**CHAPITRE 4 MECANISMES DE REPARATION D’ADN**

Les lésions en quantités trop importantes vont entraîner la mort cellulaire, et ne présentent aucune conséquence évolutive. En revanche, lorsque ces dommages vont être endigués, la nature du mécanisme de prise en charge va déterminer le caractère correct ou incorrect de la réparation, et donc ses conséquences sur le maintien de l’intégrité de l’information génétique.

**Réparation par excision**

*1- Réparation par excision de base*

Suite à l’action de mutagènes ou spontanément, des bases aberrantes peuvent être présentes dans l’ADN. Par exemple, l’uracile peut apparaître suite à une désamination d’une 5mC. Des bases modifiées sont produites par oxydation ou alkylation. La réparation par excision de base (BER) est communément utilisée pour éliminer par excision les bases endommagées. Dans ce processus, une ADN glycosylase reconnaît la base modifée et l’élimine, puis une activité

endonucléasique clive le désoxyribose. Une ADN polymérase remplit à nouveau l’espace libéré en utilisant la base complémentaire comme matrice. Enfin, une ADN ligase suture le brin réparé. Les mutations dans les acteurs de la réparation par BER entraînent une augmentation de la fréquence de mutations chez de nombreux organismes (Reagan *et al*., 1995; Denver *et al*., 2006; Kurthkoti *et al*., 2008) (figure 1).

*2- Réparation par excision de nucleotides*

La réparation par excision du nucléotide (NER) est un mécanisme plus flexible que le BER. Elle permet la réparation par excision d’un segment d’ADN contenant le site endommagé. Le principe est la reconnaissance de la perturbation engendrée par le dommage quelle que soit sa nature puis une endonucléase clive de part et d’autre de la lésion. Le segment d’ADN contenant la lésion est éliminé grâce à une activité hélicase. L’ADN polymérase synthétise un nouveau brin à partir de l’extrémité 3’OH libre puis l’ADN ligase lie le segment nouvellement synthétisé au brin d’ADN (figure 2). Chez *E. coli*, le NER est catalysé par l’excinucléase UvrABC et une hélicase UvrD. L’inactivation d’*uvrD* augmente la fréquence de mutations spontanées par un facteur 100 (Washburn et Kushner, 1991; Hall, 1995; LeCuyer *et al*., 2010).

 **Réparation des mésappariements**

Un troisième système de réparation par excision reconnaît les bases qui, bien que mésincorporées et donc incorrectes, ont été maintenues dans le brin d’ADN. Un mécanisme spécifique, post-réplicatif, appelé ‘DNA mismatch repair’ ou MMR permet l’élimination efficace de ces erreurs. Lorsqu’un mésappariement dans le brin néosynthétisé est formé, le système MMR l’excise et restaure la séquence originelle (figure 3). La discrimination des brins, parental et néosynthétisé, se fait grâce au caractère méthylé du brin parental. La méthylation est un phénomène post-réplicatif. Chez *E. coli*, les protéines MutS, MutL et MutH sont les acteurs essentiels pour ce mécanisme MMR. Ainsi, des mutations dans ces gènes sont à l’origine d’une mutabilité spontanée se traduisant principalement par des transitions et des délétions d’un seul nucléotide ainsi que quelques transversions (Modrich, 1991). Par ailleurs, le MMR joue un rôle anti-recombinogène, servant de barrière à la recombinaison entre les séquences peu homologues. Chez les bactéries, cela empêche l’intégration au chromosome de séquences trop divergentes et chez l’homme, c’est la recombinaison non allélique qui est limitée (Rayssiguier *et al*., 1989; Selva *et al*., 1995; de Wind *et al*., 1995; Chambers *et al*., 1996; Štambuk et Radman, 1998).

 **Réparation par recombinaison**

En cas de cassures de l’ADN ou si les deux brins de la molécule sont altérés, la réparation par recombinaison est utilisée. Deux grands types de mécanismes sont à distinguer : (i) ceux faisant intervenir la recombinaison homologue (RH) qui permet une réparation la plupart du temps fidèle et (ii) ceux appelés collectivement recombinaison illégitime (RI) susceptibles d’engendrer des mutations. La recombinaison homologue nécessite la présence de séquences homologues et d’une protéine synaptique, capable de promouvoir l’échange de brin d’ADN au sein du duplex d’ADN. Les mécanismes de recombinaison illégitime bien que faisant intervenir des acteurs très divers ont tous en commun de s’affranchir de la présence de séquences homologues pour recombiner des molécules d’ADN.

**Le système SOS**

Chez les bactéries, les cellules exposées à des agents endommageant l’ADN expriment une réponse appelée réponse SOS. Il s’agit d’un ensemble de gènes impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire et de la réparation de l’ADN. Cette réponse est inductible et proportionnée à l’agression. Elle doit permettre de parer à l’accumulation des dommages par l’expression accrue de mécanismes de réparation correcte (error-free) ou l’induction d’une composante incorrecte (error-prone). Cette réponse repose sur un contrôle transcriptionnel d’un ensemble de gènes dispersés dans le génome. Chez *E. coli* et de nombreuses autres bactéries, le couple LexA-RecA est l’acteur central de la réponse SOS. La fixation de la protéine LexA sur le promoteur des gènes cibles assure la répression de leur expression. Un dommage à l’ADN génère un signal (présence d’ADN simple brin) qui active l’activité co-protéasique de la protéine RecA (appelée RecA\*). Cette activité, en favorisant la dégradation de LexA, déréprime le régulon SOS. Outre la surexpression des systèmes de réparation correcte (tel le système d’excision Uvr), une composante mutagène codée par l’opéron *umcDC* exprimant une polymérase infidèle appelée polymérase V. Cette polymérase possède une activité translésion qui lui permet de synthétiser le brin complémentaire à travers un dommage porté par l’ADN matrice. En contrepartie, la synthèse est le plus fréquemment incorrecte par rapport à l’information originelle (Goodman, 2002). Une autre polymérase infidèle est induite lors de la réponse SOS, il s’agit de DinB, aussi appelé polymérase IV. Cette polymérase a une activité translésion plus faible que la PolV, et induit des mutations sur des matrices non endommagées. DinB participe également à la mutagénèse adaptative (McKenzie *et al*., 2001) dépendant du régulateur clé de la phase stationnaire RpoS, et de la recombinaison homologue (Galhardo *et al*., 2009).





