

Département de Médecine Dentaire Faculté de Médecine, Université de Badji-Mokhtar, Annaba
1^{ère} Année Module de Cyto/histo/ Embryologie Volet Cytologie Pr DJEKOUN. S
bensoltane_samira@yahoo.fr

LE NOYAU INTERPHASIQUE

Le **noyau** est une structure présente chez les cellules eucaryotes, délimitée par une double enveloppe nucléaire et contient la chromatine, le nucléoplasme et le nucléole. Il est dit interphasique pendant l'intervalle qui sépare deux divisions. Il est :

- Indispensable à la vie des cellules eucaryotes.
- Présent en interphase, mais disparaît au moment de la division cellulaire.
- Organite le plus souvent central volumineux ovoïde, qui représente 6 % du volume cellulaire.
- Responsable de la synthèse des ARNm, des ARNt, et des ARN ribosomiaux.
- Réservoir de l'ADN contenant les gènes qui vont gouverner les fonctions cellulaires.

1- Caractéristiques du noyau

Le noyau est caractérisé par sa forme, sa taille, son nombre et sa position.

a- Nombre de noyau : Il existe généralement « un » noyau par cellule. Exceptionnellement, les hématies et certains kératinocytes (cellules de l'épiderme) n'en possèdent pas (**anucléé**). D'autres cellules en ont plusieurs : cellules **plurinucléés** (ostéoclastes 30 à 50 noyaux), ou **binucléés** (hépatocytes, cellules cardiaques).

b- Taille : Elle est variable suivant les espèces (5 à 10 µm de diamètre).

c- Forme : Au microscope photonique, le noyau à l'interphase apparaît souvent de forme sphérique et de différentes tailles. En fonction du type cellulaire, du stade de différenciation et de l'état fonctionnel de la cellule, le noyau possède plusieurs formes :

- ✓ **Arrondi** : neurones, **Ovoïde** : C. musculaires, **Polylobé**: polynucléaires,
- ✓ **Allongée** : cellule cylindrique de l'épithélium intestinal, **Encochée (= clivée)** : Cellules lymphoïdes.

d- Position : positionné au centre dans les cellules animales et en position latérale chez la cellule végétale.

- ✓ **Centrale** : au niveau des lymphocytes, fibroblastes. Cellule des glandes endocrines.
- ✓ **Refoulé à la base de la cellule** : Cellule muqueuses. Cellule glandulaires exocrines.
- ✓ **Périphérique** : Cellule musculaires, les adipocytes.

I- ULTASTRUCTURE

1-1- L'enveloppe nucléaire (EN)

- L'EN emprisonne la chromatine pendant l'interphase, c'est une barrière physique séparant d'une part la transcription des gènes et la transformation des ARN et, d'autre part la synthèse protéique et les autres fonctions cellulaires.

- L'EN est une double membrane dont les feuillettes sont séparés par un intervalle de 20 à 40 nm (Espace périnucléaire). La membrane externe (ME) est en continuité avec le RE. La face cytoplasmique de la ME porte en effet souvent des ribosomes et ressemble au RER. L'espace périnucléaire est par conséquent relié de façon continue à la lumière du RE.

- Sur la face nucléaire de la membrane interne se trouve la lamina nucléaire. Dans les cellules de mammifères, la lamina dont l'épaisseur est de 100 à 300 nm est constituée d'un complexe de trois protéines appelées Lamine A B et C. Les lamine A et C. sont par le même gène et ont une séquence en acides aminés très voisine de celle des protéines constituant les filaments intermédiaires, ce qui suggère l'existence d'une relation entre la lamina et le cylosquelette.

- La lamine B a une certaine affinité pour la membrane nucléaire interne et pourrait être responsable de la liaison de la lamina avec la membrane. Les lamines A et C ont une certaine affinité pour la chromatine et participent vraisemblablement à l'adhérence de la chromatine sur l'EN.
- Contient des protéines transmembranaires jouant un rôle de site de fixation pour les lamines et les protéines de la chromatine (Histones).
- Possède des canaux calciques transmembranaires, qui libèrent des ions calcium contenus dans l'espace périnucléaire. Ex: Ca^{++} ATPase.
- Au cours de la mitose, l'EN se rompt en petits fragments qui sont dispersés dans le cytoplasme. Lors de la télophase, ces fragments se réassocient pour former les ENs des noyaux des cellules filles.

