

**COURS N° 8 : LE NOYAU INTERPHASIQUE**

propre à la phase de noyau vrai lors de la division

**1/- Définition**

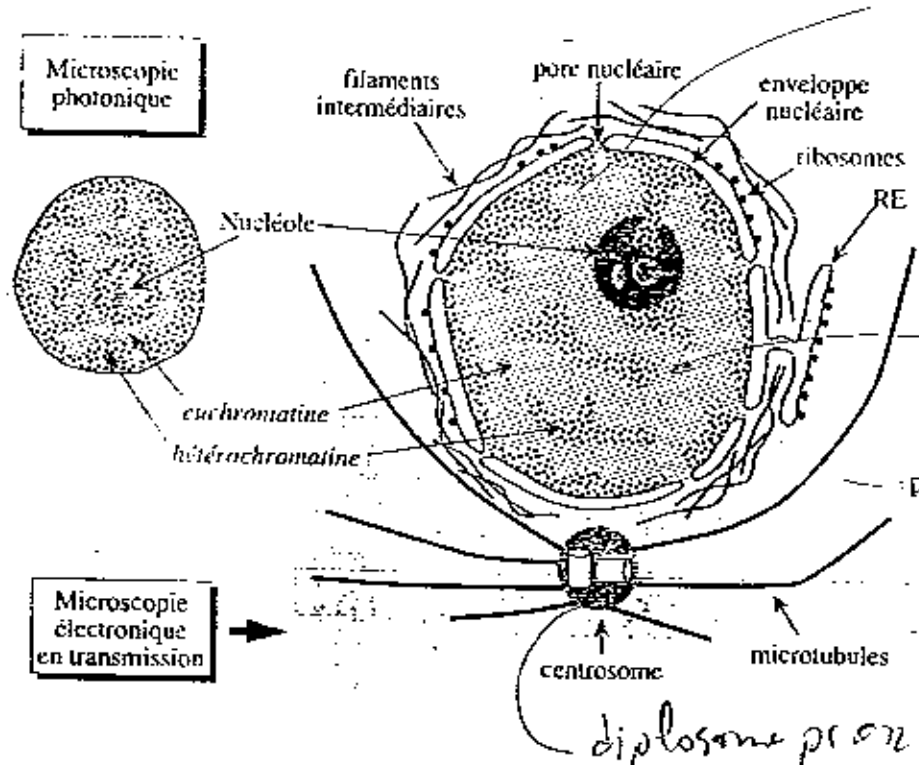
Le noyau indispensable à la vie des cellules eucaryotes, est un compartiment qui contient la presque totalité de l'ADN et occupe environ 10% du volume cellulaire total. Il retrouve sa forme normale en fin de division.

Le noyau contient :

- un nucléoplasme peu colorable ;
- de l'ADN sous deux formes : hétérochromatine et euchromatine ;
- des nucléoles ;
- une enveloppe nucléaire qui sépare le nucléoplasme du cytoplasme.

*peu d'organite, ???*

*chromatine périphérique*



*chromatine central*

*diplosome proximal*

Figure 1 : Le noyau interphasique

**2/- Caractères généraux**

**2.1/- Variation de nombre :** les cellules possèdent habituellement un seul noyau (cellules mononucléées). Cependant, certaines cellules peuvent posséder plus d'un noyau : les hépatocytes sont tétraploïdes, les ostéoclastes contiennent 10 noyaux, les syncytiums sont plurinucléés,...

*FM rouge*

Il existe, cependant, des types de cellules anucléées chez les mammifères : les hématies, les kératinocytes et les thrombocytes.

**2.2/- Variation de forme :** la forme du noyau diffère en fonction de la morphologie et de l'activité de la cellule

- ✓ Dans les cellules épithéliales cubiques ou polyédriques, il est sphérique ;
- ✓ Dans les cellules musculaires lisses, il est allongé ;

- ✓ Dans les cellules pavimenteuses, il est discoïde ;
- ✓ Dans les granulocytes et les cellules tumorales, il est lobulé.

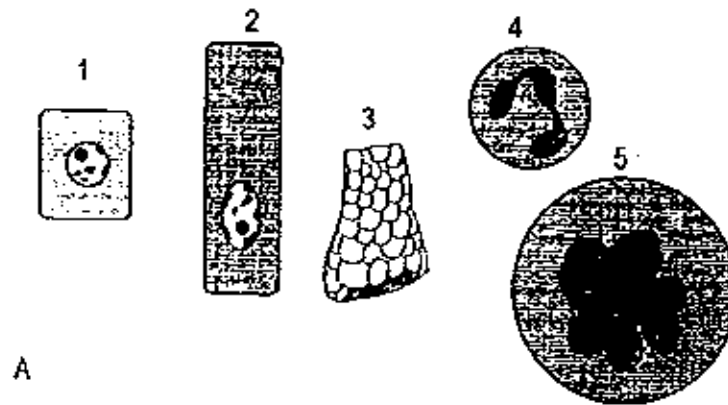


Figure 2 : Formes du noyau

1. Noyau sphérique d'une cellule cubique 2. Noyau ovoïde d'une cellule prismatique 3. Noyau discoïde d'une cellule muqueuse 4. Noyau multilobulé d'un polynucléaire 5. Noyau bourgeonnant d'un mégacaryocyte

2.3/- **Variation de volume** : le volume nucléaire, remarquablement fixe pour le même type cellulaire, varie d'un type à l'autre.

a) **Rapport nucléoplasmatique (RNP)** :

$$\text{RNP} = \frac{\text{volume nucléaire}}{\text{volume cellulaire}}$$

Le RNP est constant pour une espèce donnée et varie en fonction :

- ✗ ➤ Du **capital chromosomique** : dans les cellules tétraploïdes, le RNP vaut le double de celui des cellules diploïdes ; en interphase, il augmente car le volume nucléaire augmente en raison de la réplication de l'ADN ;
- De l'activité fonctionnelle : une augmentation du RNP traduit une activité métabolique intense. Dans les glandes endocrines, le RNP augmente pendant la phase d'élaboration des hormones;

$(V_{\text{noyau}})^{\uparrow}$

2.4/- **Variation de position** : le noyau occupe généralement le centre de la cellule. Cependant, sa position dépend de l'importance des réserves élaborées ou des différenciations cellulaires : il est périphérique dans les adipocytes, basal dans les cellules glandulaires exocrines,....

