Université Oran1 Ahmed Benbella, Faculté de Médecine, Département de Médecine

Service d'Histologie-Embryologie, Dr Belarbi-Amar N

Cour de Cytologie des étudiants de première année de Médecine

Le noyau interphasique

I .Généralités:

Chaque cellule possède (ou a possédé au cours de son développement) un noyau qui renferme presque toute l'information génétique. Il caractérise les cellules eucaryotes.

Le noyau ou "centre vital" de la cellule est:

- Limité par une enveloppe nucléaire au cours de l'interphase.
- Indispensable à la vie des cellules eucaryotes.
- Porteur du message héréditaire s/forme d'ADN, qu'il conserve malgré les divisions grâce à la réplication de l'ADN.
- Responsable de la synthèse des ARNm, des ARNt, et des ARN ribosomaux.

II. Structure :

A. Mise en évidence :

1. ***Par coloration standard:*** Hématoxyline-éosine, le noyau apparait basophile.
2. ***Par coloration spéciale:*** Bleu de Toluidine, Coloration de Feulgen.

B. Caractéristiques morphologiques du noyau :

Le noyau est limité par une **enveloppe nucléaire** formée de deux membranes séparées par un espace périnucléaire, et contient :

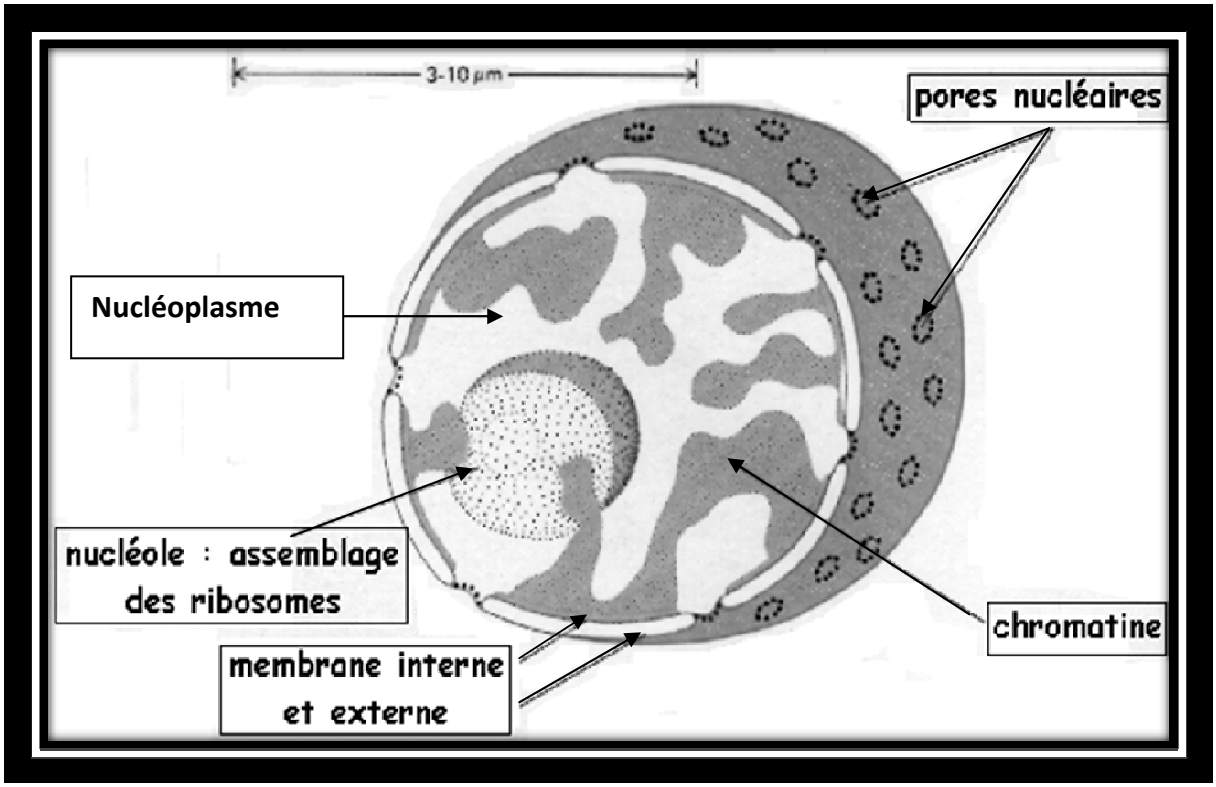
- Un **nucléoplasme** peu colorable.
- Des amas d'une substance fortement chromophile, **la chromatine**.
- Des corps sphériques, **les nucléoles**.

-Taille: Elle est variable selon le type cellulaire. Le rapport Nucléo-cytoplasmique (RNP) est le rapport : volume du noyau / Volume cellulaire-volume du noyau.
Ce rapport est constant pour chaque type cellulaire et est spécifique de l'espèce.
-Forme : la forme du noyau diffère en fonction de la forme de la cellule.
Il peut être arrondi dans les cellules cubiques, ovoïde dans les cellules cylindriques, discoïde ou polylobé ….
-Position : le noyau peut être :

- ✓ ***Central*** : lymphocytes, fibroblastes, cellules des glandes endocrines.
- ✓ ***Refoulé à la base de la cellule*** : cellules muqueuses, cellules glandulaires exocrines.
- ✓ ***Périphérique :*** cellules musculaires striées, adipocytes.

-Le nombre: la majorité des cellules possèdent un seul noyau, mais il existe des exceptions:
-Les hématies et les kératinocytes (cellules des couches superficielles de l'épiderme) sont des cellules anucléées.
-Les hépatocytes (cellules du Foie), possèdent le plus souvent deux noyaux ou plus.
-Les ostéoclastes, cellules géantes du tissu osseux, possèdent en moyenne une dizaine de noyaux.

III. Ultrastructure :



Le noyau interphasique en microscopie électronique

A. L'enveloppe nucléaire: est un ensemble membranaire complexe caractéristique des cellules eucaryotes qui:

- sépare la chromatine du hyaloplasme durant l'interphase.
- Et contrôle les échanges dans les deux sens entre le noyau et le hyaloplasme.

1. ***Ultra structure***:

-L'enveloppe nucléaire apparait formée de **deux membranes** tri stratifiée de 75A° d'épaisseur chacune.

-Ces deux membranes sont séparées par un espace péri nucléaire large de 200 à 400A°.

a. La membrane externe :

- Est garnie, sur sa face hyaloplasmique de ribosomes, et est en continuité avec le réticulum endoplasmique.
- Contient 70% de protéines et 30% de lipides.
- Est très riche en enzymes : la glucose-6-phosphatase, deux chaines de transport d'électrons (les cytochromes).

b. L'espace périnucléaire: situé entre les deux membranes, représente le lieu de stockage des ions calcium.

