Faculté de médecine d'Alger Ziania
Département de médecine
Enseignement de cytologie première année de médecine
Année universitaire 2020/2021

LE NOYAU INTERPHASIQUE

DR F. HAMOUM

PLAN

I. Définition- Généralités.
II. Structure du noyau interphasique.
A/ Mise en évidence.
B/ Caractères généraux.
III. L'enveloppe nucléaire.
IV. Le pore nucléaire.
V. Le nucléoplasme.
VI. Biogénèse.

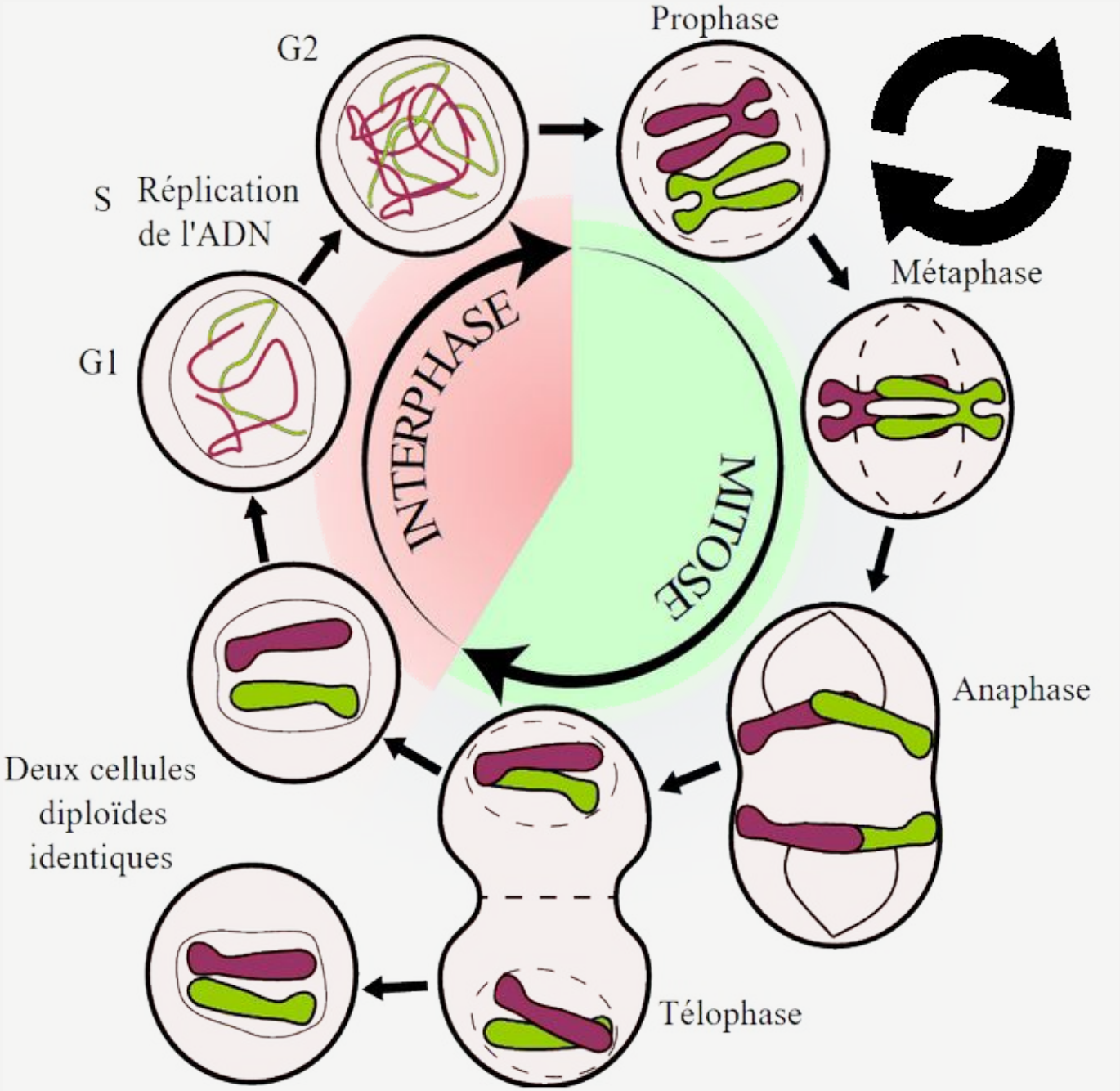
I. DÉFINITION - GÉNÉRALITÉS :

- Le noyau est un **organite** spécifique des cellules **eucaryotes** visible uniquement durant **l'interphase** où il constitue un compartiment isolé du reste du cytoplasme par une enveloppe nucléaire.
- **Centre vital** de la cellule, le noyau est indispensable à la vie des cellules eucaryotes car:

✔ Il est porteur du message héréditaire ou **génome** sous forme d'**ADN**.

