

2022-2023

Biologie Moléculaire des Génomes

Organisation, Maintien et Expression

L3

Cours de Daniel Gautheret

2022-2023

Biologie Moléculaire des Génomes

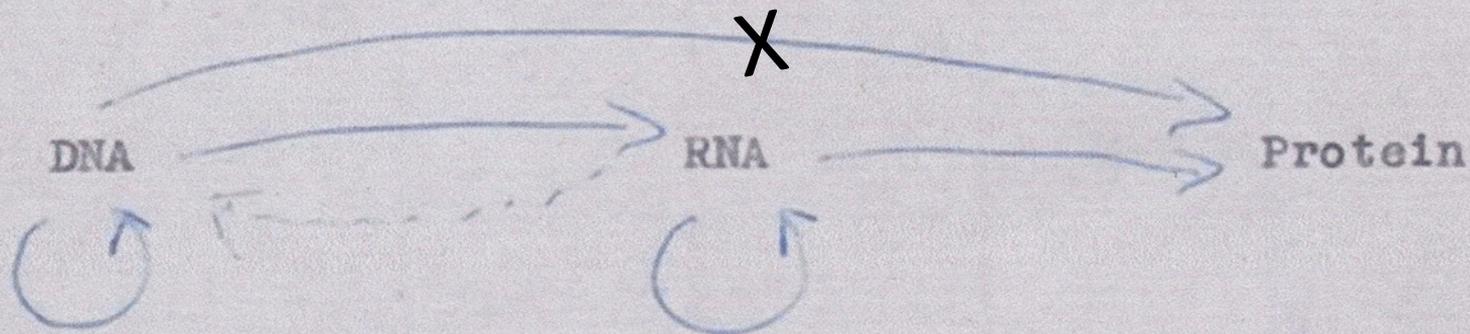
Organisation, Maintien et Expression

L3

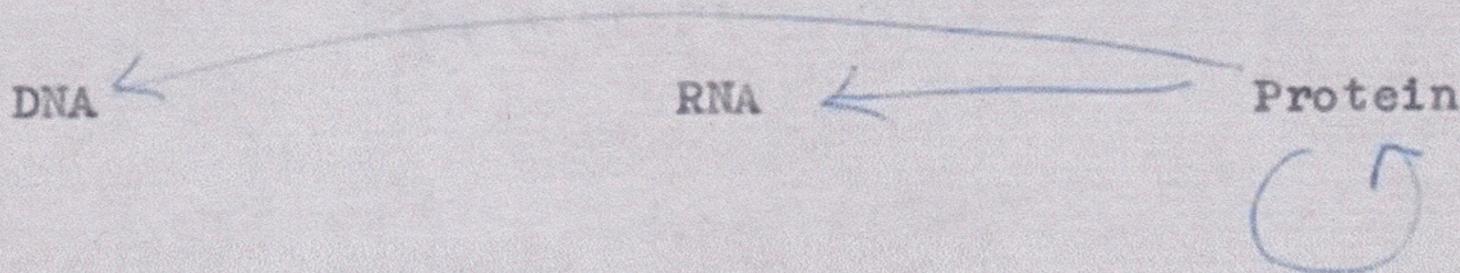
Cours	Enseignant
Réplication & topologie (4h)	C Vélot
Stabilité / dynamique des génomes (2h)	D Gautheret
Régulations transcriptionnelles (3h)	"
Régulation par l'épissage (2h)	"
Traduction et NMD (3h)	"
Régulation par les ARN (2h)	"

The Central Dogma: "Once information has got into a protein it can't get out again". Information here means the sequence of the amino acid residues, or other sequences related to it.

That is, we may be able to have



but never



where the arrows show the transfer of information.

Stabilité et Dynamique des Génomes

1. Rappel des variations des génomes
2. Fidélité de la réplication
3. Réparation des lésions
 - Types de lésions
 - Réparation fidèle
 - Réversion
 - BER
 - NAR
 - Réparation imparfaite
 - Recombinaison
 - NHEJ
 - TLS
 - Réponse SOS
 - SOS bactérien, DDR humain

1. Variations du génome

Rappel: le Génome Humain

22 paires de chromosomes + 2 chromosomes sexuels
~3 milliard de paires de bases

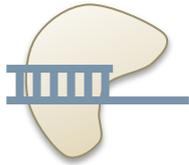
Séquence établie en 2001

(coût ~milliards de dollars, 6 ans de travail de nombreuses équipes dans le monde)

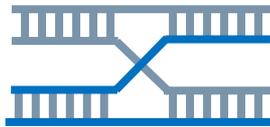
Aujourd'hui, il faut 3 jours pour séquencer un génome humain (quelques centaines de dollars)

Sources de variations

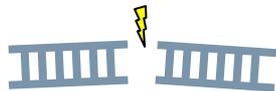
★ Vu dans ce cours



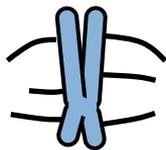
- Réplication de l'ADN ★



- Méiose (recombinaison)
- Réparation par recombinaison homologue (RH) ★



- Réparation des lésions par jonction
d'extrémités non homologues (NHEJ) ★



- Mitose



- Rétrotransposition, ADN viral

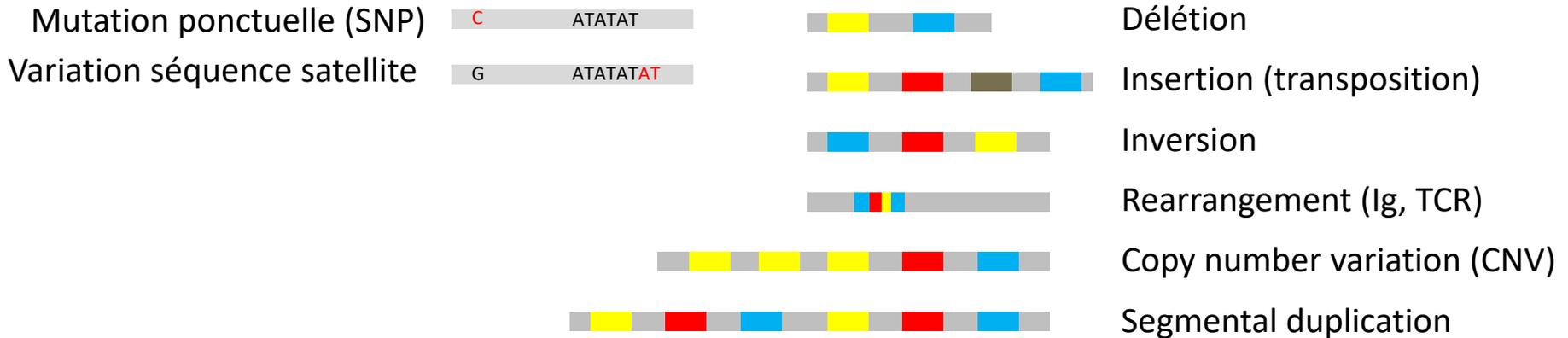
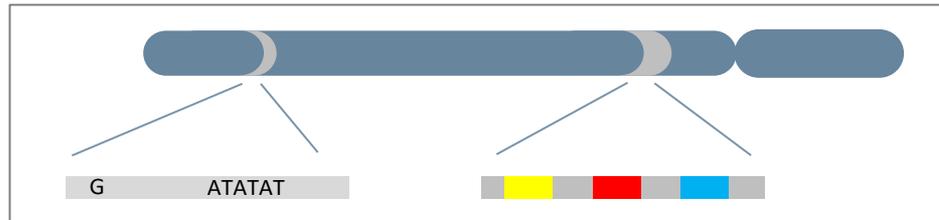
Types de variations

La plus fréquente dans le génome humain:
SNP (single nucleotide polymorphism)



(c) [Rita Pereira](#)

Des variations plus ou moins “catastrophiques”



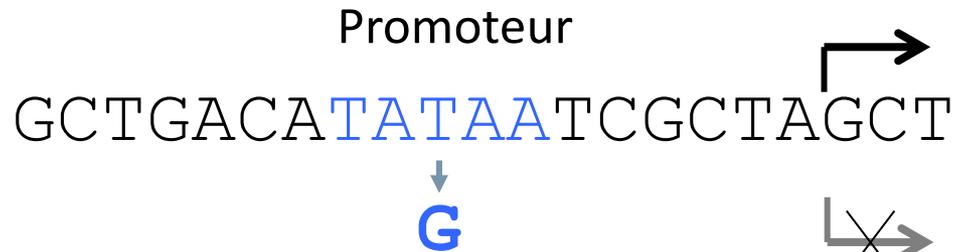
Les effets des variations

Effet des SNP

Le plus souvent:

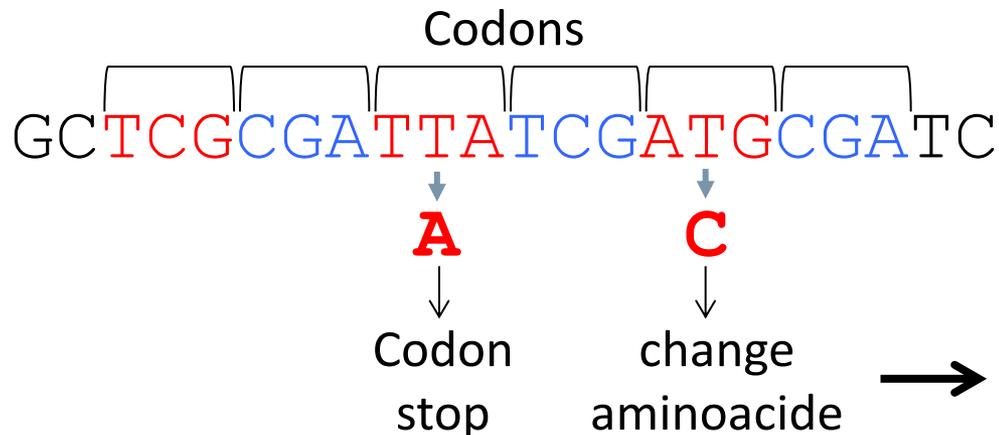
rien !

Parfois:



Dérégulation
d'un gène

Ou
encore:



Protéine
dysfonctionnelle
ou NMD*

Effets des CNV (copy number variation)

La formation de multiples copies d'un gène joue un rôle important dans l'évolution

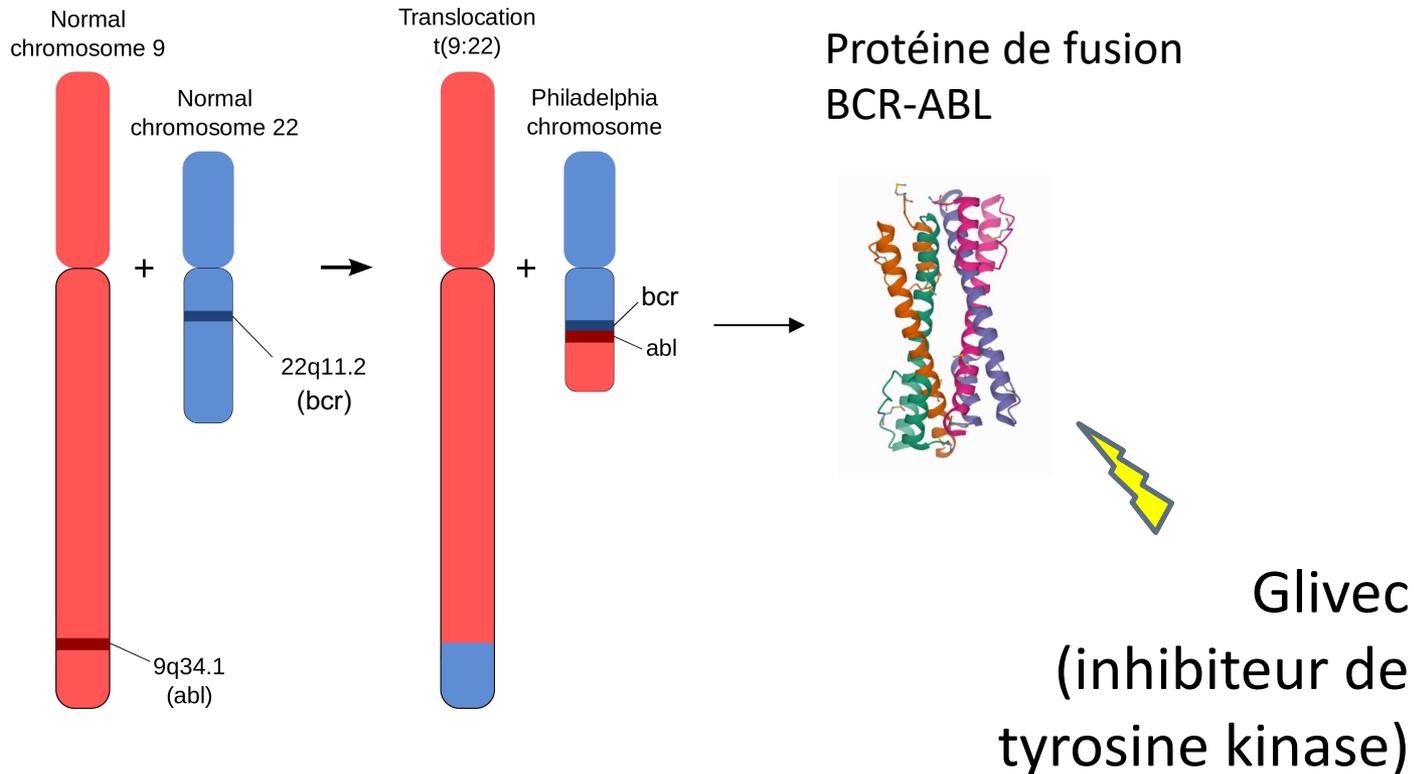
Par exemple le gène de la β -globine a donné naissance à plusieurs copies qui ont divergé et produisent différentes formes de globine (5 gènes fonctionnels : epsilon globin, gamma globin, A-gamma globin, delta globin, beta globin et un pseudogène non fonctionnel).

Mais des effets délétères existent

- Amplification d'un oncogène
- Perte d'une partie d'un gène suppresseur de tumeur

Effet d'une translocation

un oncogène sur chromosome 9 fusionne avec un gène du chromosome 22 : la protéine de fusion BCR-ABL possède une activité tyrosine kinase qui active le cycle cellulaire de manière constitutive et provoque une leucémie myéloïde chronique (LMC).



Variations du génome et maladies

- Maladies causées par des altérations héréditaires

Parfois appelées "maladies rares"
ou simplement "maladies génétiques"

- Fibrose kystique
- Dystrophie musculaire de Duchenne (certaines formes)
- Beta-thalassémie
- Xeroderma pigmentosum
- Anémie de Fanconi
- Certains cancers
- ... beaucoup d'autres

Variations du génome et maladies

- Maladies causées par des altérations somatiques
 - La plupart des cancers

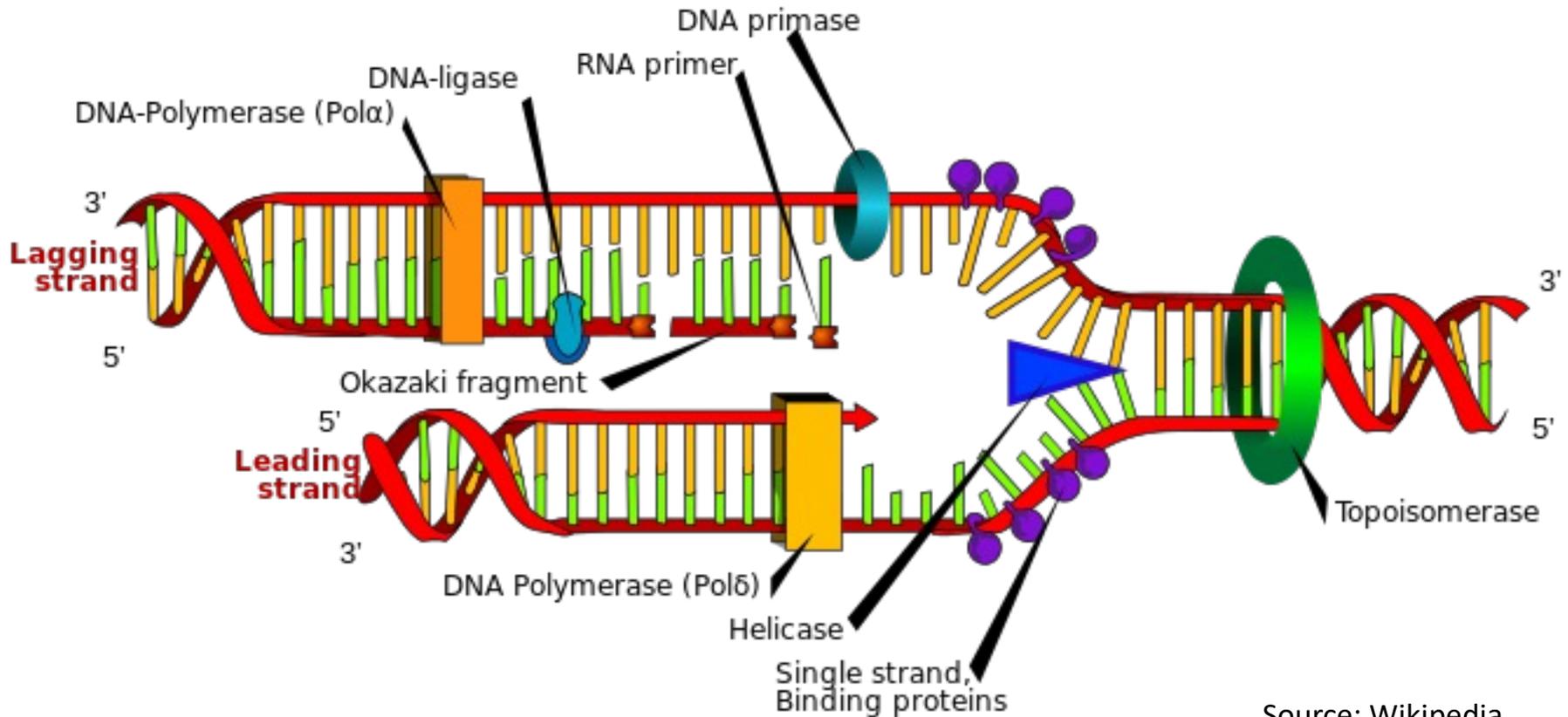
Proviennent de changements dans les cellules somatiques au cours de la vie

2. Fidélité de la réplication

(en absence de lésion)

- *Proofreading* (correction)
- *Mismatch repair* (réparation des mésappariements)

Réplication: rappel cours 1-2



Source: Wikipedia

Mécanismes assurant la fidélité de la réplication

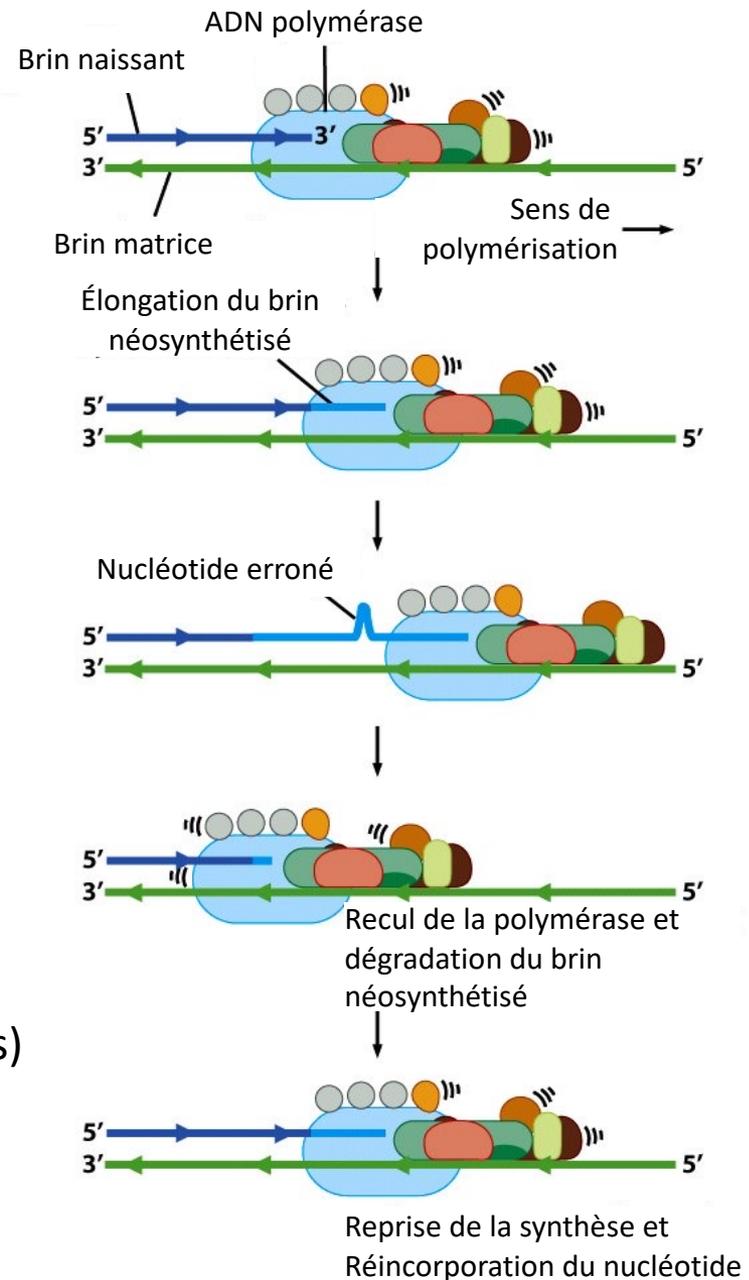
Mécanisme	Erreurs par base répliquée
Thermodynamique des liaisons hydrogène	10^{-3} - 10^{-4}
Discrimination au niveau du site actif de la polymérase	10^{-5} - 10^{-6}
Activité exo 3' vers 5' de la polymérase (« proofreading »)	10^{-8}
Systeme de correction des mésappariements	10^{-10}


Taux de mutation observé si on abolit ce contrôle

Proofreading (contrôle qualité)

Implication des ADN polymérases dans le contrôle qualité de la réplication

Activité
exonucléase
(Pol δ , Pol ϵ , Pol γ et
toutes Pol bactériennes)



Réplisome eucaryote

Effet d'une mutation dans pol- δ

Polymérase δ avec une mutation ponctuelle D400A supprimant le contrôle qualité.

