

Chapitre 1

Le noyau interphasique

COURS

1.1 Généralités

Certaines cellules ne possèdent pas de noyau : ce sont les **procaryotes**. Les autres, les **eucaryotes**, possèdent un noyau. Le reste de la cellule (à l'exclusion de la membrane plasmique) est le **cytoplasme**. celui-ci est constitué :

1. des organites (réticulum lisse et rugueux, appareil de Golgi, mitochondries, endosomes, lysosomes, peroxyosomes...)
2. le reste du cytoplasme privé des organites est le **cytosol** (ou **hyaloplasme**) contenant notamment les filaments du **cytosquelette**.

1.2 Le cycle cellulaire

Il comporte 4 phases :

1. la phase G_1 , la phase S et la phase G_2 , l'ensemble de ces trois phases constituant l'**interphase** correspondant à la vie de la cellule. Au cours de la phase G_1 , la cellule peut entrer en phase G_0 , qui est une phase de quiescence pouvant durer plusieurs mois, voire des années (cas de neurones).
2. la **mitose** (phase M), qui constitue la division de la cellule en deux cellules filles identiques.

Le noyau n'existe vraiment en tant que tel que pendant l'interphase : c'est alors qu'existe une membrane nucléaire entourant, entre autres, le matériel génétique de la cellule, à l'exclusion de l'ADN mitochondrial (pendant la mitose, la membrane

disparaît mais en revanche, les chromosomes s'épaississent et sont individualisables). Au cours de la phase S a lieu la réplication de l'ADN dans le noyau, étape indispensable avant toute mitose.

Nous allons donc étudier maintenant le noyau interphasique, laissant de côté l'étude du cycle cellulaire et sa régulation pour un chapitre ultérieur.

1.3 La structure du noyau : vue générale

1.3.1 L'enveloppe limitante

L'enveloppe nucléaire est une **double membrane** en continuité avec le RER, réticulum endoplasmique rugueux (ou REG, réticulum endoplasmique granulaire, selon les auteurs), et percée de pores. Elle est tapissée de **ribosomes** du côté externe (à l'instar du REG) et de la **lamina** du côté interne.

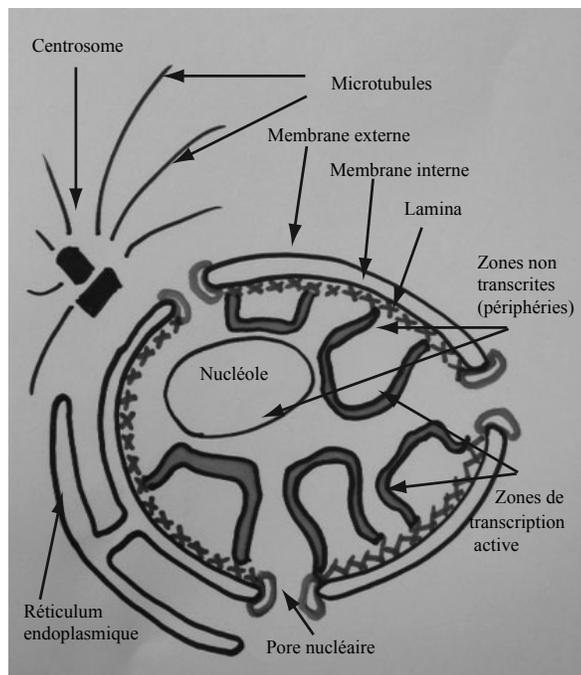


FIG. 1.1 – Coupe du noyau

Le noyau interphasique
(Structure visible seulement en MET)

1.3.2 L'intérieur du noyau

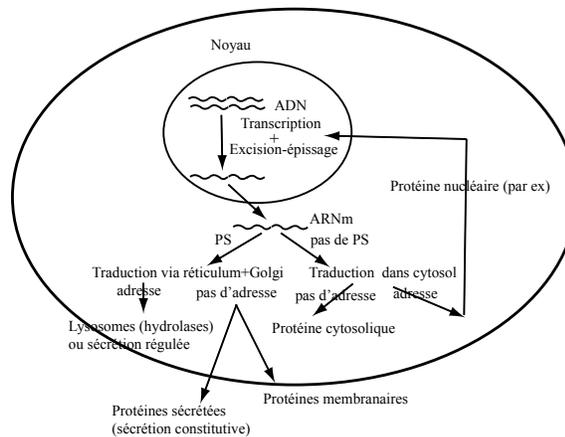
À l'intérieur du compartiment nucléaire, on trouve :

