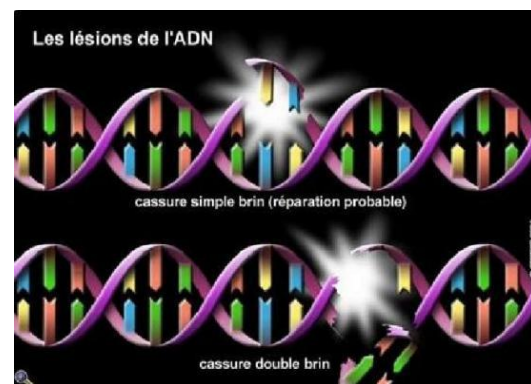


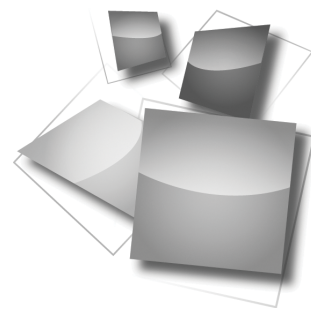
Biologie Moléculaire

Cellule télé-enseignement



OUNIS LEYLA

Table des matières



I - Chapitre 2 : Les lésions de l'ADN	3
1. Les microlésions au niveau des bases	3
1.1. Les lésions spontanées lors de la réplication	3
1.2. Les lésions spontanées hors la réplication	4
2. Les lésions induites	5
2.1. Lors de la réplication	5
2.2. Hors la réplication	6
3. Les micro-lésions au niveau de la double hélice (hors la réplication)	6
3.1. Pontage inter brin ou intra brin	6
3.2. Les radiations ionisantes	7
4. Exercice : Lésions et mutations	7
Solution des exercices rédactionnels	8
Glossaire	9
Abréviations	10
Références	11

Chapitre 2 : Les lésions de l'ADN



Les microlésions au niveau des bases	3
Les lésions induites	5
Les micro-lésions au niveau de la double hélice (hors la réplication)	6
Exercice : Lésions et mutations	7

Elles s'étendent sur une ou plusieurs paires de bases, une mutation est une lésion structurale non réparée.

1. Les microlésions au niveau des bases

1.1. Les lésions spontanées lors de la réplication

Se sont des lésions qui arrivent au hasard lors de la réplication

1.1.1. Les bases modifiées par isomérisation tautomérique

Les bases azotées peuvent prendre plusieurs formes appelées : tautomères

Un Tautomère : Une forme chimique ou isomère structurale qui diffère l'un de l'autre par un proton dans la molécule donc par la position de leur atome et les liaisons établies entre les atomes.

- Les tautomères impliquent :

- Forme céto et énol de la T^{>>} et G[>]

- Forme imino et amino de la C[>] et A[>]

* Seule la forme céto est compatible avec un appariement correcte par liaison hydrogène entre les bases

* La forme céto et amino sont les plus fréquentes

Si exceptionnellement, lors de la réplication, la base est sous forme énol, elle peut s'apparier avec une autre base :

T (forme énol) avec G / G (forme énol) avec T

1.1.2. Dérapage répliatif

Outre les mutations ponctuelles, les erreurs de répliation peuvent conduire à de petites insertions ou délétions. Ces mutations peuvent apparaître lorsqu'un brin de l'ADN forme une boucle qui se déplace lors de la répliation ou lorsque l'ADN polymérase glisse ou « bégaie » pendant la répliation.

- Si la boucle se forme sur le brin matrice, l'ADN polymérase ne répliera pas les nucléotides portés par cette boucle et il en résultera une petite délétion .

- Si l'ADN polymérase introduit des nucléotides qui ne sont pas présents sur le brin matrice, une boucle se forme sur le brin en cours de synthèse et il en résultera une petite insertion.

* Un dérapage répliatif peut survenir partout sur l'ADN mais les régions contenant des séquences répétées sont préférentiellement touchées ce qui donne des maladies génétiques ex : le syndrome de l'X fragile.

Une maladie par amplification des triplets : c'est une expansion d'une répétition de 3 paires de bases CGC il se manifeste dans la cellule par un site fragile au niveau du chromosome X qui se casse in vitro.

il résulte des changements dans la région codante du gène FMR1

FMRP : protéine pour la communication entre neurones

- L'absence de cette protéine provoque un retard mental.



