

Le Noyau Interphasique

Dr Mame Vénus GUEYE

Histologie-Embryologie

Cytogénétique

Objectifs

- 1- décrire les caractères généraux du noyau
- 2- décrire les différents constituants du noyau
- 3- décrire les étapes de l'interphase
- 4- citer quelques protéines contrôlant le cycle cellulaire

Plan

Introduction

I. Structure du noyau

I.1 Les caractères généraux du noyau

I.2 Les constituants du noyau

II. Organisation fonctionnelle du noyau

II.1 l'interphase

II. 2 les facteurs de contrôles du cycle cellulaire

Conclusion

Introduction

- Selon l'agencement universel, la cellule est composée: du noyau, du cytoplasme, de la membrane plasmique
- Noyau + cytoplasme= **protoplasme**
- Cytoplasme: morphoplasme, paraplasme (deutoplasme), hyaloplasme

Introduction

- Le noyau est l'organite qui a donné le nom aux eucaryotes (**eu = vrai, caryos = noyau**).
- Le Noyau est le **centre organisateur** de la cellule.
- Il contient la majorité du matériel génétique de la cellule.
- Le noyau est **présent** dans la cellule **en interphase**, mais il disparaît au moment de la division cellulaire

Introduction

- Fonction: contrôle des **réactions biochimiques** du cytoplasme en régulant l'**expression des gènes** et de stocker l'**information génétique** nécessaire à la vie de la cellule et à sa **division**
→ machinerie de commande
- NB: considérations actuelles: « cytoplasme contrôle le noyau »

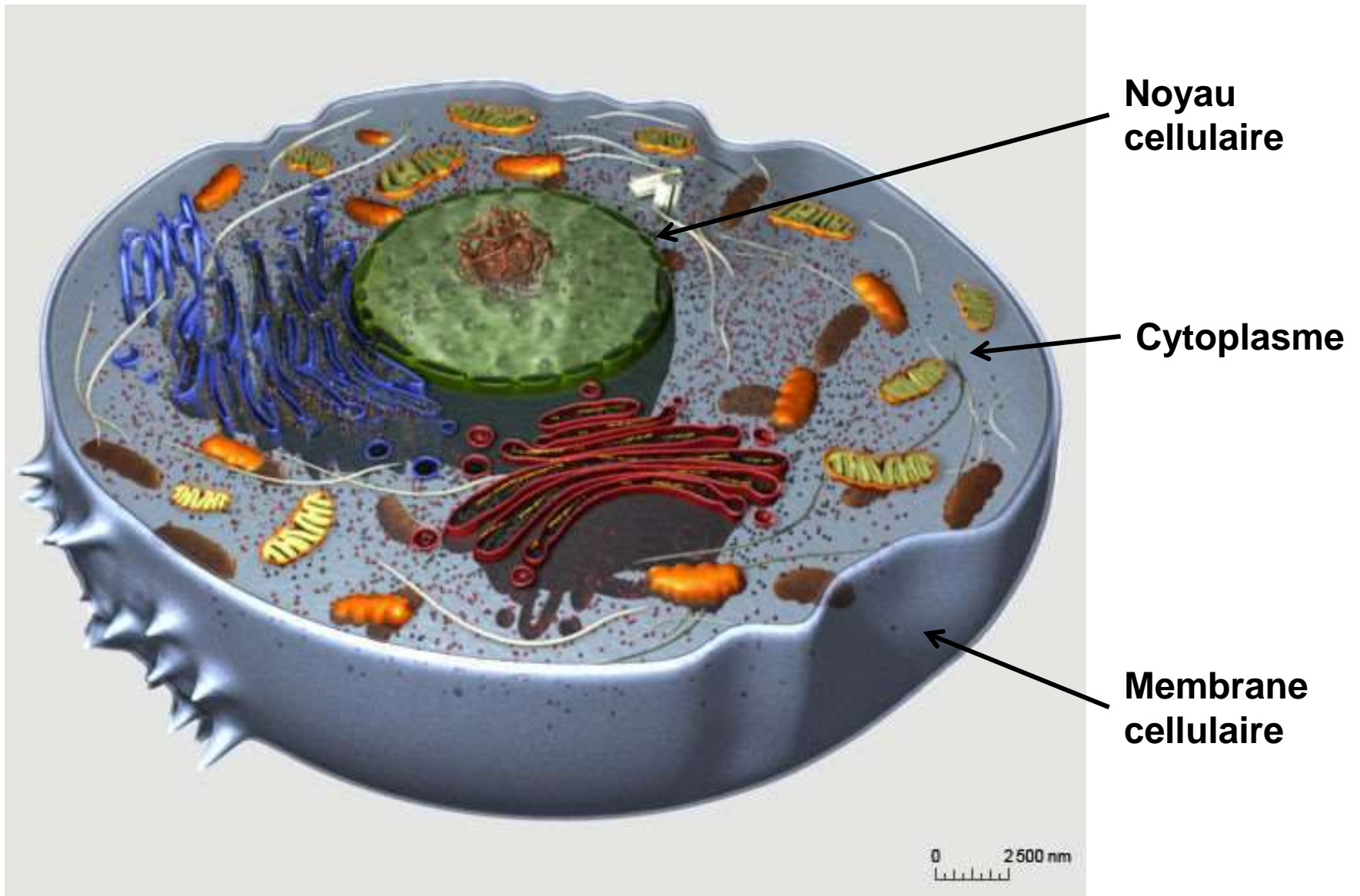


Figure 1 : schéma d'une cellule eucaryote

I- structure du noyau

I.1 Caractères généraux du noyau (1)

➤ **Taille du noyau :**

- La taille du noyau est **variable**
- Elle est cependant **reliée à la taille de la cellule**: 10000 à 20000 nm de diamètre.
- On définit un **rapport nucléocytoplasmique**

(RNP):
$$\frac{\text{volume du noyau}}{\text{vol cellule- vol noyau}}$$

I- structure du noyau

I.1 Caractères généraux du noyau (1)

Taille du noyau :

- **Le RNP varie en fonction :**
 - Du type cellulaire étudié ;
 - Du stade d'activité fonctionnelle (son augmentation traduit un importante activité métabolique) ;
 - De l'âge de la cellule (il diminue avec l'âge);
 - De la quantité d'ADN

I- structure du noyau

I.1 Caractères généraux du noyau (2)

➤ **Forme du noyau:**

Elle est très variable (rondes, ovales, plates, allongées, en forme d'étoile, cylindriques ou discoïdes), reliée à sa fonction dans le corps.

➤ **Nombre de noyau:**

Généralement **1noyau** par cellule, parfois **aucun**(hématies et Kératinocytes) ou **plusieurs** (ostéoclastes 30 à 50 noyaux , hépatocytes et cellules cardiaques à 2noyaux).

I- structure du noyau

I.1 Caractères généraux du noyau (3)

➤ **Position du noyau:**

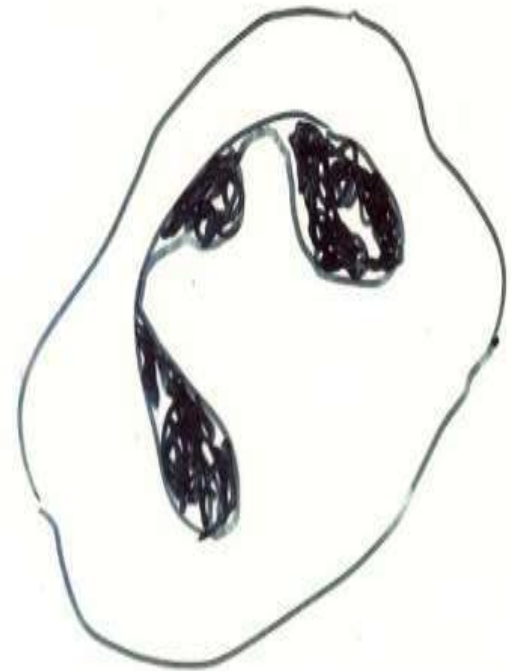
- **Centrale** : Lymphocytes, fibroblastes, myocytes lisses;
- **Refoulé à la base**: Cellule à mucus, glandulaires exocrines
- **Périphérique**: myocytes striés, les adipocytes.



SPHERIQUE
(Hepatocyte)



OVOÏDE (Entérocyte)



POLYLOBE
(Polynucléaire)

Figure 3 : schéma de forme de noyau selon la cellule

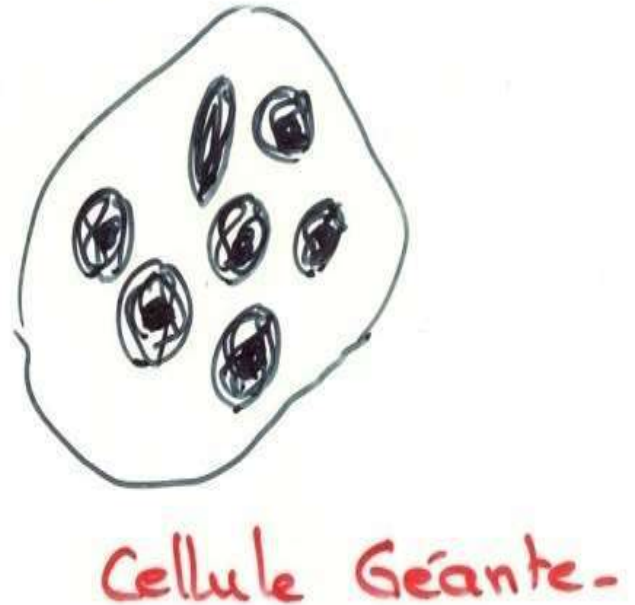
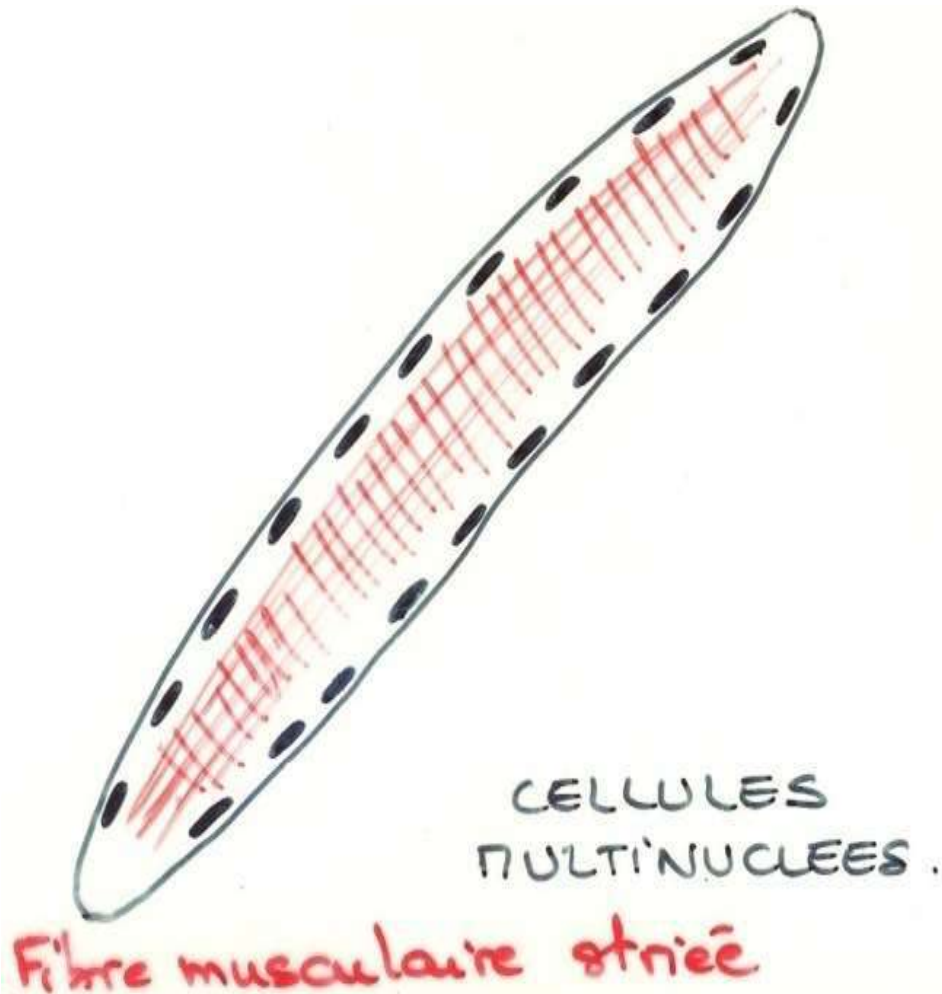


Figure 4: schéma de cellule à noyaux multiples

I- structure du noyau

I.2 Constituants du noyau (1)

➤ **Enveloppe nucléaire:**

Enveloppe à double membrane interrompue au niveau de **pores nucléaires**, par lesquels se font les **échanges nucléo- cytoplasmiques**.