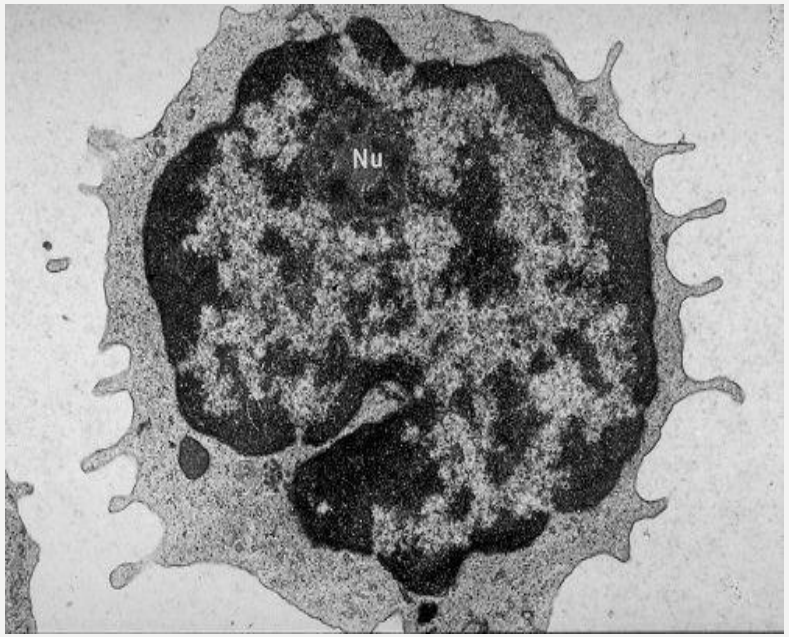
✔ Capable de conserver ce message malgré les divisions cellulaires grâce à la duplication de l'ADN.

✔ Responsable de la synthèse des ARNm (messager), ARN_t (transfert) et ARN_r (ribosomal) indispensables aux synthèses protéiques.


G2
Prophase
S
Réplication
de l'ADN
Métaphase
G1
INTERPHASE
MITOSE
Anaphase
Deux cellules
diploïdes
identiques
Télophase

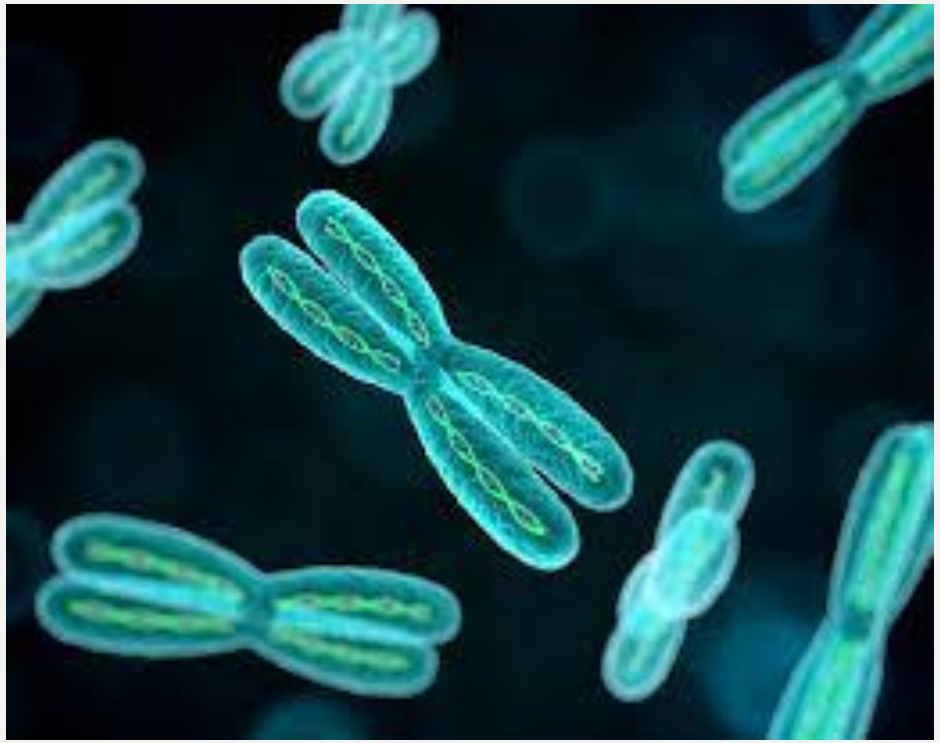
Le noyau de la cellule eucaryote

Présent dans la cellule en interphase



En interphase , le noyau apparait comme une masse dense renfermant le génome (ADN) sous forme de chromatine.

