

La méiose

La méiose est le **mode de division spécifique des cellules germinales**. Elle permet d'obtenir 4 cellules haploïdes ou gamètes (1n chromosomes) à partir d'une cellule diploïde (2n chromosomes). Le retour à l'état diploïde sera assuré par la fusion de 2 gamètes ou fécondation. Elle est donc la base **de la reproduction sexuée**, utilisée chez tous les eucaryotes supérieurs.

Généralités

Finalité de la Méiose

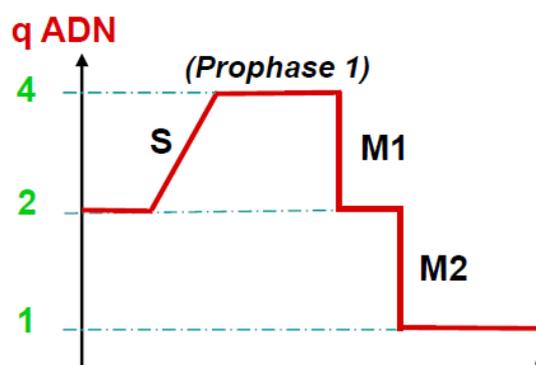
Dans une cellule diploïde, chaque **chromosome** est présent en **double exemplaire** (diploïdie), appelés **homologues** : un chromosome d'origine paternelle et un chromosome d'origine maternelle. Après une phase S, chaque chromosome s'est dupliqué pour donner 2 chromatides sœurs, indiscernables car reliées par les complexes cohésines. Le complexe formé par les 2 homologues, soit 4 chromatides est appelé **bivalent**. *Le déroulement des « mitose de la méiose » est globalement similaire à celui de la mitose (condensation des chromosomes, fuseau mitotique,...) : nous ne détaillerons que les particularités de cette « mitose », la différenciant de celle que nous venons d'étudier !*

Le but de la méiose est de produire 4 gamètes haploïdes à partir d'une cellule germinale diploïde. Pour cela, la cellule diploïde va enchaîner **une phase S et deux phases M particulières**.

Lors de la **première mitose M1**, les chromatides sœurs de chaque homologue restent liés, ségrégant dans la même cellule. Les cellules issues de cette mitose n'ont qu'une copie de chaque homologue : **mitose réductionnelle**, permettant de **passer en phase haploïde** (*en grec, méiose signifie réduction*). Mais chaque homologue est encore formé des 2 chromatides sœurs (1n chromosome, 2q ADN / cellule).

La deuxième mitose M2 permet la séparation des chromatides sœurs, tel que nous l'avons vu lors d'une mitose classique. Il n'y a donc pas de modification du nombre de chromosome, d'où son nom de **mitose équationnelle** (1n chromosome et 1q ADN / gamète). Son déroulement est similaire à celui d'une mitose, si ce n'est l'absence de prophase du fait que les chromosomes issus de M1 sont déjà condensés.

Seule M1 est particulière, avec une **très longue prophase**, permettant de fixer les bivalents sur le fuseau mitotique. *Nous n'étudierons que le début de cette mitose, jusqu'à la transition Métaphase – Anaphase séparant les homologues, le reste étant similaire à ce que nous venons de voir lors de la mitose.*



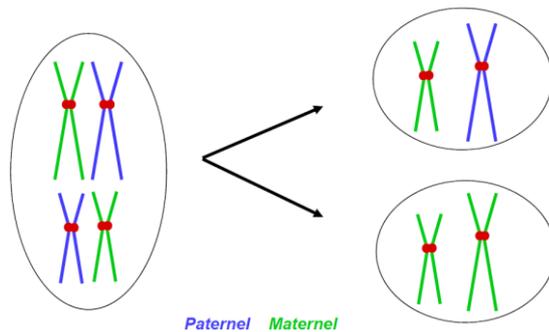
Reproduction sexuée

Stratégie de survie permettant de modifier la constitution génétique de la descendance. Elle confère un avantage sélectif (ou non) permettant une adaptabilité face à un environnement changeant.

Elle comporte 2 niveaux de « brassage » :

- **Brassage chromosomique**

Il résulte de l'**orientation aléatoire des bivalents sur le fuseau mitotique**, générant une répartition aléatoire des chromosomes paternels et maternels entre cellules. Le nombre de combinaisons possibles dans l'espèce humaine est de 2^{23} , soit 8,4 millions de **gamètes**. Ce niveau ne modifie pas les gènes.



- **Brassage intrachromosomique ou génétique**

Par **échange de bout de chromosomes** entre chromatides au sein d'un bivalent, **lors de la prophase particulière de M1** (subdivisée en 5 stades). Il permet :

- ⇒ **Une recombinaison génétique**, générant de nouveaux chromosomes
- ⇒ **Des mutations** lorsque les recombinaisons se font au sein d'un gène : modification physique du gène.

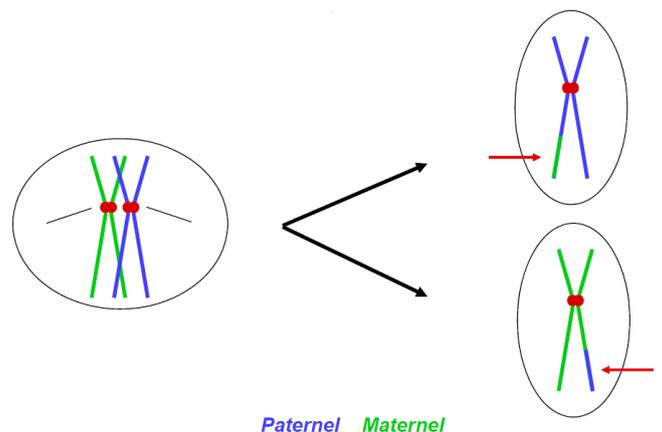
Ceci provient du fait que chaque chromosome doit subir au moins 1 événement de **recombinaison génétique** avec son homologue, résultant de la formation d'**enjambements** (ou « crossing over ») et formant physiquement des **chiasmats** (cf. mécanisme).

