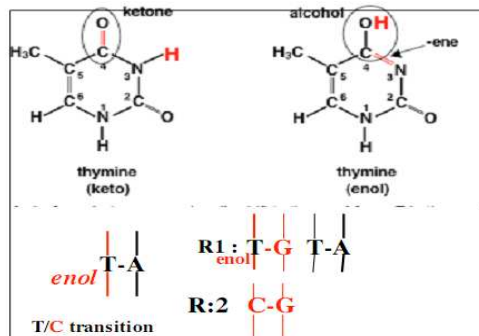


Désamination intervient aussi sur adénine qui se transforme en hypoxanthine. On obtient après répllication un appariement avec une cytosine. On a une transversion A/C (après répllication appariement A-T devient C-G)

- **Oxydation par des ROS**=espèces réactives avec l'oxygène : l'hydroxy G sera reconnu comme un T.

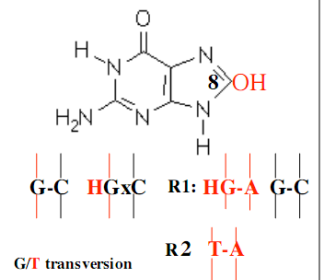
- **Tautomérisation** : Le T<sub>enol</sub> sera reconnu comme un C.

- **Formation d'un dimère de pyrimidine** : zone de non appariement, cette lésion peut être réparée par une Photoligase (activée par la lumière).



**Oxydation par ROS**

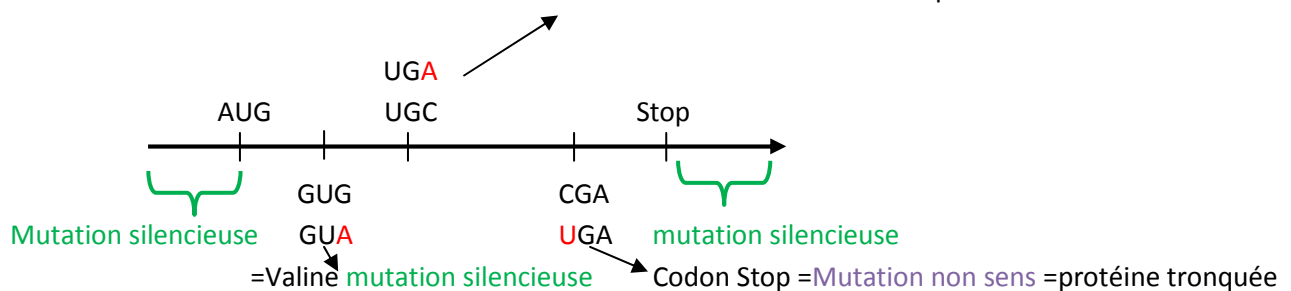
8-hydroxyguanine  
Appariement 8-G : A



**Les différents types de mutations :**

1. **Mutations silencieuses** : en dehors des gènes ou au niveau des introns, sans conséquence sauf si elles interviennent sur un site donneur ou accepteur. Si dans exon et que le changement d'acide aminé donne un codon codant toujours pour la même protéine. ex : GUG >GUA > VALINE.
2. **Mutation faux sens** : Changement d'acide aminé donne une nouvelle protéine différente ou ayant la même activité si la mutation n'est pas dans le site actif de la protéine.
3. **Mutation non sens** : le changement de base donne un codon stop, la protéine est tronquée.

Mutation faux sens = nouvelle protéine



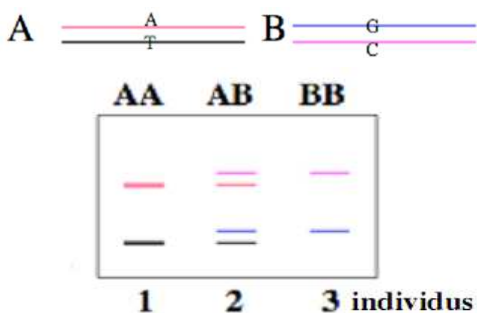


**Recherches de mutations :**

**Recherche de polymorphisme allélique par électrophorèse :**

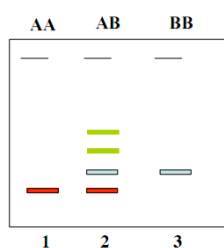
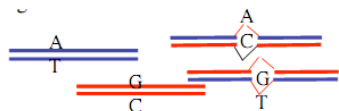
- **Electrophorèse en condition non dénaturante :** (SSCP :Single Strand Conformation Polymorphism).

Double brin > Simple brin > migration : Si 1 seul allèle (homozygote) on a 2 bandes, Si 2 allèles (hétérozygote) on a 4 bandes.