Sur 49 enfants **homozygotes** examinés, apparition précoce de lymphomes, carcinomes squameux de la peau et autres cancers

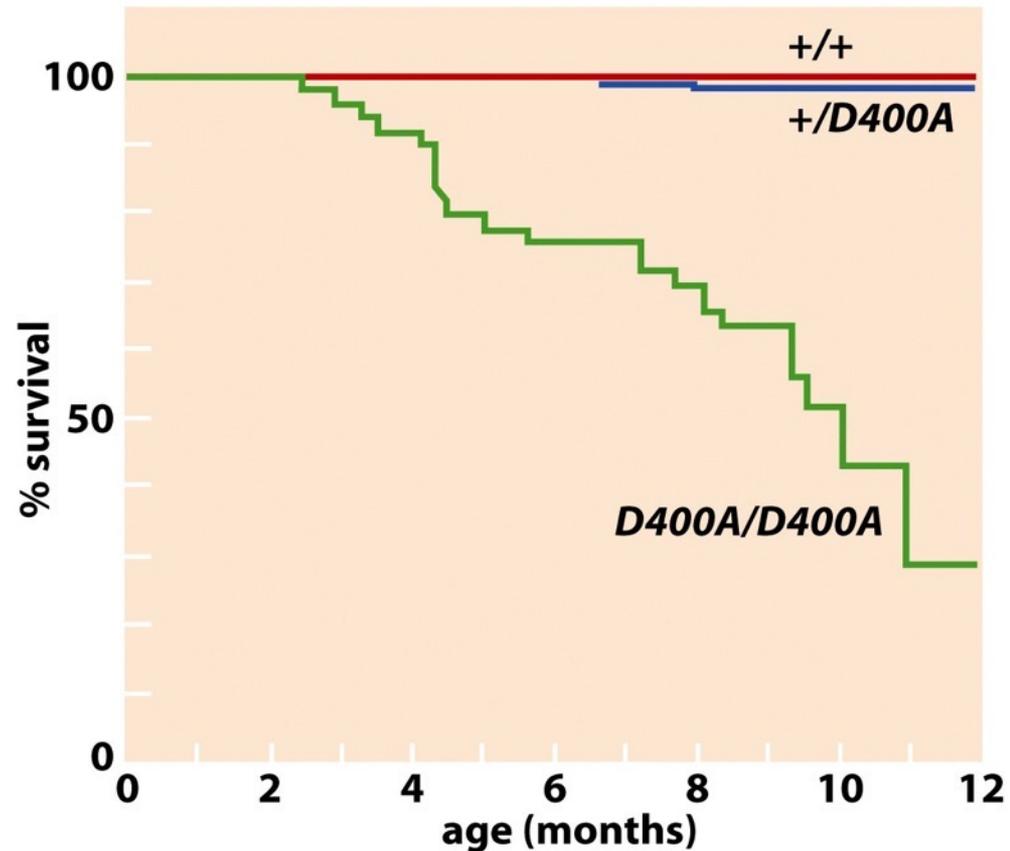


Figure 12.6 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Le MMR (MisMatch Repair)

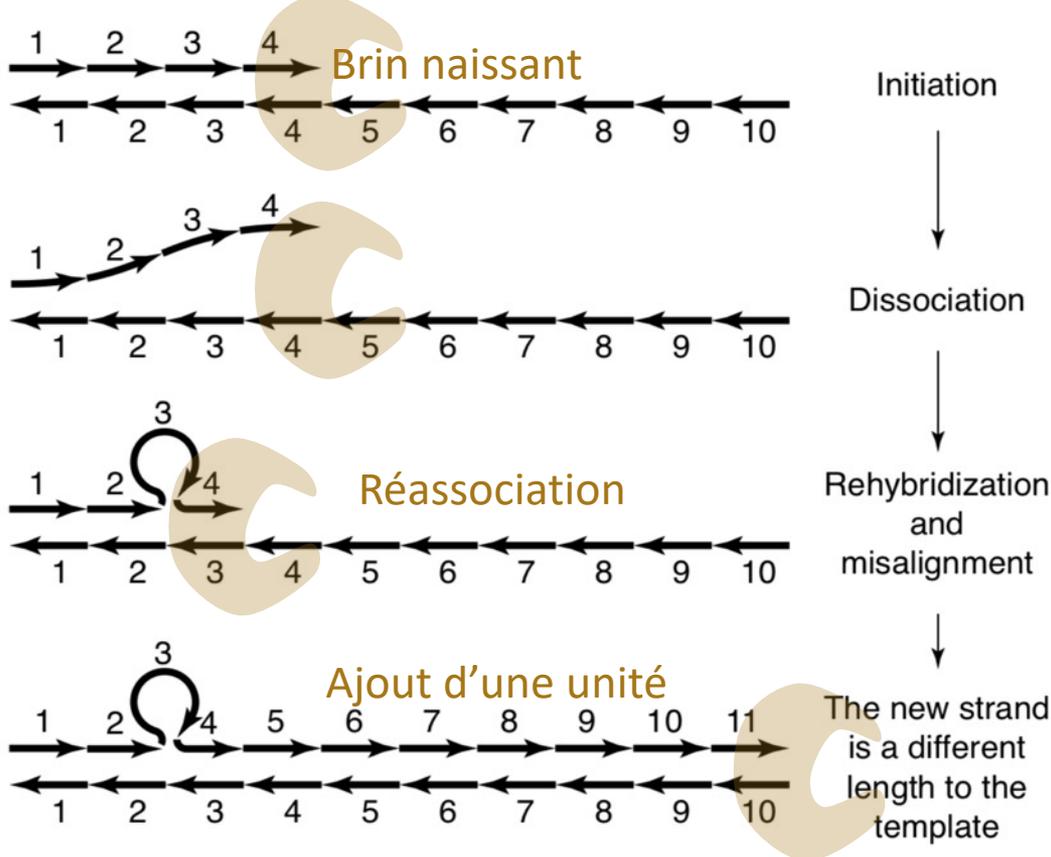
Systeme de correction des mésappariements:
une réponse au glissement des ADN polymérase

Prix Nobel de Chimie
2015
Paul Modrich

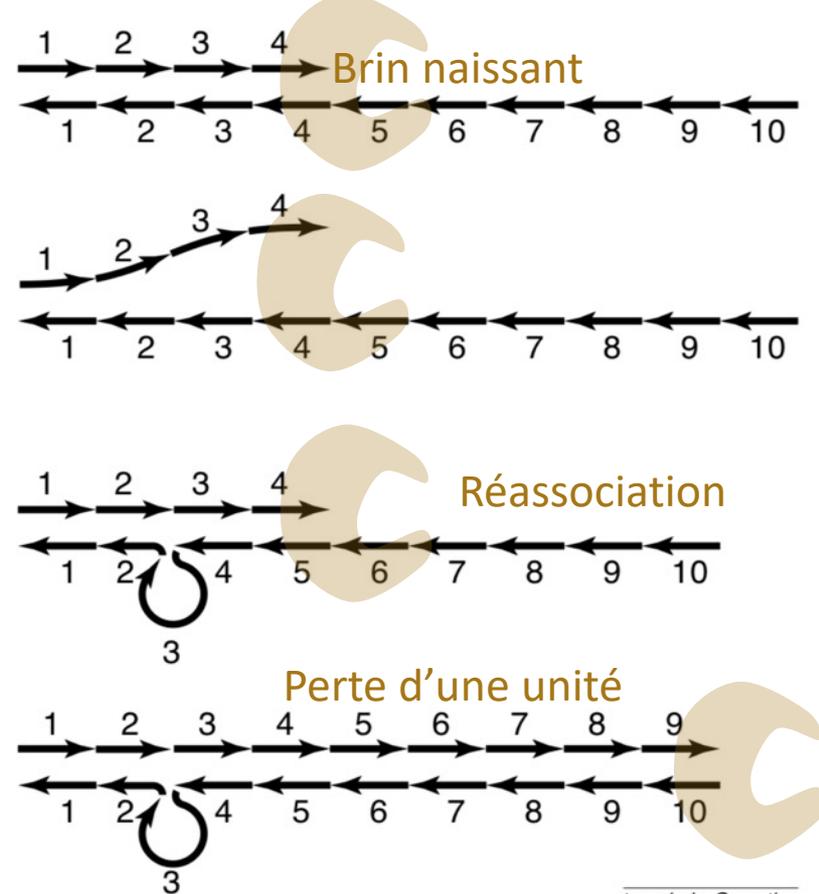


Rappel: dérapage répliatif

(a) Increase in repeat length



(b) Decrease in repeat length



trends in Genetics

Ellegren, 2000

1,2,3,4.. Séquences répétées. Toutes identiques. Par ex: 1,2,3,4=AGG.
= microsatellite

Résultats des glissements/dérappages:



Après réplication:

Un chromosome avec 5 copies



Un chromosome avec 4 copies



Ces séquences de (1 à 6) bp répétées se nomment « microsattellites »
Il y en a 600.000 chez l'homme

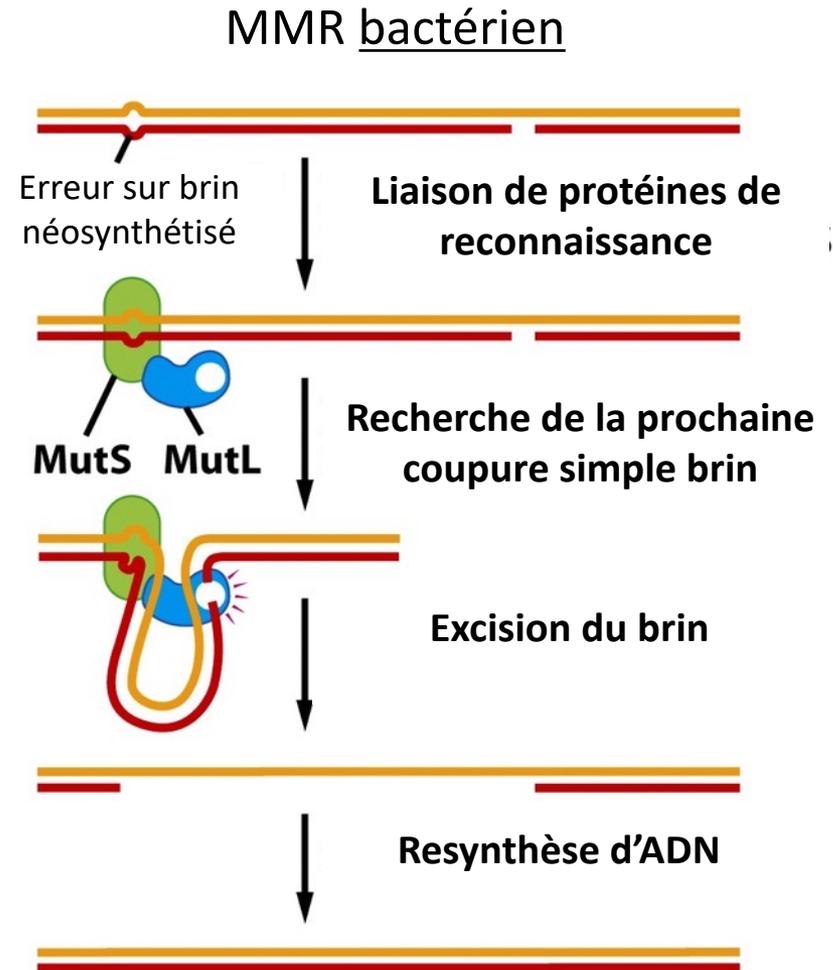
Réparation par MMR

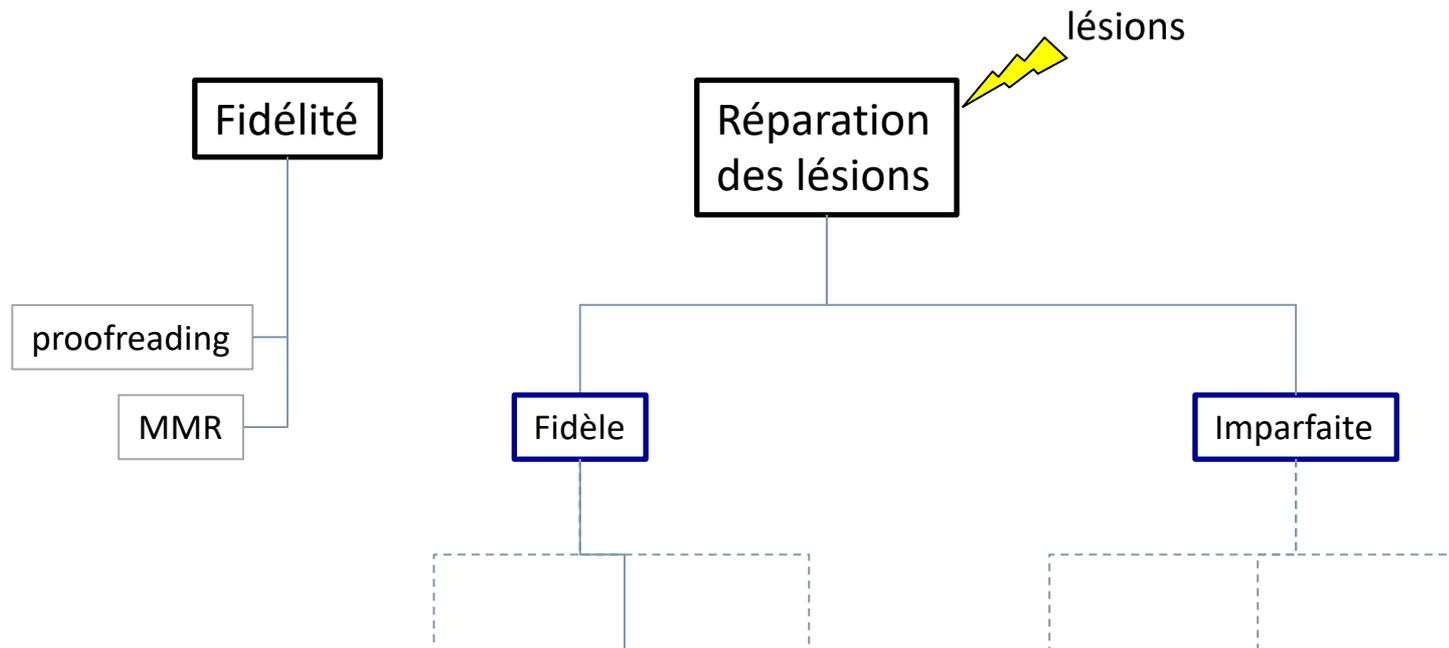
La coupure simple brin est présente naturellement sur le brin retardé, ou bien est créée par une autre enzyme du MMR (MutH)

D'où instabilité des séquences microsatellites et augmentation de la fréquence de mutations observées dans les cellules tumorales déficientes pour MMR

Equivalents vertébrés des protéines MutS et MutL: MSH2 à 6, MLH1, PMS1 à 8

(mais comment MutL ne coupe-t-elle pas le mauvais brin?)

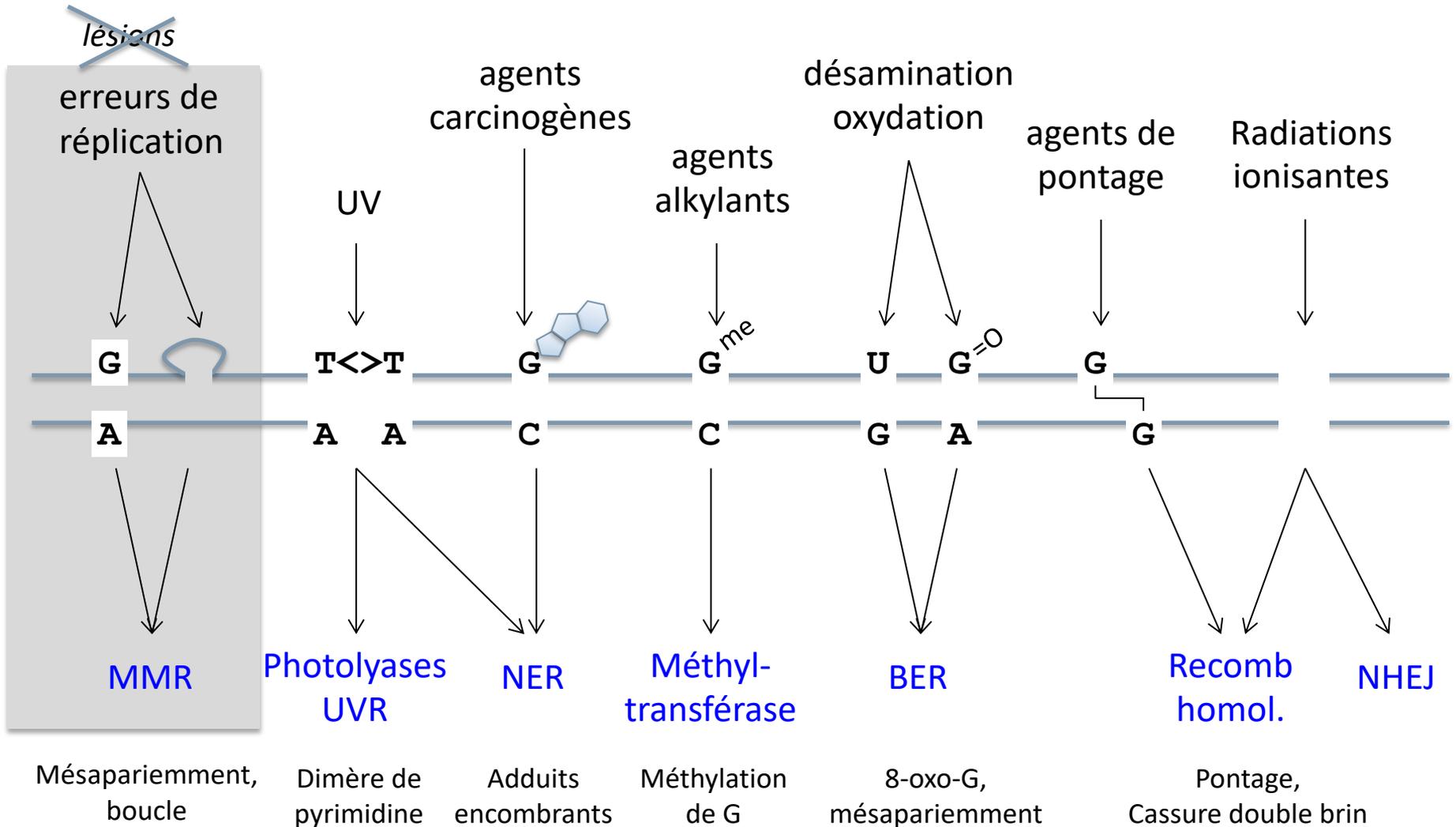




3. Réparation des lésions

- Les types de lésions
- Réparations fidèles des lésions
 - Reversion vraie
 - Base excision repair
 - Nucleotide excision repair
- Réparations imparfaites des lésions
 - Recombinaison homologue
 - Synthèse trans-lésionnelle
 - NHEJ
- Réponse SOS
 - Bactéries
 - DDR/P53

Vue d'ensemble des lésions et voies de réparation associées



Types de lésions

« **Mal codantes** » (exemple: bases modifiées).

