

1. Structures chromosomiques indispensables au cycle cellulaire

Pour passer le cycle cellulaire (et donc se maintenir au cours des divisions cellulaires), trois structures chromosomiques sont indispensables : le centromère et les 2 télomères (extrémités terminales du chromosome).

1.1 Le centromère

Les centromères ont été décrits comme des **constrictions primaires** le long des chromosomes eucaryotes. Ils jouent plusieurs rôles pendant la mitose et la méiose.

- D'une part, ils sont responsables du maintien de la cohésion des chromatides sœurs avant l'anaphase.

- D'autre part, les centromères sont le lieu de la formation du kinétochore, la plateforme protéique qui s'organise autour du centromère et qui se lie aux microtubules du fuseau mitotique.

- Ainsi les centromères sont impliqués dans la migration des chromosomes lors de l'anaphase (Figure 30). L'ADN de la région centromérique est appelé CEN.

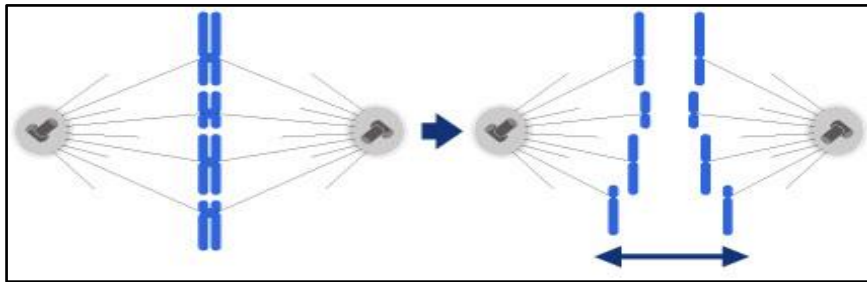


Figure 1 : Centromère indispensable à la migration des chromatides le long du fuseau (Twyman, 2002)

1.2 Les télomères

Les télomères constituent une structure chromosomique localisée au niveau des extrémités terminales des bras chromosomiques. Ils ont pour fonction de fournir une certaine **stabilité** aux chromosomes en rendant leurs extrémités inertes vis-à-vis de l'interaction avec d'autres chromosomes. À l'inverse des chromosomes cassés dont les extrémités peuvent **se joindre** à d'autres extrémités similaires, les régions télomériques ne fusionnent pas l'une avec l'autre ni avec les extrémités des chromosomes cassés.

La réplication des télomères nécessite un complexe protéique : **la télomérase**. En son absence l'ADN des télomères raccourcit à chaque réplication.

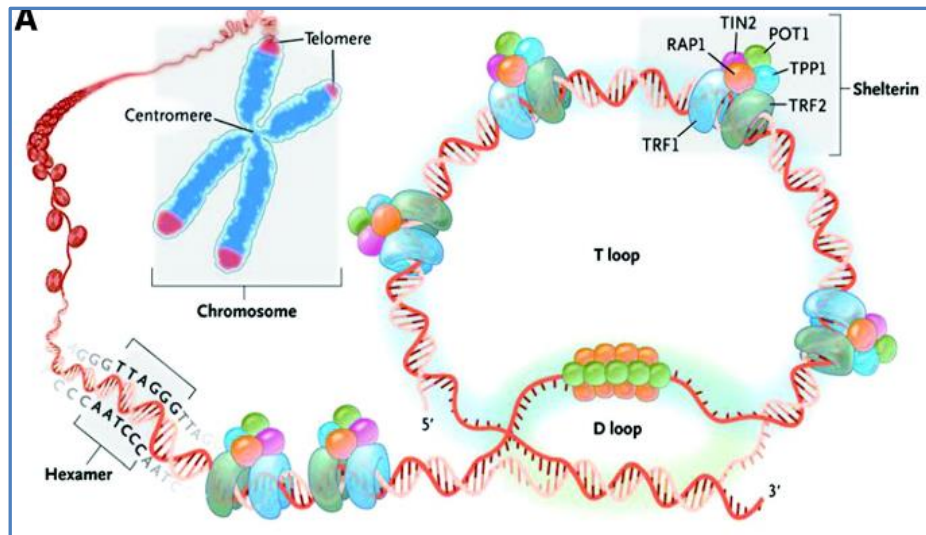


Figure 2 : Structure du télomère (Kovacic et al., 2011)

2. Mécanismes des remaniements chromosomiques structuraux

Les remaniements de structure sont liés à des cassures suivies de recollement. Les recollements sont indispensables pour reconstituer un télomère palindromique.

