

## LE NOYAU INTERPHASIQUE

Le noyau contient l'information génétique sous forme de longues molécules d'acide désoxyribonucléique (ADN). La fonction physiologique majeure du noyau est de diriger la synthèse de l'ARN et, donc, celle des protéines. Au cours de la mitose, le noyau et la membrane nucléaire se désintègrent pour permettre la répartition de l'information génétique dans les deux cellules filles. Cependant, à l'interphase, le noyau cellulaire présente une structure relativement constante d'un type cellulaire à un autre.

La taille, la forme et la disposition et le nombre de noyaux sont variables d'un type cellulaire à un autre. Généralement, les cellules eucaryotes sont mononuclées, c'est-à-dire qu'elles ne contiennent qu'un seul noyau. Certaines cellules peuvent être binuclées, telles que certaines cellules du foie et des cartilages ou même être polynuclées, telles que les cellules ostéoclastes de la moelle osseuse.

Le noyau entouré d'une enveloppe nucléaire contient essentiellement un nucléoplasme, de la chromatine et des nucléoles.

### I- L'enveloppe nucléaire

L'enveloppe nucléaire est constituée d'une double membrane. L'espace compris entre les deux membranes est appelé espace ou citerne périnucléaire et présente une largeur de 10 à 15 nm. En microscopie électronique, on peut observer que la membrane nucléaire externe est en continuité directe avec les canaux du réticulum endoplasmique et elle est couverte de ribosomes. La face interne de la membrane nucléaire est recouverte d'un matériel principalement formé de protéines fibreuses appelées lamines qui soutiennent la forme du noyau et servent d'ancrage à l'ADN.

L'enveloppe nucléaire n'est pas une structure continue mais elle est interrompue par des pores nucléaires. Les membranes nucléaires interne et externe sont en continuité à la marge de ces pores. Le nombre de pores nucléaires est variable, proportionnel à l'activité de la cellule. Les pores nucléaires forment entre 5 et 15 % de la surface de la membrane nucléaire dans les cellules de mammifères.

Le rôle de l'enveloppe nucléaire est de séparer le matériel génétique du cytosol pendant l'interphase et de contrôler les échanges entre le nucléoplasme et le cytosol. Les molécules qui sortent du noyau sont principalement les ARN messagers (ARNm) et les ARN de transfert (ARNt). Les molécules qui sont transportées du cytosol vers le noyau sont principalement les protéines qui participent à la formation de la chromatine, les protéines qui participent à la formation de la lamina nucléaire et les protéines qui régulent l'activité de réplication et de transcription de l'ADN.

### II- Le nucléoplasme

Le 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.

### III- La chromatine

La chromatine est constituée de fibres chromatiniennes ou nucléosomiques qui représentent les chromosomes pendant l'interphase. Ces fibres chromatiniennes contiennent de l'ADN et des protéines. Parmi les protéines trouvées dans la chromatine, on peut distinguer les histones qui sont des protéines basiques et les protéines non-histones. La basicité des histones, qui résulte de la présence d'acides aminés basiques tels que l'arginine et la lysine, leur permet de se lier fortement à l'ADN qui est acide. On peut distinguer quatre histones principales: H2A, H2B, H3 et H4 qui sont des histones nucléosomiques et une histone extranucléosomique (H1) qui est responsable de la supersprialisation des molécules d'ADN. Cette

histone est liée à l'ADN au voisinage des nucléosomes. Les protéines non histones regroupent d'une façon générale les protéines régulatrices de la transcription; les protéines enzymatiques ARN polymérase et les lamines. Chaque nucléosome est constitué d'un cœur d'histone et d'un fragment d'ADN de 140 paires de bases qui s'enroule autour du cœur d'histone. La portion d'ADN qui relie deux nucléosomes voisins (ADN internucléosomique) est d'environ 60 paires de bases. Le cœur d'histone est un octamère (huit unités) de deux copies de chaque histone H2A, H2B, H3 et H4. Dans un noyau, la plupart de l'ADN est lié non seulement au cœur de d'histone mais également à une autre histone appelée H1 ce qui permet l'association des nucléosomes voisins.