➤ **Nucléoles:**

Régions spécialisées, impliquées dans la **biosynthèse des ribosomes** par la transcription des ARN ribosomiques.

I- structure du noyau

I.2 Constituants du noyau (2)

➤ **Nucléoplasme:**

Liquide contenu dans le noyau délimité par l'enveloppe nucléaire.

Il renferme la quasi- totalité de l' information génétique des cellules (l' ADN chromosomique),

I- structure du noyau

I.2 Constituants du noyau (3)

- **Matériel génétique** : ADN, qui peut être sous deux formes :
 - **Chromatine**: Forme sous laquelle se présente l'ADN dans le noyau pendant l'**interphase** qui permet l'**expression des gènes**.
 - **Chromosome**: Une forme super enroulée de l'ADN présent pendant les **divisions cellulaires**

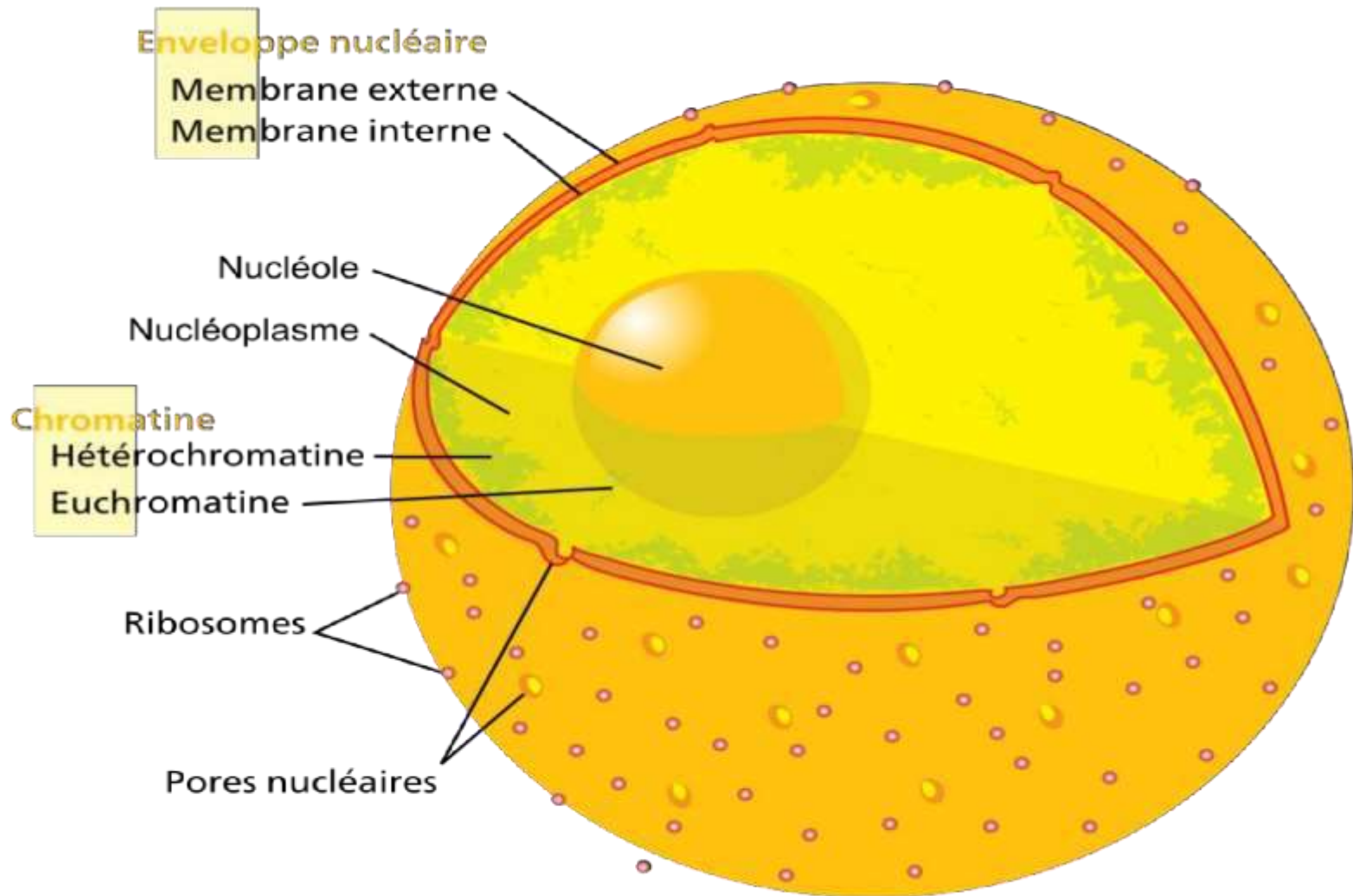


Figure 5 schéma d'un noyau et ses différents constituants

I. structure du noyau

I.2 Constituants du noyau

1.2.1- Enveloppe et pores nucléaires (1)

a- Enveloppe nucléaire

✓ Structure

- Double membrane, similaire à la mb. Plasmique,
- Espace ou citerne périnucléaire: 10 à 15nm,
- Se reforme après division cellulaire à partir du Réticulum endoplasmique

I. structure du noyau

I.2 Constituants du noyau

1.2.1- Enveloppe et pores nucléaires (1)

a- Enveloppe nucléaire

□ Structure

- Le noyau est entouré par une **membrane double** percée de **pores** pour les échanges entre le noyau et le cytoplasme :
 - La **membrane externe**, en continuité avec le **Réticulum endoplasmique rugueux (RER)**,
 - La **membrane interne** est recouverte par la **lamina** (un réseau d'environ **2000 types de protéines**) sur sa face nucléoplasmique, **cellulaire**

I. structure du noyau

I.2 Constituants du noyau

1.2.1- Enveloppe et pores nucléaires (2)

a- Enveloppe nucléaire

✓ Structure

➤ La membrane externe:

Elle est en continuité avec le **Réticulum Endoplasmique Rugueux**.

La **surface externe** de cette membrane, est tapissée de **ribosomes** : **lieu de synthèse protéique**.

L' **espace Inter membranaire** est aussi en continuité avec le RER

I. structure du noyau

I.2 Constituants du noyau

1.2.1- Enveloppe et pores nucléaires (3)

a- Enveloppe nucléaire

□ Structure

➤ La membrane interne

Recouverte d' un réseau de matériel fibreux

bi-dimensionnel (**protéines fibreuses** =

Lamines: Lamina nucléaire),

- donne la forme au noyau
- joue un rôle de soutien et
- participerait à l'organisation des mouvements de la chromatine pendant les différentes phases du **cycle cellulaire**

I. structure du noyau

I.2 Constituants du noyau

1.2.1- Enveloppe et pores nucléaires (4)

a- Enveloppe nucléaire

□ **Composition chimique:**

Protéines et lipides (comparable à celle du RE)

La lamina est essentiellement protéique. On y trouve 3 protéines majeures **les lamines A, B et C** de PM respectifs : 70000, 67000 et 60000 daltons.

Son épaisseur varie avec le type cellulaire : 30-100nm

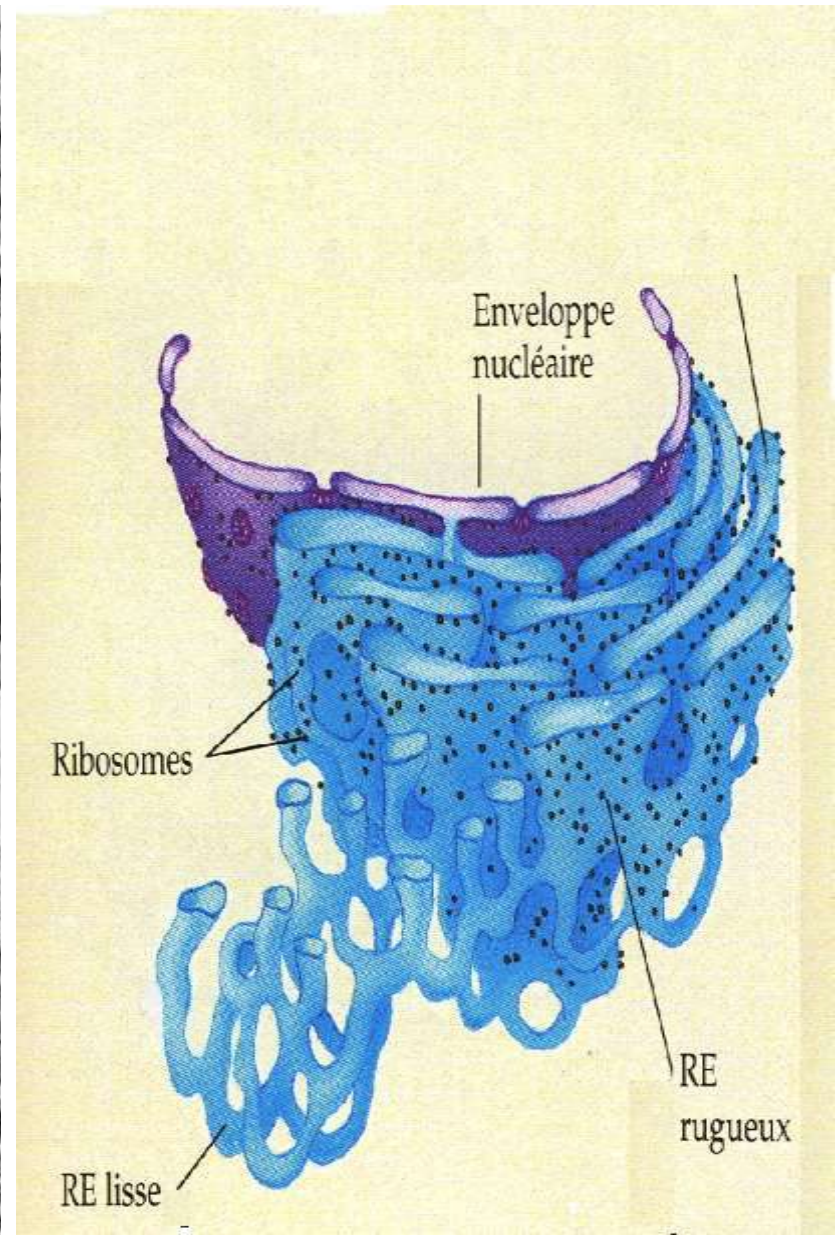
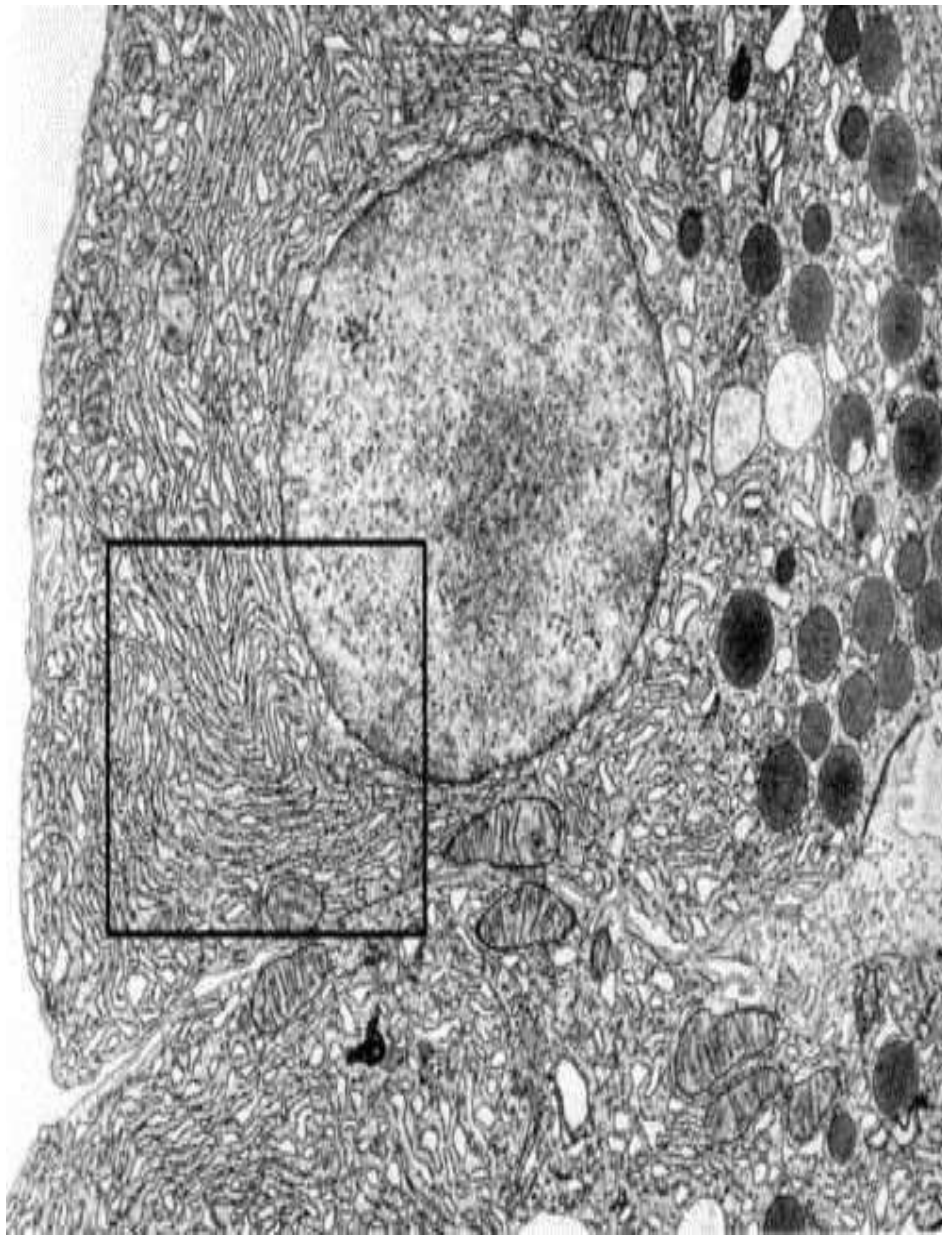