### 3/ Structure du noyau

#### 3.1/- L'enveloppe nucléaire

Le noyau est délimité par une enveloppe qui emprisonne la chromatine dans le nucléoplasme pendant l'interphase et constitue une barrière physique permettant à des molécules sélectionnées d'être activement transportées depuis et vers le cytoplasme.

L'enveloppe nucléaire est une double membrane dont les 2 feuilletts sont séparés par un intervalle de 20 à 40 nm appelé espace périnucléaire. Cette enveloppe est directement liée au réticulum endoplasmique par sa membrane nucléaire externe ; celle-ci est souvent considérée comme une partie du REG (réticulum endoplasmique granuleux). La membrane externe de 7,5 nm d'épaisseur porte des ribosomes et participe à la biosynthèse des protéines et à leurs modifications (N-glycosylation, maturation,...). Des protéines transmembranaires « nesprines » relient l'enveloppe nucléaire avec le cytosquelette : MF d'actine, MT et FI. La membrane nucléaire interne comporte en particulier 3 types de protéines transmembranaires, agissant comme de véritables récepteurs pour les lamines A, B et C, 3 FI qui constituent la lamina nucléaire (voir cours cytosquelette) dont l'épaisseur est de 100 à 300 nm. La lamine B a une affinité pour la membrane nucléaire interne, les lamines A et C ont une certaine affinité pour la chromatine et participent vraisemblablement à l'adhérence de la chromatine sur l'enveloppe nucléaire.

L'enveloppe nucléaire, en continuité avec celle du REG, constitue comme elle un site de stockage des ions  $Ca^{++}$  au niveau de l'espace péri nucléaire. Elle comporte sur sa face cytosolique une  $Ca^{++}$ ATP ase qui assure le transport actif des ions  $Ca^{++}$  du cytosol vers la lumière et sur sa face nucléoplasmique plusieurs canaux de libération du  $Ca^{++}$  : le récepteur de l'inositol triphosphate (IP3), le récepteur de la ryanodine. Les ions  $Ca^{++}$  interviennent dans les échanges nucléo-cytoplasmiques et les fonctions nucléaires en général.

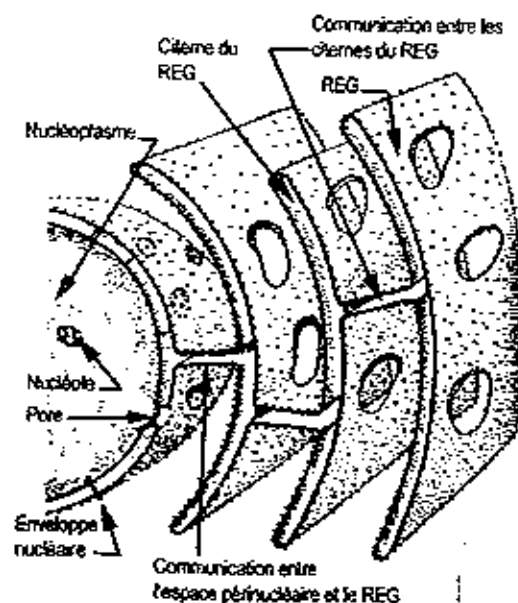


Figure 3 : Représentation schématique de l'enveloppe nucléaire et de ses rapports avec le REG

**3.2/- Les pores nucléaires :**

L'enveloppe nucléaire de tous les eucaryotes est percée de pores nucléaires. Un pore nucléaire est une structure complexe de 24 nm de diamètre et qui contient le NPC (Nuclear Pore Complex) formé par 8 granules périphériques disposés en cercle et qui entourent parfois un granule central.

Les pores nucléaires sont des structures dynamiques susceptibles de disparaître au cours de la mise au repos de la cellule ou de réapparaître lorsque les échanges sont augmentés entre le nucléoplasme et le cytoplasme.

Les pores contrôlent les transports nucléo cytoplasmiques, aussi bien dans le sens cytoplasme → noyau (importation) que dans le sens noyau → cytoplasme (exportation). Les ions et les petites molécules dont le PM est inférieur à 40 KDa (acides aminés, mono ou disaccharides) franchissent les canaux latéraux des pores nucléaires par transports passifs n'entraînant pas de dépense d'énergie. Les transports actifs intéressent les molécules d'un PM supérieur à 40 KDa et se produisent à travers le granule central.

Les protéines cytoplasmiques destinées au noyau sont désignées par le terme de protéines caryophiles ou nucléaires et portent une séquence signal de localisation nucléaire ou NLS (Nuclear Localisation Signal), responsable de la sélectivité du transport nucléaire à travers les pores. Les protéines nucléaires destinées au cytoplasme portent un signal d'exportation ou NES (Nuclear Export Signal).