Disparait au moment de la division cellulaire



Alors que dans une cellule en division le génome prend la forme de chromosomes

II. STRUCTURE :

A/ Mise en évidence:

- Contrairement aux autres organites cellulaires visibles uniquement en microscopie électronique, le microscope optique révèle déjà la complexité structurale du noyau interphasique.
- Il comprend :

✔ Un contenant : **l'enveloppe nucléaire**.

✔ Un contenu :

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

LES TECHNIQUES

En microscopie optique :

- *In VIVO en contraste de phase*: le noyau apparait turgescent, animé de mouvements de rotation.
- *Par coloration standard* : hématoxyline-éosine le noyau apparait basophile.
- *Par coloration spéciale* : bleu de toluidine, coloration de Unna et Brachet (pour la mise en évidence des acides nucléiques, coloration de Feulgen (colore l'ADN en violet).

En microscopie électronique :

- L'observation de coupes minces au MET ou MEB avec utilisation de différentes techniques (cryodécapage, coloration négative…) associées au traitement des images en 3D par ordinateur permet de préciser l'organisation ultra-structurale du noyau interphasique.

B/Caractères généraux :

a) La constance :

- Le noyau existe dans toutes les cellules eucaryotes à l'exception des :

⇨ **Érythrocytes** (globules rouges)

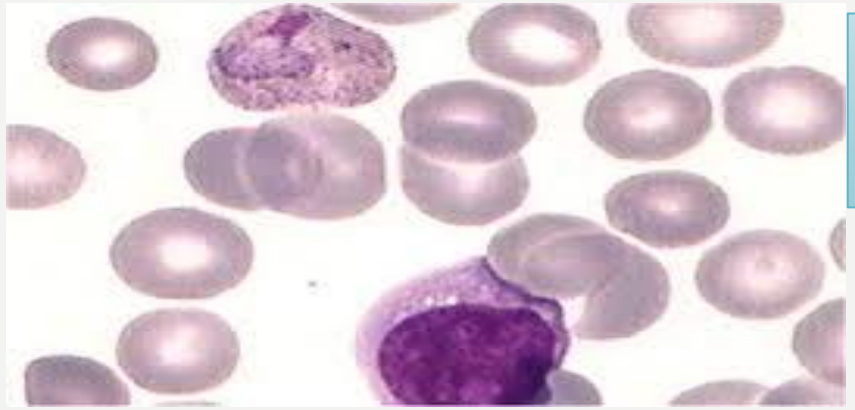
⇨ **Kératinocytes** de la couche cornée des épithéliums malpighiens kératinisés.

Exemple : Les squames au niveau de la peau.

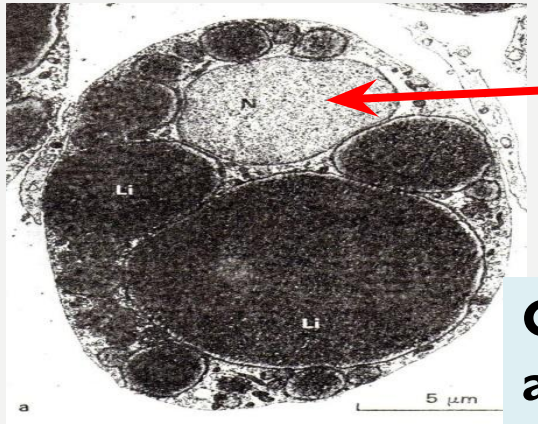
b) La position :

- Variable selon le type cellulaire :

- Souvent au **centre** de la cellule : cellules souches.
- Il peut être **refoulé** à la base : cellules intestinales.
- **Périphérique** : dans les adipocytes et les cellules musculaires.

