

Sexualité - Reproduction :

Lignée germinale et Gamétogenèse.

I\ Introduction.

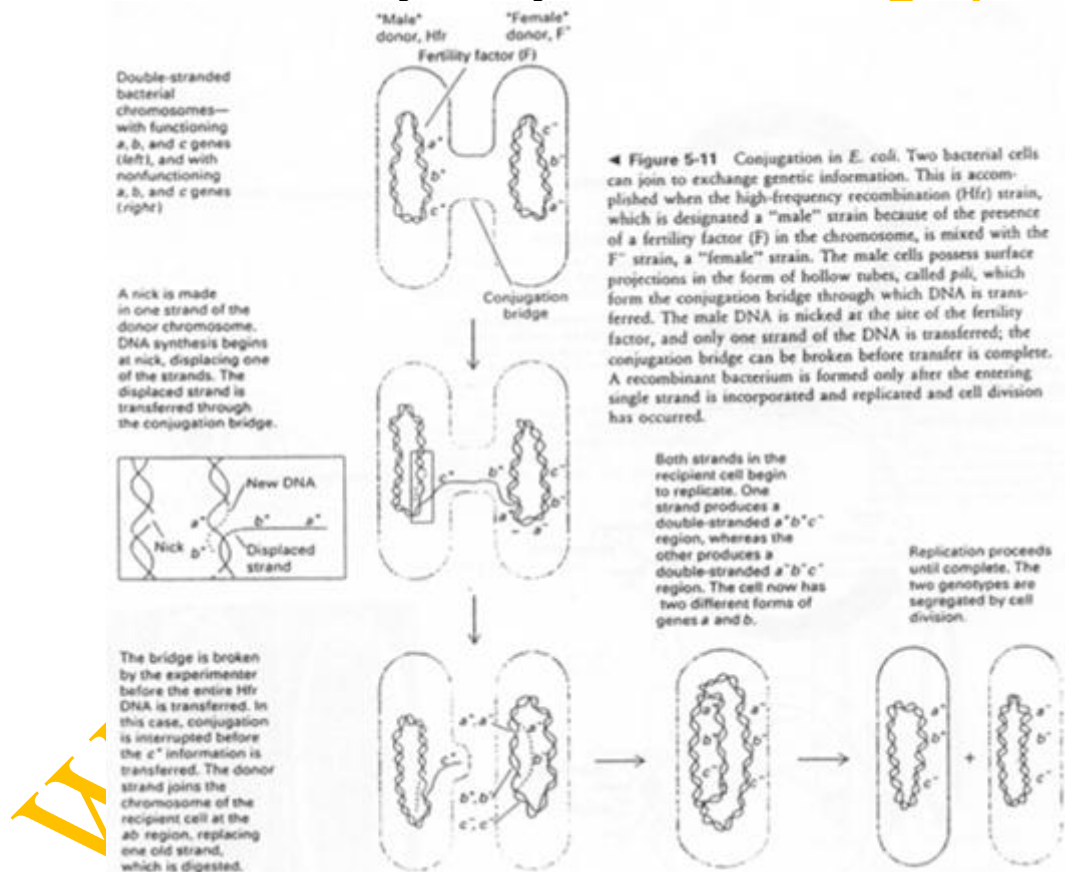
A\ Définitions.

Sexualité : mécanismes cellulaires de différenciation sexuelle.

Multiplication asexuée : formation de clones (par exemple, les bactéries).

Reproduction sexuée : gamètes mâle et femelle qui vont se recombiner.

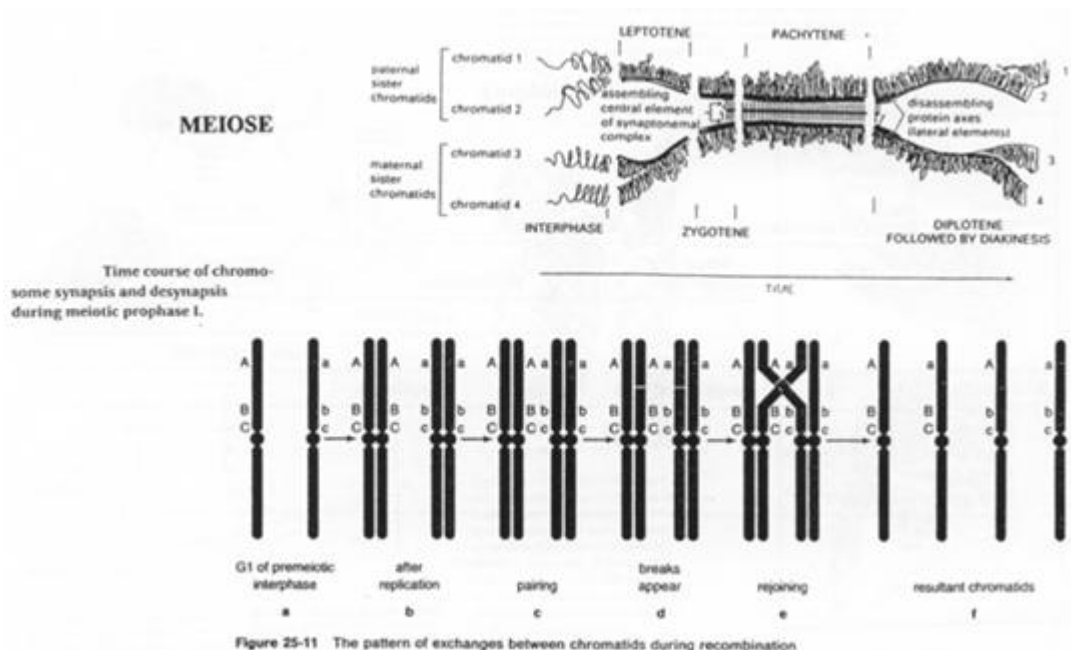
Remarque : chez les bactéries, il existe une reproduction sexuée par envoi de l'épisme (une partie du génome) d'une bactérie Hfr (ou mâle) dans une bactérie F- (ou femelle). Il y a recombinaison et formation d'un génome original.



On voit les différents mécanismes permettant de faire passer (transmettre) des mutations à la descendance : c'est un facteur d'évolution de la reproduction sexuée.

B\ Sexualité, méiose et système reproducteur.

Pour les organismes supérieurs, il y a utilisation de la méiose afin de former des cellules haploïdes.



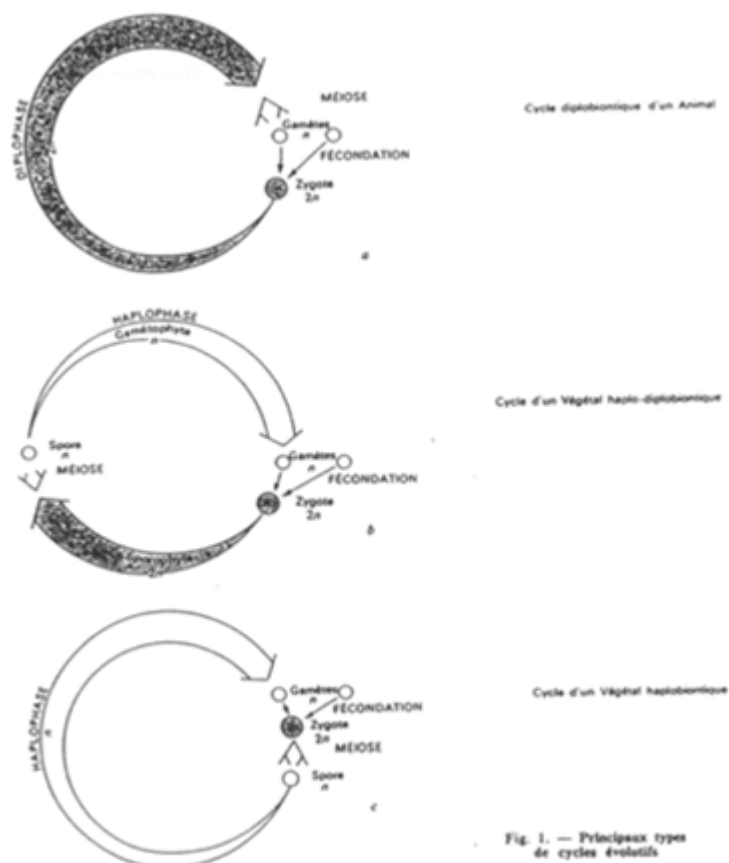
Le phénomène de crossing-over va intervenir dans la recombinaison. Il y a formation d'individus différents et aussi des combinaisons de mutations (Fav/Fav ou Défav/Défav en Fav/Défav).

Remarque : le problème de chromosomes supplémentaires concerne le phénomène de translocation.

La méiose est un phénomène nécessaire pour assurer la diversité mais elle peut causer des problèmes.

Les complexes synaptonémaux : ce sont des appariements de chromosomes, base à base : cela forme très souvent des barrières entre les espèces.

Les cycles haplobiontiques, diplobiontiques et haplodiplobiontiques.



Les différences entre cycles proviennent de l'importance (de durée) des phases. On trouve des différences selon les espèces.

Les gamètes viennent de précurseurs diploïdes (les gonocytes primordiaux). Ceux-ci peuvent se localiser en différents endroits. Ces endroits peuvent être différents du lieu de différenciation.

Ces précurseurs germinaux primordiaux (formant une population cellulaire et non un tissu) se différencient pendant le développement embryonnaire précoce. Toujours durant le développement, ils migrent ensuite vers les ébauches des organes génitaux.

Une fois arrivés, les précurseurs germinaux primordiaux se multiplient par mitose et donneront des ovogonies/spermatogonies.

Cas de l'espèce Humaine : c'est une espèce anisogame à organismes gonochoriques.

Dans les ovaires, il y a croissance des gamètes (développement+croissance).

Pour les gamètes mâles, on ne retrouve presque plus de cytoplasme (pas de réserves). Il n'y a que les « outils » pour le déplacement et la pénétration des spermatozoïdes dans l'ovule.

Autres cas :

- Hermaphrodisme : il y a moins de dépenses énergétiques pour la reproduction grâce à l'autofécondation mais la fécondation croisée est souvent nécessaire.
- Parthénogenèse : on peut citer l'exemple des abeilles. Ici la fécondation par les spermatozoïdes n'est pas tout le temps obligatoire.

→ La reproduction sexuée présente de nombreux avantages mais elle est biologiquement chère. Toutefois, la loterie génétique permet une adaptation rapide.

II\ Les cellules germinales et leur saga.

A\ Introduction.

Les gamètes haploïdes sont produits à partir de gonocytes primordiaux (qui sont différents des cellules somatiques).

Dans le cytoplasme de ces cellules, il existe une coloration différente, mais l'on retrouve aussi : plus de mitochondries et de granules ribo-nucléo-protéiques. Un granule ribo-nucléo-protéique est la phosphatase alcaline.

Les gonocytes présentent une taille importante. Ils se divisent peu pendant la gastrulation (ils ne forment pas de tissu).

Une fois qu'ils ont migré, les gonocytes vont former les gonades : les cellules sont attirées par chimiotactisme par les crêtes génitales et y subiront une différenciation :

- Prolifération (pour atteindre la masse critique),
- Réalisation de la méiose (ce sont les seules cellules à pratiquer ce type de division).

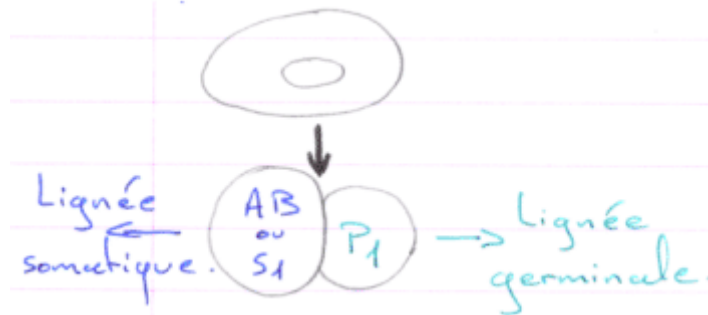
Les gonocytes primordiaux sont immortels : ils ne peuvent pas subir la mort par sénescence. Ils possèdent des télomérases qui compensent la dégradation des télomères.

Remarque : on retrouve ces télomérases dans les cellules embryonnaires, durant le développement embryonnaire.

B\ Ségrégation Soma/Germen.

Cas du nématode : *Parascaris equorum*.

Dès le stade 2 cellules, on peut distinguer deux lignées (une somatique / une germinale).
Les déterminants maternels sont primordiaux pour cette différenciation.



Cas de la souris, mammifère.

Jusqu'au stade morula, toutes les cellules peuvent avoir tous les devenir. Il y a des besoins d'interaction cellulaire pour le développement des lignées.

Les premières cellules de la lignée germinale apparaissent à 7,5 jours.

Cas de « Dolly », clone de mammifère.

Il y a formation de cellules germinales à partir de cellules somatiques.

Cas d'Ascaris.

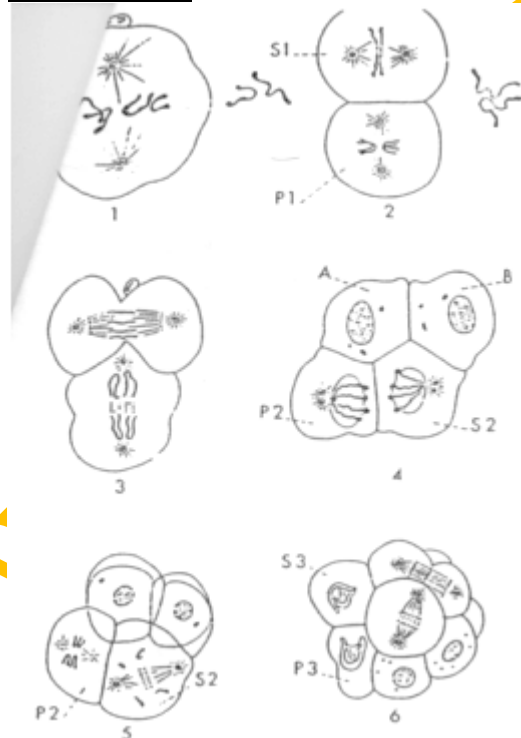


FIG. 3. - SEGMENTATION DE L'ŒUF ET ORIGINE DES CELLULES GERMINALES CHEZ L'ASCARIDE DU CHEVAL *Parascaris equorum* (d'après T. Boveri).

1. Première mitose embryonnaire, anaphase.
 2. Deuxième mitose; le blastomère S1 subit une mitose diminutive; sur le côté droit de 1 et 2, deux chromosomes isolés; ceux à la droite de 2 se résolvent en grains dans leur partie moyenne.
 3. Stade en T.
 4. Stade rhombique; dans les deux blastomères A et B, on voit les extrémités éliminées des chromosomes.
 5. Troisième mitose; S1 subit la diminution.
 6. Stade à 10 blastomères.
- P1 à P3: cellules à noyau non diminué; S1 à S3, cellules somatiques.

En 1 : le zygote. En 2 : 1^{er} clivage horizontal.

La cellule S1 voit ses chromosomes qui subissent une diminution chromosomique.

S1 → A-B par clivage vertical (chromosomes diminués)

P1 → P2+S2 (S2 verra son noyau diminuer). Les cellules Px héritent de la partie végétative.

On a un lignage Px où le noyau est entier. Les autres lignées ont un noyau diminué.

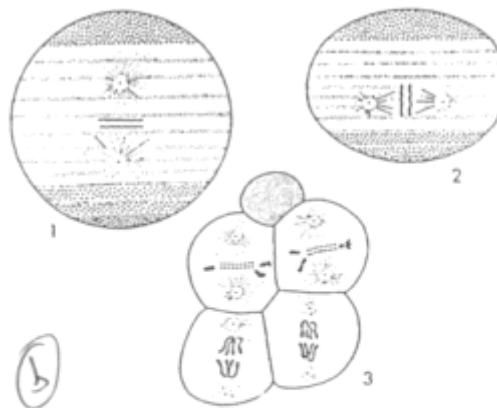


FIG. 4. - EFFETS DE LA CENTRIFUGATION SUR L'ŒUF D'*Ascaris* (d'après T. Boveri).

1. Première mitose embryonnaire d'un œuf faiblement centrifugé.
2. Première mitose embryonnaire d'un œuf fortement centrifugé.
3. Stade IV d'un œuf fortement centrifugé; on distingue deux cellules somatiques à noyau en cours de diminution et deux cellules à noyau non diminué; au sommet, une balle de cytoplasme expulsé au cours de la centrifugation.

On centrifuge des œufs d'*Ascaris*. On change ainsi l'axe du fuseau de division et les deux cellules ont leur noyau préservé.

Il y a une détermination germinale par le cytoplasme avec les déterminants végétatifs.

Le « plasmе germinal » est ce qui permet de donner la différenciation de la lignée germinale.

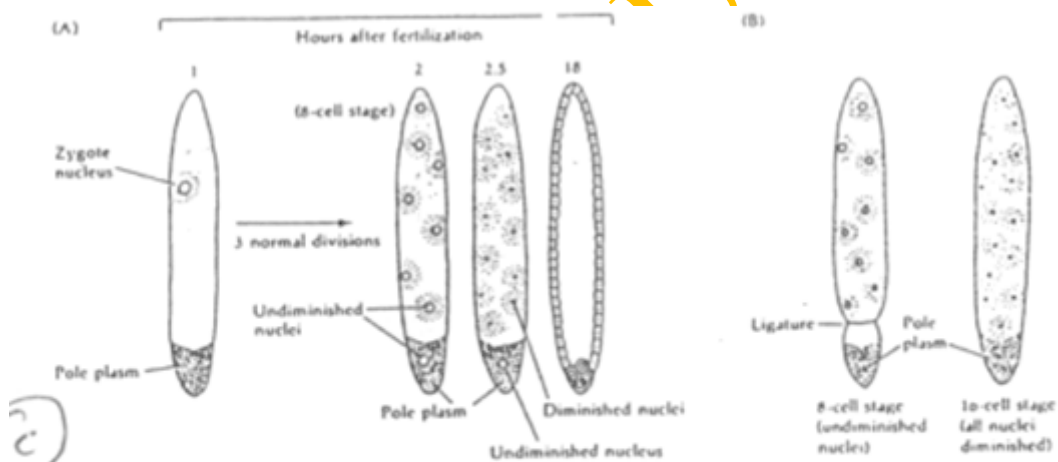


FIGURE 29

Segregation of the germ line and chromosome elimination in *Wachiella*. (A) Chromosome elimination depends on location. The first three divisions are normal. Thereafter all nuclei except a single nucleus at the posterior pole lose 32 of their 40 chromosomes. (B) When a ligature is tied around the 8-cell zygote near its posterior end so that no nucleus enters the pole region, all nuclei undergo elimination at the 16-cell stage, even if the connection to the pole plasm is re-established. (After Geyer-Duszynska, 1959.)