1.2- Les pores nucléaires ou complexes de pores nucléaires : sont

- ✓ Des structures complexes, constituées par des zones d'interruption de l'enveloppe nucléaire.
- ✓ Formés par un assemblage protéines appelées **nucléoporines**.
- ✓ D'un poids moléculaire de l'ordre de 125 millions de Daltons, intervenant dans les échanges entre le noyau et le cytoplasme.
- ✓ **Le nombre de pores** est d'environ 3000 à 4000 par noyau (5 à 15% de la surface de l'enveloppe).

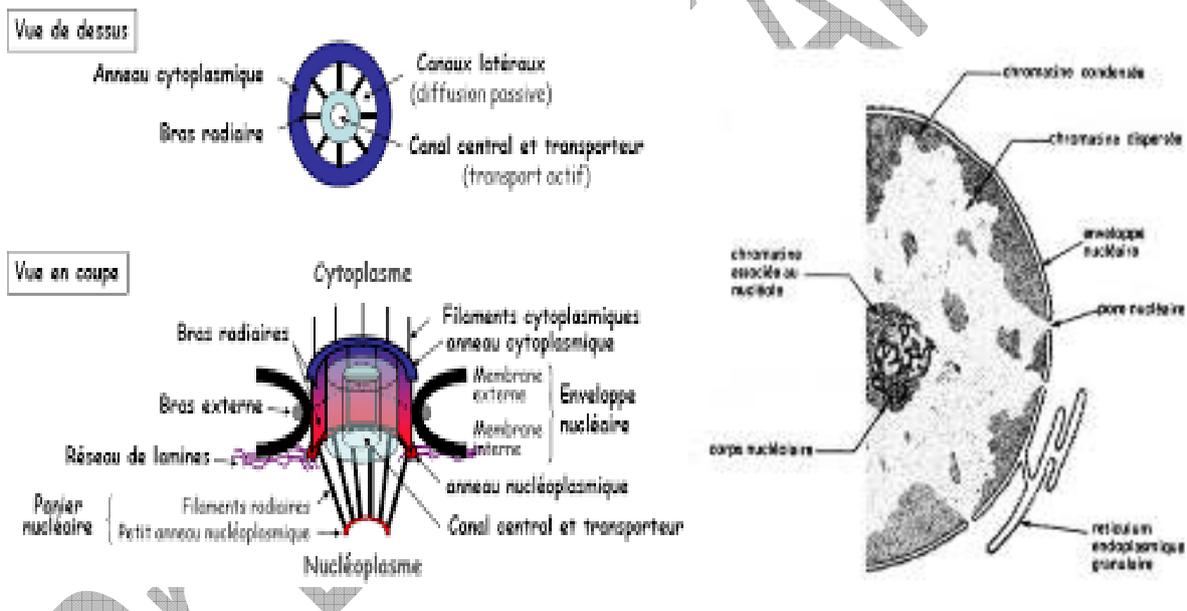


Figure 1 : Aspect ultrastructural du CPN (gauche) et du noyau interphasique (droite).

1-2- LA CHROMATINE

- La chromatine fortement condensée : Hétérochromatine, n'a aucune activité transcriptionnelle,
- L'ADN sous forme moins compacte : Euchromatine est active sur le plan de la transcription.
- Certaines régions des autosomes semblent rester condensées en permanence sous forme d'hétérochromatine et constituent, l'hétérochromatine constitutive (centromères et télomères).
- D'autres régions peuvent au contraire, dans des conditions normales, passer de l'état d'hétérochromatine à celui, moins condensé d'euchromatine ; Ces régions constituent l'hétérochromatine facultative le meilleur exemple est la modification structurale que subit, au cours du développement embryonnaire précoce des femelles, l'un des chromosomes X qui passe à l'état d'hétérochromatine (corpuscule de Barr), puis retourne à l'état d'euchromatine, les cellules mâles ne renferment qu'un chromosome X, qui n'est pas inactif, elles ne contiennent pas de corpuscule de Barr.

1-3- LE NUCLEOLE

Chaque cellule contient un ou deux, parfois plusieurs nucléoles. Ils ne sont pas entourés par une membrane. Les nucléoles sont des éléments très denses et aisément visibles en microscopie optique ou électronique.

Le nucléole disparaît lors de la mitose (division cellulaire) et se reforme à la fin de la télophase A. En microscopie électronique, les nucléoles apparaissent nettement formés d'une région fibreuse et d'une région granulaire. La région fibreuse contient l'organisateur nucléolaire. **Le rôle du nucléole :**

- ✓ **La biogénèse** des sous unités ribosomique (voir chap ribosomes).
- ✓ **La régulation du cycle cellulaire:** le nucléole collabore avec des protéines régulatrices au contrôle du cycle cellulaire.