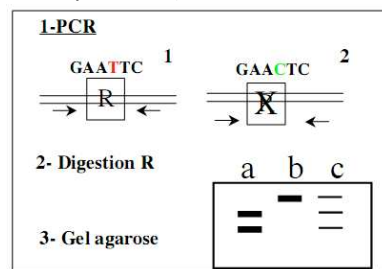
- **Electrophorèse en condition dénaturante (DGGE :** Denaturing Gradient Gel

Electrophoresis) : On obtient 4 type d'ADN double brin > migration avec agent dénaturant (les hybrides avec le mauvais appariement se dénature plus vite).



- **Génotypage :** c'est l'analyse des polymorphismes sur des sites bien précis par hybridation (SNP) :

- **Polymorphisme de restriction (RFLP=**Restriction Fragment Length Polymorphism) : recherche de polymorphisme lié à des sites de restrictions.
- **Polymorphisme de séquence (ASO=**Allèle Specific Oligonucleotide) : on utilise des sondes spécifique de chaque allèle.



a : 2 allèles 1 : homozygote T  
b : 2 allèles 2 : homozygote C  
c : 1 allèle 1 et 2 : hétérozygote C/T

1-Echantillons amplifiés par PCR (C ou T)

2-Echantillons ADN déposés sur support solide (Dot blot ou micro-alignement)

3- Synthèse de deux oligonucléotides spécifiques l'un de l'allèle sauvage et l'autre de l'allèle muté

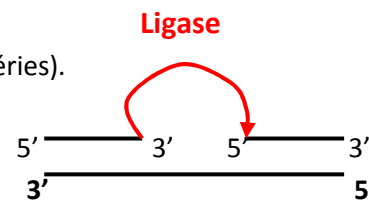
4-Hybridations et lecture de la fluorescence

a, d, f : Homozygotes T  
b, c, e : Homozygotes C  
G : Hétérozygote T/C

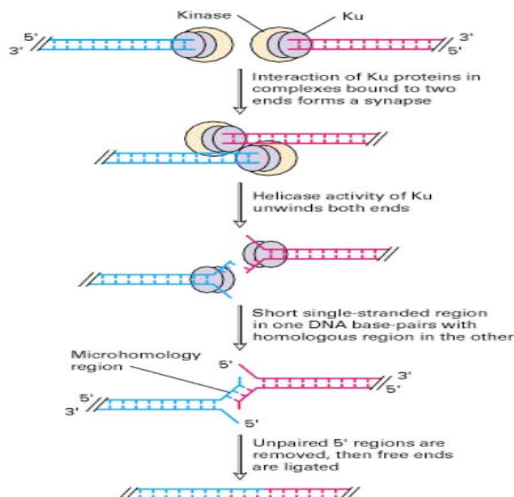
**VII) Réparation de l'ADN :**

**↳ Réparation directe :**

- ↳ **Photoréactivation :** par une **photolyase** (seulement chez les bactéries).
- ↳ **Déalkylation** =déméthylation de base qui ont été méthylées.
- ↳ **Ligase :** correction de coupure simple brin.



**↳ Recombinaison d'extrémité :** cassure des 2brins

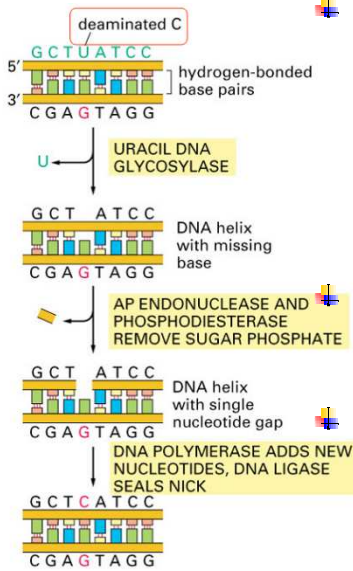


**Réparation des cassures double-brin par raboutage non-homologue.**

Un complexe de deux protéines, Ku et une protéine kinase dépendante de l'ADN, se fixe sur les cassures double-brin puis interagissent entre-elles de façon à rapprocher les deux extrémités. Ku déroule la double hélice sur les extrémités jusqu'à révéler par hasard deux petites séquences homologues. Les fragments d'ADN non appariés sont éliminés par un mécanisme non encore élucidé puis les deux extrémités d'ADN sont liguées. Au finale, la cassure est réparée, mais plusieurs bases ont été perdues au site de réparation. Ce mécanisme permet de rabouter des fragments d'un même chromosome ou de différents chromosomes, ce qui génère des translocations.