Les cassures sont la conséquence de l'action d'**agents mutagènes** qui entraînent la **rupture de liaisons de covalence** assurant normalement la cohésion des brins d'ADN. On peut distinguer:

- une **mutagenèse chimique** induite par des substances toxiques (ex : moutarde azotée)
- une **mutagenèse radio-induite** (rayonnements ionisants).

Les recollements sont liés à des **systèmes de réparation**. Ces recollements surviennent immédiatement après les cassures, mais leur mise en place peut aboutir à des reconstitutions chromosomiques qui ne correspondent plus à la configuration initiale d'où l'apparition de chromosomes remaniés.

On distingue les anomalies structurales secondaires à 1 ou 2 cassures et les remaniements complexes nécessitant plus de 2 cassures.

2.1 Remaniements à une cassure

Remaniement à une cassure sur un chromosome non répliqué explique certaines délétions terminales si la cassure se produit dans une zone palindromique (Figure 32).

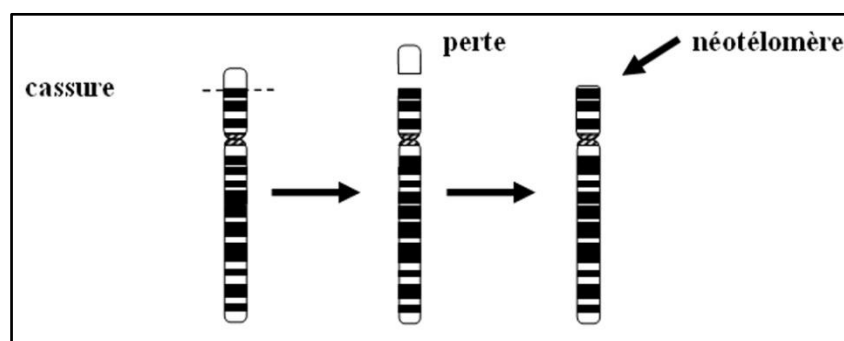


Figure 3 : Délétion terminale et formation d'un néo-télomère (Sanlaville et Turleau, 2011)

2.1.1 Remaniement à une cassure sur un chromosome répliqué

Ce type de remaniement entraîne l'apparition d'un chromosome **dicentrique** aux conséquences variables selon qu'il se produit à l'anaphase un **blocage de la division** par mise en tension d'un **pont chromosomique**, un **dérageage centromérique** ou une **rupture du pont chromosomique** (Figure 4).

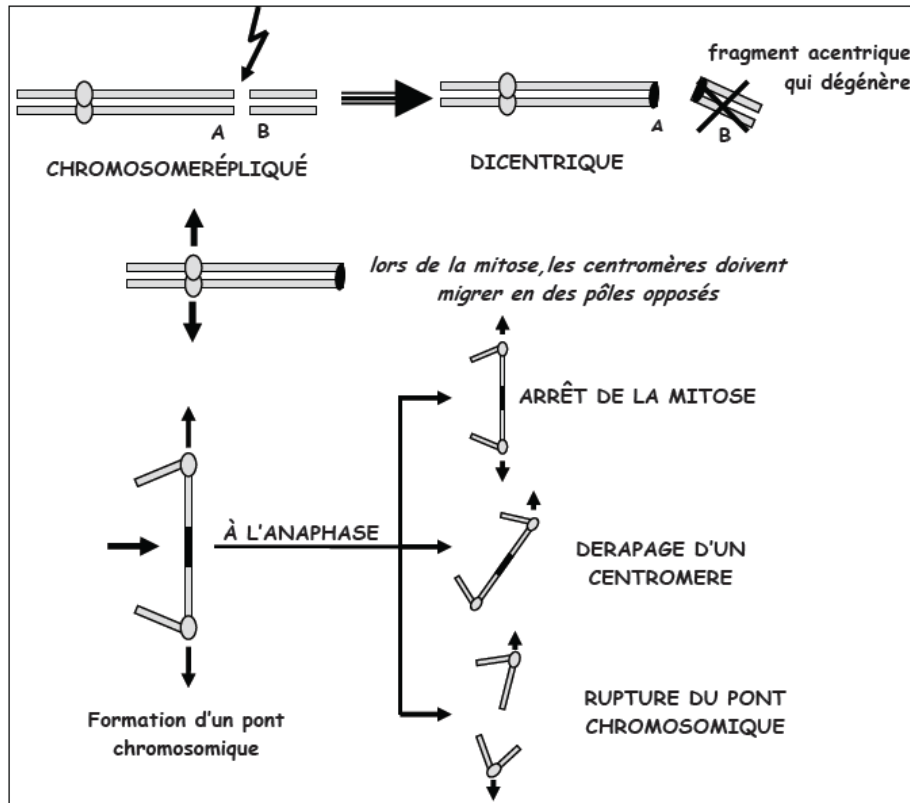


Figure 4 : Représentation schématique du remaniement à une cassure sur un chromosome répliqué.

