



UNIVERSITÉ
BORDEAUX
S E G A L E N

Université Bordeaux Segalen
Facultés de Médecine et de Pharmacie

Première Année Commune aux Études de Santé

UE2: La Cellule et Les Tissus

LE NOYAU

Dr D. CAPPELLEN, Vendredi 25 Novembre 2011

LE NOYAU

- **Généralités**
- **Organisation générale, morphologie**
 - Microscopie optique
 - Microscopie électronique
 - Variations
- **ADN - chromatine**
- **Organisation de l'information**
- **Matrice nucléaire**
- **Enveloppe nucléaire**
 - Structure
 - Formation
 - Complexe du pore nucléaire
 - Modifications de l'enveloppe au cours de la mitose
- **Nucléole**

Généralités: La compartimentation d'une cellule eucaryote

Une cellule eucaryote = subdivisée en divers compartiments fonctionnels

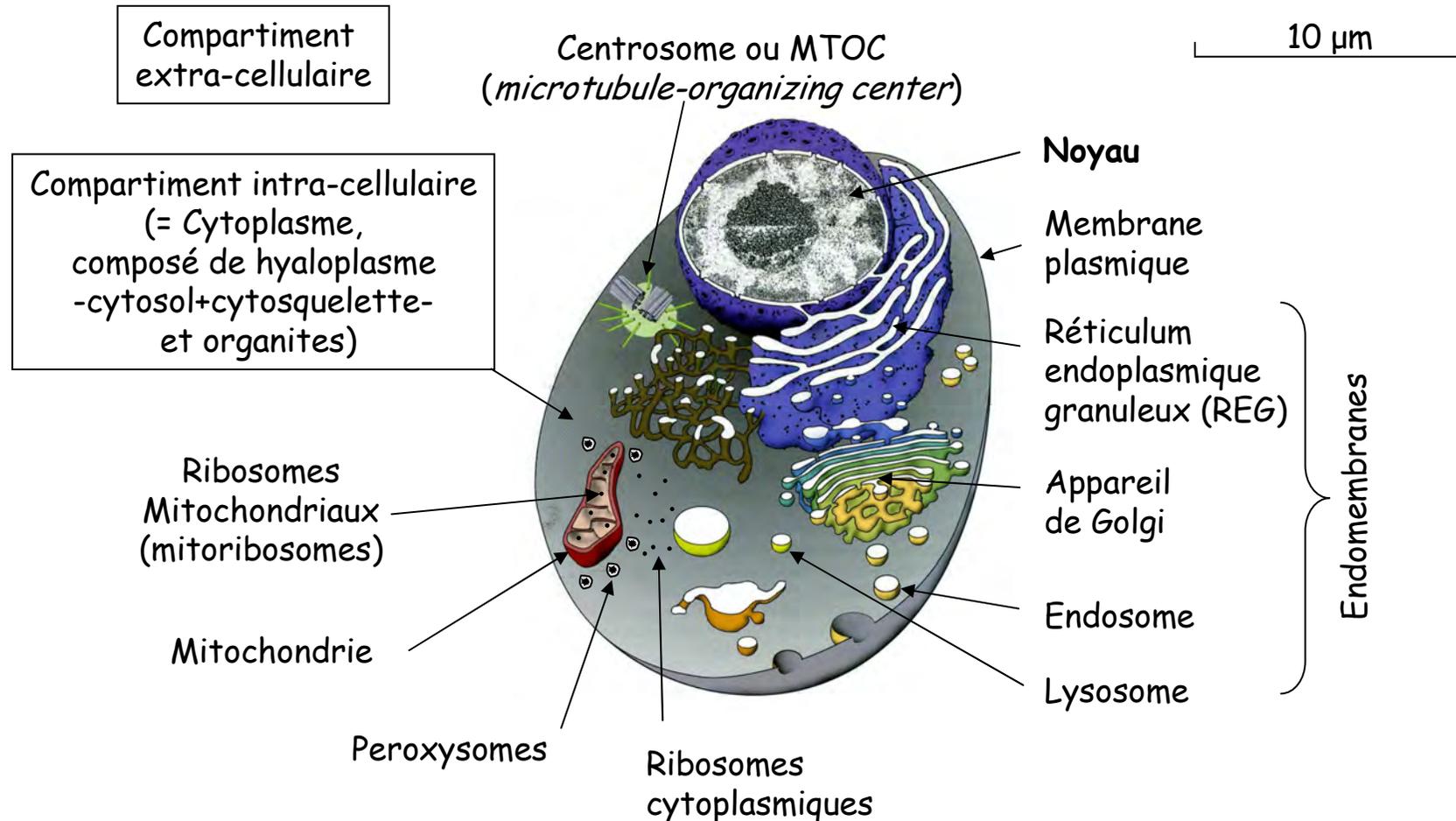


Schéma d'une cellule observée en microscope électronique

(d'après Y. Bassaglia, *Biologie Cellulaire*. Eds. Maloine)

Généralités: Le noyau

- **Représente un compartiment particulier de la cellule eucaryote:**
 - Il n'est défini que lorsque la cellule est en interphase (entre 2 phases de division)
 - Délimité par une région dérivant du REG = enveloppe nucléaire
 - Particularité de cette enveloppe par rapport au REG
 - Absence de ribosomes sur l'une des faces des citernes, = face interne, qui est recouverte de filaments intermédiaires (lamines)
 - Discontinuité de l'enveloppe nucléaire
 - Présence de pores: permettent/contrôlent les échanges noyau/cytoplasme
- **Renferme la chromatine:**
 - Matériel ayant une forte affinité pour les colorants, d'où sa mise en évidence par les histologistes et son nom
 - Essentiellement constituée d'ADN associé à des protéines
 - Certains ARN non codants jouent un rôle dans son organisation (ex. *XIST*, "*X inactive specific transcript*", dans l'inactivation du chromosome X)

LE NOYAU

- Généralités
- Organisation générale, morphologie
 - Microscopie optique
 - Microscopie électronique
 - Variations
- ADN - chromatine
- Organisation de l'information
- Matrice nucléaire
- Enveloppe nucléaire
 - Structure
 - Formation
 - Complexe du pore nucléaire
 - Modifications de l'enveloppe au cours de la mitose
- Nucléole

LE NOYAU: Organisation générale, morphologie

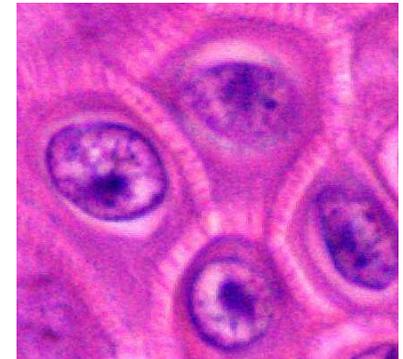
- **Microscopie optique:**

- Premier organite cellulaire identifié
- De grande taille (plusieurs μm de diamètre)
- En lumière naturelle, le noyau apparaît comme un globule réfringent
- Aisément colorable par les techniques histologiques classiques
 - Limite en apparence simple: alors appelée "membrane nucléaire"
 - Contenu intensément colorable, aspect réticulé/granuleux: la **chromatine**
 - Baigne dans un liquide incolore: le **nucléoplasme**
 - Un ou plusieurs globules ($\pm 1 \mu\text{m}$ de diamètre ou \succ): les **nucléoles**
(colorés de manière plus intense que la chromatine, notamment dans cellules actives)

Cellule en culture
(contraste de phase)



Coupe histologique
(hématoxyline-éosine)



LE NOYAU: Organisation générale, morphologie

- **Microscopie électronique:**

- Frontière nucléaire en fait constituée de deux membranes de 6 nm séparées par un espace inter-membranaire de 20 à 50 nm
→ **enveloppe nucléaire (dénomination actuelle, à retenir)**
- Cette enveloppe est percée de **pores**
(communication bidirectionnelle noyau <-> cytoplasme)
- La membrane externe est en continuité avec le REG,
et porte parfois des ribosomes sur sa face externe
- La membrane interne est doublée, sur le versant nucléoplasmique,
par la **lamina** (structure protéique de 15 à 50 nm d'épaisseur)
Cette membrane interne ne porte pas de ribosomes

Retenir ordre de grandeur: membranes < 10 nm; Lamina et espace inter-membranaire ≈20 à 50 nm

LE NOYAU: Organisation générale, morphologie

- Microscopie électronique:

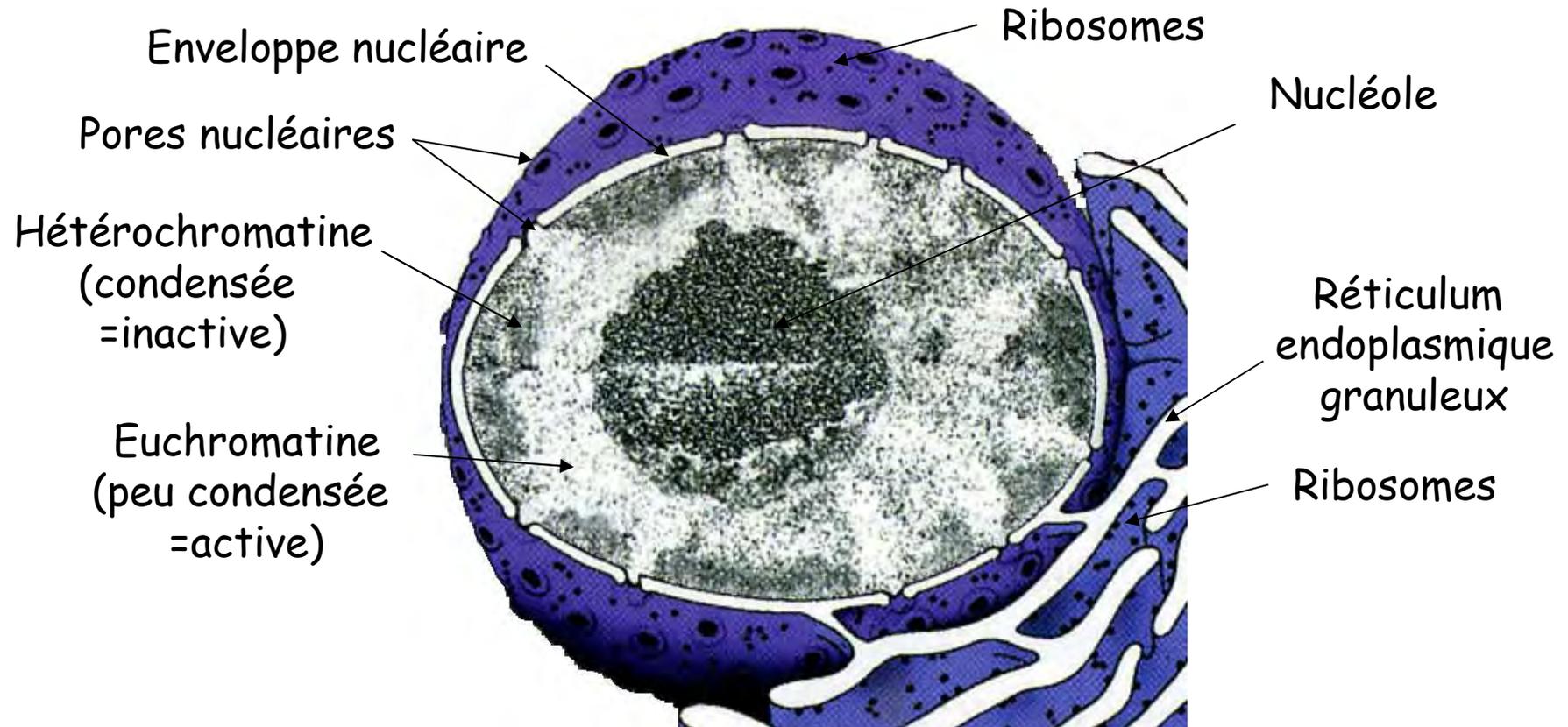


Schéma d'après Y. Bassaglia, *Biologie Cellulaire*. Eds. Maloine

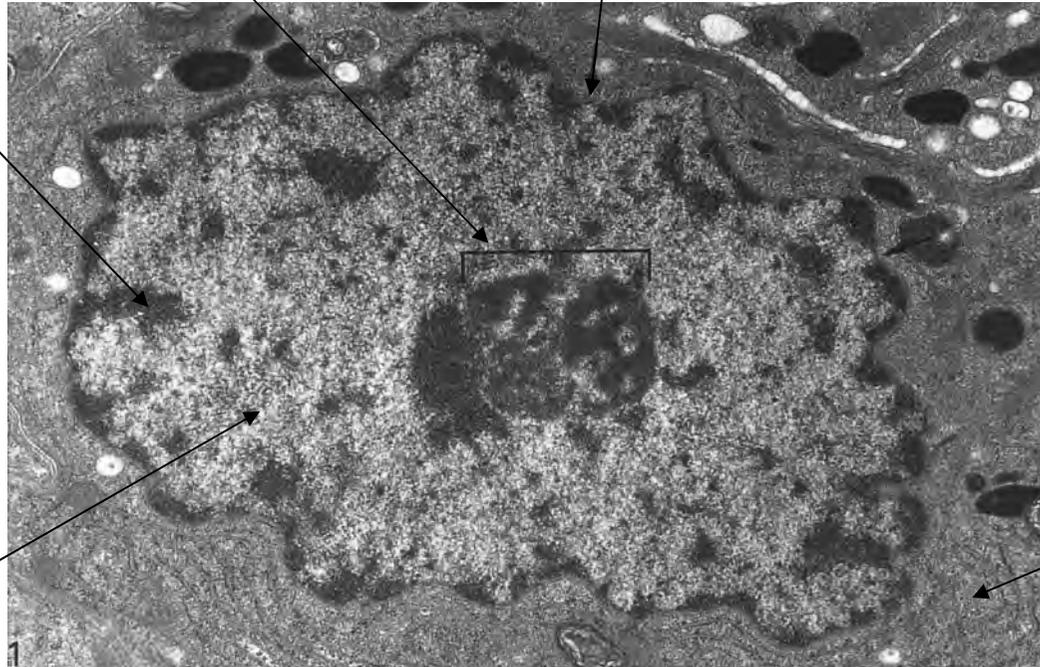
LE NOYAU: Organisation générale, morphologie

- Microscopie électronique:

Hétérochromatine
(condensée
=inactive)

Nucléole

Enveloppe nucléaire
et pores



Réticulum
endoplasmique
granuleux
et ribosomes

Euchromatine
(peu condensée
=active)

Microphotographie, microscopie électronique à transmission
(Grossissement: x15000)

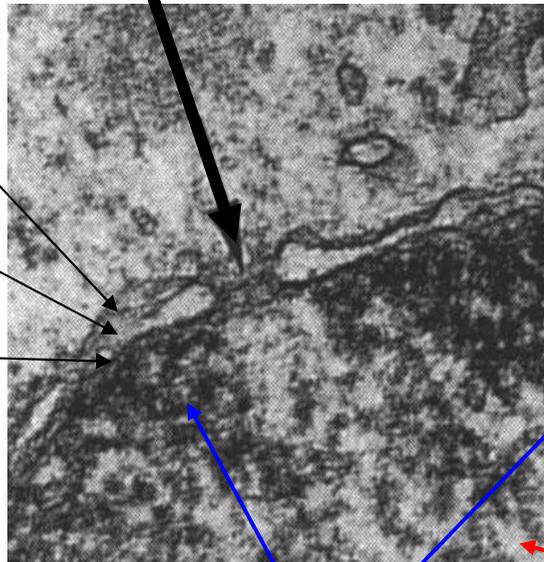
LE NOYAU: Organisation générale, morphologie

• Microscopie électronique:

Enveloppe Nucléaire:

- Membrane externe
- Espace inter-membranaire
- Membrane interne

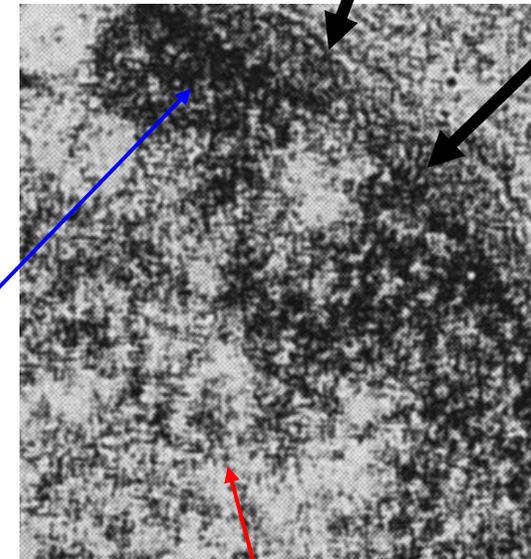
Pore nucléaire



Hétérochromatine
(condensée =inactive)

Enveloppe nucléaire

Lamina nucléaire

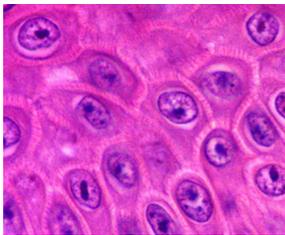


Euchromatine
(peu condensée =active)

Microphotographies, microscopie électronique à transmission
(Grossissement: x60000)

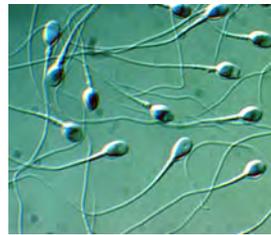
LE NOYAU: Organisation générale, morphologie

- Variations physiologiques: 1) de forme
 - De forme le plus souvent sphérique ou lenticulaire
 - Peut prendre toutefois une forme très allongée dans certaines cellules spécialisées (spermatozoides, cellules musculaires lisses...)



