

# Présentation générale des mécanismes de réparation de l'ADN

## General overview on DNA repair

Philippe Pourquier, Jacques Robert

Institut Bergonié, Université de Bordeaux, Inserm U916, 229, cours de l'Argonne, 33076 Bordeaux cedex, France

<robert@bergonie.org>

Tirés à part : J. Robert

Pour citer cet article : Pourquier P, Robert J. Présentation générale des mécanismes de réparation de l'ADN. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : 229-237.

doi : 10.1684/bdc.2011.1323.

**Résumé.** La réparation de l'ADN est mise en œuvre via une grande variété de mécanismes adaptés à chaque type de lésion : réparation directe, réparation des mésappariements causés par le processus de réplification, réparation par excision et échange de base, réparation par excision et échange de nucléotides, réparation des cassures double brin par recombinaison homologue ou non homologue. Chacun de ces mécanismes met en jeu de nombreuses protéines au sein de complexes fonctionnels supramoléculaires. Certains agents anticancéreux provoquent des lésions de l'ADN qui peuvent déborder les mécanismes de réparation. L'impossibilité de réparer des lésions de l'ADN conduit normalement à la mort cellulaire, mais des altérations des mécanismes de réparation peuvent favoriser l'instabilité génétique et participer ainsi à l'oncogenèse.

**Abstract.** DNA repair is implemented through a large variety of mechanisms, each of them being adapted to a specific type of lesion: direct repair, mismatch repair for the errors occurring during the replication process, base-excision repair, nucleotide-excision repair, double-strand breaks DNA repair by homologous or non-homologous recombination. Each of these mechanisms involves numerous proteins associated as supramolecular functional complexes. Some anticancer drugs are able to generate DNA lesions which may overflow the repair mechanisms. The impossibility to repair DNA damage usually leads to cell death, but alterations of repair mechanisms may favour genetic instability and hence contribute to oncogenesis. ▲

**Mots clés :** endommagement de l'ADN, réparation de l'ADN, agents alkylants

**Key words:** DNA damage, DNA repair, alkylating agents

L'ADN néosynthétisé peut comporter des erreurs, malgré les fonctions d'édition de l'ADN polymérase chargée de la réplification. Il peut également subir des agressions par de nombreux agents physiques et chimiques : radiations ultraviolettes ou ionisantes, chaleur, composés mutagènes, radicaux oxygénés, etc. De nombreux mécanismes de réparation doivent intervenir pour restaurer la structure de l'ADN, chacun étant destiné à réparer des lésions précises, sur la base de la complémentarité des deux brins de l'ADN. L'impossibilité de réparer des lésions de l'ADN conduit normalement à la mort cellulaire ; le fait de tolérer des lésions caractérise l'instabilité génomique des cellules cancéreuses et participe aux