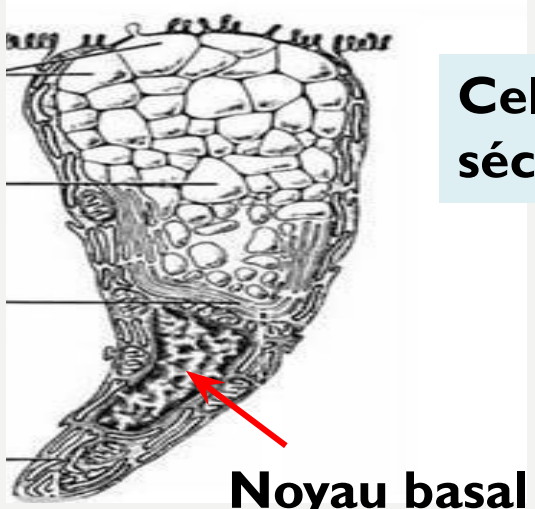


Microphotograpie d'un frottis sanguin



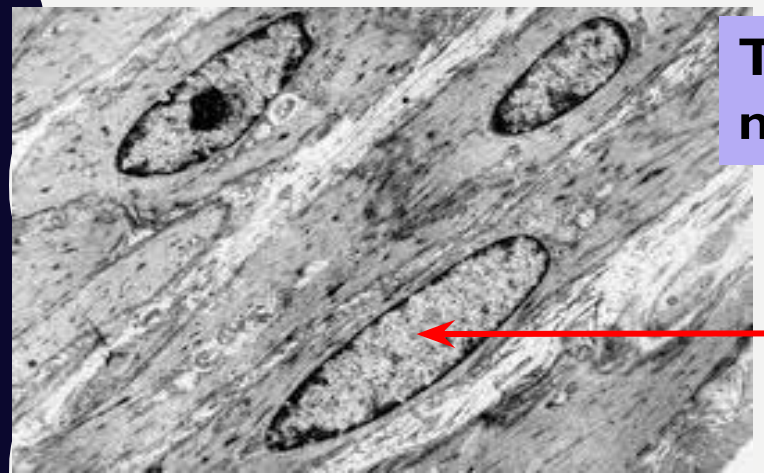
Noyau périphérique

Cellule adipeuse



Cellules sécrétrice

Noyau basal



Tissu musculaire

Forme allongée

Globule blanc

Forme polylobée

c) La forme:

- Variable selon la morphologie de la cellule :

⇨ **Sphérique** (arrondi) dans les cellules cubiques et polyédriques.

Exemple : les lymphocytes, les hépatocytes, les neurones.

⇨ **Ovoïde** dans les cellules fusiformes, allongées.

Exemple : Entérocytes, cellules musculaires, les fibroblastes.

⇨ **Aplati** dans les cellules muqueuses (car écrasé par les boules de mucus).

⇨ **Polylobé** dans les polynucléaires et les mégacaryocytes.

- Il faut noter aussi que la forme du noyau peut varier avec l'activité cellulaire. Dans les cellules hyperactives, le noyau présente des contours irréguliers.