La chromatine apparaît en microscopie électronique sous la forme d'amas plus ou moins dense aux électrons.

On distingue deux types de chromatine:

- L'euchromatine ou chromatine claire est active sur le plan transcriptionnel.
- L'hétérochromatine ou chromatine dense correspond en général aux fractions inactives de la chromatine.

#### **IV- Le nucléole**

La taille et le nombre de nucléoles dans un noyau sont généralement fonctions de l'activité métabolique de la cellule. Au microscope électronique, le nucléole se présente sous forme d'un corps nucléolaire entouré d'hétérochromatine. Le corps nucléolaire présente deux zones caractéristiques: la zone granulaire et la zone fibrillaire. La zone granulaire consiste en des granules denses aux électrons et occupe souvent la région périphérique du nucléole. La zone fibrillaire occupe une position plus centrale dans le nucléole. Le nucléole contient de l'ADN, de l'ARN et des protéines.

Le rôle majeur du nucléole est de participer à la formation des ribosomes. Le ribosome sédimente par centrifugation différentielle en gradient de saccharose avec un coefficient de sédimentation de 80S. Le ribosome peut être dissocié en deux sous unités nucléoprotéiques principales de 40S et 60S. Les principaux constituants des ribosomes sont des protéines et de l'ARN. Quatre molécules d'ARN peuvent être isolées du ribosome des eucaryotes: l'ARN 18S dans la petite sous unité 40S du ribosome et les ARN 28S; 5S et 5,8S dans la grosse sous-unité 60S du ribosome.

Le rôle du nucléole est de transcrire les ARNr 28S; 18S et 5,8S et de permettre leur association aux protéines qui proviennent du cytosol. L'ARN 5S est synthétisé à partir d'un ADN extérieur au nucléole. La synthèse des ARN 28S, 18S et 5,8S débute par la production d'un ARN précurseur (pré-ARN) de 45S qui, par clivage, va donner de l'ARN de 41S, lequel va à son tour, se cliver en ARN 32S et 20S. L'ARN de 20S va être à l'origine de l'ARN 18S alors que l'ARN de 32S va donner l'ARN 28S et 5,8S. La transformation de l'ARN 45S en différents ARN se fait en association étroite avec les protéines ribosomales qui proviennent du cytosol. Les sous-unités 45S d'ARNr seront coupées pour donner les ARNr 18S; 5,8S et 28S.

La synthèse de l'ARNr précurseur (ARN 45S) s'effectue au niveau de la zone fibrillaire du nucléole après transcription de l'ADN ribosomal. La zone granulaire du nucléaire représente les particules ribosomales précurseurs qui se trouvent à différents niveaux d'assemblage et de transformation.

#### **V- Rôle du noyau**

Le noyau est porteur de l'ensemble du message héréditaire sous la forme d'ADN et, est capable de conserver ce message malgré les divisions cellulaires, grâce à sa possibilité de répliquer l'ADN. Il est responsable de la synthèse des ARNm (et des ARNt et ARNr) et de leur transmission au cytosol, où ils seront décryptés par les ribosomes au cours de la synthèse protéique.

#### **VI- Les chromosomes**

Ce sont des éléments permanents de la cellule. Leur structure varie pendant le cycle cellulaire en fonction du degré de spiralisation. L'ensemble du chromosome est constitué de fibres chromatiniennes et de kinétochore. Le kinétochore est un complexe macromoléculaire qui s'assemble sur les deux faces du centromère de chaque chromosome et sert de lien entre les microtubules du fuseau et le chromosome mitotique.

##### **1- Principaux critères d'identification des chromosomes**

a- La position du centromère

Le centromère occupe une place différente d'un type de chromosome à un autre. La position du centromère permet de distinguer les chromosomes métacentriques, submetacentriques, acrocentriques et télacentriques.