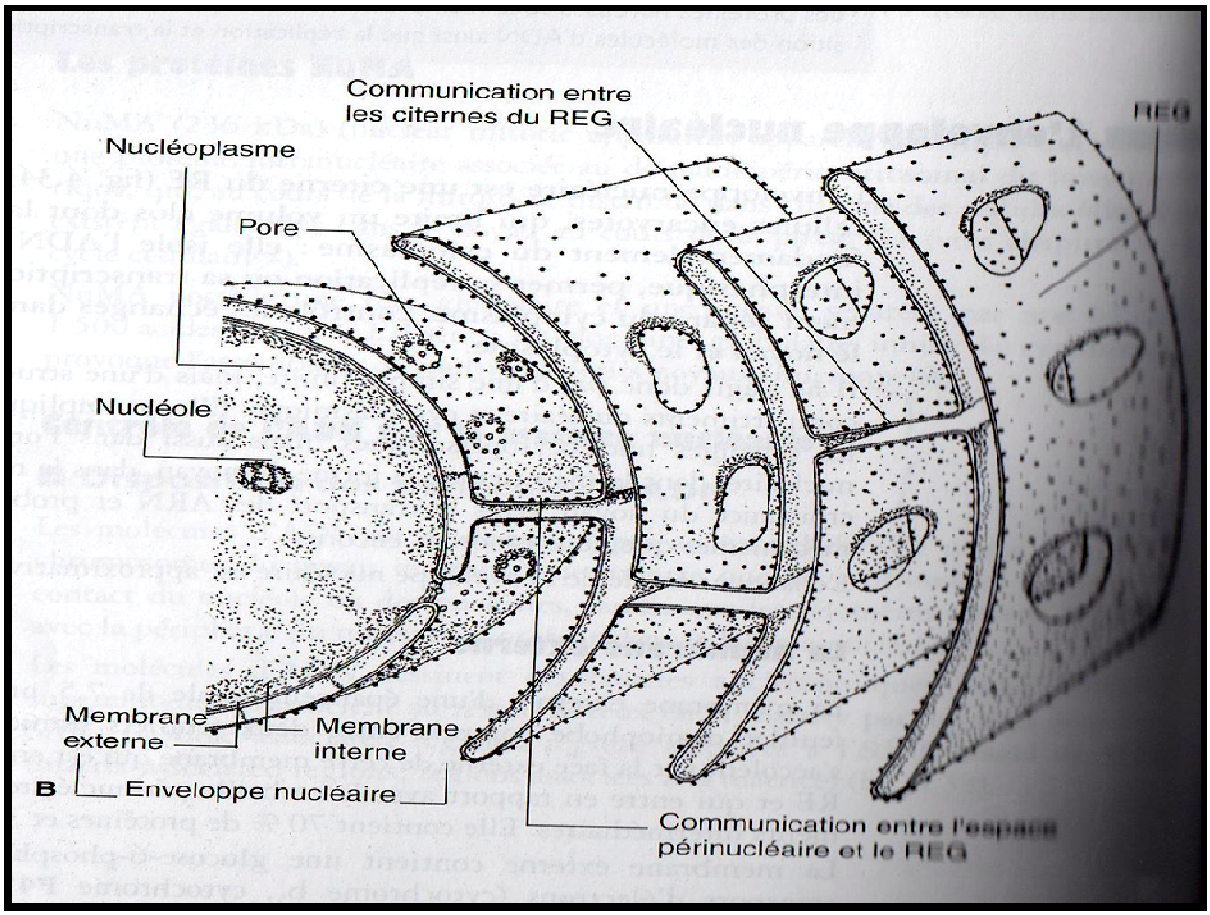
c. La membrane interne:

- La membrane interne fait face au nucléoplasme, et est tapissée intérieurement par la lamina.
- Ressemble à la membrane externe du point de vue structure, mais ces activités enzymatiques sont moins riches.
- 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.

d. Rôle de l'enveloppe nucléaire : elle :

- ✓ Joue le rôle de barrière contrôlant le passage de l'eau, des ions et des macromolécules.

- ✓ Est impliquée dans les échanges nucléo cytoplasmiques.
- ✓ Participe à la synthèse des protéines, de par sa membrane externe qui est garnie de ribosomes.
- ✓ Assure le transport actif du Ca++, ainsi que son stockage dans l'espace périnucléaire.



Enveloppe nucléaire (1)

B. Le Pore nucléaire:

1. Définition :

Les pores nucléaires: sont :

- ♦ Des structures complexes, constituées par des zones d'interruption de l'enveloppe nucléaire,

- Formés par un assemblage protéines chargées positivement (une cinquantaine environ) appelées: **nucléoporines.**
- D'un poids moléculaire de l'ordre de 125 millions de Daltons, intervenant dans les échanges entre le noyau et le cytoplasme.

2. Dynamique du pore:

Les pores ne sont pas des structures permanentes, mais des structures **dynamiques**, susceptibles de disparaitre au cours de la mise en repos de la cellule et de réapparaitre lorsque les échanges nucléo cytoplasmiques sont augmentés.

Le nombre de pores est d'environ 3000 à 4000 par noyau (5 à 15% de la surface de l'enveloppe). Il varie selon l'état physiologique de la cellule, en particulier lors de la croissance cellulaire (embryogenèse).

3. structure tridimensionnelle:

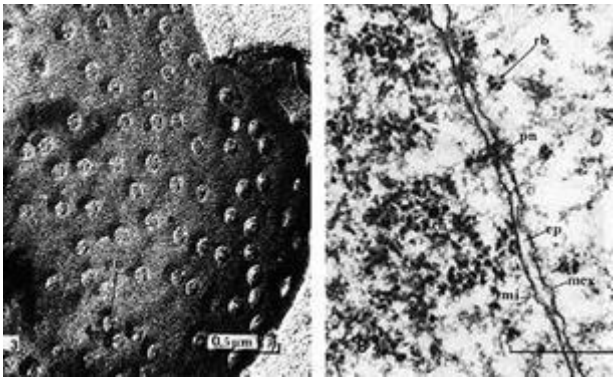
Elle montre une organisation en **8 sous-unités**, ces huit sous unités forment deux anneaux, l'un **cytoplasmique**, l'autre **nucléoplasmique**. Chaque anneau porte des filaments perpendiculaires, les filaments situés du coté du nucléoplasme sont reliés à leur extrémité et forment un **panier nucléaire**. L'ensemble est ancré dans l'enveloppe nucléaire.

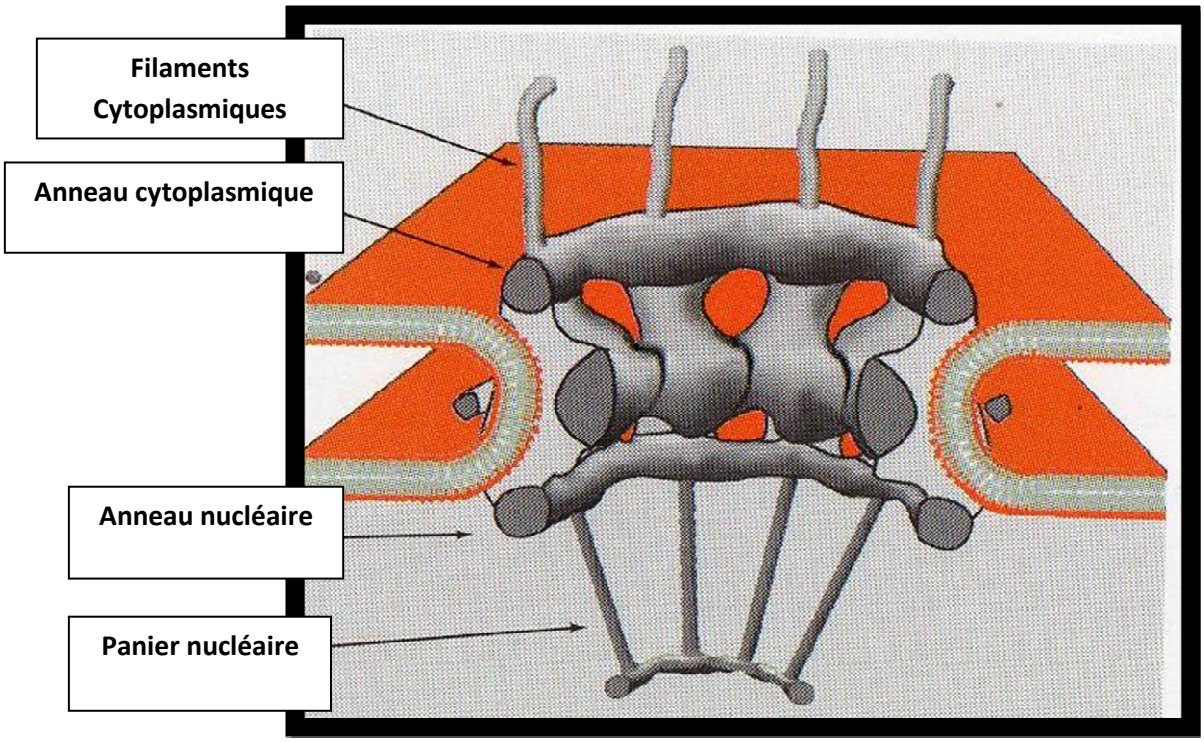
Vers le pore chaque s/unité émet un **bras**, reliés aux deux anneaux. Les bras laissent entre eux des **tunnels latéraux** fins de 10nm environ. L'ensemble des bras ménagent un **tunnel central** de l'ordre de 40nm. Le tunnel central est obturé par un diaphragme, son ouverture se fait lors du passage de molécules en présence d'énergie.