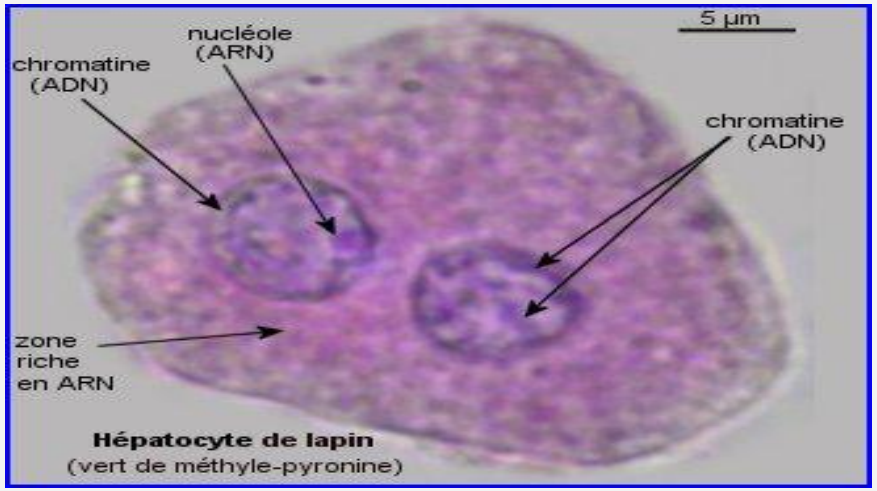
d) Le nombre

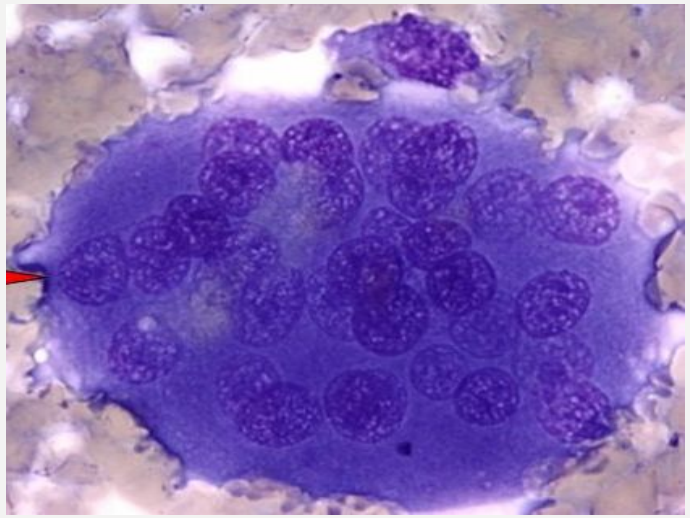
- Le nombre est généralement unique mais on peut avoir des cellules :

 Binuclées : les hépatocytes, cellules mésothéliales, cellules de l'épithélium urinaire.

 Plurinuclées : les ostéoclastes.

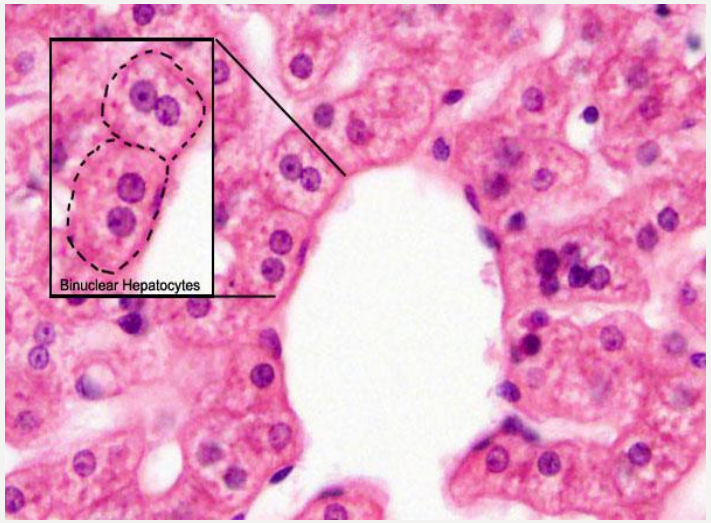
cellule hépatique binucléé





Microphotographie d'un ostéoclaste

cellule musculaire plurinucléé



Microphotographie du foie

e) La taille (volume nucléaire)

- Le volume du noyau est proportionnel à celui de la cellule, il est caractérisé par le rapport :

$$RNP = \frac{V.nucélaire}{V.cellulaire - V.nucélaire}$$

- Le RNP est constant durant la vie d'une cellule mais varie :

 <u>Au cours de l'embryogénèse :</u>

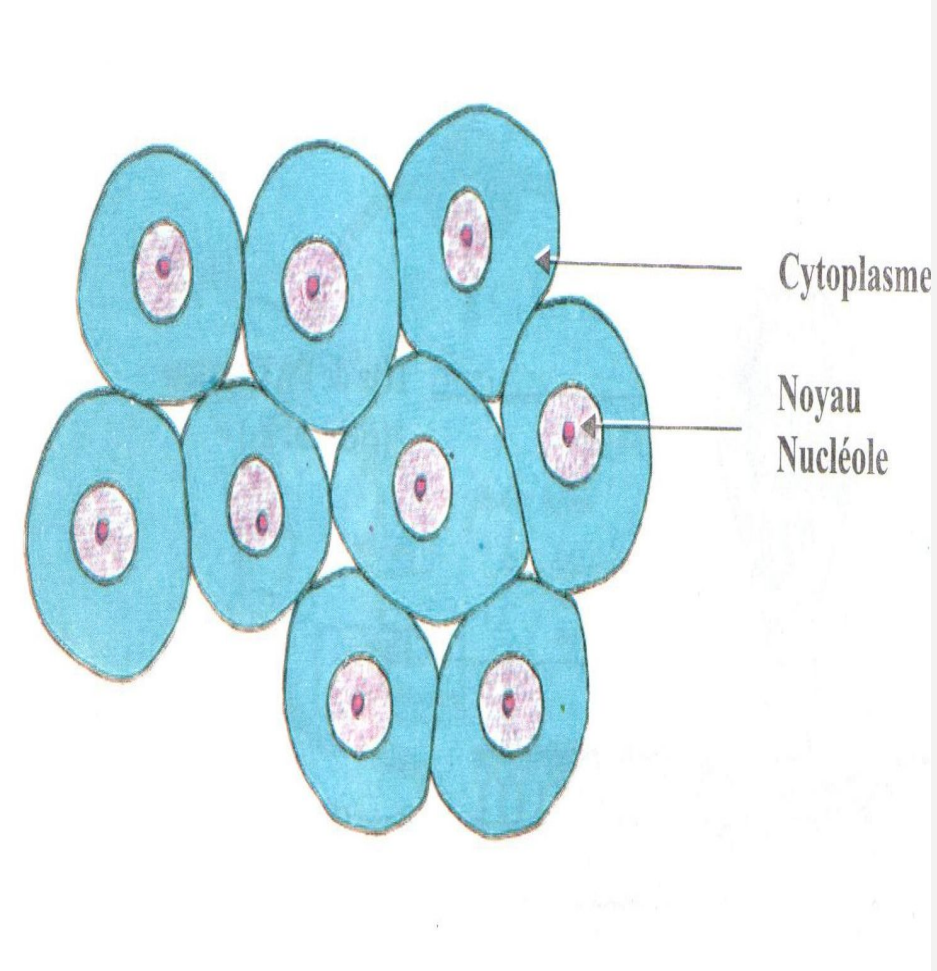
Au départ, le RNP est élevé puis il diminue progressivement pour devenir constant et spécifique au stade de blastula.