Le centromère est le point d'attachement des microtubules du fuseau au niveau du kinétochore. Il est composé de séquences répétées d'ADN de 171 pdb organisées en tandem. Le centromère contient de l'ADN riche en paires de bases.

b- Les constriction secondaires

Les bras ont parfois une ou plusieurs zones plus étroites: les constriction secondaires.

c- Les télomères

Sont constitués d'hexamères riches en guanines situés aux extrémités des chromosomes. Ils sont indispensables pour une réplication complète des chromosomes. Ils protègent les extrémités chromosomiques contre les DNAases. Les télomères permettent d'éviter la fusion entre les chromosomes et facilitent également les interactions entre les extrémités des chromosomes et l'enveloppe nucléaire.

## 2- Le caryotype

Le caryotype est une représentation photomicrographique des chromosomes d'une cellule. Il permet de définir le nombre de chromosomes et de les classer en fonction des critères précédemment décrits.

Les chromosomes sont aussi classés par ordre de taille décroissante, le plus grand portant le numéro 1 et le plus petit, le numéro 22.

Il existe dans l'espèce humaine 22 paires d'autosomes et une paire de chromosomes sexuels XX ou XY. Le nombre total de 46 chromosomes est dit diploïde (2Nchr) et il caractérise les cellules somatiques. Les cellules sexuelles (ovocytes ou spermatozoïdes) contiennent un nombre haploïde de chromosomes (23 ou N).

# LE CYCLE CELLULAIRE

## I – Définition du cycle cellulaire et sa régulation

Une cellule se reproduit selon une séquence ordonnée d'événements pendant lesquels elle duplique son contenu puis se divise en deux cellules filles équivalentes. Chez les organismes unicellulaires, chaque division produit un nouvel individu. Chez les organismes pluricellulaires, la division cellulaire est nécessaire à la formation de l'organisme, à sa croissance et au renouvellement de ses cellules. Ce cycle de duplication et de division est appelé cycle cellulaire. Le cycle cellulaire comprend l'interphase regroupant les phases G1, S, G2 et la phase M ou mitose (comprenant quatre étapes successives: prophase; métaphase; anaphase; télophase).

Il existe trois points de contrôle du cycle cellulaire. Aux points de contrôle (G1, G2 et M), le génome est vérifié et réparé au besoin avant l'étape suivante. Si le dommage est trop grand, la cellule se suicide (apoptose).

La régulation du cycle cellulaire implique des protéines CDK (*Cyclin Dependent Kinases*) qui agissent en association avec une cycline et forment ainsi les complexes CDK/cycline ou MPF (*Mitosis Promoting Factor*).

Les protéines CDK manifestent leur activité sérine/thréonine kinase lorsqu'elles sont associées à une cycline. Les CDK ne subissent pas l'activité du protéasome contrairement aux cyclines, dont l'expression est cyclique (synthèse et dégradation pour chaque phase de cycle).

Le MPF actif phosphoryle de nombreux substrats au moment de la mitose. Son action permet la condensation de la chromatine grâce à son activité histone H1 kinase ainsi que la désorganisation de l'enveloppe nucléaire suite à la phosphorylation des lamines nucléaires.

Les complexes CDK/cycline jouent un rôle important dans le contrôle de la progression entre les différentes phases du cycle cellulaire.

Les CDK sont présentes en quantité constante tout au long du cycle mais sont inactives sans cycline. Les CDK sont donc dépendantes des cyclines pour activer les transitions entre les différentes phases du cycle cellulaire.

La synthèse de la cycline commence à la fin de la phase S, elle s'accumule durant la phase G2 et permet le passage en phase M.

Une fois leur fonction accomplie, les cyclines sont dégradées. Cette dégradation est aussi indispensable au bon déroulement du cycle cellulaire.

Au cours du cycle cellulaire, il existe des mécanismes de surveillance qui contrôlent l'état de l'ADN; la réplication de l'ADN; la qualité du fuseau mitotique ainsi que la répartition des chromosomes entre les deux cellules filles.