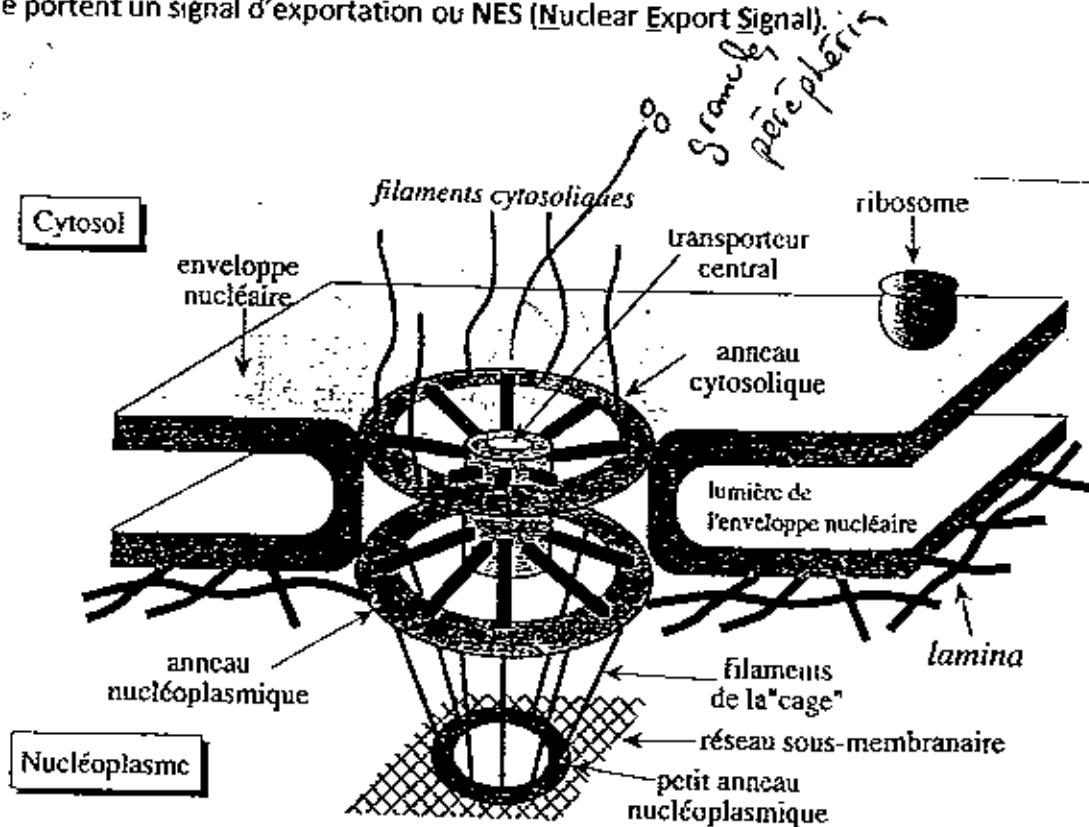
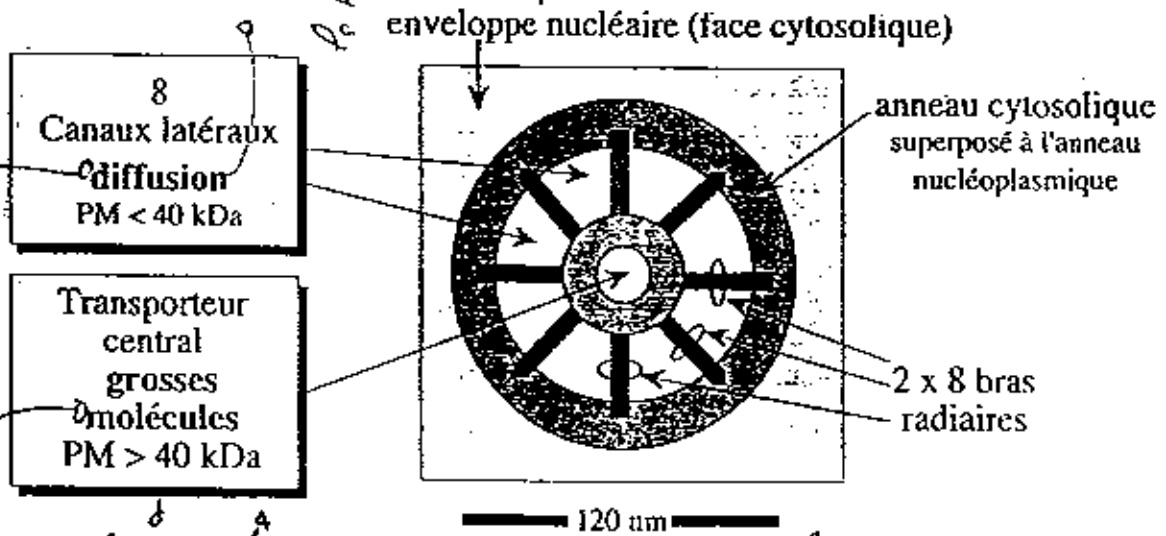


Figure 4 : vue en perspective d'un pore nucléaire

Trachyl I pas de consensus. J'ai d'E

Les critères de taille (20 kDa) filtration



(+) molécule grosse → (+) le transporteur se déplace → (+) d'ATP

Figure 5 : un pore nucléaire : vue de face à partir du cytosol

### 3.3/- La chromatine

Le noyau contient plusieurs segments linéaires d'ADN organisés en une double hélice, les chromosomes. Le génome nucléaire humain est constitué par 23 paires de chromosomes, 22 paires d'autosomes (identiques au sein d'une même paire) et 2 chromosomes sexuels. La longueur de l'ensemble des segments d'ADN est de l'ordre de 2 mètres (voir cours génétique).

Dans le nucléoplasme, l'ADN est compacté par association avec des protéines spécifiques, les histones et les non histones pour former la chromatine. Ce phénomène de compaction est indispensable pour que l'ensemble du génome nucléaire soit contenu dans le volume du noyau (environ 800 à 1000  $\mu\text{m}^3$ ), soit l'équivalent de 40 Km de fil très fin contenu dans une balle de tennis.

Les histones sont de petites protéines basiques, riches en acides aminés chargés positivement (ce qui facilite leur liaison avec l'ADN) et jouent un rôle important dans la détermination de la structure des chromosomes et de l'empaquetage de l'ADN.

Les non histones sont des protéines acides et contiennent les enzymes de la réplication et de la transcription, ADN et ARN polymérase et les protéines impliquées dans la régulation de la synthèse de l'ADN et de l'ARN.

Les histones nucléosomiques contrôlent le 1<sup>er</sup> niveau de compaction de l'ADN en intervenant dans la constitution des nucléosomes; ce sont les histones H<sub>2</sub>A, H<sub>2</sub>B, H<sub>3</sub> et H<sub>4</sub>. Le nucléosome est un petit cylindre de 11 nm de diamètre, constitué de 4 paires de ces histones : 142 paires de bases de la double hélice d'ADN s'enroulent autour de ce cylindre. L'histone H<sub>1</sub> extranucléosomique permet l'association des nucléosomes entre eux et contrôle le degré d'enroulement ou de condensation du filament de chromatine formant ainsi un chapelet. Celui-ci peut passer à un degré supérieur d'enroulement en formant un solénoïde.

Au début de la mitose, la compacité de l'ADN nucléaire augmente encore.

Avec l'aide de nouvelles protéines, la chromatine se condense en chromosomes mitotiques visibles alors au microscope optique (figures 6 et 7).