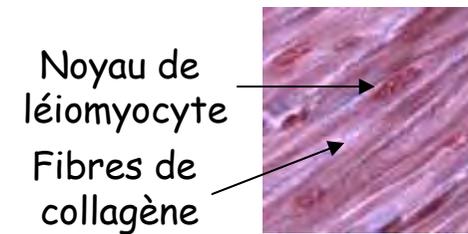
Épithélium Malpighien
(coupe, couche épineuse)

Noyaux ronds



Spermatozoides
(Photo Pr Guy Mayer, Bordeaux)

Noyaux allongés



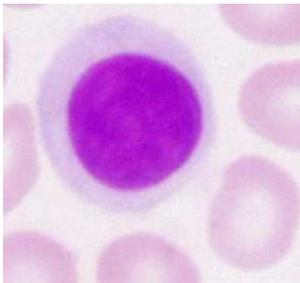
Noyau de
léiomyocyte
Fibres de
collagène

Tissu musculaire lisse
(coupe longitudinale)

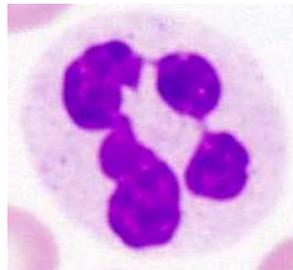
Noyaux fusiformes

LE NOYAU: Organisation générale, morphologie

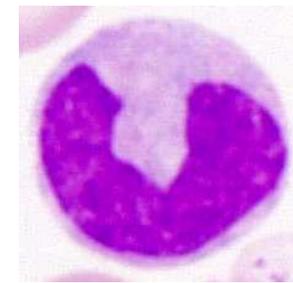
- Variations physiologiques: 1) de forme
 - Aspect plurilobé (globules blancs dits, à tort, polynucléaires)
 - Aspect réniforme (monocytes)



Lymphocyte
(Noyau petit et rond)

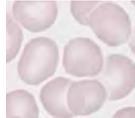


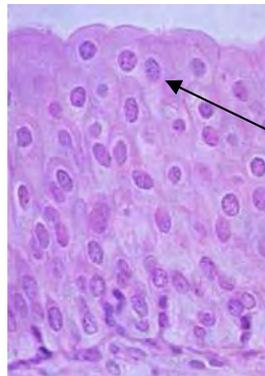
Polynucléaire neutrophile
(Noyau lobulé)



Monocyte
(Noyau réniforme)

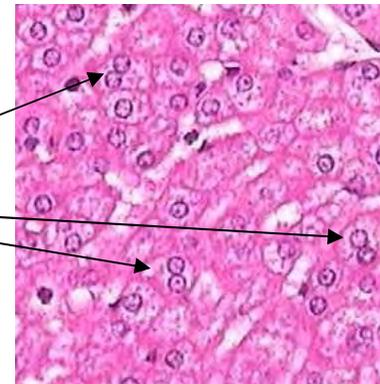
LE NOYAU: Organisation générale, morphologie

- Variations physiologiques: 2) de nombre
 - En règle générale, chez les mammifères : **un noyau par cellule**
 - Il existe toutefois des **exceptions** :
 - a) **Cellules anucléées** : hématies (noyau exclu en cours de maturation et de spécialisation; durée de vie très limitée) 
 - b) **Cellules binucléées** : en fin d'évolution, les hépatocytes et cellules urothéliales peuvent être binucléées



Épithélium vésical
(Urothélium, coupe)

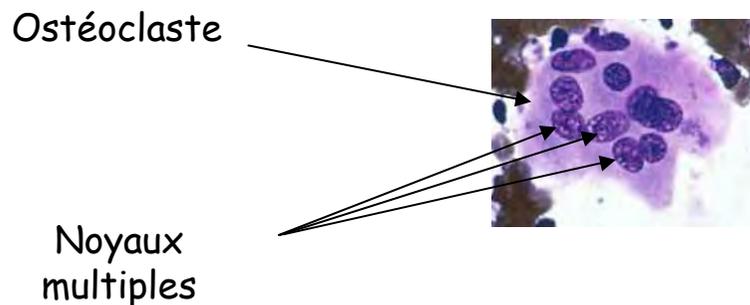
Cellules
binucléées



Hépatocytes
(Foie, coupe)

LE NOYAU: Organisation générale, morphologie

- Variations physiologiques: 2) de nombre (suite...)
 - c) Cellules plurinucléées : 2 origines différentes
 - ✓ Mitoses sans cytotdiérèse: accumulation de noyaux
→ Plasmodes (ex. lors de certaines infections virales)
(Le terme plasmode et l'exemple associé ne sont pas à retenir)
 - ✓ Fusion de cellules → syncytium ou cellules syncytiales
(syncytiotrophoblaste, fibre musculaire striée)
 - ▶ Ex: les ostéoclastes (résorption osseuse): dérivent des monocytes
→ Hypothèse de formation la plus retenue actuellement: fusion



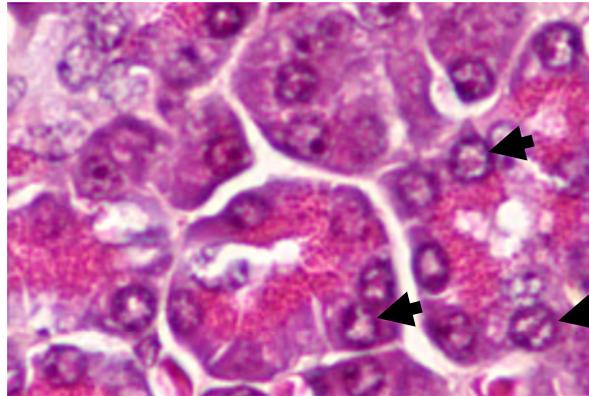
LE NOYAU: Organisation générale, morphologie

- Variations physiologiques: 3) de taille et d'aspect
 - Le noyau est un organite de grande taille (plusieurs μm de diamètre),
 - En général proportionnel à la taille de la cellule (10% en moyenne)
 - Pour un organisme et un type cellulaire donnés, taille relative (**rapport nucléo-cytoplasmique**) = indice de l'activité de la cellule
 - Rapport généralement d'autant plus élevé que l'activité cellulaire est intense
 - Les cellules embryonnaires, par exemple, ont un noyau volumineux et sont caractérisées par un rapport nucléo-cytoplasmique élevé
 - **Exceptions, Ex. lymphocytes B (Cet exemple n'est pas à retenir)**
 - Non activés: Rapport nucléo-cytoplasmique (RNC) très élevé car cytoplasme réduit
 - Activés (plasmocytes): RNC moindre car cytoplasme +++ (renferme immunoglobulines)
 - D'autres critères morphologiques nucléaires reflètent l'activité cellulaire
 - État de condensation de la chromatine
 - Nombre de nucléoles

LE NOYAU: Organisation générale, morphologie

• Variations physiologiques: illustrations

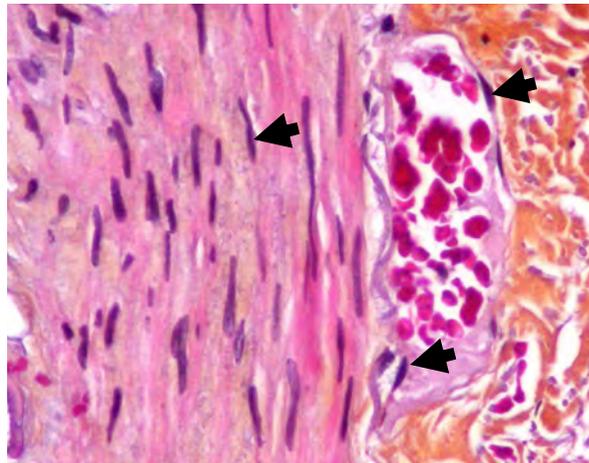
Noyaux ronds



Noyaux actifs :

- Volumineux
- Clairs (chromatine peu condensée, active)
- Nucléolés (synthèse ARNr)

Noyaux fusiformes



Noyaux hypo-actifs :

- Petits
- Plus basophiles
(chromatine en majorité condensée, inactive)

Microphotographies de coupes histologiques
(Coloration hématoxyline-éosine)

LE NOYAU: Organisation générale, morphologie

• Variations physiologiques: illustrations



Noyau hypo-actif :

- Petit
- Chromatine condensée (en majorité)

Noyau actif :

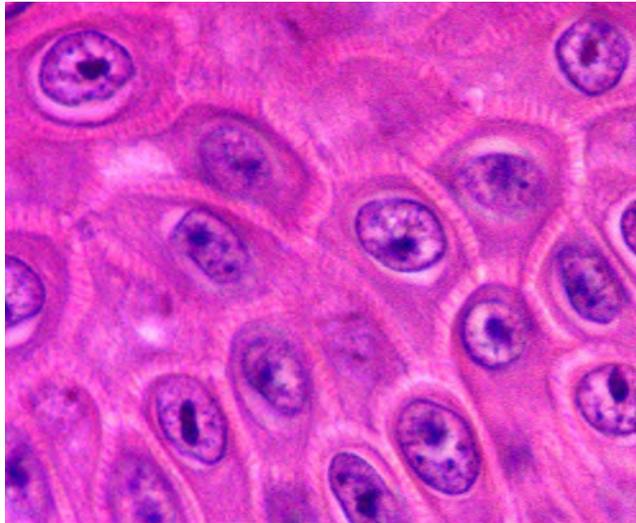
- Volumineux
- Chromatine peu condensée

Microphotographie de microscopie électronique à transmission

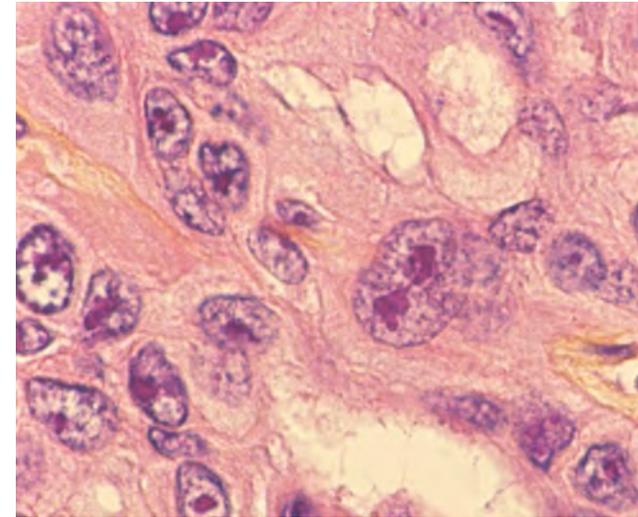
LE NOYAU: Organisation générale, morphologie