1. **le nucléole** : C'est le site de synthèse de l'ARN ribosomal (à l'exception de l'ARNr 5S qui est synthétisé ailleurs dans le noyau). **Le nucléole ne possède pas de membrane**. En début d'interphase, on peut observer plusieurs nucléoles,

2. de l'ARN (transitoire),
3. de multiples protéines aux fonctions diverses (enzymes de réplication de l'ADN, de transcription de l'ARN, importines, exportines, etc...
4. les filaments intermédiaires (lamina, entre autres), constituant le **nucléosquelette**,
5. **de la chromatine** (ADN + protéines) que l'on trouve sous deux formes : euchromatine (peu condensée) et hétérochromatine (fortement condensée),
6. **le nucléoplasme**, liquide gélatineux peu colorable dans lequel baignent tous ces éléments

1.3.3 Les principales fonctions du noyau

FIG. 1.2 – Les grandes fonctions du noyau



1.4 La structure du noyau : vue détaillée

1.4.1 Le matériel génétique

A) l'ADN

L'Homme possède 46 chromosomes porteurs d'environ 30 000 gènes (23 paires maternelle/paternelle, les chromosomes de chaque paire sont dits homologues). Les chromosomes ont une ou deux chromatides selon que l'on se situe avant ou après la phase S. Au cours de la phase S, chaque molécule d'ADN (= 2 brins complémentaires) correspondant à une chromatide est répliquée à l'identique : en fin de phase S, chaque chromosome contient alors deux chromatides rigoureusement identiques dites **chromatides soeurs**.

La quantité d'ADN double donc au cours de la phase S : en G_1 , la cellule contient donc $2N$ chromosomes (à une chromatide) correspondant à une quantité

2C ADN, et en G_2 , elle contient 2N chromosomes correspondant à une quantité 4C d'ADN.

Ces chromosomes ne sont des entités discernables qu'au cours de la mitose, lorsque leur compaction est maximale. Pendant l'interphase, ils sont toutefois individualisés dans le noyau et occupent un **territoire chromosomique** qui est un volume assez précis du nucléoplasme. Dans chacun de ces territoires, les zones périphériques sont plutôt inactives, alors que les zones transcrites sont plus internes et donc plus accessibles aux enzymes (fig 1.1).

B) La chromatine

La longueur totale de l'ADN déroulé est d'environ 2,5 m. Deux problèmes viennent à l'esprit :

- a) Comment cette quantité d'ADN peut-elle "tenir" dans un noyau (au maximum $10\mu\text{m}$) ? Ce problème est résolu grâce à la **compaction** de l'ADN. Mais cette compaction amène immédiatement une autre question,
- b) Comment l'ADN est-il accessible aux enzymes de la réplication et de la transcription malgré cette compaction, nécessairement très importante ?

La **chromatine** est la forme compactée de l'ADN : plus précisément, elle est formée d'ADN (1/3), de protéines basiques appelées **histones** (1/3) et de protéines **non histones** (1/3). On la trouve sous deux formes :

1. **P'euchromatine** : c'est une forme peu condensée, accessible aux diverses enzymes et protéines de régulation ce qui permet la transcription des gènes. Elle est relativement dispersée dans le nucléoplasme
2. **P'hétérochromatine** : forme condensée de l'ADN, non transcriptible, et située surtout au niveau de l'enveloppe nucléaire. On distingue toutefois :
 - (a) l'hétérochromatine **constitutive**, jamais transcrite (centromères, télomères) car toujours très condensée (à l'exclusion de la période de sa réplication en phase S, bien sûr !),
 - (b) l'hétérochromatine **facultative** qui peut être décondensée dans certaines cellules et condensée dans d'autres (c'est par exemple le problème de la différenciation ou du chromosome X : certains gènes s'expriment dans certaines cellules et pas dans d'autres).