Remarque

Les insertions et délétions peuvent conduire à des mutations de décalage de cadre de lecture ou à des insertions ou délétions d'acides aminés sur le produit du gène.

1.2. Les lésions spontanées hors la répliation

1.2.1. Les bases supprimées (dépurination)

Ces lésions de l'ADN sont parmi les causes les plus fréquentes de mutation spontanée.

La dépurination implique la perte d'une base azotée dans une double hélice intacte. Ce phénomène affecte plus souvent les bases puriques, aussi bien l'adénine que la guanine. Ces bases peuvent être perdues si la liaison glycosidique reliant le carbone 1 du désoxyribose et l'azote en position 9 de la base purique est rompue. il en résulte la création d'un site (AP) sur l'un des brins de l'ADN.

Si le site apurinique n'est pas réparé il y'aura pas de bases à cette position de l'ADN matrice.

Lors de la répliation prochaine l'ADN polymérase peut donc introduire n'importe quel nucléoside prie au hasard.



Remarque

Une cellule de mammifère perd spontanément 10000 purines de son ADN pendant une période de division de 20h à 37°C.

1.2.2. Bases modifiées : désamination

Le groupe amino d'une C ou A est convertis en groupe cétone.

La c est alors convertie en U et l' A en I.

Le principal effet de ces conversions est d'altérer la spécificité de l'appariement de ces 2 bases durant la réplication.

La désamination peut survenir spontanément ou être la conséquence d'un traitement par des agents mutagènes (chimiques tel que : l'acide nitreux (HNO₂))

Exp : la (C) s'apparie normalement a la (G), a cause de sa conversion eu ' U ' qui s'apparie avec l' (A), la paire de base originale G = c es convertie en paire A =U , puis après la réplication suivante en A = T

(A) est désaminée, la paire originale A=T est convertie en C = G parce que l' I s'apparie naturellement avec C

1.2.3. Oxydation des bases

L'ADN peut être aussi atteint de lésions dues à des sous-produits de processus cellulaires normaux. Parmi lesquels les oxydants électrophiles, des composés génères normalement par la respiration aérobie qui réagissent avec l'oxygène.

Les formes d'oxygène actifs, tel que les radicaux superoxide (O₂⁻) les radicaux hydroxyles (OH⁻) et le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) (sont les sous produits du métabolisme normal).

Ces molécules peuvent provoquer des dégâts oxydatifs dans l'ADN et constituent une menace constante pour son intégrité, ainsi que les précurseurs de l'ADN (tel que GTP) ce qui crée des mutations qui sont la cause de nombreuses maladies génétiques.

1.2.4. Les transposons

Les éléments transposables sont aussi responsables de mutation chez les eucaryotes et les procaryotes.

2. Les lésions induites

Les dommages induits dans l'ADN sont provoqués par des mutagènes qui agissent par le biais d'au moins 3 mécanismes. ils peuvent soit :

- Remplacer une base de l'ADN
- Modifier une base de façon à entraîner un mésappariement spécifique avec une autre base.
- Endommager une base qui ne peut plus s'apparier avec aucune base dans des conditions normales.

2.1. Lors de la réplication

Les bases remplacées par analogues de bases

Les mutagènes chimiques peuvent se substituer aux bases pyrimidiques et puriques pendant la biosynthèse de l'ADN

le 5 -bromo- uracile (5-Bu), un dérivé de l'U se comporte comme un analogue de la T, il est halogéné en position 5 de la pyrimidine

La présence de l'atome de brome à la place de CH₃ augmente la probabilité de survenue d'isomérisation tautomérique et augmente la sensibilité aux UV.

- Si la 5 Bu est incorporé dans l'ADN à la place de T et si la conversion émol a lieu, le 5 Bu s'apparie avec G.

Il en résulte après la réplication une transition A=T vers G=C



2.2. Hors le réplication

Bases modifiées

2.2.1. - Alkylation

Certains mutagènes ne sont pas incorporés dans l'ADN et au lieu de cela modifient une base, en provoquant un mésappariement spécifique.

- Les agents alkylants donnent un groupement alkyl (CH_3 ou CH_3Ch_2) à des groupes amino ou cétone dans les nucléotides.

exemple : Ethyle méthane sulfonates (EMS)

Alkyle les groupes cétone en position 6 de la guanine et en position 4 de la thymine ce qui conduit à un mésappariement direct avec T transition GC en AT au cycle suivant de la réplication.