1-4- LE NUCLEOPLASME

On peut y trouver des inclusions homogènes, fibreuses, cristallines ou granulaires selon les types cellulaires. Riche en enzymes, en précurseurs (acides aminés, nucléotides), et sels minéraux il contient également les enzymes de la glycolyse, des nucléases et une partie des polymérase nucléaires.

-Rôle du nucléoplasme : contient principalement des protéines fibreuses qui pourraient jouer un rôle dans le transport de l'ARN vers la surface de la membrane nucléaire. Des enzymes présentes dans le nucléoplasme permettraient le déroulement de la chaîne d'ADN lors de la transcription en brisant les liens des protéines histones H1.

II- COMPOSITION CHIMIQUE

2-1- Les acides nucléiques

- L'ADN nucléaire a une composition en bases caractéristiques de l'espèce et indépendante du type cellulaire considérée pour une espèce donnée. Dans des cellules normales, la teneur en ADN est généralement constante pour les noyaux d'une espèce donnée. ou s'écartent de cette

- Nos gènes sont faits d'acides désoxyribonucléiques (ADN) qui contiennent toute l'information nécessaire à l'élaboration d'une cellule, de plus lorsqu'une cellule se divise, l'ADN est capable de transmettre cette information.

2-2- Les ARN nucléaires

Ils sont de nature variée : certains sont des macromolécules de haut poids moléculaire ; d'autres sont de petite taille et sont représentées par de molécules solubles.

Certains ont une composition en base très particulière et ne s'hybrident qu'avec des séquences très localisées dans le génome : c'est le cas par exemple des ARN précurseurs des ARN ribosomiques. D'autres, représentés par des populations de molécules très hétérogènes, ont globalement une composition en bases rappelant celle de l'ADN total parce qu'ils sont transcrits à partir de nombreuses ; séquences codantes dispersées dans le génome : parmi ceux-ci, s'observent l'essentiel des ARN messagers.

2-3- Les protéines nucléaires

Elles sont hétérogènes dans leurs propriétés physico-chimiques, leur localisation et leur signification biologique.

2.3.1- Les protéines basiques

Caractérisées par leur richesse en acides aminés basiques (lysine, et arginine), ce sont des protéines qui diffèrent entre elles par leurs poids moléculaires et leurs teneurs respectives en lysine et arginine. Les histones dont les poids moléculaires oscillent entre 10 000 et 20 000 daltons peuvent être séparées par électrophorèse en 5 fractions différant notamment par leur richesse en relative en lysine et arginine et sont appelées H₁ (fraction la plus riche en lysine), H_{2A}, H_{2B}, H₃ et H₄ (les deux fractions les plus riche en arginine).

2.3.2- Les protéines non - histones

C'est le terme général utilisé pour désigner toutes les autres protéines nucléaires. On rencontre des protéines à caractère enzymatique notamment des polymérase (ADN et ARN -polymérase nucléaire), des nucléées, des enzymes impliqués dans la biosynthèse des nucléotides.

2-4- Les lipides

Ce sont essentiellement des phospholipides d'origine membranaire.

2-5- Les nucléotides

Nombreux, ils appartiennent aux séries ribo et désoxyribo. Parmi ces nucléotides, l'ATP existe en quantités importantes.

2-6- Les sels minéraux

Ils sont représentés essentiellement par des cations bivalents, surtout Ca^{++} , Mg^{++} et également Fe^{++} qui dans certains noyaux peuvent exister en quantités appréciables (noyaux d'érythrocytes).

III- ORGANISATION MOLECULAIRE

3-1- La chromatine

L'ADN est dans la chromatine associée à des protéines qui sont principalement des protéines basiques : c'est protéines imposent à la molécule d'ADN un repliement sur elle-même formant ainsi une structure plus compacte.

Dans la région située entre deux nucléosomes, l'ADN est plus accessible à l'ADNase qu'à l'intérieur des nucléosomes ; par conséquent par une digestion appropriée, il est possible de transformer la chromatine en nucléosomes individuels. Chaque nucléosome est constitué d'un fragment d'ADN de 200 pb et de neuf molécules d'histones - une molécule d'histone H_1 et deux molécules de chacun des quatre autres types d'histones H_2A , H_2B , H_3 et H_4 . Si la préparation de nucléosomes est soumise à un traitement supplémentaire à l'ADNase, la longueur des fragments d'ADN diminue progressivement jusqu'à 146 pb et l'histone H_1 se détache du nucléosome. Le complexe ainsi obtenu n'est plus dégradé par l'ADNase en raison des fortes interactions entre l'ADN et les huit histones restantes. Cette structure constitue la *particule cœur*.