- Variations pathologiques: illustrations

→ Exemple: néoplasies, cancers



Épithélium Malpighien
Cellules normales
(noyaux réguliers,
activité modérée)



Carcinome Malpighien
Cellules cancéreuses
(noyaux irréguliers, actifs
rapport nucléocytoplasmique accru)

Microphotographies de coupes histologiques
(Coloration hématoxyline-éosine)

Ces exemples sont des illustrations et ne sont pas à connaître

LE NOYAU

- Généralités
 - Organisation générale, morphologie
 - Microscopie optique
 - Microscopie électronique
 - Variations
 - ADN - chromatine
 - Organisation de l'information
 - Matrice nucléaire
 - Enveloppe nucléaire
 - Structure
 - Formation
 - Complexe du pore nucléaire
 - Modifications de l'enveloppe au cours de la mitose
 - Nucléole
- Cours UE1 (Génome) & UE2
(Chromatine et chromosomes)**

LE NOYAU

- **Généralités**
- **Organisation générale, morphologie**
 - Microscopie optique
 - Microscopie électronique
 - Variations
- **ADN - chromatine**
- **Organisation de l'information**
- **Matrice nucléaire**
- **Enveloppe nucléaire**
 - Structure
 - Formation
 - Complexe du pore nucléaire
 - Modifications de l'enveloppe au cours de la mitose
- **Nucléole**

LE NOYAU: La Matrice nucléaire

- Regroupe l'ensemble du matériel nucléaire différent de l'ADN
 - Squelette fibreux
 - Feutrage de filaments (lamina) au contact de l'enveloppe nucléaire
 - 3 types de lamines = filaments intermédiaires
 - Organisation = réseau maillé
 - Permet le recrutement des membranes autour de la chromatine (interaction chromatine-lamines et lamines-récepteurs membranaires)
 - Autres structures fibreuses
 - Petit anneau du pore nucléaire
 - Réseau fibreux du nucléoplasme

LE NOYAU: La Matrice nucléaire

- Rôles de la matrice nucléaire :

- Contrôle l'organisation et le métabolisme de l'ADN

- Taille et forme du noyau
- Disposition des centromères et télomères des chromosomes
- Organisation des boucles d'ADN

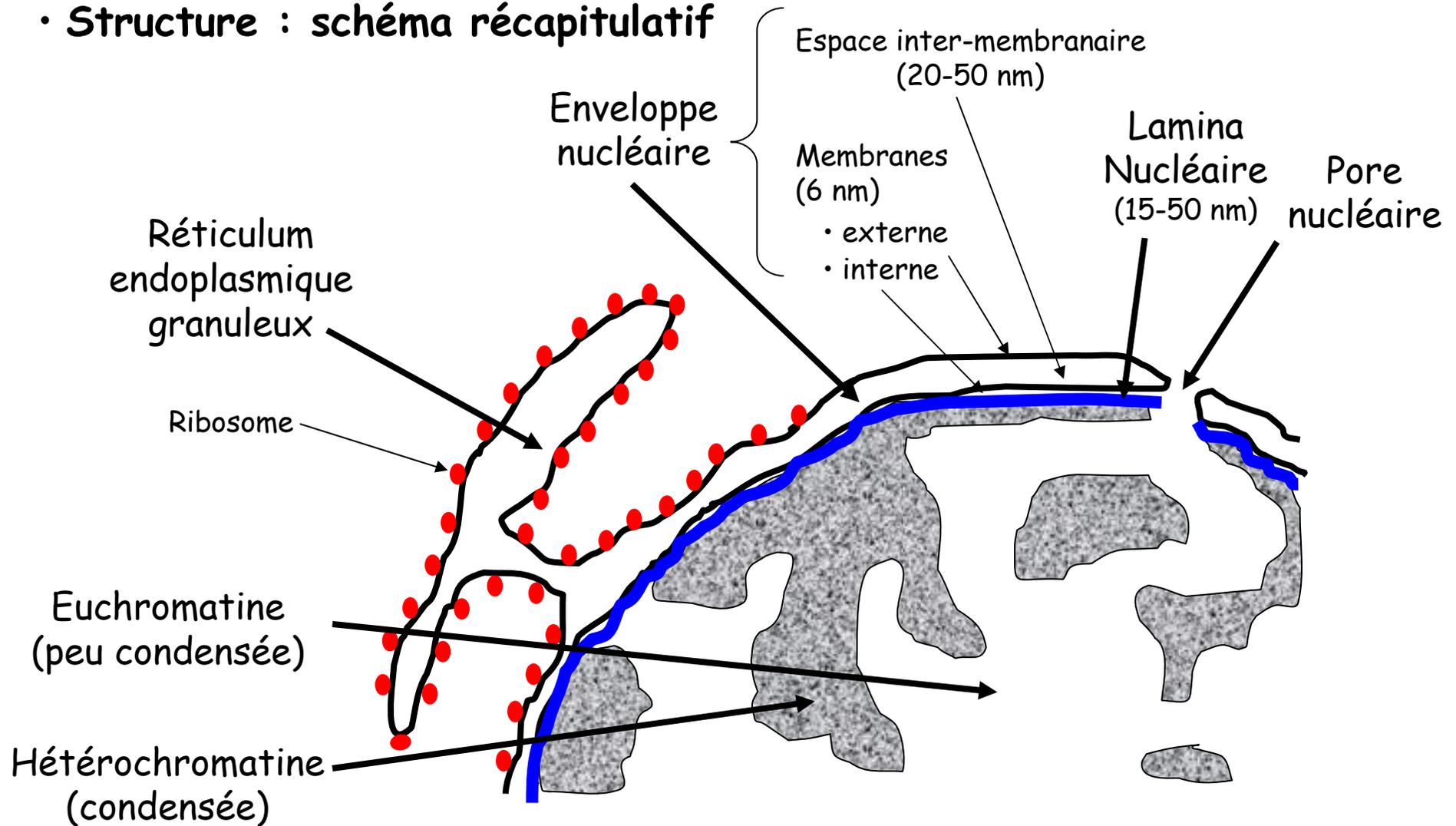
→ Rôle régulateur lors de la réplication et de la transcription

LE NOYAU

- **Généralités**
- **Organisation générale, morphologie**
 - Microscopie optique
 - Microscopie électronique
 - Variations
- **ADN - chromatine**
- **Organisation de l'information**
- **Matrice nucléaire**
- **Enveloppe nucléaire**
 - Structure
 - Formation
 - Complexe du pore nucléaire
 - Modifications de l'enveloppe au cours de la mitose
- **Nucléole**

LE NOYAU: l'Enveloppe nucléaire

• Structure : schéma récapitulatif

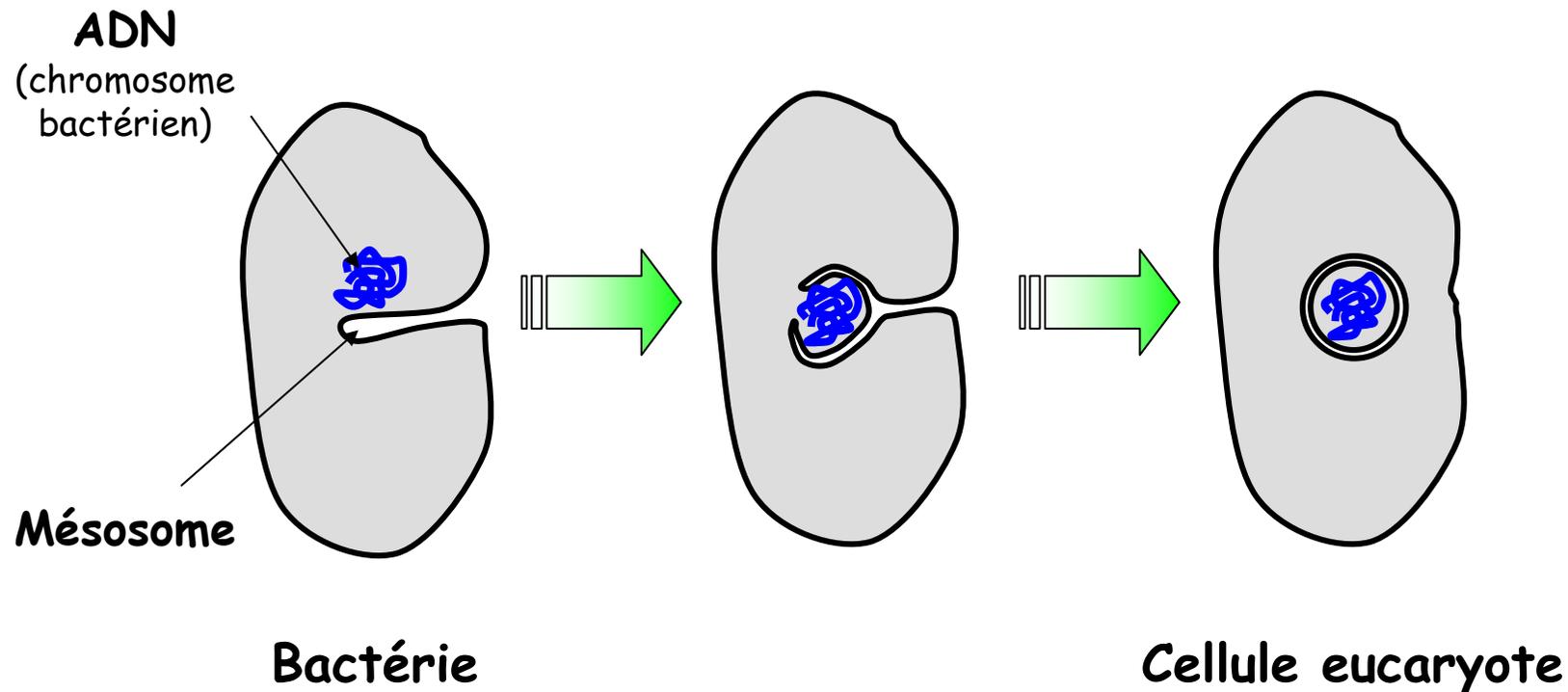


Retenir ordre de grandeur: membranes < 10 nm; Lamina et espace inter-membranaire ≈20 à 50 nm

