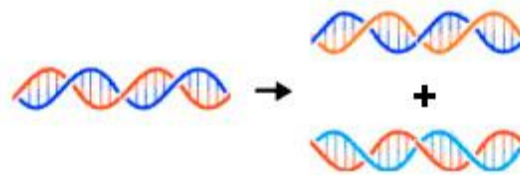


La réplication et la réparation de l'ADN

I Le mécanisme de la réplication

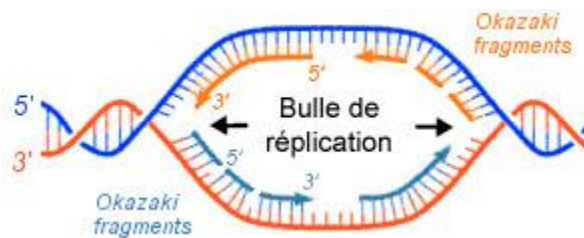
A. Généralités

On dit que la réplication est semi-conservative, c'est-à-dire que l'original est conservé. C'est un mécanisme très précis : il fait en moyenne une erreur toutes les 10^9 paires de bases.



**Semi-conservative
Replication**

La réplication commence aux origines de réplication (ORI) puis s'étend sous la forme de bulles de réplication. Plusieurs enzymes vont se charger de répliquer l'ADN. On peut remarquer que chez les procaryotes, une seule origine de réplication existe.



B. Les polymérases

Ces enzymes sont celles qui vont répliquer l'ADN. Celle-ci met bout à bout les nucléotides complémentaires au brin en train d'être recopié, appelé matrice.

L'enzyme doit respecter certaines règles pour fonctionner :

- q la polymérisation ne se fait que de 5' en 3'
- q une amorce est requise afin d'enclencher la réplication
- q enfin, il faut que le milieu contiennent des nucléotides triphosphate ainsi que du magnésium Mg^{2+} (pour stabiliser les phosphates)

On peut noter que les polymérases peuvent se déplacer de 3' en 5', et deviennent alors des exonucléases, c'est-à-dire qu'elles retirent les bases plutôt que de les ajouter. Ceci arrive fréquemment en cas d'erreur.

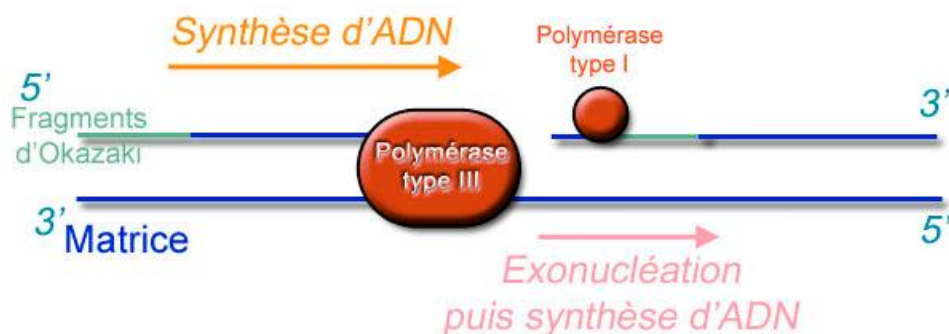
I Comparaison des différentes polymérases :

	Type I	Type III
Fonction :		
Polymérase 5' à 3'	+	+
Exonucléase 3' à 5'	+	+
Exonucléase 5' à 3'	+	-
Matrice/Amorce :		
Double brin	-	-
Simple brin + amorce	+	+
Double brin avec coupures	+	-
Double brin avec lacunes	+	+
Activité :		
Vitesse (kpb / min)	0,67	100
Nombre (molécules / cellule)	400	10 à 20

On peut alors en déduire que les ADN polymérases III étant très rapides mais peu nombreuses et moins versatiles au niveau de l'exonucléase servent à la réplication en général et possèdent aussi un mécanisme d'autocorrection. L'ADN polymérase I jouerait plus le rôle de correcteur, étant très présente et pouvant facilement exonucléer bien qu'étant lente, elle assurerait donc un rôle de réparateur de l'ADN.