Les conséquences pathologiques de la méiose seront vues plus loin.

Les modifications du génome engendrées par la méiose sont **transmissibles à la descendance (lignée germinale)**, contrairement à celle de la mitose (lignée somatique). Elles peuvent devenir **héréditaires**, c'est-à-dire retrouvées dans toute la descendance. Mais la majeure partie d'entre elles sont responsables de blocages de la méiose, entraînant une **stérilité** qui interdira la transmission à la descendance ultérieure.

Généralement les gamètes issus de la méiose sont différents selon le sexe :

- Gamète volumineux et immobile, l'ovocyte (ou œuf)
- Gamètes petits et mobiles, les spermatozoïdes



Durée de la méiose

Très longue, du fait de la Prophase 1 qui représente à elle seule 90% de la durée globale de la méiose.

- Homme : 17 jours
- Femme : plus de 40 ans. La méiose commence au 7ème mois in utéro et s'achèvera entre la puberté et la ménopause !

Méthodes d'étude

Les mêmes que celles de la mitose, avec mention spéciale pour la cytogénétique (étude des caryotypes).

Mécanismes moléculaires de la prophase 1

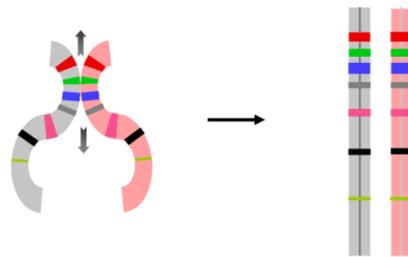
La longue prophase 1 doit permettre :

- ⇒ La « liaison » des homologues pour assurer un accrochage amphitélique sur le fuseau
- ⇒ La recombinaison génétique

Pour cela, elle comporte 3 évènements : l'appariement, la recombinaison et le synapsis

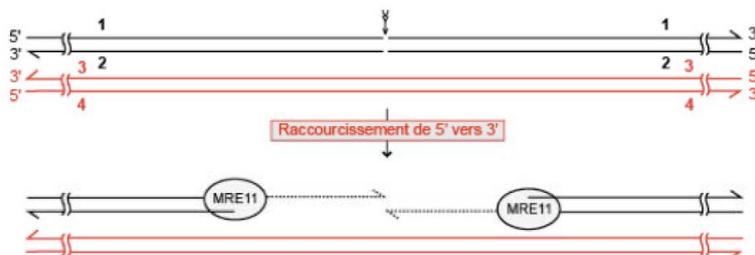
L'appariement

Les 2 homologues de chaque paire vont s'**aligner selon leurs séquences** et s'apparier en utilisant la complémentarité de séquence.



Une **DNA Topoisomérase 2** (enzyme coupant les 2 chaînes d'une molécule d'ADN), Spo11, coupe les 2 brins de la double hélice d'une des chromatides d'un homologue. Une **exonucléase 5', 3'** (enzyme éliminant les nucléotides d'une des 2 chaînes de la double hélice d'ADN, depuis l'extrémité 5' vers l'extrémité 3') élimine l'une des 2 chaînes sur une courte longueur, générant un ADN simple chaîne 3' sortant qui sert d'amorce pour retrouver sa séquence complémentaire sur une des chromatides de l'autre homologue. Cela permet l'appariement physique des 2 homologues, en respectant l'ordre des séquences.

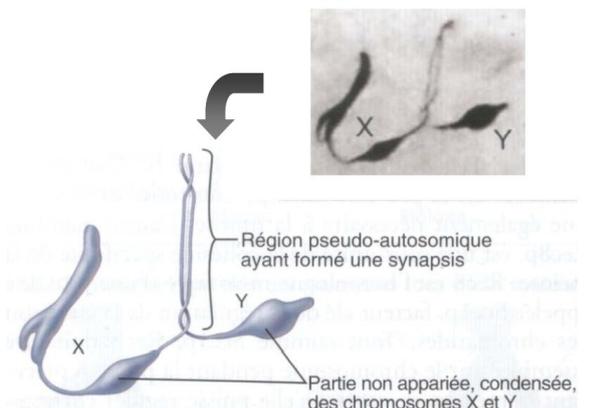
Coupure double brin



Génération de simple brin

Cas particulier des chromosomes sexuels X et Y

Ces chromosomes ne présentent que peu de séquences homologues, sauf au niveau de courtes régions situées aux extrémités télomériques (extrémité libre du chromosome), les **régions pseudo-autosomiques**. Elles sont mises à profit pour former un appariement, puis, au-delà, la formation de chiasmats permettant le passage de M1.