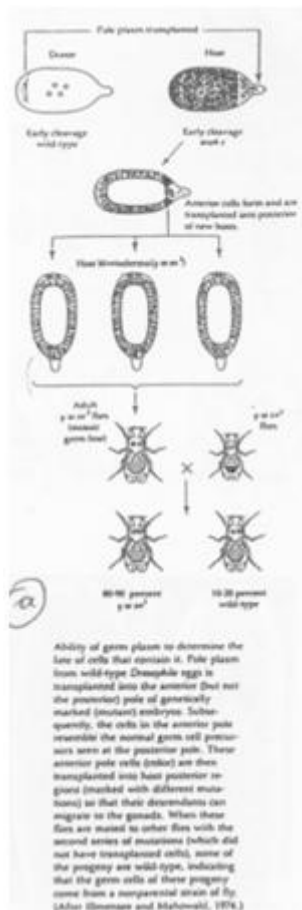
Cas de Wachiella.

Le développement de cet animal est comparable à celui de la drosophile. On trouve ici un plasmе polaire avec de nombreuses mitochondries et de nombreux granules.

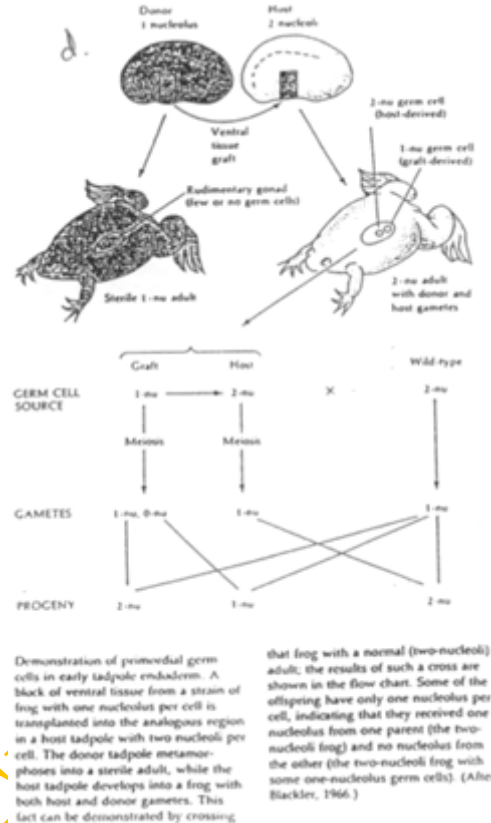
Les noyaux du plasmе postérieur sont protégés de la diminution chromosomique.

Cas de la Drosophile.

Ici, il n'y a pas de diminution chromosomique mais le plasmе germinal postérieur existe toujours. C'est aussi le cytoplasme qui permet la différenciation de la lignée germinale.



Cas des Amphibiens.



La zone végétative, ventrale, contient les cellules de la lignée germinale. Si l'on irradie cette zone germinative de la blastula, on obtiendra des individus stériles.

C\ Plasme germinal et déterminants germinaux.

Les cellules germinales sont souvent associées aux tissus endodermiques, indispensables à la formation des cellules polaires (germinales primordiales).

Pendant l'ovogenèse, chez la Drosophile, il y a différenciation du cytoplasme postérieur par stockage de Granules ribo-nucléo-protéiques.

On voit l'intervention de microtubules pour réaliser le déplacement des granules et des ARNm.

- La Kinésine permet un déplacement vers le pôle + ;
- La Dynéine permet un déplacement vers le pôle -.

Le messenger Oskar est transcrit dans les cellules nourricières. Il va se localiser dans la partie postérieure. Il s'ancre ensuite dans le cytosquelette cortical d'actine grâce à la protéine Vasa.

Oskar et Vasa forment les premiers granules ribo-nucléo-protéiques.

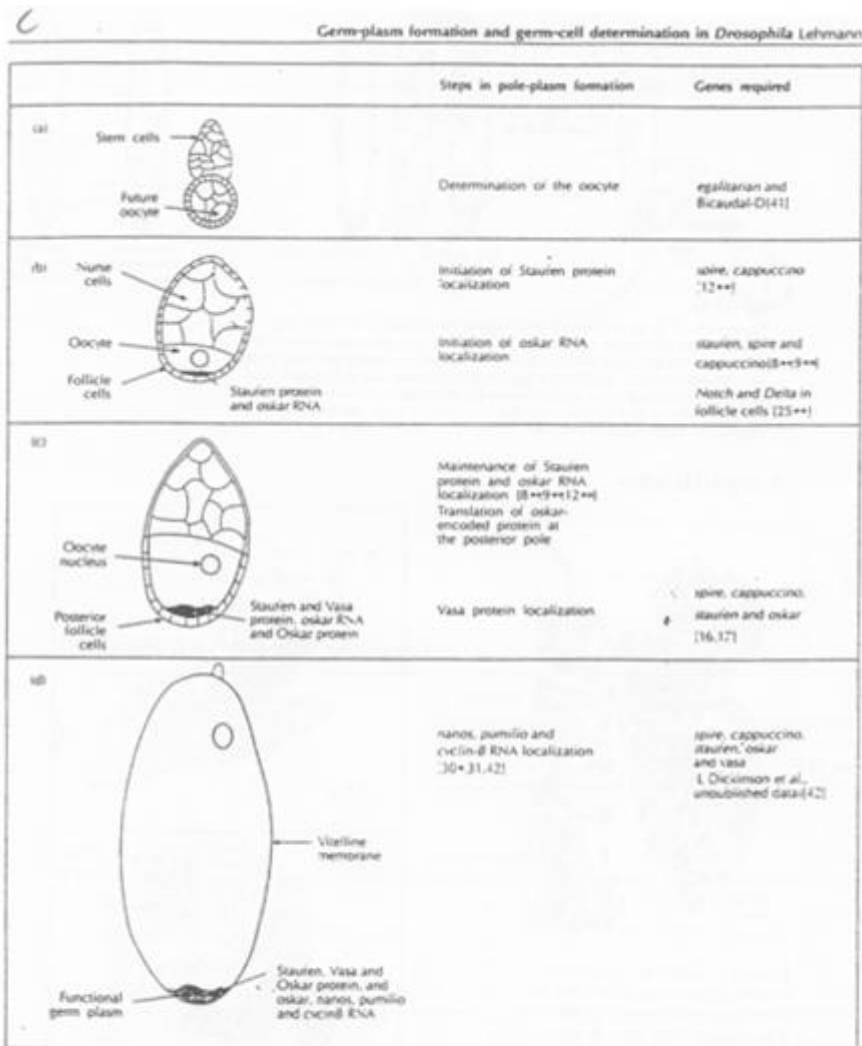


Fig. 2. Stepwise assembly of germ-plasm components during oogenesis. *Drosophila* oogenesis is subdivided into 3 germarium and 14 vitellarium stages. (a) In the germarium, stem cells divide to give rise to blast cells that divide four times and produce a cluster of 16 cells. (b) In the vitellarium, 15 of these cells differentiate into nurse cells and one cell, positioned most posteriorly, becomes the future oocyte. (c) During oogenesis the nurse cells and the oocyte increase in volume, and eventually the nurse cells degenerate. (d) The mature egg is surrounded by two egg shells, the vitelline membrane and the chorion, which are secreted by the somatic follicle cells. Here only the vitelline membrane is shown. Germ-plasm components are synthesized in the nurse cells and are transported into the oocyte through large cytoplasmic bridges. The diagram summarizes when the localization of various germ-plasm components is first detected and the genes that have been shown to be involved in the process (see the text for details). The *bicaudal-D*, *egallarian* and *cyclin B* genes are not described in the review. Females homozygous mutant for lack-of-function alleles at either the *bicaudal-D* or *egallarian* loci fail to produce oocytes; instead, all progeny of the blast cells develop into nurse cells [41]. The *cyclin B* RNA is localized to the posterior pole plasm [42]; it is not known whether *cyclin B* has a role in pole-cell formation. *Cyclin B* protein is neither concentrated in the germ plasm nor in the pole cells.

D'autres messagers comme Valois, Tudor, vont constituer les autres molécules qui interviendront dans cette différenciation.

Quand les cellules nourricières se déversent dans l'ovocyte, Nanos et Germ-cell-less y sont également propulsés. Ils vont migrer sur des microtubules vers la partie postérieure. Ils finissent par s'y ancrer grâce aux molécules déjà présentes.

Il y a ensuite ponte puis fécondation...

Si l'on irradie la partie postérieure du zygote juste pondu, il y aura stérilité par dégradation des ARNm. Si à la même place, on injecte Germ-cell-less, on récupérera un peu de cellules germinales.

Ces cellules possèdent de nombreuses mitochondries. Des ARN mitochondriaux sont produits, dont le Mt-L-rRNA (Mitochondrie Large ARNr) qui est très majoritairement associé aux cellules polaires.

L'injection de Mt-L-rRNA dans le plasme germinale va entraîner la formation de cellules polaires, mais pas de cellules germinales.

Mt-L-rRNA intervient dans la ségrégation cellulaire.

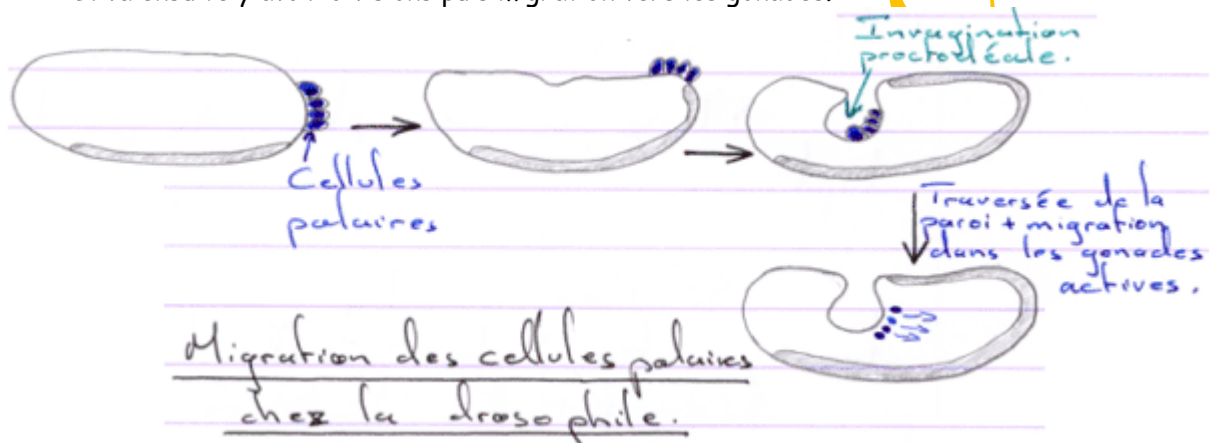
Les Mt-L-rRNA s'associent avec un MTOC (centre organisateur des microtubules) et donnent un côté qui va suivre la voie germinale (l'autre côté, non) avec une division asymétrique.

Chez les amphibiens, la ségrégation est asymétrique pendant le début des divisions (de 8 à 64 blastomères). Les cellules germinales récupèrent des fragments de cytoplasmes spécifiques.

D\ Migration des cellules germinales.

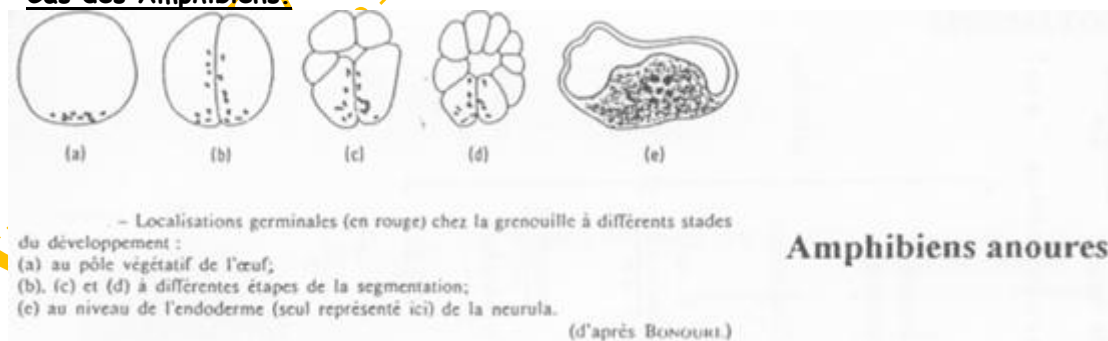
Pendant l'ovogenèse, les ARNm se stockent dans la partie végétative avec les mitochondries.

Il va ensuite y avoir divisions puis migration vers les gonades.

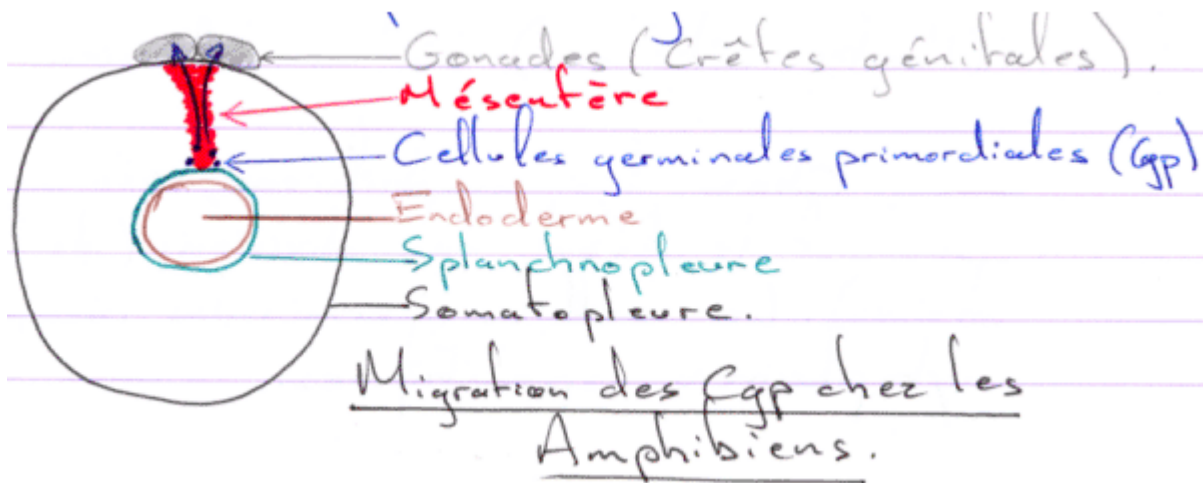


La migration est un mécanisme passif, sauf pour la sortie où le phénomène est actif. Les gonades en développement synthétisent des substances chimiotactiques.

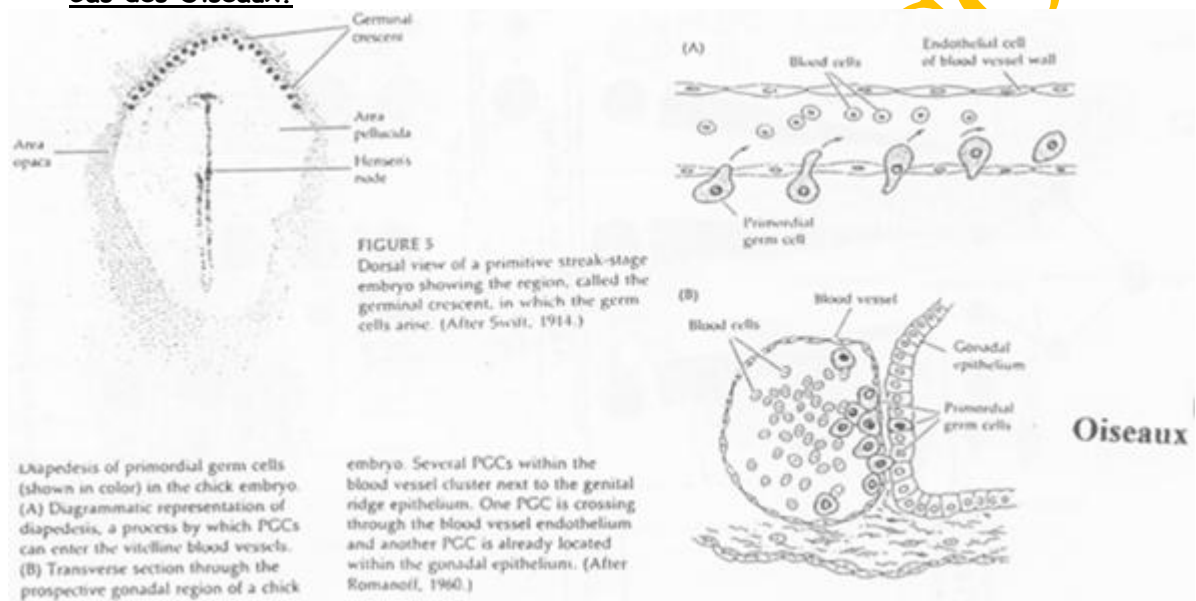
Cas des Amphibiens.



On retrouve ici des granules ribo-nucléo-protéiques mais aussi des équivalents de Vasa (et également chez les mammifères). Quand la gastrulation commence, les cellules germinales se divisent peu et se mettent à migrer.



Cas des Oiseaux.

