

S 215

1981-1982

#213

BIOCHIMIE

MUTATION, CANCER ET RÉPARATION DU DNA

PAR

WALTER G. VERLY

Biochimie, Faculté des Sciences,
Université de Liège

en la séance du 28 avril 1981

La molécule de DNA contient deux exemplaires de la même information génétique. Cette duplication permet : (1) la reproduction du DNA, base moléculaire de l'hérédité; (2) sa réparation, qui est indispensable au maintien du capital génétique.

La molécule de DNA se dégrade spontanément et peut aussi être endommagée par des agents chimiques ou physiques, comme les radiations ultraviolettes ou les radiations ionisantes.

On distingue deux grandes classes de mécanismes qui interviennent dans la réparation du DNA : réparation pré-réplivative et réparation post-réplivative.

La réparation pré-réplivative se fait par excision de nucléotides ou excision de base. L'excision de nucléotides fait appel à quatre enzymes : une endonucléase de réparation reconnaît le dommage et incise la chaîne qui le porte; une exonucléase excise le dommage; une DNA polymérase refait le morceau de chaîne enlevé en utilisant comme matrice l'autre chaîne qui est intacte; une ligase soude le nouveau segment au reste de la chaîne. L'excision de base fait appel à un enzyme additionnel : une DNA glycosylase détache la base altérée et le site sans base est réparé par le processus déjà décrit d'excision de nucléotides. Après intervention des enzymes de la réparation pré-réplivative, la molécule de DNA se retrouve dans l'état où elle était avant d'être endommagée.

Quand le DNA se réplique alors que l'une des chaînes contient encore une lésion majeure, la DNA polymérase qui utilise cette chaîne comme matrice est bloquée par la lésion et laisse une interruption dans la chaîne complémentaire qu'elle synthétise. L'une des deux molécules-filles contient deux anomalies : la lésion majeure toujours présente dans la chaîne venant de la molécule-mère et une interruption dans la nouvelle chaîne. Ces anomalies sont létales pour la cellule ou l'organisme qui reçoit la molécule endommagée à moins que la réparation post-réplivative n'intervienne pour combler l'interruption dans la nouvelle chaîne. Le remplissage de l'interruption peut se faire par recombinaison en prenant le morceau qui manque dans la molécule-sœur ou en induisant la réponse SOS. Le DNA simple brin au niveau de l'interruption active une protéase qui détruit des répresseurs qui empêchaient l'expression de certains gènes; l'un des résultats de la réponse SOS est que la DNA polymérase parvient à surmonter l'obstacle de la lésion majeure portée par la chaîne matrice. On constate que la réparation post-réplivative, qu'elle soit par recombinaison ou SOS, n'est pas une vraie réparation puisqu'elle laisse la lésion majeure dans le DNA.

Deux mécanismes principaux interviennent pour faire apparaître des mutations. Une altération mineure d'une base change ses propriétés de complémentarité et deux cycles de réplication du DNA font apparaître la mutation. Une altération majeure bloque la DNA polymérase suffisamment longtemps pour induire la réponse SOS qui lève cette inhibition; mais la DNA polymérase ne place pas, en face de la lésion, les nucléotides qu'il aurait fallu et le cycle de réplication suivant du DNA fixe la mutation.

La lésion mineure ou majeure n'est qu'une promutation que la réparation pré-réplivative peut exciser. Dans les deux cas, plusieurs cycles de réplication du DNA sont nécessaires pour faire apparaître la mutation qui est héréditaire et irréparable; le DNA muté ne contient que des bases normales et correctement appariées. Pour un dommage subi par le DNA, la fréquence des mutations dépend d'une compétition entre la réparation pré-réplivative qui fait disparaître la promutation et la réplication du DNA qui la transforme en mutation.

De nombreux arguments soutiennent la théorie suivant laquelle une mutation somatique serait responsable de la plupart des cancers. On retrouve dans la carcinogenèse l'opposition entre réparation pré-réplivative et réplication du DNA que nous avons vu fixer la fréquence des mutations. Une dose unique de diméthylnitrosamine ne provoque de cancer hépatique chez le Rat adulte que si elle est accompagnée d'une hépatectomie subtotale. La méthylnitrosourée provoque des tumeurs cérébrales chez le Rat nouveau-né parce que les cellules cérébrales, contrairement à celles des autres tissus, n'excisent pas les promutations de leur DNA. La réparation pré-réplivative du DNA serait la première ligne de défense de l'organisme contre le cancer; son importance est soulignée dramatiquement par l'incidence très élevée des cancers chez les malades souffrant de déficiences héréditaires de la réparation du DNA.