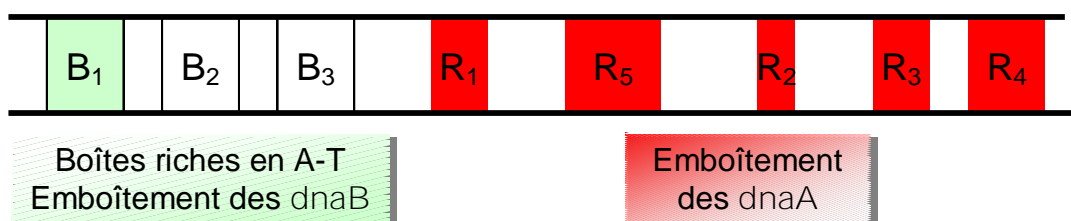
On a dit que la polymérase avait besoin d'amorces. Celles-ci sont fabriquées par la primase. Or la polymérisation ne se faisant toujours que de 5' en 3', comment la polymérase peut-elle répliquer l'ADN s'ouvrant du côté contraire ?

En fait la primase ajouterait plusieurs amorces le long de ce brin dit brin retardé, formant ainsi des fragments d'Okazaki. Ensuite, l'ARN est retiré grâce aux ARN polymérases type I puis relié avec des ADN ligase.



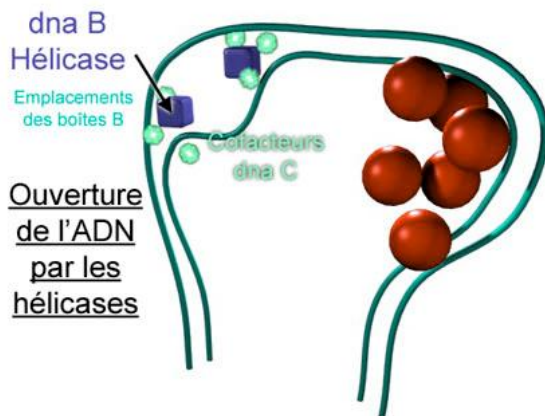
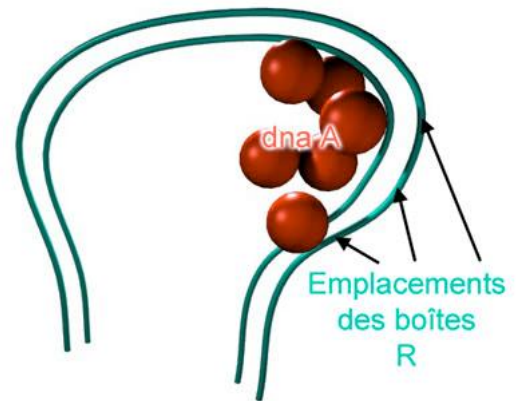
C. Origines de réplication

Les origines de réplication sont des régions riches en A et T. Celles-ci ont la particularité d'avoir une fusion plus basse, d'où une meilleure possibilité d'insertion de protéines.



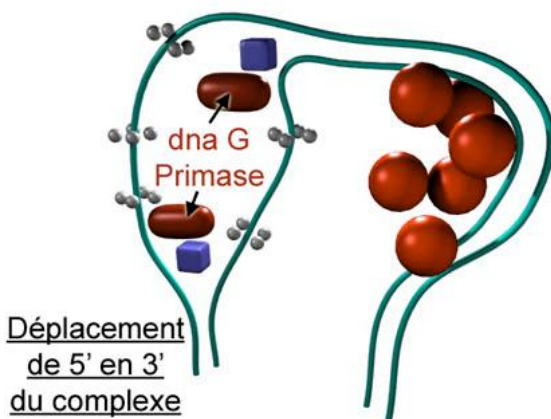
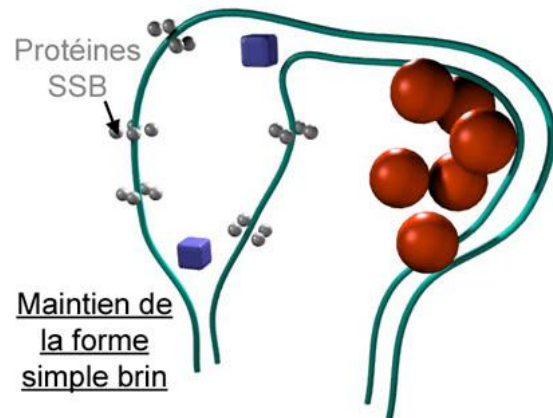
C'est justement à l'origine de réplication que va se former l'orisome, le complexe ADN/protéines qui va ouvrir l'ADN et initier la réplication de l'ADN.