Figure 6: aspect du noyau en ME

I. structure du noyau

I.2 Constituants du noyau

1.2.1- Enveloppe et pores nucléaires (5)

b-Pores nucléaires (1)

- Ils représentent 5 à 15% de la surface membranaire
- L'anneau **nucléoplasmique** est sur la **face nucléaire interne**
et l'anneau **cytosolique** est sur la **face cytoplasmique = externe** de la double membrane nucléaire.
- Ces anneaux présentent une **symétrie d'ordre 8**.

I. structure du noyau

I.2 Constituants du noyau

1.2.1- Enveloppe et pores nucléaires (6)

b- Pores nucléaires (2)

- Le **petit anneau** nucléoplasmique , baigne dans le **nucléoplasme** et est rattaché à la membrane par des **filaments nucléoplasmiques** sous forme d' une **cage** ou d' un **panier de basket**.
- Les **filaments cytosoliques** baignent dans le **cytoplasme**, (rôle dans les **transports nucléo-cytoplasmiques**).

I. structure du noyau

I.2 Constituants du noyau

1.2.1- Enveloppe et pores nucléaires (7)

b-Pores nucléaires

Le **transporteur central** (ou nuclear pore complex) est composé de **nucléoporines** = ensemble de protéines (env. 400, 30 types différents)

nombre est élevé dans les cellules à forte activité répliationnelle - transcriptionnelle.

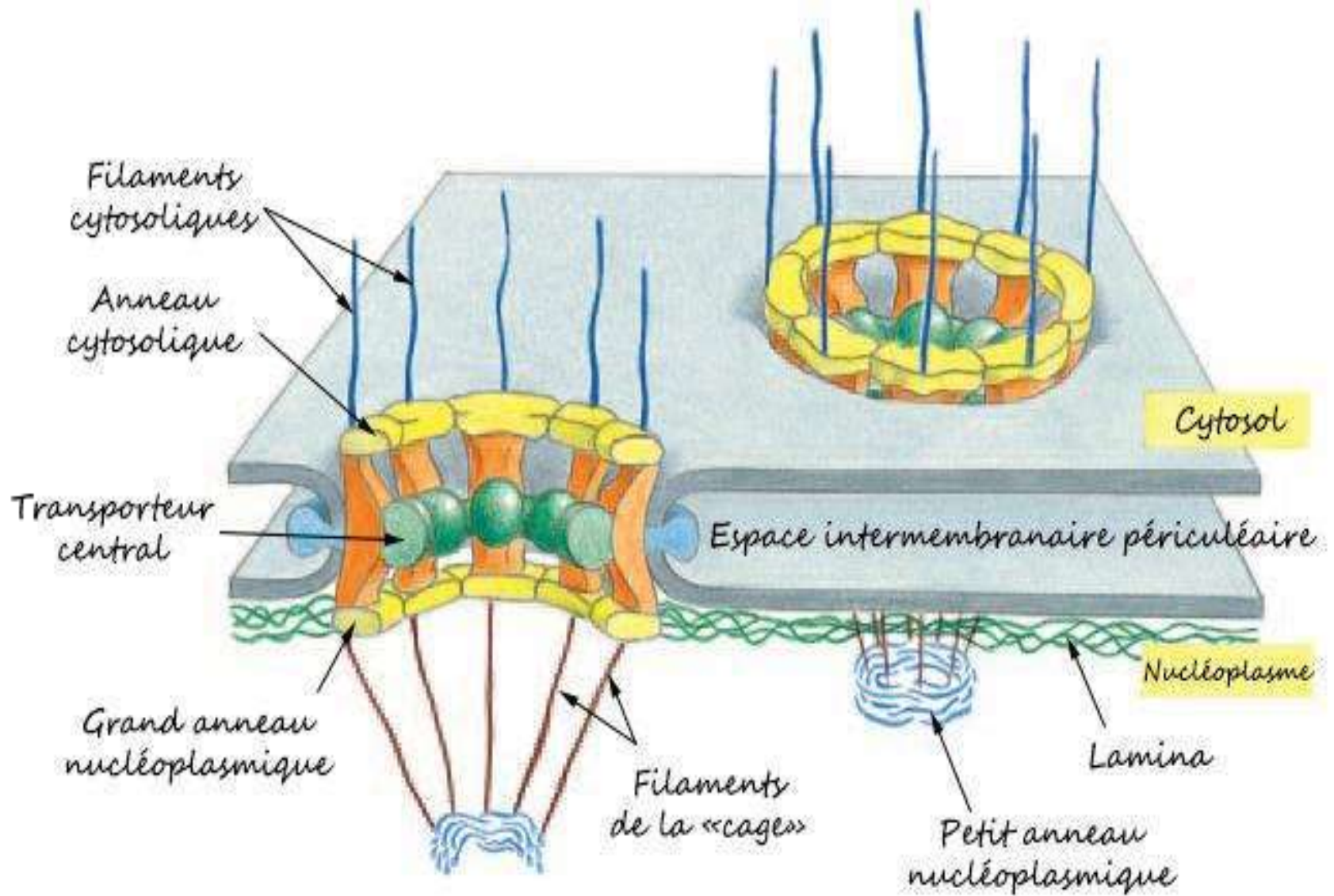


Figure 7: schéma d'une membrane nucléaire et pores

I. structure du noyau

I.2 Constituants du noyau

1.2.1- Enveloppe et pores nucléaires (8)

C- La lamina nucléaire (1)

Structure – Rôle

La lamina est une **couche protéique (0,2 μ m)** au contact de la **membrane nucléaire interne**.

Elle a l'aspect d'un **treillis**.

Les lamines font partie de la famille des **filaments intermédiaires, polymères très résistants**, d'où leur rôle dans l'**architecture nucléaire**.

I. structure du noyau

I.2 Constituants du noyau

1.2.1- Enveloppe et pores nucléaires (9)

C- La lamina nucléaire

Structure – Rôle

Il y a **deux types** de lamines :

- **Type A** : Lamines **A** et **C**, elles sont produites par **épissage alternatif** du gène **LMNA**.
- **Type B** : Lamines **B1** et **B2**, provenant de deux **gènes différents**

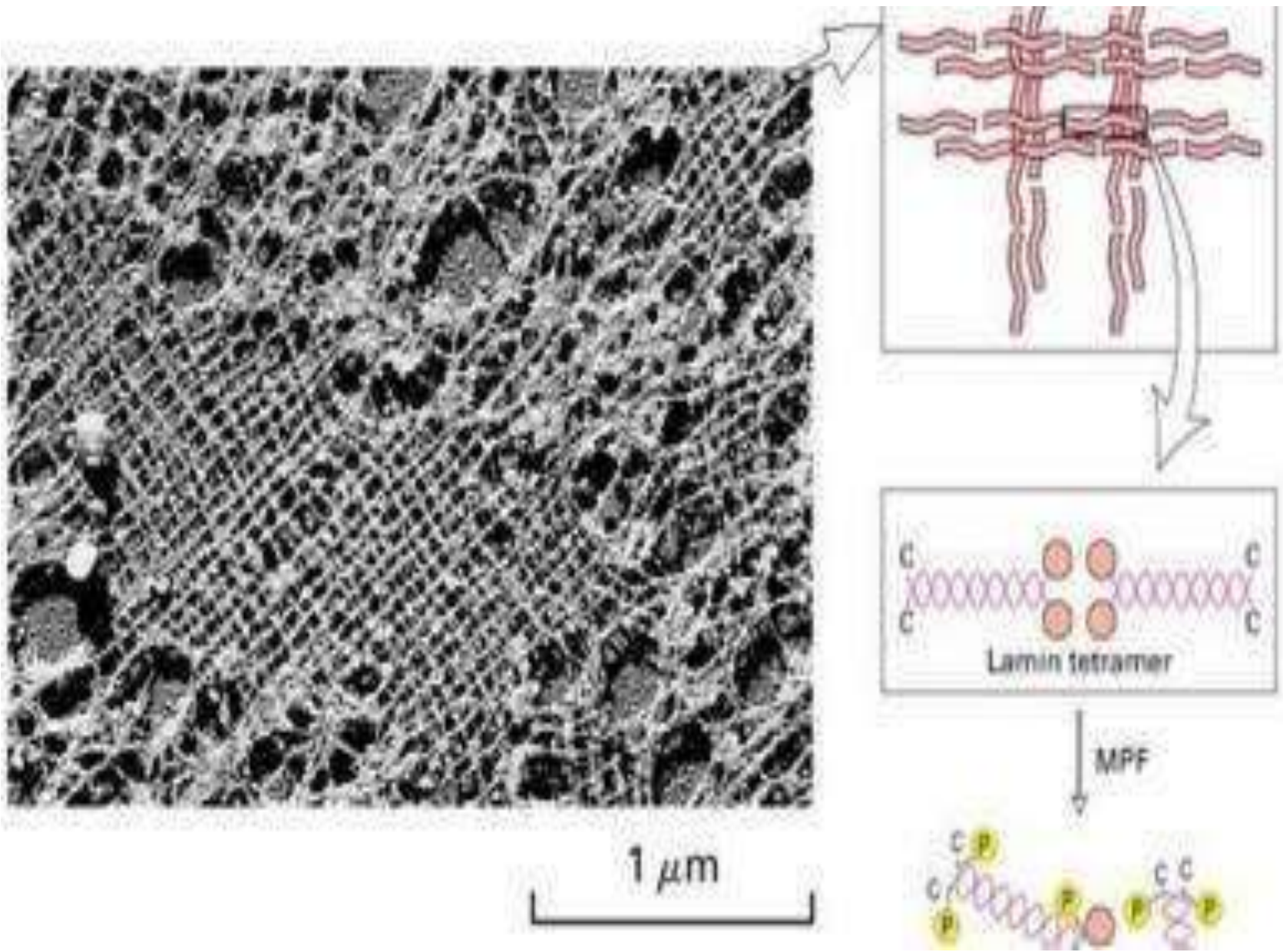


Figure 8: aspect de la lamina

I. structure du noyau

I.2 Constituants du noyau

1.2.1- Enveloppe et pores nucléaires (10)

d- Rôles de la membrane nucléaire

☐ Echanges nucléocytoplasmiques :

- **Extrants:** ARNm, ARNr, ARNt, mais l'ARN hétéronucléaire ne sortent pas du noyau.
- **Intrants:** Protéines de la chromatine, de la Lamina, les facteurs de Transcription, les Signaux de localisation nucléaire.

1.2.1- Enveloppe et pores nucléaires (10)

d- Rôles de la membrane nucléaire

□ Echanges nucléocytoplasmiques :

- Les protéines sont synthétisées dans le **cytosol** et sont indispensables à la **transcription**, qui a lieu dans le noyau.

les protéines destinées à être importées dans le noyau possèdent une séquence «**NLS**» (Signal de Localisation Nucléaire).