 <u>En fonction du capitale chromosomique :</u>

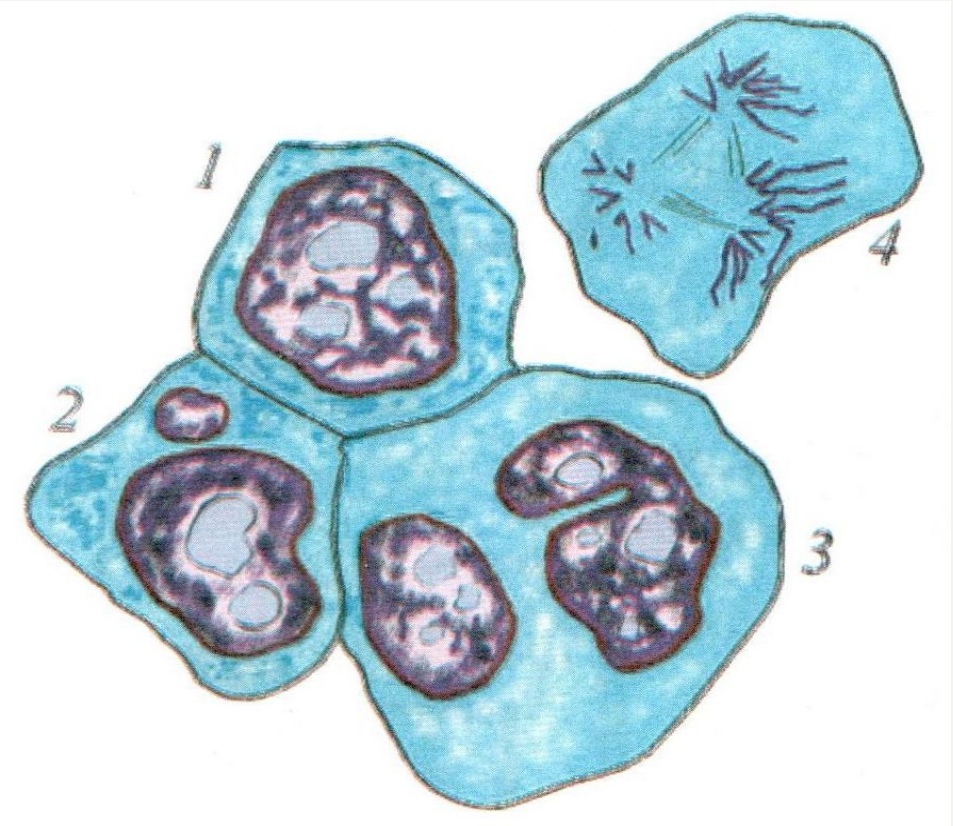
Dans une cellule tétraploïde le RNP est plus élevé que dans une cellule diploïde.

 <u>En fonction de l'activité cellulaire</u> : Les cellules endocriniennes présentent un RNP élevé au cours de la phase d'élaboration des hormones.

 Le RNP est un critère d'identification des cellules cancéreuses, en effet, quand il est <u>élevé</u> dans une cellule adulte, c'est un indice de **transformation tumorale**.