**A- L'interphase:** C'est la période comprise entre la fin d'une division et le début de la suivante. Elle se décompose en trois phases: G1, S et G2.

**a- La phase G1:** c'est une période fonctionnelle pendant laquelle la cellule se prépare à la phase S. Elle est caractérisée essentiellement par:

- une augmentation de transport des éléments nutritifs à travers la membrane.
- une synthèse des molécules d'ARN.
- une importante production des protéines nécessaires à l'accroissement de la cellule.

**b- La phase S:** marquée essentiellement par la réplication de l'ADN.

**c- La phase G2:** cette phase prépare la mitose. Un certain nombre de facteurs sont synthétisés, en particulier, les facteurs qui interviennent dans la condensation de la chromatine en chromosomes. Les synthèses d'ARN et les protéosynthèses continuent.

## **B- La phase M: la mitose**

La mitose intéresse:

- tous les éléments nucléaires: caryodiérèse.
- tous les éléments cytoplasmiques: cytodierèse.

Elle est subdivisée en 4 étapes successives s'enchaînant les unes aux autres:

### **1- Prophase**

- Il y'a apparition de filaments enchevêtrés les uns aux autres et étalés sur toute la surface nucléaire encore limitée par l'enveloppe nucléaire. Le nucléole est aussi présent.
- Plus tard, les chromosomes tendent à se rapprocher de la membrane nucléaire, leur longueur diminue et leur épaisseur augmente par spiralisation.
- A mi-prophase environ, on reconnaît dans chacun des chromosomes, les deux chromatides reliées par un centromère.
- A la fin de cette phase, les membranes nucléaires et les nucléoles disparaissent.
- Dans le cytoplasme, les centrioles sont dédoublés. Le matériel péricentriolaire devient plus abondant autour de chacun des diplosomes: le complexe centriolaire.

Les deux complexes centriolaires sont rapidement entourés de microtubules issus du matériel péricentriolaire. Ces microtubules se disposent de manière à rayonner autour de chacun des complexes: les microtubules astériens. Des faisceaux de ces microtubules constituent les fibres astériennes. L'ensemble constitue l'aster. Les asters migrent vers les pôles opposés du noyau tandis que les microtubules situés entre les complexes s'allongent.

#### **\* La prémétaphase**

- Elle débute par la rupture complète de l'enveloppe nucléaire et la disparition des vésicules. Les kinétochores se différencient sous la forme d'une condensation linéaire située de part et d'autre du centromère.
- Les kinétochores sont des centres organisateurs qui joueront un rôle essentiel dans la différenciation des microtubules.
- La différenciation des kinétochores se poursuit pour se transformer en une plaque trilamellaire: ils deviennent alors fonctionnels et assurent la polymérisation de microtubules dont la direction est perpendiculaire à l'axe des chromosomes.
- Les chromosomes migrent vers le plan équatorial de la cellule.

### **2- Métaphase**

- Le chromosome métaphasique est le plus condensé: ses kinétochores font face aux diplosomes. Le fuseau est constitué par un ensemble de microtubules: les microtubules polaires et les microtubules kinétochoriens.

### **3- Anaphase**

- Le partage des chromosomes en deux lots identiques caractérise cette phase. Chaque chromatide devient autonome et se transforme en un chromosome indépendant. Chaque chromosome frère migre vers un des deux pôles de la cellule.
- Le fuseau s'allonge, devient plus étroit.
- La cytotérièse (partage du cytoplasme en deux parties séparées contenant un noyau fils) commence à la fin de l'anaphase par l'apparition sur la membrane cellulaire d'un sillon de division.