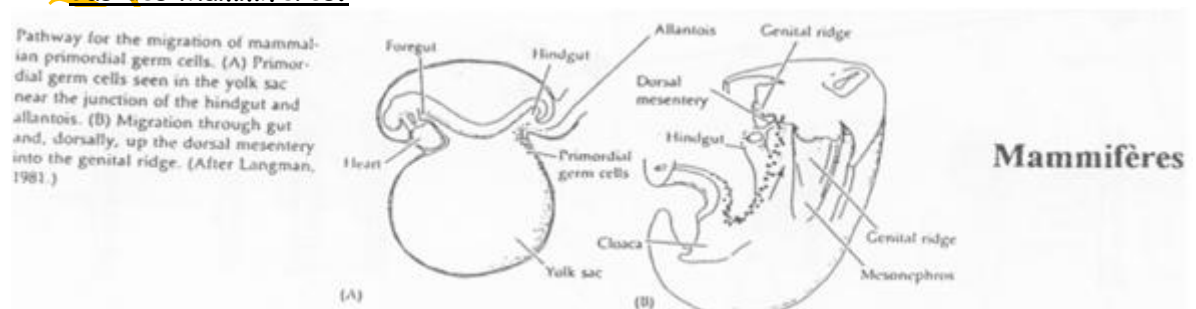


Au niveau des îlots sanguins, on note la présence d'hémangioblastes formant un appareil circulatoire.

Le croissant germinal contient les cellules primordiales germinales.

Ces cellules primordiales germinales entrent dans les vaisseaux en cours de formation et sortiront par diapédèse. Un chimiotactisme est exercé par les gonades.

Cas des Mammifères.



Chez la souris, les cellules primordiales germinales apparaissent tardivement (vers 7 jours et demi). Elles vont synthétiser des molécules semblables aux déterminants maternels de la drosophile.

L'endoblaste envoie des signaux vers l'épiblaste (BMP2, BMP4) qui vont modifier les cellules qui les captent (les cellules primordiales germinales).

Ces cellules primordiales germinales vont se rassembler au niveau de l'allantoïde, passer dans le tube digestif, remonter celui-ci pour atteindre les crêtes génitales.

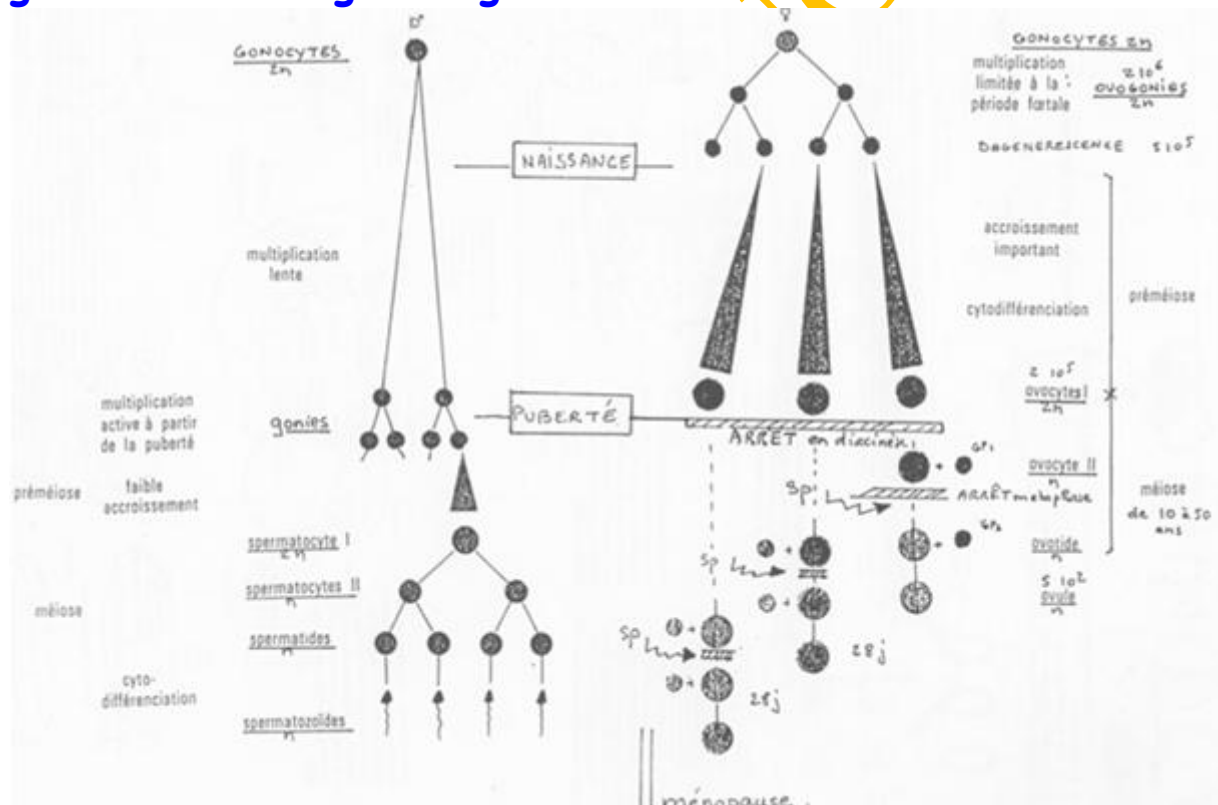
Les restes des extensions cytoplasmiques des premières cellules primordiales germinales servent de « fil d'Ariane », de route, pour les cellules primordiales germinales suivantes.

Au cours de la migration des cellules primordiales germinales, ces cellules vont se diviser car elles sont déterminées. Leur prolifération sera forte dans les gonades. Elles pourront subir la dégénérescence puis l'apoptose.

Chez le mâle, 70% des cellules germinales disparaissent par apoptose. Elles reprendront leur développement à la puberté.

Chez la femelle, 30% de ces cellules disparaissent. Leur diminution continuera au cours du temps.

E\ Différenciation des cellules germinales / Aspects généraux de la gamétogenèse.



La spermatogenèse est un phénomène continu. L'ovogenèse voit son déroulement interrompu (phénomène discontinu).

La différenciation des cellules germinales fait appel à un processus complexe.

La comparaison des deux mécanismes (spermatogenèse et ovogenèse) se fait selon :

- le phénomène continu ou discontinu ;
- la taille et la mobilité des cellules ;
- la période de cytodifférenciation.

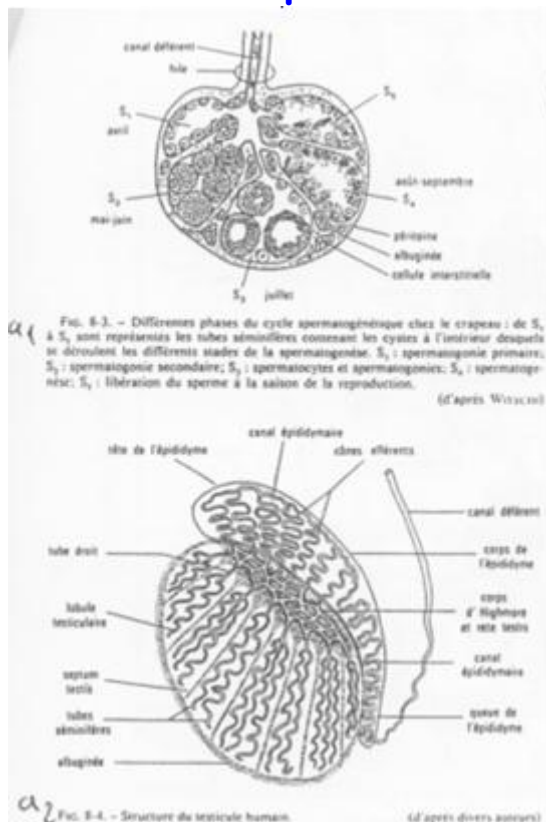
La cytodifférenciation se déroule avant la méiose dans les cellules germinales femelle et après la méiose dans le cas des cellules germinales mâles.

Les points communs aux deux mécanismes sont :

- la régulation par l'axe hypothalamo-hypophysaire ;
- les facteurs moléculaires impliqués et les cellules mises en jeu (quasi identiques).

III\ La spermatogenèse.

A\ Description du testicule.



En a1, on voit l'organisation d'un testicule d'amphibien. En a2, on se trouve dans le cas de l'Homme, mammifère.

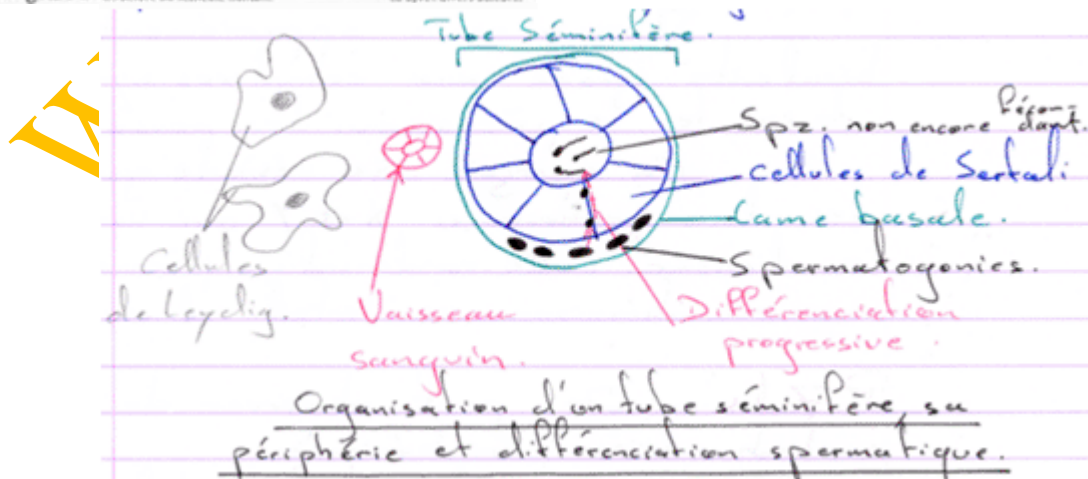
Dans ce dernier cas, le testicule est constitué de lobules séparés les uns des autres par des septa testis.

Dans chaque lobule, les tubes séminifères sont serrés, denses.

La zone de production des spermatozoïdes est coiffée par l'épididyme.

Le tissu conjonctif du testicule regroupe les cellules de Leydig.

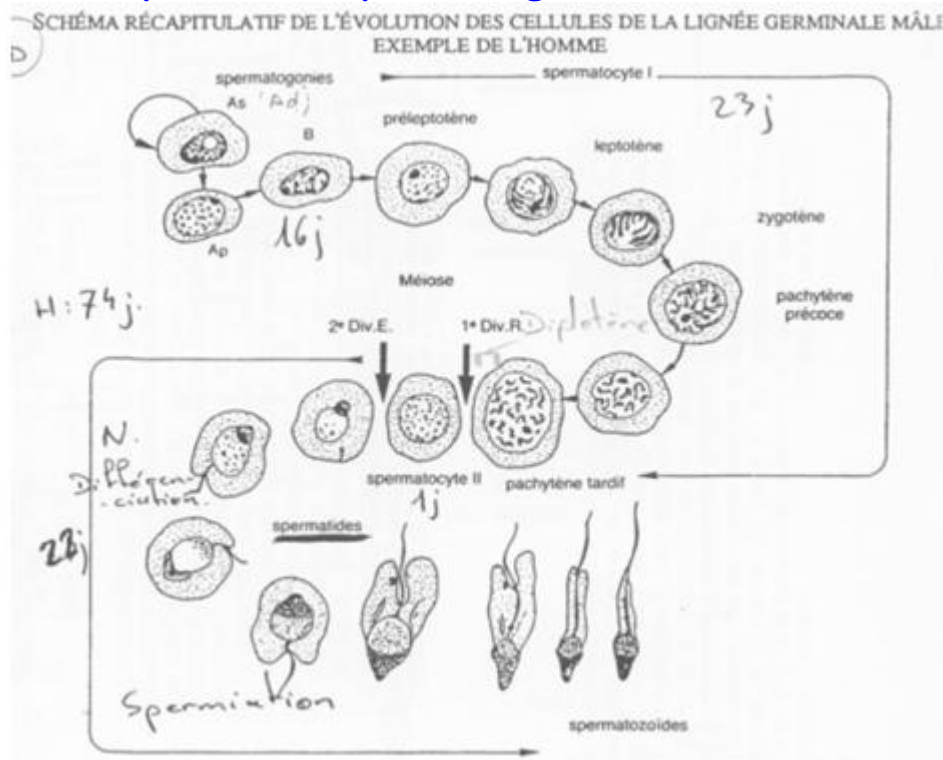
Le testicule est un organe endocrine et exocrine gamétogène.



Dans l'épididyme, les spermatozoïdes seront modifiés pour devenir efficaces. Ils vont ensuite être stockés dans la partie large du canal déférent.

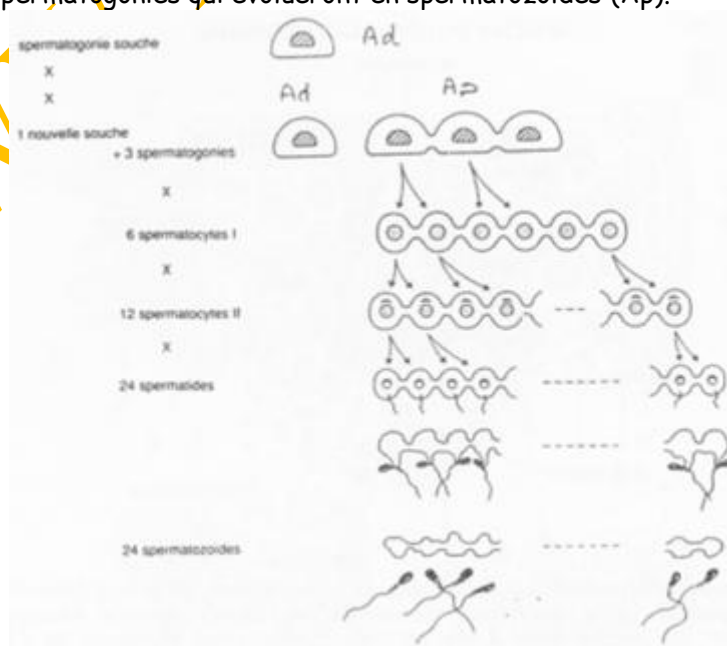
Chez les amphibiens mâles, dans chaque cyste, toutes les cellules sont au même stade de développement. Les stades dépendent des saisons.

B\ Cinétique de la spermatogenèse.

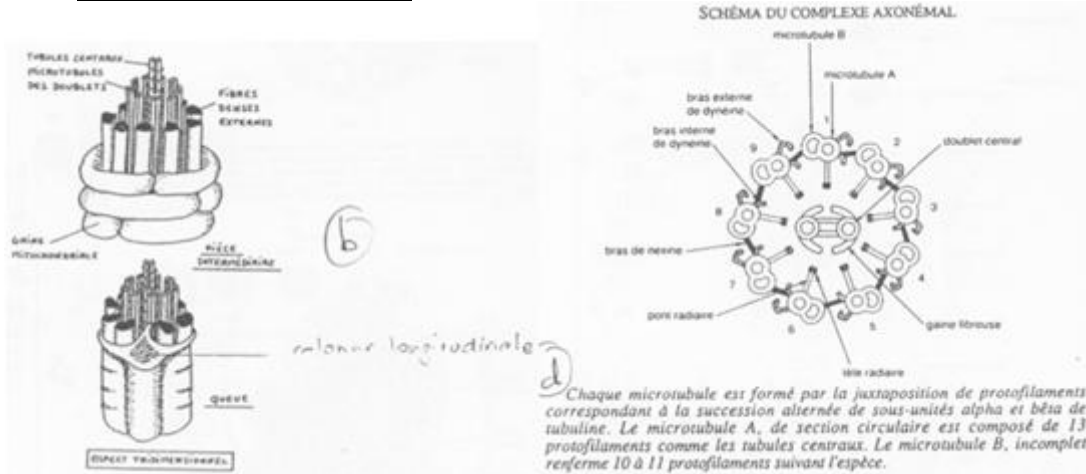


Les spermatogonies (2N) sont en nombre faible. Elles vont se diviser asymétriquement et donner :

- des spermatogonies souches (Ad)
- des spermatogonies qui évolueront en spermatozoïdes (Ap).



Fonctionnement du flagelle.



On trouve 9 doublets de microtubules AB :

- 13 protofilaments A ;
- 10 protofilaments B ;
- Un doublet central (2x10).

Un bras de nexine permet de relier les doublets entre eux. Un pont radiaire vient, lui, mettre en relation les doublets externes au doublet central.

La dyneïne vient donner le mouvement au flagelle (Cf. BGU10).

Etude de tubes séminifères.

