

Mam1 fait régner l'ordre chez les centromères pendant la méiose

Mitose et méiose, les deux types de divisions cellulaires des eucaryotes, sont connues depuis une centaine d'années et les études sur les levures (*Saccharomyces cerevisiae* et *Saccharomyces pombe*) se sont avérées très fructueuses pour la découverte des protéines impliquées dans les mécanismes de ségrégation des chromosomes. Chez les mammifères, les mécanismes de la méiose sont de mieux en mieux connus et, Marie-Hélène Verlhac dans ce même numéro (p. 1046) nous décrit les particularités des divisions méiotiques dans les ovocytes de souris.

Rappelons que deux phénomènes sont primordiaux au cours de la méiose I: (1) les échanges (ou *crossing-over*) entre les chromatides des chromosomes homologues, paternel et maternel, qui maintiennent ensemble, grâce aux chiasmats*, non seulement les chromatides sœurs mais aussi les chromosomes homologues eux-mêmes; (2) l'attachement des kinétochores** de chacun des chromosomes homologues aux microtubules issus d'un même pôle du fuseau (on parle de mono-orientation des kinétochores). Cette fixation monopolaire empêche la fission des centromères des chromatides sœurs qui restent indivis lors de la ségrégation des chromosomes homologues à l'anaphase I. Bien que les nombreux agents intervenant aux points de contrôle du cycle cellulaire soient dans l'ensemble les mêmes pour la mitose et la méiose, il était légitime de supposer l'existence de protéines particulières, spécifiques de la méiose.

Les clivages de Rec8

L'an passé, il a été démontré qu'une sous-unité de la cohésine, Rec8, était

spécifique de la méiose et intervenait pour maintenir ensemble les chromosomes homologues [1]. Son clivage se fait, comme au cours de la mitose, sous l'action de la séparase au début de l'anaphase I, excepté dans la région centromérique, permettant ainsi aux chromatides sœurs de rester unies jusqu'à l'anaphase II (figure 1).

L'équipe de Kim Nasmyth, en observant la méiose I par la technique de FISH, montre clairement, qu'à la métaphase, Rec8 maintient ensemble les télomères jusqu'à l'activation de la séparase qui provoque la fission de Rec8, et permet alors la migration des homologues [2]. Par des expériences *in vitro* et *in vivo*, les auteurs montrent que Rec8 possède deux sites sur lesquels la séparase peut se fixer. Chez des mutants ayant perdu l'un ou l'autre site de Rec8, les télomères restent liés et la ségrégation des chromosomes ne peut s'accomplir, bien que le fuseau soit normal. Si aucun échange n'existe entre les chromosomes homologues (mutants *Spo11*, qui ne recombinent pas), la ségrégation s'effectue, même si la séparase ne peut agir sur Rec8 (soit par mutation de la séparase, soit par mutation de Rec8). Le clivage de Rec8 permet donc la résolution des chiasmats et la ségrégation des homologues.

Si Rec8 est bien essentielle au maintien de la cohésion des centromères des deux chromatides sœurs, la même équipe autrichienne vient de découvrir, chez *S. cerevisiae*, une nouvelle protéine qui, elle, est indispensable à l'attachement monopolaire des kinétochores pendant la méiose I [3].

Le rôle de Mam1

La séquence complète du génome de la levure étant désormais accessible, les gènes s'exprimant préférentiellement durant la méiose I ont été recherchés. Sur les 171 qui

ont été trouvés, 4 ont d'abord été retenus, car intervenant dans la ségrégation des chromosomes. Parmi ceux-ci, *Mam1* qui code pour une protéine de 34 kDa, appelée *Mam1* ou monopoline (pour *monopolar microtubule attachment during meiosis I*) [3]. Absente dans les noyaux des cellules mitotiques, la monopoline apparaît à partir du stade pachytène, attachée aux kinétochores et perdue jusqu'à l'anaphase I. Elle ne réapparaît pas pendant la méiose II.

Par une série d'expériences (immunofluorescence, fusion de *Mam1* à un épitope, observation de souches dans lesquelles *Mam1* est délété), on peut observer que cette protéine détermine la fixation monopolaire des kinétochores. Elle est co-localisée avec les kinétochores pendant la méiose I. En son absence, la méiose s'effectue de façon tout à fait anarchique: une seule division a lieu, avec un fuseau principal et des fuseaux fragmentés, qui aboutissent à la formation de quatre noyaux, dont deux contiennent une quantité minimale d'ADN. La séparation des centromères se fait prématurément. Les chromatides sœurs sont maintenues par la cohésine selon la même programmation que dans les souches sauvages, mais l'attachement aux kinétochores est bipolaire et, après une première division avortée, les chromatides sœurs se séparent pour migrer de façon opposée. *Mam1* régit donc la fixation monopolaire à la méiose I, probablement en empêchant les kinétochores des chromatides sœurs de capturer des microtubules venant de deux pôles. On ignore actuellement comment cela se produit, mais Rec8 n'interagit pas dans ce mécanisme, du moins chez *Saccharomyces cerevisiae*.