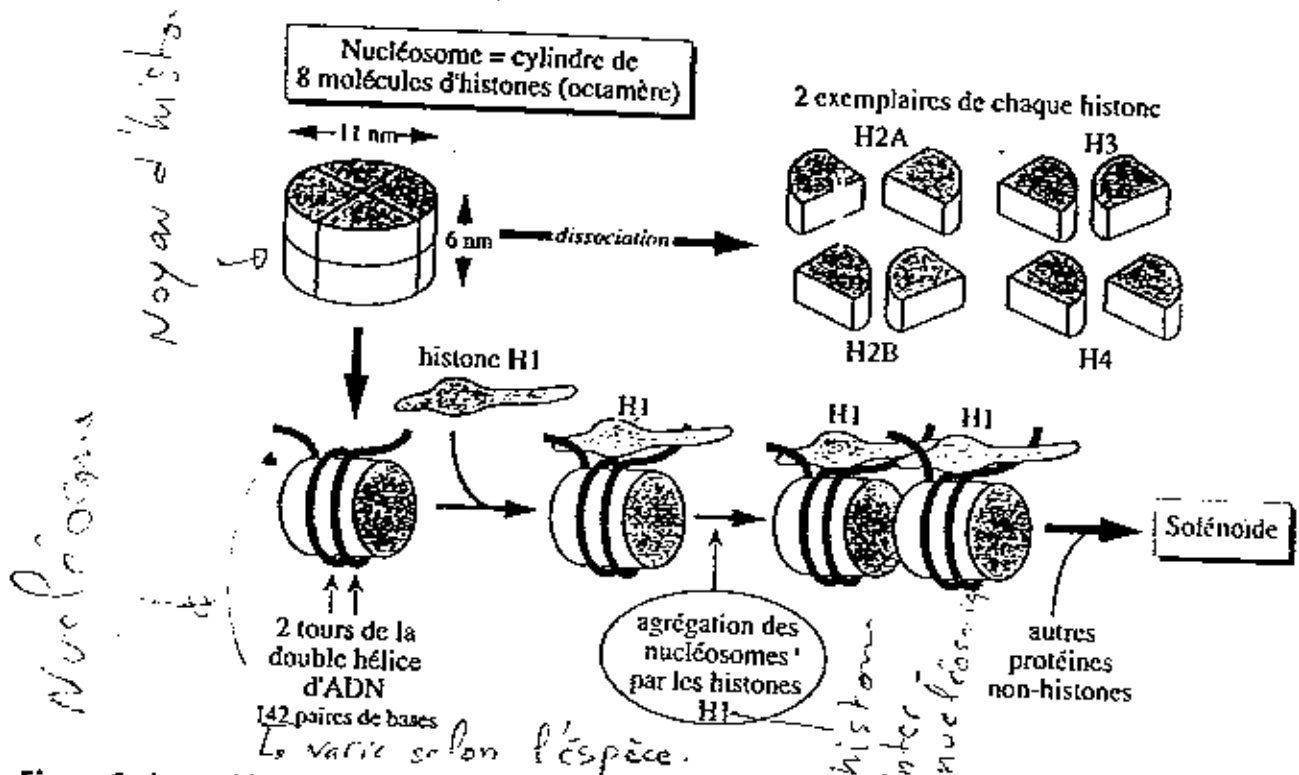


Figure 6 : Le nucléosome et le segment d'ADN associés représentant l'unité élémentaire de la chromatine

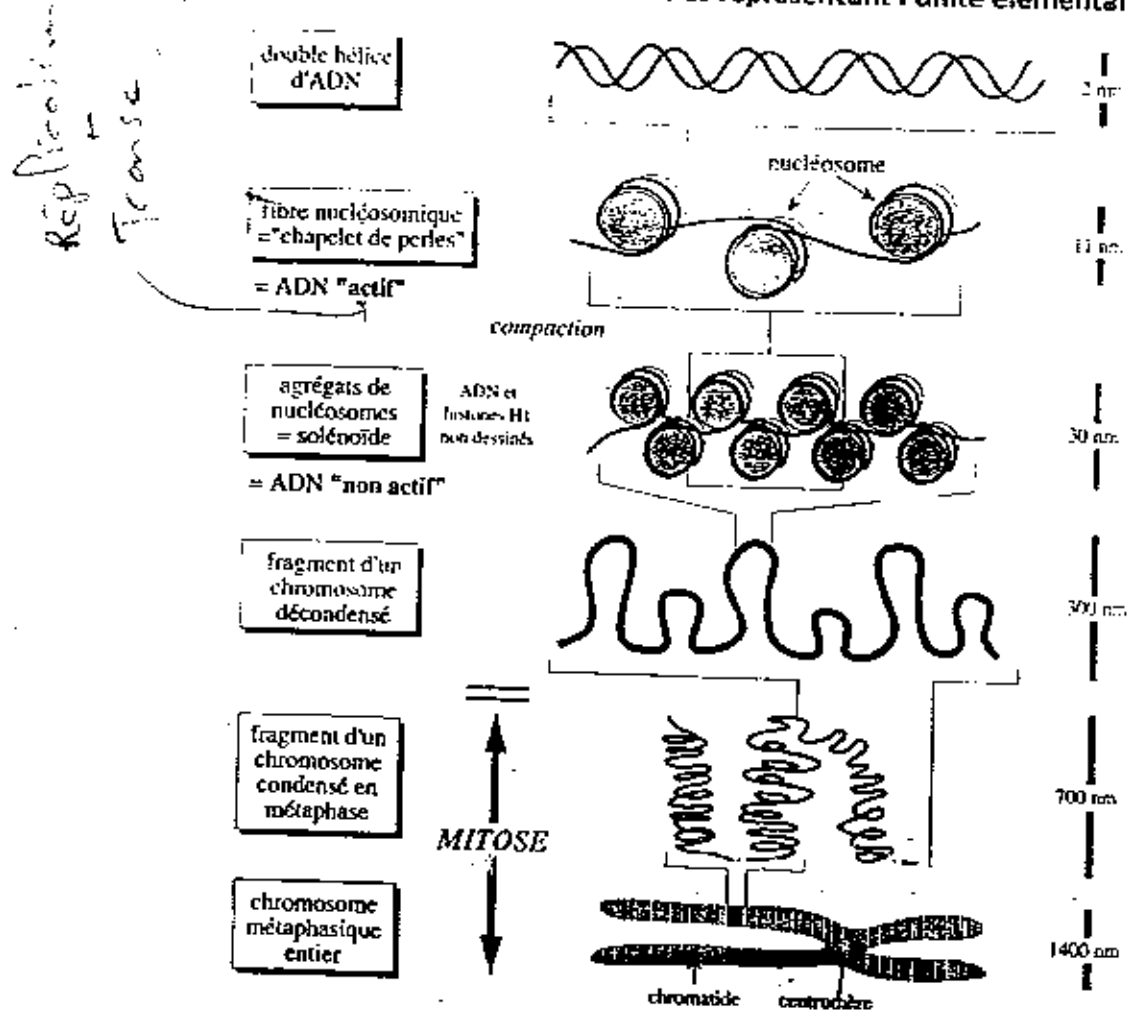


Figure 7 : Les différents degrés de compaction de l'ADN nucléaire

La chromatine n'est pas homogène et se présente sous 2 formes différentes :