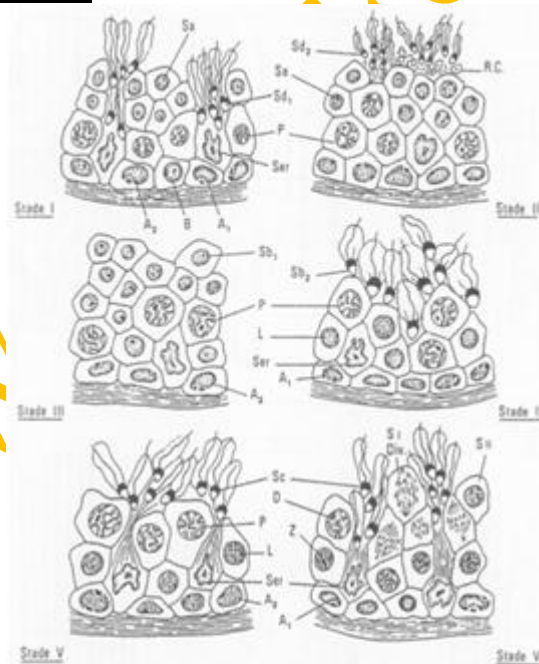


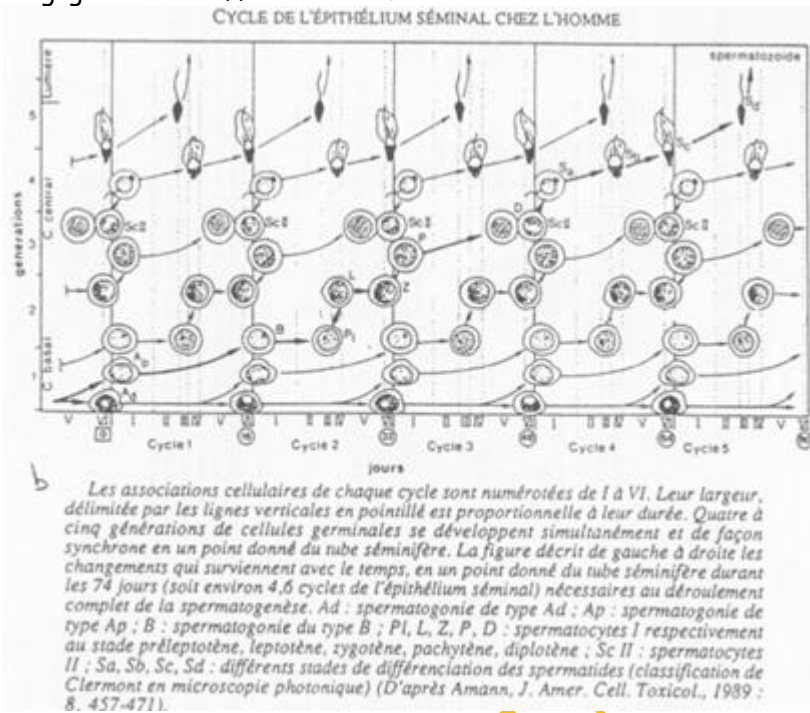
FIG. 8-9. - Représentation des six associations cellulaires les plus caractéristiques dans les tubes séminifères humains correspondant aux stades successifs du cycle de l'épithélium séminal :

Ser : cellule de Sertoli ; L : spermatocyte en leptotène ; P : spermatocyte en pachytène ; D : spermatocyte en diplotène ; S I : spermatocyte I ; S II : spermatocyte II ; Sa, Sb₁, Sb₂, Sc, Sd, Sd₁, Sd₂ : spermatozoïdes à différents stades de la spermiogénèse.

Au stade I, 3 sortes de spermatogonies (A₁, A₂, B) sont contre la membrane limitante ; 2 générations de spermatozoïdes sont dans la lumière, et entre spermatogonies et spermatozoïdes il existe quelques spermatocytes en pachytène. Au stade II, 3 types de spermatogonies, 1 seul type de spermatozoïdes dans la lumière, et entre spermatogonies et spermatozoïdes quelques spermatocytes en pachytène. Au stade III, quelques spermatogonies souches et poussièreuses, des spermatozoïdes jeunes dans la lumière, et entre spermatogonies et spermatozoïdes des spermatocytes de deux générations. Au stade IV des spermatogonies souches et poussièreuses, des spermatozoïdes en début de spermiogénèse, et sous les spermatozoïdes des spermatocytes I à divers stades de la méiose. Au stade V des spermatogonies souches et poussièreuses, des spermatozoïdes évolués, et des spermatozoïdes à divers stades de la prophase de la méiose. Au stade VI des spermatogonies souches et poussièreuses, et du côté de la lumière des spermatozoïdes mûrs à des spermatozoïdes I et II dont certains sont en division.

(d'après HELLMAN et CLEMMENS)

Les différents stades s'organisent selon 6 combinaisons. Tous les 16 jours, une spermatogonie s'engage dans la différenciation.



On peut donc définir une onde spermatique avec 6 combinaisons cellulaires possibles.

C\ Expression génique au cours de la spermatogenèse.

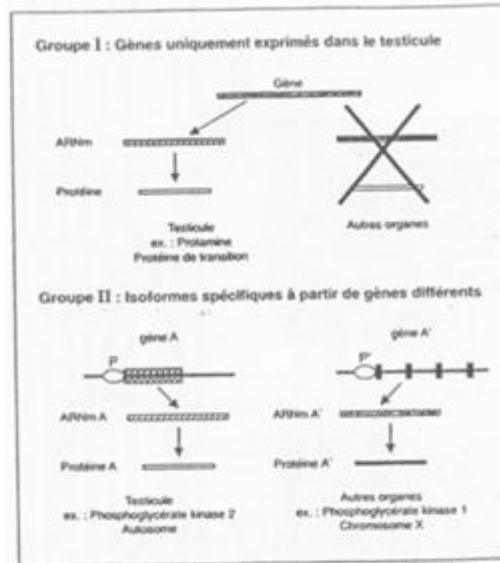
EXPRESSION DE CERTAINES PROTÉINES AU COURS DE LA SPERMATOGENÈSE CHEZ LA SOURIS

Type cellulaire	Spermatogonies	Spermatocytes I pachytène	II	Spermatides (rondes - en élongation)	Spermatozoïdes
Ploidie	2N	4N	2N	N	N
Étapes de différenciation (jours)	6	11	19	20	34
Synthèse d'ADN	—	—	—	—	—
Synthèse d'ARNm	—	—	—	—	—
Synthèse de protéines :					
Histones	—	—	—	—	—
PGK-2	—	—	—	—	—
Protamines mP1 mP2	—	—	—	—	—
TP	—	—	—	—	—
LDH-X	—	—	—	—	—
Acrosine	—	—	—	—	—
B-Actine (2,1 kb)	—	—	—	—	—
γ-Actine (0,1 kb)	—	—	—	—	—
Alpha Actine (?) (1,5 kb)	—	—	—	—	—
c-abl (6,2 et 8,0 kb)	—	—	—	—	—
c-abl (4,7 kb)	—	—	—	—	—

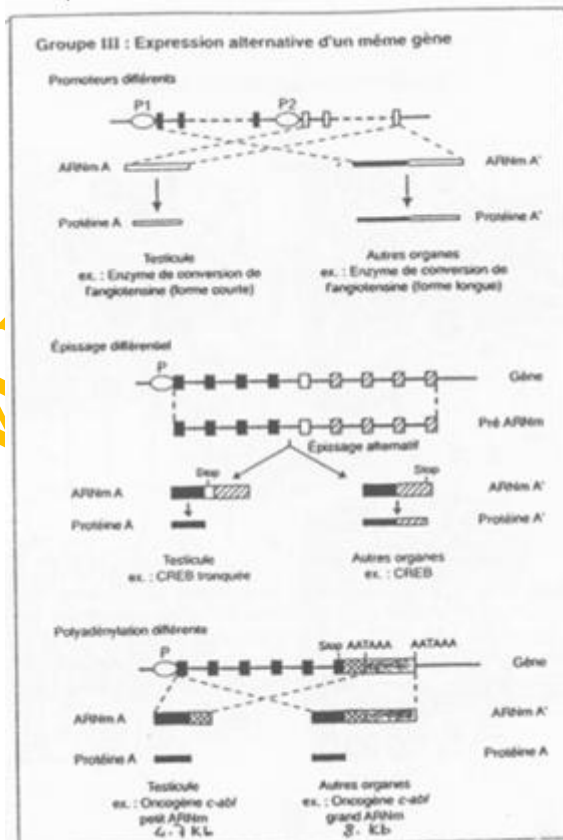
En trait plein temps approximatif des synthèses des ADNs, des ARNs et des protéines. Il existe une petite synthèse d'ADN au stade pachytène (ADN2). En trait discontinu, intervalle de temps durant lequel l'ARNm a été mis en évidence alors que la protéine n'a pas encore été détectée. Le double trait correspond à la période de synthèse du précurseur de mP2. PGK-2 : phosphoglycérate kinase ; mP : protamine de souris ; TP : protéines spécifiques du testicule ; LDH-X : lactase déshydrogénase C4 (d'après Hecht, 9).

Il y a expression typique de molécules à des moments donnés, nécessaires.

On retrouve l'existence d'isoformes d'enzymes de cellules somatiques.



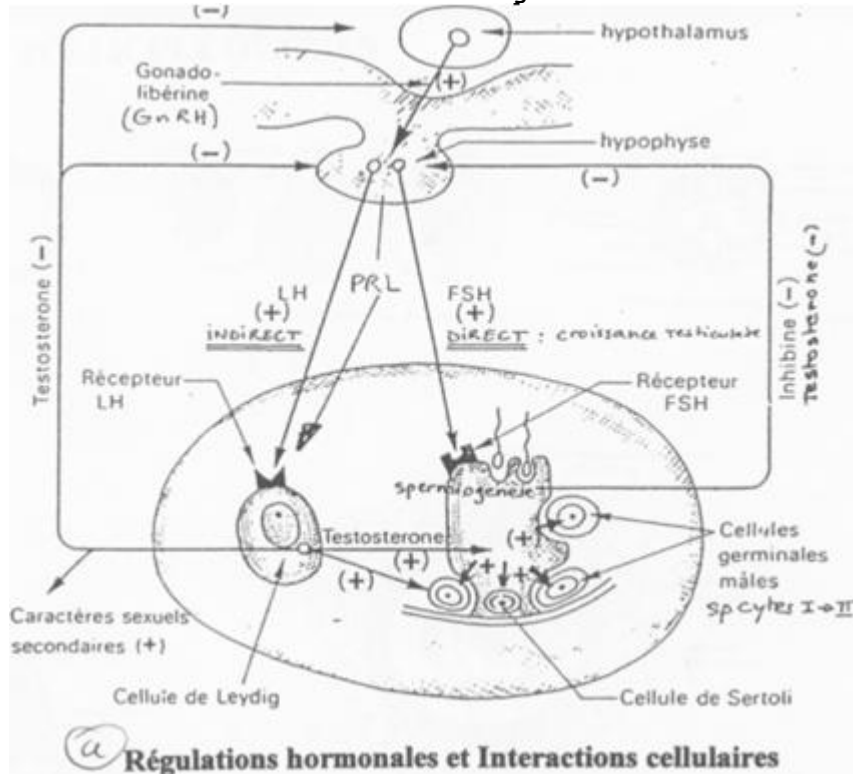
Il y a existence de gènes tissus-spécifiques ainsi que d'isoformes selon le groupe de cellules germinales/de cellules somatiques.



Il y a expression alternative d'un même gène.

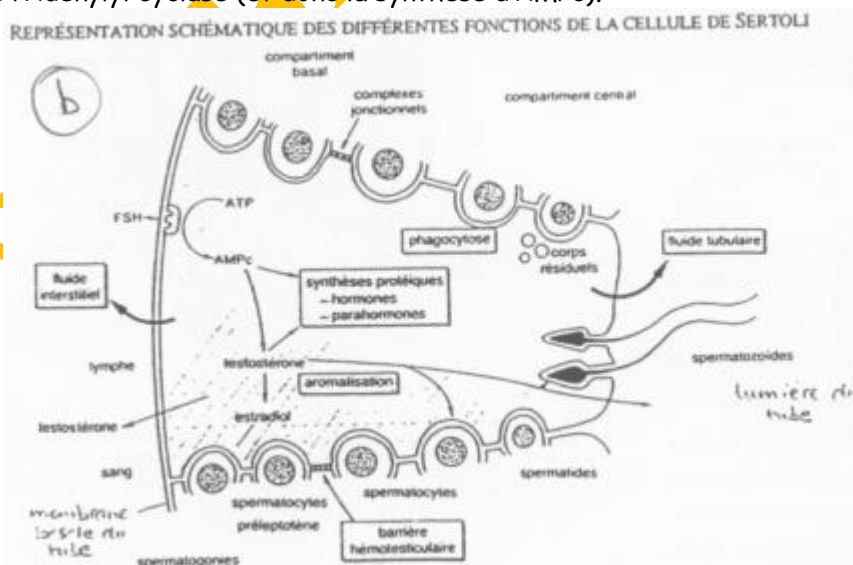
D\ Contrôle de la fonction testiculaire : cellule de Leydig et de Sertoli / Maturation des spermatozoïdes.

Les cellules de Sertoli sont au milieu des cellules germinales en cours de différenciation.



L'action de la FSH est de provoquer une stimulation du testicule en ciblant des récepteurs à 7 segments transmembranaires.

L'action de la LH est d'être captée par les cellules de Leydig et de provoquer alors l'activation de l'Adénylyl cyclase (et donc la synthèse d'AMPc).

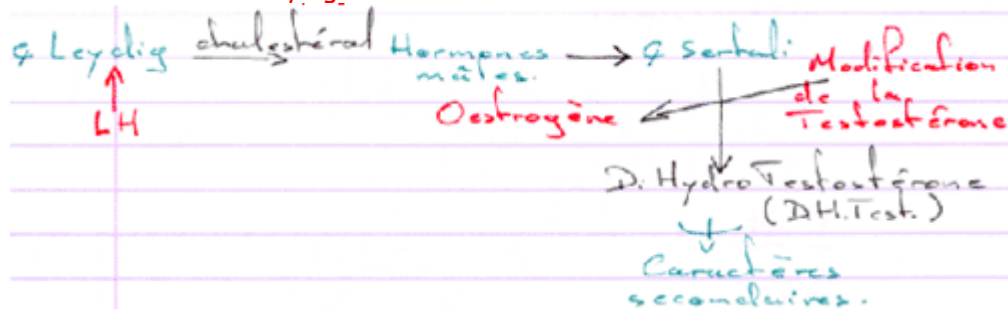


Les cellules de Sertoli créent des compartiments où la spermatogenèse se produit.

Entre deux spermatogonies, il y a formation d'une barrière hémato-testiculaire grâce à des jonctions étanches.

La barrière s'ouvre pour laisser entrer les spermatogonies. Le passage de la barrière se fait quand la méiose débute (réplication de l'ADN). Du côté du sang, on trouve des cellules à 2N alors que du côté du testicule, on trouve des cellules à N. Les cellules de Sertoli régulent la spermatogenèse et les spermatogonies renvoient le message aux cellules de Sertoli.

Cellules de Leydig \leftrightarrow Cellules de Sertoli \leftrightarrow Cellules Germinales.



Les facteurs produits par les cellules de Sertoli vont activer les spermatogonies mais aussi aller réguler le reste du contrôle de différenciation.

La dH-Testostérone a un rôle dans la différenciation de l'épididyme.

L'Hormone Anti-Mullerienne, de la famille TGF β , sert à la mise en place des organes mâles.

IV\ L'ovogenèse.

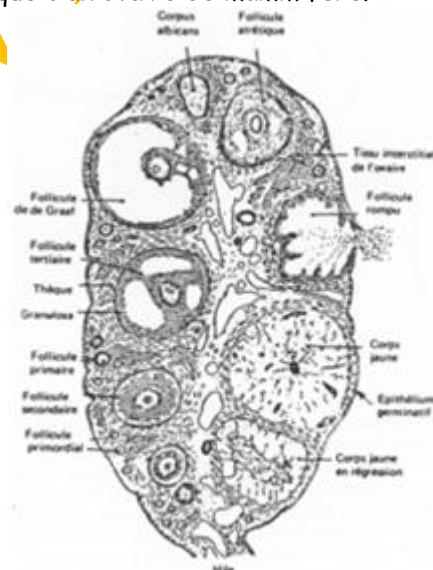
L'ovogenèse est un processus discontinu.

Dans les gonades, les ovogonies vont se multiplier. Elles vont entrer en phase d'accroissement de taille (préméiose) ou phase de cytodifférenciation.

Il y a ensuite un blocage. Le développement reprend à la puberté où l'on a maturation d'un ovocyte tous les 28 jours puis ovulation. L'ovule libéré est bloqué en ovocyte 2 (métaphase 2).

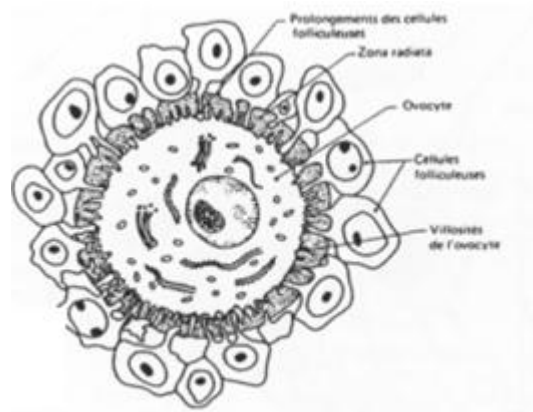
A\ Ovaire et follicule ; contrôle hormonal de l'ovogenèse.

Représentation théorique d'un ovaire de mammifère.



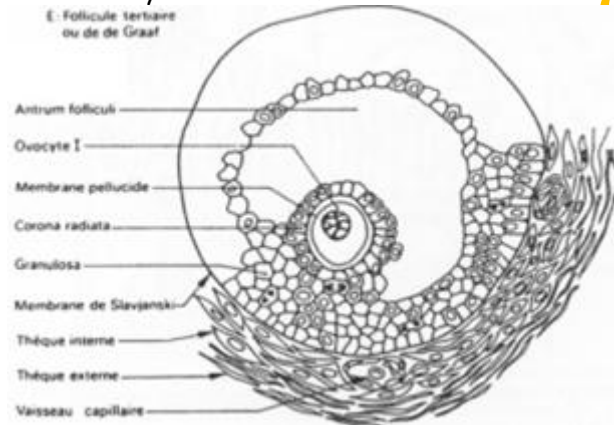
Représentation théorique d'un ovaire de Mammifère où sont présentes toutes les étapes du cycle ovarien (d'après TURNER, 1966).

C'est un organe complexe où les ovocytes s'organisent en follicules primordiaux accompagnés d'une sorte de « cocon ».



— Jeune ovocyte de Mammifère en relation avec le premier rang de cellules folliculeuses (d'après ANDERSON et BEAMS, 1960 – modifié).

Un follicule primordial = ovocyte + cellules folliculaires.