Les agents intercalants

Constituent une autre classe de modificateurs de l'ADN. Ce groupe de composés comprend la proflavine, l'acridine orange et une classe de composés chimiques appelées composés ICR.

Ces agents sont des molécules planes qui ressemblent aux paires de la base et sont coupables de s'insérer (de glisser) entre les bases azotées empilées au cœur de la double hélice d'ADN et sont responsables de mutations par décalage du cadre de lecture (addition ou délétion d'un ou plusieurs paires de bases dans la séquence du gène).

3. Les micro-lésions au niveau de la double hélice (hors la réplication)

3.1. Pontage inter brin ou intra brin

Dans le spectre électromagnétique l'énergie est inversement proportionnelle à la longueur d'onde.

-Toute énergie sur terre est constituée d'ondes électromagnétiques de toute longueur d'onde, appelé un spectre électromagnétique, c'est un ensemble de ces longueurs.

L'interaction entre molécule organique et énergie de longueur d'onde élevée sont bénignes (pas d'effet), en revanche, les rayonnements de longueur d'ondes inférieure à celles visibles sont plus énergétiques, ils ont un impact délétère sur les molécules organiques.

* Les UV ont un effet sur l'ADN, c'est la dimérisation des pyrimidines (créer des dimères de pyrimidines).

3.1.1. Le pontage intrabrin de thymine

Les plus particulières sont la T-T mais le pontage C-C ou C-T peuvent être observé aussi mais rarement.

Ces dimères créent des distorsions dans la conformation de la double hélice, ce qui inhibe la réplication normale, et introduit des erreurs dans la séquence d'ADN.

-L'effet létal de forte dose d'UV sur les cellules est due au moins une partie à cette dimérisation.

3.1.2. Le pontage interbrin

Certains produits comme les médicaments établissent des pontages entre bases, ainsi un antibiotique comme la mytomycine C établit des pontages entre bases puriques.

* Le psoralène et ses dérivés, associés à une irradiation à 365 nm utilisée dans le traitement de psoriasis (des parties blanches dans la peau) établissent des pontages entre bases pyrimidiques

* Le cisplatine : utilisé dans le traitement de divers cancers, réagit avec le nucléotide de guanine établissant des pontages entre 2 G consécutives ou entre G sur 2 brins différents.

3.2. Les radiations ionisantes

Les rayons X, gamma et cosmiques, grâce à leur longueur d'onde peuvent pénétrer profondément dans les tissus et causer une ionisation des molécules sur leur passage d'où radiations ionisantes.

Lorsque les rayons X pénètrent dans la cellule, des électrons sont éjectés des atomes de molécules rencontrées sur passage du rayonnement.

Les molécules et les atomes stables sont alors transformés en radicaux libres et ions réactifs.

Les ions créés par le passage de rayonnement sont hautement énergétiques, et peuvent déclencher des réactions chimiques variées, ces réactions peuvent indirectement ou directement affectées, en altérant les bases puriques et pyrimidiques de l'ADN soit par mutation ponctuelle ou par rompre la liaison phosphodiester et produisent ainsi des anomalies chromosomiques (délétion, translocation ou simplement des cassures).

4. Exercice : Lésions et mutations

- a- Modification de base par commutation tautomérique
- b- Dérapage réplicatif
- c- Suppression de base par dépurination
- d- Modification de base par désamination oxydative
- e- Remplacement de base par analogue de base
- f- Modification de base par alkylation, oxydation ou adduits
- g- Pontage intrabrin ou interbrin
- h- Cassure simple brin ou double brin

Question

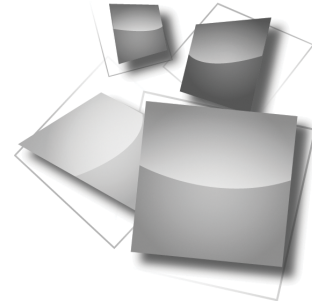
[Solution p 8]

Associez à chacun des mécanismes microlésionnels précédents ses caractéristiques :

- 1 microlésion au niveau des bases
- 2 microlésion au niveau de la double hélice
- 3 hors de la réplication
- 4 lors de la réplication
- 5 spontanée
- 6 induite par des génotoxiques