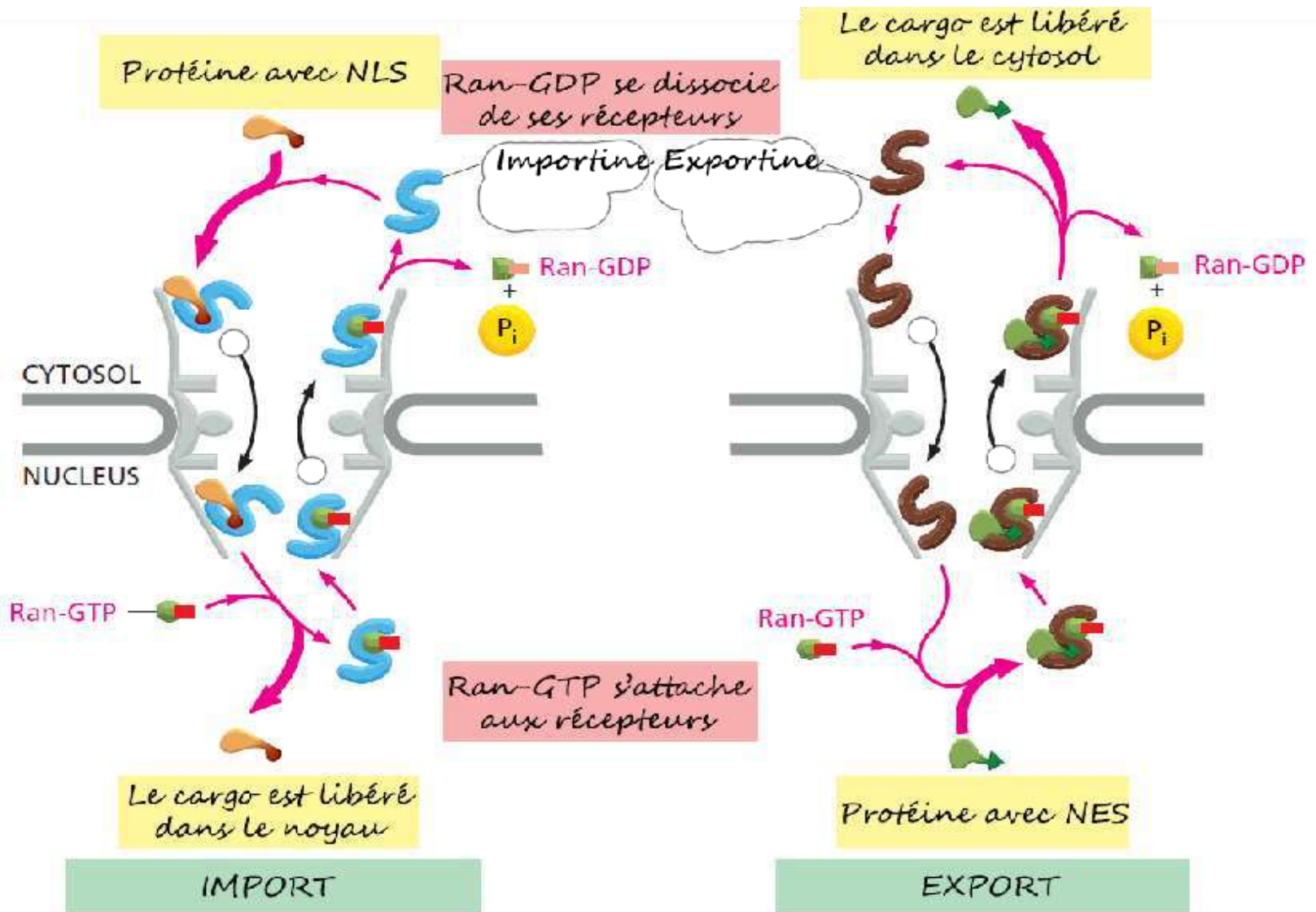


Fig Noyau interphasique – transport transmembranaires- synthèse

I. structure du noyau

I.2 Constituants du noyau

I.2.2 Le Nucléole (1)

a- Structure- Rôle

Dépourvu de membrane, il correspond à une simple accumulation locale et transitoire de produits de la transcription et de la maturation des ARN ribosomiaux

I. structure du noyau

I.2 Constituants du noyau

I.2.2 Le Nucléole (2)

a- Structure- Rôle

Le nucléole est le site de la **biogenèse des sous unités ribosomiques**: la **transcription** des ARN ribosomiaux (sauf le 5S).

Leur **maturation** et leur **association** à des protéines conduisent à la formation de ces sous unités ribosomiques.

. structure du noyau

I.2 Constituants du noyau

I.2.2 Le Nucléole

- Le nucléole est organisé autour des régions (**boucles**) chromosomiques appelées **organismateurs nucléolaires** (O.N.) qui comportent les gènes des ARNr.
- Chez l'homme, les gènes d'**ADNr** sont situés sur les chromosomes **13, 14, 15, 21 et 22**. Il existe donc au total **10 boucles (10 ON)**.

Chromosome mitotique

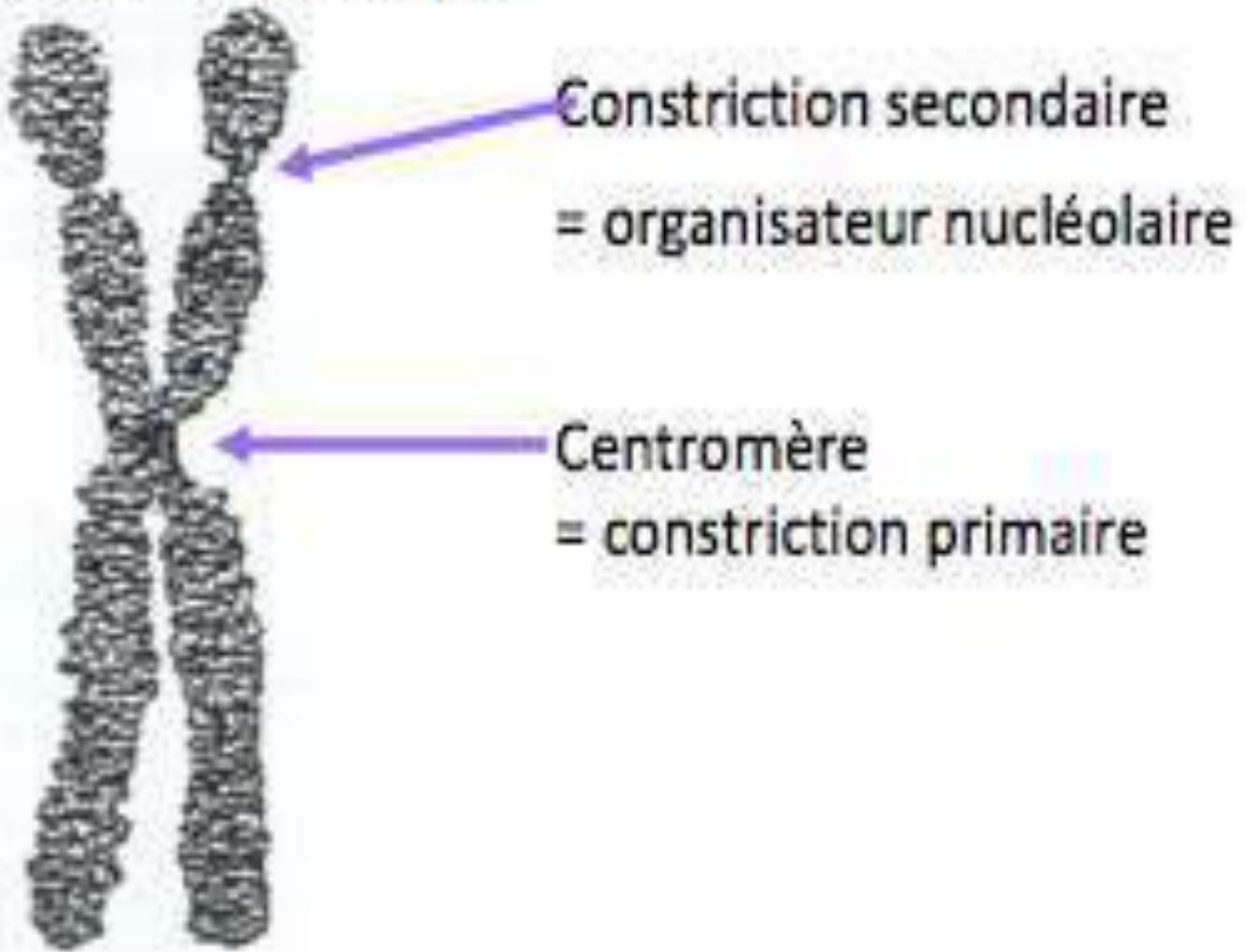


Fig: Noyau interphasique – Nucléole - organisateurs

. structure du noyau

I.2 Constituants du noyau

I.2.2 Le Nucléole

- Au **début** de l'interphase, le noyau possède **autant de nucléoles que d'ON**, soit 10.
- Au cours du cycle, les nucléoles **grossissent et fusionnent**.
- Enfin, lors de la **mitose**, le nucléole **disparaît**.

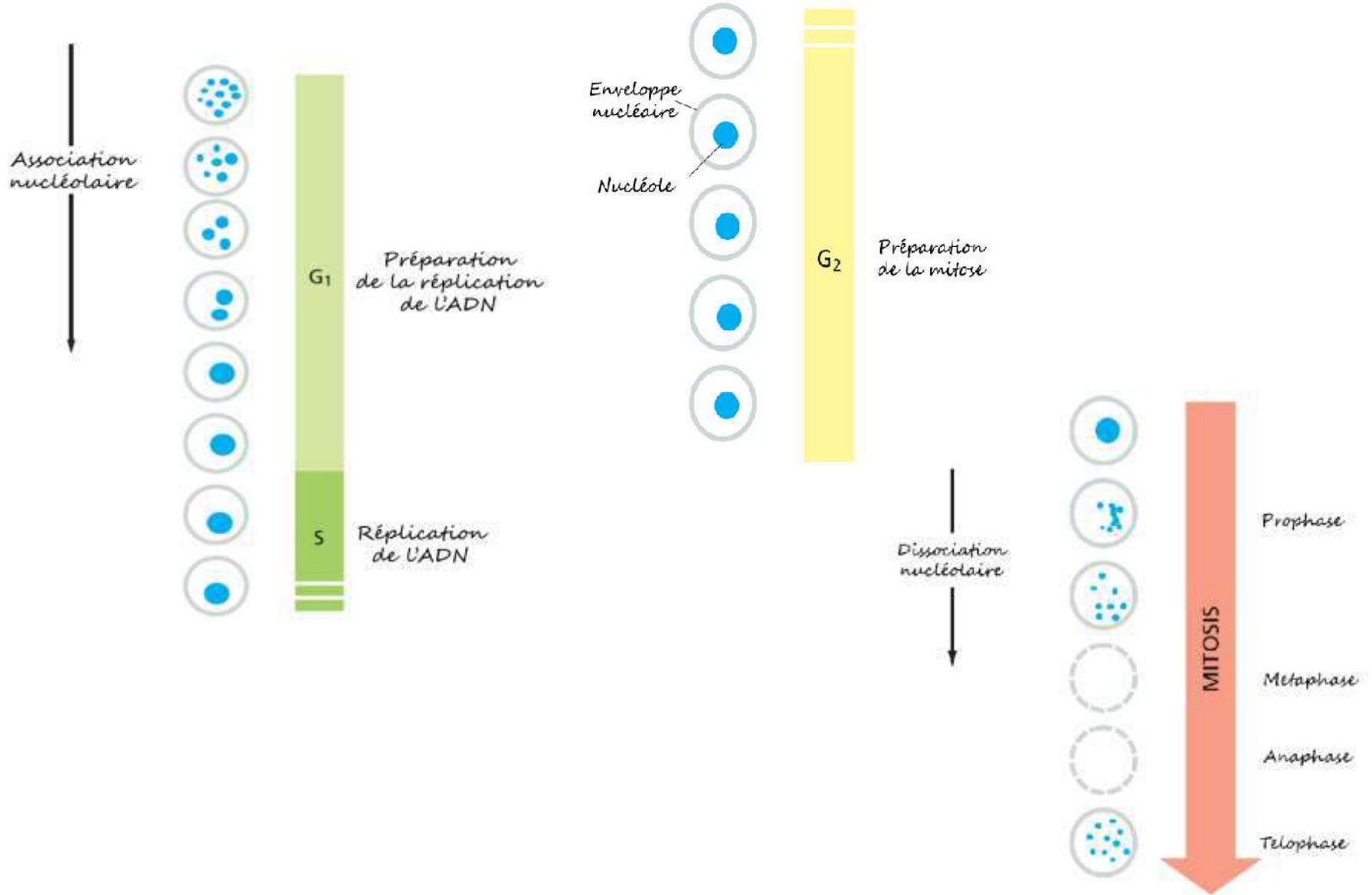


Fig: Nucléole - organisateurs au cours du cycle cellulaire

I.2.2 Le Nucléole:

3 composantes

- **Composant granulaire:** Stockage de particules ribosomiques
- **Composant fibrillaire dense:** Maturation des ARNr
- **Centre fibrillaire:** Espaceurs intergéniques non transcrits.