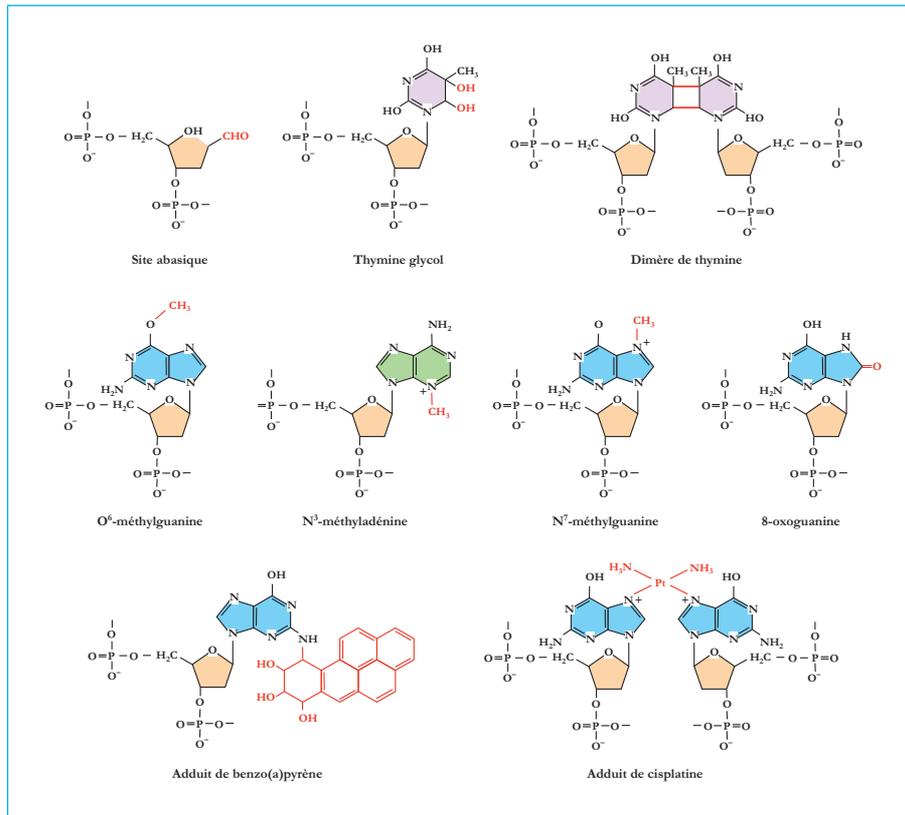
mécanismes de l'oncogenèse : ces lésions peuvent procurer un avantage adaptatif dont les cellules cancéreuses vont tirer parti pour proliférer et disséminer dans l'organisme.

## Les lésions de l'ADN

Les lésions de l'ADN sont généralement classées en deux catégories selon leur origine [1-3] (*figure 1*).

Lésions d'origine endogène :

– sites abasiques dont la formation résulte le plus souvent de la rupture spontanée de la liaison glycosidique entre la base et le désoxyribose ;



**Figure 1.** Différents types de lésion des bases azotées de l'ADN. Les lésions les plus fréquentes proviennent de l'excision ou de la désamination des bases, de leur métabolisme oxydatif ou de leur alkylation. Les rayonnements ultraviolets sont en partie responsables des dimères de thymine. Des adduits volumineux peuvent être formés par réaction avec des molécules génotoxiques, agents cancérigènes ou anticancéreux. Les altérations structurales sont indiquées en rouge.

- modifications oxydatives des bases, qui aboutissent par exemple à la 8-oxoguanine ;
- désaminations de bases qui entraînent une altération de l'information codante ;
- mésappariements (*mismatch*) résultant d'erreurs non corrigées de l'ADN polymérase ;
- méthylation accidentelles de bases, aboutissant par exemple à la N<sup>7</sup>-méthylguanine ou la N<sup>3</sup>-méthyladénine ;

Lésions d'origine exogène :

- dimères de pyrimidines ou de purines, obtenus par liaison covalente entre deux bases adjacentes et provoqués surtout par les radiations ultraviolettes ;
- adduits d'hydrocarbures aromatiques polycycliques comme le benzopyrène, attaquant les régions riches en électrons des bases azotées ;
- adduits d'autres composés électrophiles attaquant préférentiellement l'azote 7 de la guanine et ses substituants aminé en 2 et oxygéné en 6 ; certains de ces

composés sont des agents anticancéreux (alkylants et platines) ;

- coupures double brin résultant de l'action des radiations ionisantes ou de l'action des topoisomérases et qui sont stabilisées par certains agents anticancéreux.

## Les mécanismes de réparation de l'ADN

Chaque type de lésion peut être pris en charge par un mécanisme de réparation spécialisé. Le (*tableau 1*) résume les différents mécanismes et leur mise en jeu vis-à-vis des différents types de lésion. La première étape de toute réparation est la reconnaissance de la lésion et de son caractère létal ou non ; cette reconnaissance est généralement suivie d'un arrêt du cycle cellulaire permettant soit la mise en œuvre du mécanisme de réparation approprié, soit la mise en œuvre d'un programme de mort cellulaire si les lésions ne peuvent être réparées correctement. Il peut exister

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3978872>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3978872>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)