Il convient de remarquer que l'on réserve le nom d'euchromatine à la chromatine **toujours** décondensée

Les causes de non transcription sont :

1. l'hypercondensation de l'ADN par **hypoacétylation** des histones H_3 et la phosphorylation des histones H_1 ,
2. la méthylation des cytosines de l'ADN au niveau des "îlots" CpG.
3. les empreintes génétiques (liées à cette méthylation).

1.4.2 La compaction de la chromatine : les différentes étapes

Rappelons que l'ADN est toujours associé (par liaisons électrostatiques) à des histones, de façon plus ou moins condensée.

A) Le nucléosome isolé

Il est composé d'un enroulement de 146 paires de bases autour d'un cylindre protéique constitué de 2 tétramères d'histones : 2(H2A + H2B) et 2(H3 + H4) ce qui donne un **octamère d'histones**.

Quatre queues Nter des histones sortent par les faces inférieure et supérieure (H2A et H4) tandis que 4 queues sortent latéralement (H3 et H2B). Elles modifient l'accessibilité des différents facteurs à l'ADN ce qui permet l'exécution des fonctions essentielles : réplication, transcription, réparation. Un dernier type d'histone, H1, dit histone de jonction, se lie à l'ADN de jonction entre deux nucléosomes, entre l'ADN entrant et l'ADN sortant de chaque nucléosome. Il se caractérise par un domaine central globulaire. Le taux de phosphorylation de ses sérines conditionne le taux de compaction de la fibre qui prend un aspect en zigzag.

L'activité du nucléosome est ainsi conditionnée par le degré de distension plus ou moins important entre l'ADN et les histones. L'acétylation des histones H2, H3 et H4 augmente cette distension et favorise donc l'accès aux protéines de régulation tandis que la phosphorylation de H1 (et H3, dans une moindre mesure) augmente la compaction.

B) La fibre nucléosomique : structure "collier de perles"

Elle est constituée d'un chapelet de **nucléosomes** séparés par environ 60 paires de nucléotides ¹, soit en tout environ 200 paires de nucléotides entre le nucléosome isolé et l'ADN de liaison entre deux nucléosomes.

Remarque : les nucléosomes isolés ont été mis en évidence grâce à l'action de nucléases qui digèrent l'ADN non enroulé mais pas celui qui est enroulé autour des octamères.

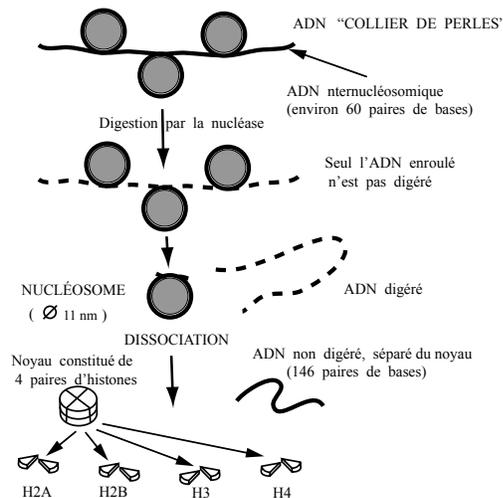


FIG. 1.3 – Ultra-structure de l'ADN : "collier de perles"

¹ces valeurs varient un peu d'un auteur à l'autre.

C) La fibre 30nm

Les nucléosomes qui se suivent sont en zigzag car ADN entrant et ADN sortant d'un nucléosome sont parallèles (et non opposés à 180°).

1.4.3 Réplication et transcription

Voir cours UE1 (génomique).

1.4.4 Le nucléole

C'est le lieu de synthèse des sous-unités ribosomiques. C'est là que sont transcrits les ARN ribosomiques (ARNr) 28S, 18S et 5,8S.

Les ARNr 5S sont transcrits **en dehors du nucléole**, puis y sont importés pour incorporation dans des sous unités ribosomiques.

