

# Mutagenèse induite par oxydation : désamination des produits d'oxydation de la cytosine et de la 5-méthylcytosine

Numéro de la fiche : OPR-709

## Sommaire

### DIRECTRICE/DIRECTEUR DE RECHERCHE

Richard J. Wagner, Professeur -  
Département de médecine nucléaire et  
radiobiologie

### Renseignements

[richard.j.wagner@usherbrooke.ca](mailto:richard.j.wagner@usherbrooke.ca)

### UNITÉ(S) ADMINISTRATIVE(S)

Faculté de médecine et des sciences de la  
santé

Département de médecine nucléaire et  
radiobiologie

Département de biochimie et de  
génomique fonctionnelle

### CYCLE(S)

2e cycle

3e cycle

### LIEU(X)

Campus de la santé

---

## Description du projet

Les mutations les plus courantes dans les génomes d'organismes à métabolisme aérobiques sont les transitions G:C à A:T. Le biais vers ces mutations dans les dinucléotides CpG est encore plus dramatique et étroitement associé au cancer et à d'autres maladies liées à l'âge. Nous émettons l'hypothèse que ces mutations résultent de l'oxydation initiale de la cytosine (C) et de la 5-méthylcytosine (5mC) par les espèces réactives de l'oxygène (ERO) suivie de la perte du groupement amine exocyclique, c'est-à-dire la désamination. La réaction des ERO avec la double liaison 5,6 de C et 5mC rend le groupe aminé exocyclique plus d'un million de fois plus sensible à la désamination par rapport aux composés natifs avec une double liaison 5,6 intacte. De façon subséquente à leur désamination, les produits d'oxydation risquent fortement de se mésappairer avec l'adénine via l'action de la polymérase lors de la réplication de l'ADN, entraînant une substitution du code génétique de C (ou 5mC) vers la thymine (T).

L'objectif principal de ce projet est d'examiner la désamination des dérivés oxydés C et du 5mC dans une sélection d'oligonucléotides synthétiques afin de comprendre l'effet de la séquence sur les taux de désamination. Cela nous permettra ainsi de corrélérer les sites potentiels de désamination induite par l'oxydation avec la mutagenèse dans le génome. Les principaux produits d'oxydation des dérivés de la cytosine (par exemple, les 5,6-glycols, la 5-hydroxyhydantoïne) seront incorporés dans les oligonucléotides par des réactions d'oxydation spécifiques et des méthodes de synthèse d'acides nucléiques développées dans notre laboratoire. Les taux de désamination de ces produits seront déterminés en suivant la cinétique d'incorporation de l'eau isotopiquement marquée (H<sub>2</sub><sup>18</sup>O) après désamination dans la structure du produit final en utilisant la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). Les résultats préliminaires indiquent de grandes variations de 3 à 4 fois dans la demi-vie des produits d'oxydation de C et 5mC en fonction de la séquence.

Exigences particulières:

Intérêt pour la chimie des acides nucléiques et les dommages et la réparation de l'ADN.

---

Recommandations de la Faculté :

Avant d'enregistrer une demande d'admission officielle, contactez un chercheur qui acceptera de diriger vos études.

Pour les candidats internationaux, il est essentiel de faire la demande d'admission deux trimestres à l'avance afin de permettre l'obtention du Permis d'études (Gouvernement du Canada) et le Certificat d'acceptation du Québec (Gouvernement du Québec)

## Discipline(s) par secteur

### Sciences de la santé

Biochimie, Biologie cellulaire, Biologie moléculaire, Pharmacologie, Physiologie

### Sciences naturelles et génie

Chimie, Génie biomédical et génie biochimique

## Financement offert

Oui

À discuter selon le grade postulé

La dernière mise à jour a été faite le 2 mars 2022. L'Université se réserve le droit de modifier ses projets sans préavis.