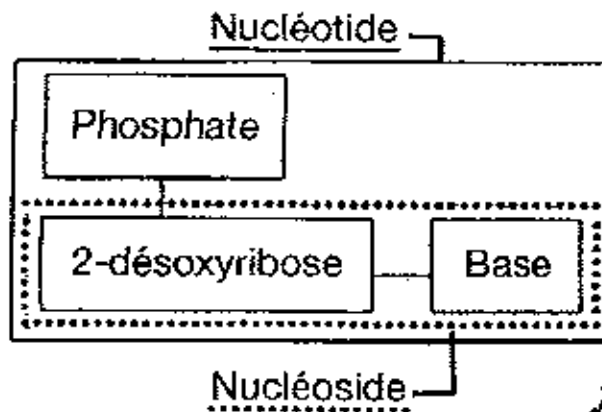
- 1) **L'euchromatine** : faiblement colorée, présente peu d'enroulement et son ADN se trouve sous forme active ou partiellement active (c'est-à-dire qu'il peut être transcrit); *- se trouve à l'intérieur du nucléoplasme*
- 2) **L'hétérochromatine** : fortement colorée, présente un état de repliement d'ordre supérieur et se trouve dispersée parmi l'euchromatine et son ADN est sous forme inactive ; d'ailleurs l'hétérochromatine se réplique plus tard que l'euchromatine au cours du cycle cellulaire. *- au périmètre du noyau et de nucléole*  
*- Etat condensé*

**3.4/- L'ADN nucléaire**

Il comprend le patrimoine génétique de la cellule. L'ADN est une macromolécule parfois très longue, un polymère de nucléotides constitués de 2 chaînes hélicoïdales antiparallèles, indispensable à la vie cellulaire, puisqu'il contient les informations (transmises de génération en génération) nécessaires à la synthèse des protéines structurales et enzymatiques.

**3.4.1/- Les nucléotides**

Les mononucléotides, monomères de l'ADN, sont des désoxyribonucléotides : ces esters phosphoriques d'un désoxyribonucléoside sont formés par la combinaison, en quantité équimoléculaire, du phosphate, d'un pentose (le 2-désoxy-D-ribose) et d'une base azotée à noyau cyclique purique (adénine, guanine) ou pyrimidique (cytosine, thymine) désignée par des lettres A, G, C, T.



*9 humaine*  
*forme A de structure d'ADN*

**3.4.2/- Structure de l'ADN (voir cours génétique)**

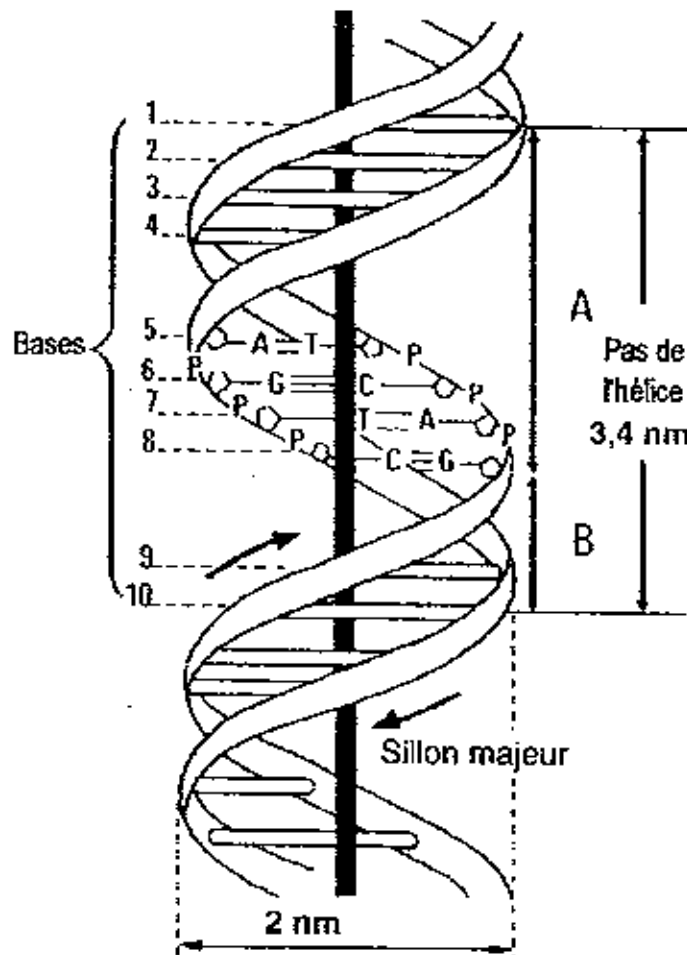


Figure 8 : Structure tertiaire de l'ADN

*forme sans être  
très rare.*

3.4.3/- Les différents types d'ADN

L'hélice d'ADN peut avoir plusieurs configurations suivant la séquence et la concentration ionique des milieux.

- **ADN forme A'** : hélice droite où les pdb sont inclinées de 19° par rapport au plan perpendiculaire de l'axe de l'hélice, sa présence dans les cellules est relativement rare ;
- **ADN forme B'** : hélice droite où les pdb sont perpendiculaires au plan de l'axe de l'hélice. Sa présence est très fréquente dans les cellules ;
- **ADN forme Z** (Z = zigzag), hélice gauche où les pdb sont perpendiculaires au plan de l'axe de l'hélice. Cette forme est très rare. La forme Z n'est en fait qu'une séquence alternée de bases C et G (CGCGCG...).

3.4.4/- Propriétés de l'ADN

1. **Réplication** : mécanisme complexe au cours duquel la quantité de matériel génétique cellulaire double. Elle se déroule pendant la phase S (phase de synthèse du cycle cellulaire), au moment de la préparation de la cellule à la mitose. Elle donne naissance à des molécules d'ADN absolument superposables aux molécules d'ADN existant auparavant. La réplication obéit à des règles rigoureuses.



- **Précision et rapidité** : chez l'homme, la vitesse de polymérisation atteint 50 nucléotides/seconde et 500 nucléotides/seconde chez les bactéries ;
- **Brin matricé** : chacun des brins sert de matrice pour former un nouveau brin ;
- **La réplication est semi conservative** : chacune des 2 molécules formées par réplication contient une chaîne de molécule d'ADN d'origine (figure 9) ;
- **La réplication est bidirectionnelle**.