4. Rôle du pore:

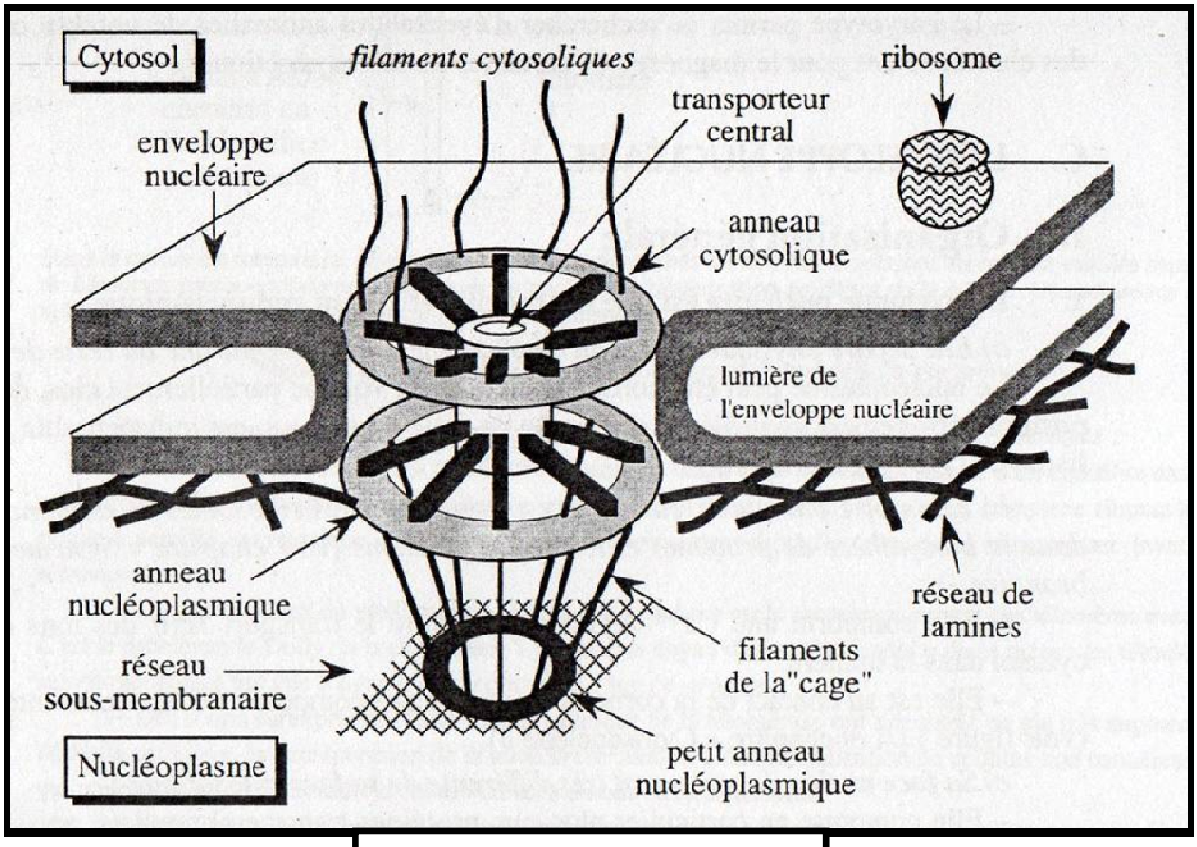
Les pores contrôlent les échanges nucléo cytoplasmiques, dans les 2 sens, aussi bien dans le sens cytoplasme-noyau que dans le sens noyau-cytoplasme, et permettent un transit sélectif:
• Les **petites molécules** (nucléotides, protéines...) de poids moléculaire < 4OKda et les ions traversent le pore sans intervention extérieur par **diffusion passive**: ces échanges utilisent les **canaux latéraux** du pore.
• Le transport des **grosses molécules** se produit à travers le **transporteur central** et s'assoient à des protéines spécialisées de transport, dont le transport nécessite de l'**énergie**:

- ✓ Le transport met en jeu un système d'adressage basé sur l'existence de séquences spécifiques d'acides aminés. Seules les protéines portant ce signal seront transportées.
- ✓ Le transport met en jeu un adaptateur (importine, exportine) reconnaissant un système d'adressage.



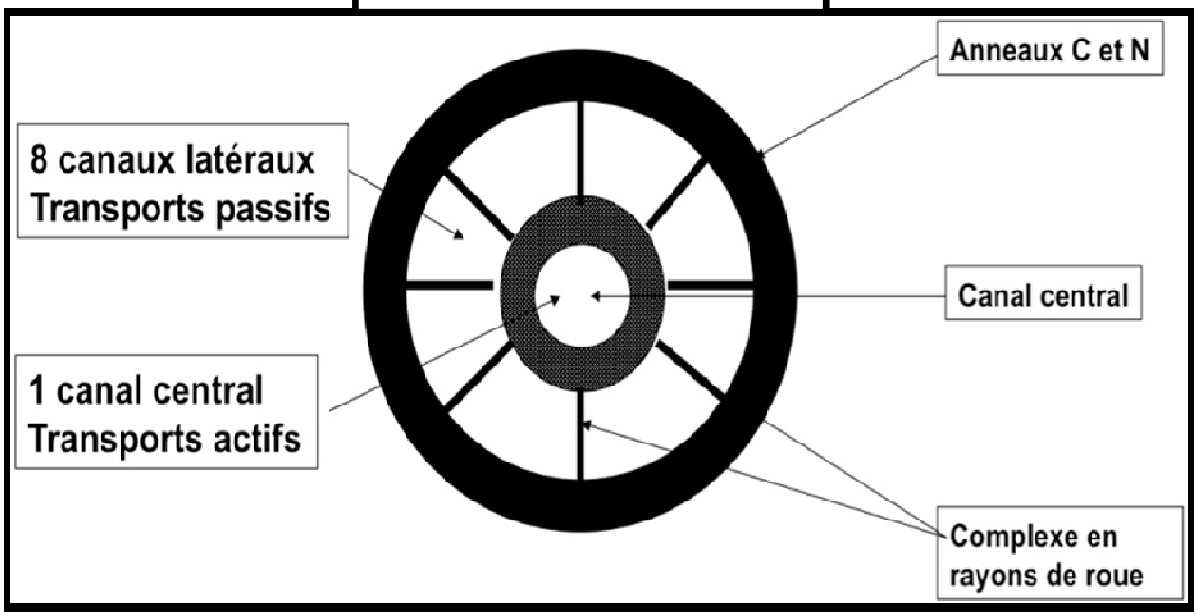


Coupe d'un pore nucléaire (2)