A) Les organisateurs nucléolaires

Ce sont des boucles chromosomiques contenant les gènes des ARNr 47S, précurseurs des ARNr 18S, 5,8S et 28S. On trouve ces boucles au niveau des **constrictions secondaires des chromosomes mitotiques 13, 14, 15, 21 et 22**. Comme ces chromosomes s'organisent par paires, on a donc **10 organisateurs nucléolaires (NOR)**.

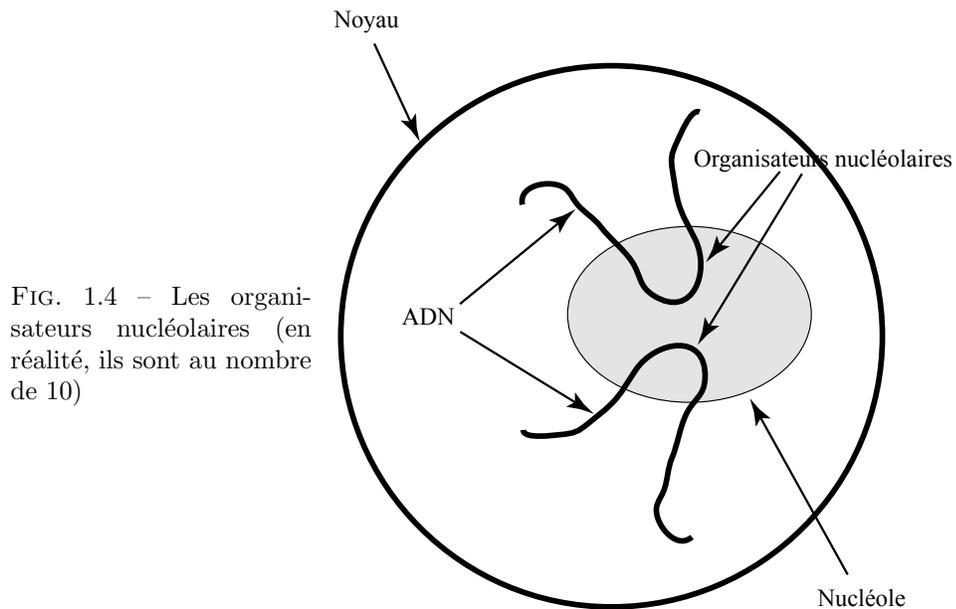


FIG. 1.4 – Les organisateurs nucléolaires (en réalité, ils sont au nombre de 10)

Le nucléole disparaît en prophase, au début de la mitose. Celle-ci terminée, on voit apparaître 10 petits nucléoles en début de G_1 , correspondant à chacun des 10 organisateurs nucléolaires maintenant séparés et travaillant en quelque sorte "pour

leur propre compte”. Puis, ces boucles se rapprochent, forment des nucléoles un peu plus gros au cours de l’avancement de l’interphase pour n’en former plus qu’un seul en fin de G₂.

B) Transcription des ARNr (sauf 5S)

Les gènes 47S, que l’on trouve dans le nucléole, sont répétés environ 400 fois (sur l’ensemble des organisateurs nucléolaires). De plus, un même gène est parcouru simultanément par un grand nombre d’ARN Pol I assurant la transcription simultanée d’un grand nombre d’ARNr 47S (aspect en ”arbre de Noël”, voir figure 1.5).

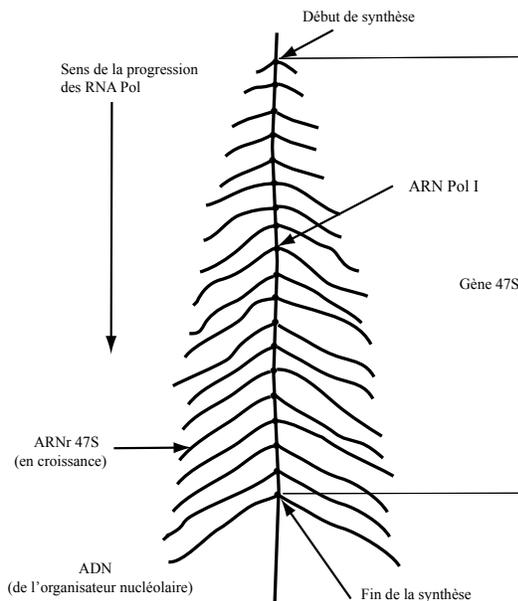


FIG. 1.5 – Transcription des ARN ribosomiques

(Il y a environ 400 "arbres de Noël" correspondant à autant de gènes 47S)

Chaque "branche" de l'arbre correspond à un ARN 47S (ou 45S, selon l'auteur) en croissance : la progression des ARN Pol I se fait donc de haut en bas sur le dessin (fig. 1.5). Les **espaces intergéniques** sont visibles entre deux branches. L'ARN polymérase I se voit à la base de chaque branche de l'arbre de Noël.