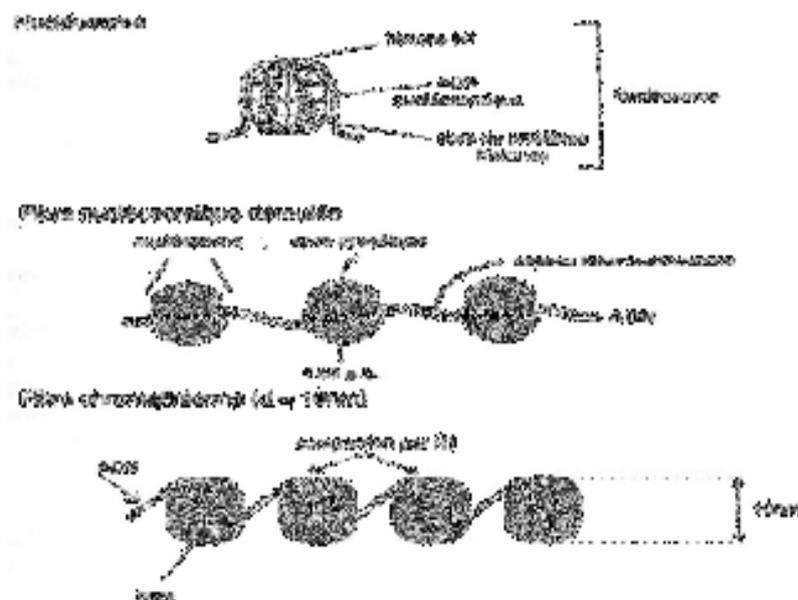


Figure 2 : Unité chromatinienne.

3.2- L'enveloppe nucléaire

De nature lipoprotéique, elle renferme également des enzymes, notamment diverses phosphatases alcalines et probablement des enzymes impliquées dans les échanges entre noyau et cytoplasme (apport énergétique) en contrôlant ces échanges.

IV- ROLES PHYSIOLOGIQUES

Le noyau est essentiel au maintien de la vie cellulaire : la présence d'un noyau dans la cellule est indispensable au maintien d'une activité cellulaire. Des cellules ou des fragments de cellules privés de noyau ne se maintiennent en vie que pendant des durées toujours limitées. C'est ainsi que les globules rouges des mammifères ou hématies ont une durée de vie limitée à quelques mois et leur activité métabolique est très restreinte. Si l'on coupe une cellule géante, telle l'amibe ou l'acétabulaire en deux parties (mérotomie) l'une nucléée, l'autre dépourvue de noyau, seule la moitié nucléée continue à se développer et complète les parties qui lui ont été retranchées lors de l'expérience.

Les parties anucléées dégèrent et meurent, sauf si l'on transplante un noyau provenant d'une autre cellule.

Le noyau est donc essentiel à l'établissement des caractéristiques morphologiques et physiologiques d'un type cellulaire donné.

4.1-Rôle du noyau dans la synthèse des acides nucléiques

4.1.1- Synthèse de l'ADN nucléaire et des protéines

La quantité d'ADN est constante dans les noyaux des cellules somatiques pendant la période interphasique (en dehors de la phase S) quelle que soit la cellule considérée. Dans les cellules sexuelles spermatozoïdes ou ovocytes, elle est égale à la moitié de celle des cellules somatiques en phase G₁.

La quantité de ADN double pendant une période limitée de l'interphase, la phase S. La réplication de l'euchromatine se produit avant celle de l'hétérochromatine. Cette réplication nécessite la séparation des deux brins à partir d'une extrémité. Chaque brin sert d'amorce et de moule pour former un brin complémentaire, de cette sorte qu'une molécule d'ADN donne naissance à deux molécules d'ADN parfaitement semblables (cette réplication se fait en présence d'une ADN polymérase et d'une ligase). La réplication est donc semi - conservatrice et orientée.

Certaines régions ou segments de la molécule d'ADN sont porteurs des informations nécessaires aux synthèses protéiques. Ce sont les gènes, séquences désoxyribonucléiques successives dans lesquelles l'ordre des bases (puriques et pyrimidiques) constitue un code.

