

# Réparation de l'ADN: les réponses à la méthylation des génomes !!!

Loïc PONGER

ponger@mnhn.fr

USM 503 - Régulation et Dynamique des Génomes  
Muséum National d'Histoire Naturelle

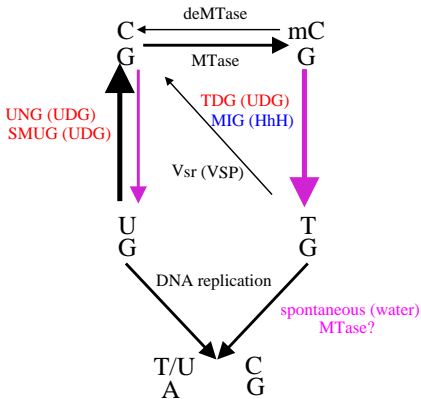
22 janvier 2006

# La méthylation des cytosines

- ▶ 5C-DNA Méthyltransférases (très conservée)
- ▶
- ▶ Système Restriction/Modification (R/M) (procaryotes)
- ▶ Régulation transcription (eucaryotes)
- ▶ Protection contre séquences répétées (eucaryotes)
- ▶
- ▶ Non-ubiquitaire



# Les cytosines : Méthylation, Désamination et Réparation



- ▶ Les CpG (vertébrés)
- ▶ A/T ou G/C skews
- ▶
- ▶ Température
- ▶ ADN double/simple brin



# Les réponses à la méthylation des génomes !!

- ▶ Les GLYCases à domaine HhH (Hélice-boucle-Hélice) :

- ▶ Archaea (hyper)thermophiles : MIG 
- ▶ Homme : MBD4 

- ▶ Les GLYCases à domaine UDG :

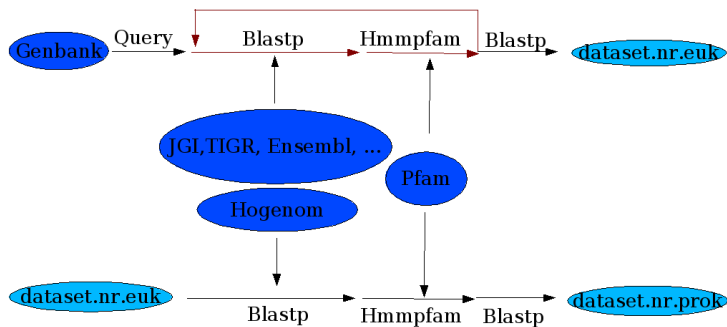
- ▶ Homme : TDG 

- ▶ Généralisation des réponses observées chez l'homme et certaines bactéries ?

- ▶ Identifier les Thymine-GLYCases potentielles
- ▶ Etudier leur distribution (méthylation, température, composition en bases, ...)



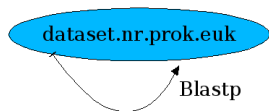
# Construction des familles



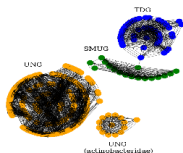
- ▶ Famille HhH : 545 protéines
- ▶ Famille UDG : 324 protéines



# Construction des sous-familles



Markov Cluster  
algorithm



Vérification des sous familles  
avec les données de la littérature

Phylogénie des sous-familles  
pour vérifier  
le classement des protéines **euk**



# Distribution des GLYCases et des MTases

N	Fonction	Bacteria	Archaea	Eukaryotes
<hr/>				
UDG		187	21	60
<hr/>				
UNG	ssU et U/G	114	0	53
<b>TDG</b>	U/G et <b>T/G</b>	30	8	11
SMUG	ssU	2	0	13
<hr/>				
HhH				
ENDO3	bases oxydées	132	17	58
OGG1	bases oxydées	0	0	49
MAG1	mA et mG	3	0	18
DME	mC (?)	0	0	2
MUTY/MIG	8oxoG/A et T/G	132	8	35
<b>MBD4</b>	U/G et <b>T/G</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>13</b>
MTases	C	23	4	34



# Co-évolution des MTases et des Thymines GLYCases ?

Chez les eucaryotes (familles TDG et HhH)...