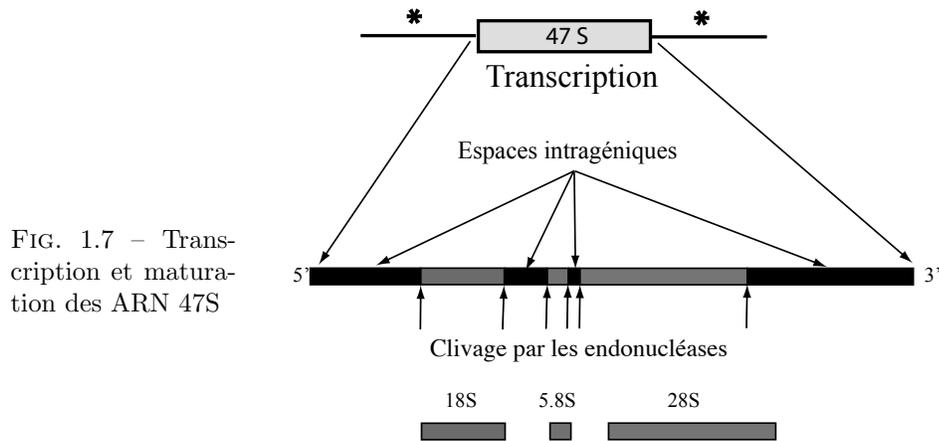
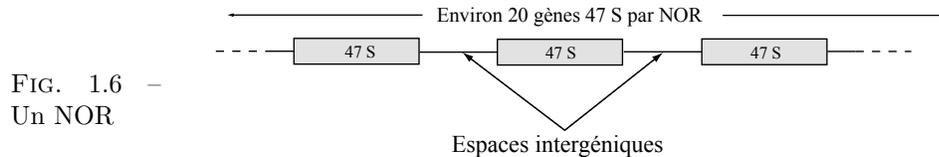
Le détail du NOR est donné par la figure 1.6 : on y voit les gènes 47S qui seront transcrits séparés par des espaces intergéniques **qui ne seront pas transcrits**.

L'ARN ainsi transcrit par l'ARN Pol I (à partir des gènes 47S visibles sur la figure 1.6) est ensuite clivé par des endonucléases spécifiques.

Ce clivage élimine les **espaces intragéniques** ce qui conduit aux ARNr 18S, 5,8S et 28S (figure 1.7).

Remarque : il ne faut pas confondre les espaces intragéniques ainsi éliminés

avec les introns éliminés au cours de la maturation des ARNm (même si l'on y trouve une certaine ressemblance entre les deux types d'excision). D'ailleurs, il n'y a pas ici d'épissage des différents ARNr produits comme c'est le cas pour les exons.



Les espaces intergéniques (*) ne sont pas représentés.

C) Ultrastructure du nucléole

La structure du nucléole correspond aux événements qui s'y produisent (fig.1.8) :

1. **centres fibrillaires clairs (CF)** : ils correspondent aux espaces intergéniques non transcrits.
2. **composante fibrillaire dense (CFD)** : C'est le site de maturation des ARNr.
3. **composante granulaire (CG)** : site de stockage des particules préribosomiques 40S et 60S avant exportation vers le cytosol.

Remarque : Les transcriptions se déroulent à la frontière entre CF et CFD (petites croix sur la figure).

D) Fonctions du nucléole

Comme vu précédemment, les ARNr 45S (ou 47S) sont synthétisés dans le nucléole, ce qui implique l'intervention de l'ARN Pol I. Par ailleurs, l'ARNr 5S