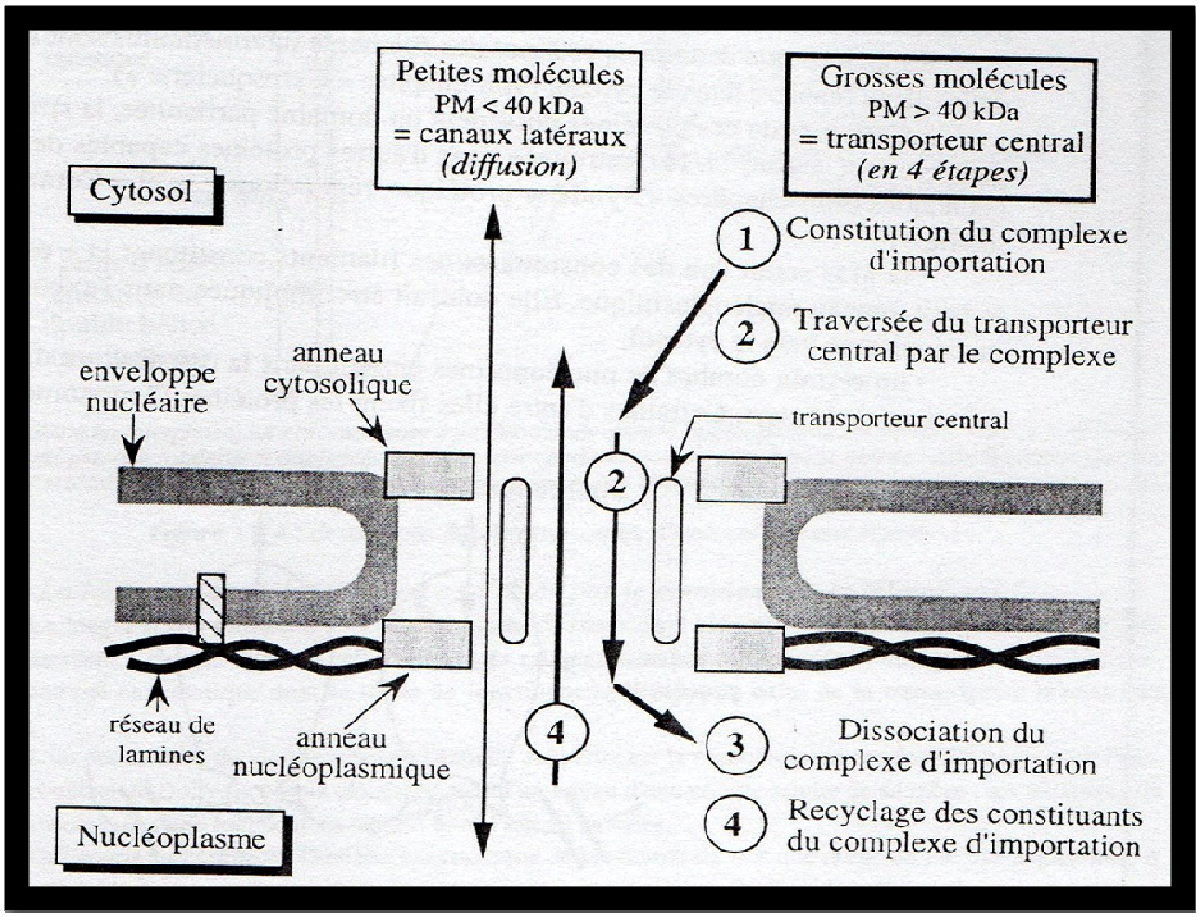


Le complexe du pore nucléaire

Vue de Face (4)



Transports à travers le pore (4)



D. La lamina : est un réseau fibrillaire protéique dense, étroitement lié à la face interne de l'enveloppe. La lamina est constituée de polypeptides fibreux, appelés lamines, protéines du cytosquelette de la famille des filaments intermédiaires (lamines A, B et C).
La lamina se dissocie au début de la mitose et se réorganise enfin de division cellulaire.

- **Rôles**: constitue un échafaudage qui donne au noyau sa forme et maintient la rigidité de l'enveloppe nucléaire.

- **Pathologie** : **Le progeria** :-est une maladie génétique extrêmement rare, caractérisée par un vieillissement prématuré.

- Due à une mutation du gène qui code pour les lamines A

situé sur le chromosome 1.

E. La chromatine :

1. **Définition**: la chromatine représente le contenu du nucléoplasme observable en microscopie optique ou électronique dans les noyaux des cellules en **interphase**(en dehors de la mitose).

   La chromatine se présente sous deux aspects:

   - **Hétérochromatine** : **foncée** après coloration en microscopie optique, dense aux électrons en microscopie électronique; représente 80 à 90% de l'ensemble de la chromatine d'une cellule adulte et correspond aux régions métaboliquement **inactives** (pas de transcription).

   - **Euchromatine: claire** après coloration en microscopie optique et moins dense aux électrons en microscopie électronique, représente 10 à 20% de la chromatine d'une cellule adulte et correspond aux régions métaboliquement **actives** (transcription).

2. **Répartition:**

   a) ***L'euchromatine*** se répartit dans l'ensemble du nucléoplasme.

   b) ***L'hétérochromatine*** est retrouvée par contre

   - A la périphérie du noyau, plaquée contre la membrane nucléaire ou elle constitue : la membrane chromatique.
   - En une ou plusieurs mottes juxta-nucléolaires.

3. **Structure :**

   En microscopie optique: apparait identique pour les noyaux appartenant aux mêmes types cellulaires, elle varie d'un type cellulaire à un autre en fonction de l'activité de la cellule. Elle prend l'aspect de :

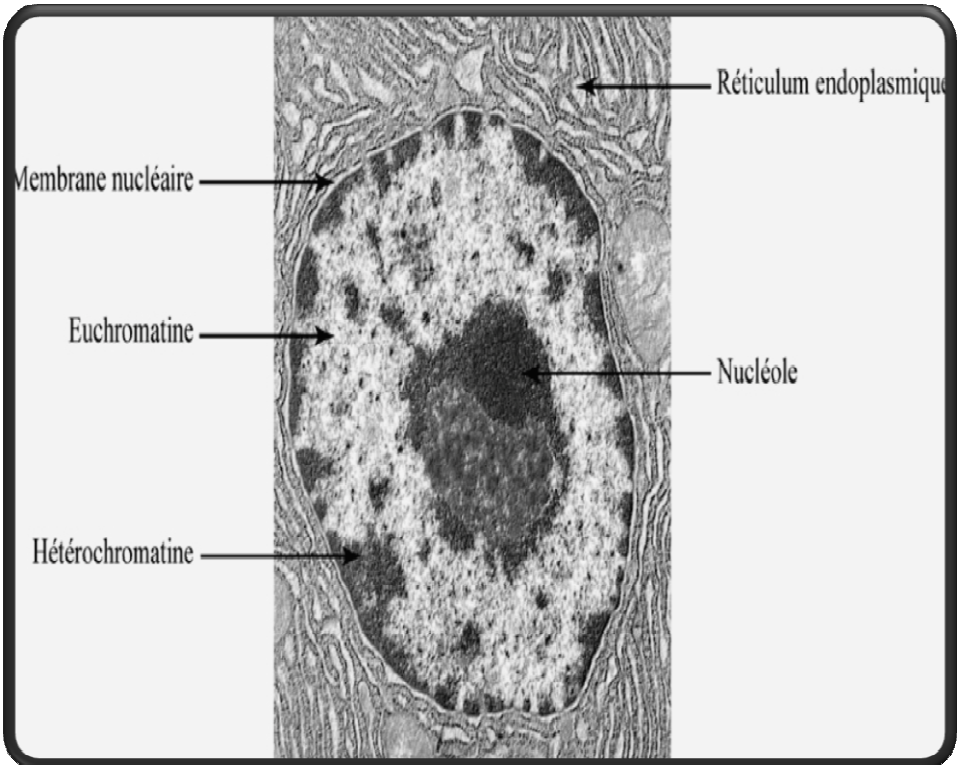
   - Mottes de petites ou grandes dimensions.
   - Granulations ou de pulvérisations.
   - Réseaux à mailles confluents par endroits.

   Le corpuscule de Barr (chromatine sexuelle): est une masse d'hétérochromatine retrouvée dans les noyaux des cellules somatiques

féminines d'un diamètre de 1um, correspondant à l'un des chromosomes X (inactivé).

En microscopie électronique : L'ultra structure de la chromatine démontre la présence de fibres très serrées les unes contre les autres, à trajectoire spiralée: **les fibres chromatiniennes** ou **fibres nucléosomiques**. Ces fibres sont constituées par une succession de structures élémentaires, appelées: **nucléosomes**, formés par un octamère d'histone autour duquel s'enroule l'ADN.

L'état de condensation de la chromatine dépend de l'activité de la cellule. Une cellule en période d'activité intense présente un taux important de chromatine décondensée (claire).