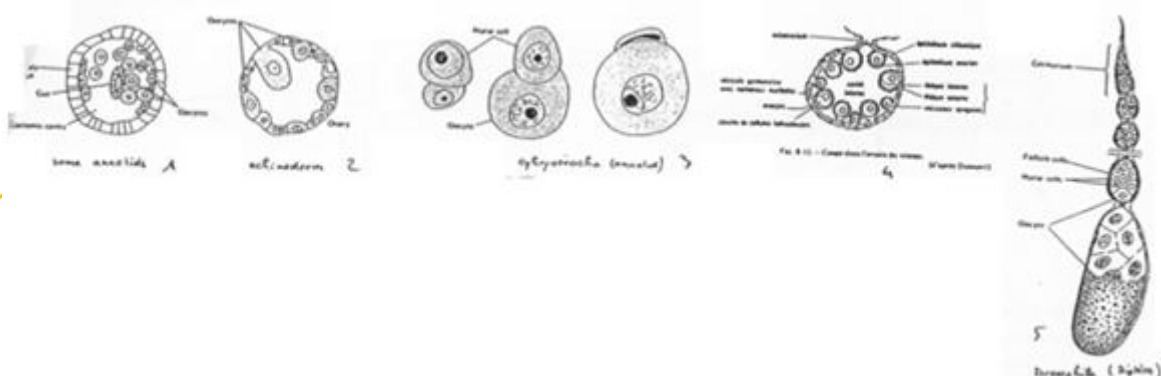


Un follicule de « De Graaf ».

Ici, l'ovocyte est entouré par les cellules de la granulosa. La membrane basale est appelée membrane de Slajvanski. Le tissu conjonctif est irrigué et forme deux ensembles : la thèque interne et la thèque externe.

L'ovocyte repose sur l'atrium folliculi.

Les cellules qui accompagnent l'ovocyte lui permettent d'avoir un développement correct.



En 1, on a la forme simple. L'ovocyte est produit par délamination dans le coelome.

En 2, un échinoderme. Un ovaire est mis en place mais il reste simple.

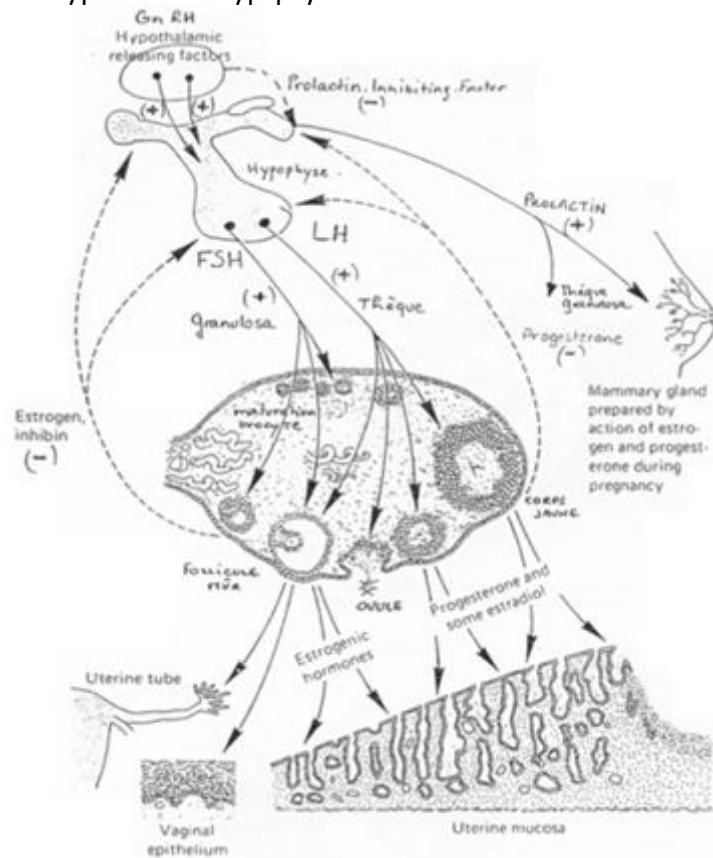
En 3, l'ovocyte est associé à une cellule nourricière.

En 4, on est chez l'amphibien. On trouve un organe particulier. On distingue des ovocytes entourés par une couche de cellules folliculaires, d'une thèque et de la granulosa. Il y a multiplication du stock d'ovocytes pour chaque saison de ponte.

En 5, l'ovariole de drosophile. L'ovariole est constituée des chambres ovariennes et du germarium. An final, dans une chambre, on trouve 15 cellules nourricières et l'ovocyte (1 cellule).

Le contrôle hormonal.

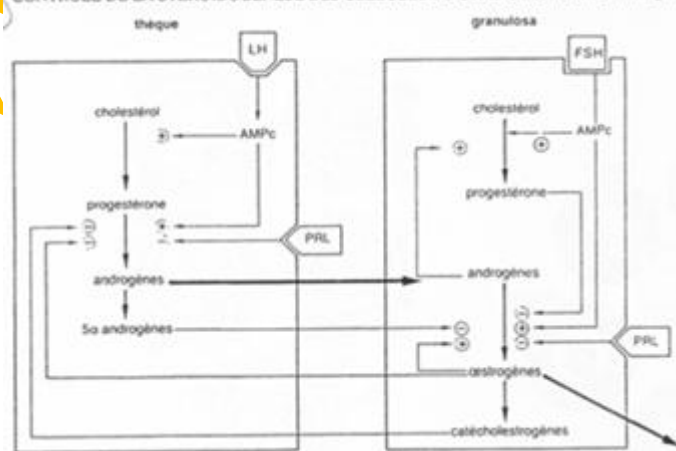
Le contrôle hypothalamo-hypophysaire.



L'hypothalamus libère le GnRH (neurotransmetteur) sur l'hypophyse (antérieure). Il y a alors libération de FSH et de LH. Ces deux hormones vont se fixer sur des récepteurs à 7 segments transmembranaires et provoquer la formation d'AMPc.

- La FSH agit sur la granulosa (« l'épithélium »).
- La LH voit son action sur les cellules de la thèque.

CONTRÔLE DE LA STÉROÏDOGÈNESE DES CELLULES DE GRANULOSA ET DE THÈQUE



Les oestrogènes sont libérés partiellement vers le liquide antrique mais vont également exercer un rétrocontrôle sur l'adénohypophyse.

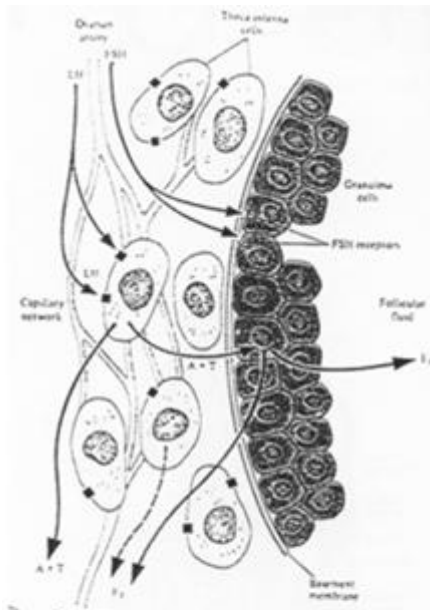


FIGURE 7.43. Diagram showing relationship of theca interna cells and granulosa cells of follicle and relationship of FSH and LH to androstenedione (A) and testosterone (T) production by thecal cells as opposed to estrogen (E_2) production by granulosa cells. From D. T. Baird. In C. R. Austin and R. V. Short, eds., *Reproduction in mammals*, Book 3, *Hormonal control of reproduction*, 2nd ed., Cambridge University Press, Cambridge, 1984. Used by permission.

Il y a, par le rétrocontrôle, inhibition de FSH et activation ou inhibition de LH selon la concentration (pour une concentration inférieure à 200pg/mL de LH, on a inhibition et pour une concentration supérieure, on aura une activation).

L'ovocyte présente de nombreux récepteurs aux hormones et aux facteurs de croissance.

B\ Les grandes phases de l'ovogenèse.

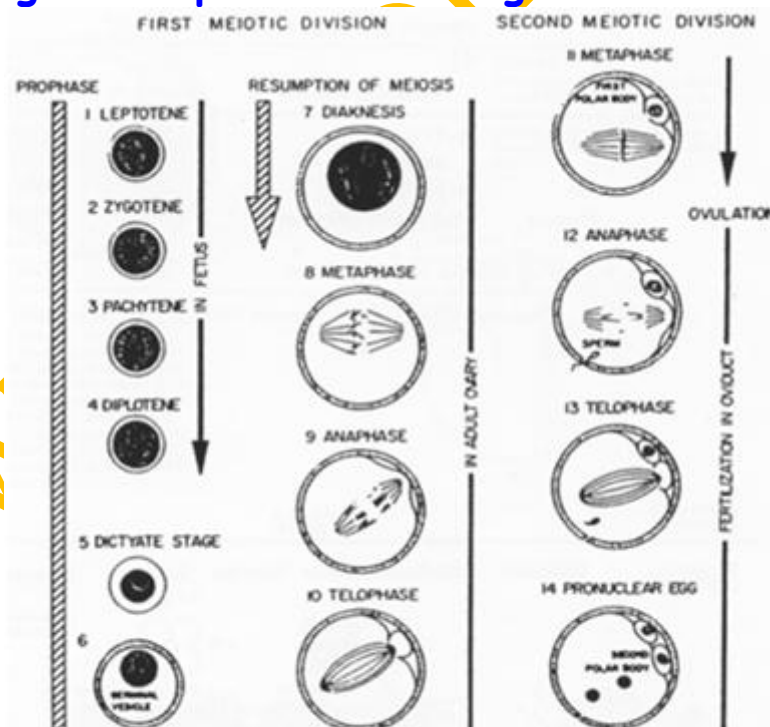


FIGURE 7.23. Diagram illustrating stages of mammalian oogenesis as they are typically found in the fetal and adult ovaries and in the oviduct following ovulation and fertilization. For simplicity, only three pairs of chromosomes are shown. From A. Tashir, in R. E. Jones, ed., *The vertebrate ovary*, Plenum Press, New York, 1978. Used by permission of the author.

Les cellules germinales sont immortelles par sénescence mais peuvent subir l'apoptose (ce qui permet de réguler leur nombre).

Mitosis and degeneration of oögonia*				
Species	Period(s) of Mitosis	Amount of Growth	Period(s) of Degeneration	Extent of Degeneration
Chick	9–17 days (of incubation)	25 ×	17 days incubation to 2 days posthatching	40%
Rat	14½–17½ p.c.	6 ×	18½–2 p.p.	33%
Human	2nd month gestation	600 ×	Prior to birth (several waves)	3.5 ×
	5th month gestation	12 ×	From birth to 7 yr	7 ×

*Data from Nieuwkoop and Sutasurya (1981). p.c., days postcoitum; p.p., days postpartum.

On compare la multiplication cellulaire et l'apoptose chez trois espèces différentes.

Quand un follicule s'engage dans la croissance, un certain nombre de ses semblables va dégénérer (compétition pour poursuivre leur développement) : c'est l'atrésie.

Cette atrésie est une sélection par dominance d'un ovocyte. Le nombre d'ovocytes arrivant finalement en activité (sur une vie) est faible.

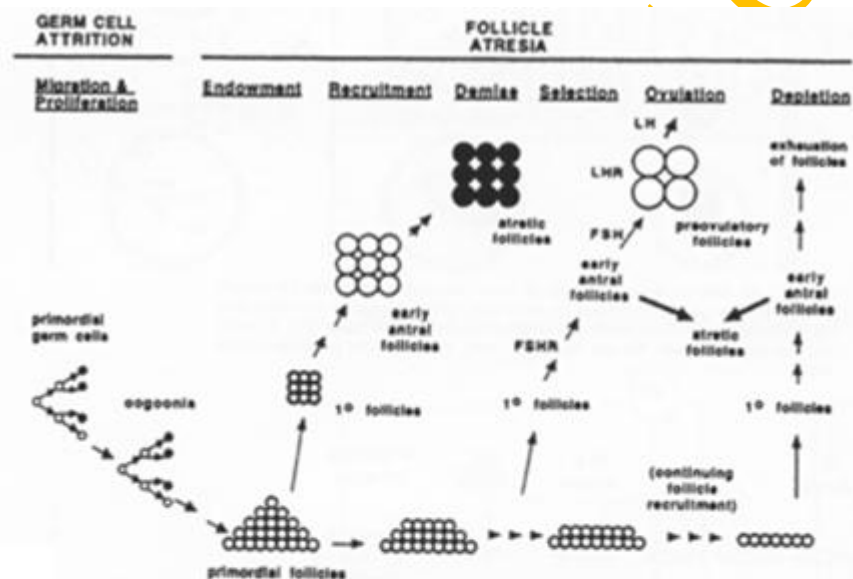
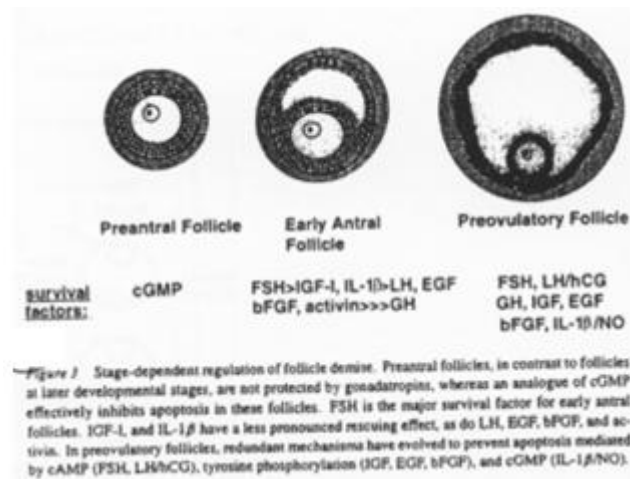


Figure 1 Germ cell attrition and follicle atresia. During fetal life, primordial germ cells migrate from the epithelium of the yolk sac to the genital ridge. During migration, primordial germ cells proliferate, and their survival is dependent on survival factors. In the fetal ovary, the oögonia continue to proliferate. The early stages of proliferation are characterized by massive germ cell apoptosis or attrition (dark cells). Close to birth in rodents, mitoses cease as the cells enter meiosis. During early postnatal life, most oocytes are surrounded by somatic follicular cells, and a fixed number of primordial follicles is endowed in the ovaries. Small fractions of the original stockpile of primordial follicles are recruited throughout the reproductive life, whereas most of the primordial follicles remain arrested at the initial stage of development. Once cohorts of follicles are recruited to grow, they are destined to undergo apoptosis at the early antral stage unless rescued by survival factors. The selected follicles mature and ovulate in response to the preovulatory gonadotropin surge. Following repeated cycles of recruitment, atresia, or ovulation, the follicle reserve is exhausted, thus signaling the onset of reproductive senescence. 1° follicles, primary follicles; FSHR, FSH receptor; LHR, LH receptor.

A chaque étape, on note une perte de follicules.

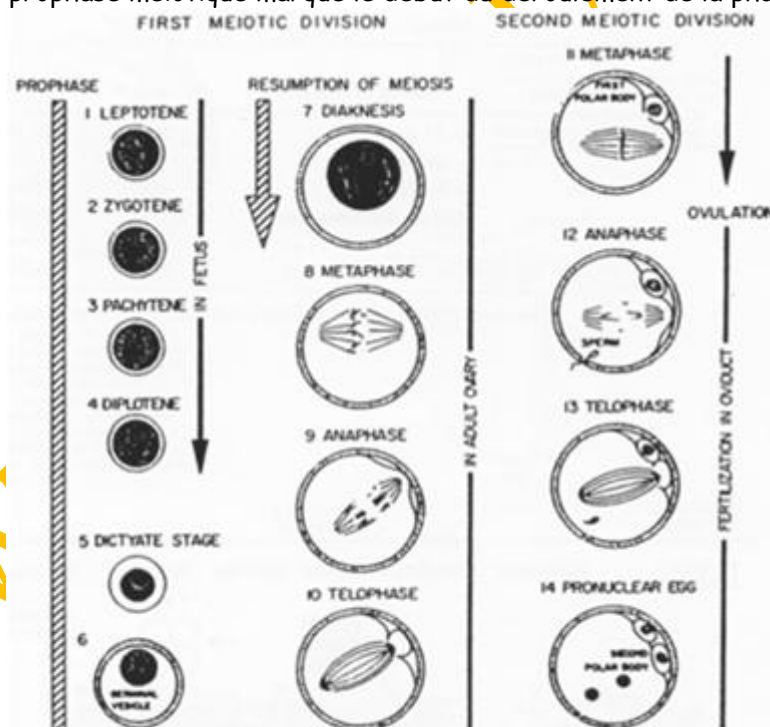


Différents facteurs interviennent pour empêcher les follicules d'entrer en apoptose. Ils peuvent varier selon le stade de développement de l'ovocyte :

- GMPc,
- FSH, LH, IGF1, EGF, FGF...

C\ Phase d'accroissement / de cytodifférenciation.

L'entrée en prophase méiotique marque le début du déroulement de la phase de croissance.



Il y a un blocage au stade diplotène chez les amphibiens grâce à une grosse accumulation de molécules.

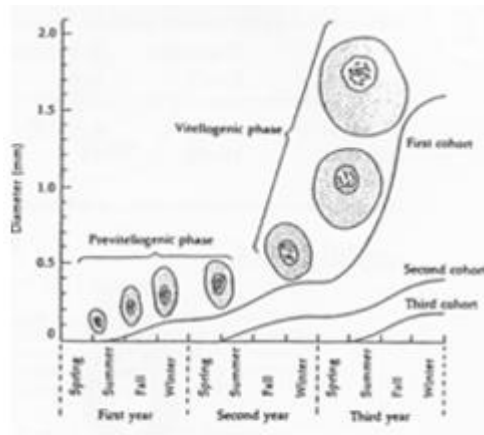


FIGURE 21
Growth of oocytes in the frog. During the first three years of life, three cohorts of oocytes are produced. The drawings follow the growth of the first-generation oocytes. (After Grant, 1953.)

On distingue deux phases : le petit et le grand accroissement. Cette croissance se fait sur trois ans chez *Rana pipiens*. Deux ans puis un an. On passe, pour l'ovocyte, de 150 μ m à 1.5mm.