LE NOYAU: l'Enveloppe nucléaire

- Hypothèse de formation:

→ Selon une théorie évolutive, l'enveloppe nucléaire se serait formée par invagination de la membrane bactérienne (mésosome)



LE NOYAU: l'Enveloppe nucléaire

- **Mécanisme de formation:**

- Localisation de l'ADN dans le noyau liée au fait que la chromatine est capable d'imposer la formation d'une enveloppe membranaire (chromatine injectée se couvre de vésicules membranaires qui fusionnent)
- Phénomène lié aux propriétés des lamines nucléaires, (protéines de filaments intermédiaires) qui sont capables :
 - 1) De former un réseau maillé associé avec des membranes dérivées du REG
 - 2) D'autre part, par un mécanisme inconnu, de s'associer à la chromatine
- Cela aboutit au recrutement de membranes dérivées du REG autour de la chromatine, et à la formation de l'enveloppe nucléaire (phénomène bien visible lors de la reconstitution du noyau, vers la fin de la mitose)

LE NOYAU: l'Enveloppe nucléaire

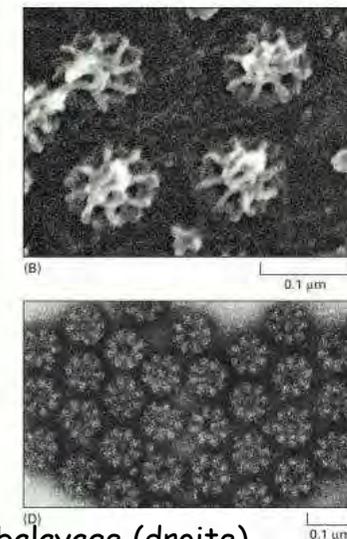
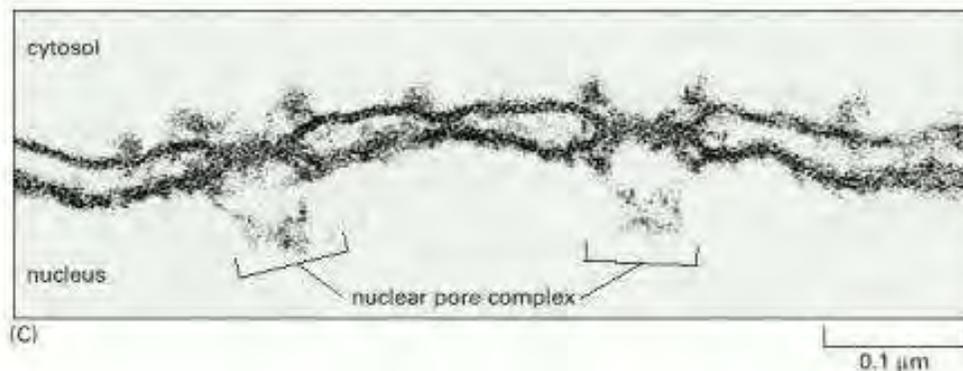
- **Conséquences de cette formation :**
 - Isolement sans doute favorable à la conservation de l'ADN
 - En contrepartie, mécanismes d'échanges nucléoplasme/cytoplasme
 - Nécessité d'export d'ARN car pas de traduction dans le noyau
 - Nécessité d'import des protéines nécessaires aux activités nucléaires
 - Ces échanges sont assurés par l'intermédiaire des pores nucléaires

**Autres modes de transport à travers l'enveloppe nucléaire vus en UE1 (Pr CAMBAR)
Ce cours de l'UE2 se concentrera sur les transport via les pores nucléaires.**

LE NOYAU: l'Enveloppe nucléaire

- **Complexe du pore nucléaire:**

- Structure permettant les échanges
- Nombre variable: en moyenne, plusieurs milliers par noyau
(Selon activité nucléaire= de quelques % à $\approx 1/3$ de la surface de l'enveloppe nucléaire)
- Assemblage complexe et volumineux (100 KDa), environ 100 protéines
- Peuvent être séparés (méthodes physico-chimiques)



Microphotographies de microscopie électronique à transmission (gauche) et à balayage (droite)

Ces images sont des illustrations et ne sont pas à connaître pour ce cours

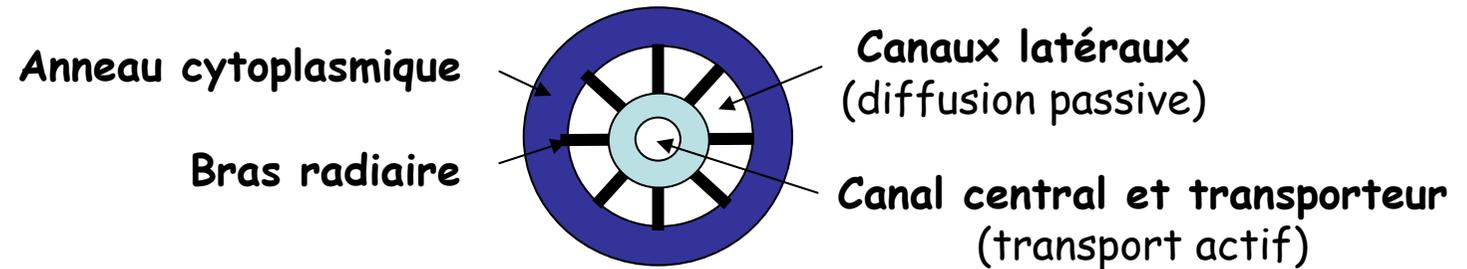
LE NOYAU: l'Enveloppe nucléaire

- Organisation du complexe du pore nucléaire:
 - Symétrie d'ordre 8
 - ✓ 2 anneaux composés de 8 sous-unités protéiques, situés sur les 2 faces de l'enveloppe
 - ✓ 1 canal central (occupé par un transporteur), lié aux 2 anneaux par 2 ensembles de 8 bras radiaires
 - ✓ Ces 8 bras radiaires délimitent 8 canaux latéraux
 - ✓ 1 anneau nucléoplasmique, relié à l'anneau principal par 8 filaments radiaires
 - ✓ Interactions avec le réseau de lamines

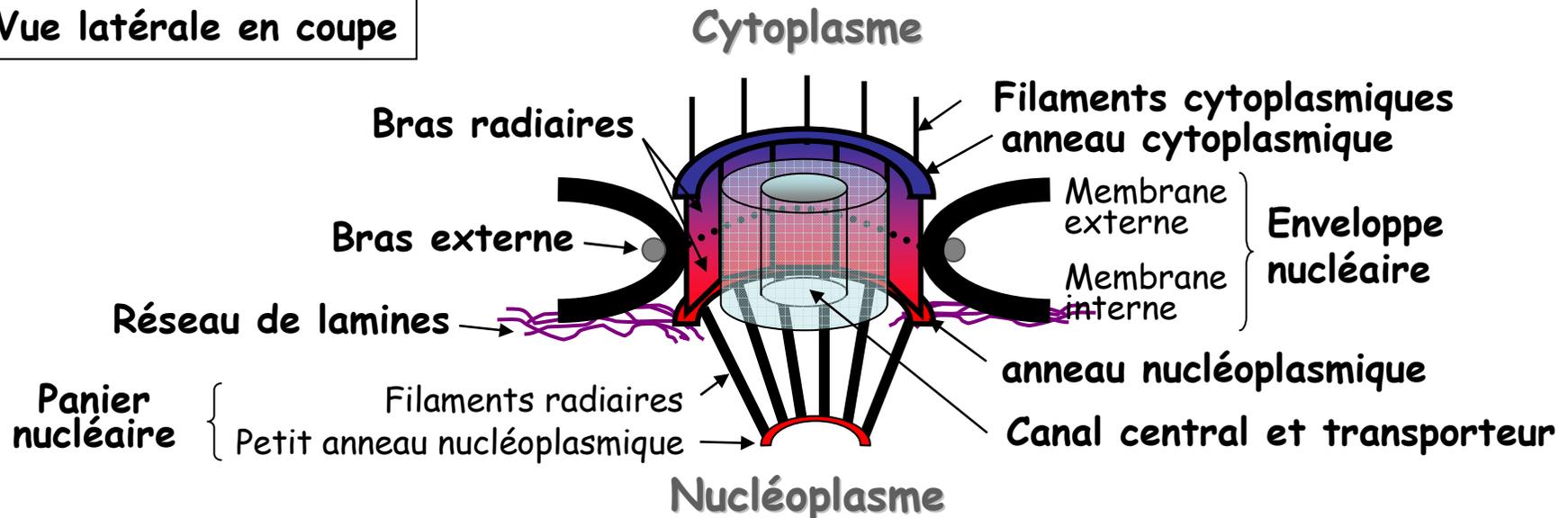
LE NOYAU: l'Enveloppe nucléaire

- Organisation du complexe du pore nucléaire:

Vue de dessus



Vue latérale en coupe



Ce schéma -et légendes associées- est une illustration et n'est pas à connaître pour ce cours

LE NOYAU: l'Enveloppe nucléaire

- **Fonction du complexe du pore nucléaire:**

- **Fonction d'échanges**

- ✓ Transport de nature bidirectionnelle

- ✓ 2 voies de passage et 2 types d'échanges

- Canaux latéraux

- Petites molécules < 50 KDa

- Diffusion passive (sans consommation d'énergie)

- Canal central

- Macromolécules (ARN, protéines)

- Transport actif (consommation d'ATP)

- Deux étapes: reconnaissance-fixation; translocation (mécanismes d'adressage)

LE NOYAU: l'Enveloppe nucléaire

- Fonction du complexe du pore nucléaire:

- Fonctions d'échanges

- ✓ Macromolécules importées:

- Polymérase
 - Histones
 - Facteurs de transcription (pour permettre leur action)
 - Protéines ribosomales

- ✓ Macromolécules exportées:

- ARN mûres
 - snRNP
 - Sous-unités ribosomales
 - Facteurs de transcription (pour interrompre leur action)

LE NOYAU: l'Enveloppe nucléaire

• Fonction du complexe du pore nucléaire:

- Importation des protéines :

✓ Reconnaissance:

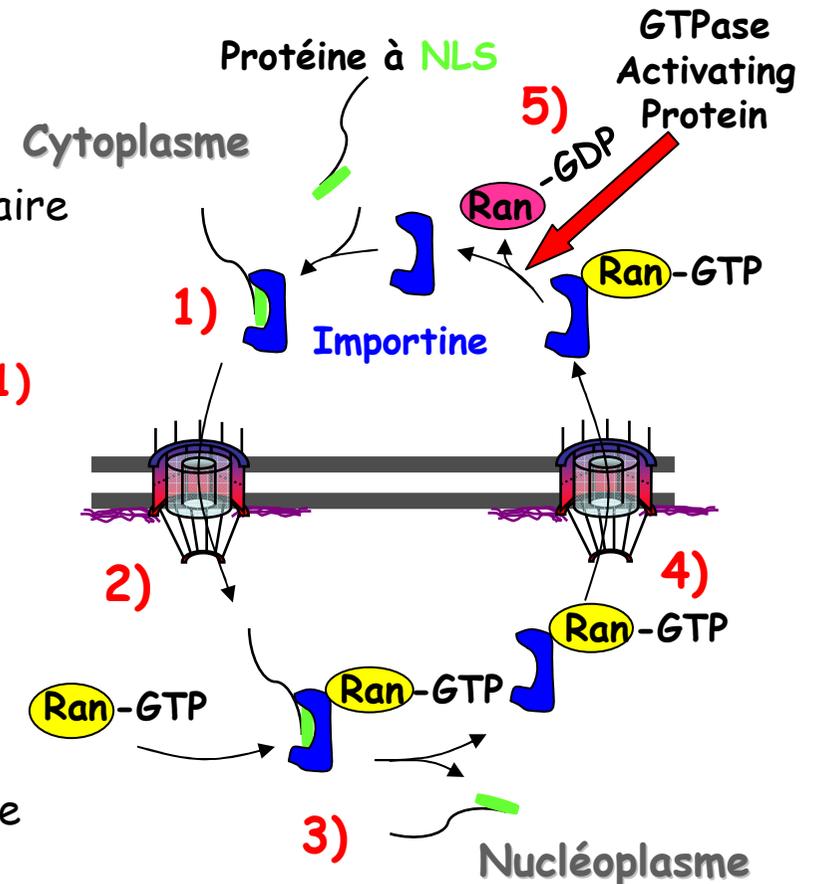
- **Signal NLS** : Signal de Localisation Nucléaire (séquence basique, riche en Lysine)
- Récepteur/adaptateur: **Importine**
- Association **Protéine à NLS-Importine (1)**

✓ Translocation: (2)

- Interaction Importine-pore
- Import ATP-dépendant (changements de conformation des protéines du pore mises en jeu)

✓ Recyclage:

- Ran-GTP entraîne dissociation du complexe Protéine à NLS-Importine
- **Protéine à NLS libérée dans noyau (3)**
- Sortie du noyau du complexe Importine-Ran (4)
- Hydrolyse du GTP de Ran
→ Libération Importine pour nouveau cycle (5)



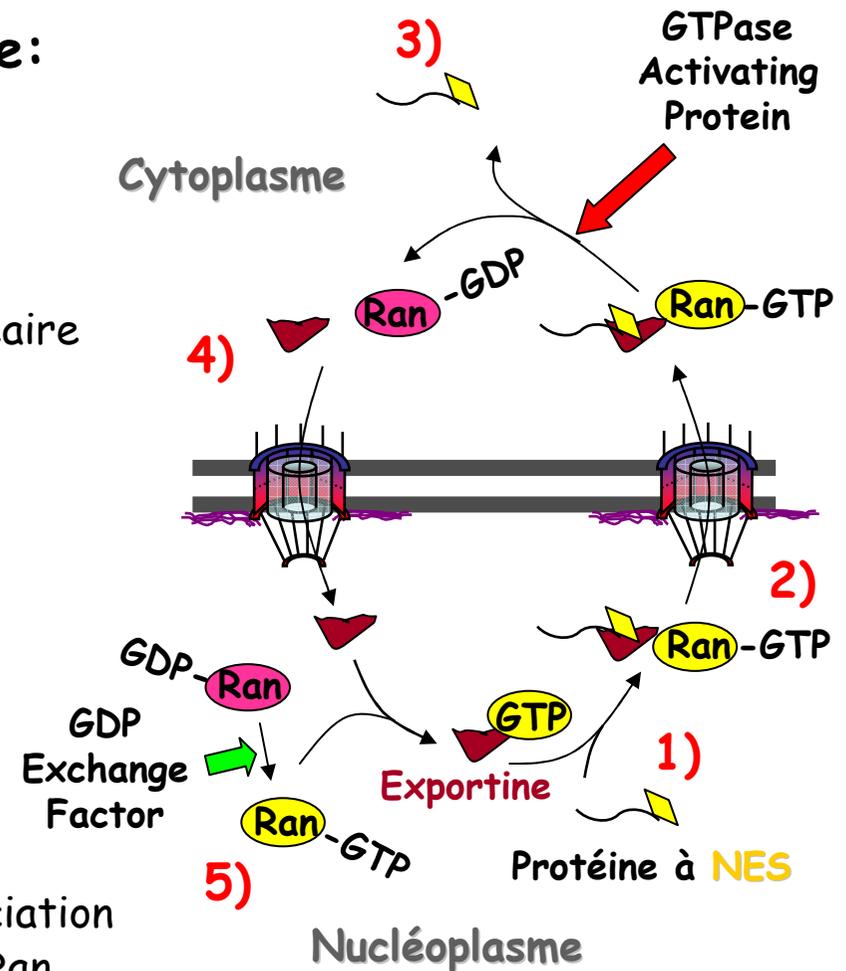
La nature des séquences NLS et le schéma ne sont pas à connaître

LE NOYAU: l'Enveloppe nucléaire

• Fonction du complexe du pore nucléaire:

- Exportation des protéines :

- ✓ Processus similaire à l'import
- ✓ Reconnaissance:
 - **Signal NES** : **S**ignal d' **E**xportation **N**ucléaire (Séquence riche en Leucine)
 - Récepteur/adaptateur: **Exportines*** (*prises en charge par nucléoporines)
 - Association **Protéine à NES-Exportine** induite par **Ran-GTP (1)**
- ✓ Translocation: **(2)**
 - Interaction Exportine-pore
 - Transfert ATP-dépendant (cf import)
- ✓ Recyclage:
 - Hydrolyse du **GTP** de **Ran** entraîne dissociation du complexe **Protéine à NES -Exportine-Ran**
 - **Protéine à NES libérée dans cytoplasme (3)**
 - Retour **Exportine** et **Ran-GDP** vers cytoplasme **(4)**
 - **Ran** repasse sous forme **GTP** pour nouveau cycle **(5)**