2.2 Remaniements à deux cassures

2.2.1 Remaniement à deux cassures sur un même chromosome

2.2.1.1 Chromosome en anneau : r chromosome

Les anneaux résultent d'une cassure à chaque extrémité d'un chromosome suivie par un recollement avec perte des segments distaux (Figure 5). Ils sont donc assimilables à une double délétion.

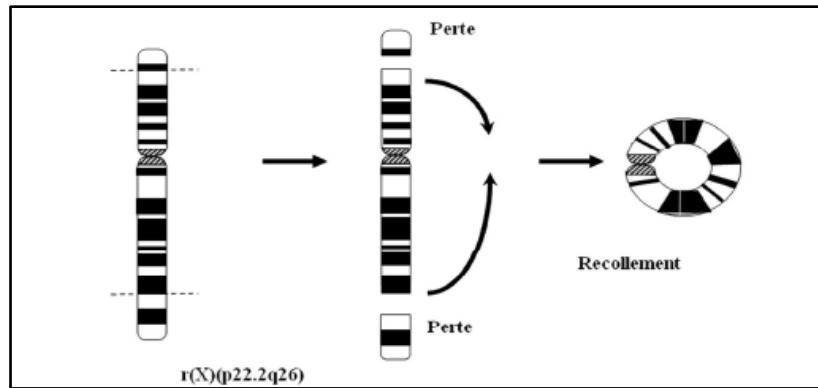


Figure 5 : Mécanisme de formation d'anneau chromosomique (Sanlaville et Turleau, 2011)

- **Délétion intercalaire : del**

Les délétions intercalaires résultent de deux cassures sur un même bras chromosomique avec perte du segment intercalaire (interstitiel) (Figure 6).

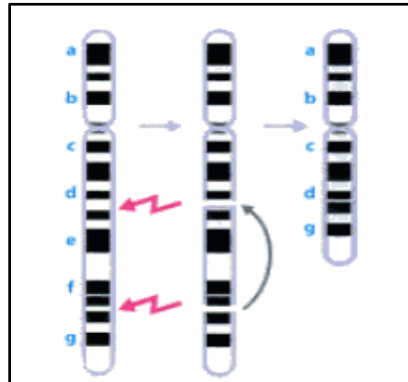


Figure 6 : Mécanisme de formation de la délétion intercalaire (Read et Donnai, 2009)

- **Les inversions : inv**

Les inversions sont dues à deux cassures sur le même chromosome, suivies de recollement après inversion du segment intermédiaire. Elles sont dites **péricentriques** si le centromère est **compris** dans le segment intermédiaire (Figure 7).

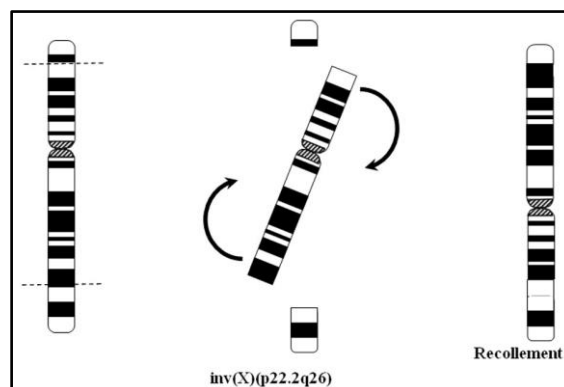


Figure 7 : Mécanisme de formation de l'inversion péricentrique (Sanlaville et Turleau, 2011)

Elles sont dites **paracentriques** si les deux cassures se sont produites sur le même bras chromosomique (Figure 37).