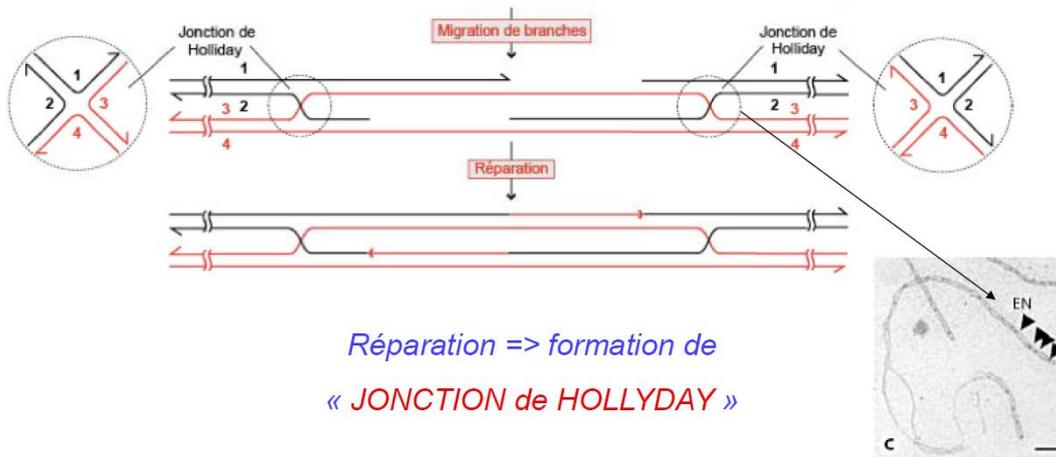
Cas des chromosomes sexuels

La recombinaison génétique

Elle aboutit à l'échange physique de séquences ou morceaux de chromosomes entre chromatides des 2 homologues.

Le brin invasif formé ci-dessus sert d'amorce pour une réplication à partir du brin complémentaire de la chromatide receveuse. Après réparation des ADN, il se forme une **structure en X ou jonction de Holliday** (cf. UE1, recombinaison homologue). Les complexes protéiques autorisant ceci sont les **nodules précoces de recombinaison**.

Extension du simple brin par synthèse d'ADN (réplication)



Réparation => formation de
« JONCTION de HOLLIDAY »

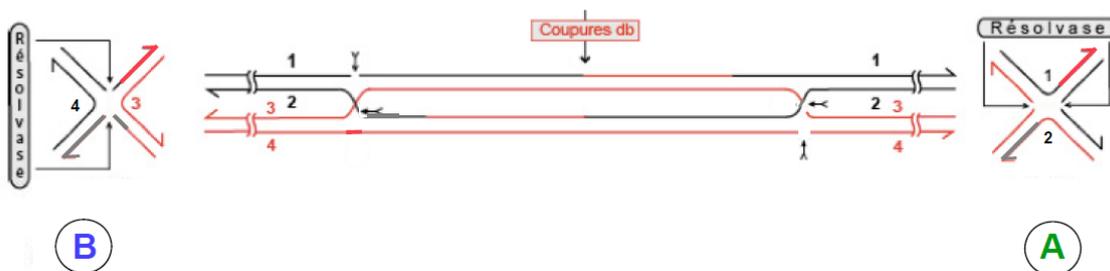
Nodules précoces : EN

Une réparation va résoudre la jonction de Holliday (le détail sera vu un UE1). La réparation par coupure d'une chaîne suivie d'une liaison génère 2 possibilités :

Résolution des jonctions de Holliday par coupure

Brins envahissants

Brins receveurs



Cette double possibilité explique pourquoi les nodules précoces sont plus nombreux que les nodules tardifs. La mise en place d'un nodule de recombinaison gêne la mise en place d'un autre dans son voisinage, cela constitue un système d'espacement et de régulation de la recombinaison. *Le nombre moyen d'enjambements est de :*

- *4 pour les grands chromosomes*
- *2 à 3 pour les chromosomes moyens*
- *1 pour les petits chromosomes*

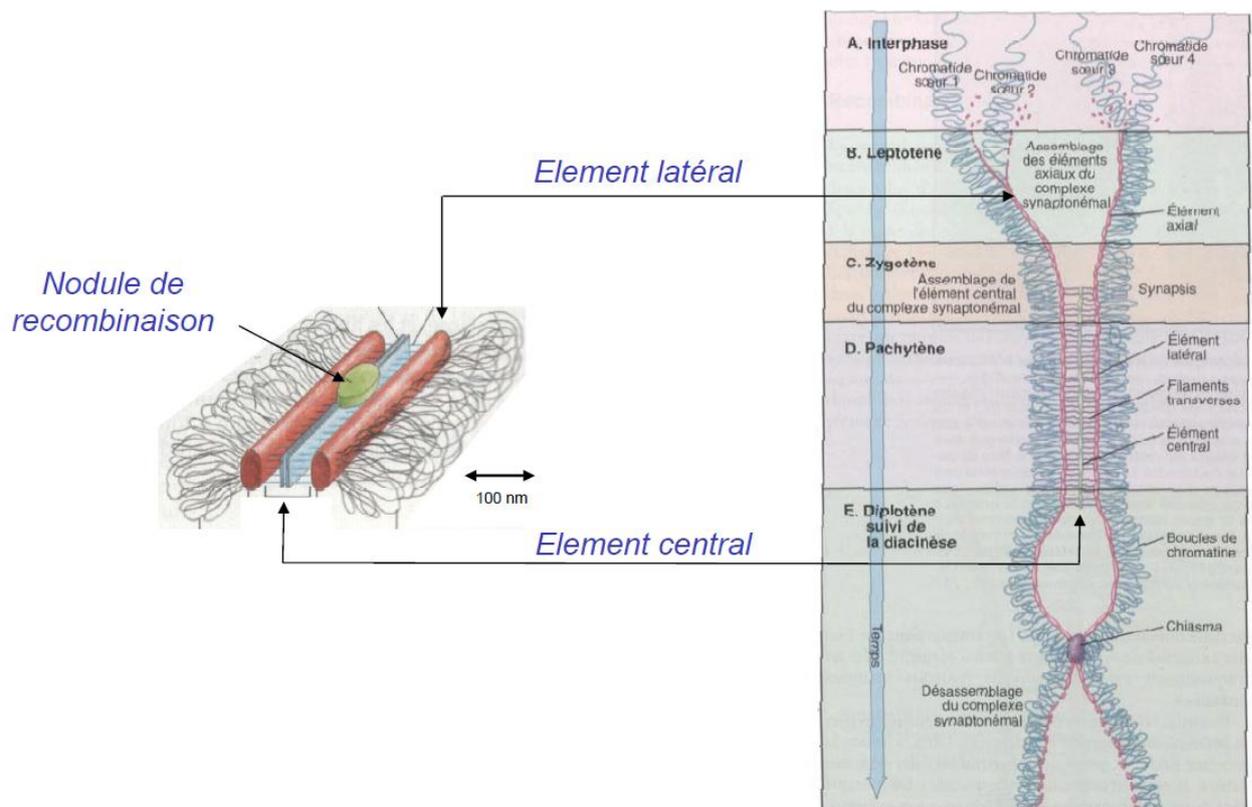
La recombinaison commence donc dès l'appariement avec la mise en place des nodules précoces et se termine lors du synapsis avec les nodules tardifs.