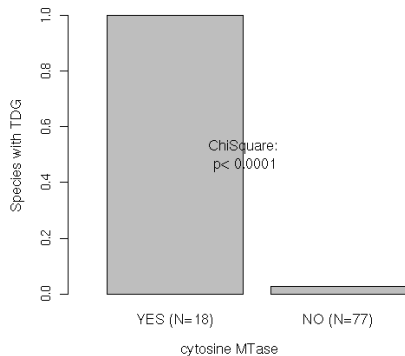
taxonomy (species number)	model org.	methylation	TDG	MBD4	
Chordata (9)	H. sapiens	***	yes(7/9)	yes(5/9)	
	D. melanogaster	*	yes	0	
Metazoa	Arthropoda (4)	A. gambia	*	0	
		A. mellifera	3 MTases	yes	0
	B. mori	1 MTase	yes	0	
	Nematoda (3)	C. elegans	0	0	0
Fungi	Saccharomycotina (7)	S. cerevisiae	0	0	
	Pezizomycotina (6)	A. nidulans	2 MTases	yes	yes
		N. crassa	**	yes	yes
	Schizosaccharomycetes (1)	S. pombe	0	yes	0
		U. maydis	*	0	0
	Basidiomycota (3)	C. neoformans	*	0	0
		P. chrysosporium	*	0	0
		Microsporidia (1)	E. cuniculi	0	0
Viridiplantae	Streptophyta (2)	A. thaliana	***	0	yes
	Chlorophyta (1)	C. reinhardtii	**	0	yes
Cryptophyta (1)	G. theta	0	0	0	
Rhodophyta (1)	C. merolae	1 Mtase	0	0	
Alveolata (8)	P. falciparum	*	0	0	
	T. annulata	0	0	0	
	T. thermophila	0	0	0	
Euglenozoa (4)	T. brucei	1 MTase	0	0	
	T. cruzi	0	0	0	
Stramenopiles (3)	P. ramorum	0	0	0	
	T. pseudonana	3 Mtases	0	yes	
Diplomonadida (1)	G. lamblia	0	0	0	
Parabasalidea (1)	T. vaginalis	0	0	0	
Mycetozoa (1)	D. discoideum	*	0	0	
Entamoebidae (1)	E. histolytica	1 MTase	0	0	





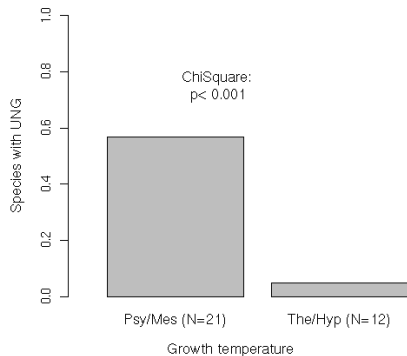
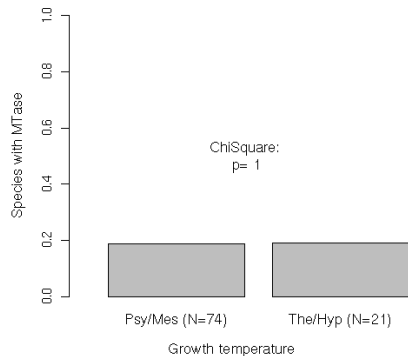
# Co-évolution des MTases et des Thymines GLYCases ?

Chez les procaryotes (famille TDG) ...



# Effet de la température ?

Chez les procaryotes ...



# Conclusions ...

- ▶ Association TDG-MTases chez les procaryotes
- ▶ Association (TDG ?)MBD4-MTases chez les eucaryotes
  - ▶ Opérons MTase-TDG ?
  - ▶ Activité des Thymine-GLYCases potentielles ?
- ▶
- ▶ Pas de relation entre MTases et température
- ▶ Relation négative entre UNG et température
  - ▶ Autre famille avec activité Uracil glycosylase ?
  - ▶ Lien avec la composition en bases A+T ?

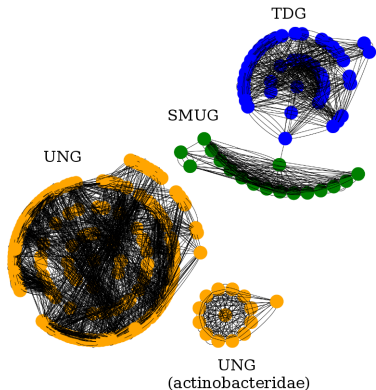


Merci ...

... pour votre attention !!!



# Exemple : clusters de la famille UDG



Réseau : 10 meilleurs hits

Couleurs : clusters identifiés par MCL ( $I=2.0$ )