- | Les dna A se complexent avec les boîtes R. Ce procédé consomme de l'ATP.



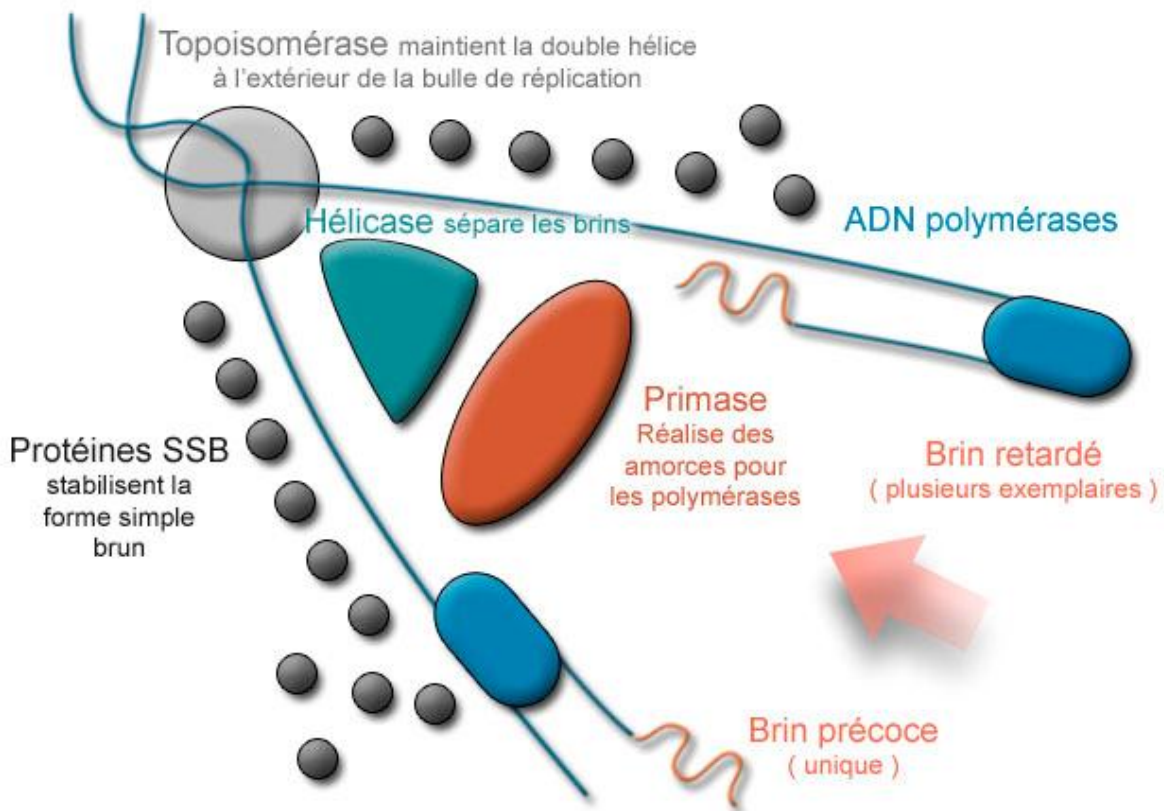
- | Des hélicases vont alors s'insérer dans les boîtes A, activées par les dna C et l'ADN va alors s'ouvrir. Cette étape consomme aussi de l'ATP.

- | Le complexe va alors avancer dans la chaîne alors que des protéines SSB vont stabiliser la forme simple brin. De l'ATP est encore consommé.



- | Des primases vont alors s'insérer et le complexe protéique va se déplacer de 5' en 3'. Des polymérases vont s'ajouter et la réplication va alors commencer, le complexe formant alors le **réplisome**. De l'ATP va encore être consommé, sans compter les NTP requis pour les polymérases.

D. Réplisome



On peut dès lors remarquer que tous ces mécanismes consommement beaucoup d'énergie.

Lorsque les brins fils s'emmêlent, il y a un ralentissement au niveau de chaque réplisome. On pense alors que c'est le signal pour que chaque chromosome créé se déplace de chaque côté de la bactérie. C'est le début de la division cellulaire.

II Réparation de l'ADN

La réplication de l'ADN est semi-réplivative, complémentaire à la matrice et l'ADN polymérase III peut réparer ses erreurs. On observe alors que la réplication est un mécanisme qui engendre peu d'erreurs.