- Cause: agents chimiques qui modifient les bases
- Ne bloquent pas la réplication
- Créent erreurs d'appariement
 - sont de puissants mutagènes / cancérigènes
- Réponses:
 - Réparation des lésions

Bloquant la réplication (exemple: dimères de pyrimidines).

- Cause: UV, agents chimiques / de pontage
- Blocage irréversible de la réplication > mort cellulaire.
- Réponses:
 - Réparation des lésions
 - Forcer la réplication avec des polymérases pouvant répliquer l'ADN endommagé,

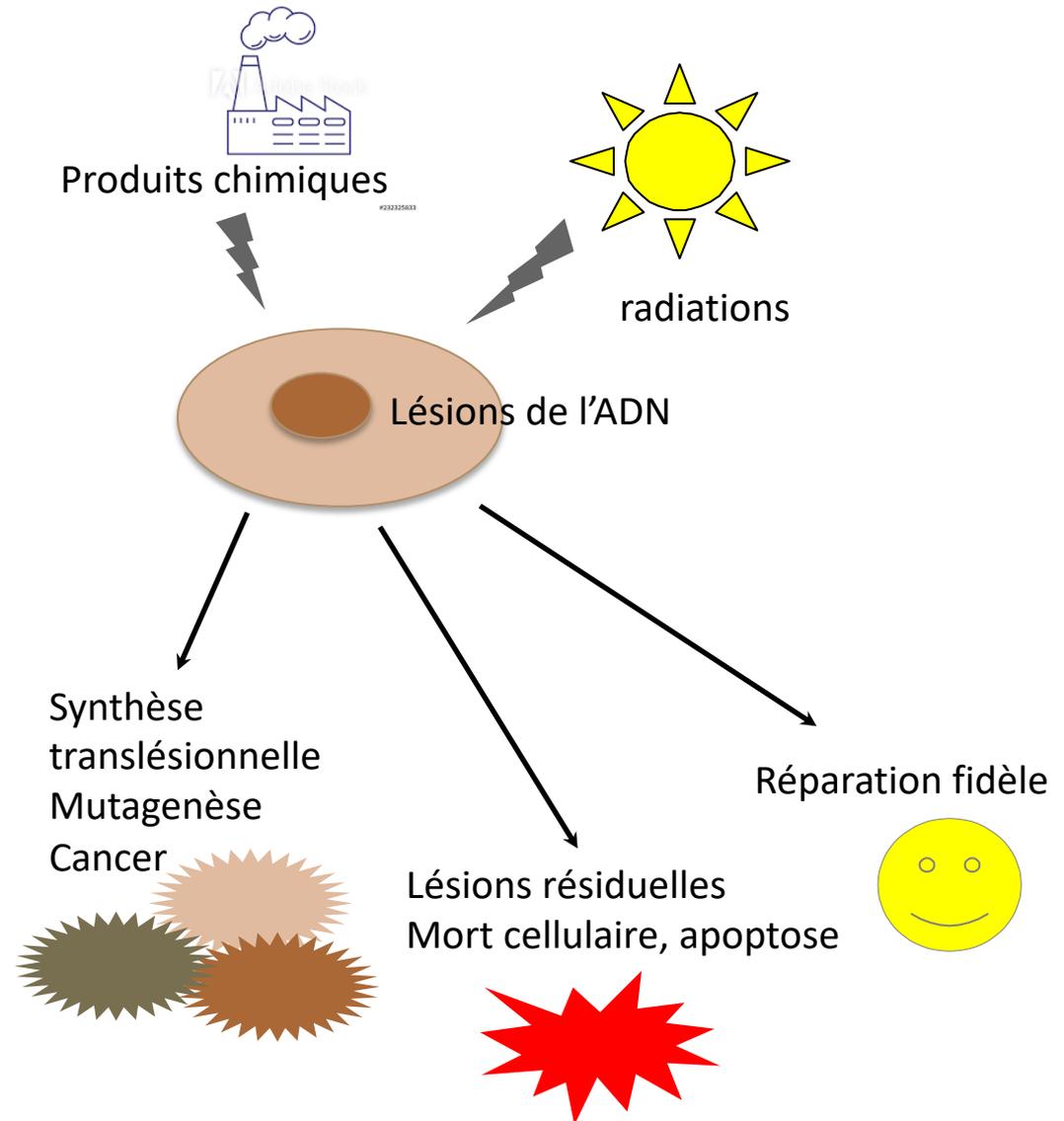
Agents chimiques à éviter dans l'alimentation & l'environnement!

Voir TD
Réplication+
réparation

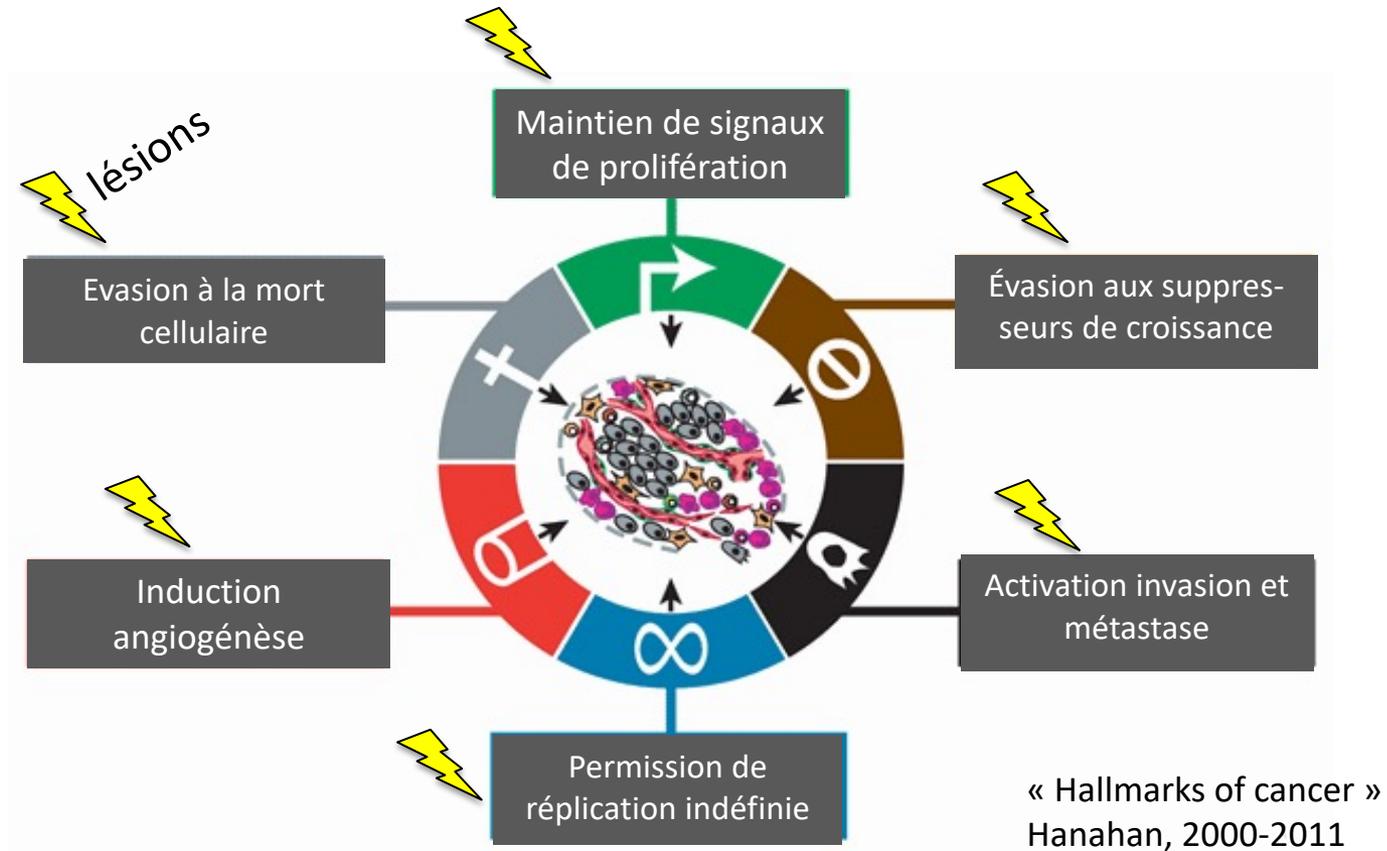
Pourquoi s'intéresser à la réparation des lésions?

Chez l'homme

- Des mutations dans des gènes de réparation sont responsables de maladies génétiques telles que *Xeroderma pigmentosum*, *Ataxia telangectasia*, *Syndrome de Cockayne* (sensibilité au soleil, prédisposition au cancer).
- Une réparation infidèle des lésions de l'ADN engendre des mutations ou des remaniements chromosomiques qui, en s'accumulant, peuvent engendrer la transformation en cellules tumorales.
- Des lésions non réparées peuvent aboutir à la mort cellulaire



Comment une cellule devient tumorale...

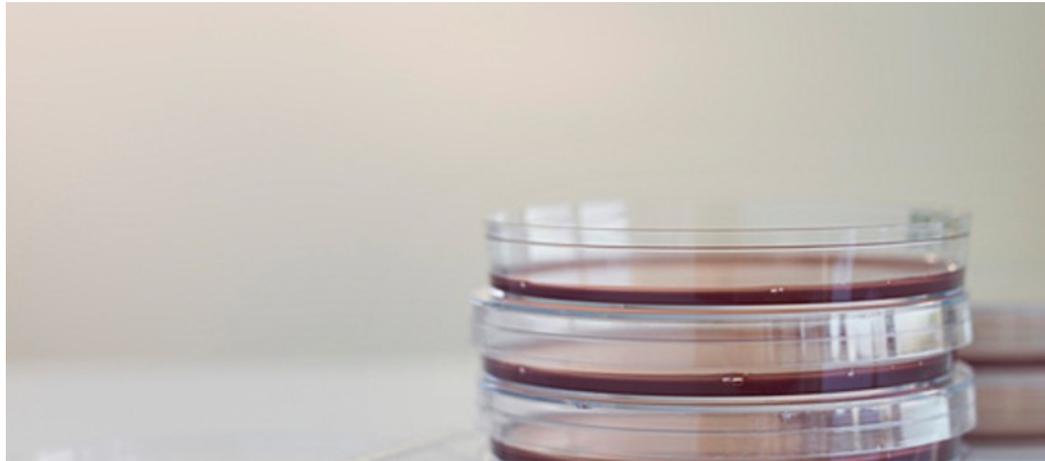


- Un seul évènement ne suffit pas pour qu'une cellule devienne tumorale. Sa transformation nécessite une succession d'évènements, tous favorisés par les mutations
- Tout évènement mutagène est potentiellement cancérigène

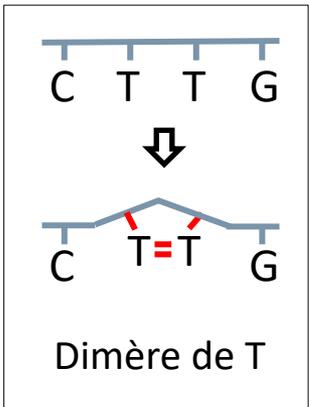
Mécanismes pré-réplicatifs assurant la réparation fidèle des lésions

- Réversion vraie des lésions
- Réparation par excision de base (BER)
- Réparation par excision de nucléotides (NER)

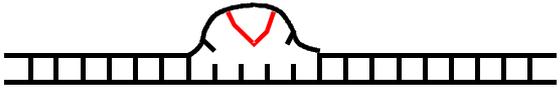
a) Réversion vraie d'une lésion.
Photoréactivation (Kelner, 1949)



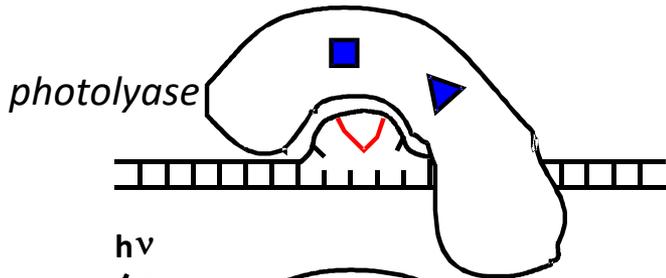
a) Réversion vraie d'une lésion. Exemple chez E. coli: Réversion d'un dimère de thymine par photoréactivation



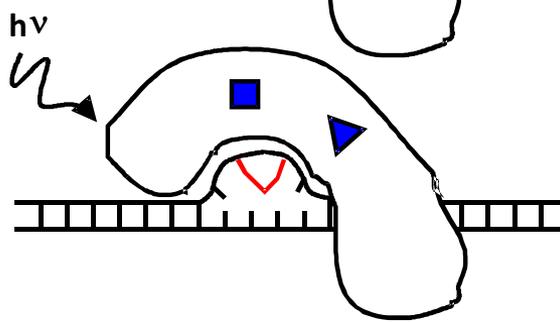
ADN natif



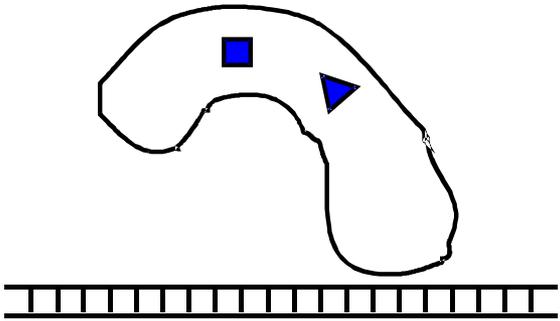
Dimère de pyrimidine produit par irradiation UV



L'enzyme de photoréactivation se complexe à l'ADN



Absorption de lumière



Relargage de l'enzyme qui restaure l'ADN natif

Le 1^{er} système de réparation découvert

Procaryotes
Plus rare chez eucaryotes

Prix Nobel de Chimie
2015
Aziz Sancar

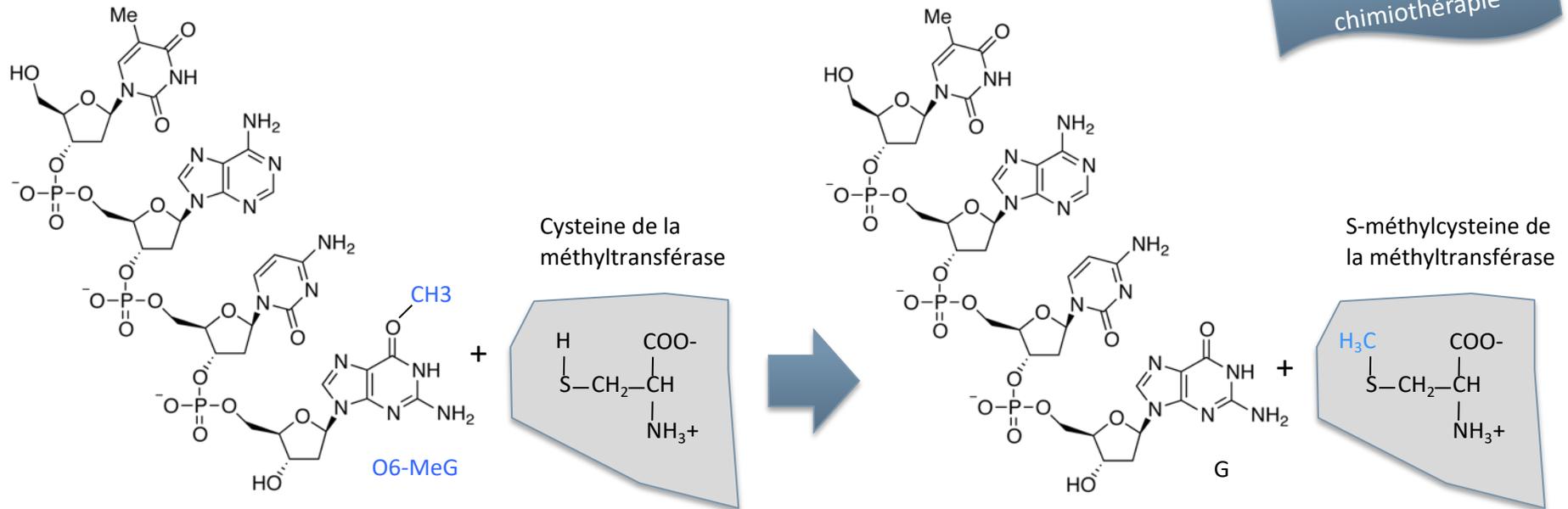


L'écran solaire à la photolyase!



Note: les produits cosmétiques ne sont pas soumis aux mêmes obligations d'efficacité que les médicaments!