La transcription a lieu à la frontière entre le composant granulaire et le composant fibrillaire dense

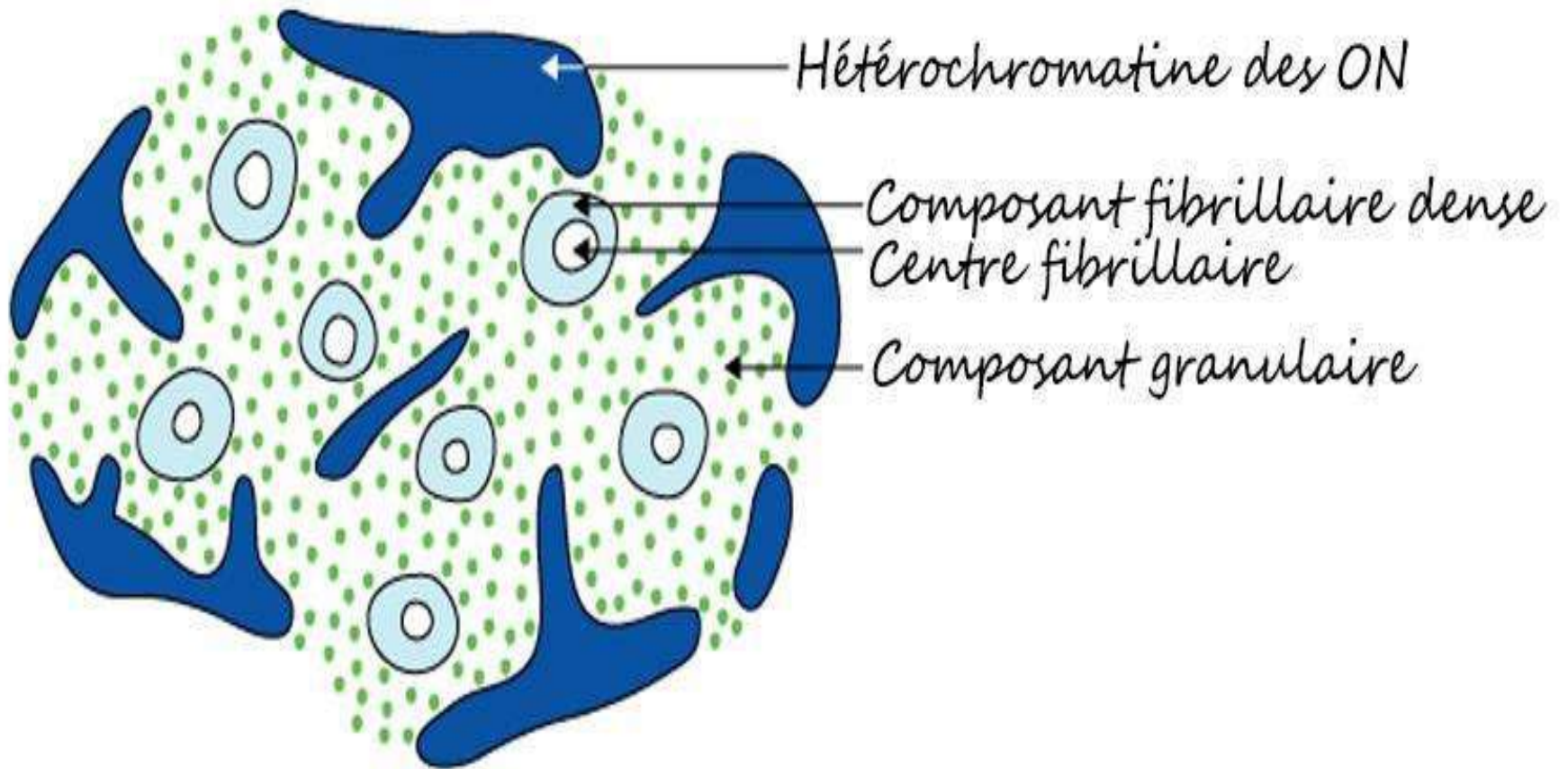


Fig: Nucléole - topographie

I. structure du noyau

I.2 Constituants du noyau

I.2.3 Chromatine (1)

Chromatine = ADN + Histones + Protéines de charpente (non histones)

- Donne la structure des chromosomes
- Permet d'empaqueter 2,5m d'ADN en 5 à 6 μm .
- Rend accessible l'ADN aux différentes enzymes (donc permet la réplication, la transcription de l'ADN...)

I. structure du noyau

I.2 Constituants du noyau

I.2.3 Chromatine

Elle se présente sous deux aspects au microscope électronique: **Euchromatine et Hétérochromatine**

I. structure du noyau

I.2 Constituants du noyau

I.2.3 Chromatine

- **L'hétérochromatine,**

Elle peut être :

- **constitutive**, dans ce cas, elle est **totale**ment **inactive** et ce de façon **irréversible** :

Centromères, télomères, Chromosome Y

« Charpente » du chromosome

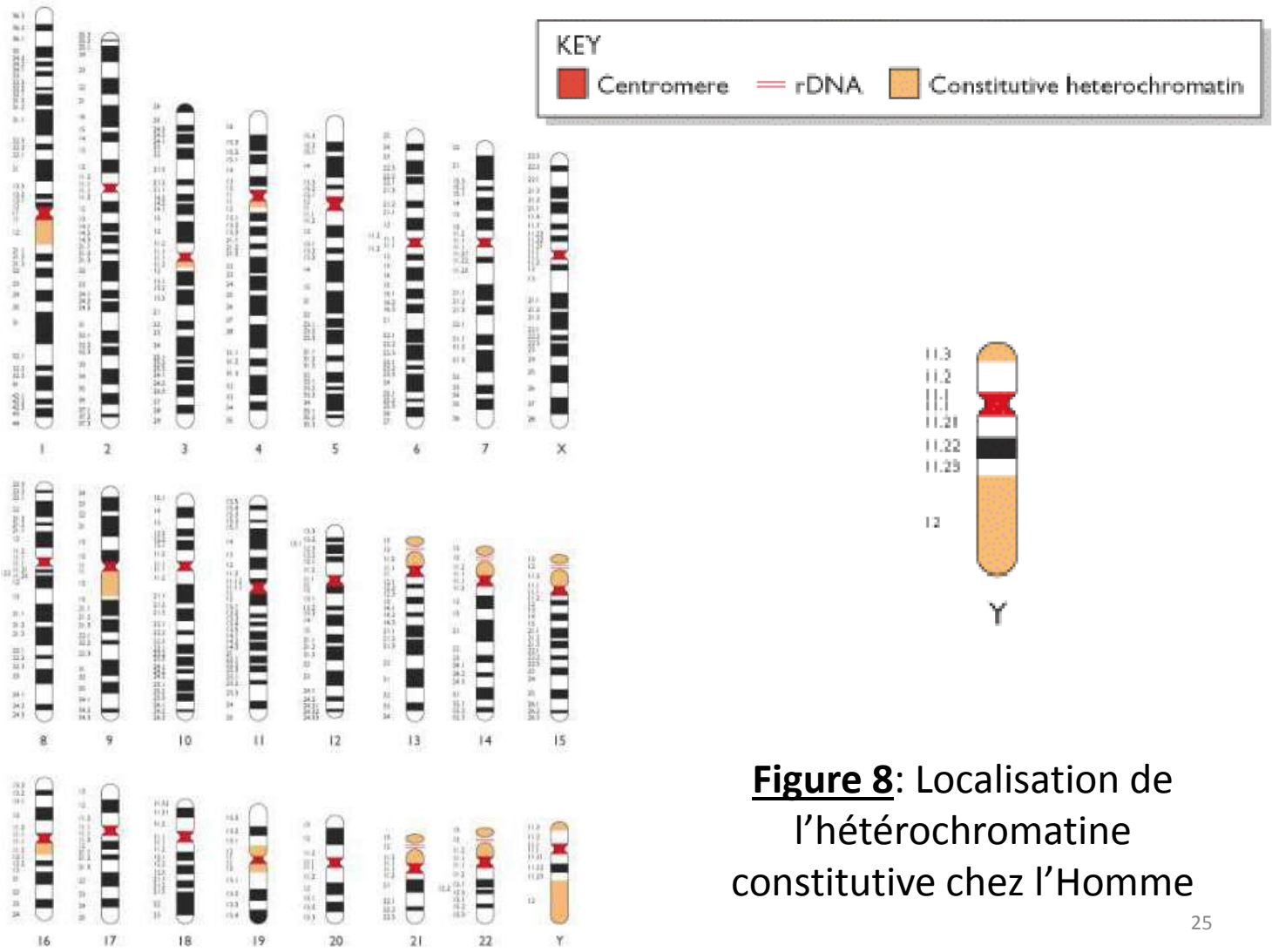


Figure 8: Localisation de l'hétérochromatine constitutive chez l'Homme

I. structure du noyau

I.2 Constituants du noyau

I.2.3 Chromatine

- **L' hétérochromatine,**
 - **Facultative, est inactive** et ce de façon **réversible, se transforme en euchromatine :**
 - En dehors des constrictions
 - Très condensée, se localise à la périphérie, non accessible aux ARN polymérases donc pas transcrite

I. structure du noyau

I.2 Constituants du noyau

I.2.3 Chromatine

- **L' euchromatine,**

Elle a plutôt une localisation centrale, sous forme de boules entre les zones d' hétérochromatine.

Elle est peu condensée, donc accessible aux ARN polymérase (Pour la transcription).