Cellules normales



Cellules tumorales

Modifications de la forme, de la taille et du nombre des noyaux = Signes de transformation tumorale

III. L'ENVELOPPE NUCLÉAIRE

1.Définition:

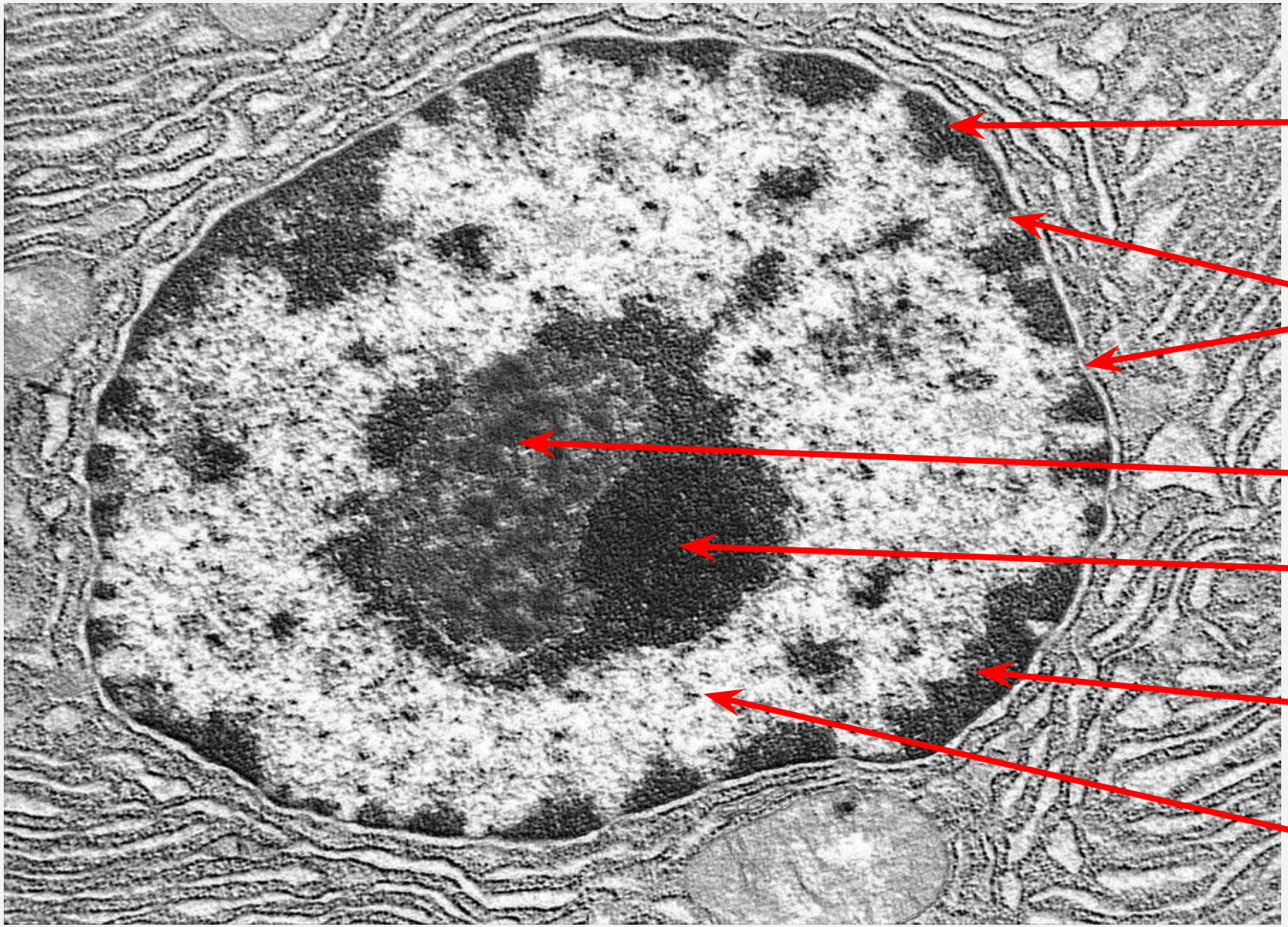
C'est un ensemble membranaire complexe caractéristique des cellules eucaryotes qui:

- Constitue une barrière morphofonctionnelle séparant la chromatine du cytoplasme durant l'interphase.
- Elle constitue une portion spécialisée du réticulum endoplasmique et représente le compartiment le plus interne du système endomembranaire.