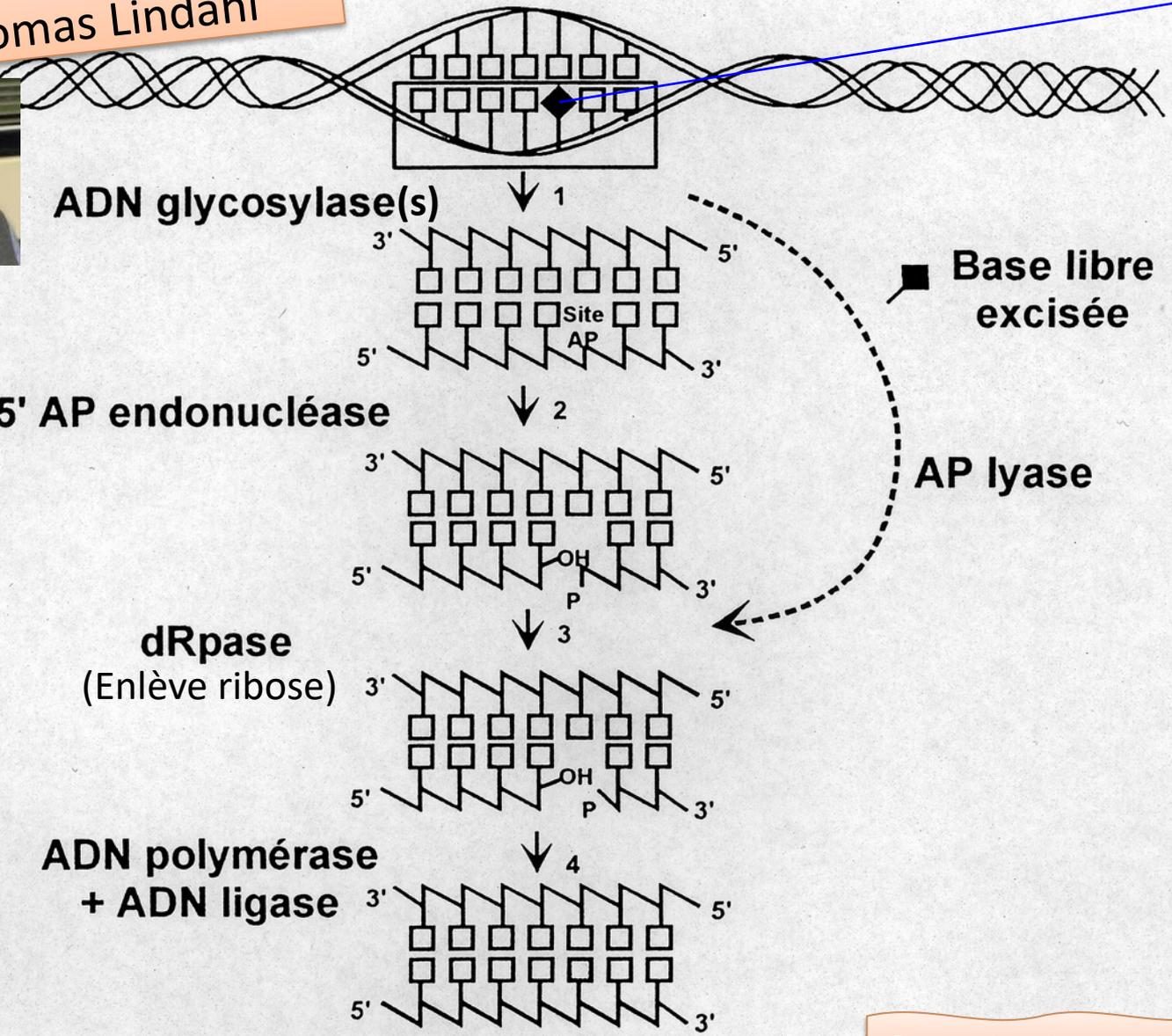
Réversion d'une base méthylée grâce à une méthyltransférase (Ada) (réponse adaptative)



- La réparation de bases méthylées dans l'ADN aboutit à la méthylation des 2 cystéines présentes dans la protéine Ada.
- La protéine Ada méthylée sur ses 2 cystéines acquiert une nouvelle fonction : elle active la transcription de son propre gène et de plusieurs gènes de réparation
- La cellule est alors mieux armée pour réparer les lésions de l'ADN et peut par exemple devenir plus résistante aux agents qui endommagent l'ADN utilisés en chimiothérapie.

Prix Nobel de Chimie
2015
Thomas Lindahl

b) Réparation par excision de bases (BER)



Base modifiée par agents extérieurs (méthylée, C>U, etc.)

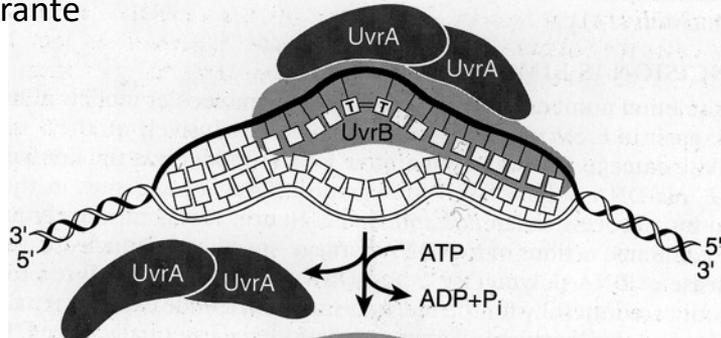
Site abasique: « dénominateur commun ». Un système de réparation unique suffit pour de multiples lésions.

Attention: on ne sait pas réparer juste une base. Il faut couper le nucléotide et le remplacer

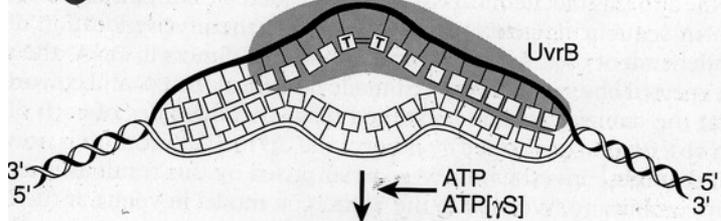
Procaryotes et eucaryotes

Dimère de T = lésion encombrante

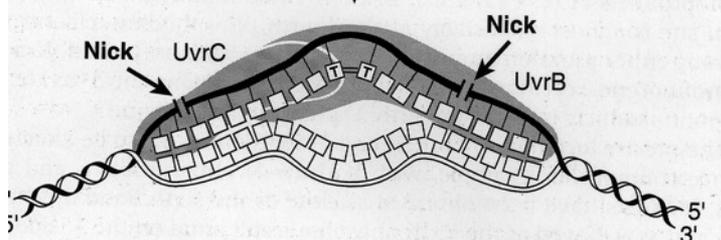
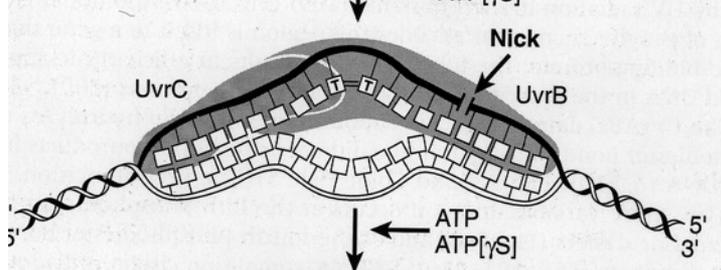
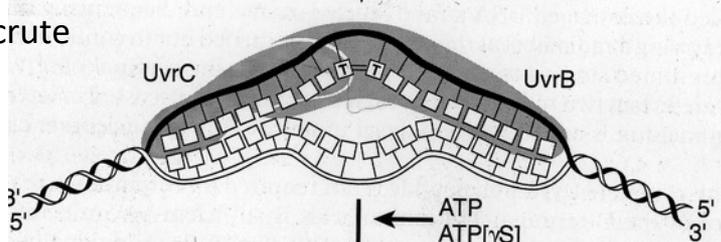
Trimère reconnaît dommage



UvrB recrute UvrC

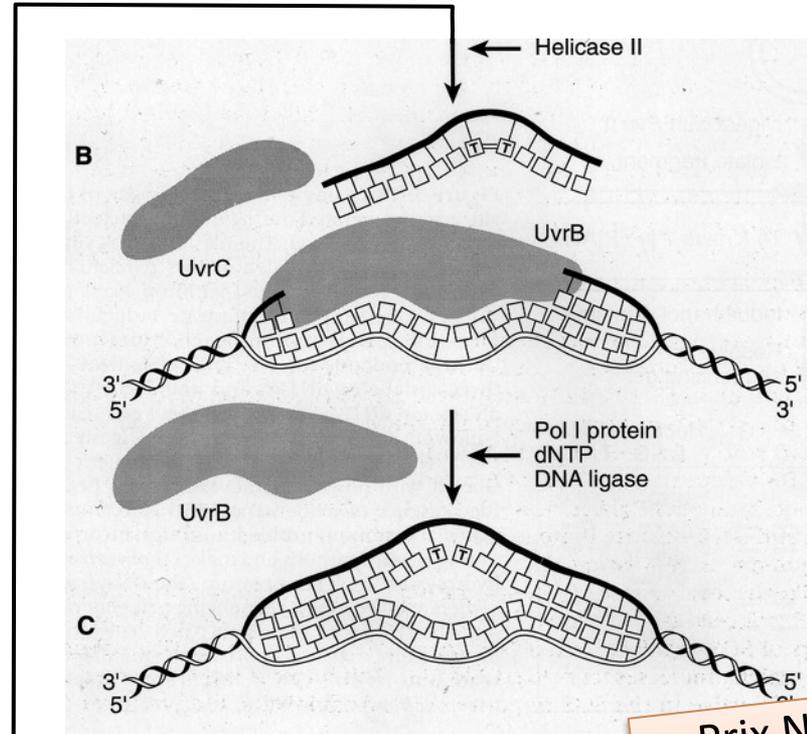


Dimère: activité endonucléase



c) Réparation des lésions encombrantes par excision de nucléotides et resynthèse du segment excisé (NER)

Par le complexe UvrABC



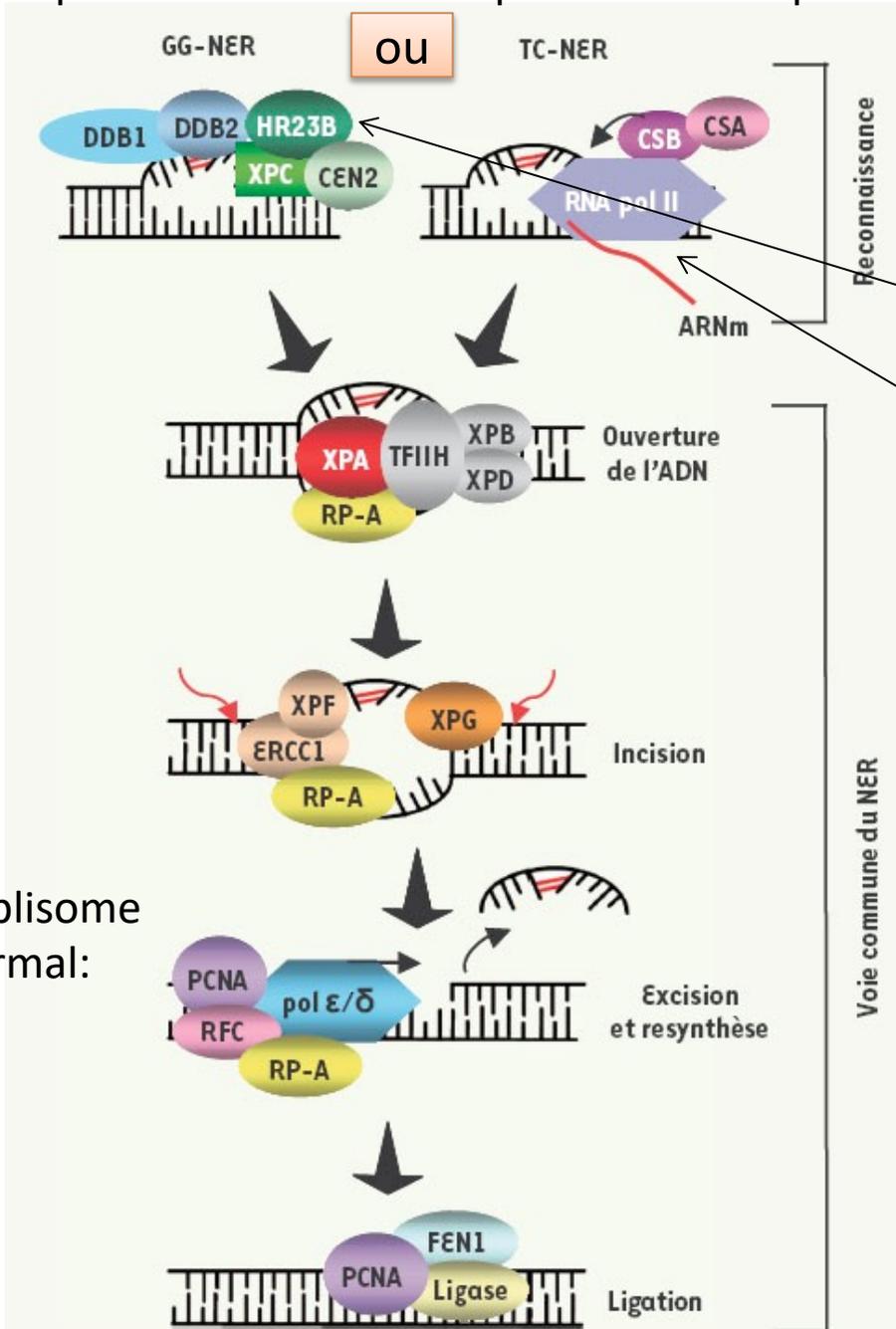
Bactéries

Prix Nobel de Chimie 2015
Aziz Sançar

Couplé aux histones Couplé à la transcription

NER chez les mammifères

Réplisome normal:



- XPC/HR23B et DDB1/DDB2: reconnaissance ADN endommagé
- CSA/CSB: reconnaissance RNA-pol bloquée
- RPA*/XPA: complexe de reconnaissance de dommage
- XPD, XPB: deux sous-unités hélicase de TFIIH
- XPF/ERCC1, XPG: endonucléases, coupent avant et après lésion
- FEN1**: nucléase nécessaire avant ligation du brin resynthétisé

*Dans réplisome, RPA facilite lecture par « lissage » de l'ADN simple brin

**Dans réplisome FEN1 élimine les amorces dans les fragments d'Okazaki

Xeroderma Pigmentosum

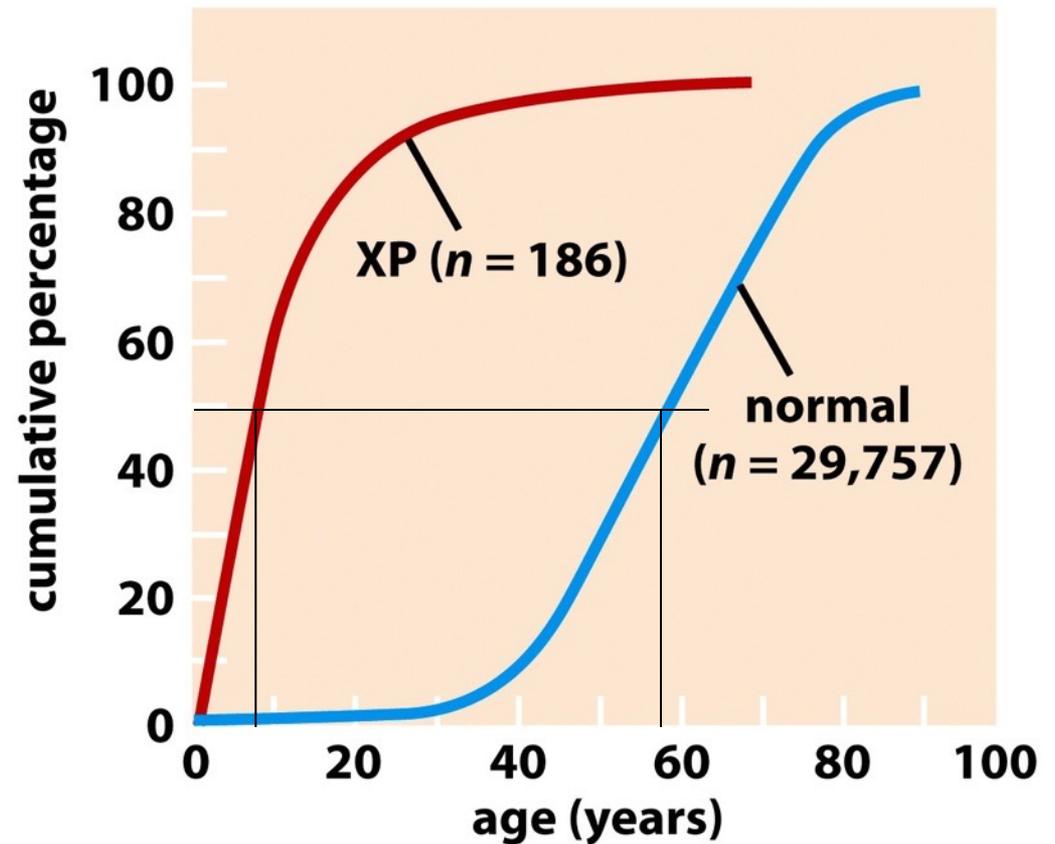
Voir TD
corrigé sur
ecampus!

- Maladie autosomale récessive ($1/10^6$)
- Hypermutabilité des cellules après radiation UV
- Probabilité de développer un cancer de la peau 4000 fois plus élevée que population normale
- XP classique:
 - 7 groupes de complémentation (XPA, XPB, XPG, XPF...)
 - Ce sont les gènes de réparation par NER
- XP variant:
 - 8^{ème} groupe de complémentation
 - Défaut dans la réplication de l'ADN endommagé

Xeroderma pigmentosum



10^3 fois plus de tumeurs que la population générale

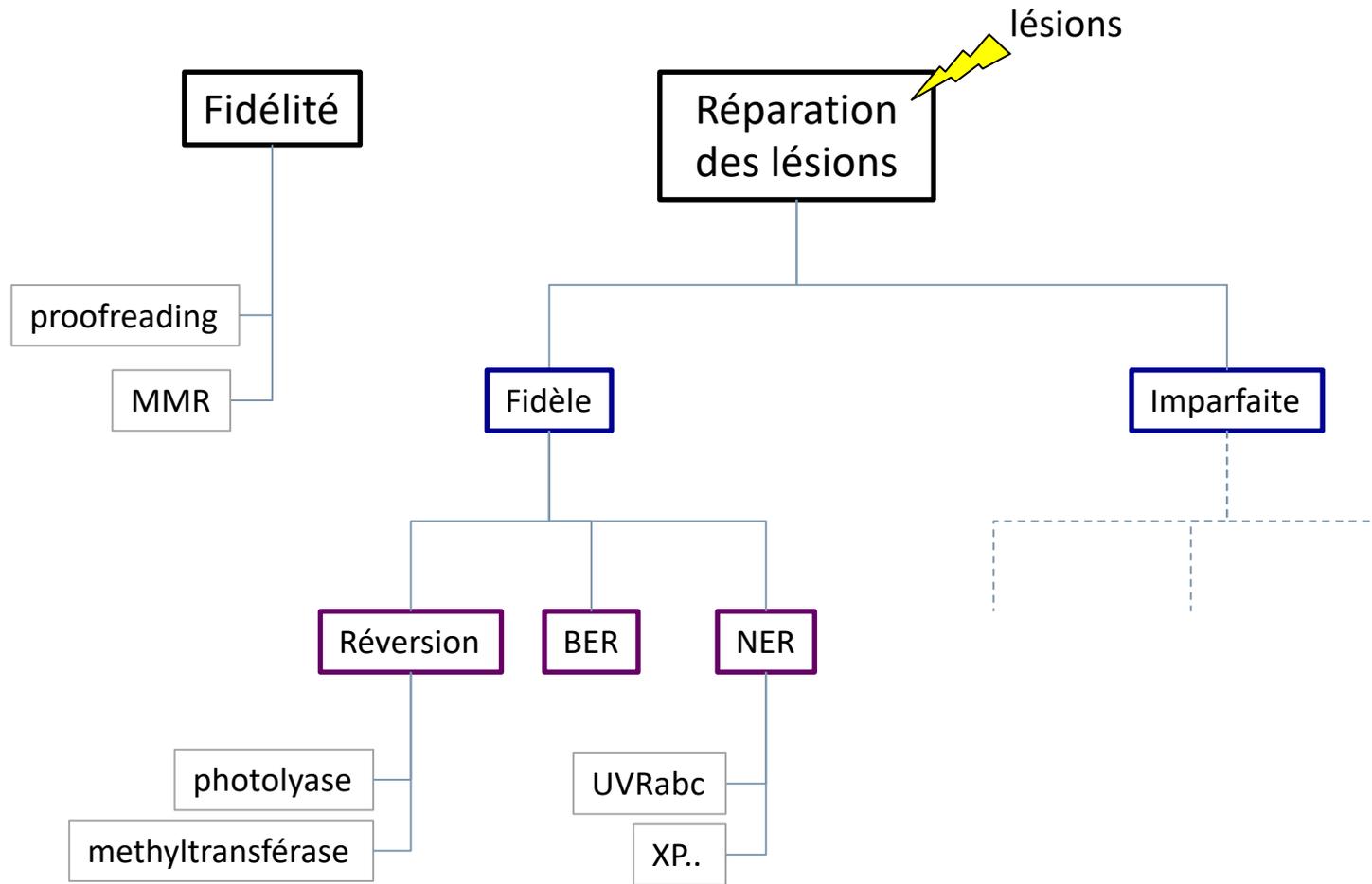


50% des XP font un cancer de la peau avant 8 ans

Pause

Wooclap Questions 1-5

<https://www.wooclap.com/HGARRK>



Mécanismes co-réplicatifs assurant une réparation imparfaite des lésions

- Recombinaison homologue
- Non-homologous end-joining
- Synthèse translésionnelle