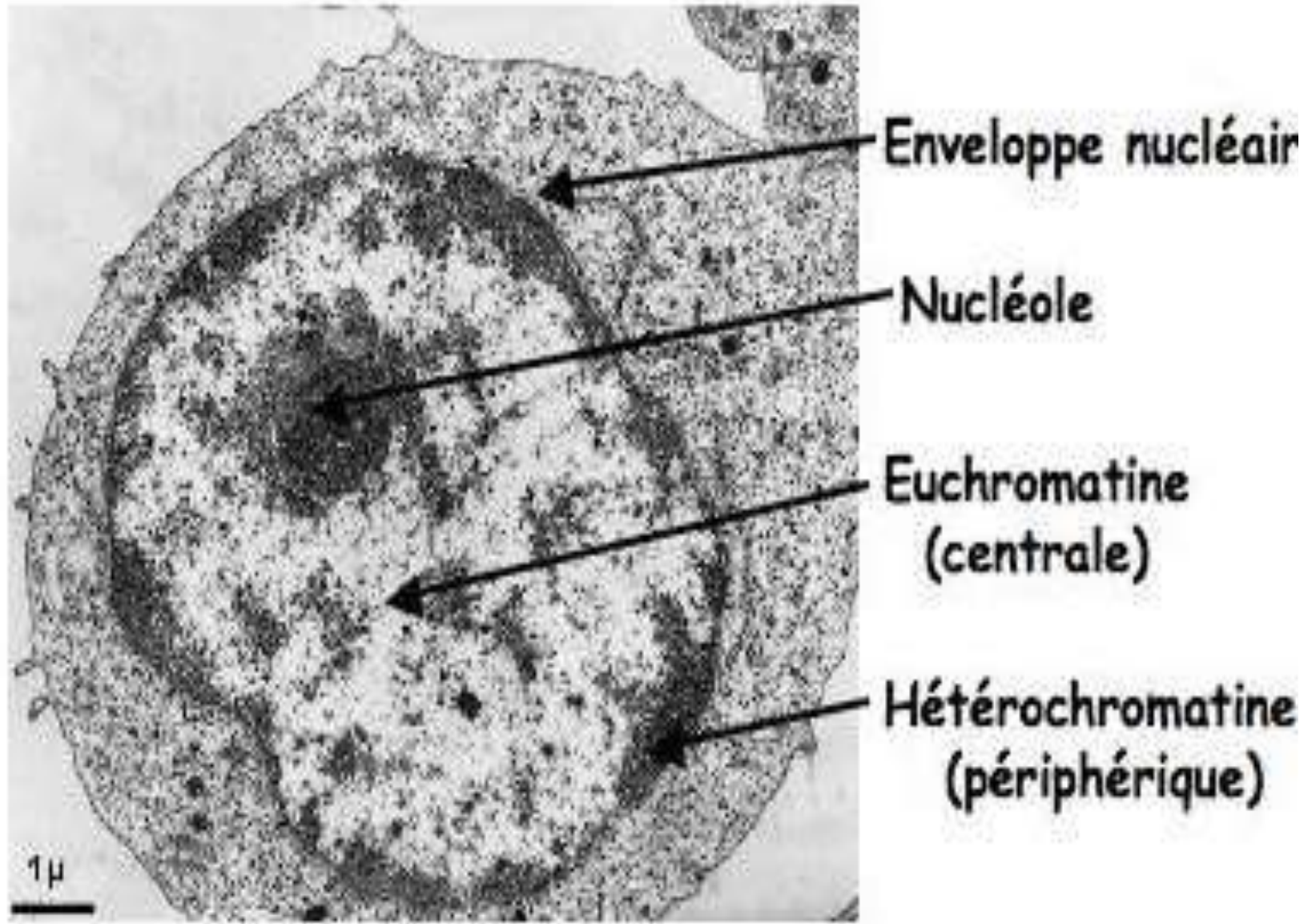


Figure 9: répartition de la chromatine dans le noyau

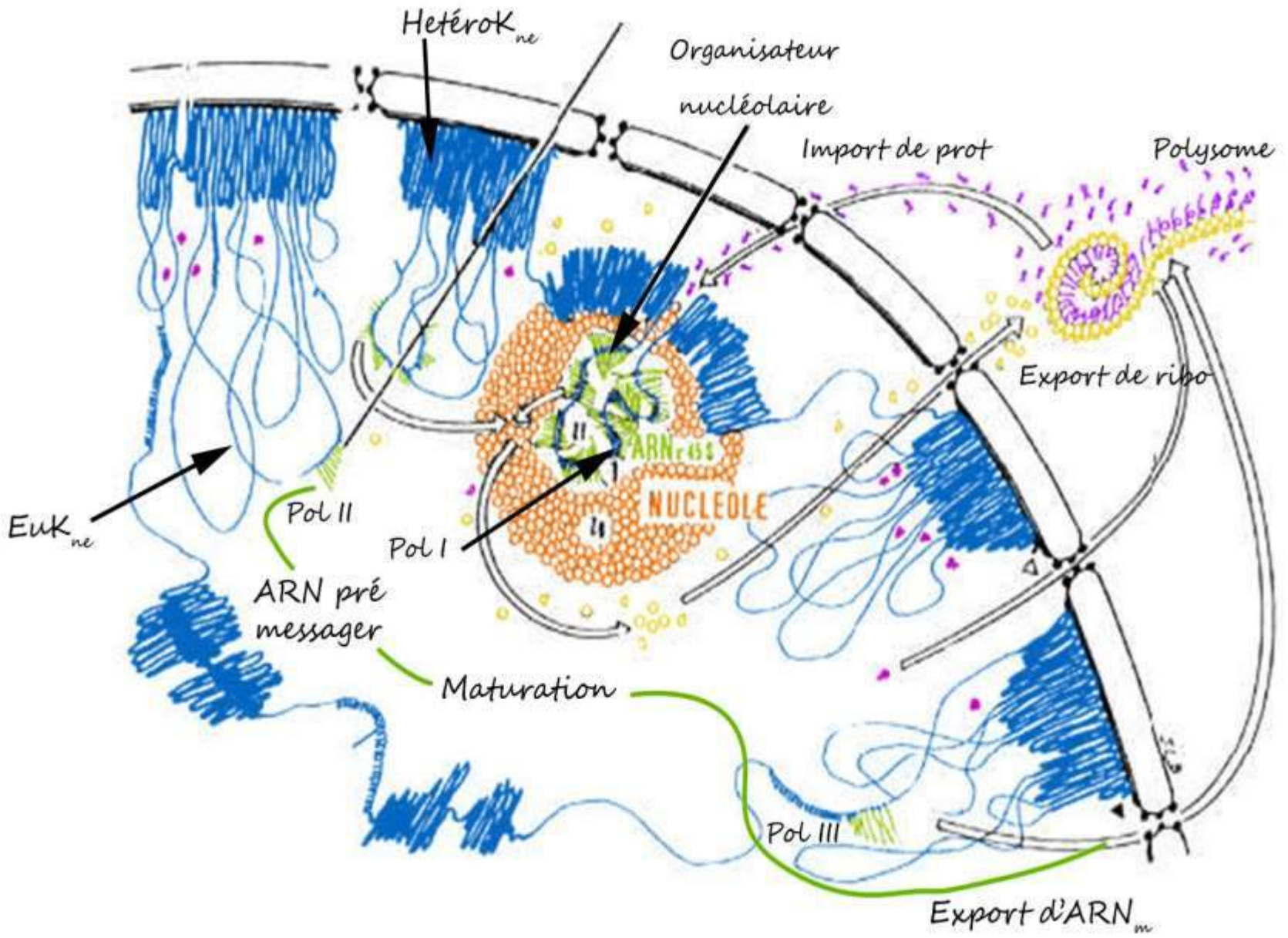


Figure 10: schéma de la répartition de la chromatine

I. structure du noyau

I.2 Constituants du noyau

I.2.3 Chromatine: étude

- Un cas particulier dans la disposition de la chromatine correspond à la chromatine sexuelle:
- Ainsi on peut décrire trois types de chromatine sexuelle pouvant être étudiés par des examens cytogénétiques:
 - Le test chromatinien de BARR
 - Le drumstick ou baguette de tambour
 - Le corpuscule fluorescent Y

I. structure du noyau

I.2 Constituants du noyau

I.2.3 Chromatine

Condensation de l'ADN (1)

L'unité de base de la chromatine est le **nucléosome**.

C'est un cylindre de protéines entouré par de l'ADN.

Le **nucléosome** isolé est composé de **146pdb** qui sont enroulées autour d'un **octamère** d'histones (enroulement inférieur à 2 tours).

I. structure du noyau

I.2 Constituants du noyau

I.2.3 Chromatine

Condensation de l'ADN (2)

54 pdb servent à relier les octamères entre eux
(ADN de liaison).

- L'octamère d'histones est composé de deux tétramères

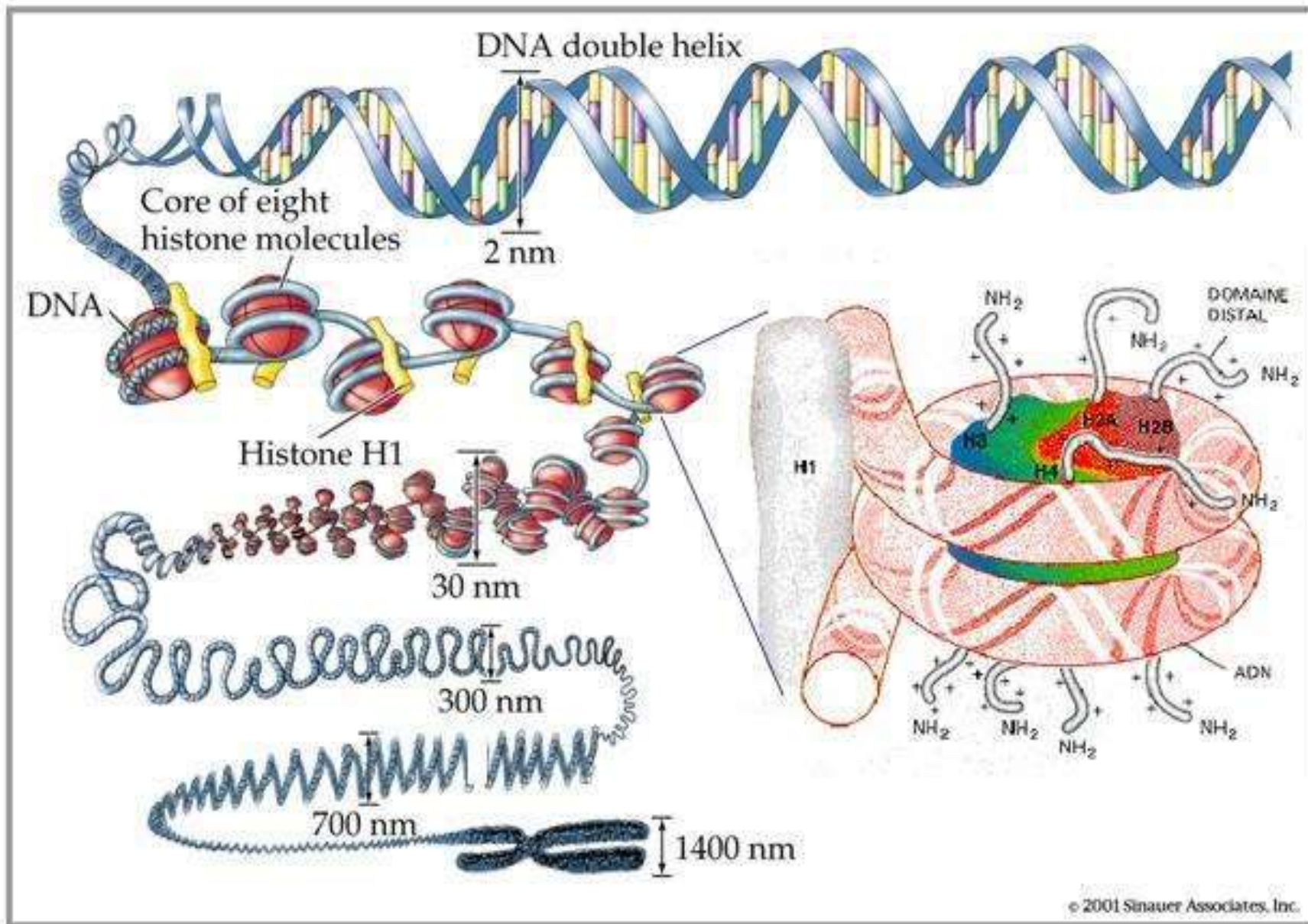


Figure 12: condensation de l'ADN

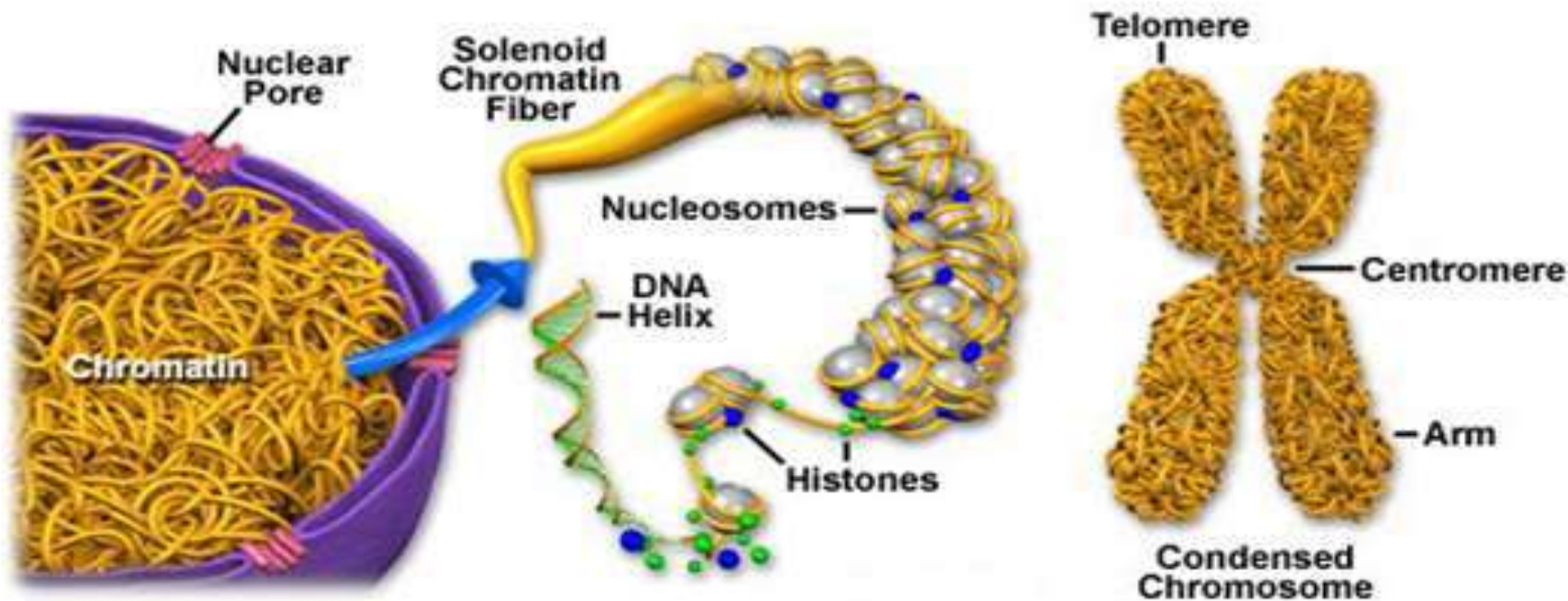


Figure 13: condensation de l'ADN

I. structure du noyau

I.2 Constituants du noyau

I.2.3 Chromatine

Condensation de l'ADN

La **cohésion du nucléosome** est assurée par des **interactions électrostatiques**.