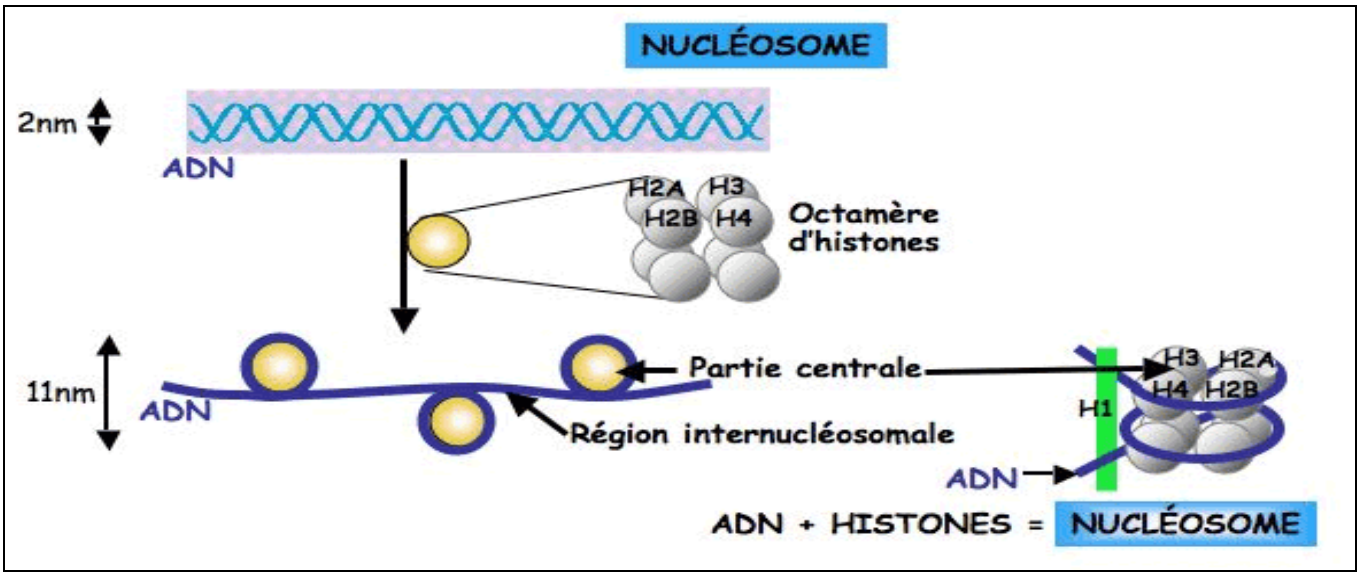
Le noyau en microscopie électronique

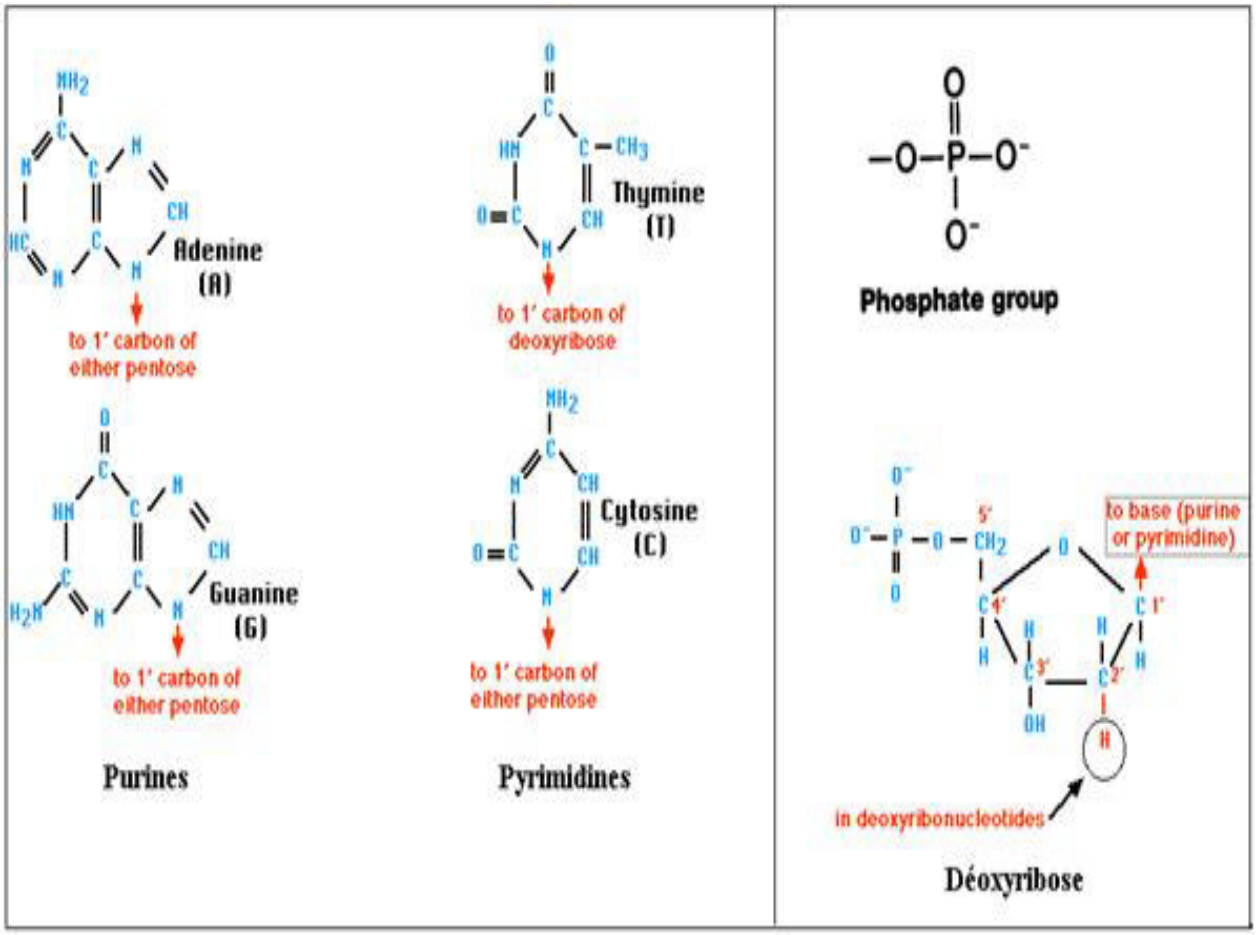
4. **<u>Composition chimique</u>:** La chromatine est constituée d'**ADN** et de protéines associées: **les histones**.

   a) **<u>ADN:</u>** l'ADN nucléaire contient le patrimoine génétique (les informations transmises de génération en génération) nécessaires à la synthèse de protéines structurales et enzymatiques.

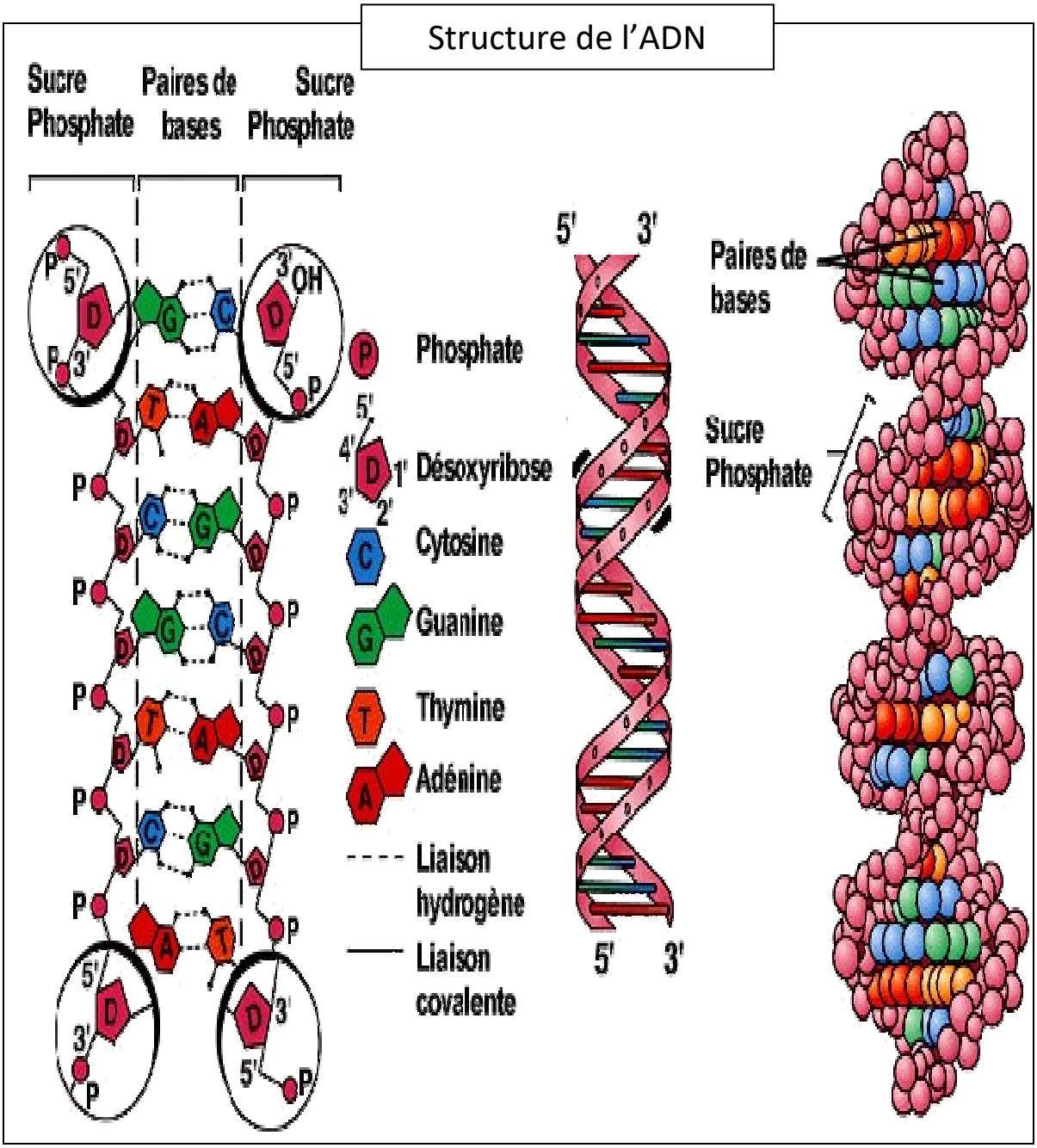
   <u>Structure primaire</u>: la molécule d'ADN est formée par l'association de deux brins: molécule **bicaténaire.** Chaque brin est un polymère, formé par l'association de **désoxyribonucléotides** unis les uns aux autres par des liaisons phosphodiesters.