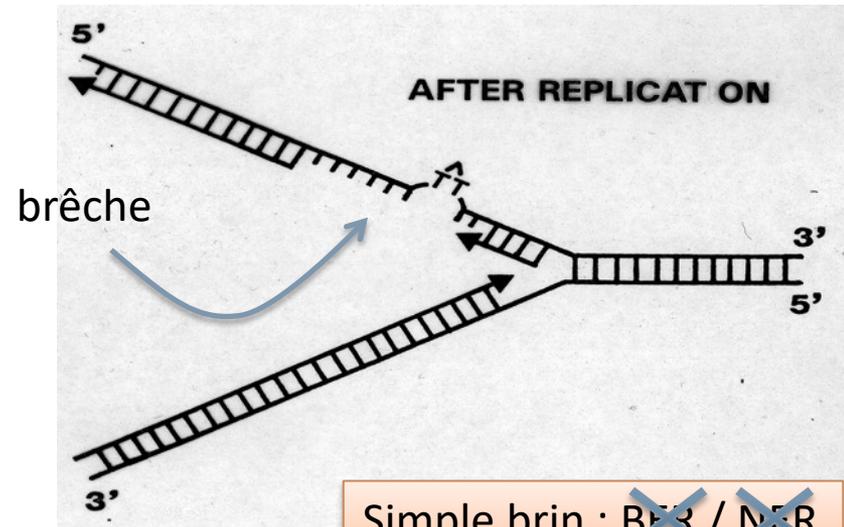
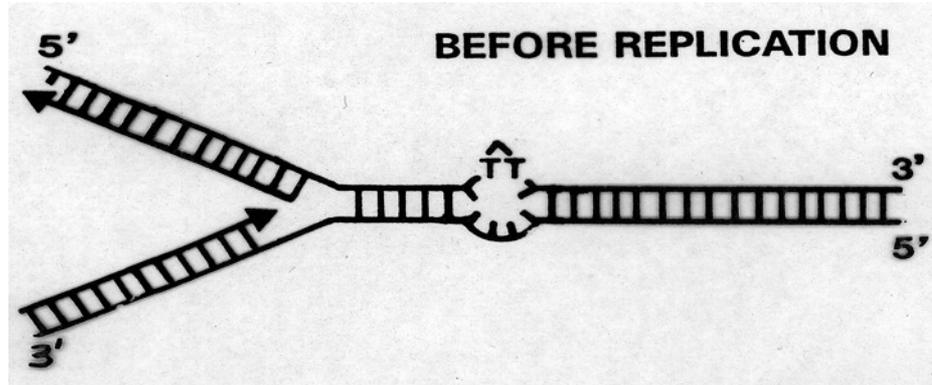
a) La recombinaison homologue

Un moyen de combler les brèches dans l'ADN lorsque la fourche de réplication a rencontré une lésion encombrante

Source possible de duplications, d'inversions ou de translocations si recombinaison entre des séquences répétées

Voir début du cours

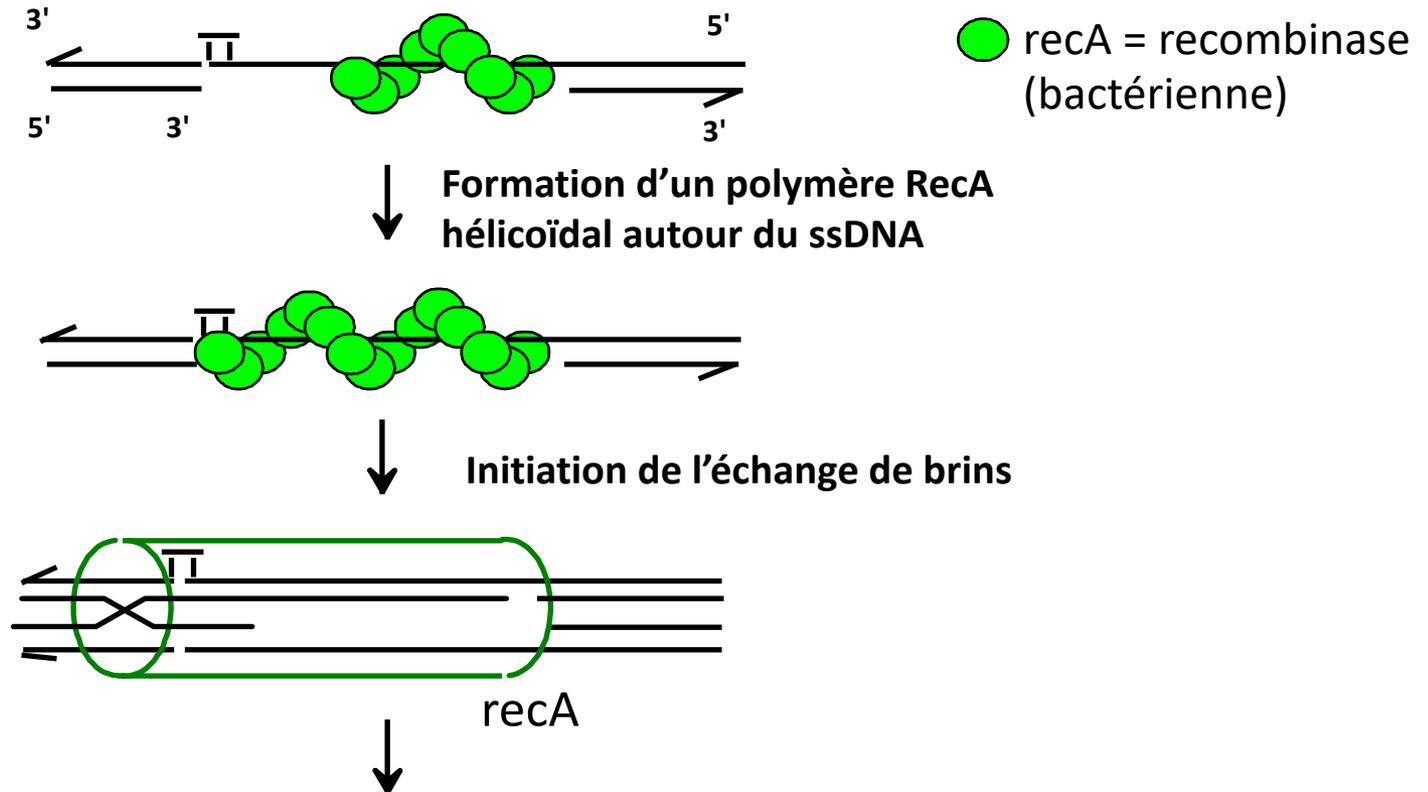
Que se passe-t-il si une fourche de réplication rencontre une lésion encombrante ?



Blocage de la réplication et redémarrage en aval de la lésion: formation d'une discontinuité simple brin dans la double hélice d'ADN

- Impossibilité de réparer les lésions après réplication par des mécanismes d'excision de bases ou de nucléotides (car simple brin!)
- Reconnaissance de la brèche simple-brin et mise en route d'une réponse aux lésions de l'ADN (réponse SOS chez les bactéries)
- Nécessité de combler la brèche simple-brin

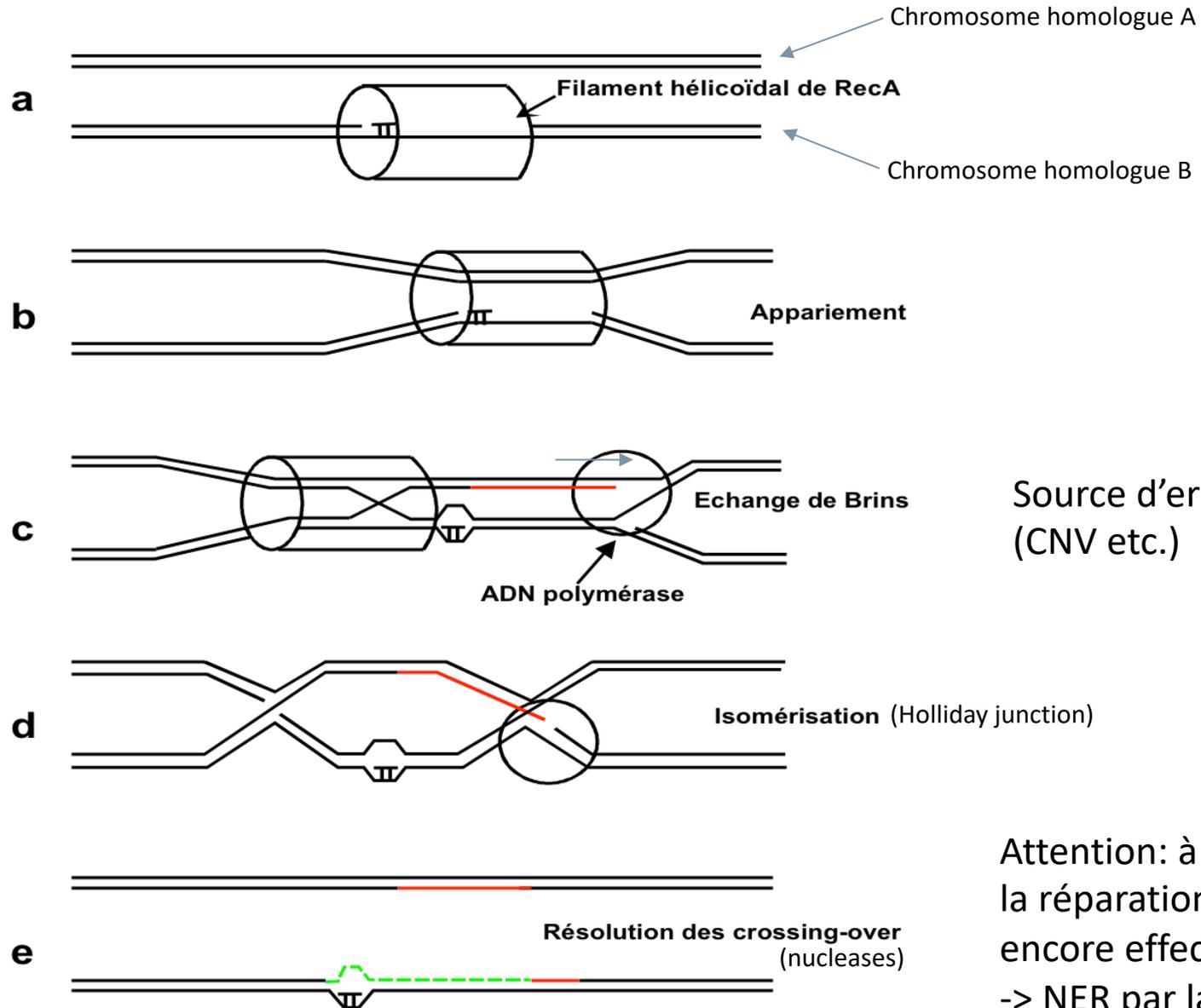
Réparation de la brèche simple-brin par recombinaison homologue



Recombinaison homologue

Recherche de l'information sur l'ADN homologue intact dans la fourche de réplication

Bypass de la lésion et comblement de la brèche

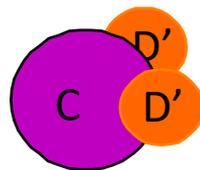


Source d'erreurs
(CNV etc.)

Attention: à ce stade
la réparation n'est pas
encore effectuée.
-> NER par la suite.

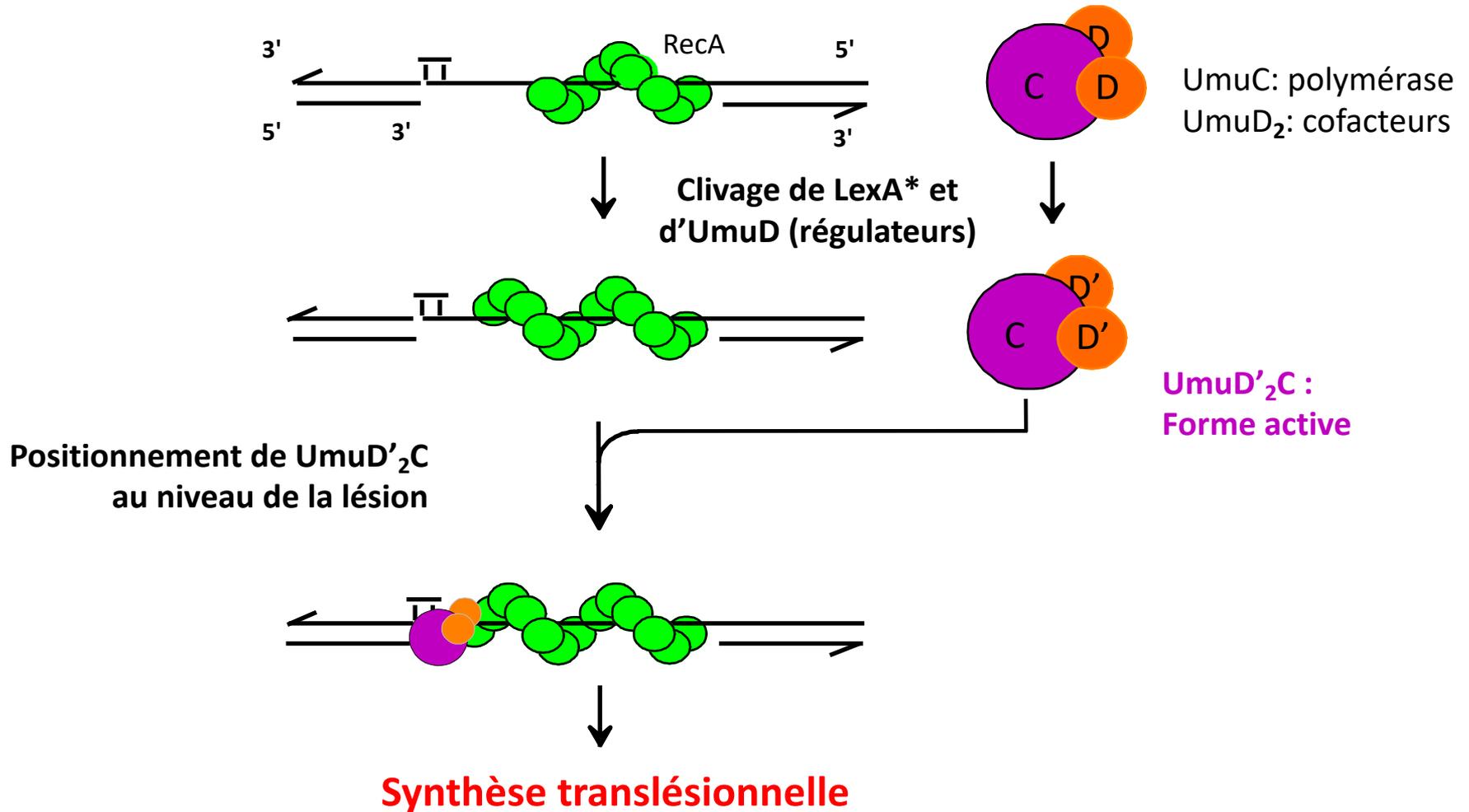
b) Comblement de la brèche simple-brin par synthèse translésionnelle (TLS)

1999: Découverte d'une DNA polymérase (UmuD'₂C) capable d'incorporer des nucléotides (n'importe lesquels) en face de la lésion et de poursuivre la réplication. **La polymérase TL** remplace momentanément la pol. « normale »



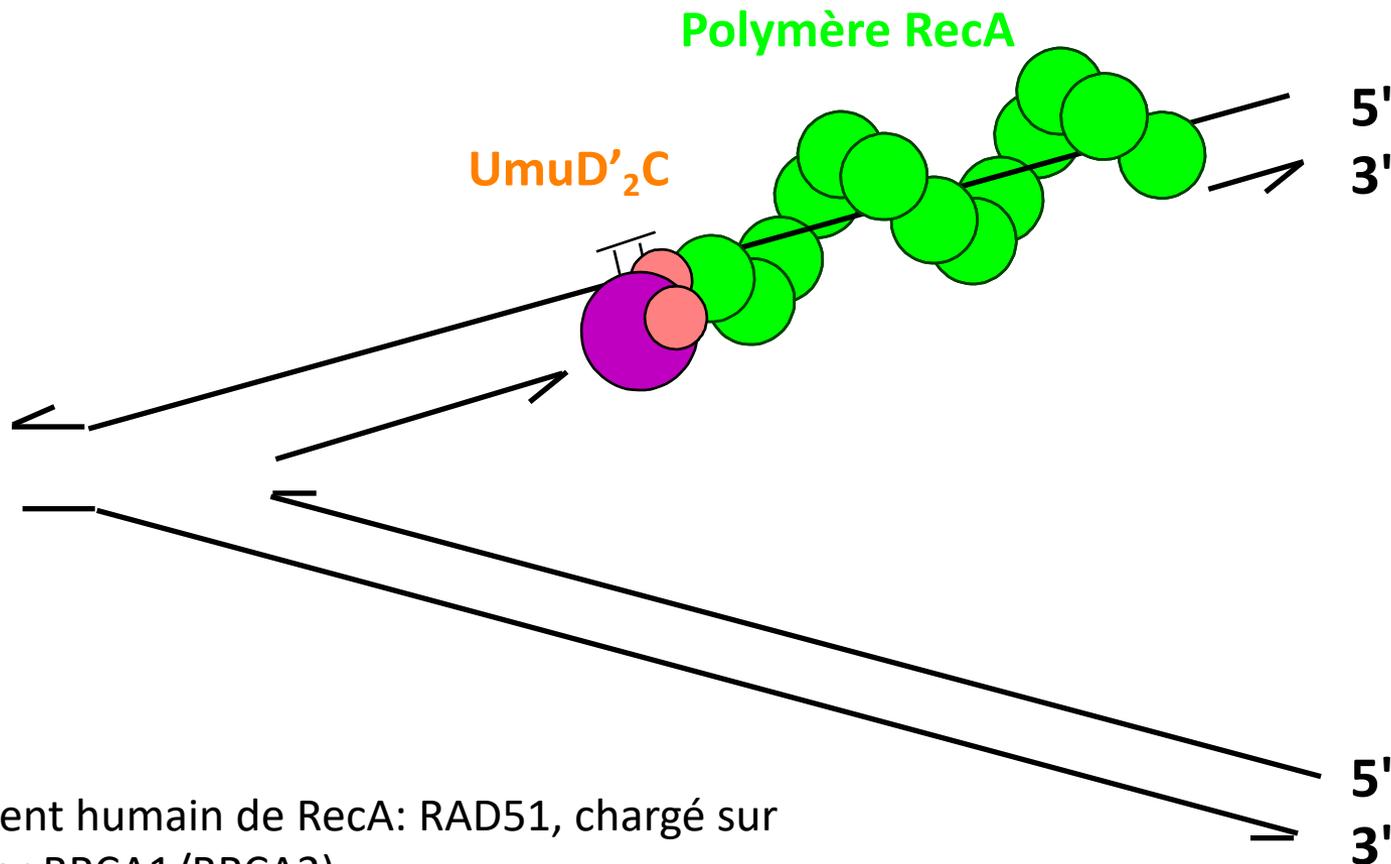
UmuD'₂C

b) Comblement de la brèche simple-brin par synthèse translésionnelle (TLS)