Les **groupements phosphates** chargés **négativement** sont situés sur l'ADN.

Certains **acides aminés** des **histones** sont **chargés positivement**

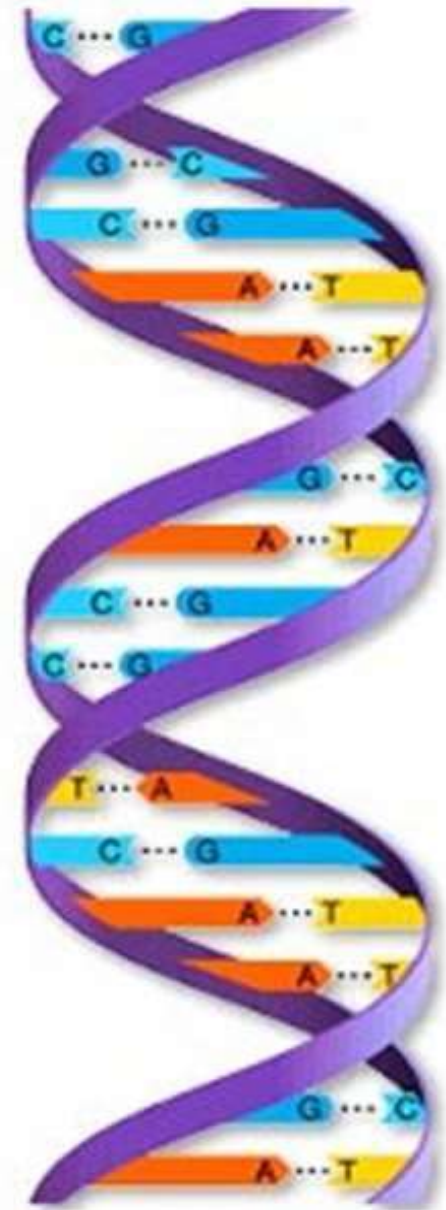
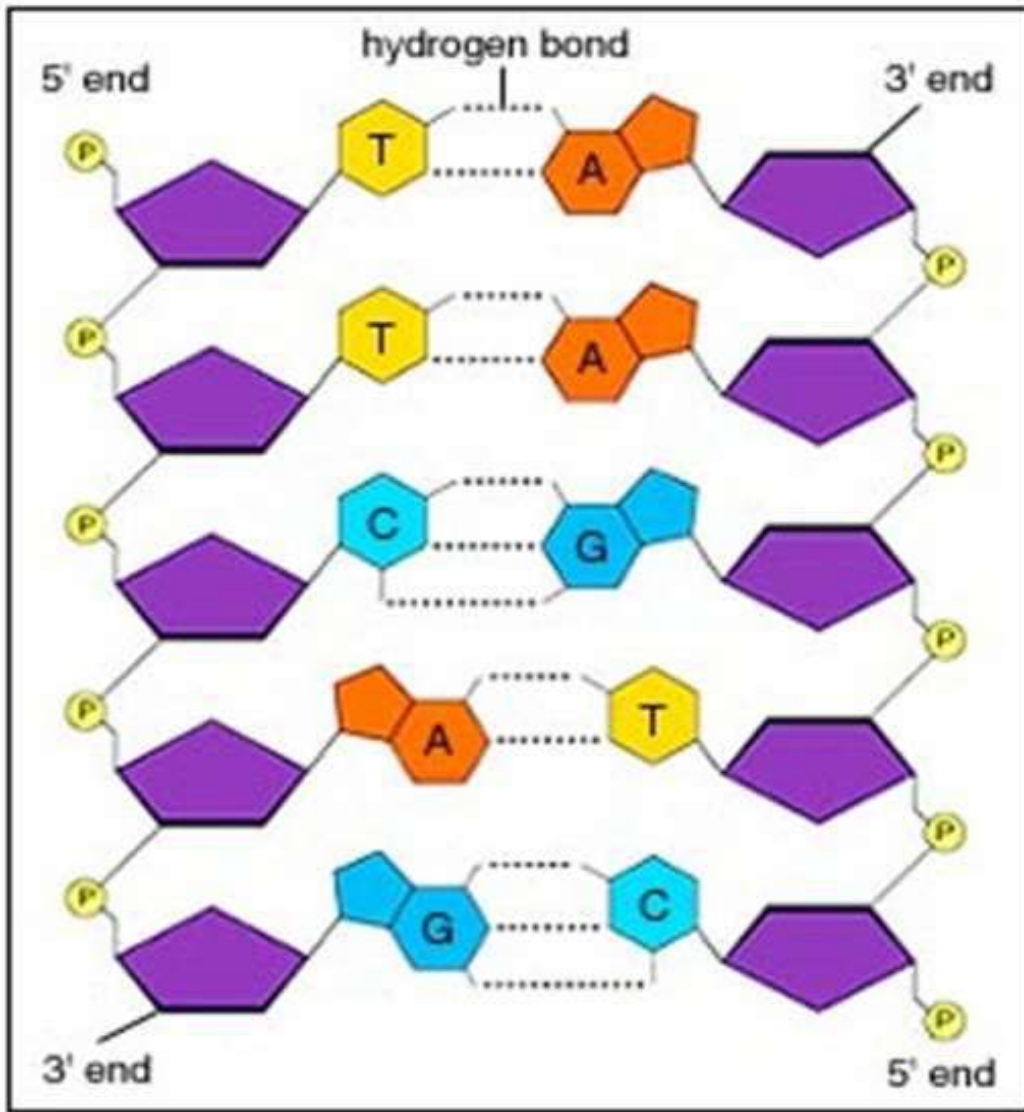


Figure 14: constitution de l'ADN

I. structure du noyau

I.2 Constituants du noyau

I.2.3 Chromatine

Condensation de l'ADN

Le nucléosome joue un rôle essentiel dans le déroulement des différentes **fonctions du noyau**.

En effet, si on **modifie les interactions entre les histones et l'ADN**, on rend celui-ci plus ou moins **accessible aux polymérase**s.

I. structure du noyau

I.2 Constituants du noyau

I.2.4 Le nucléoplasme

- Le nucléoplasme est riche en Na^{++} , Ca^{++} , et contient par ailleurs de l'ARN, le système enzymatique du groupe des phosphatases alcalines, les ADN polymérases et les ARN polymérases.

II- organisation fonctionnelle

- la cellule a une activité cyclique:
interphase/mitose
- Interphase: métabolisme intense avec croissance, différenciation, préparations mitose suivante; G1, S, G2
- Mitose: division cellulaire
- Noyau: rôle de « commandement », dirige transcription, réplication, ensemble des messages héréditaires, véhicule acides aminés au cours de la protéosynthèse

II- organisation fonctionnelle

- Aujourd'hui: régulation cytoplasmique des activités nucléaires
- Le cytoplasme peut imposer au noyau une synthèse d'ADN ou d'ARN et aussi le choix des informations utilisées

II- organisation fonctionnelle

II.1 l'interphase (1)

- Le cycle cellulaire se définit comme l'intervalle compris entre deux divisions mitotiques successives aboutissant à la production de deux cellules-filles
- se divise en quatre phases: G1, (*gap 1*), S, G2 (*gap 2*) et mitose.
- Ces 3 premières phases constituent l'interphase

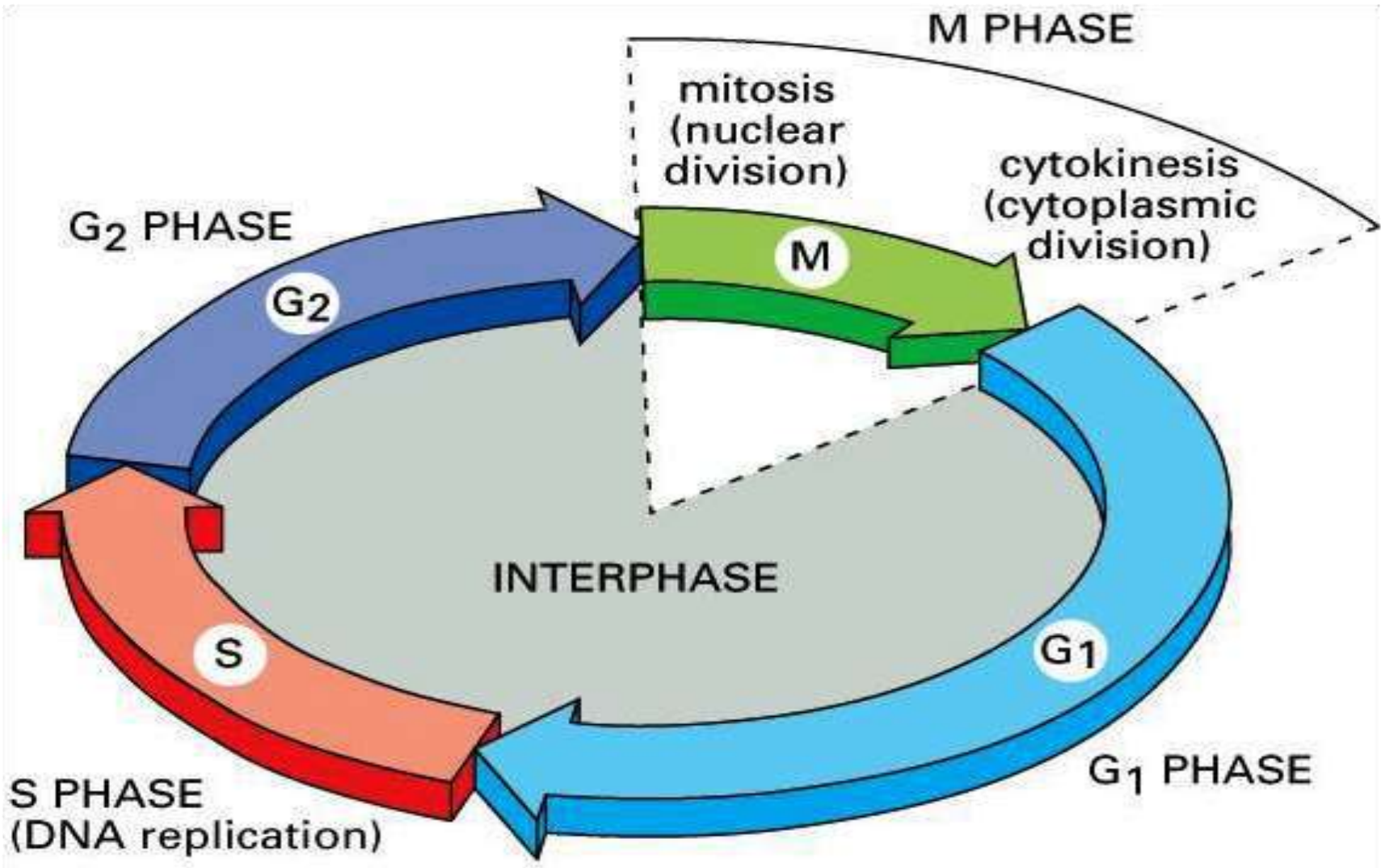


Figure 15: phases du cycle cellulaire

II- organisation fonctionnelle

II.1 l'interphase (2)

- La durée des différentes phases du cycle cellulaire est variable.
- Pour un temps de cycle complet de 24 heures:
 - la phase de mitose est la plus courte (environ 1 heure).
 - La phase G1, est la plus longue (environ 12 heures).
 - La phase S s'effectue en 6-8 heures,
 - la phase G2 en 4 heures environ

II- organisation fonctionnelle

II.1 l'interphase (2)

- Certaines cellules stoppent leur division cellulaire ou se divisent occasionnellement pour remplacer les cellules perdues par blessure ou par mort cellulaire.
- Ces cellules quittent la phase G1 du cycle cellulaire et deviennent quiescentes (phase Go)