Le synapsis ou complexe synaptonémal

Le synapsis (*union, en grec*) est une **association intime des chromosomes homologues**, espacés de 90 à 100 nm. Elle est assurée par la mise en place d'une structure protéique, le **complexe synaptonémal**.

Ce complexe est indispensable à la recombinaison et converti en chiasma (après sa dissolution) les sites où la recombinaison a eu lieu, c'est-à-dire où se sont formés des enjambements.

Sa structure, très conservée parmi les espèces, ressemble à « une fermeture éclair » composée de **deux axes protéiques latéraux** et un **axe protéique central** reliés entre eux par les **fins filaments transverses**.



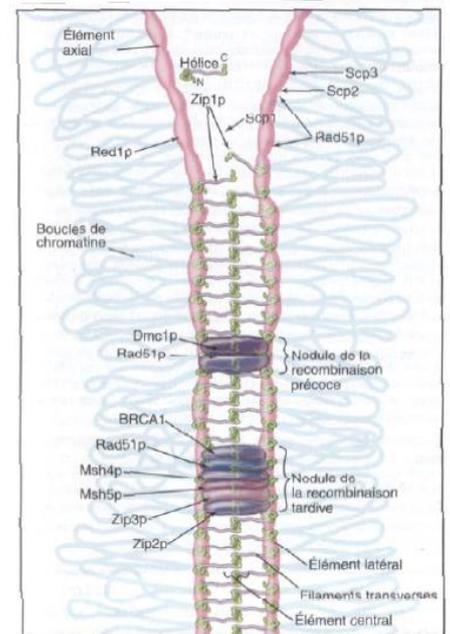
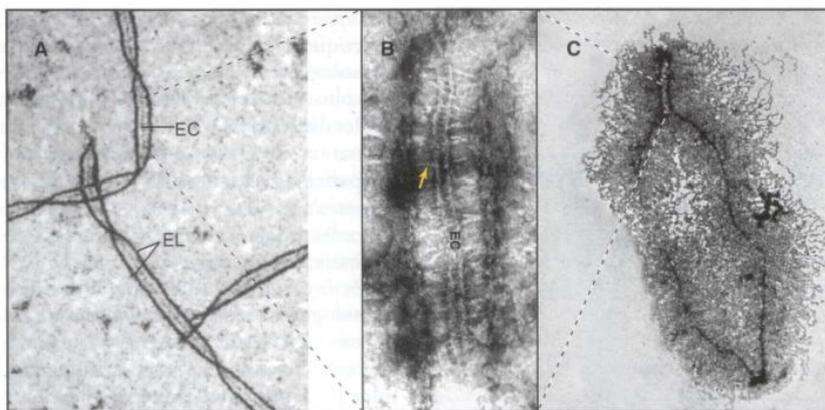
L'ADN des 2 chromatides de chaque homologue est **disposé en boucles** (de taille constante pour chaque espèce) s'étendant **vers l'extérieur** de la structure.

Parmi les protéines constituant les **axes protéiques latéraux**, on trouve les **cohésines** méiotiques (*Scp2 et 3*) reliant les chromatides sœurs.

Les filaments transverses sont composés d'une sous unité des cohésines (*Scp1*) associée à d'autres protéines. Leur zone de chevauchement correspond à l'axe protéique central.

Les **nodules tardifs** de recombinaison sont **enchâssés dans le complexe synaptonémal**.

Structure du Complexe Synaptonémal

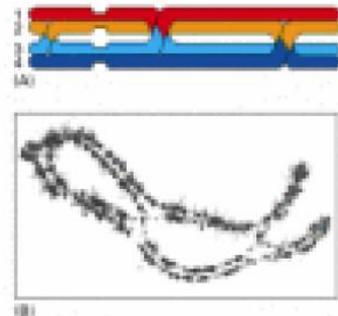
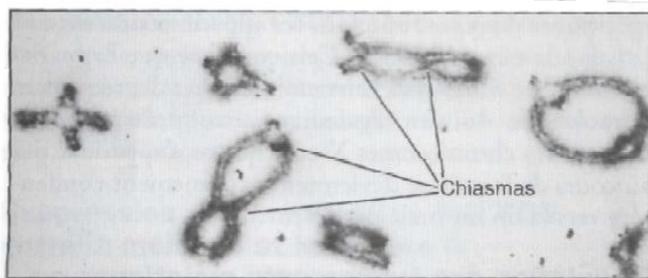


La longueur des complexes synaptonémaux est proportionnelle aux événements de recombinaison génétiques (enjambements puis chiasmas). Dans l'espèce humaine, les complexes féminins sont deux fois plus longs que les masculins : la recombinaison est plus importante lors de l'ovogenèse que lors de la spermatogenèse.