*LexA: voir système SOS

Le filament RecA active UmuD₂C et positionne le complexe UmuD'₂C au niveau de la lésion



(Equivalent humain de RecA: RAD51, chargé sur l'ADN par BRCA1/BRCA2)

UmuC et ses homologues

levure

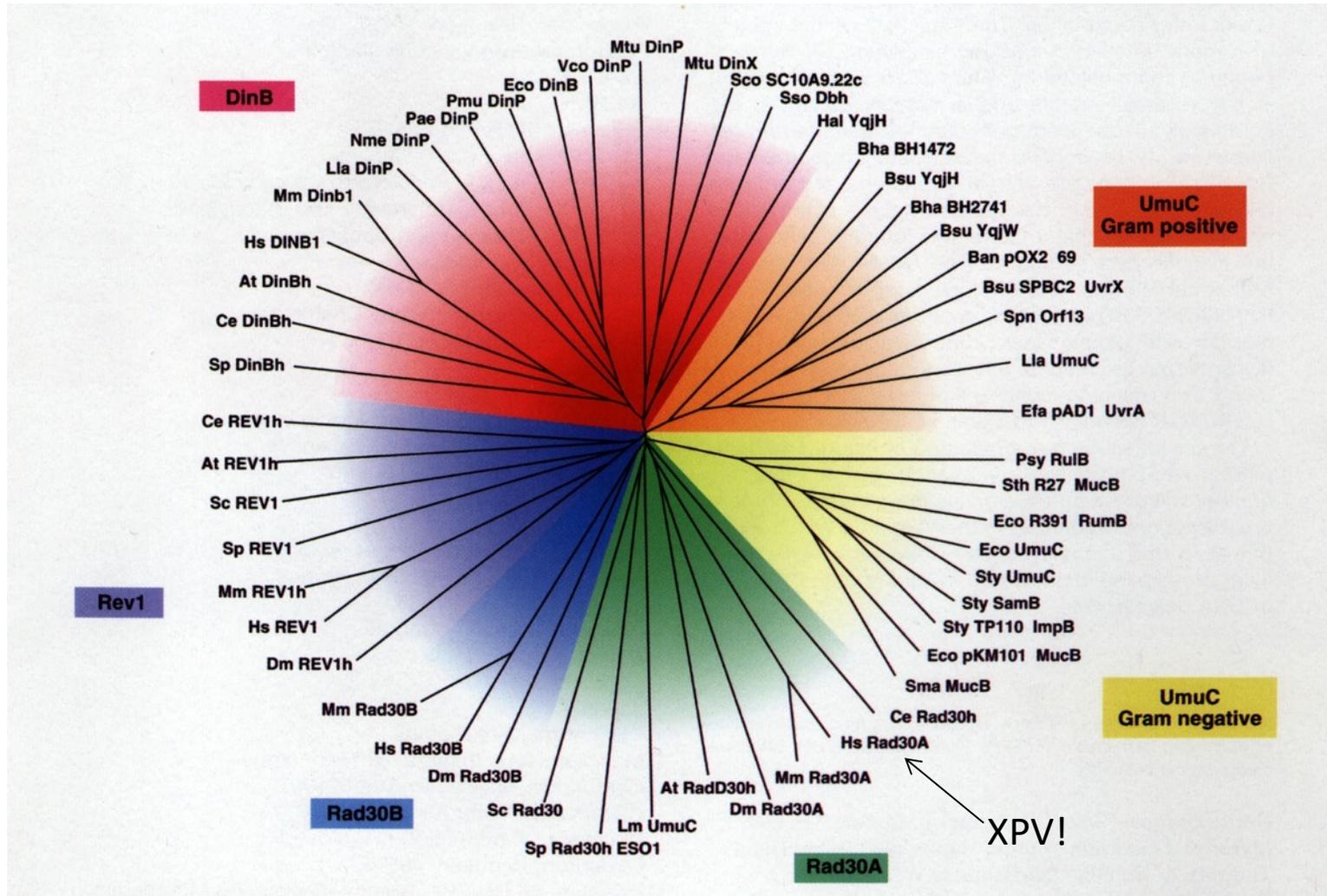
bactérie

Nématode (ver)

Sc Rad30p	28	HIDMNAFFAQ	VEQMRCGLSK	EDPVVCVQW-	---NSIIAVS	YAARKYGISR	73
Ec DinB	6	HVDMDCFFAA	VEMRDNPALR	DIPIAIGGSR	ERRGVISTAN	YPARKFGVRS	55
Ce F22B7.6	87	CIDMDAYFAA	VEMRDNPALR	TVPMAVGSS-	---AMLSTSN	YLARRFGVRA	132
Consensus	1	HIDMDAFFAA	VEMRDNPALR	..P.A.G.S-	---..IST.N	Y.ARKFGVR.	50
Sc Rad30p		MDTIQEALKK	CSNLIPIHTA	VFKKGEDFWQ	YHDGCGSWVQ	DPAKQISVED	123
Ec DinB		AMPTGMALKL	CPHL-TLLPG	RFDA-----	Y-----K	EASNHIR---	87
Ce F22B7.6		GMPGFISNKL	CPSL-TIVPG	NYPK-----	Y-----T	KVSRQFS---	164
Consensus		.MP...ALKL	CP.L-TI.PG	.F.K-----	Y-----.	..S.QIS---	100
Sc Rad30p		HKVSLEPYRR	ESRKALKIFK	SACDLVERAS	IDEVFLDLGR	ICFNM-----	168
Ec DinB		-----EIFSR	-----YT	SR---IEPLS	LDEAYLDVTD	SVHCH-----	116
Ce F22B7.6		-----QIFME	-----YD	SD---VGMMS	LDEAFIDLTD	YVASNTEKKT	198
Consensus		-----EIF.R	-----Y.	S.---VE..S	LDEAFDLTD	.V...-----	150

Extrait d'un article de 1997 montrant une homologie entre un DinB (un homologue de UmuC) et des protéines de levure et de nématode (*C. elegans*). (McDonald et al. 1997)

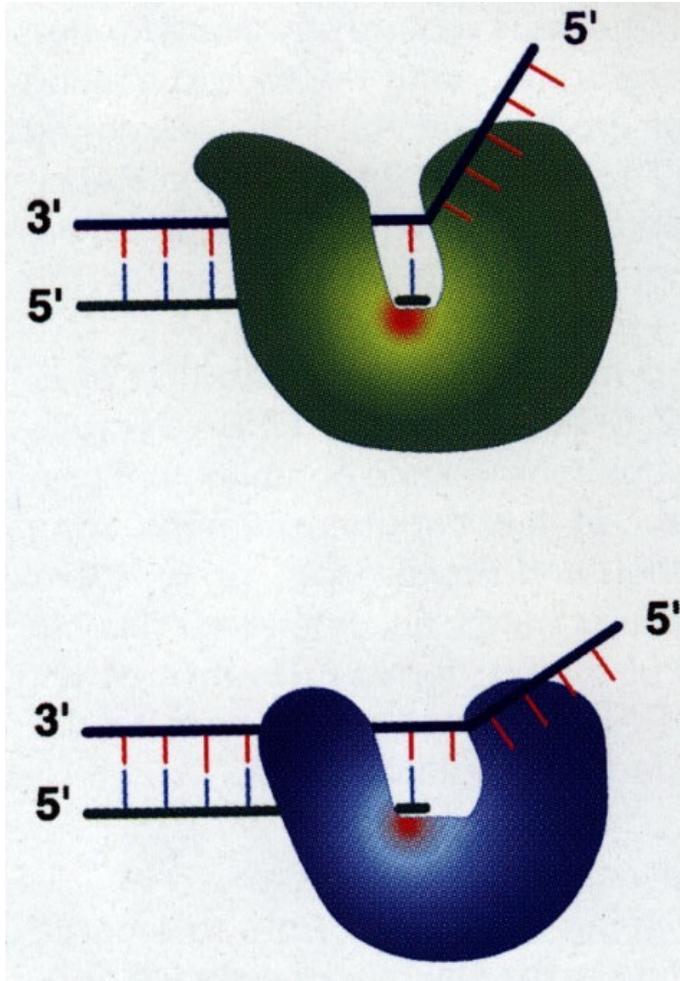
1999-2001: la découverte de l'activité polymérase d'UmuC implique la même activité de tous les homologues dans les 3 domaines du vivant



Quelques polymérases TL

- DinB *E.coli* rebaptisée Pol IV: capable de poursuivre la synthèse d'ADN à partir d'une amorce mal appariée en 3' avec l'ADN matrice.
- Rad30 *S. cerevisiae*: capable de répliquer un ADN porteur d'un dimère de thymine , incorpore AA en face de TT.
- Rev1 *S. cerevisiae*: deoxycytidyl-transférase capable de transférer du dCMP à l'extrémité 3' d'une amorce
- XPV humaine (Rad30A, Pol η): capable de répliquer un ADN porteur de dimères de thymine. Incorpore AA en face de TT.
 - Une mutation dans XPV chez l'homme est responsable du syndrome Xeroderma pigmentosum. En absence de la polymérase XPV, d'autres polymérases translésionnelles sont capables de répliquer l'ADN portant des dimères de thymine mais elles n'incorporent pas préférentiellement des A en face du dimère, ceci entraînant une forte augmentation de la mutagenèse.

La structure 3D des polymérase TL ressemble à celle des polymérase répliquatives



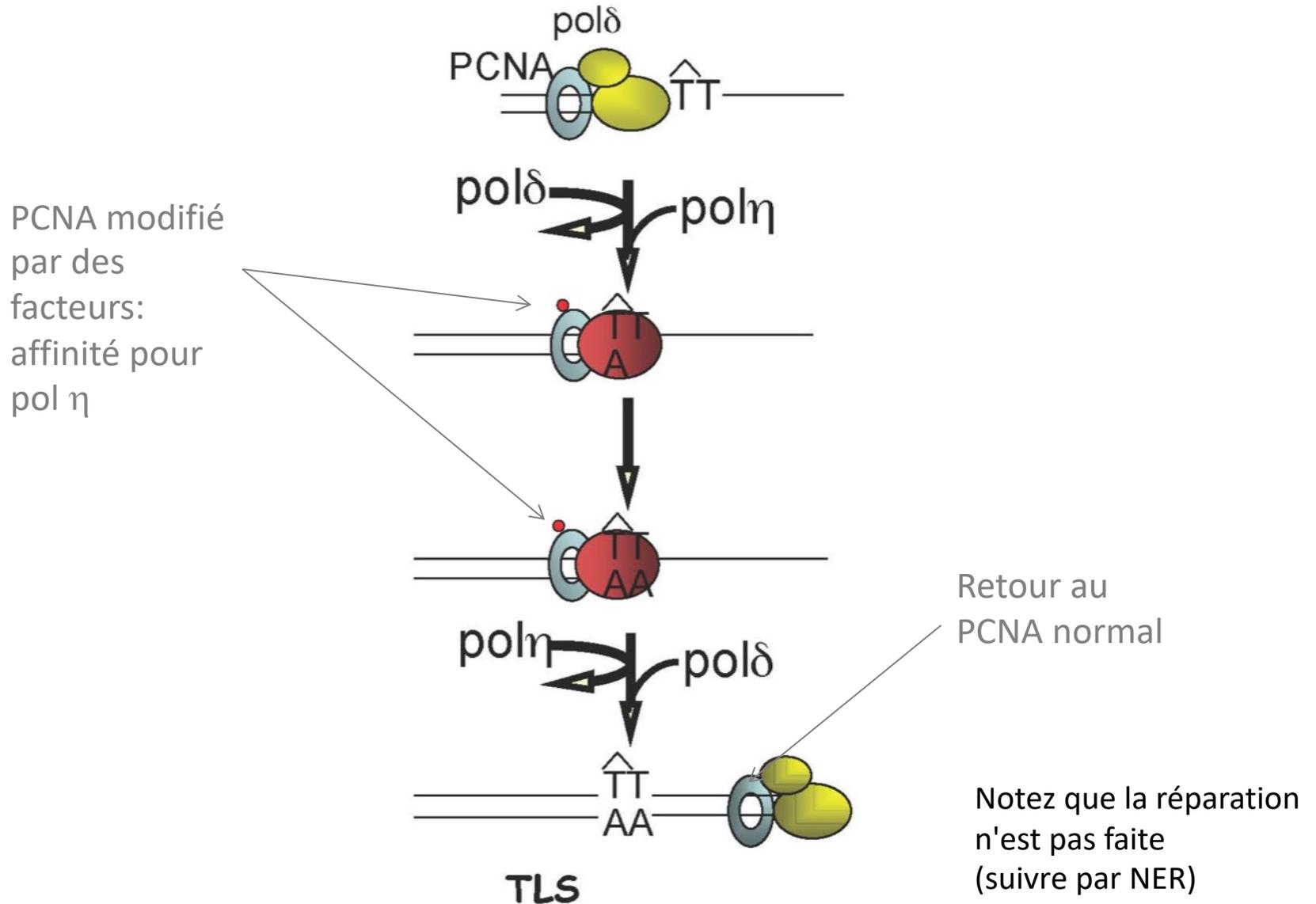
Répliquative

Polymérase répliquative fidèle : la structure du site actif permet une bonne discrimination entre un ADN intact et un ADN qui porte une lésion encombrante. La réplication est bloquée par les lésions encombrantes

Pol η = XPV

Polymérase translésionnelle : Pol η (XPV) est capable d'accommoder un dimère de thymine dans son site actif et d'incorporer deux A en face du dimère.

Modèle de TLS dans les cellules eucaryotes



PROBLEME TLS: La synthèse d'un ADN en face d'une lésion se fait le plus souvent au prix d'une perte de fidélité de la réplication

Les polymérases translésionnelles sont moins fidèles que les polymérases réplcatives (même pol η n'est pas 100% fidèle)

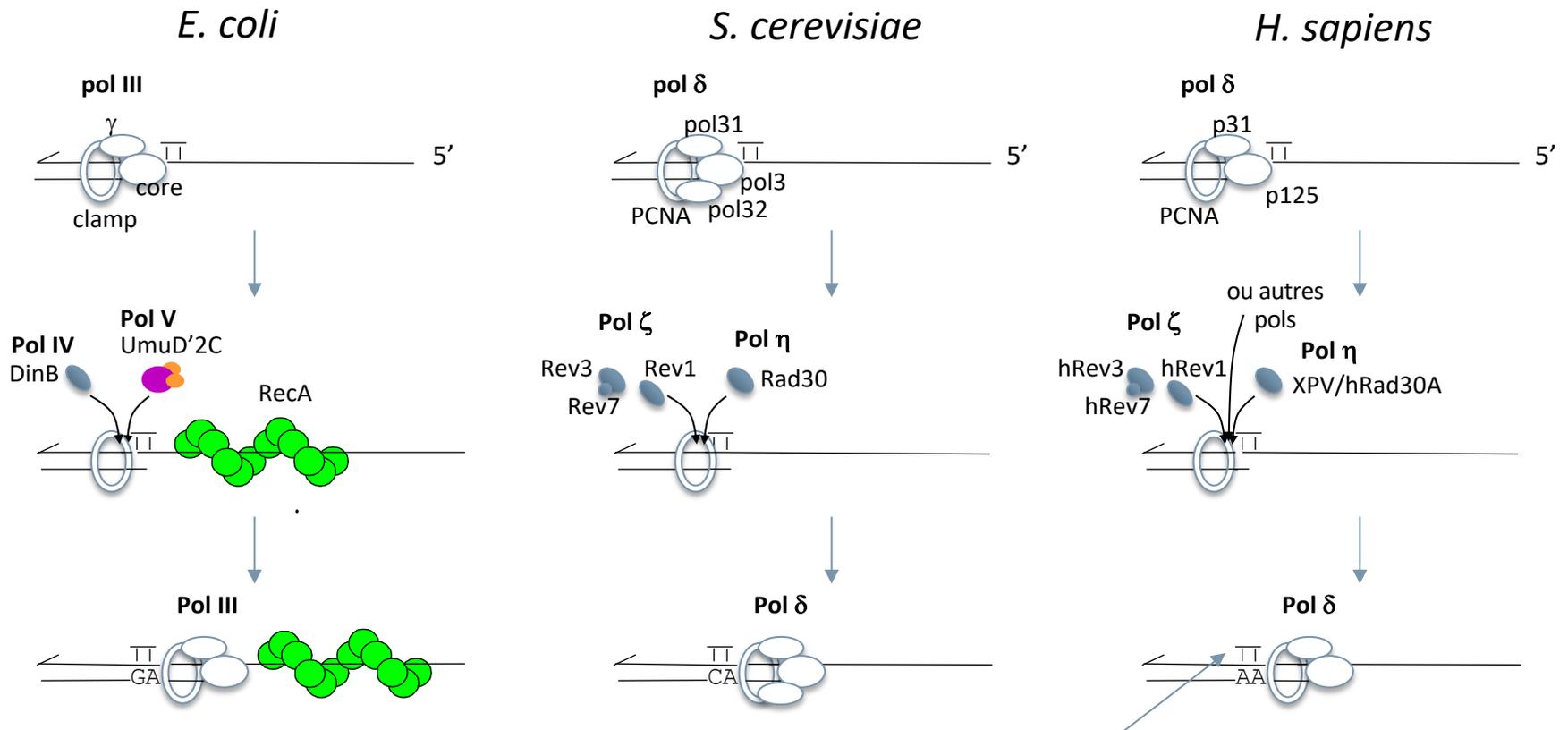
D'où: mutagenèse

Recrutement des polymérases au niveau des lésions: **résumé**

> Chez *E. coli*, rôle de RecA dans le recrutement de Pol V et rôle du β -clamp (=PCNA) dans le recrutement de Pol IV.

> Chez les eucaryotes, rôle de PCNA (ou d'un analogue de PCNA)

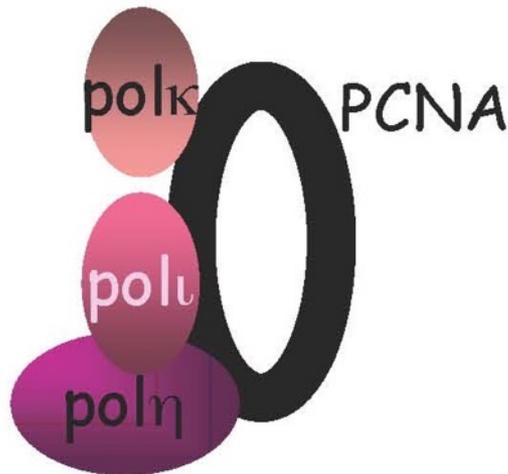
A chaque fois la polymérase TL se substitue à la polymérase normale



Notez que la réparation n'est pas faite. (suivre par NER)

Cellules XP-variants

- Pas de défaut dans le NER pour lésions UV
- Pourtant même sensibilité au soleil, même prédisposition aux cancers de la peau que les mutants XPA, XPB, XPG, XPF
- Mutations XPV (pol eta): en absence de Pol eta, c'est Pol iota (hRad30B) et Pol kappa, qui assurent la synthèse d'ADN en face du dimère et introduisent des erreurs d'où augmentation massive de la mutagenèse.



