

Mutations chromosomiques

Introduction

Les mutations géniques correspondent essentiellement à des altérations qualitatives du matériel génétique. Les Mutations chromosomiques ou génomiques sont des modifications surtout quantitatives de l'information héréditaire. Elles se manifestent par des changements profonds dans la structure d'un ou de plusieurs chromosomes (mutations chromosomiques), ou encore par des variations du nombre de chromosomes (mutations génomiques). Ces anomalies décrites sous le terme global d'aberrations chromosomiques sont cytologiquement décelables et se définissent par un caryotype particulier.

1- Anomalies du nombre (variations numériques)

1-1- Anomalies du nombre portant sur les autosomes: Trisomie 21

L'anomalie la plus connue est la trisomie 21, première maladie chromosomique mise en évidence. dans le caryotype du malade, le chromosome 21, un acrocentrique très court, figure en trois exemplaires au lieu de deux. Les malades présentent les signes cliniques du « mongolisme » classique: débilité mentale, cardiopathie "Affection du cœur", troubles de la croissance, hyperlaxité musculaire, faciès élargi au niveau des pommettes, langue fissurée .. etc. les anomalies observées, en particulier la débilité mentale, peuvent être mise en relation avec une altération des processus oxydatifs intracellulaires. Le chromosome 21 porte sur son grand bras le locus génique gouvernant la synthèse d'une enzyme: la superoxyde dismutase soluble (SOD_1) qui intervient dans les phénomènes d'oxydation cellulaire. Chez les trisomiques 21 une activité aggravée de la SOD_1 , serait responsable d'une diminution du taux cellulaire en O_2 et d'une augmentation de la concentration du H_2O_2 . l'effet toxique traduirait par des altérations et une dégénérescence des cellules nerveuses, et d'une façon générale par un vieillissement cellulaire prématuré.

L'origine de la maladie est liée à un déroulement anormal de la gamétogenèse. Chez l'un des parents du malade une mal ségrégation des chromosomes 21 intervient au cours de l'une des deux divisions de la méiose. La non séparation aboutit à la formation de gamètes anormaux: diplo-21(deux chromosomes 21) et nullo-21(pas de chromosomes 21). Au moment de la fécondation, si un gamète à deux chromosomes 21 s'unit à un gamète normal possédant un chromosome 21, le zygote (et l'organisme) résultant sont trisomiques pour le chromosome 21.

D'autres anomalies numériques affectant les autosomes sont connues (trisomie 13,14, 15 ou monosomie de la perte de certains chromosomes)

2-Anomalies de structure (variations structurales)

Ces anomalies résultent de cassures chromosomiques, qui entraînent une perte ou un déplacement des segments isolés et la formation de chromosomes rectifiés.

2-1-Délétion

après la cassure d'un chromosome le fragment non pourvu du centromère (fragment acentrique) se perd car il ne peut participer aux mouvements de la mitose. Le fragment centrique peut être transmis aux générations cellulaires suivantes. En général les sujets porteurs de délétions importantes ne sont pas viables.

On peut rencontrer des délétions autosomiques (bras court du chromosome 5, maladie du cri du chat bras des chromosome 18 ou 21) ainsi que des délétions affectant le chromosome X .

2-2-Double rupture

La perte d'un segment médian (ne comportant pas le centromère) provoque un état pathologique sérieux mais si le segment se dissocie aux deux fragments extrême en inversant sa polarité, il n'y a pas de perte de matériel génétique et le sujet porteur est normal.

Notons que si les deux cassures sont subterminales, le chromosome peut se refermer en un anneau qui se perd facilement lors des mitoses successives et confèrent aux sujets atteints les caractères d'une véritable monosomie, létale à court terme.

2-3-translocation

On appelle translocation le transfert d'un fragment plus ou moins important d'un chromosome sur un autre chromosome, homologue ou non. Il existe deux types principaux :

* Translocation réciproques: il y a formation de deux cassures intéressantes sur deux chromosomes distincts, suivie d'un échange des fragments acentriques entre les deux chromosomes.

* Translocation par fusion centrique : elles portent sur des chromosomes acrocentriques qui fusionnent dans leur région centrométrique pour former un unique chromosome métacentrique.