La nature des séquences NES et le schéma ne sont pas à connaître

LE NOYAU: Enveloppe nucléaire

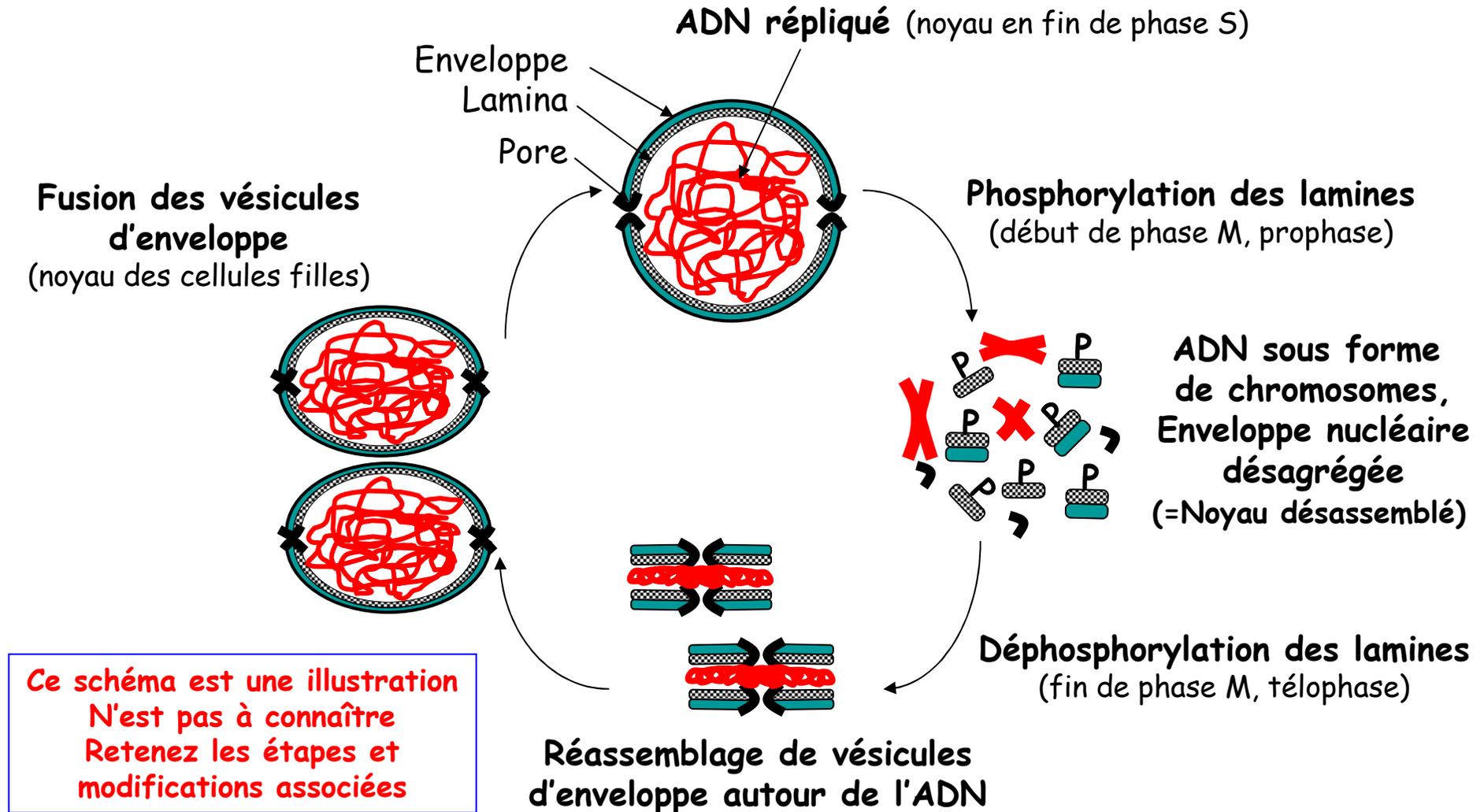
- **Fonction du complexe du pore nucléaire:**
 - **Exportation des ARN vers le cytoplasme:**
 - ✓ Concerne tous les ARN mûres
(après maturation, plus de signal de rétention nucléaire pour protéines associées)
 - ✓ Sous forme de ribonucléoprotéines
(les ARN seuls ne sont pas pris en charge)
 - ✓ Reconnaissance
 - Coiffe des ARN
 - Séquence NES des protéines associées
 - Récepteurs/adaptateurs: exportines
 - ✓ Translocation et recyclage
→ cf export protéines

LE NOYAU: l'Enveloppe nucléaire

- **Modifications de l'enveloppe au cours de la mitose :**
 - Au cours du cycle de division cellulaire, l'ADN est répliqué
 - Au moment de la phase mitotique, l'ADN se condense en chromosomes et le noyau est dissout
 - Après la mitose, l'ADN passe sous forme de chromatine interphasique et le noyau se reforme
 - Phénomènes dus à des modifications post-traductionnelles des lamines nucléaires (qui catalysent la formation/désagrégation de l'enveloppe nucléaire)

LE NOYAU: l'Enveloppe nucléaire

- Mécanisme des modifications de l'enveloppe au cours de la mitose :



LE NOYAU

- **Généralités**
- **Organisation générale, morphologie**
 - Microscopie optique
 - Microscopie électronique
 - Variations
- **ADN - chromatine**
- **Organisation de l'information**
- **Matrice nucléaire**
- **Enveloppe nucléaire**
 - Structure
 - Formation
 - Complexe du pore nucléaire
 - Modifications de l'enveloppe au cours de la mitose
- **Nucléole**

LE NOYAU: Le nucléole

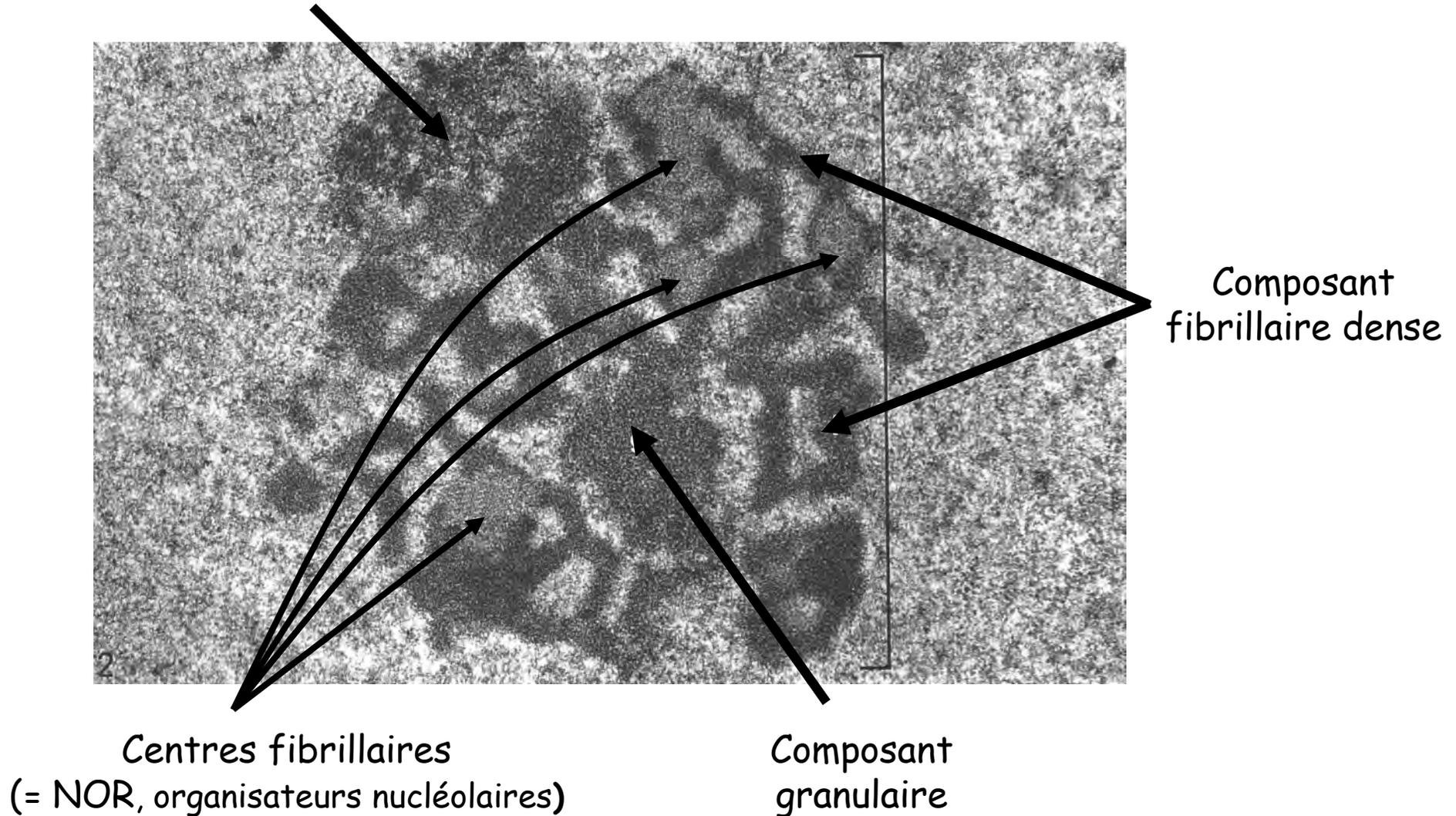
- **Définition :**

- Région(s) du nucléoplasme présentant une plus forte densité (macromolécules +++)
- Pas limitée(s) par membranes mais cette structure disparaît aussi durant phase M
- Organisateur(s) nucléolaire(s): ensemble de gènes répétés codant les ARNr

- **Structure et fonction :**

- Le(s) nucléoles comporte(nt) trois régions:
 - Centre(s) fibrillaire(s) (aussi appelé NOR= "*nucleolar organizer region*") comprend ADN (\approx 400 copies des gènes ribosomiques) et ARN(+++) → Transcription multiple des gènes codant pour précurseurs ARNr
 - Composant (zone) fibrillaire dense: ADN et surtout ARN (++) → Fin de transcription et initiation de la maturation des ARNr (fin pendant leur transfert vers le composant granulaire)
 - Composant (zone) granulaire (souvent périphérique), riche en ARN et protéines → Accumulation de ribonucléoprotéines (ARN, snARN), constituant des sous-unités ribosomales → Pas de ribosomes complets, se forment dans le cytoplasme