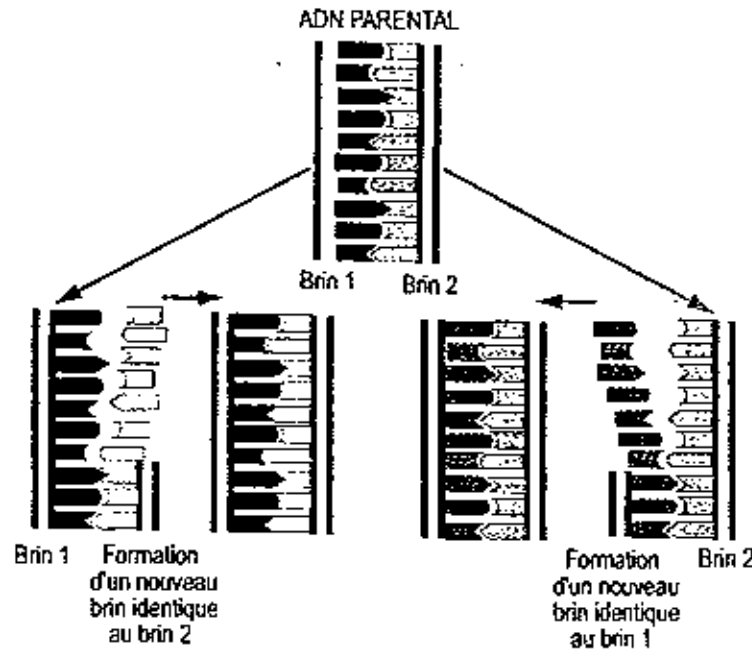


Figure 9 : Réplication semi conservative de l'ADN.

Il existe des ADN polymérase pour ouvrir la molécule d'ADN et assurer la réplication. Les cellules eucaryotes contiennent 5 ADN polymérase (4 ADN pol nucléaires et 1 ADN pol mitochondriale).

- **ADN pol  $\alpha$**  : intervient dans la synthèse du brin précocé;
- **ADN pol  $\beta$**  : intervient dans la réparation de l'ADN nucléaire;
- **ADN pol  $\gamma$**  : intervient dans la réplication de l'ADN mitochondrial;
- **ADN pol  $\delta$**  : intervient dans la synthèse du brin tardif;
- **ADN pol  $\epsilon$**  : intervient dans la réparation de l'ADN nucléaire.

*Donc il y a une réparation lors de la réplication si il y a des erreurs.*  
*Le pol  $\gamma$  est responsable de la réparation au niveau de l'ADN mitochondrial.*

## 2. Transcription (voir cours « synthèse des protéines »)

Il existe 3 ARN polymérase chez les eucaryotes :

- **ARN pol I** : intranucléolaire, elle transcrit les gènes des ARNr 18 S ; 5,8 S et 28 S ;
- **ARN pol II** : synthétise les précurseurs des ARNm et des ARN de petite taille comme le SnRNA de l'appareil d'épissage ;
- **ARN pol III** : synthétise l'ARNr 5 S et toutes les molécules d'ARNt.

*code pol une (P) enzyme d'épissage.*

### 3.5.3/- Organisation du nucléole

Chez les eucaryotes, le nucléole est organisé en 3 régions distinctes, visibles au MET (figure 11).



- fibrillaire - à co-actine  
- granulaire - sous-unités ribosomiales

Figure 11 : Représentation schématique du nucléole

CF : centre fibrillaire ; CFD : centre fibrillaire dense ; CFG : composant granulaire. La pointe des flèches indique les sites de transcription de l'ARNr.

1. **Centre fibrillaire** : c'est une région claire, qui contient les gènes des ARNr et des protéines impliquées dans la transcription comme l'ARN pol I. Il contient également des espaces intergéniques non transcrits. Les gènes ribosomiaux sont situés à la limite des centres fibrillaires et du composant fibrillaire dense.
  2. **Composant fibrillaire dense** : c'est une zone dense située autour du centre fibrillaire qui contient une protéine, la fibrilarine, impliquée dans le clivage du pré-ARNr et dans l'assemblage post-transcriptionnel des pré-ribosomes.
  3. **Composant granulaire** : il entoure le composant fibrillaire dense : c'est le site d'assemblage des pré-ribosomes.
- ❖ **Les centres organisateurs nucléolaires (NOR)** : ce sont des régions chromosomiques porteuses de gènes qui codent pour les ARNr. Le nucléole contient de grandes boucles d'ADN, appartenant à 5 paires de Chromosomes (figure 12).

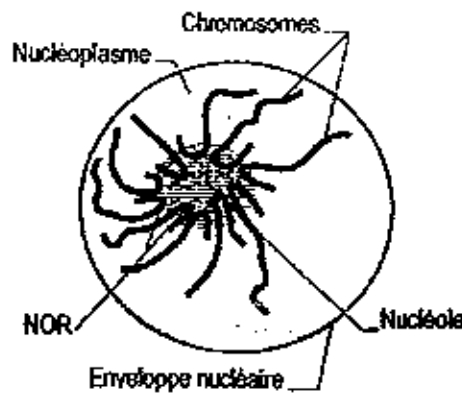


Figure 12 : les centres organisateurs

Les NOR portés par les bras courts des chromosomes acrocentriques au niveau d'une zone de constriction II, sont situés dans le nucléole.

Les ARN pol eucaryotes comme les ARN pol procaryotes sont dépourvues d'activité nucléasique. Les éventuelles erreurs qui peuvent survenir au cours de la synthèse de l'ARN ne sont pas corrigées.

3.5/- Le nucléole

3.5.1/- Définition

Le nucléole est un compartiment nucléaire, non limité par une membrane, responsable de la synthèse de 3 des 4 ARNr, présent dans le noyau au cours de la totalité des phases G1, S, G2 et disparaissant pendant la mitose. Sa fonction principale est la biogenèse des ribosomes (transcription et maturation de l'ARNr, assemblage de chacune des sous-unités qui demeurent séparées dans le nucléole), mais il intervient aussi dans la biogenèse de nombreux ARN cellulaires transcrits dans le noyau, il joue un rôle important dans des mécanismes tels que le contrôle du cycle cellulaire, la modulation de p53 (protéine qui contrôle la prolifération des cellules) et le contrôle de la méiose.

*Si on trouve la membrane c'est une pathologie*

Rappelons que les ARNr représentent environ la majorité de l'ensemble des ARN d'une cellule eucaryote, qui synthétise environ 2000 à 3000 ribosomes par minute.