A l'occasion de la translocation une perte de matériel chromosomique peut se produire dans de nombreux cas cette perte est négligeable; les individus atteints ne présentent ni excès ni défaut de matériel génétique et ne manifestent aucun trouble. la translocation est dite équilibrée. cependant lorsque ces sujets normaux atteints d'une translocation équilibrée effectuent leur gamétogenèse , ils forment des gamètes anormaux à la suite d'une mal ségrégation des chromosomes homologues impliqués dans la translocation , la descendance est alors affectée.

Exemple Translocation entre deux chromosomes 21

Lorsque le porteur de cette anomalie (qui est normal) effectue sa gamétogenèse. il élabore deux types de gamètes :

- diplo-21(21-21)
- nullo-21

Ces gamètes donnent par fécondation avec un gamète normal deux types d'embryons :

- 50% mongoliens, porteur d'une trisomie 21;
- 50% monosomiques 21. létalité.

dans la translocation 21-21 on constate que tous les descendants viables d'un parent transloqué sont mongoliens.

Certains allèles chez le maïs, c'est chez les bactéries, et plus précisément chez *E. coli* que leur nature moléculaire a été comprise en premier lieu. Jordan, Saedler et Starlinger (1968) et Ahdya et Shapiro (1969) montrent que les mutations polaires dans le groupe des gènes d'utilisation du galactose résultaient de l'insertion de segments d'ADN. L'analyse d'ADN hétéroduplex de phages transducteurs contenant ces mutations révéla ensuite que ces insertions étaient des séquences d'ADN discrètes qui furent désignées IS (« Insertion Sequence »). Les IS sont les éléments transposables les plus simples.

3-Selection de mutants

Les mutations spontanées se produisent rarement au sein d'une population d'individus d'une espèce quelconque. Les chercheurs utilisent des produits mutagènes pour augmenter la fréquence d'apparition des mutants qui portent des mutations affectant des fonctions particulières, qu'il faut sélectionner parmi une population de mutants hétérogènes, obtenus à partir d'une culture de cellules ou d'organismes. Un certain nombre de procédés de sélection et d'enrichissement ont été mis au point pour améliorer l'isolement de mutants spécifiques.

3-1- mutants morphologies

Comme leur nom l'indique ils ont des phénotypes différents du type normal (appelé type sauvage) reconnaissables à l'œil nu ou au microscope. Chez les organismes diploïdes les mutations qui conduisent un phénotype mutant visible sont souvent récessives si bien que le phénotype mutant n'apparaît que lorsque la mutation est homozygote. C'est pourquoi les mutants visibles n'apparaissent chez les organismes diploïdes qu'après croisement au sein de la population mutagénisée. Au contraire, chez les organismes haploïdes, les mutants morphologiques apparaissent d'emblée. On connaît de nombreux exemples de mutants visibles. Chez les organismes diploïdes, on peut citer les mutants de couleur de pelage chez les animaux et de couleur de pétale des fleurs chez les plantes? Chez les organismes haploïdes on connaît les mutants de bactérie *Streptococcus pneumoniae* qui produisent des colonies d'apparence granuleuse sur milieu solide au lieu des colonies lisses du type sauvage, les mutants "petite" de la levure qui produisent des colonies de tailles très inférieures à celle de la souche sauvage et les mutants du champignon *Neurospora crassa* qui poussent sous forme de colonies bien bornées au lieu de la croissance filamenteuse " en toile d'araignée" présentée par la souche sauvage.

3-1- mutants dont la capacité de croissance est touchée par la mutation

Ils sont le plus souvent isolés et étudiés chez les organismes peuvent pousser sur des milieux minimum simples et bien définis contenant une source de carbone, des sels quelques oligo-éléments et parfois des vitamines, à partir de quoi ils peuvent synthétiser toutes les molécules dont ils ont besoin, acides aminés, purines et pyrimidines, certaines vitaminesetc. La souche standard laboratoire qui peut pousser sur milieu minimum est appelée souche sauvage, ou souche **prototrophe**.

En mutagénisant la souche sauvage on peut isoler des cellules qui ne peuvent plus pousser sur milieu minimum et qui nécessitent un milieu supplémenté. Les souches mutantes appelées **auxotrophes** (ou mutants nutritionnels ou biochimiques) sont incapables de synthétiser un métabolite essentiel à la croissance cellulaire, par exemple un acide aminé, une purine, une pyrimidine ou une autre molécule essentielle qu'il faut donc rajouter au milieu minimum pour permettre la croissance de la souche mutante.

Types of mutation