   b) **<u>Les Histones:</u>** sont des protéines basiques de cinq types: H1, H2A, H2B, H3 et H4.




Adenine
(A)
to 1' carbon of either pentose
Guanine
(G)
to 1' carbon of either pentose
Purines
Thymine
(T)
to 1' carbon of deoxyribose
Cytosine
(C)
to 1' carbon of either pentose
Pyrimidines
Phosphate group
to base (purine or pyrimidine)
in deoxyribonucleotides
Déoxyribose

Structure de l'ADN



5. **La réplication de l'ADN:** est le mécanisme par lequel une cellule copie son ADN afin de transmettre les mêmes informations génétiques aux cellules filles après division. Elle se déroule pendant la **phase S**, phase de synthèse du cycle cellulaire.

F. Le nucléole:

1. **Généralités:** Le nucléole:

- Apparait comme un corpuscule sphérique dense.
- Considéré comme un organite nucléaire, non limité par une membrane.
- Visible en microscopie optique et électronique.
- Est une structure dynamique, présente au cours de l'interphase et disparait au cours de la mitose.
- Le nombre peut aller de un à plusieurs par cellule.
- La taille varie en fonction de l'activité de la cellule (synthèse protéique).

Sa principale fonction est la **biogenèse des Ribosomes**,

2. **Structure en microscopie optique :** en microscopie optique le nucléole:

- Apparait comme un corps réfringent sphérique ou ovale, entouré par un anneau de chromatine.
- Il comprend:

-La **chromatine périnucléolaire**: qui se dispose sous forme de croissant entourant plus ou moins complètement le corps nucléolaire.

-Le **corps nucléolaire:** apparait sous un aspect dense homogène, mesurant 1 à 2um dans les cellules normales.

3. **Composants du nucléole en ME:** la microscopie révèle les constituants macromoléculaires du nucléole.

Trois composants ont été identifiés:

1. **Les centres fibrillaires** (FC).
2. Un **composant fibrillaire dense** (DFC), entourant partiellement ou totalement les centres fibrillaires.
3. Un **composant granulaire** (GC) dans lequel sont enchâssé les centres fibrillaires et les composants granulaires denses.

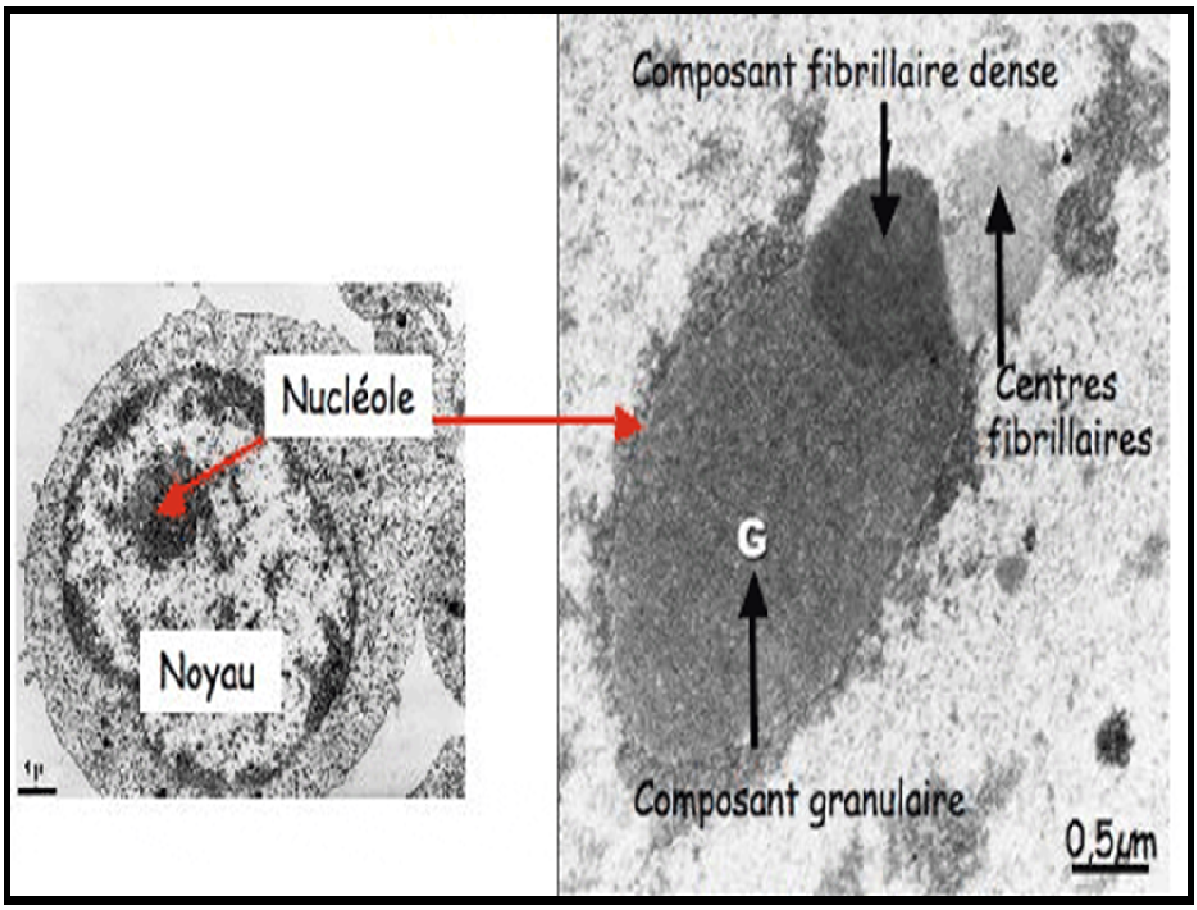
4. **Organisation du nucléole:**

Le nucléole contient de grandes boucles d'ADN, appartenant à cinq paires de chromosomes acrocentriques**13, 14, 15, 21, 22**, chacune de ces boucles contient un groupe de gène d'**ARNr** une quarantaine par chromosome. Chacun de ses groupes constitue un **centre organisateur du nucléole** ou **NOR**.

Les trois régions nucléolaires:

1 .***Le centre fibrillaire***: qui contient des protéines impliquées dans la transcription

comme l'ARN polymérase I et les facteurs de transcription.
2. ***Composant fibrillaire dense*** : qui contient une protéine appelée, la fibrillarine impliquée dans la transcription de l'ADNr et le clivage du pré ARNr.
3. ***Composant granulaire***: qui contient les **préribosomes**.