La **dissociation du complexe synaptonémal transforme les enjambements en chiasmas**. C'est une région où les 2 homologues ont échangé une partie de leurs chromatides par recombinaison génétique. La persistance des cohésines reliant les chromatides sœurs au sein de chaque homologue (*protégées de cdc5 par diverses protéines Sgo1 et Rec11*), y compris les portions échangées, forme un nœud topologique attachant les homologues. Ces nœuds ou **chiasmas s'opposent à la traction polaire** lors de la prométaphase 1 (*ils sont l'équivalent des cohésines juxta-centromériques qui n'existent qu'entre les chromatides sœurs*). Lors de la transition métaphase – anaphase 1, la **dissociation des cohésines** des bras chromosomiques uniquement par la séparase libère les bras des chromatides sœurs. L'indépendance des chromatides **délie les chiasmas, permettant l'ascension polaire de chaque homologue**. Mais les cohésines centromériques restent protégées, évitant la séparation des chromatides sœurs en M1.

Dissociation du Complexe Synaptonémal :

*Enjambements (nodules tardifs) => **CHIASMAS***

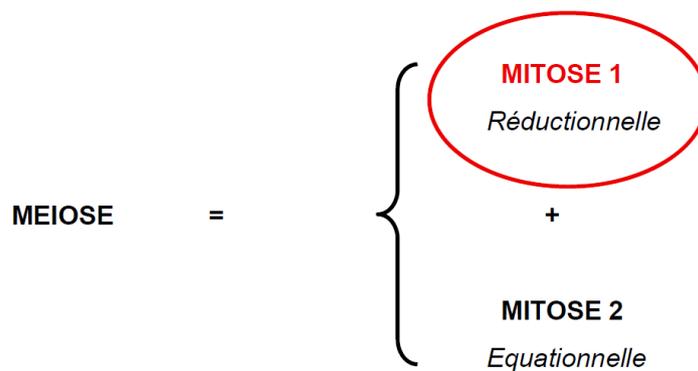


Les cohésines reliant les chromatides sœurs stabilisent les chiasmas

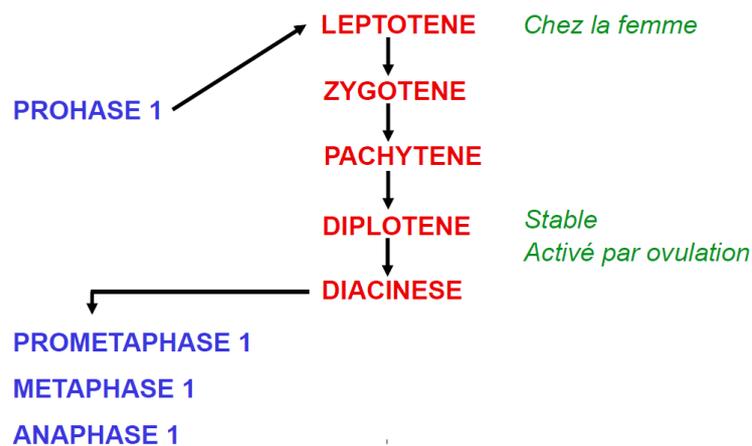
Aspect morphologique de la méiose 1

La méiose résulte de l'enchaînement de 2 mitoses particulières, M1 et M2. Le déroulement de chacune est globalement similaire à celui que nous avons vu lors de la mitose.

Aussi, nous ne verrons pas tout ce qui est commun aux 2, notamment les événements cytoplasmiques (fuseau mitotique, cytotélière, ...). Nous étudierons que ce qui est spécifique, plus particulièrement la longue prophase 1, mais aussi l'accrochage des homologues sur le fuseau lors de la prométaphase 1, la métaphase 1 et la transition métaphase – anaphase 1, en nous focalisant sur les événements nucléaires. Enfin, il faut rappeler que les 2 mitoses s'enchaînent sans passer par des phases G1 et S : les chromosomes ne décondenseront pas en fin d'anaphase 1 et vont directement passer en prométaphase 2.