3.5.2/- Les constituants du nucléole :

Le nucléole est composé :

- d'ADN nucléolaire : le génome humain comporte environ 150 à 200 copies identiques du gène codant pour les 3 ARNr d'origine nucléolaire. Ces copies sont localisées au niveau de 5 paires de chromosomes acrocentriques. Il s'agit des paires 13, 14, 15, 21 et 22 (figure 10) .
- De protéines histones ;
- De protéines structurales des ribosomes ;
- De protéines enzymatiques intervenant dans le métabolisme des ARNr.

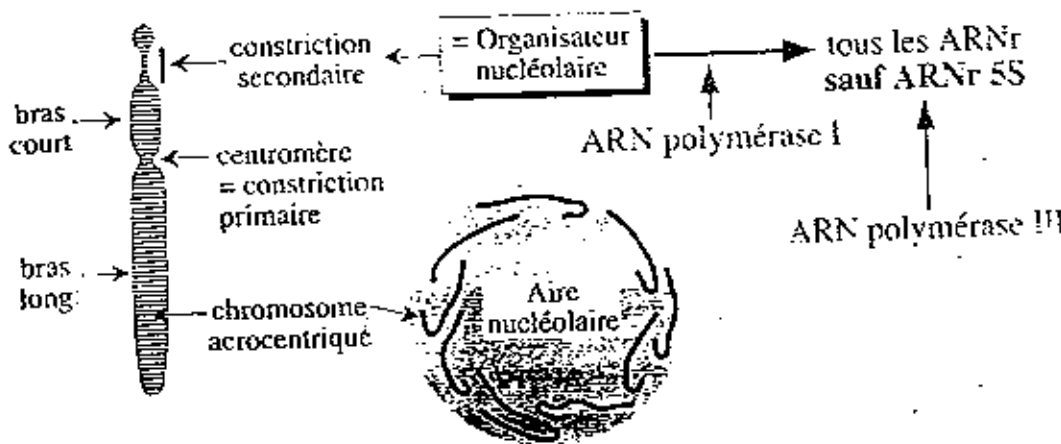


Figure 10 : les gènes codant pour les ARNr sont localisés chez l'homme, au niveau de la constriction II d'un bras court de 5 paires de chromosomes acrocentriques localisés dans l'organisateur nucléolaire.

3.5.4/- Fonctions du nucléole : Synthèse et maturation des ARNr : voir cours « Ribosomes ».

3.4.5/- Dynamique du nucléole au cours du cycle cellulaire

Les nucléoles sont indispensables à un déroulement normal de la mitose. Des altérations importantes des nucléoles provoquent le blocage des cellules à la phase G2, phase qui précède la mitose (phase M).

La taille du nucléole reflète son activité, elle varie selon les cellules et peut changer dans une même cellule. Il est, par exemple, très petit dans certaines cellules dormantes (végétales ou animales) mais peut occuper jusqu'à 25% du volume total du noyau dans les cellules qui fabriquent des quantités importantes de protéines (cellules digestives).

Lorsque la cellule approche de la mitose, la taille du nucléole commence par décroître puis il disparaît quand les chromosomes se condensent et que toute synthèse d'ADN s'arrête de sorte qu'il n'y a généralement pas de nucléole en métaphase. Quand la synthèse de l'ARNr redémarre à la fin de la mitose (pendant la télophase), de très petits nucléoles réapparaissent.

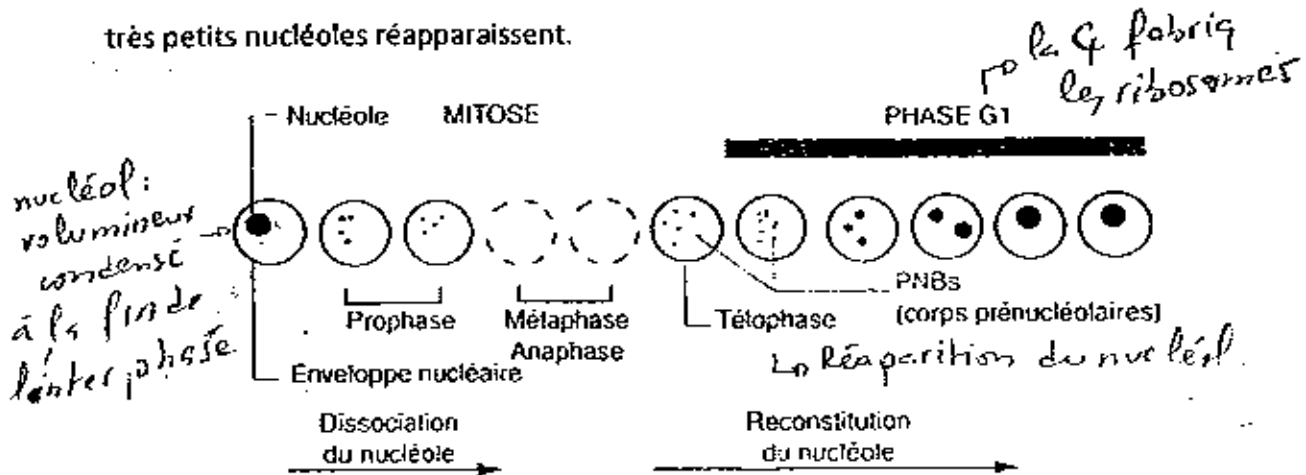


Figure 13 : Le nucléole au cours du cycle cellulaire.

Le noyau est représenté isolément : son enveloppe disparaît au cours de la métaphase et réapparaît en télophase.

3.4.6/- Volume nucléolaire et activité cellulaire

A. Variations morphologiques physiologiques

Le nucléole subit des variations morphologiques dont certaines sont physiologiques et d'autres anormales ou pathologiques. Les augmentations de volume sont induites par des substances physiologiques comme les hormones qui contrôlent normalement l'activité cellulaire.

**Exemple :** les androgènes contrôlent l'activité nucléolaire des cellules glandulaires prostatiques (la prostate est une glande annexe du tractus génital mâle). Les cellules prostatiques privées de testostérone, élaborent des quantités très faibles de protéines insuffisantes pour maintenir leur volume habituel, car le nucléole régresse et ne synthétise plus un nombre suffisant de ribosomes. L'injection de testostérone provoque une stimulation nucléolaire, augmente la synthèse d'ARNr 45 S et augmente donc le nombre de ribosomes.