# Protéomes d'eucaryotes "complets" (ou presque ...)

- ▶ Metazoa-Chordata (11) : *H. sapiens*, *P. traoglydytes*, *M. musculus*, *R. norvegicus*, *C. familiaris*, *T. negroidis*, *T. rubripes*, *D. rerio*, *X. tropicalis*, *G. gallus*, *C. intestinalis*
- ▶ Metazoa-Arthropoda (4) : *D. melanogaster*, *A. mellifera*, *A. gambiae*, *B. mori*
- ▶ Metazoa-Nematoda (3) : *C. elegans/briggsae*, *B. malayi*
- ▶ Fungi-Ascomycota
  - ▶ Saccharomycotina (7) : *S. cerevisiae*, *C. albicans*, *D. hansenii*, *A. gossypi*, *Y. lipolytica*, *K. waltii/lactis*
  - ▶ Pezizomycotina(6) : *A. nidulans/fumigatus*, *F. graminearum*, *N. crassa*, *M. grisea*, *T. reesei*
  - ▶ Schizosaccharomycetes (1) : *S. pombe*
- ▶ Fungi-Basidiomycota (3) : *U. maydis*, *C. neoformans*, *P. chrysosporium*
- ▶ Fungi-Microsporidia (1) : *E. cuniculi*
- ▶ Viridiplantae-Streptophyta (2) : *A. thaliana*, *O. sativa*
- ▶ Viridiplantae-Chlorophyta (1) : *C. reinhardtii*
- ▶ Alveolata-Apicomplexa (9) : *C. parvum*, *P. berghei/falciparum/knowlesi/vivax/yoelii*, *T. gondii*, *T. annulata/parva*
- ▶ Alveolata-Ciliophora (2) : *P. tetraurelia*, *T. thermophila*
- ▶ Euglenozoa (4) : *L. infantum/major*, *T. brucei/cruzi*
- ▶ Stramenopiles (3) : *P. ramorum/sojae*, *T. pseudonana*
- ▶ Diplomonadida (1) : *G. lamblia*
- ▶ Parabasalidea (1) : *T. vaginalis*
- ▶ Entamoebidae (1) : *E. histolytica*
- ▶ Rhodophyta (1) : *C. merolae*
- ▶ Cryptophyta (1) : *G. theta*
- ▶ Mycetozoa (1) : *D. discoideum*



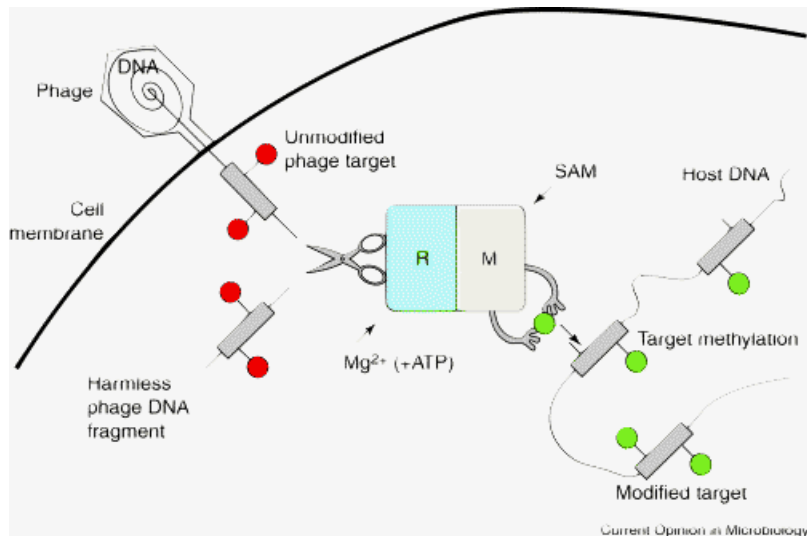
# Co-évolution des MTases et des Thymines GLYCases ?

## Chez les eucaryotes ...

taxonomy (species number)	model org.	methylation	MTases	TDG	MBD4		
Metazoa	Chordata (9)	H. sapiens	***	d1+d2+d3	yes(7/9)	yes(5/9)	
	Arthropoda (4)	D. melanogaster	*	d2	yes	0	
		A. gambia	*	d2	0	0	
		A. mellifera		d1+d3+d4	yes	0	
		B. mori		d1	yes	0	
Fungi	Nematoda (3)	C. elegans	0	0	0	0	
	Saccharomycotina (7)	S. cerevisiae	0 (or *)	0	0	0	
		Peizizomycotina (6)	A. nidulans		d4+d5	yes	yes
	N. crassa		**	d1+d4	yes	yes	
	Schizosaccharomycetes (1)	S. pombe	0	d2(pseudo)	yes	0	
		Basidiomycota (3)	U. maydis	*	0	0	0
			C. neoformans	*	d5	0	0
	P. chrysosporium		*	d1+d2	0	0	
	Viridiplantae	Microsporidia (1)	E. cucinuli		0	0	0
		Streptophyta (2)	A. thaliana	***	d1+d2+d3	0	yes
Chlorophyta (1)			C. reinhardtii	** ou ***	d1+d2	0	yes
Cryptophyta (1)		G. theta		0	0	0	
Rhodophyta (1)	C. merolae		d3	0	0		
Alveolata (8)	T. thermophila	P. falciparum	*	d2	0	0	
		T. annulata		0	0	0	
		T. thermophila	0	0	0	0	
Euglenozoa (4)	T. brucei		d6	0	0		
	T. cruzi		0	0	0		
Stramenopiles (3)	P. ramorum		0	0	0		
	T. pseudonana		d2+d3+d6	0	yes		
Diplomonadida (1)	G. lamblia		0	0	0		
Parabasalidea (1)	T. vaginalis		0	0	0		
Mycetozoa (1)	D. discoideum	*	d2	0	0		
Entamoebidae (1)	E. histolytica		d2	0	0		



# Restriction-modification system





# Base Excision Repair pathway