A. Altérations

Cependant, des altérations de l'ADN peuvent se produire. Ces phénomènes ne sont pas rares, et certains sont même spontanés (désamination fréquente des bases), alors que d'autres induits (chaleur enlève énormément de purines sur un brin) :

- q Accidents de réplication
- q Altération dues à l'instabilité chimique des bases :
- q Modifications dues à l'environnement

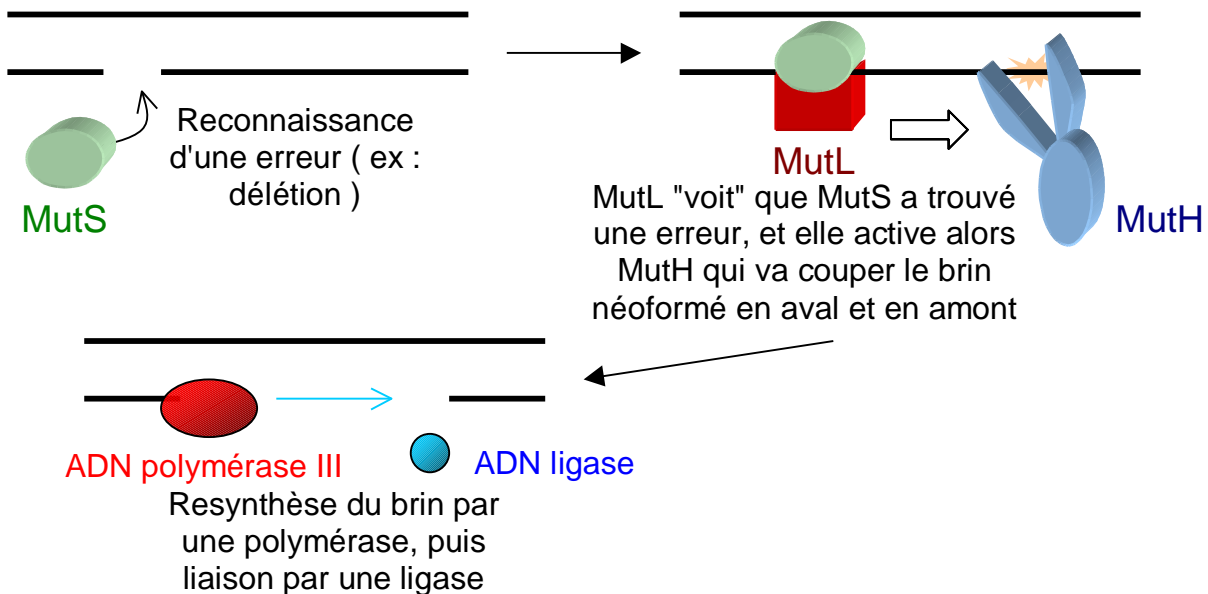
Voici un bref tableau résumant les principaux dommages que subit l'ADN, leurs facteurs principaux et le nom du mécanisme de réparation associé :

Altération	Facteurs	Réparation
Perte d'une base (création d'un site AP apyrimidique ou apurinique)	Induit, 1100 fois par jour	à Excision-réparation de base
Désamination (perte de $-NH_2$)	Induit à cause de l'instabilité de ces groupes	à Correction des erreurs d'appariement à Excision-réparation du nucléotide
Hydroxylation (ajout de $-OH$)	Rayons X Rayons gamma Produits chimiques	à Excision-réparation du nucléotide
Alkylation ou méthylation	Donneurs présents dans la cellule	à Excision-réparation de base
Dimères T-T ou C-C	Rayons UV	à Réparations post-réplcatives
Mauvaise séquence	Induit, erreurs dans la réplcation de l'ADN	à Correction des erreurs d'appariement
Coupures des brins	Radiations ionisantes	à Excision-réparation du nucléotide