**B. Variations morphologiques pathologiques :**

Dans des conditions pathologiques, le nucléole subit des altérations qui entraînent soit une inhibition, soit une stimulation anormale de son activité

1. **Inactivation nucléolaire :** <sup>est</sup> elle provoquée soit par :

- Une augmentation du nombre des nucléoles ;
- Une diminution du volume des nucléoles (hypotrophie nucléolaire) ;
- Une expulsion nucléolaire qui exprime la souffrance cellulaire (phénomène rare) ; <sup>→ mort de la G par nécrose</sup>
- Une fragmentation survenant au cours de la phase G2.

2. **Hypertrophie nucléolaire pathologique :** <sup>La séparation des zones CF, CFO, CG.</sup> elle indique habituellement une stimulation du nucléole, d'origine physiologique, toxique ou pathologique. Elle s'accompagne d'une disparition des espaces clairs et des éléments fibrillaires, d'une augmentation de l'aspect compact, due à une élévation de la concentration des éléments granulaires et de la quantité d'ARN 45 S.

3. **Ségrégation nucléolaire :** elle se définit par une séparation des divers constituants du nucléole (éléments fibrillaires, granulaires et matrice).

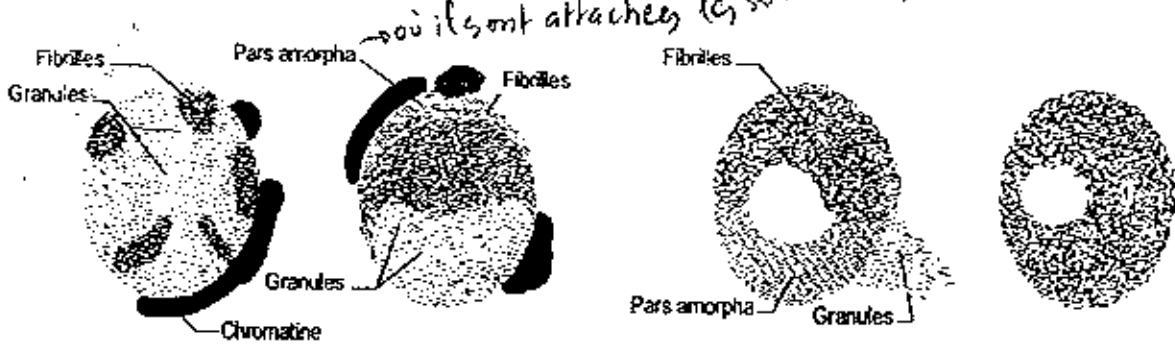


Figure 14 : ségrégation du nucléole → Record : 13/03/16

On distingue :

- La macroségrégation
- La microségrégation

❖ Les variations nucléolaires pathologiques peuvent être causées par :

- ✓ Des agents physiques : chaleur, radiations (X, UV,...) ;
- ✓ Des agents chimiques : antibiotiques, antimétabolites, substances carcinogènes, ...
- ✓ Des infections bactériennes (toxines bactériennes) et virales. <sup>La chimiothérapie</sup>

Dans les cellules néoplasiques, le nucléole représente un organe de choix pour les cytopathologistes car il permet d'identifier une cellule cancéreuse. Il faut cependant insister sur le fait que ces altérations nucléolaires ne sont pas spécifiques du cancer, qu'elles ne sont pas suffisantes à elles seules pour confirmer le diagnostic et qu'elles doivent être associées à d'autres modifications nucléaires ou cytoplasmiques.

### 3.6/- Le nucléoplasme

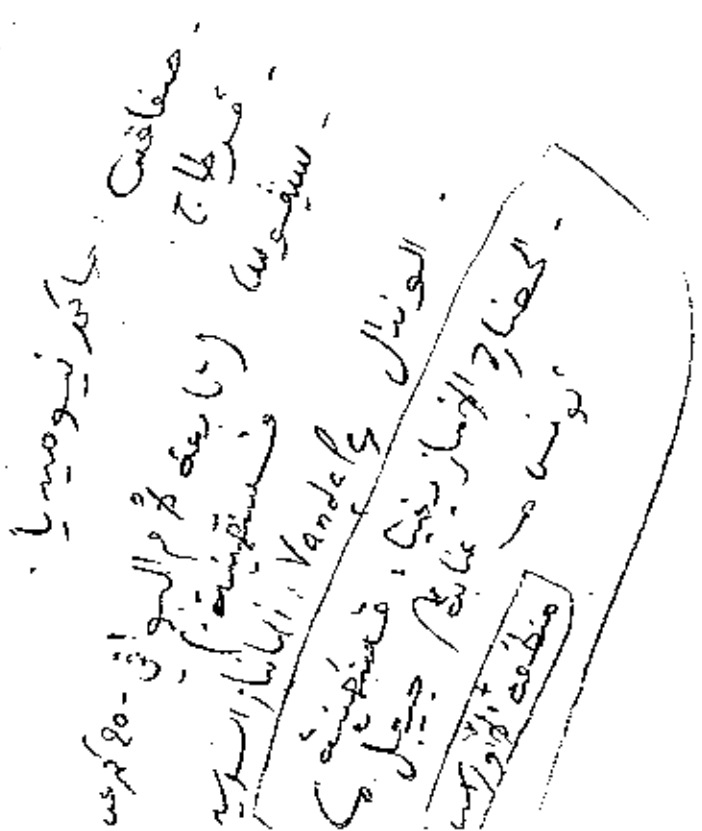
C'est une solution colloïdale gélatineuse contenant des sels, des nutriments, des enzymes et des nucléotides, dans laquelle les nucléoles et la chromatine sont en suspension. Il assure une continuité entre les différents constituants moléculaires du noyau et du cytoplasme. Il est en effet le support des substances qui transitent entre les fibres chromatiniennes, les nucléoles et le hyaloplasme tels que les ARNm et les ARNt, les pré-ribosomes et de nombreuses protéines qui sont synthétisées dans le cytoplasme puis transférées dans le noyau.

4/- Pathologies liées au noyau → Maladies - ovifal génétique  
Maladie acquise  
les (P) du cytosquelette  
(R) de la lamina nucléaire

En dehors du cancer, le noyau est impliqué dans de nombreuses pathologies humaines :

- Dans les maladies auto-immunes, le sérum des patients contient des anticorps dirigés contre des molécules présentes dans le nucléoplasme ;
- Le nucléoplasme est la destination finale de nombreux génomes viraux,
- Une douzaine de maladies génétiques, quelques maladies acquises concernant des protéines de l'enveloppe ou de la matrice nucléaire (lamina nucléaire).

maladies génétiques → génés  
chromosomiques



- Nucléoplasme per colica  
- Nucléosome