=> syndrome XP-VARIANT

Voir TD 5

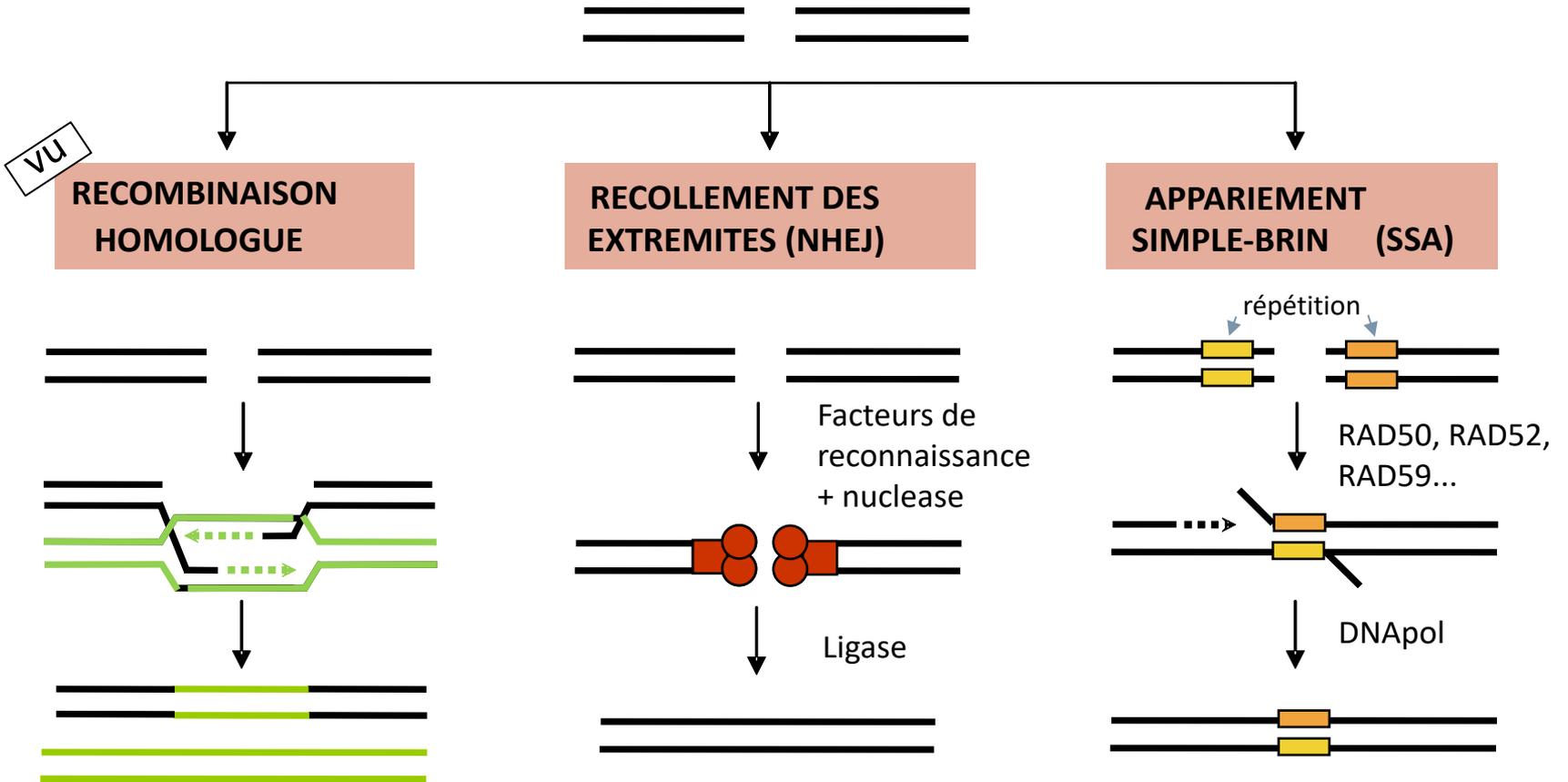
c) NHEJ: Non Homologous End Joining et autres réparations des cassures double-brin

Une lésion particulièrement dangereuse car
elle peut provoquer des réarrangements

Causée par radiations ionisantes

Plusieurs voies de réparation des cassures double-brin de l'ADN

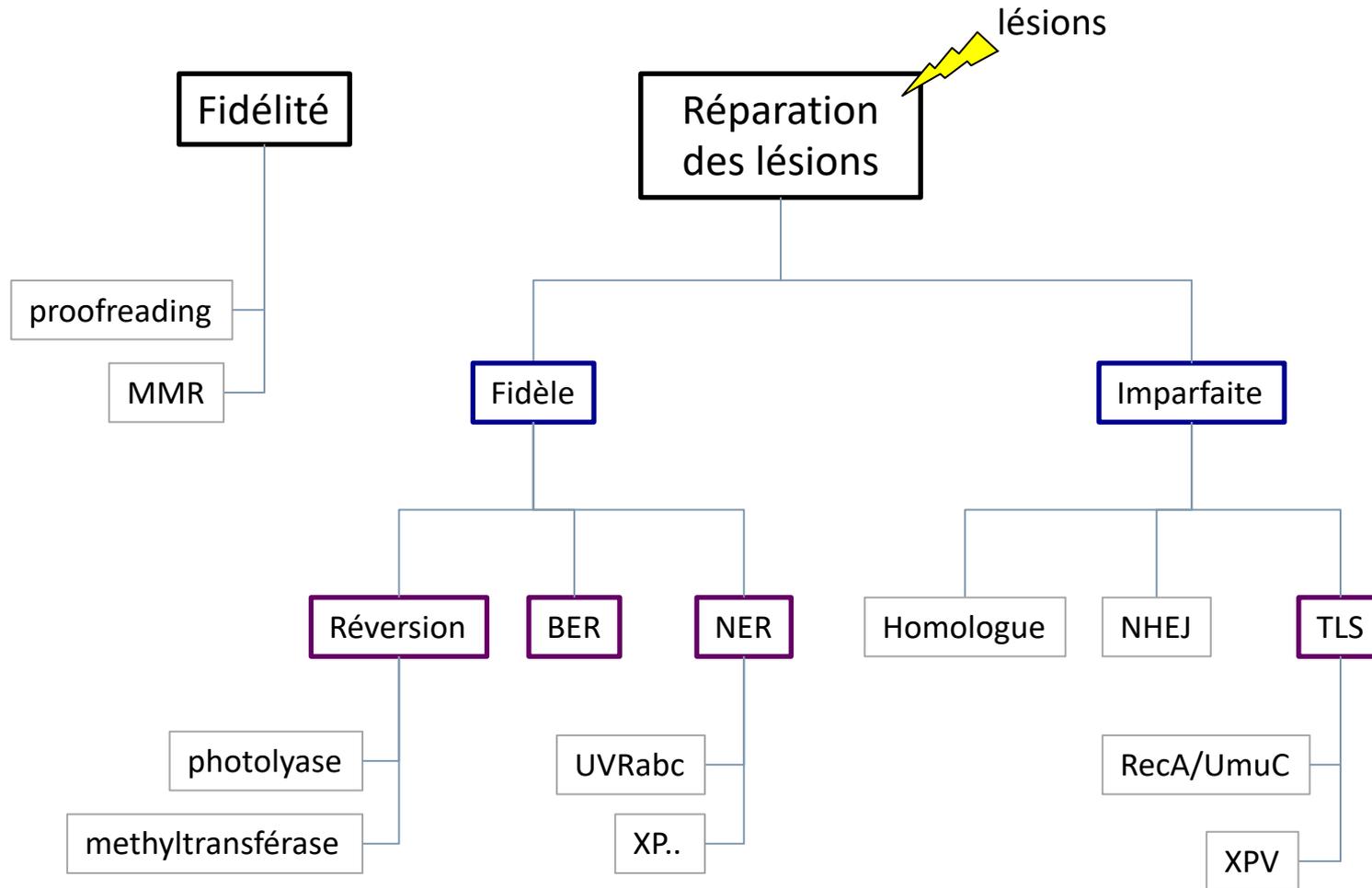
(réparations imparfaites)



Voie majoritaire
chez les bactéries et
La levure *S. cerevisiae*

Voie majoritaire chez
l'homme en phase G1

NHEJ: certains procaryotes
et Eucaryotes



Comment sont déclenchées les réparations après lésion de l'ADN?

**Réponse SOS chez les bactéries
et DDR chez les eucaryotes**

SOS: Réponse mise en route chez les bactéries suite à l'endommagement de l'ADN

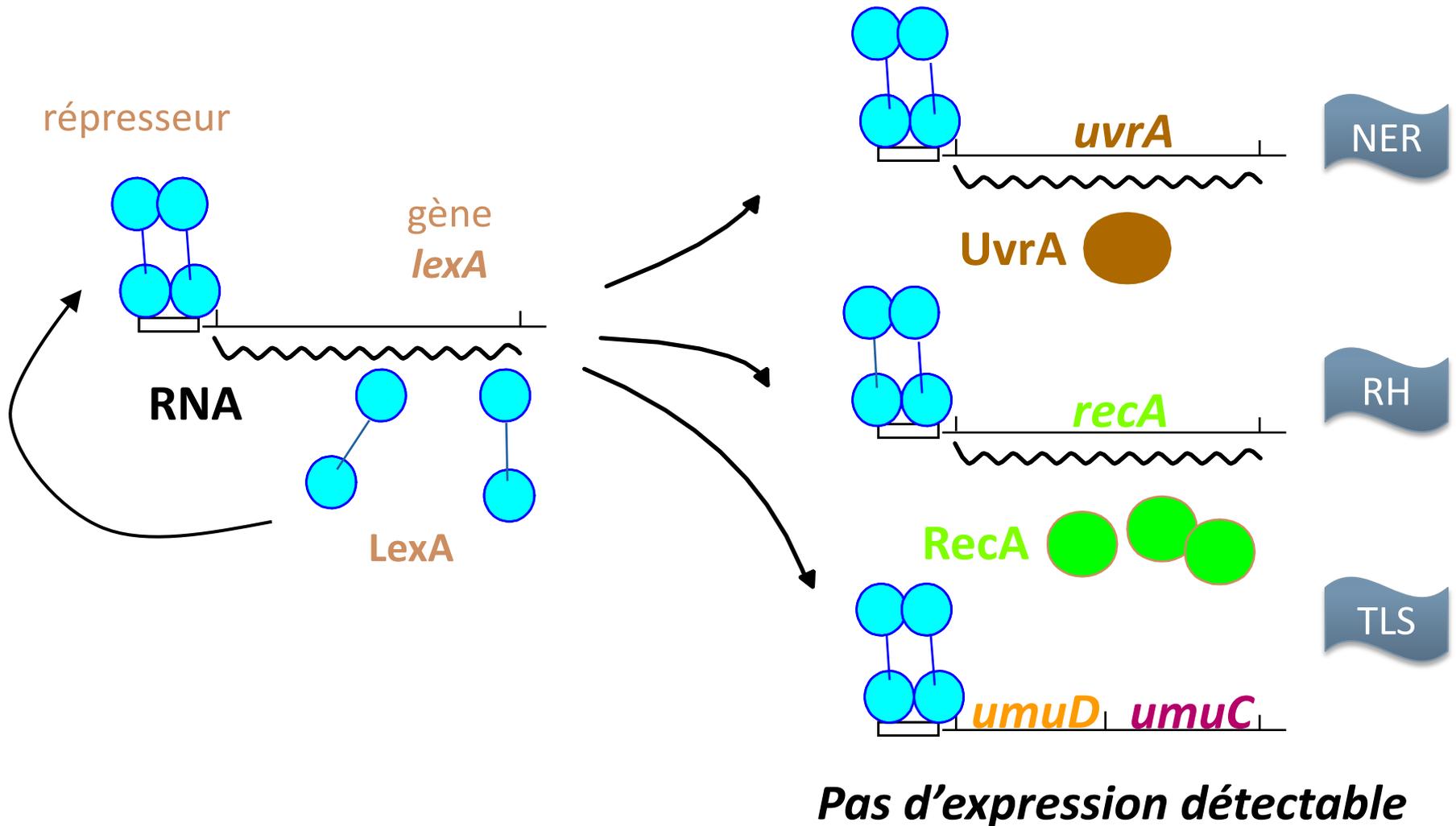
Induction d'une trentaine de gènes chez *E. coli*

Réponse DDR (DNA Damage Response) dans les cellules humaines

- Blocage du cycle cellulaire
- Induction de nombreux gènes

Le système SOS

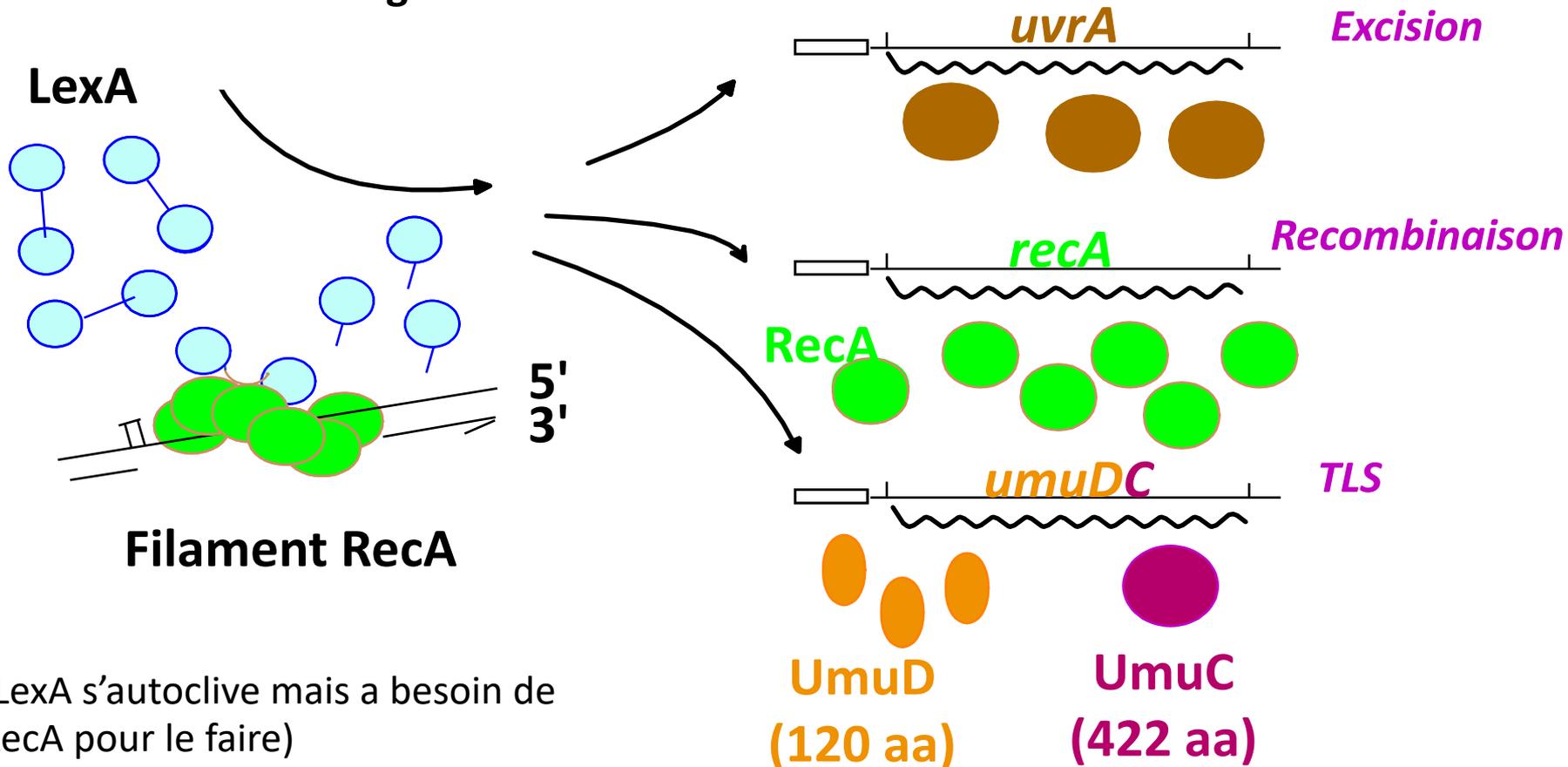
En absence de lésion: répression des gènes SOS par *LexA*



En présence de lésion: Réponse SOS chez *E. coli*

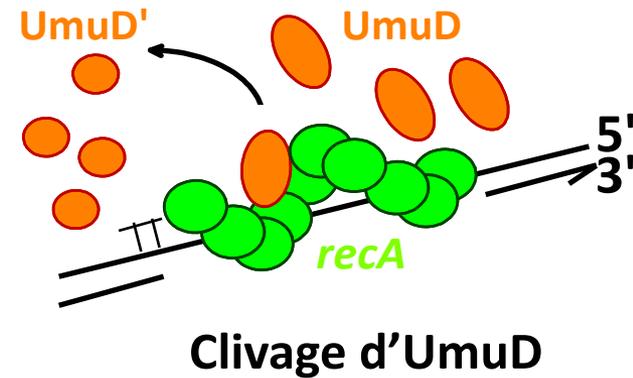
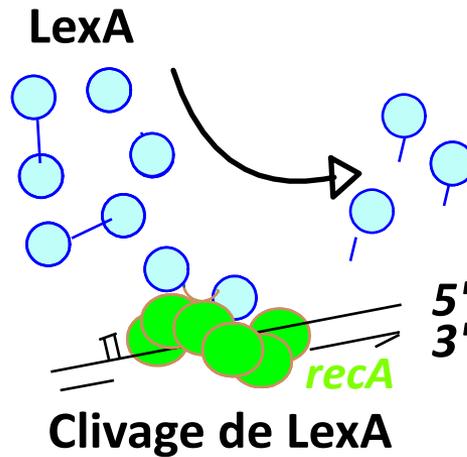
Après lésion de l'ADN :

- Blocage de la réplication, formation de discontinuités simple-brin
- Polymérisation de RecA sur l'ADN simple-brin
- Destruction par clivage du répresseur LexA
- Induction des gènes SOS