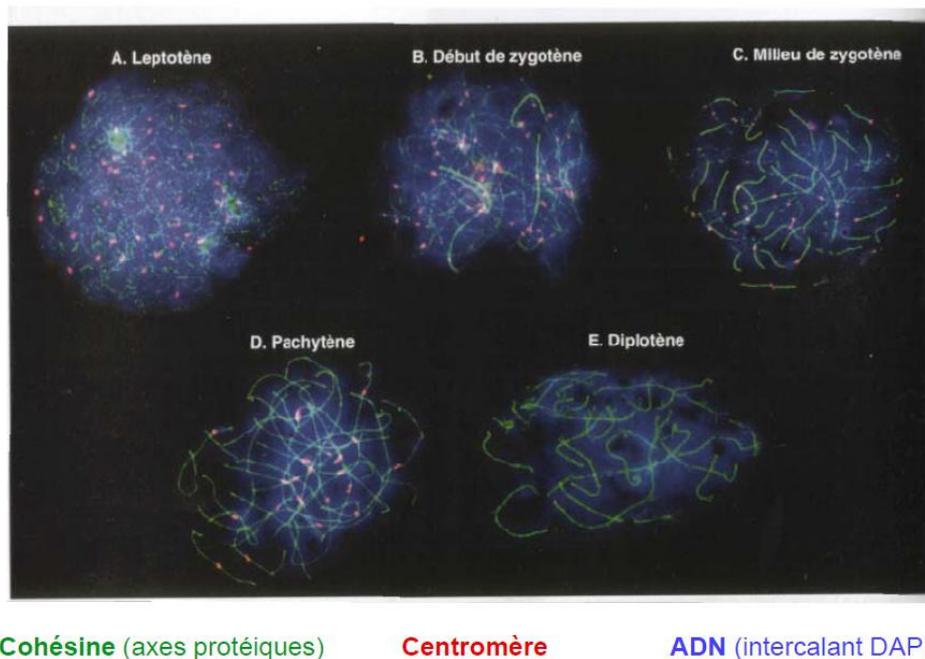


MITOSE M1



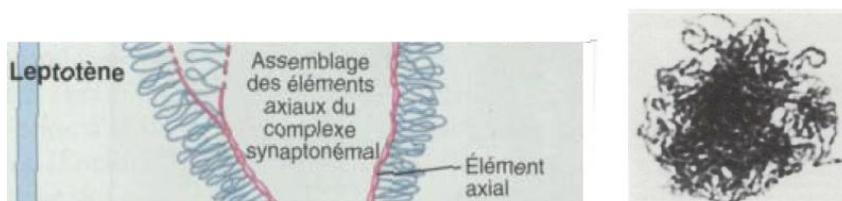
Prophase 1

Les évènements que nous venons d'étudier, appariement, recombinaison génétique et synapsis se déroulent lors de cette prophase. Ils vont générer des structures morphologiques particulières qui ont permis de l'ordonner en 5 stades successifs : Leptotène, Zygotène, Pachytène, Diplotène et Diacinèse. Durant cette prophase, l'enveloppe nucléaire persiste, mettant le contenu nucléaire à l'abri des évènements cytoplasmiques comme la formation du fuseau mitotique. La définition de ces stades repose uniquement sur l'aspect morphologique des noyaux de la cellule germinale.



- **Leptotène**

Ce stade ressemble étrangement au début de la prophase mitotique. **Les chromosomes commencent à s'individualiser** de la masse chromatinienne interphasique.



Les chromatides sœurs se condensent en boucles bordant un axe protéique, le futur axe latéral du complexe synaptonémal. Elles sont rattachées par les cohésines méiotiques qui se concentrent au niveau de cet axe.

Les télomères des chromosomes se fixent sur la face interne de l'enveloppe nucléaire.

L'appariement des homologues a lieu durant ce stade avec formation des premiers nodules précoces. Les homologues se disposent donc en registre, espacés en moyenne de 400 nm.

EN : nodule précoce



- **Zygotène**

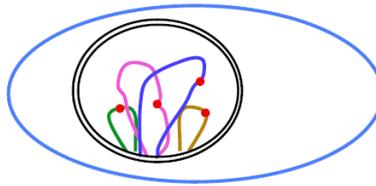
Caractérisé par le début de la **formation du complexe synaptonémal** (synapsis).

Les axes protéiques latéraux se structurent et commencent à interagir entre eux pour former l'axe protéique central et les filaments transverses, en plusieurs sites le long des homologues. Il en résulte un rapprochement des homologues, entre lesquels on observe les nodules précoces de recombinaison.

Les chromatides continuent leur condensation, donnant des chromosomes plus trapus.

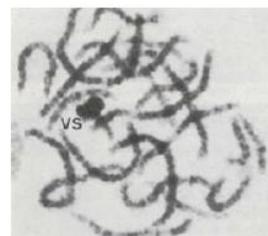
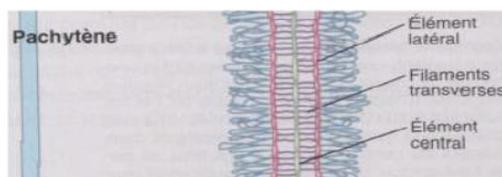


Les télomères des différents chromosomes se regroupent sur l'enveloppe nucléaire lors de la transition leptotène - zygotène : les chromosomes se disposent alors en boucles rayonnantes à partir de ce pôle, en forme de bouquet. On a donné le nom d'**ikebana** à cette structure (*mot japonais désignant l'art d'arranger les bouquets floraux*). Cela favoriserait l'appariement et donc, la recombinaison.



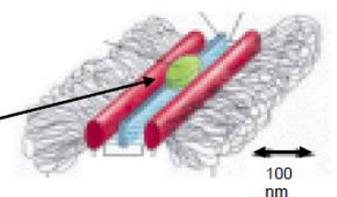
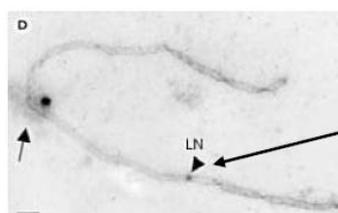
- **Pachytène**

Le complexe synaptonémal atteint sa complétion, s'étendant **sur toute la longueur des paires d'homologues**. Les chromosomes ont atteint leur degré maximum de condensation prophasique. Les télomères des paires se dispersent sur toute l'enveloppe nucléaire, détruisant l'ikebana.



On est au stade du synapsis, avec des nodules tardifs de recombinaison scellant les enjambements ou crossing over, la recombinaison est terminée.

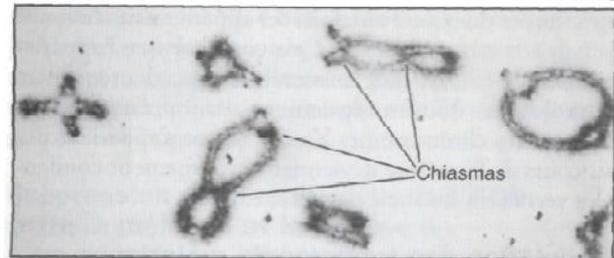
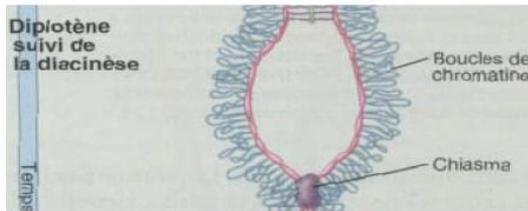
LN : nodule tardif



- **Diplotène**

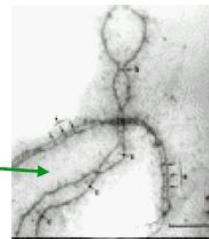
Les chromosomes entreprennent une **décondensation** partielle.