#### **4- Télophase**

- Elle débute par l'arrêt de la migration des chromosomes qui se regroupent aux pôles cellulaires.
- La reconstruction du noyau commence: les chromosomes se dés spiralisent, l'enveloppe nucléaire se reconstitue et les nucléoles réapparaissent.
- Formation d'une membrane qui sépare les deux futures cellules filles: c'est la plasmodiérièse ou cytotérièse.
- La partie moyenne de la cellule s'amincit progressivement, cela dépend d'un anneau contractile de microfilaments d'actine sous la membrane plasmique. En se contractant, cet anneau entraîne la membrane plasmique dans un mouvement de fermeture.
- Le fuseau est étranglé par la formation de la membrane séparant les cellules filles.
- Les cellules s'écartent; la télophase est finie. Ainsi, le cycle cellulaire permet l'obtention de deux cellules filles possédant le même patrimoine génétique que la cellule mère.

## **II- Méiose**

On appelle méiose, les deux divisions successives du noyau, qui, chez les eucaryotes précèdent la formation des gamètes.

### **1/ Première division méiotique ou division réductionnelle**

**a- Prophase I:** Elle est divisée en plusieurs stades:

**\* Leptotène: (lepto = mince)**

Les chromosomes sont fins, presque despiralisés. Optiquement, ils apparaissent comme des filaments fins, simples, la différenciation en chromatides n'est pas encore visible.

**\* Zygotène: (zygo = double)**

Les chromosomes homologues commencent à s'apparier. L'appariement débute toujours en des points précis, appelés points de contact, il s'étend de là à tout le chromosome.

**\* Pachytène: (c.-à-d. épais)**

Les chromosomes homologues sont entièrement appariés, c-à-d qu'ils sont en contact étroit sur toute leur longueur. Par rapport aux deux stades précédents, les chromosomes pachyténiques sont courts. Chaque chromosome du bivalent est constitué de deux chromatides dont l'ensemble constitue une tétrade.

**\* Diplotène-Diacinèse**

La contraction chromosomique se poursuit. De plus on observe l'échange réciproque de segments entre chromatides homologues non sœurs en certains points: Les chiasmata; c'est le phénomène de Crossing-over. La contraction chromosomique se poursuit toujours. Les chromosomes homologues ont tendance à se repousser, à s'éloigner les uns des autres. Finalement, il y'a apparition du fuseau simultanément à la disparition des membranes nucléaires.

**b- Métaphase I**

Les bivalents se fixent au fuseau achromatique et leurs centromères se placent dans le plan équatorial et se co-orientent.

**c- Anaphase I**

Les chromosomes homologues se séparent et montent aux pôles sans division de leurs centromères.

**d- Télophase I**

Les chromosomes se regroupent aux pôles de la cellule. C'est ainsi qu'est divisé l'ensemble des chromosomes et qu'en partant d'une cellule diploïde (2n), nous aboutissons en fin de première division à deux masses chromosomiques haploïdes (n).

**\* Intercinèse:** Cette phase entre la première et la deuxième division méiotique est, lorsqu'elle existe, de durée extrêmement variable. Dans certains cas, il y'a cytotérièse et formation de membranes cellulaires entre les deux nouveaux noyaux, dans d'autres cas, cette formation ne se fait pas.

### **2/ Deuxième division méiotique ou division équationnelle**

### **a- Prophase II**

C'est une phase de contraction chromosomique par spiralisation. Cette phase n'existe que chez les organismes qui subissent une télophase et une intercinèse.

### **b- Métaphase II**

Chacune des deux nouvelles cellules ou chacune des deux aires cytoplasmiques de la cellule, lorsque celle-ci n'est pas divisée, procède à l'organisation d'un fuseau. Les centromères se rangent à la plaque équatoriale.

### **c- Anaphase II**

Les centromères se divisent. Les centromères frères avec les chromatides qui leur reviennent migrent vers les pôles.

### **d- Télophase II**

Les noyaux sont reconstitués et les membranes cellulaires se forment entre les 4 noyaux. Ainsi, à partir d'une cellule mère diploïde ( $2n$  chr.), on aboutit à 4 cellules filles haploïdes ( $n$  chr.).

Pr. W. AYAD