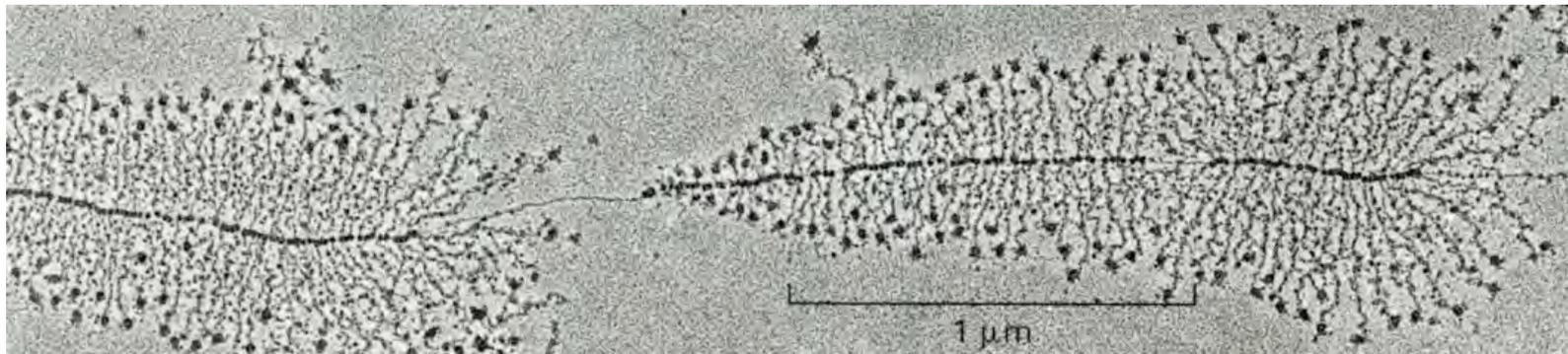
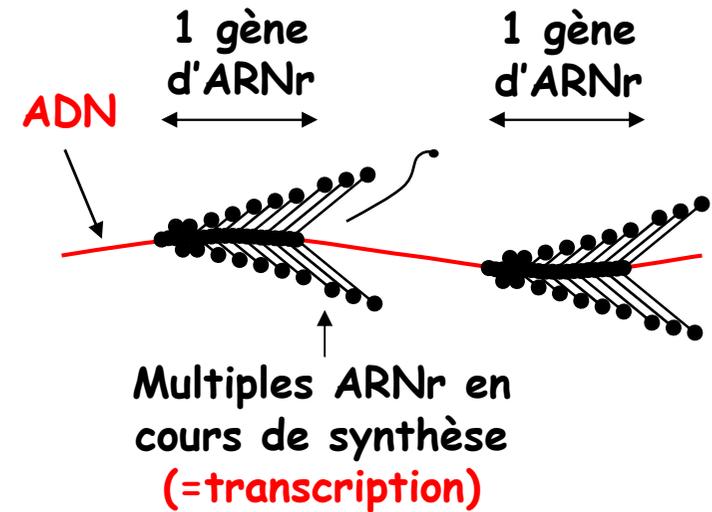
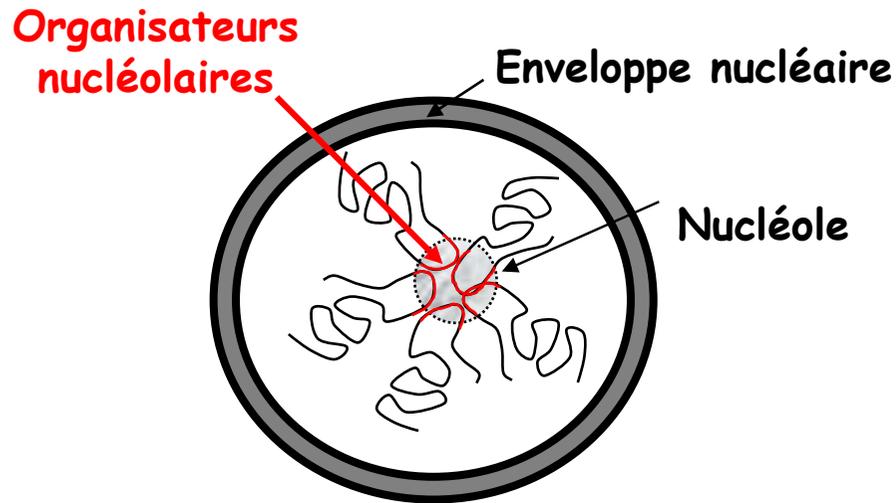
Hétérochromatine LE NOYAU: Le nucléole



Microphotographie, microscopie électronique à transmission (Grossissement: x30000)

Ce schéma -et légendes associées- est une illustration et n'est pas à connaître pour ce cours

LE NOYAU: Le nucléole

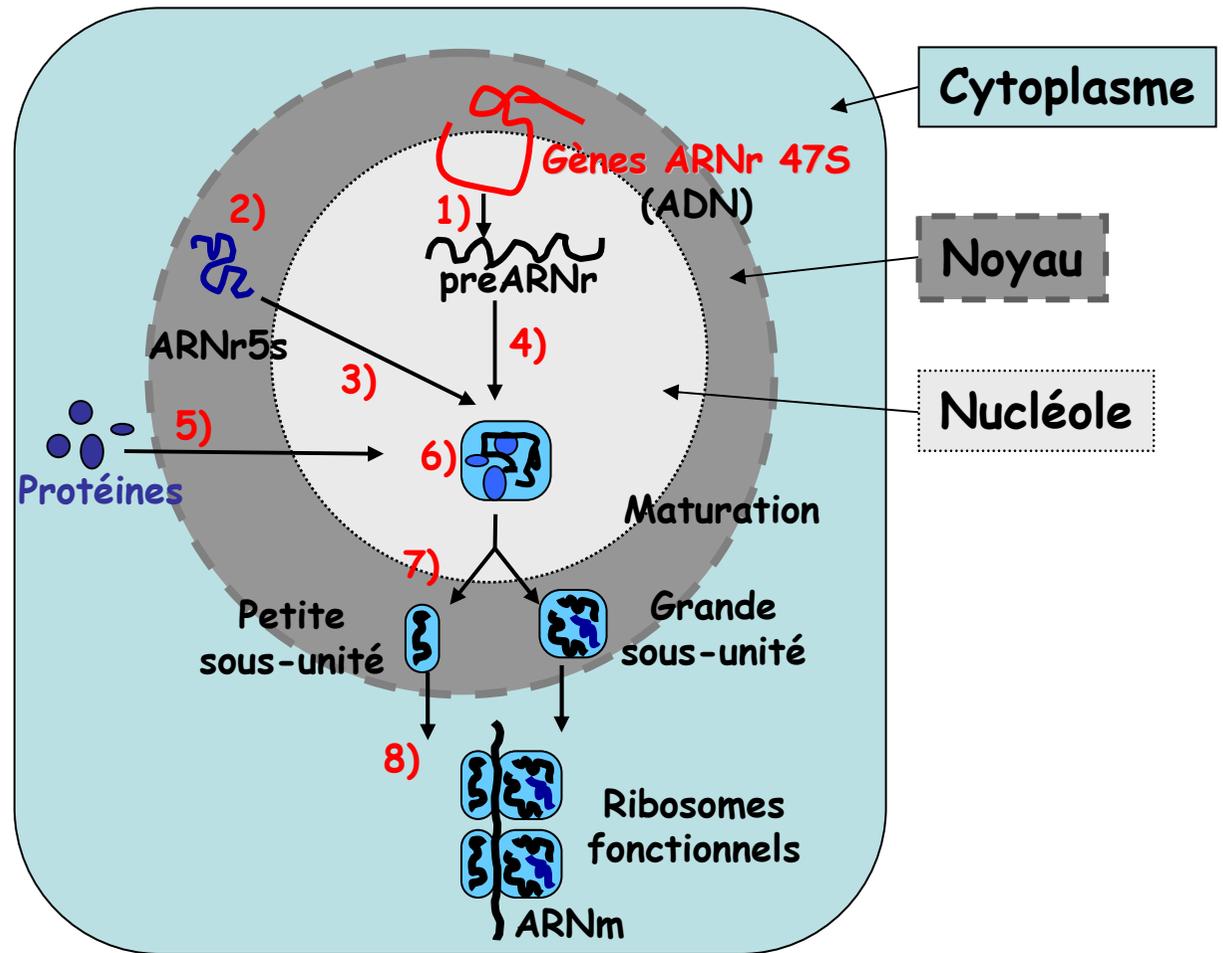


Organisation des Chromosomes et synthèse d'ARNr dans le Nucléole

Ces schémas -et légendes associées- sont des illustrations et ne sont pas à connaître pour ce cours

LE NOYAU: Le nucléole

- 1) et 2)= Transcription:
- 1) Pré-ARNr 47S, dans nucléole
 - 2) ARNr 5S, dans noyau
- 3) Transfert ARNr 5S vers nucléole
- 4) Maturation= clivage du pré-ARNr
→ ARNr 28S, 18S et 5.8 S
- 5) Import dans le noyau de protéines depuis cytoplasme
- 6) ARNr + protéines
→ complexe ribonucléoprotéique
- 7) Sous-unités ribosomales assemblées, dans noyau
- 8) Sous-unités ribosomales exportées dans le cytoplasme
Association = ribosomes fonctionnels
→ Traduction des ARNm



Synthèse d'ARNr et assemblage des ribosomes

Ce schéma -et légendes associées- est une illustration. N'est pas à connaître pour ce cours