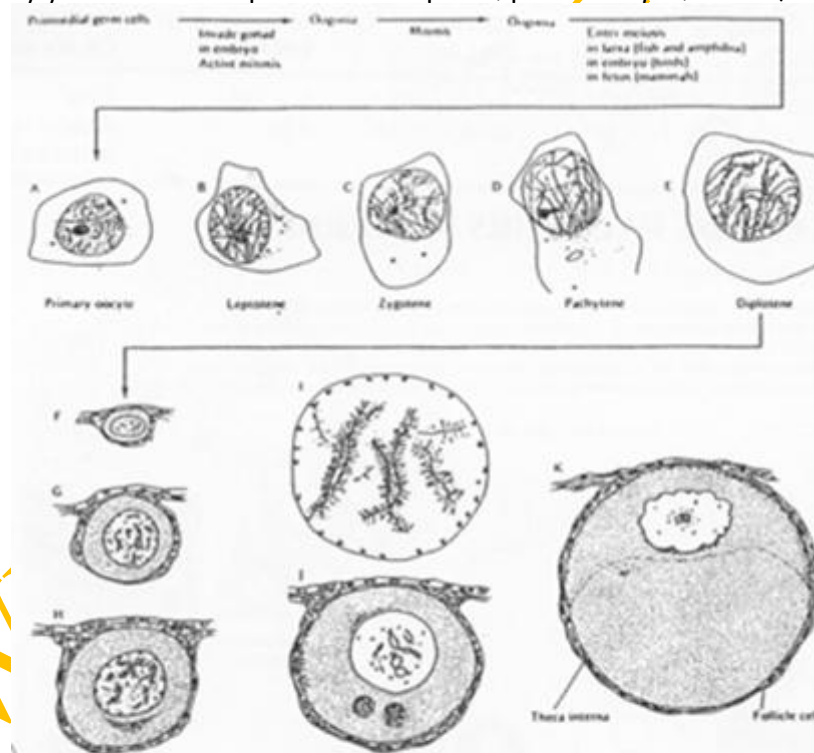


Figure 11-5 Oogenesis and meiosis in vertebrates. (A-E) Early meiotic phases (A) Primary oocyte at the beginning of meiosis. Nucleus still in interphase at time of DNA and chromosome replication. (B-E) Meiotic prophase, the leptotene to diplotene. Meiosis is usually arrested in diplotene for many months or years (12 years in humans). (F-K) The vegetative growth phase in the amphibian oocyte. (F) An early diplotene stage comparable to (E) above. The oocyte is surrounded by a follicle cell layer and another layer of epithelial cells, the theca interna. (G) The diplotene nucleus enlarges as lampbrush chromosomes appear, each joined at places where crossovers occurred earlier. (H-K) Late stages of nuclear enlargement into the germinal vesicle. (H) An isolated germinal vesicle from a growing oocyte showing the structure of lampbrush chromosomes. Nucleoli are numerous (about 1000 per germinal vesicle) and are localized at the periphery beneath the nuclear membrane. (I) A late stage at the end of growth. The germinal vesicle moves to the animal pole and its membrane begins to shrink. The chromosomes condense in the center of the germinal vesicle in preparation for the first meiotic division and extrusion of the first polar body.

La phase leptotène correspond à la réplication des chromosomes.

La phase Pachytène : noyau diploïde avec des chromosomes étant ancrés sur l'enveloppe nucléaire, au pôle du noyau.

La phase Diplotène correspond à la phase de fort grossissement.

L'ovocyte 1 montre un noyau à organisation particulière avec des petites tâches (les nucléoles). La chromatine des divalents prend une forme en écouvillon (= lampbrush). Les micro-nucléoles servent à l'amplification de l'ARNr.

Dans l'espèce Humaine.

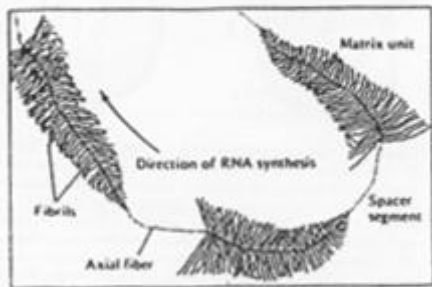
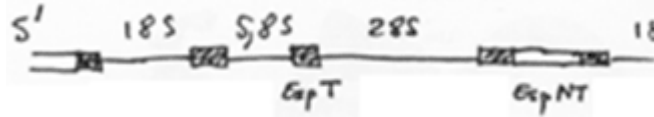


Figure 11-9 Active ribosomal RNA genes spill out of an chromotically shocked nucleolar core and are photographed in the electron microscope. An interpretation is shown in the diagram below. The long axial fiber, in the form of a circle, is composed of DNA and protein. The DNA segment within each matrix unit is a gene for ribosomal RNA (18S and 28S), each separated by a spacer segment which is not transcribed. The lateral fibrils are ribosomal RNA complexed to proteins in the process of transcription, the shortest fibrils marking the site at which transcription begins. See text. (From C. L. Miller et al., Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 35:505-512, 1970.)

Chez les amphibiens, on trouve environ 300 cistrons chromosomiques. L'amplification (production d'ARN) se fait par rolling circle.

Il y a une production « industrielle » d'ARNr qui sera stockés dans l'ovocyte.

Remarque : Les ARN 5s ne sont pas amplifiés mais ils ont une très bonne efficacité de transcription.

Chez l'Homme, il n'y a pas d'amplification mais les nombreux cistrons existant seront tous utilisés (transcrits), ce qui permet le stockage d'ARN.

Les boucles observées sur l'ADN sont des zones de fortes transcriptions : une importante quantité d'ARN est produite. Ces ARN vont passer dans le cytoplasme pour y être stockés ou bien traduits en protéines qui, elles, seront stockées.

La production d'histones est également très importante.

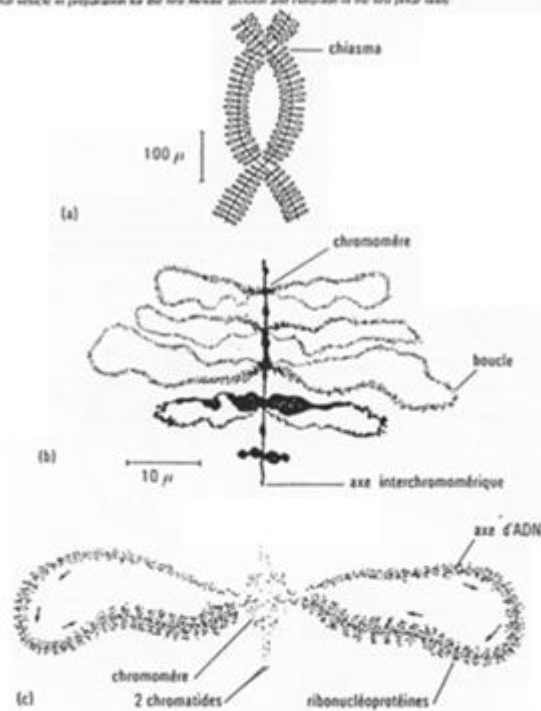
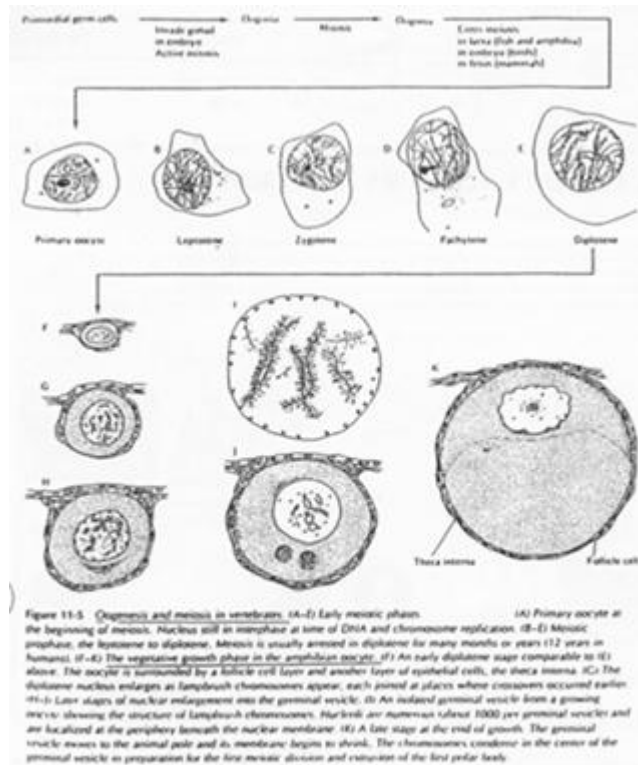


FIG. 8-12. - Représentations de chromosomes en écouvillon dans le cas d'un ovocyte de batracien urodèle :
(a) deux portions de chromosomes homologues liés au niveau des chiasmata;
(b) chaque chromosome est formé d'un axe interchromomérique où sont échelonnés les chromomères et dont partent des paires de boucles symétriques;
(c) modèle moléculaire proposé pour une paire de boucles : l'axe est fait de deux chromatides qui se pelotonnent au niveau des chromomères, et s'étalent à celui des boucles; de l'ARN peut être mis en évidence au niveau des boucles, et le sens de la transcription est indiqué par les flèches.
(d'après GALL)

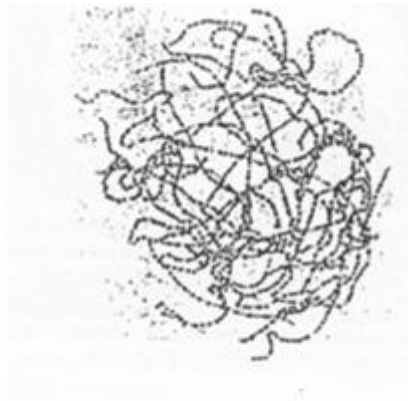


FIG. 8-13. - Image de méiose des chromosomes humains au stade de l'ovocyte I : il s'agit d'un noyau au stade pachytène prélevé sur un fœtus de cinq mois. (d'après LUCIANI)

Chez la femme, les chromosomes d'ovocytes n'ont pas la même forme que les chromosomes de cellules somatiques.

Table 5. Comparison of oocyte reserves with those of an average somatic cell in *Xenopus*

	Diameter (μm)	Ribosomes (pg)	SS + tRNAs (pg)	Nuclear DNA (pg)	rDNA (pg)	Mitochondrial DNA (pg)	Yolk (% dry weight)
Oocyte	1500	4×10^6	5×10^4	12(4C)	30(amplified)	3×10^3	45%
Somatic cell	10-50	18	3	6(2C)	Undetectable	0.06	Absent (except in female liver)

Comparaison des contenus de cellules somatiques avec le contenu de cellules ovocytaires, entre espèces.

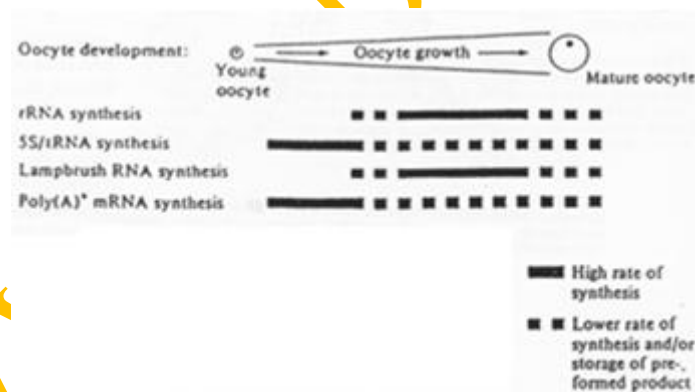


Fig. 45 Time courses for RNA synthesis during oogenesis (*Xeno*)

Répartition temporelle de la production de différents d'ARN.

La phase de gros accroissement.

Il y a accumulation du contenu ovocytaire. La majeure partie des molécules nutritives sont produites par le foie maternel et forme le vitellus.

Des oestrogènes de rétrocontrôle sont captés par le foie et déclenchent la production de vitellogénine. Cette molécule est un dimère de 470kDa codé par un ARN unique. Elle entre dans l'ovocyte par micro-pinocytose en lipovitelline et phosphvitine.

Ces deux molécules s'amalgament en plaquettes vitellines. Le vitellus contient des lipides, des protides et des glucides.

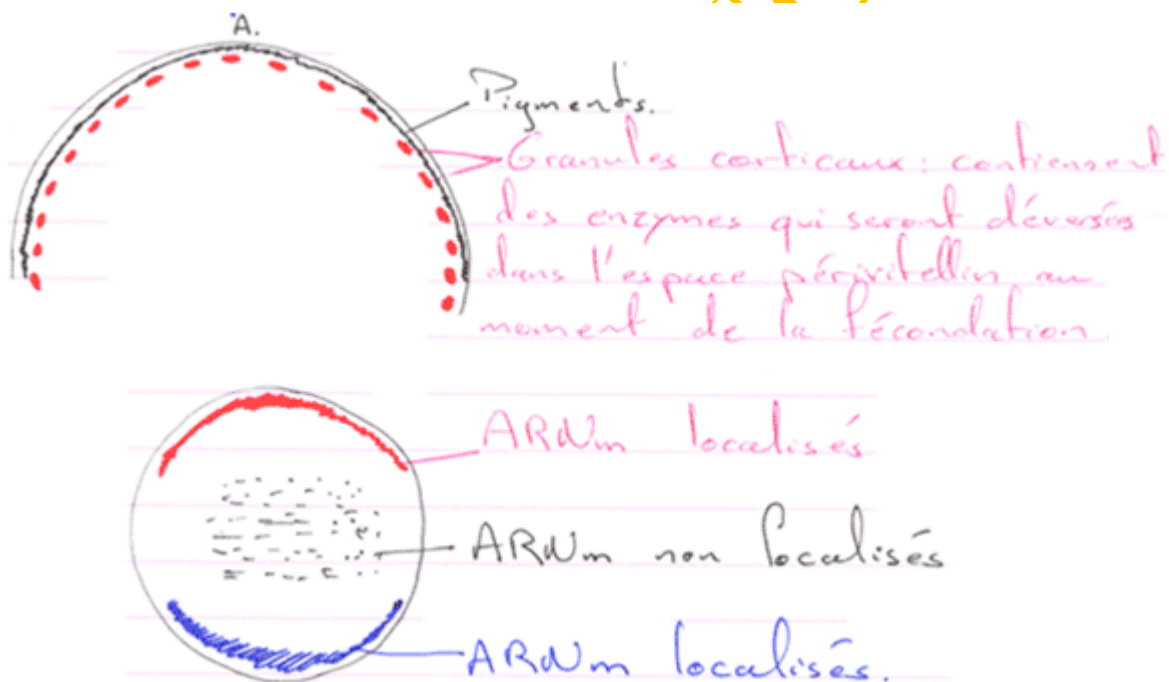
Remarque :

- chez la drosophile, la vitellogénine est à peu près identique et est produite par le « corps gras ».
- Chez les mammifères, il y a un blocage au stade « diplotène avancé ».
- La puberté correspond au relancement de la méiose avec la phase de « gros accroissement » (diacynèse).
- La division méiotique est asymétrique.

L'asymétrie de l'œuf.

Pour les amphibiens, l'œuf est anisotrope. Sous la membrane plasmique, on trouve les pigments corticaux qui marquent la partie animale. Les plaquettes vitellines sont principalement retrouvées dans la partie végétative. Les ARN sont plus retrouvés dans le pôle animal mais sont quand même bien présents dans la partie végétative.

L'espace périvitellin est occupé par les pieds des cellules folliculaires et des microvillosités de l'ovocyte. Des granules corticaux vont aussi se disposer en périphérie de l'œuf.



Chez la drosophile, une cellule polaire va donner les cystoblastes, des cellules souches pour l'ovogenèse.

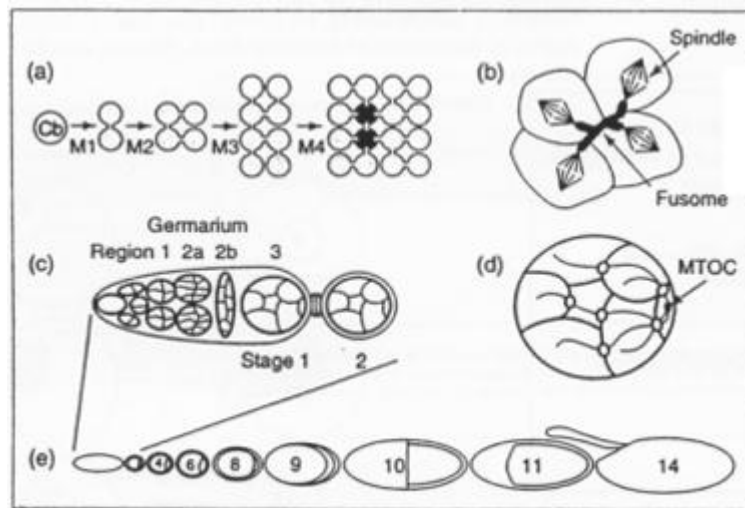


FIGURE 1. Early events in the formation of the *Drosophila* egg chamber. (a) Four incomplete mitotic divisions transform a stem cell daughter (cystoblast, Cb) into a 16-cell syncytium. Two pro-oocytes (shaded) are connected to neighboring cells in the syncytium by four intercellular bridges; these cells initiate meiosis. (b) During cystoblast mitotic divisions, a fusome is formed, which connects the cells through intercellular bridges. One function of the fusome is probably to orient the mitotic spindle by anchoring one of the centrosomes in each cell (modified from Ref. 4). (c) The germarium is divided into three regions. Germ-line stem cells and the mitotically dividing clusters of germ-line cells are present in region 1. The appearance of 16-cell clusters marks the beginning of region 2a, where follicle cells migrate to surround the clusters with an epithelial envelope. The newly formed egg chambers take on a characteristic lens shape in region 2b. Here, synaptonemal complexes break down in one of the two pro-oocytes. Region 3 contains stage 1 egg chambers, which exit the germarium and continue their growth and development as they move posteriorly in the ovariole. (d) Microtubule organizing centers (MTOC) (shown here in a stage 1 egg chamber) nucleate a network of microtubules that extends from the oocyte through ring canals into all cells of the syncytium (modified from Ref. 8). (e) Schematic of a single ovariole with egg chambers at progressively later stages of growth and development. The germarium is the anterior-most structure in an ovariole. The volume of the oocyte gradually increases throughout oogenesis. Stages 10B and 11 are characterized by the rapid regression of the nurse cells and doubling of the oocyte volume in only 30 minutes. A mature stage 14 egg chamber (with chorionic appendages attached) exits the ovariole and is fertilized in the oviduct before being laid.