Les complexes synaptonémaux se dissocient. L'éloignement des homologues permet de visualiser les enjambements sous forme de **chiasmata : croisement de chromatides entre homologues**.



Les boucles d'ADN des chromatides sœurs se décondensent et deviennent accessibles aux complexes transcriptionnels (euchromatine). Cela constitue les **chromosomes plumeux** décrits dans l'ovocyte. Ils permettent à l'ovocyte de vivre une 40aine d'années, en assurant une capacité de renouvellement des protéines.

Boucles d'ADN décondensées
=> **TRANSCRIPTION**



- **Diacinèse**

Les **chromosomes se recondensent** pour permettre la séparation physique des homologues (mise en place des condensines). Il ne peut donc plus y avoir de transcription. Les homologues reliés entre eux par les chiasmata, constituent les bivalents.

L'enveloppe nucléaire se désagrège, terminant la prophase 1.



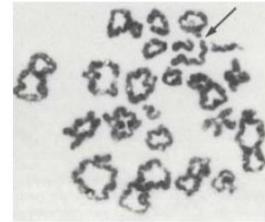
Prométaphase 1

Les centromères des homologues sont contactés par les fibres kinétochoriennes du fuseau méiotique. Sur chaque homologue, les **kinétochores des chromatides sœurs ont fusionné** et ne sont pas diamétralement opposés. Ils ne sont donc contactables que par des fibres issues du même pôle : **accrochage monotélique**.

Les cohésines persistant sur les bras des chromosomes, les **chiasmats** continuent de rattacher les homologues au sein du bivalent et **vont donc s'opposer à la traction polaire**.

Métaphase 1

La plaque équatoriale métaphasique résulte de l'**accrochage amphitélique du bivalent** et des chiasmats. Les croisements des chromatides entre homologues constituent le frein à la traction polaire.

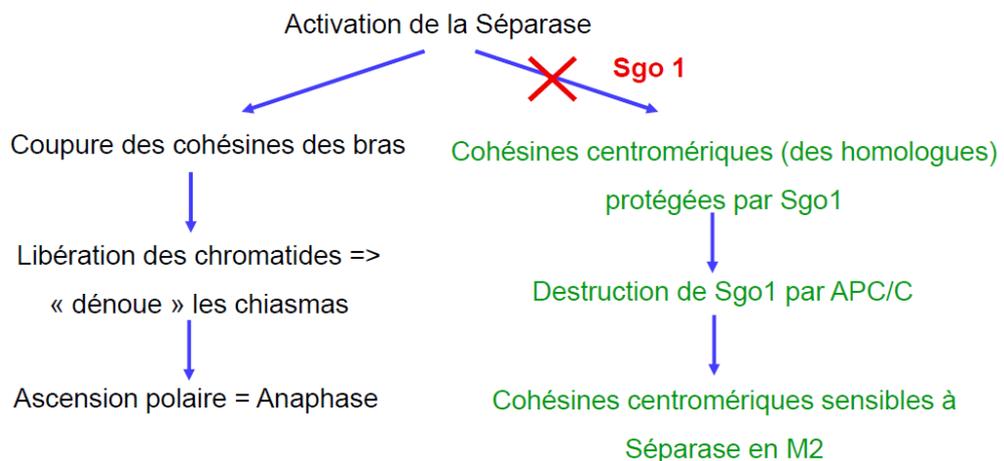


(Traitée par colchicine)

L'activation de la **séparase** lors de la transition métaphase – anaphase1 permet la destruction des cohésines des bras des homologues. En libérant les chromatides, **elles relâchent les chiasmats**, levant le frein métaphasique. Les homologues vont commencer leur ascension polaire caractérisant l'anaphase 1.

Au sein d'un homologue, les **cohésines juxtacentromériques sont protégées** de la séparase par une protéine spécifique, Sgo1. Cela permet la ségrégation cordonnée des 2 chromatides sœurs vers le même pôle. La **destruction de Sgo1 par le complexe APC/C**, en début d'anaphase 1 régénère la sensibilité des cohésines juxtacentromériques à la séparase pour permettre leurs ségrégations lors de M2.

Le mécanisme activateur de la transition métaphase – anaphase ou point de contrôle du fuseau reste mal connu.



Le reste de M1 est similaire à la mitose. En fin d'anaphase, les chromosomes ne vont pas décondenser et vont être prêts pour enchaîner M2.

Celle-ci se passe dans la foulée, lors de la spermatogenèse, expliquant la durée de vie très brève du spermatocyte 2.

Par contre, elle reste bloquée en métaphase 2 dans l'ovocyte où la transition métaphase/anaphase résulte d'une vague calcique déclenchée par la fécondation.

Pathologies de la méiose

Les anomalies de la méiose vont se manifester lors de la fécondation. Elles sont communes bien que peu répandues, car **la plupart sont non-viables**. Elles constituent la **cause majeure de mort fœtale, au cours du 1er trimestre**, plus spécifiquement dès la fin des mitoses de segmentation : « retard de règles » puis « fausses couches » (cf. cours de biologie de la reproduction). Elles affectent la production des gamètes, mais ne seront effectives qu'après la fécondation (la cytogénétique des gamètes est possible mais exceptionnelle).