Le gène est capable de diriger l'élaboration des ARN (ARN de transfert, ARN ribosomal, ARN messenger) : par leur intermédiaire, il assure la synthèse des protéines de structure et des enzymes.

L'ADN de l'hétérochromatine constitutive ne contient pas de gènes structuraux et joue un rôle de protection.

4.1.2- Synthèse de l'ARN

La transcription de l'ADN correspond à la synthèse d'une molécule d'ARN à partir d'un seul brin d'ADN. L'ADN de l'hétérochromatine n'est pas transcrit, soit parce qu'il n'est pas porteur de gènes (hétérochromatine constitutive) soit parce qu'il possède des gènes inactives (hétérochromatine facultative) seul l'ADN de l'euchromatine est transcrit. L'enzyme responsable est la ARN polymérase. La transcription de l'ADN aboutit donc à la formation de l'ARN_m qui est une copie du gène, mais aussi de l'ARN_r et de l'ARN_t qui sont indispensables à la traduction de l'ARN_m, mais qui ne peuvent eux mêmes être traduits.

V- DYNAMIQUE DU COMPARTIMENT NUCLEAIRE

* **Des molécules entrent dans le noyau** : Ainsi, les protéines ribosomales, les histones, les lamines, les enzymes catalysent des processus nucléaires. Des facteurs de transcription sont importés dans le noyau à travers les pores nucléaires. De petites molécules (ATP, nucléotides) transitent également vers le noyau. Les hormones liposolubles (stéroïdes, hormones thyroïdiennes) peuvent traverser les bicouches lipidiques des deux membranes nucléaires.

* **Des molécules sortent du noyau** : Les molécules qui sortent du noyau sont synthétisées dans le noyau et, après traversée des pores nucléaires, servent à la traduction dans le cytosol. Ce sont les ARNt, les ARNm (probablement associés à des protéines particulières) et les sous-unités des ribosomes constituées de protéines ribosomales et d'ARNr.

Ces molécules sont exportées du noyau probablement par un transport actif et sélectif qui met en jeu des récepteurs reconnaissant les ARN ou des particules ribonucléoprotéiques associées.

Mutations et thérapie génique

La thérapie génique consiste à introduire du matériel génétique dans des cellules pour soigner une maladie. Au départ, cette approche a été conçue pour suppléer un gène défectueux en cas de maladie monogénique (i.e. liée à la dysfonction d'un seul gène). Mais au cours des deux dernières décennies, l'évolution rapide des connaissances et des technologies a permis de démultiplier les stratégies possibles et d'élargir leur utilisation à de très nombreuses indications, dont certains cancers. Des succès majeurs ont été obtenus lors d'essais cliniques et le domaine est en plein essor.

Suppléer un gène « malade »

Cette première stratégie consiste à importer la copie d'un gène fonctionnel dans une cellule cible, pour qu'elle s'y exprime et aboutisse à la production de la protéine qui fait défaut. Le gène est acheminé grâce à un vecteur (voir plus loin).

Il s'agit de la première stratégie développée en thérapie génique, pour traiter les maladies monogéniques. Le gène thérapeutique importé ne modifie pas le gène malade : il vient simplement s'ajouter au patrimoine génétique des cellules pour compenser la fonction déficiente. Selon les indications, ce travail peut être effectué :

in vivo directement dans l'organisme le patient ; **ex vivo**, afin de modifier génétiquement les cellules en laboratoire avant de les réinjecter au malade.

Une des difficultés associées au développement de la thérapie génique est qu'il faut faire pénétrer un acide nucléique à visée thérapeutique dans les cellules d'un patient. On utilise le plus souvent un vecteur viral, qui assure ce transport en exploitant les propriétés exceptionnelles des virus pour livrer le gène d'intérêt. Les vecteurs viraux sont impliqués dans plus de 75% des essais cliniques de thérapie génique. Les débuts de la thérapie génique ont été marqués par quelques accidents liés à l'utilisation de vecteurs viraux. Il existe des vecteurs viraux :

intégratifs : l'ADN du vecteur viral s'intègre dans l'ADN de l'hôte

non intégratifs : le gène thérapeutique demeure dans la cellule sans s'intégrer au génome de l'hôte)

Dans tous les cas, les vecteurs utilisés font l'objet d'une ingénierie importante pour annuler leur potentiel toxique et leur capacité de réplication, pour les diriger plus spécifiquement et, lorsque cela est nécessaire, pour les rendre les plus silencieux possibles vis-à-vis du système immunitaire de l'hôte afin de permettre une correction thérapeutique à long terme.