Les cystoblastes (ou cystocytes) se multiplient et donnent 16 cellules (15 cellules nourricières et un ovocyte) qui seront reliés par des ponts cytoplasmiques. Ce réseau ainsi formé par les ponts cytoplasmiques est appelé le « fusome ».

Les messagers migrent sur les microtubules :

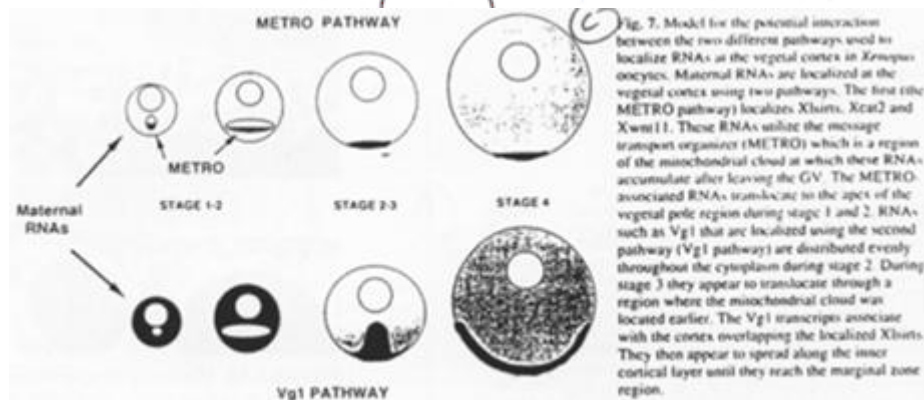
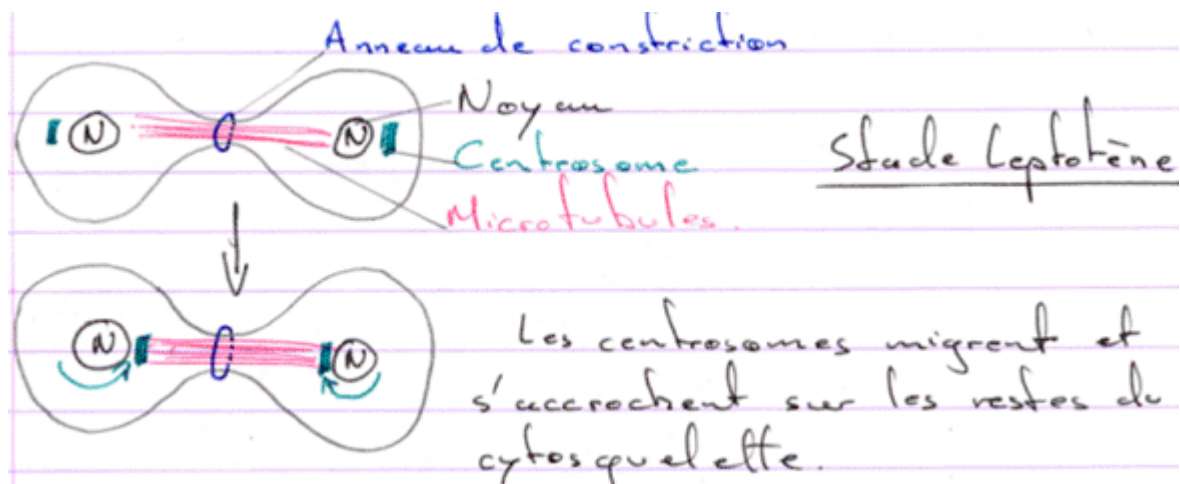


La région 3'UTR permet l'adressage en interagissant avec soit la dynéine (vers le pôle -) soit avec la kinésine (vers le pôle +).

Le cas des amphibiens.

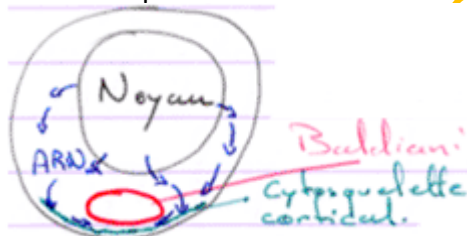
On trouve un phénomène comparable à celui de la drosophile.

Les divisions goniales donnent des cystoblastes qui subissent 4 divisions incomplètes : on a 16 cellules accrochées : un cyte.



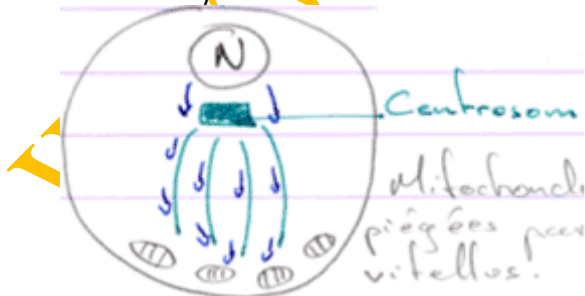
Le stade diplotène.

Le noyau est central, les chromosomes décondensés. Le centrosome et les mitochondries forment le corps de Baldiani.



Les ARN produits par le noyau vont, au niveau du corps de Baldiani, se retrouver piégés dans le cytosquelette cortical.

La seconde phase d'accroissement.



Les ARN sont localisés par les microtubules en fonction des régions 3'UTR.

Les mitochondries vont être utilisées pour la formation du plasme germinale : elles sont un déterminant de la lignée germinale.

Remarque : chez la souris, il y a également formation d'un cyste à 16 cellules.

La méiose est asymétrique dans l'ovocyte : elle donne l'ovocyte 2 (de très grande taille) et le globule polaire (minuscule).

D\ Blocage et reprise de la méiose.

Chez la femelle, ce processus est lent (un an environ). Il y a besoin de l'association ovocyte + follicule. Au début, on a le blocage en prophase 1. L'ovocyte n'a subi que le petit accroissement.

Chez les mammifères, le fort accroissement est faible.

- La phase pré-antrique dure environ 300 jours.
- La phase antrique dure environ 65 jours.

La phase pré-antrique.

Cette phase n'est pas sous contrôle de la FSH ni de la LH (des hormones hypothalamo-hypophysaires). En réalité, l'ovocyte prépare les cellules folliculaires à répondre aux hormones hypothalamo-hypophysaires. Deux molécules sont importantes dans cette phase : GDF9 et BMP15, toutes deux de la famille TGF β .

Les cellules folliculaires vont grossir, se multiplier (les cellules de la granulosa) : c'est la folliculogénèse. Une fois ces cellules en nombre suffisant, il va y avoir creusement de l'antrum.

La phase antrique.

Cette phase est sous contrôle de la FSH et de la LH.

A ce moment, la prolifération cellulaire continue encore.

La LH agit sur les cellules de la thèque en induisant la synthèse d'hormones mâles, qui, dans la granulosa, seront aromatisées en hormones femelles (oestrogènes).

La FSH agit sur :

- Les cellules de la corona radiata en provoquant leur multiplication et l'apparition à leur surface de récepteurs ;
- les cellules de la granulosa ; il y a induction de l'apparition de récepteurs à LH et augmentation des récepteurs à FSH ;
- de nombreux ovocytes en initiant leur développement.

Sur l'ensemble des ovocytes qui se lancent dans la maturation, il va y avoir :

- recrutement d'ovocytes et de leur follicule ;
- sélection de l'ovocyte ;
- dominance d'un ovocyte sur les autres ;
- atrophie des ovocytes dominés : il n'en reste qu'un qui pourra suivre sa maturation.

Le rétrocontrôle de FSH agit par :

- une diminution de la production de FSH (sur l'hypophyse) ;
- une diminution de la quantité de FSH produite pour de plus en plus de récepteurs à FSH ;
- le manque de FSH pour tous les follicules : un seul arrive à capter assez de FSH. Ce follicule domine les autres. Les follicules dominés entrent en atrophie.

Le pic de LH, capté par les cellules de la thèque et de la granulosa va provoquer des modifications des relations entre ces cellules et l'ovocyte.

On passe maintenant à la phase de diacycnèse.

Pincus a enlevé toutes les cellules folliculaires autour d'un ovocyte, ce qui a provoqué son entrée en méiose.

Chez les mammifères, les cellules folliculaires bloquent le développement de l'ovocyte.

Chez les amphibiens, cette inhibition folliculaire n'est pas observée.

La zone pellucide sépare les cellules folliculaires de l'ovocyte. Des « pieds » relient ces deux types cellulaires et forment des jonctions communicantes limitant le passage à des molécules de PM inférieur à 1kDa.

Le pic de LH provoque la libération d'acide hyaluronique par les cellules de la granulosa mais aussi la rupture des jonctions communicantes entre ces cellules et l'ovocyte.

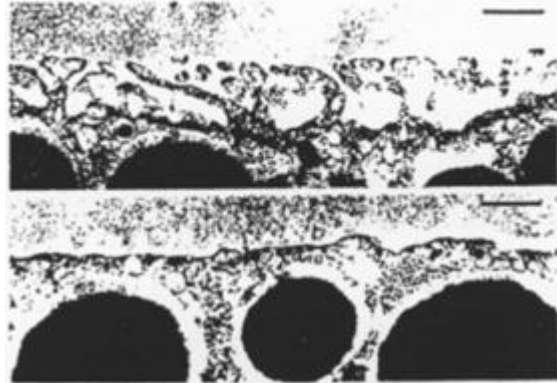


FIGURE 7.44. Electron micrographs through cortex of starfish oocyte before and 1 hour after the induction of maturation by exposure to 1-methyladenine. The copious microvilli present prior to induction have disappeared after induction. The gray area at top is the vitelline membrane. The large black circles are yolk droplets. Bar = 0.05 μ m. From W. J. Moody and M. M. Bosma, *Dev. Biol.*, 112:396 (1985), by permission of Academic Press, Orlando, and the authors.

Il y a un changement de morphologie après le pic de LH.

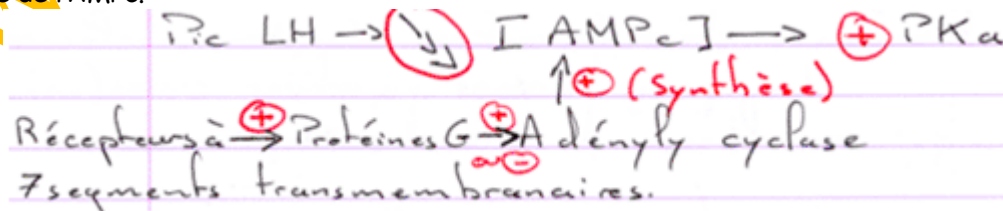
OMI (Oocyte Maturing Factor).

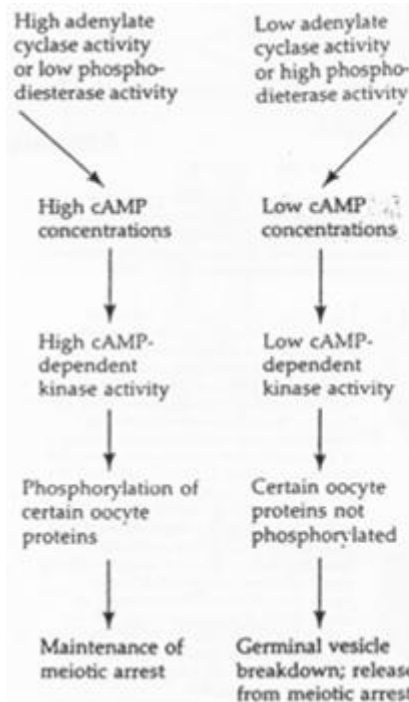
L'OMI est caractérisé par :

- de petits peptides à rôle inhibiteur mais pas total ;
- de l'hypoxanthine (acide nucléique) dont le rôle est important par action inhibitrice de l'AMPc phosphodiesterase (qui dégrade l'AMPc).

L'AMPc est synthétisé dans les cellules folliculaires vers l'ovocyte et joue un rôle dans le blocage de la maturation.

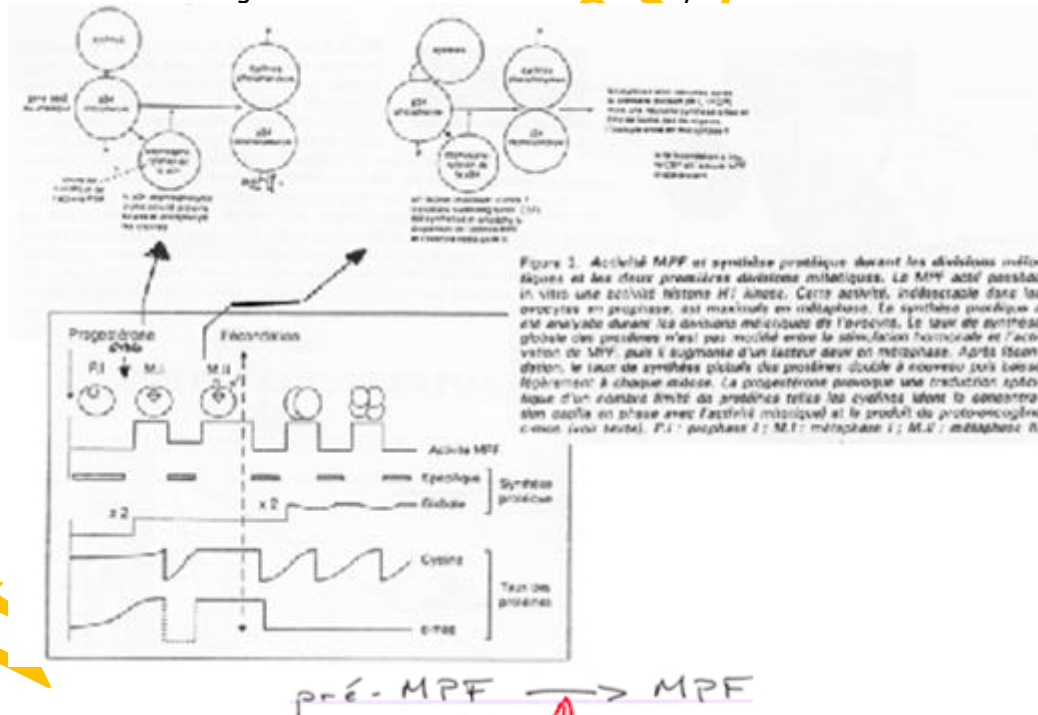
Il y a également des signaux qui sont envoyés de la granulosa vers l'ovocyte pour lui faire produire de l'AMPc.





Summary of proposed mechanism whereby oocyte cyclic AMP level regulates resumption of meiosis by the oocyte. The cAMP levels within the oocyte are provided, at least in part, by cAMP from the follicle cells. Cyclic AMP cannot cross cell membranes, but it can enter the oocyte through gap junctions connecting the oocyte with its follicle cells. When the connections are released, oocyte cAMP levels decline, leading to the release of meiotic arrest.

Le MPF intervient également sur la maturation de l'ovocyte et sur sa transition G2/M.



Le MPF est constitué de deux sous unités :

- p34cdc2 (Histone H1 kinase) et
- cycline B.

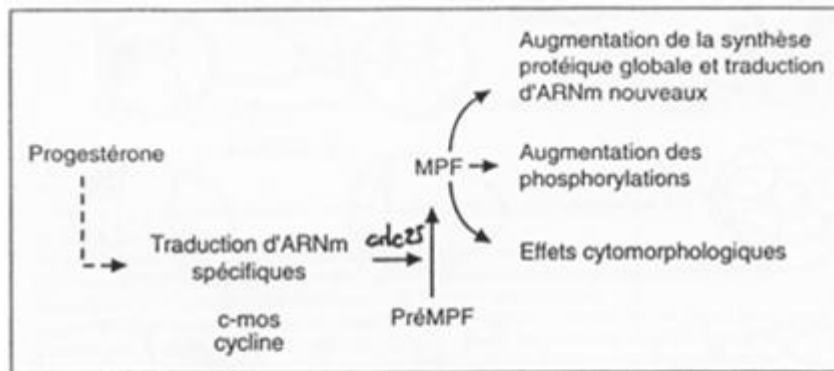
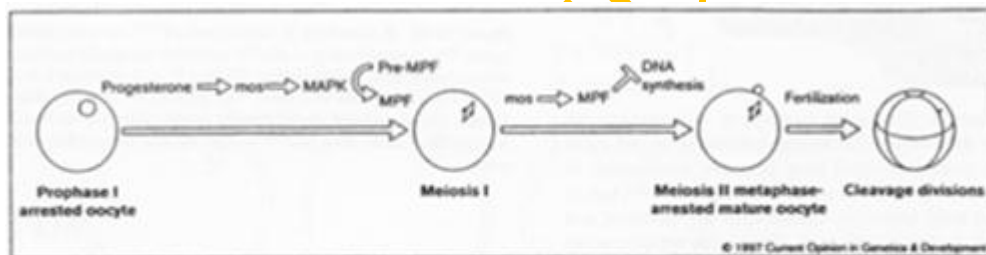


Figure 3. **Schéma du mécanisme d'action de la progestérone.** La progestérone provoque une lecture d'ARNm spécifiques au cours de la première division méiotique (voir texte). Lorsque le MPF est activé, il entraîne une augmentation de la synthèse protéique qui comprend aussi une traduction de nouveaux messagers, dont certains joueraient un rôle lors de la division suivante.

P34cdc2 est déphosphorée par cdc25, ce qui active le MPF.

Les cibles/effets de p34cdc2 sont :

- le noyau qui se décondense ;
- la rupture de la vésicule germinative par modification des lamines (PAGE 20. C) ;
- la condensation par phosphorylation de l'histone H1 ;
- l'activation des microtubules pour la formation du fuseau de microtubules.



A schematic representation of *Xenopus* oocyte maturation. Progesterone stimulates the release of the prophase I arrest, acting through mos and MAPK to activate MPF and resume meiosis. MPF and mos are also required to repress DNA synthesis in the transition between meiosis I and the metaphase II arrest. (See text for references and details.) Regulation of the metaphase II arrest is not depicted, for a review on this topic see [25**].