B. Mécanismes de réparation

1) Correction des erreurs d'appariement

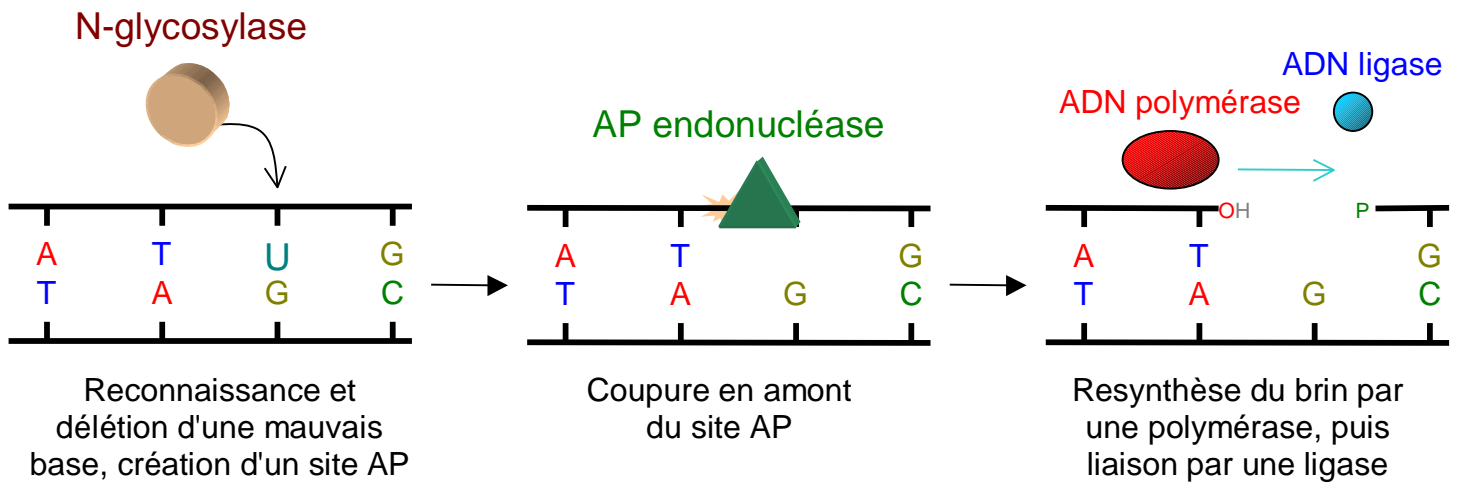
La plupart des mésappariements dans l'ADN surviennent après la réplcation de l'ADN, mais ils peuvent aussi survenir après une désamination d'une cytosine méthylée.



2) Excision-réparation de base

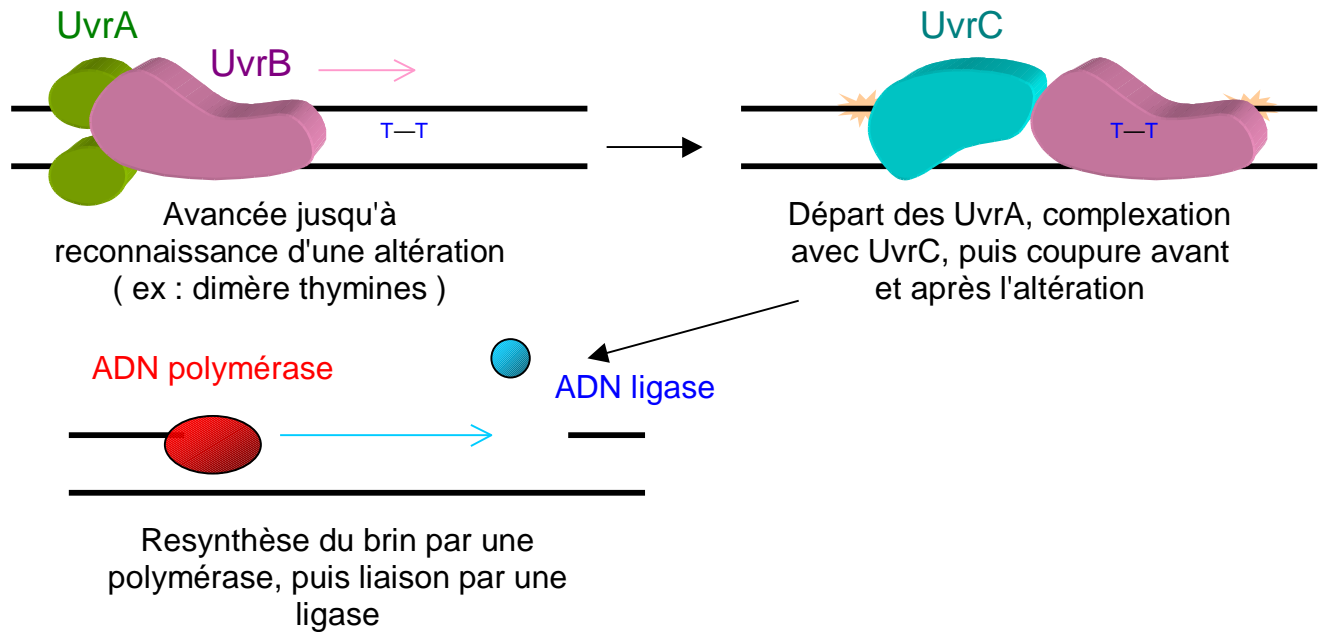
Ce type de réparation est communément utilisé pour éliminer les bases incorrectes (comme l'uracile) ou les bases alkylées.