Structure du nucléole en microscopie électronique

5. **<u>Fonctions du nucléole:</u>**

a. **La biosynthèse du ribosome** : qui nécessite:

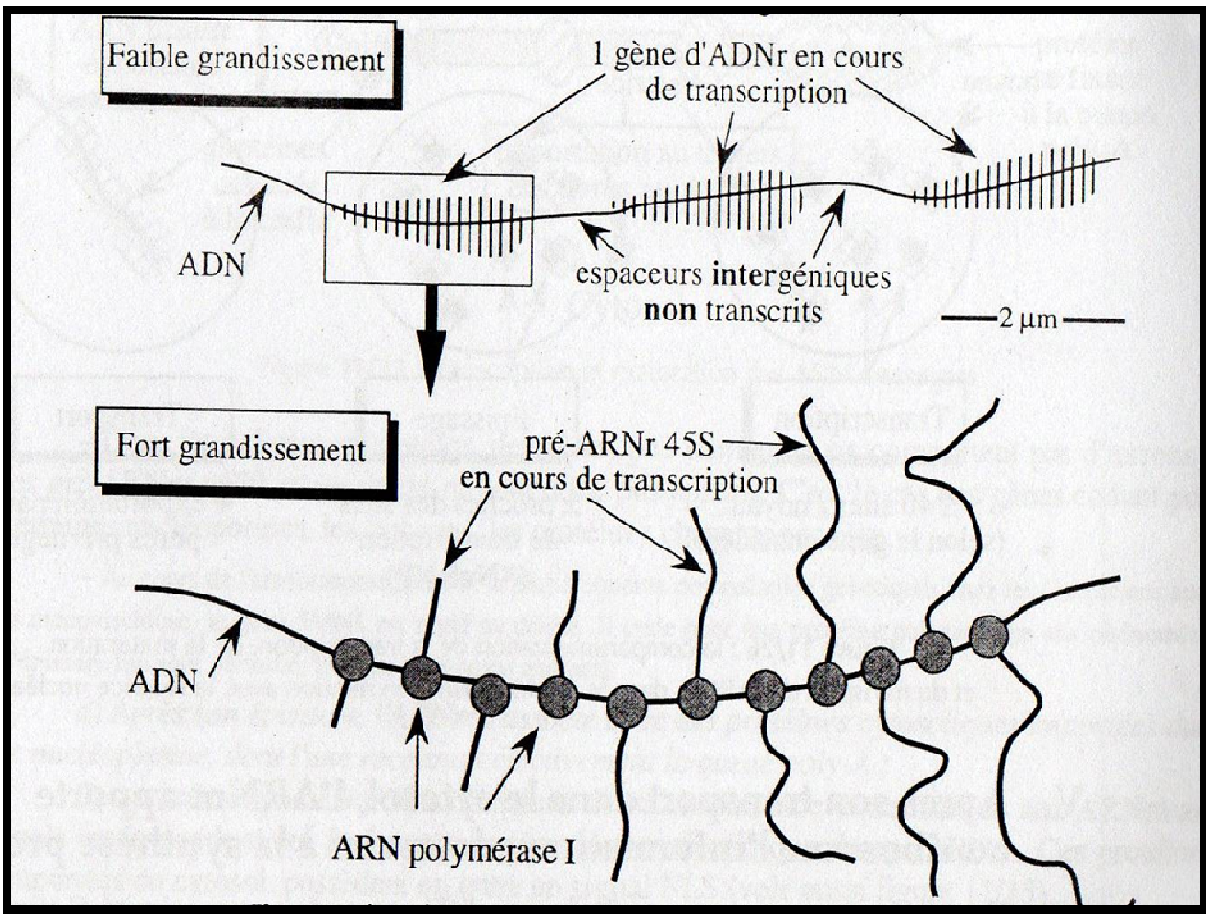
- Transcription de l'ADNr en préARNr 45S ;
- Maturation de l'**ARNr** néoformé 45S et son clivage en **5,8S, 18S, 28S;**
- Assemblage en sous unités ribosomales: -l'**ARN18S** s' associe avec des protéines ribosomales importées pour donner la **petite sous unité de ribosome** (40 S) et sort du nucléoplasme à travers les pores nucléaires.
    - **ARNr 5, 8 et 28s** s'associent entre eux et avec des protéines ribosomales importées du cytoplasme et avec **l'ARN 5s (qui est** transcrit à partir de **l'ADN extranucléolaire** par la polymèrase

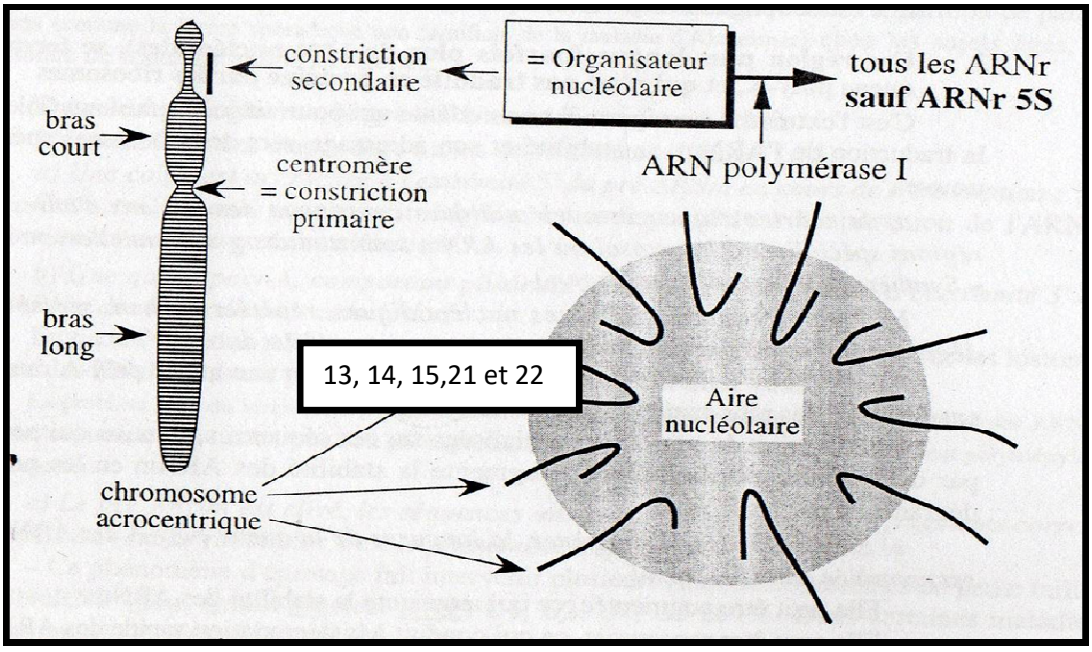
III), pour donner la **grande sous unité du ribosome (60S)** qui gagne ensuite le cytoplasme à travers les pores nucléaires.

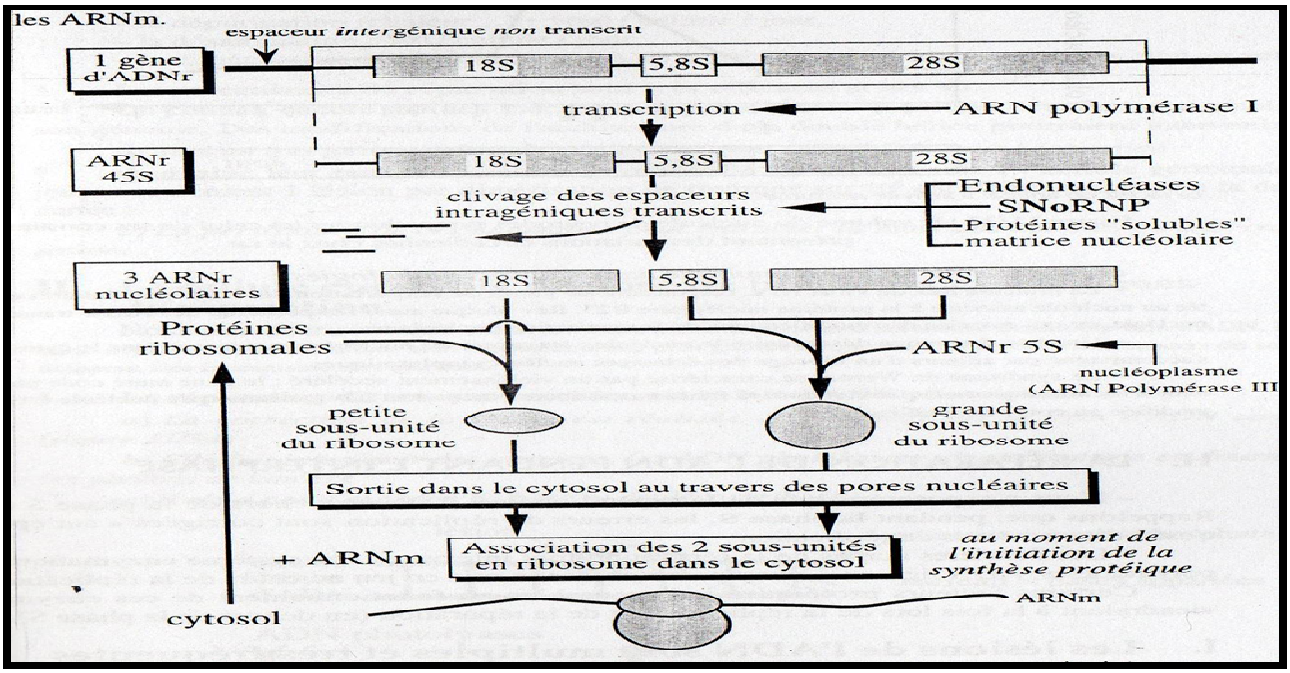
b. **La régulation du cycle cellulaire**: le nucléole collabore avec des protéines régulatrices au contrôle du cycle cellulaire, ce rôle a été mis en évidence lors de l'étude du contrôle du blocage du cycle cellulaire à la suite de lésions des brins de l'ADN dues à des agressions physiques (ex : rayonnements ionisants) ou chimiques (ex : pesticides).

