

LA RECOMBINAISON MÉIOTIQUE : INITIATION, DÉROULEMENT ET LIENS AVEC L'APPARIEMENT CHROMOSOMIQUE

par Denise ZICKLER¹

La recombinaison méiotique joue un triple rôle. - Elle permet le brassage de l'information génétique transmise à la descendance. -- Elle est nécessaire à la reconnaissance et l'appariement des chromosomes homologues (paternels et maternels). --- Elle procure un lien physique entre les homologues (chiasma) qui est indispensable pour leur ségrégation correcte lors de la division réductionnelle, étape clé de la formation des gamètes haploïdes. Pour assurer ces trois rôles : (a) l'initiation de la recombinaison par de multiples cassures double brin d'ADN (CDB) est "programmée" et strictement régulée ; (b) les CDBs sont majoritairement réparées en choisissant le chromosome homologue comme matrice (et non la chromatide sœur comme en mitose) ; (c) le nombre de CDBs réparées en échange génétique réciproque ou « crossing-over » (CO) est également régulé pour assurer la formation d'au moins un CO (chiasma) par paire d'homologues quelque soit leur taille : l'absence de CO conduit à la formation de gamètes aneuploïdes. Les autres CDBs sont réparées sous forme de non-crossing over (NCO).

Les CDBs sont initiées au début de la méiose par la protéine Spo11 (homologue à la sous-unité A de la Topoisomérase VI d'archaebactérie), très conservée au cours de l'évolution (e.g. Robert et al, 2016). Leur formation le long des chromosomes ne se fait pas au hasard. La majorité des CDBs sont initiées dans des régions pauvres en nucléosomes des promoteurs de certains gènes (« Hotspots »), sans spécificité de séquence et rarement au niveau des centromères ou des télomères. Leur distribution peut changer d'un sexe à l'autre (e.g. Drouaud et al, 2007). Leur formation dépend également de la structure et des modifications post-traductionnelles de la chromatine (e.g. de l'histone H3 ; PRDM9 ; Grey et al, 2011). Les CDBs sont initiées dans les séquences des boucles de chromatine mais la cassure a lieu lorsque la boucle est déplacée sur l'axe du chromosome où sont localisées les protéines accessoires de Spo11. C'est pourquoi les protéines de l'axe (e.g. les cohésines) sont également impliquées dans leur formation (Hunter, 2015 ; Zickler et Kleckner, 2015).

Une fois la cassure effectuée, Spo11 est dissociée de l'ADN par une activité endonucléase et les extrémités 5' de la cassure sont digérées, exposant deux extrémités 3' d'ADN simple brin. Ces extrémités 3' simple brins vont être utilisées comme « sonde » dans la recherche du chromosome homologue. Après invasion du chromosome homologue et formation d'une « D-loop », la cellule « prendra la décision » de réparer les CDBs en CO ou en NCO (Allers and Lichten, 2001). Dans le cas de réparation en NCO, le segment 3' simple brin se dissocie de l'homologue et « retourne » dans sa chromatide de départ ; après synthèse de l'ADN « manquant », les deux extrémités cassées sont réassociées. Dans le cas de la formation d'un CO, les extrémités 3' simple brin sont maintenues dans l'homologue, protégées par plusieurs protéines. Des étapes de synthèse d'ADN, puis de réassociation conduisent ensuite à la formation d'une double jonction de Holliday. Ces deux jonctions de Holliday

¹ I2BC, CNRS, CEA, Université Paris-Sud, Bâtiment 400, 91405 Orsay.

néoformées seront ensuite clivées de manière antiparallèle afin de générer uniquement un CO. Autre particularité de la méiose : seule une petite partie des CDBs sera réparée en CO (e.g. 25 CO pour 400 CDB chez la souris). L'emplacement des COs le long des chromosomes est régulé par le mécanisme de l'interférence.

L'appariement des homologues et la formation de la structure d'appariement tripartite appelée complexe synaptonemal (CS) se font en étroite liaison avec les étapes de la recombinaison. Les sites d'initiation des COs correspondent aux sites d'initiation du CS, le CS maintient les homologues durant l'étape de la jonction de Holliday, et est dissocié des homologues quand les COs sont formés. Plusieurs protéines de recombinaison sont nécessaires à la formation du CS et certaines protéines du CS sont requises pour la formation des COs.