*Réparation imparfaite*

## ↳ Réparation par excision :

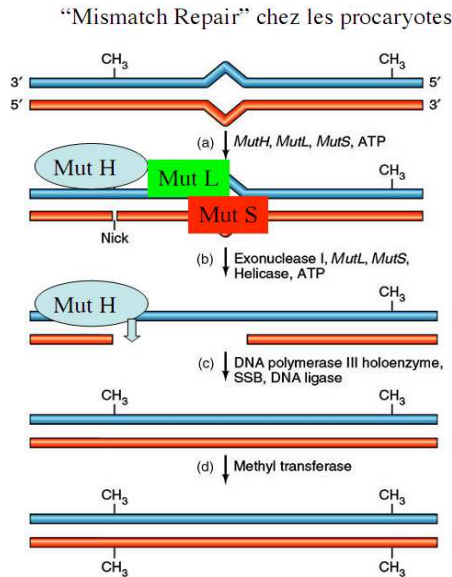
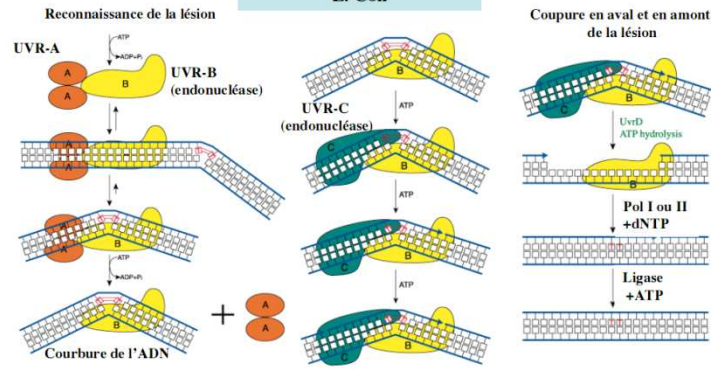


**Excision des nucléotides puis réparation (NER) :** élimination de la région endommagée. UVR-A et UVR-B se fixent sur la partie endommagée et il y a courbure de l'ADN puis excision des nucléotides endommagés. La polymérase vient réparer.

**Excision de bases : (BER)** excision de la base par la glycosylase puis reconnaissance et excision du site AP par l'AP endonucléase. La DNA Pol ajoute le bon nucléotide manquant.

**Réparation des mésappariements : Mut L** reconnaît le brin parental car il est méthylé, **Mut S** reconnaît la lésion sur le brin néosynthétisé. **Mut H** (endonucléase) excise la partie erronée puis une DNA Pol vient resynthétiser la partie du nouveau brin.

## Nucleotide Excision Repair E. Coli



**Mut S** reconnaît la lésion  
**Mut L** se fixe sur Mut S  
**Mut H** se fixe sur le site méthylé voisin (reconnaissance du brin parental)

**Mut L** reconnaît Mut S et interagit avec Mut H et l'active

**Mut H** (endonucléase) coupe le brin non méthylé, juste avant son site de reconnaissance

Une hélicase associée aux protéines Mut sépare le brin nouveau du brin parental et une exonucléase dégrade ce brin à partir du site de coupeure. La DNA pol III remplace les nucléotides éliminés (3 nt à 1000 nt)

La ligase fait la jonction en association les deux extrémités. Une méthyltransférase, méthyle le nouveau brin

Eucaryotes : mécanisme analogue MSH2 (Mut S), MLH1 (Mut H)  
Réparation par DNA Pol delta ou epsilon

## ↳ Réparation par recombinaison Homologue :

Le nouveau brin est synthétisé avec un trou donc c'est le brin matrice qui va servir de model à la polymérase qui va combler le trou.

## ↳ Réparation Mutagène :

Système SOS chez les Bactéries. Quand il ya des lésions importantes au niveau de l'ADN, la Polymérase est bloquée, la synthèse d'ADN s'arrête.

Ce système de réparation est très imparfait.

Fixation de **REC-A** et de **LEX-A** sur la zone endommagée. L'association de **rec-A** et **lex-A** va dégrader **lex-A**. La diminution de **Lex-A** est un signal car **Lex-A** est une protéine régulatrice qui inhibe l'expression des gènes de **Lex-A**, **Polymérase B**, **UVR-B**, **Umu-C**, **Umu-D**, **Rec-A**.

**Umu-C** et **Umu-D** forment un complexe qui se fixe sur la **DNA PolIV** qui peut continuer la réplication tout en passant à travers les erreurs. La réponse **sos** évite surtout le blocage de la réplication et sauve ainsi la vie de la cellule. Le prix a payé pour une telle réponse est de sacrifier la fidélité de la réplication.

La baisse de **Lex-A** fait augmenter l'activité de **Lex-A**, **Umu-C** et **Umu-D** ce qui lève l'inhibition.

Chez les eucaryotes il ya des polymérase de réparation imparfaite : téta, iota, zéta