Chez les amphibiens, la maturation de l'ovocyte est différente.

Le déblocage nécessite le signal progestérone. Pour l'ovocyte, le récepteur à cette hormone est transmembranaire alors que normalement, les hormones stéroïdes ont un récepteur nucléaire.

La progestérone va activer c-mos (une kinase) qui va lancer la voie des Map-Kinases.

Chez la souris femelle, c-mos est déjà présent ; il n'y a pas besoin de le traduire.

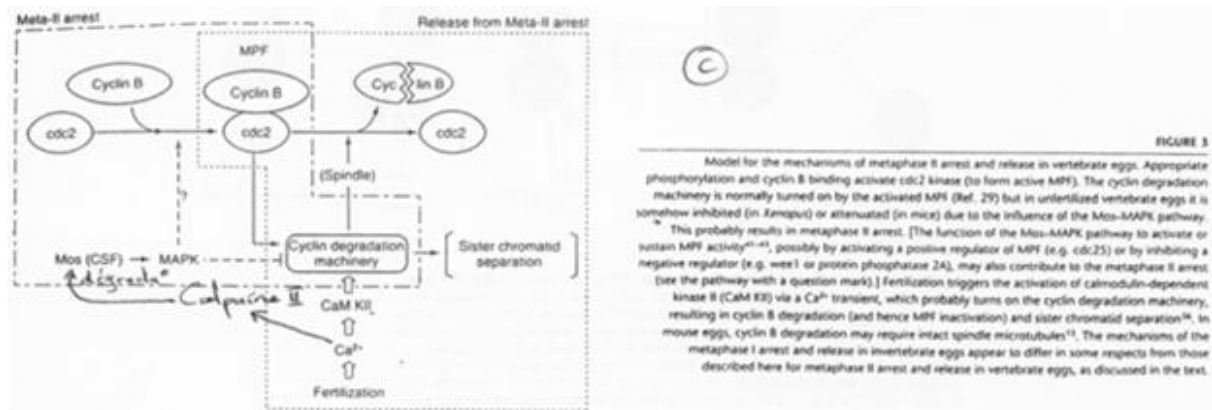
La fin de la 1^{ère} division se déroule ; il y a dégradation des cyclines ; une mini interphase se déroule ; la seconde division de méiose débute et se bloque en métaphase 2 ; le MPF reste actif.

C-mos = CSF (CytoStatic Factor).

C-mos entraîne la non dégradation des cyclines : le MPF reste actif et bloque en métaphase

2.

La fécondation.



Les spermatozoïdes arrivent à la zone pellucide. Il y a entrée de l'un d'eux et activation de l'ovocyte. Cette activation provoque l'apparition d'une vague calcique (par PIP_2). Celle-ci aboutit à la dégradation des cyclines par la dégradation de c-mos et à son action sur les cyclines.

C-mos est un garde-fou contre la parthénogenèse.

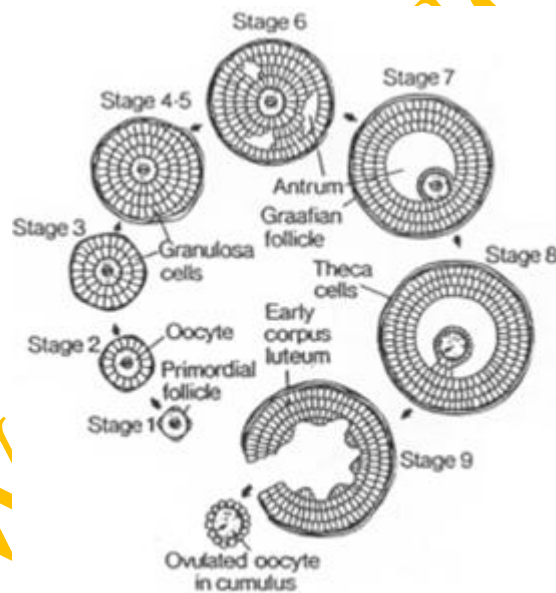


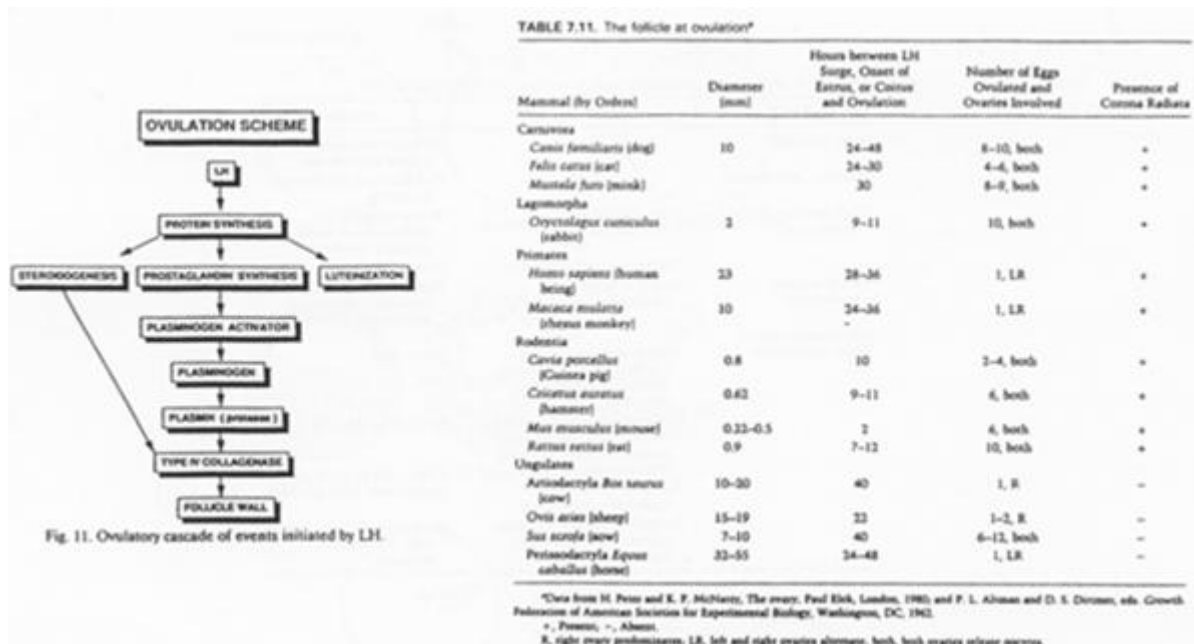
Fig. 2-9. Diagrammatic representation of follicular growth.

Quand les cellules de la granulosa reçoivent le pic de LH, elles vont synthétiser de l'acide hyaluronique (un carbo-hydrate) qui sera stocké dans l'antrum : il va y avoir gonflement de la cavité :

- perte du contact entre les cellules du follicule et l'ovocyte ;
- rupture du cumulus oophorus.

La rupture du follicule libère l'ovocyte.

E\ L'ovulation.

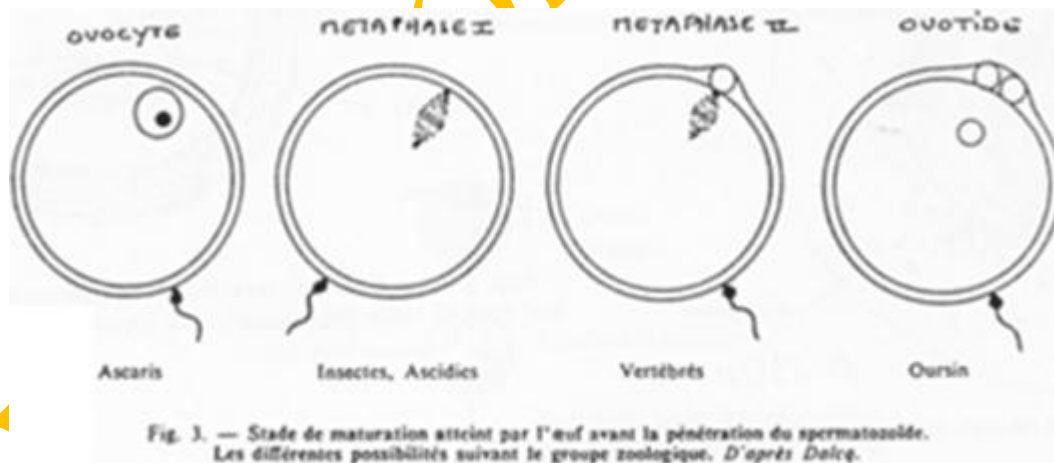


La synthèse de prostaglandines va déclencher sur les cellules de la granulosa stimulées, la production de métalloprotéines (des MMP) qui vont dégrader la lame basale du follicule.

Il y a une explosion folliculaire et donc, ponte ovulaire.

Remarque : avec l'ovocyte, il reste des cellules de la corona radiata.

Une fois libre, l'ovocyte se met à arborer des récepteurs à la LH.



Les différents moments de fécondation en fonction du groupe zoologique.

Remarque sur les différents types d'œufs et leurs membranes protectrices.

TABLE 6.4. Classification of eggs on basis of amount and distribution of yolk

Amount of Yolk	Distribution of Yolk	Examples
None, <i>alecithal</i>		Eutherian mammals and marine invertebrates
Yolk-poor, <i>microlecithal</i>		Eutherian and metatherian mammals
Small, <i>medialecithal</i> or <i>oligolecithal</i>	Even, <i>isolecithal</i> or <i>homolecithal</i> or Tendency toward <i>telolecithal</i>	Marine invertebrates protochordates (Amphioxus, tunicates, ascidians) Many echinoderms
Modest to heavy, <i>mesolecithal</i>	Largely in vegetal pole, <i>telolecithal</i>	Primitive fish (ganoids, dipnoans, cyclostomes), amphibians
Lecithotrophic species		
Great, <i>megalecithal</i>	Interior until concentrated vegetally after fertilization, <i>telolecithal</i> (cytoplasm in blastodisk) Distinctly concentrated toward center of egg, <i>Centrolecithal</i> (cytoplasm in rim and center with nucleus) Distinctly concentrated in vegetal pole, <i>telolecithal</i> In "yolk" or vitellus (cytoplasm and nucleus in blastodisk), <i>telolecithal</i>	Teleost fish Arthropods, especially insects Cephalopods, some gastropods Some elasmobranchs, reptiles, birds, prototherian mammals

. Tableau de définitions.

Le chorion :

- chez les amphibiens, c'est la membrane vitelline ;
- chez la drosophile, on parle de coquille ;
- chez les mammifères, c'est le trophectoderme.

Les membranes peuvent conditionner le développement.

V\ Annexes sur la lignée germinale.

On a pu mettre en évidence, grâce à des transplantations de pronucléi d'origine paternelle (X ou Y) ou maternelle dans des œufs fécondés, que la présence complémentaire des génomes d'origine paternelle et maternelle était indispensable pour qu'un développement normal de l'œuf ait lieu. (Figure 1)

POURQUOI ? Il semble que certains phénotypes, contrôlés par un gène ou un groupe de gènes se manifestent en fonction de l'origine parentale du gène ou du groupe de gènes en question, alors que, par ailleurs, le génotype est identique.

LES GÉNOMES PARENTAUX SONT DONC FONCTIONNELLEMENT DIFFÉRENTS, ON DIT QU'ILS ONT REÇU UNE EMPREINTE.

Cette EMPREINTE GÉNOMIQUE PARENTALE est transmissible, mais elle est aussi temporaire. En effet, pour que l'empreinte génomique parentale puisse être transmise à la descendance il faut que celle-ci soit effacée au cours de la méiose, certains gènes étant marqués par une empreinte paternelle, d'autres par une empreinte maternelle : tous les gamètes du père ou tous ceux de la mère se verront alors, à nouveau marqués par des empreintes différentes. (Figure 2).

On pense, à l'heure actuelle que ce marquage serait une méthylation réversible et spécifique de certains gènes ou groupes de gènes. (figure 3). Comme l'empreinte génomique parentale, le patron de méthylation de l'ADN en des sites de régulation génique (méthylation = inactivation) est transmissible et réversible.

Une empreinte génomique parentale due à une méthylation particulière de certains gènes permet d'expliquer certains phénotypes (maladies) dont la transmission ne pouvait être expliquée par les mécanismes génétiques classiques.

L'empreinte génomique parentale représente, en quelque sorte, un mécanisme de transmission de caractères non lié à l'hérédité, c'est un mécanisme épigénétique.

La création expérimentale d'un embryon avec deux pronucléi maternels ou deux paternels va toujours mourir. Ceci est dû à l'empreinte génomique parentale.

Chez l'Homme on trouve environ 10 zones soumises à cette empreinte. C'est une empreinte épigénétique réalisée par méthylation de cytosines.

Pour les mammifères, il y a inhibition d'un chromosome « X » selon la lignée, au « hasard » (de préférence, celui d'origine mâle), pendant l'implantation du trophectoderme.

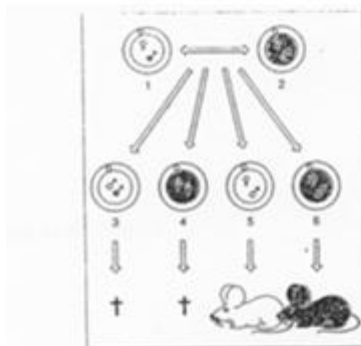
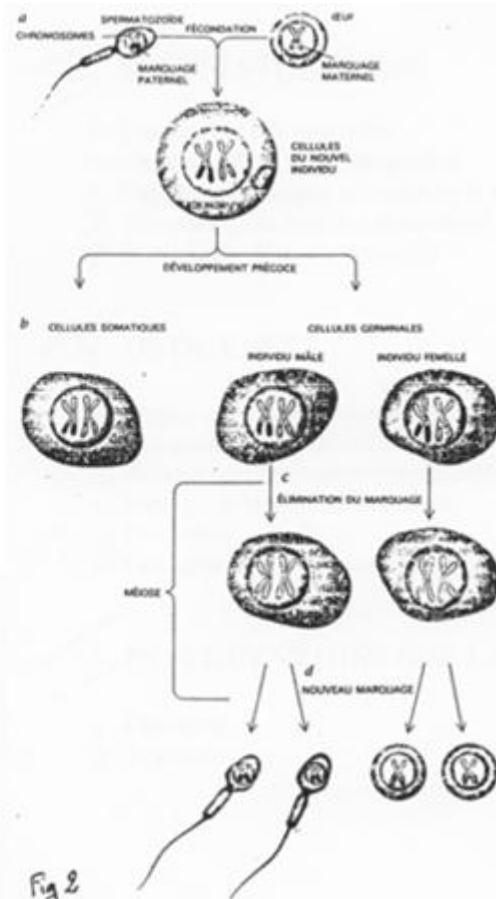


Figure 1. Démonstration de la complémentarité fonctionnelle des gènes parentaux par transfert nucléaire dans l'œuf fécondé. Les zygotes de départ sont des hybrides entre deux souches de souris différentes, l'une reproductrice en rouge, l'autre en blanc. L'échange du pronucléus féminin d'un œuf fécondé (1) avec le pronucléus mâle d'un autre œuf fécondé (2) permet d'obtenir des embryons diploïdes uniparentaux [3]. [4]. En revanche, si l'on échange entre eux les deux pronucléus mâles, les embryons ainsi obtenus conservent un génome biparental (5) et (6). Seuls ces embryons donnent des nouveau-nés.

UN MARQUAGE des chromosomes indique si ceux-ci ont été transmis à un individu (a) par le spermatozoïde du père (en bleu) ou par l'ovule de la mère (en rouge) ; il persiste pendant plusieurs générations de cellules somatiques (a, à gauche). Cette marque, qui semble provoquer l'activation ou l'inactivation spécifique des chromosomes paternels et maternels, est modifiée dans les cellules germinales, lors de la méiose (les cellules germinales, isolées au début du développement, subissent spontanément une méiose, qui produit les spermatozoïdes ou les ovules) : la marque est d'abord effacée (c), puis remplacée par une empreinte correspondant au sexe de l'individu (d). Ainsi les chromosomes d'un spermatozoïde acquièrent une marque mâle (même les chromosomes transmis à un individu mâle par sa mère), et les chromosomes des ovules acquièrent une empreinte femelle. On pense que ce marquage est une modification réversible des chromosomes.

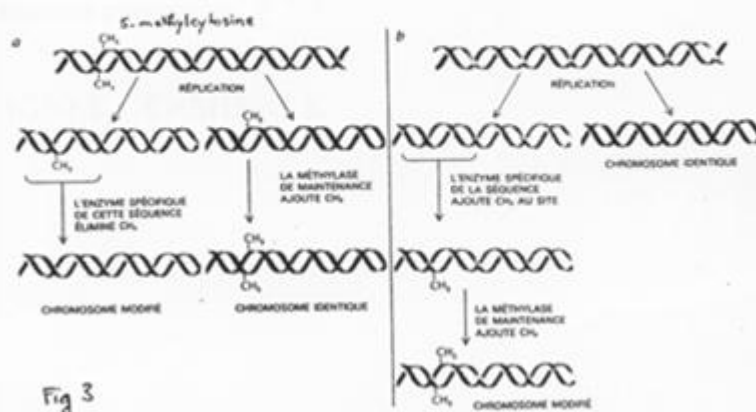


Fig 3

LA COMMUTATION GÉNÉTIQUE permet à une cellule précurseur, dont certains gènes sont activés, d'engendrer une cellule fille dont les gènes activés sont différents, et une cellule fille identique à elle-même. On a observé divers mécanismes de commutation. Une enzyme peut, par exemple, retirer un groupe méthyle d'une séquence spécifique de bases situées sur un gène : nouvellement formé, le gène

serait définitivement diméthylé dans les générations suivantes (a). Une protéine particulière pourrait également empêcher la méthylation du nouveau brin (non réprimé). Il se pourrait aussi qu'une enzyme ajoute un groupe méthyle à un gène déjà méthylé (b) et que le gène soit ensuite transmis, avec son groupe méthyle dans les générations suivantes de cellules.