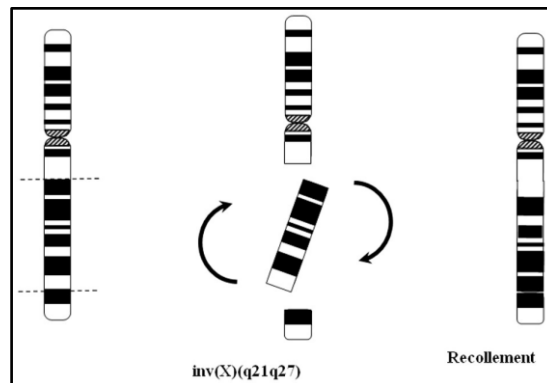


Figure 8 : Mécanisme de formation de l'inversion paracentrique (Sanlaville et Turleau, 2011)

2.2.2 Remaniement à deux cassures sur deux chromosomes

Il s'agit essentiellement de translocations. Une translocation est caractérisée par deux cassures sur deux chromosomes différents, le plus souvent non-homologues, et recollement après échange des segments distaux. On distingue deux formes majeures de translocations : les translocations **robertsoniennes** et les translocations **récioproques**

Les translocations robertsoniennes se produisent entre chromosomes acrocentriques (13, 14, 15, 21 et 22) par fusion centrique ou, le plus souvent, par cassures dans les régions juxtacentromériques (Figure 9).

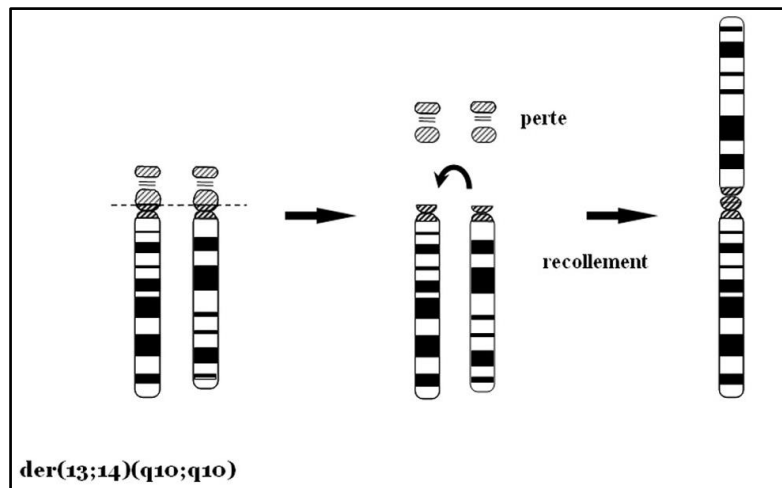


Figure 9 : Mécanisme de formation de la fusion centrique (Sanlaville et Turleau, 2011).

Les translocations réciproques sont dues à des échanges de segments chromosomiques entre deux chromosomes, les points de cassure s'étant produits ailleurs que dans les régions juxtacentromériques des acrocentriques (Figure 10).

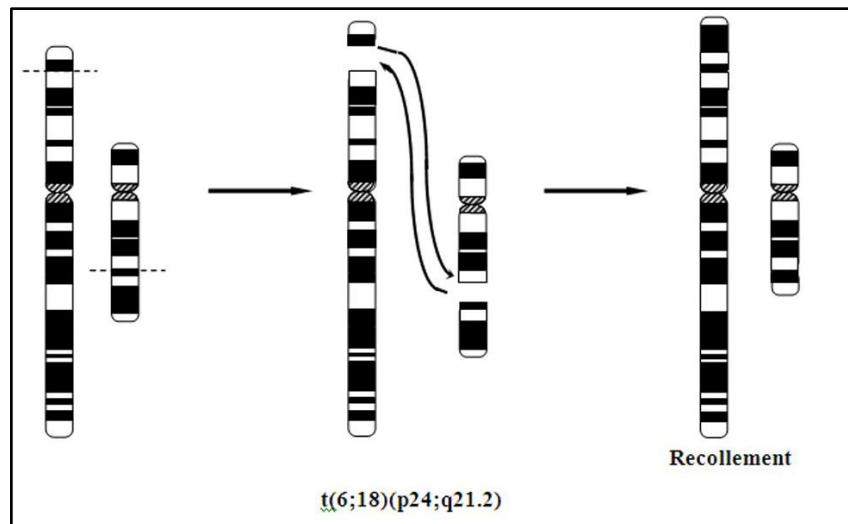


Figure 10: Mécanisme de formation d'une translocation réciproque entre le bras court d'un chromosome 6 et le bras long d'un chromosome 18 paracentrique (Sanlaville et Turleau, 2011)