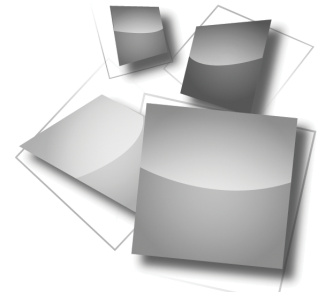
Solution des exercices rédactionnels



> Solution n° 1

- (a) 1-4-5
- (b) 1-4-5
- (c) 1-3-5
- (d) 1-3-5
- (e) 1-4-6
- (f) 1-3-6
- (g) 2-3-6
- (h) 2-3-6

Glossaire



ADN

Cette molécule, de structure hélicoïdale, est plus ou moins longue selon les espèces (cyclique chez les bactéries, finie chez les organismes pluricellulaires). Elle se compose d'un unique ou de deux brins appariés. Elle est classiquement composée de quatre paires de bases azotées : adénine associée à la thymine, et cytosine associée à la guanine. Sa longueur est exprimée en nombre de bases.

chromosomes

structures différenciées apparaissant dans une cellule en cours de division, sous forme de bâtonnets. Chez les eucaryotes, ils sont situés dans le noyau de la cellule. Constitués d'ADN et de protéines, ils renferment le matériel génétique des cellules. Le génome de la cellule est donc fragmenté entre les différents chromosomes. Ils sont le support de l'hérédité. Ils sont doués du pouvoir d'autoreproduction.

DICER

une enzyme impliquée dans le processus d'ARN interférence. Elle intervient dans la formation de microARN et de siRNA chez les eucaryotes supérieurs, en coupant respectivement un pre-microARN (pre-miARN) ou un ARNm double brin.

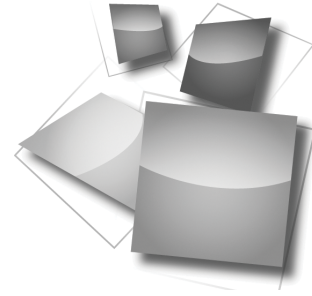
gène

unité d'hérédité contrôlant un caractère particulier. Cet élément génétique correspondant à un segment d'ADN ou d'ARN (virus), situé à un endroit bien précis (locus) sur un chromosome. Chaque région de l'ADN qui produit une molécule d'ARN fonctionnelle est un gène. Le gène est responsable d'une fonction spécifique, correspondant le plus souvent à la synthèse d'une protéine. Chez les eucaryotes les gènes sont portés par les chromosomes mais aussi par l'ADN extranucléaire, cas des mitochondries et des chloroplastes. Chez les procaryotes, les gènes sont localisés dans un chromosome circulaire et éventuellement dans des plasmides.

Le syndrome de l'X fragile

(Retard mental lié à X), le triplet de bases impliqué : CGG (10- 50)...Sujet Sain , CGG(52-500)...Sujet malade-----Donc mutation par amplification de triplet de bases.

Abréviations



T : thymine

G : guanine

C : cytosine

A : adénine

FMR : fragil mental retardation

AP : site apurinique ou apyrimidique

I : hypoxantine

GTP : guanosine triphosphate

EMS : Ethyle méthane sulfonâtes

ADN : Acide désoxyribonucléique

FAD : une flavine adénine dinucléotide

ARNm : acide ribonucléique messenger

MGMT : O6-méthyle-guanine-méthyle-transférase

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

CAP : Catabolite gene Activator Protein

lac : lactose

TFII : facteur de transcription II

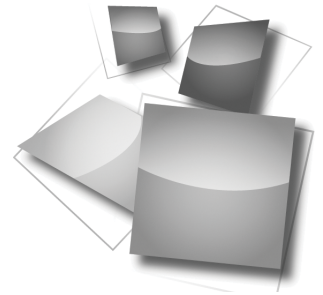
ARNsi : small interfering RNA

ARN mi : micro-ARN

RISC : RNA-induced silencing complex



Références



livre

William Kluge, Michael rumming, Charlotte sponser- Génétique .Edition Pearson 2006.

[site]

<http://www.cours-pharmacie.com/biologie-moleculaire/reparation-de-ladn.html>

[site]

<http://gec.sdv.univ-paris-diderot.fr/genetique/chapitre9.html>

[site]

http://www.fsr.ac.ma/cours/biologie/BELKADI/laila/COURS_TD_REGULATION_BM_S5_2014-201!

[wikipédia]

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Mutation-génétique>