Si Rec8 et *Mam1* sont indispensables au bon déroulement de la méiose, elles ne sont toutefois pas capables

* D'abord points d'échange entre deux chromatides, ils se déplacent vers les télomères pour se terminaliser.
** Ensemble de protéines fixées sur l'ADN centromérique.

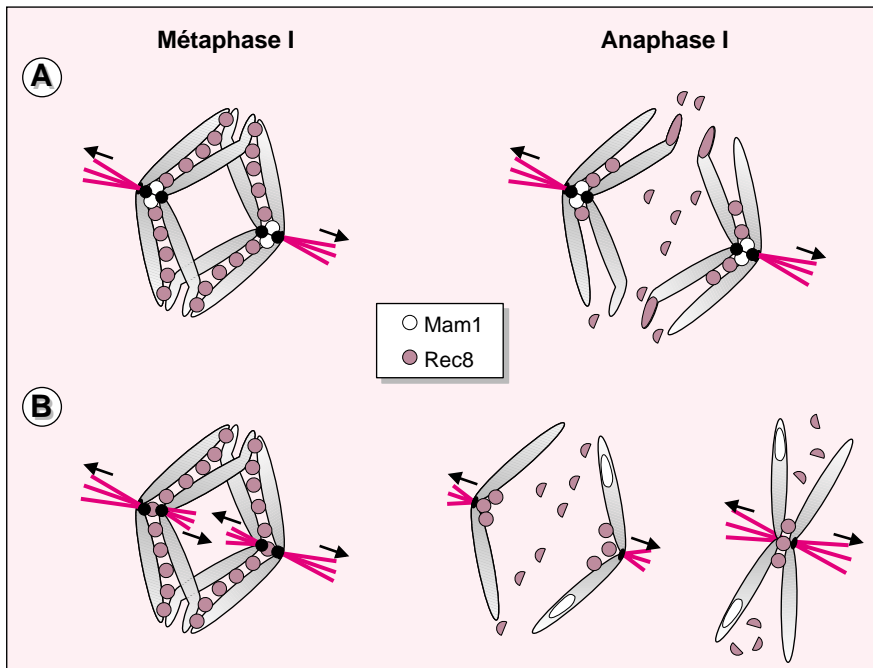


Figure 1. **Rôle de Mam 1 pendant la méiose.** **A.** Au cours de la métaphase I de la première division méiotique, les kinétochores des chromosomes sont fixés de façon monopolaire, grâce à la protéine Mam1. Les complexes cohésines Rec8 assurent la cohésion des chromatides sœurs et maintiennent ensemble les télomères jusqu'à l'activation de la séparase qui provoque la fission de Rec8 et permet alors la migration des chromosomes homologues (anaphase I). Une petite quantité de Rec8 dans la région centromérique est protégée de la dégradation jusqu'à la deuxième division méiotique. **B.** En l'absence de Mam1, l'attachement des kinétochores est bipolaire, c'est-à-dire au niveau des pôles opposés des fuseaux de division, mais Rec8 est toujours protégé de la dégradation dans la région centromérique. De ce fait, les forces de tension exercées par chaque pôle du fuseau sont contrebalancées par la cohésion des centromères, et l'on observe une absence de ségrégation des chromosomes homologues. Parfois, les chromatides sœurs se séparent, probablement en raison de forces de tension trop fortes.

d'induire des méioses au lieu de mitose dans des cellules de levure: certes Rec8 peut remplacer Scc1 dans les cellules mitotiques, mais l'addition de Mam1 ne bloque pas la prolifération végétative.

Pour l'instant, il n'a pas encore été trouvé de protéine homologue dans d'autres espèces, mais il est fort probable qu'il en existe. Ces découvertes importantes en biologie cellulaire pourraient avoir des implications en pathologie humaine, dans la survenue d'aberrations chromosomiques constitutionnelles ou en induisant des pertes massives de chromosomes dans certaines cellules tumorales.

Simone Gilgenkrantz

9, rue Basse, 54330 Clérey-sur-Brenon, France.

1. Waizenegger IC, Hauf S, Meinke A, Peters JM. Two distinct pathways remove mammalian cohesin from chromosome arms in prophase and from centromere in anaphase. *Cell* 2000; 103: 3999-410.
2. Buonomo SB, Clyne RK, Fuchs J, Uhlmann F, Nasmyth K. Disjunction of homologous chromosomes in meiosis I depends on proteolytic cleavage of the meiotic cohesin Rec8 by separin. *Cell* 2000; 103: 387-98.
3. Toth A, Rabitsch KP, Galova M, Schleiffer A, Buonomo SBC, Nasmyth K. Functional genomics identifies monopolin: a kinetochore protein required for segregation of homologs during meiosis I. *Cell* 2000; 103: 1155-68.