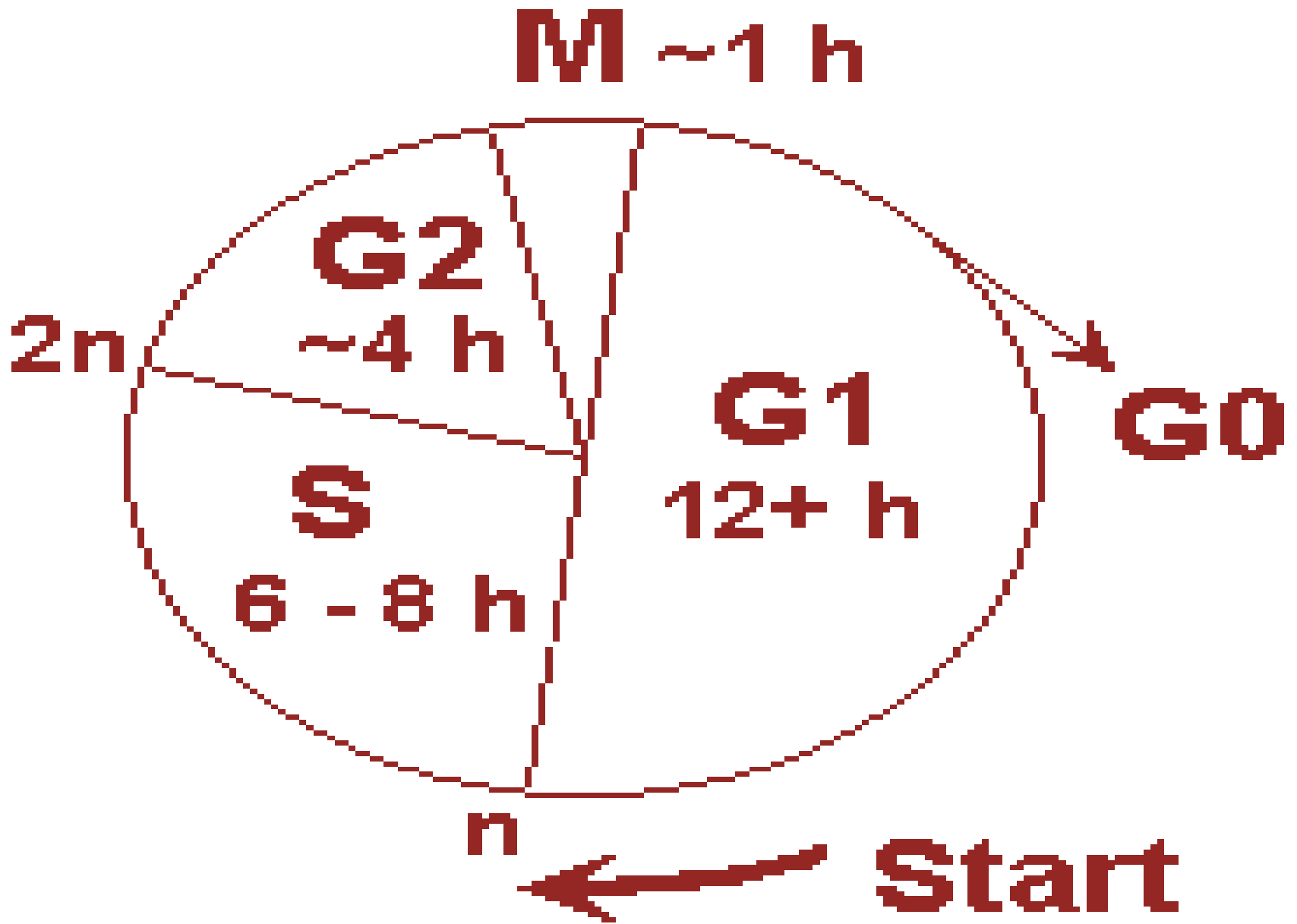


Figure 16: phases du cycle cellulaire et durée

II- organisation fonctionnelle

II.1 l'interphase

- la phase G1 (Gap 1): phase de croissance initiale
- Correspond à l'intervalle qui sépare la fin de la mitose et le début de la synthèse de l'ADN
 - Phase de synthèse, au cours de laquelle la cellule synthétise des molécules d'ARN (ARNm, ARNr, ARNt) et assure la production des protéines nécessaires à l'accroissement de la cellule.

II- organisation fonctionnelle

II.1 l'interphase

→ la phase S (Synthesis)

➤ phase de réplication

- Pendant cette phase, le matériel génétique (l'ADN) est doublé par la réplication.
- Lors de la duplication des chromosomes, les deux copies de chaque chromosome répliqué restent ensemble, unies par le centromère, et forment des chromatides sœurs identiques.

II- organisation fonctionnelle

II.1 l'interphase

→ La phase S (Synthesis)

➤ phase de réplication

- **La réplication de l'ADN doit respecter deux principes :**
 - L'ensemble du génome doit être répliqué à chaque division cellulaire,
 - Chaque molécule d'ADN n'est répliquée qu'une seule fois par cycle cellulaire.

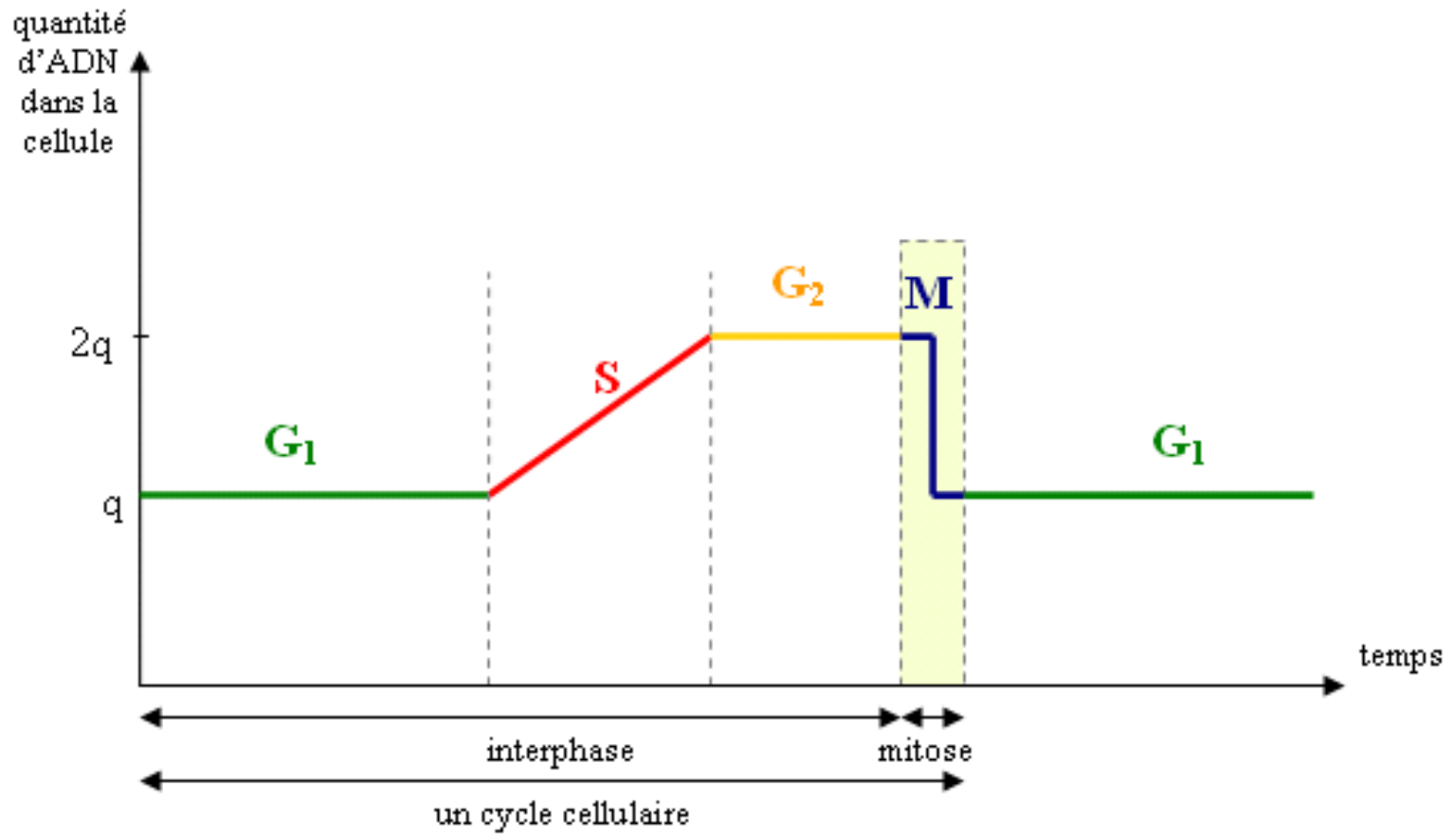


Figure 18: évolution de la quantité d'Adn durant le cycle cellulaire

II- organisation fonctionnelle

II.1 l'interphase

- la phase G2 (gap2): 2^{ème} phase de croissance
- Débute dès que la réplication de l'ADN est achevée.
 - la cellule contient deux fois la même information génétique: c'est une cellule *tétraploïde*
 - Un certain nombre de facteurs sont synthétisés, en particulier les facteurs de condensation des chromosomes ou condensines .

II- organisation fonctionnelle

II.2 contrôle du cycle cellulaire (1)

- Toutes les étapes du cycle cellulaire sont sous la dépendance de **2 familles de protéines interactives** (des protéines kinases et des cyclines),
- Ainsi, une nouvelle phase ne débutera que si la précédente s'est correctement et totalement réalisée.

II- organisation fonctionnelle

II.2 contrôle du cycle cellulaire (1)

- Familles de protéines qui contrôlent le cycle
- ✓ **Les protéines Cdk** (cyclin-dependant protein kinases; kinase cycline-dépendantes)
 - ✓ anciennement dénommées **CDC** (Cell division control).
 - ✓ Ce sont des enzymes capables de phosphorylation sur des protéines cibles : **tyrosine et thréonine**.
 - ✓ Les Cdk s'associent à des cyclines pour déclencher les phases du cycle cellulaire.
 - ✓ On connaît actuellement au moins **9 kinases** : Cdk1 à Cdk7 Interviennent dans le cycle cellulaire, Cdk 8 et Cdk 9 sont impliquées dans la transcription.

✓ Les cyclines

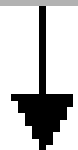
- ✓ Ce sont des protéines spécialisées qui se lient aux molécules Cdk pour contrôler leur pouvoir de phosphorylation.
- ✓ Cette liaison est indispensable au bon fonctionnement du complexe enzymatique.
- ✓ Elles doivent leur nom au fait qu'elles subissent un cycle de synthèse et de dégradation à chaque cycle cellulaire.
- ✓ Au moins 15 cyclines ont été identifiées

- ✓ **Les protéines CKI** (cyclin-dependant protein kinases inhibitors; inhibiteurs des Cdk)
 - ✓ Ces protéines sont capables d'inhiber les Cdk en s'associant avec elles ou avec le complexe Cyc-Cdk et interviennent en interdisant le passage à la phase suivante.

Le rôle fondamental de ces CKI est remarquable dans la régulation ou la suppression des tumeurs: p21, p27, p53, p57

◆ P21: pour les lésions de l'ADN apparues pendant le cycle cellulaire (aussi pendant la phase S). Une protéine **p53** va activer p21 qui est un inhibiteur de Cdk, il en résulte un arrêt du cycle cellulaire en G1, avec soit **une réparation** de l'ADN, soit **Une apoptose.**

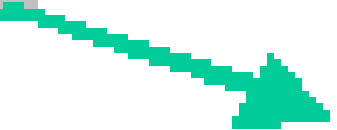
ADN endommagé



p53

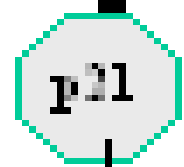
Réparation de l'ADN

Apoptose (mort cellulaire programmée)

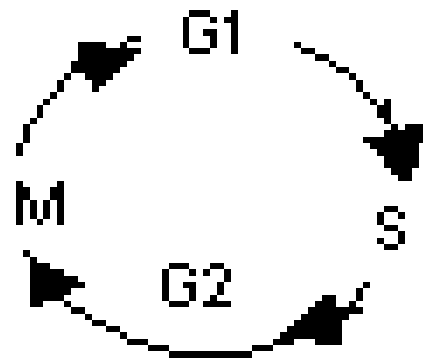


p53

p21



Cyclines/ cdk



II- Organisation fonctionnelle

II.2 contrôle du cycle cellulaire

- Il existe 4 points de contrôle, un point pour chacune des phases du cycle
- **Le point de contrôle en G₁** : si une anomalie apparaît au cours de cette phase, en particulier des altérations mêmes légères de l'ADN ou l'absence de facteurs de croissance, le cycle cellulaire est interrompu

II- organisation fonctionnelle

II.2 contrôle du cycle cellulaire

- **Le point de contrôle de la phase S** qui évalue la réplication ou la non-réplication de l'ADN
- **Le point de contrôle de la phase G₂** qui vérifie l'existence ou l'absence d'altération de l'ADN néoformé
- **Le point de contrôle au cours de la phase M** qui dépend de la formation de la plaque équatoriale et de l'absence d'anomalie de l'ADN

Phase du cycle	Cycline	CDK
G1 (précoce)	D1, 2, 3	CDK4, 6
G1 (tardif)	E	CDK2
S	A	CDK2
G2	A, B	CDK1 (CDC2)
M	B	CDK1 (CDC2)

Conclusion