On sait que les cytosines peuvent être méthylées dans le cas d'une désactivation. Cependant, suite à une désamination, la cytosine devient une thymine. La glycosylase est supposée reconnaître et supprimer les liaisons T-C, or ce mécanisme est loin d'être parfait. On parle alors de *points chauds de mutation* à ces endroits où les mutations sont fréquentes.



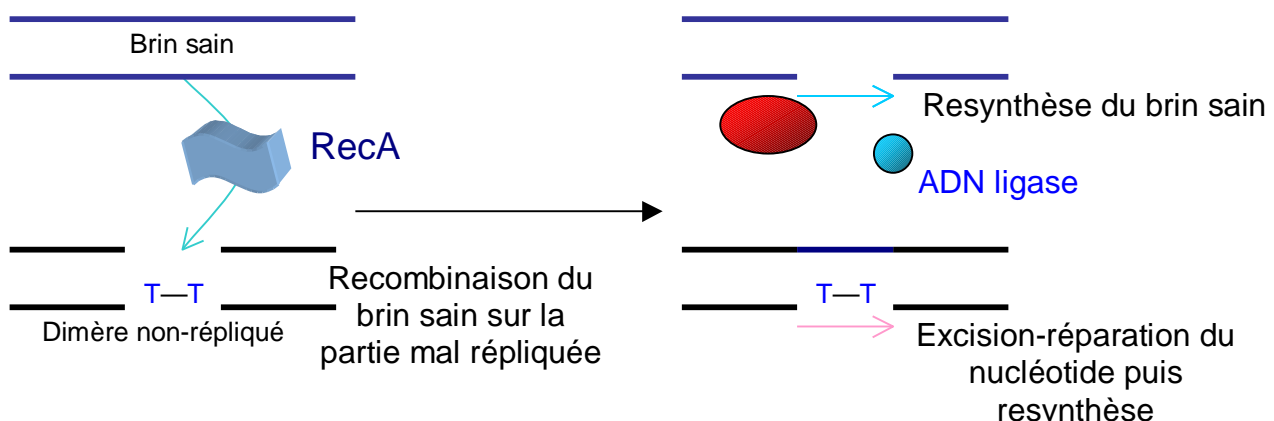
3) Excision-réparation du nucléotide

Bien que l'excision-réparation de base joue un rôle important dans la réparation de l'ADN, ce mécanisme n'est pas suffisant, notamment parce que les N-glycosylases ne sont pas capables de réparer certaines erreurs. L'excision-réparation du nucléotide est un mécanisme plus flexible.



4) Les réparations post-répliquatives

Dans le cas où le système d'excision-réparation est débordé ou si l'erreur se produit près d'une fourche de réplication, l'erreur ne sera pas réparée avant la réplication ; d'où un brin portera toujours l'erreur. À ce moment se déclenche RecA qui va recombinaison un morceau du brin sain qui servira de matrice pour remplacer l'altération.



5) Le système SOS

Lorsque les dégâts sur l'ADN sont trop importants et que les autres mécanismes de réparation ne sont pas seuls capables de réparer l'ADN, un mécanisme se déclenche et une vingtaine de protéines normalement réprimées vont alors être exprimées. Ces protéines sont des protéines de réparation.

La protéine RecA s'associe aux ADN simple brin. Ceci lui confère une activité qui détruit le répresseur LexA. Ainsi, s'il y a beaucoup de forme simple brin, le répresseur sera inactivé, et les protéines de réparation qu'il réprimait seront alors exprimées. On remarque notamment parmi ces protéines RecA et UvrA, normalement exprimées en petit nombre.