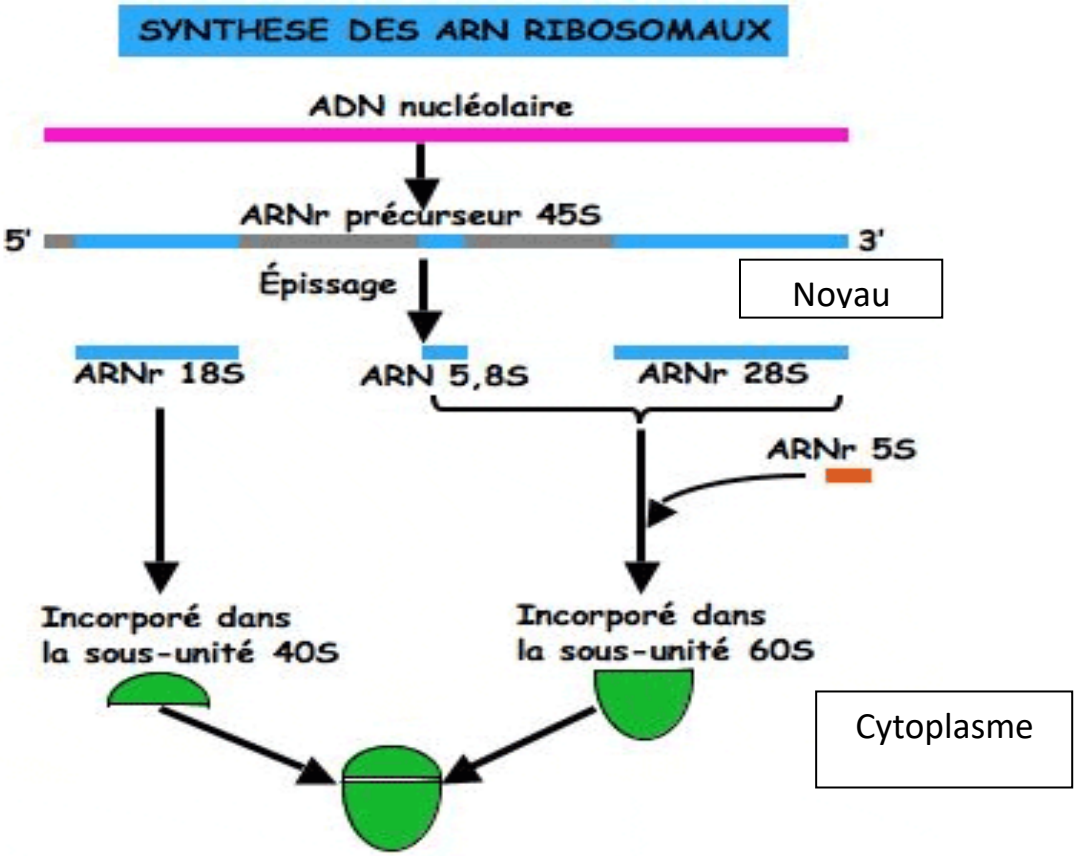
6. **<u>Nucléoles et maladies</u>**:

- ***Le syndrome de Werner****:* est une maladie héréditaire caractérisée par un vieillissement prématuré, due à une mutation d'une protéine impliquée dans la transcription de l'ADN nucléolaire.
- ***Le syndrome de Treacher Collins* :** qui est une maladie génétique qui affecte le développement de la face et du crane, due à une mutation d'un gène qui code pour une protéine nucléolaire (treacle).




constriction secondaire
= Organisateur nucléolaire
tous les ARNr sauf ARNr 5S
bras court
centromère = constriction primaire
ARN polymérase I
bras long
13, 14, 15,21 et 22
Aire nucléolaire
chromosome acrocentrique


les ARNm.
espaceur intergénique non transcrit
1 gène d'ADNr
18S
5,8S
28S
transcription
ARN polymérase I
ARNr 45S
clivage des espaceurs intragéniques transcrits
Endonucléases
SNoRNP
Protéines "solubles"
matrice nucléolaire
3 ARNr nucléolaires
Protéines ribosomales
ARNr 5S
nucléoplasme
(ARN Polymérase III
petite sous-unité du ribosome
grande sous-unité du ribosome
Sortie dans le cytosol au travers des pores nucléaires
+ ARNm
Association des 2 sous-unités en ribosome dans le cytosol
au moment de l'initiation de la synthèse protéique
cytosol
ARNm


SYNTHESE DES ARN RIBOSOMAUX
ADN nucléolaire
ARNr précurseur 45S
5'
3'
Épissage
Novau
ARNr 18S
ARN 5,8S
ARNr 28S
ARNr 5S
Incorporé dans
la sous-unité 40S
Incorporé dans
la sous-unité 60S
Cytoplasme

Caractères morphologiques de la cellule cancéreuse :

Sur le plan morphologique, les cellules cancéreuses peuvent montrer de nombreuses **modifications des caractères normaux** de la cellule, mais aucun critère cytologique n'est spécifique d'un cancer.

Les organites intra cellulaires peuvent être touchés dans leur **taille**, leur **forme** ou leur **nombre**.

1-Anomalies des noyaux : l'aspect du noyau constitue le signe le plus caractéristique.

- **Anisocaryose :** inégalité de la taille d'un noyau à un autre dans un même tissu (noyaux monstrueux).
- **Irrégularité de forme et de contour.**
- Noyaux multiples.
- Augmentation du **rapport nucléo cytoplasmique**.
- Condensation de la **chromatine**, ou hyperchromatisme nucléaire.
- Anomalies du nucléole : nucléole volumineux, irrégulier, ou multinucléolation.

2-Anomalies des mitoses : le nombre et le caractère atypique des mitoses sont en faveur de la malignité.

- Augmentation du nombre de mitoses avec raccourcissement de l'interphase.
- Des mitoses anormales, multipolaires, avec répartition irrégulière des chromosomes.

3-Anomalies du cytoplasme :

- **Anisocytose** : les cellules sont de taille et de forme irrégulière, gigantisme cellulaire.
- Le cytoplasme est réduit et basophile.
- Accumulation de certains produits d'élaboration ex : kératine, mucus, glycogène.

4-Anomalies de la membrane plasmique :

- en microscopie optique : elle apparaît épaissie et irrégulière.
- en microscopie électronique : elle est hérissée de microvillosités amorphes et irrégulières, les jonctions cellulaires sont aussi touchées.

Références bibliographiques :

1. Biologie Cellulaire. Abrégés. Marc Maillet.9ème édition, Masson2002.
2. Biologie Cellulaire. Y Bassaglia. Maloine 2001.
3. Biologie cellulaire .MC Dscamps. PCEM1. Ediscience .2007.
4. Cours de Biologie Cellulaire : Pierre Cau, Raymond Seite. Edition ellipses.1999.
5. Cytologie & Physiologie cellulaire. M. Abdelali, H. Benzine-Challam, A.Madoui-
6. Dekar. Office des Publications Universitaires 2008.
7. La cellule et sa physiologie : M Bendjelloul. Office des Publications Universitaires 2011.
8. Mini manuel de Biologie Cellulaire: cours QCM, QROC. J M Petit, S Arico, R Julien. Dumond 2008.