Ainsi on estime le taux d'avortements spontanés (indécelables ou « retard de règles ») à 50% des conceptions. La moitié de ces avortements résulte d'anomalies chromosomiques majeures. *Ces anomalies et leurs conséquences seront vues plus en détail dans le cours de génétique (UE1). Nous ne ferons que les citer.*

Elles se répartissent en 2 groupes :

- ⇒ **Les anomalies de ségrégation** : anomalies quantitatives se traduisant par la présence d'un nombre anormal de chromosomes, dans les gamètes, puis dans l'embryon.
- ⇒ **Les anomalies de recombinaison** : anomalies qualitatives se traduisant par des réarrangements pathologiques entre chromosomes non homologues.

Anomalies de ségrégation

Elles résultent de défaut d'accrochage sur le fuseau ou d'absence de chiasmats générant un défaut de ségrégation. Cela génère 2 types de conséquences (après la fécondation, donc le passage en phase diploïde) :

- **Polyplœidies**

Présence d'un **multiple entier du nombre de paire de chromosomes** (xN). Anomalies **fréquentes** dans l'espèce humaine, généralement des triploïdies (3N chromosomes, soit 69 chez l'homme). Ainsi, 1 à 3 % des embryons sont triploïdes et dans un tiers des cas, cela résulte d'une absence de ségrégation des chromosomes, lors de la méiose, les autres provenant d'une polyspermie (fécondation par plusieurs spermatozoïdes).

La majorité des embryons triploïdes meurent in utero, avant terme.

- **Aneuploïdies**

Anomalie de ségrégation ne portant que sur **une ou quelques paires de chromosome** et non sur l'haploïde complet (cas précédent). Un gamète emporte 2 copies du même chromosome, l'autre aucune. Dans le cas des spermatozoïdes, l'absence d'un chromosome n'est pas gênante, le génome étant non fonctionnel. Par contre l'ovocyte sera non-viable par manque de gènes (durée de vie de l'ovocyte !).

Après fécondation, on aura donc un embryon avec :

- ⇒ Une seule copie d'un chromosome, **monosomie** : non viable.
- ⇒ 3 copies d'un chromosome, **trisomie**

Les embryons monosomiques sont non-viables, ainsi que la grande majorité des trisomiques : mort *in utero*.

Quelques trisomies sont viables :

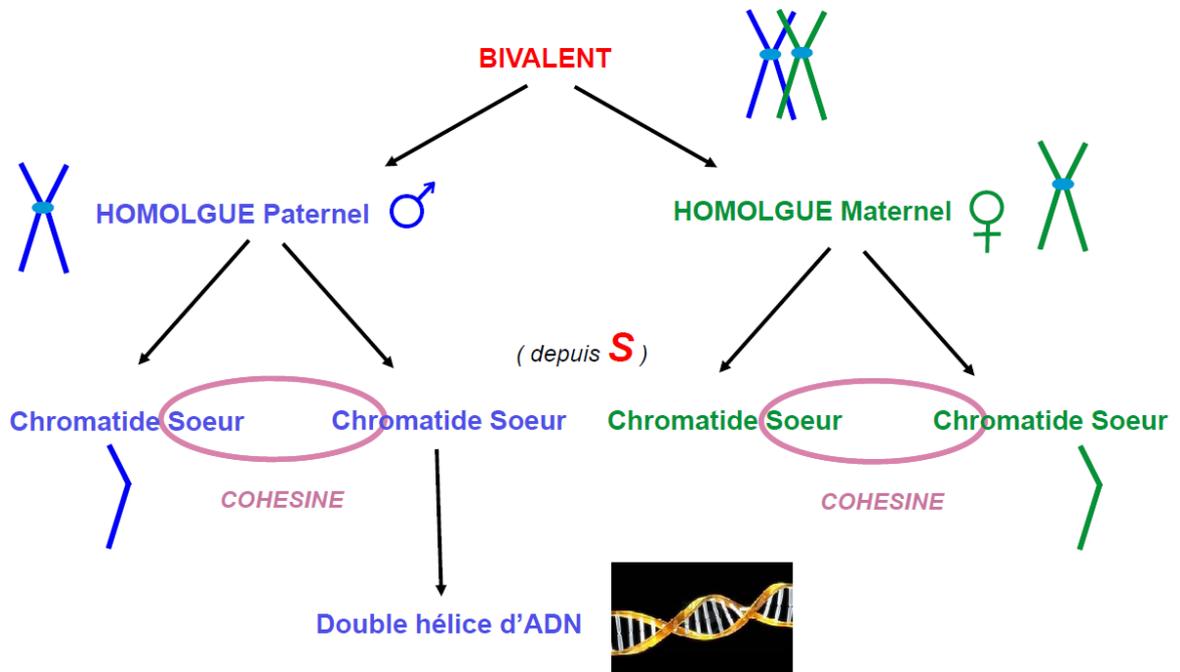
- 21 : syndrome de Down ou « mongolisme », représente 20% des anomalies génétiques observées chez les fœtus à terme.
- 13
- 18

Anomalies de recombinaison

Elles résultent d'une recombinaison anormale, pathologique entre chromosomes non homologues. Ces recombinaisons peuvent être :

- ⇒ **Équilibrées** : **sans perte ou gain de bout de chromosomes**. Généralement **viables**, sans expression phénotypique si ce n'est une **stérilité** résultant d'une incapacité à générer une méiose ultérieure.
- ⇒ **Déséquilibrées** : avec perte ou gain de bout de chromosome. La plupart du temps, elles sont non-viables. Elles sont **parfois viables**, mais avec une expression **phénotypique** :
 - Malformations
 - Retard mental
 - Stérilité

Quelques notions



Différence enjambement / chiasma

- ⇒ **Enjambement** ou « **crossing over** » : croisement de chromatides **dans** le complexe synaptonémal
- ⇒ **Chiasma** : croisement de chromatides **après** dissolution du complexe synaptonémal