Rôles de RecA dans la synthèse translésionnelle

1) Rôle régulateur



2) Rôle direct

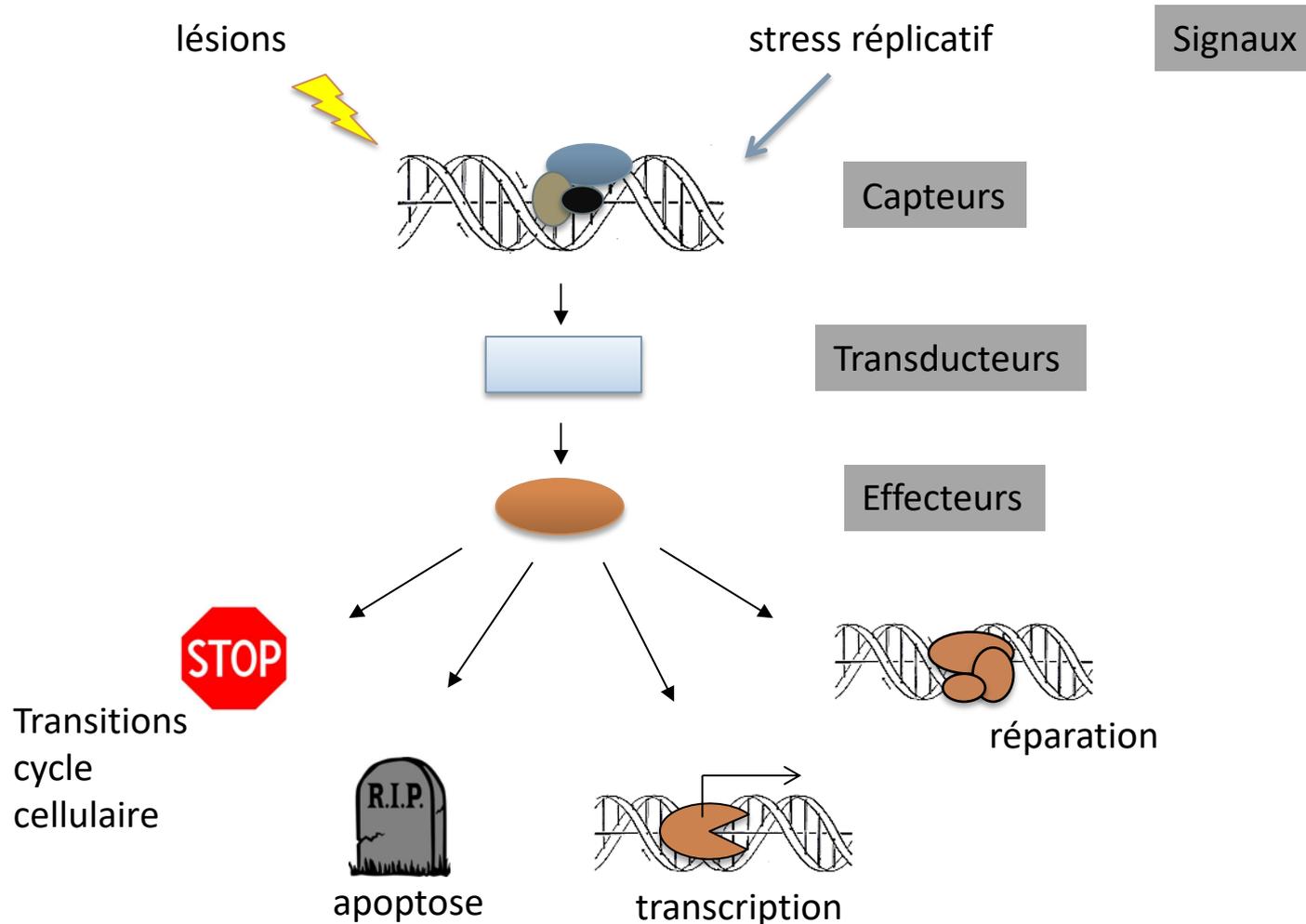
- dans Recombinaison homologue
- dans positionnement UmuD'2C sur lésion

DNA Damage Response: l'équivalent de la réponse SOS dans les cellules eucaryotes

- Pas de système contrôlé par un répresseur homologue à LexA.
- Mais réponse aux traitements qui endommagent l'ADN
 - Induction de nombreux gènes.
 - Les gènes induits dépendent chez l'homme de la nature des dommages: facteurs de transcription, gènes de la réparation, gènes d'inflammation, facteurs de croissance, gènes de rétrovirus...
- La nature des signaux et la cascade d'évènements qui aboutit à l'induction sont encore mal connus.
- Les mécanismes de contrôle et les protéines au cœur de la régulation diffèrent selon les espèces:
 - *S. cerevisiae*: RAD9
 - Homme: P53

Évolutivement: non apparentés à LexA

DNA Damage Response (eucaryotes)



P53: le « gardien du génome »

Rôle central dans la réponse aux lésions chez l'homme

Suppresseur de tumeur

Stabilisé par les lésions

P53 est un facteur de transcription mais agit aussi sur d'autres effecteurs (p. ex RPA)

Effets:

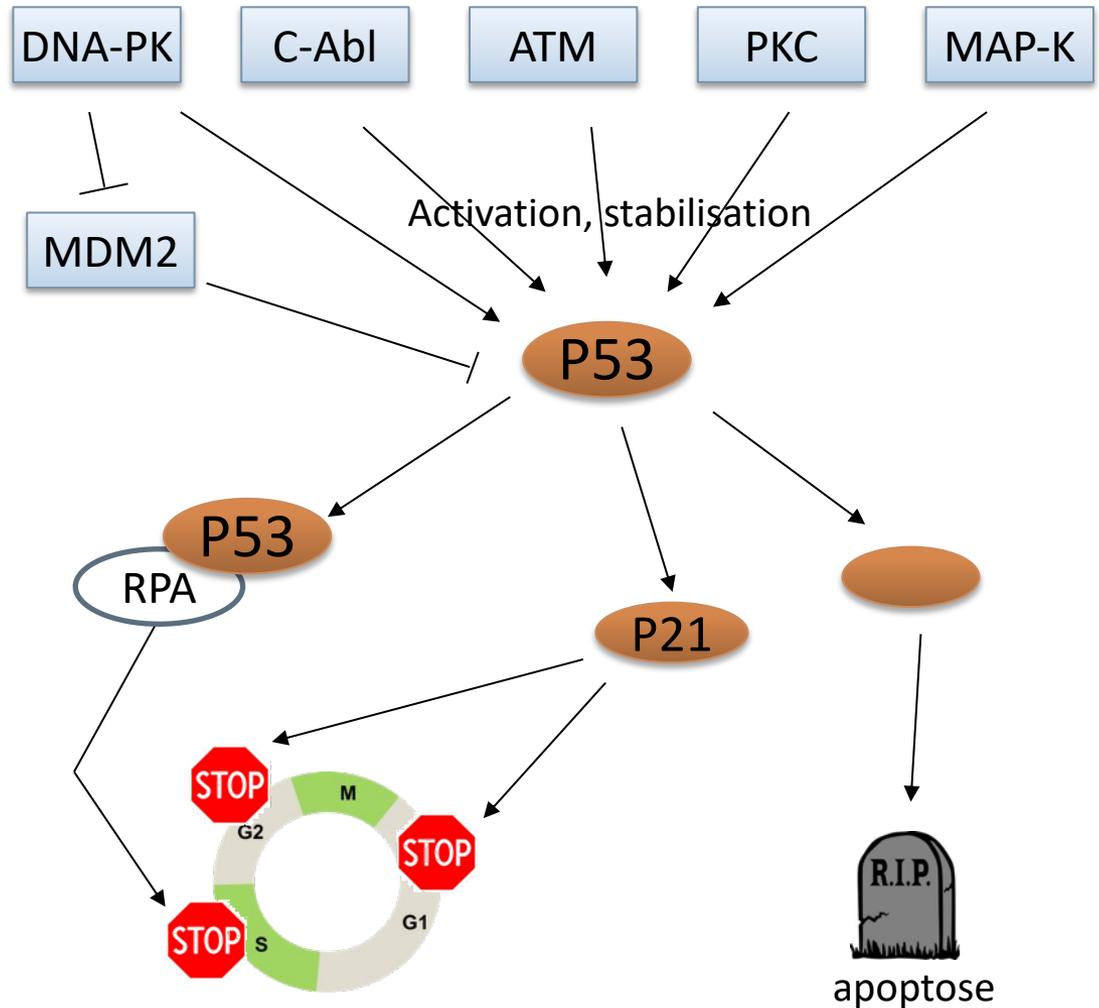
- blocage du cycle en G1 ou G2
- Blocage réplication
- Apoptose

Voir TD P53!

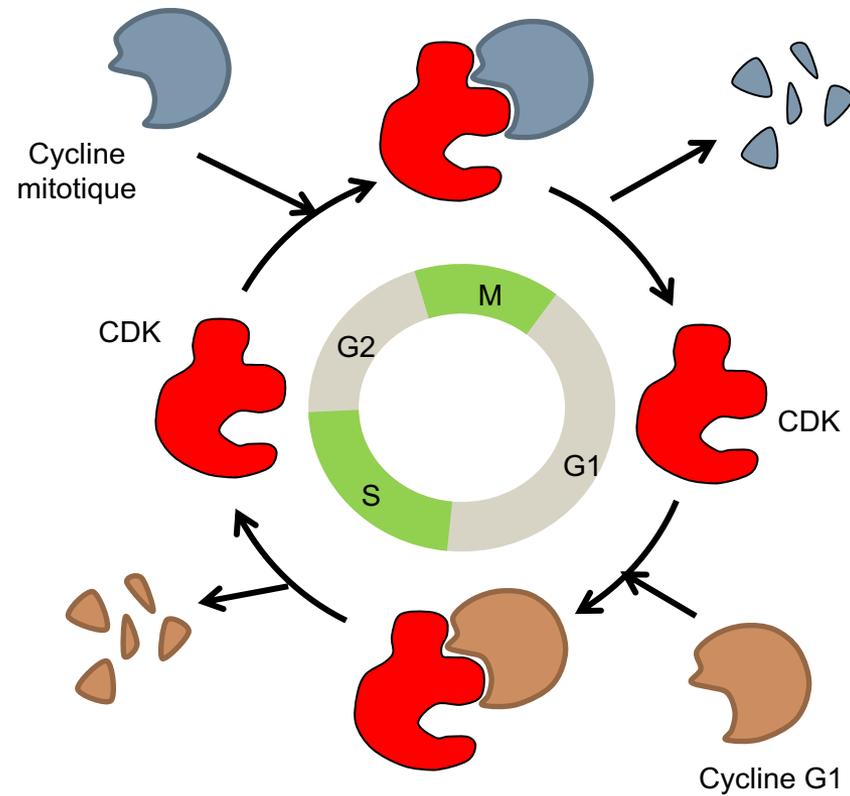
lésions 



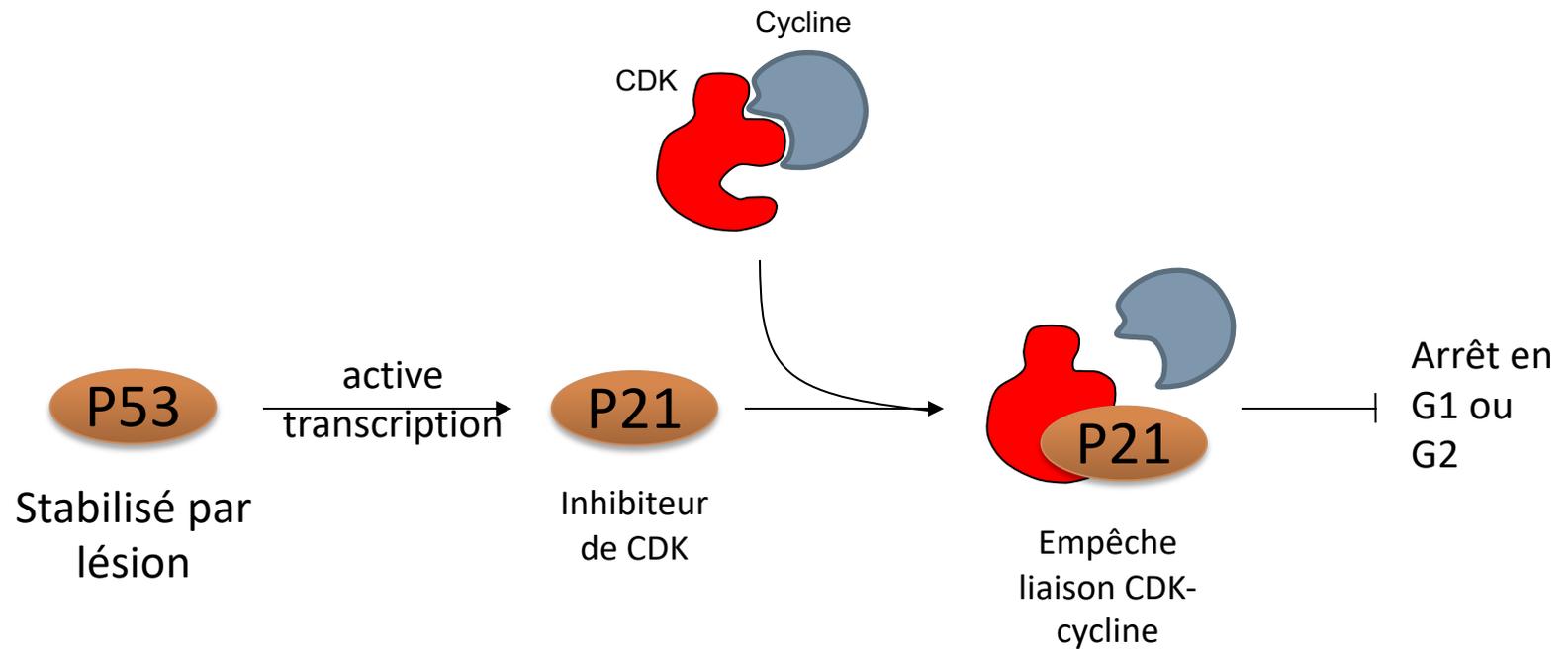
Transducteurs ayant comme cible P53



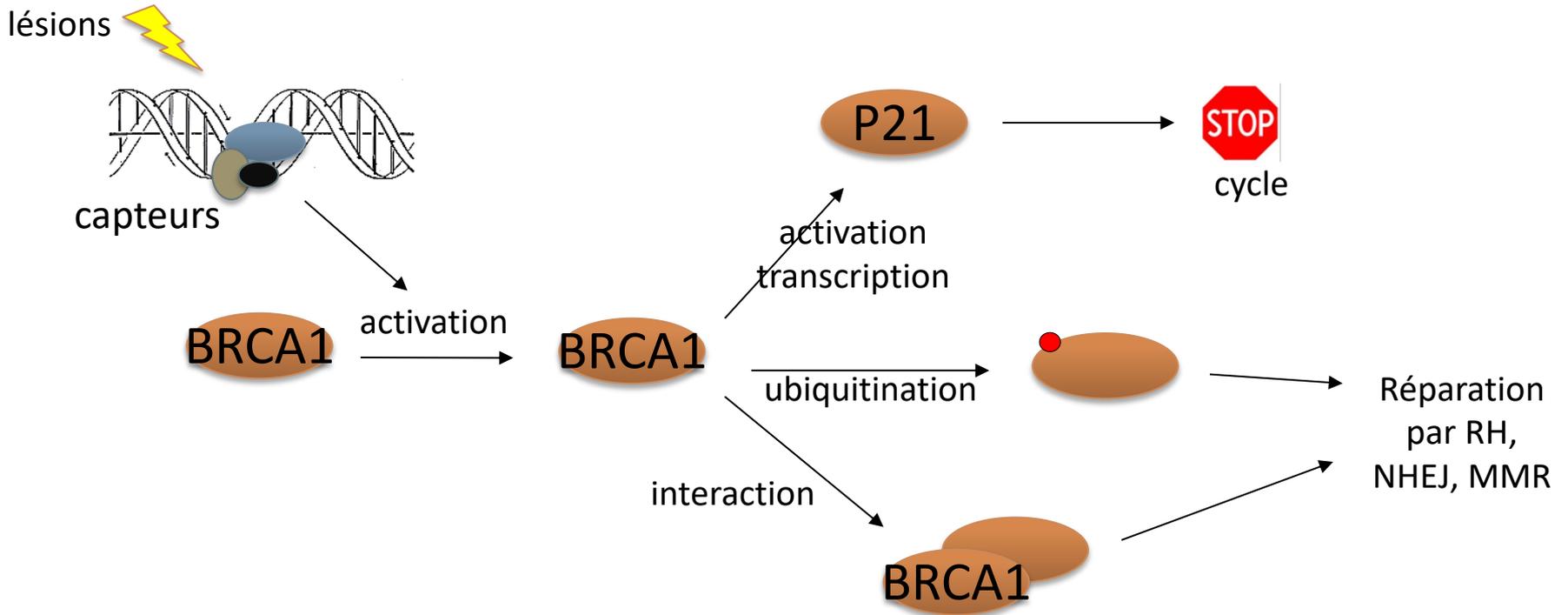
Le cycle cellulaire



Un exemple: rôle de P53 dans arrêt du cycle cellulaire en réponse aux lésions



BRCA1: un autre gène essentiel de DDR



The Nobel Prize in Chemistry 2015



Photo: Cancer Research UK

Tomas Lindahl

Prize share: 1/3

BER

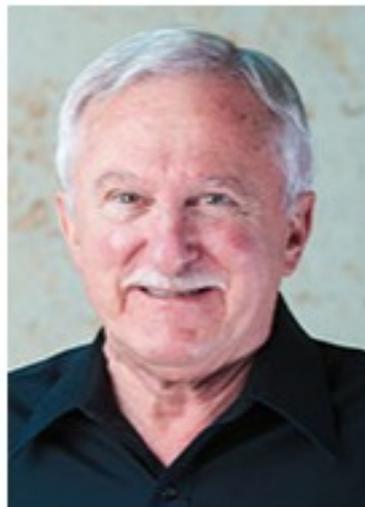


Photo: K. Wolf/AP Images for HHMI

Paul Modrich

Prize share: 1/3

MMR



Photo: M. Englund, UNC-School of Medicine

Aziz Sancar

Prize share: 1/3

PhotoR

NER

Annexes

Gènes de réparation humains

- 130 gènes de réparation
 - Facteurs de reconnaissance et/ou de réparation
 - Facteurs de fonction inconnues homologues à des facteurs de réparation d'autres espèce
- Redondance
 - 4 glycosylase enlevant l'uracile dans l'ADN
 - 7 homologues de Rad51 (homologues à RecA coli)
 - 5 homologues MutS, 7 MutL (MMR)
 - 15 DNA polymérase, 4 DNA ligases
- Pauvreté de certains systèmes
 - Un seul système de réparation UV (pas de photoréactivation) (d'où la déficience complète des mutants XP)
 - 1 seule enzyme de réparation des sites abasiques (alors que 40000 sites abasiques sont créés par jour et par cellule)

Conséquences d'un défaut dans la réparation par NHEJ chez l'homme et la souris

(SCID: immunodéficience)

reconnaissance

<i>Gene</i>	<i>Human clinical phenotype</i>	<i>Knock-out mouse phenotype</i>
DNA-PK _{cs}	—	Radiosensitive SCID T-cell tumors
Ku70	—	Radiosensitive SCID Growth retardation T-cell tumors
Ku80	—	Radiosensitive SCID Growth retardation
XRCC4	—	Embryonic lethal, apoptosis of post-mitotic neurons
LIG4	Radiosensitive leukemia or LIG4 syndrome characterized by growth retardation, microcephaly and immunodeficiency or radiosensitive SCID	Embryonic lethal, apoptosis of post-mitotic neurons
Artemis	Radiosensitive SCID	Radiosensitive SCID
XLF/Cernunnos	Growth retardation, microcephaly, and immunodeficiency due to profound T and B-cell lymphocytopenia	ES cells: radiosensitive, impaired V(D)J recombination

ligases

ligase

Préparation extrémités

Maladies génétiques liées à des défauts de réparation

Maladie	Symptomes	Défaut moléculaire	Gènes impliqués
Xeroderma pigmentosum	Photosensibilité, cancer de la peau	Réparation par excision Synthèse translésionnelle	XPA,B,C,D,E,F,G XPV (PoI h)
Trichothiodystrophie	Retard physique et mental	Réparation par excision Transcription	XPD, XPB (dans TFIIH) TTDA
Syndrome de Cockayne	Arrêt de croissance (nanisme), déficience mentale, photosensibilité	Réparation préférentielle de l'ADN transcrit	CSA, CSB XPB,D,G
Syndrome de Bloom	Prédisposition au cancer Remaniements chromosomiques Instabilité génétique	Défaut d'une hélicase Réparation par recombinaison	BLM (homologue de RecQ)
Ataxia telangectasia	Problèmes neurologiques, dilatation des vaisseaux, prédisposition au cancer	Pas d'arrêt du cycle en G1/S	ATM, ATR
Syndrome de Li Fraumeni	Prédisposition au cancer	Pas d'arrêt du cycle en G1/S	P53
Anémie de Fanconi	anémie, prédisposition aux leucémies, hypersensibilité aux agents pontants Instabilité chromosomique	Régulation de gènes de réparation	FANCA,C,D2,E,F,GA
Syndrome de Werner	veillessement précoce instabilité génomique	Défaut d'une hélicase	WRN
HNPCC	Prédisposition au cancer du colon instabilité des microsatellites	Déficience du système deréparation des mésappariements	MSH2, MLH1