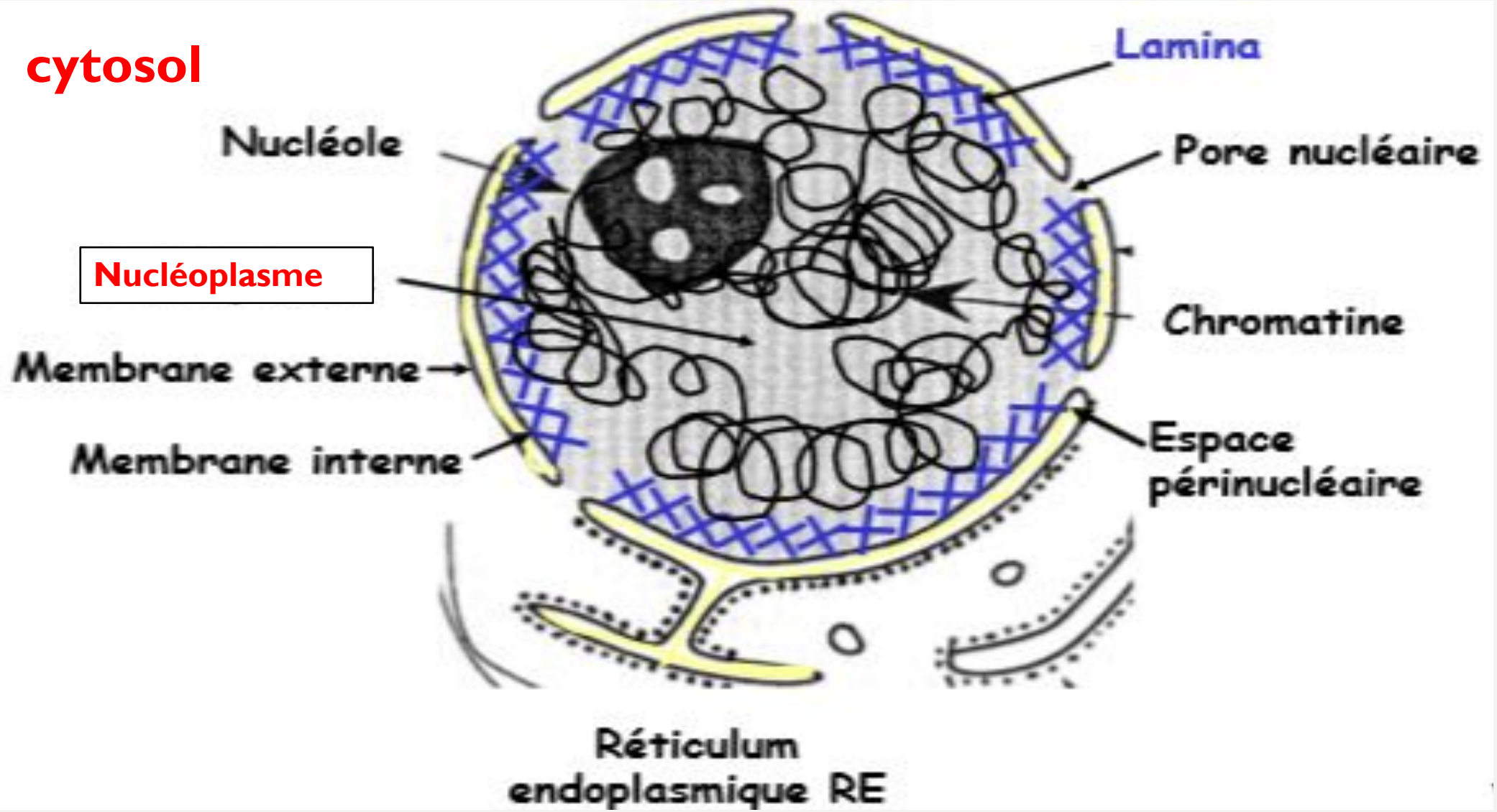
2. Ultrastructure:

- L'enveloppe nucléaire apparait formée de **deux membranes tristratifiées** de 75A° d' épaisseur chacune.
- Ces deux membranes sont séparées par un **espace péri nucléaire** large de 200 à 400A°.
- Ces deux membranes sont interrompues ,par endroits, par des structures complexes appelées les pores nucléaires.

Ultrastructure du noyau interphasique après coupe mince



Représentation schématique de l'aspect ultrastructural du noyau de cellule eucaryote en interphase



a. La membrane externe :

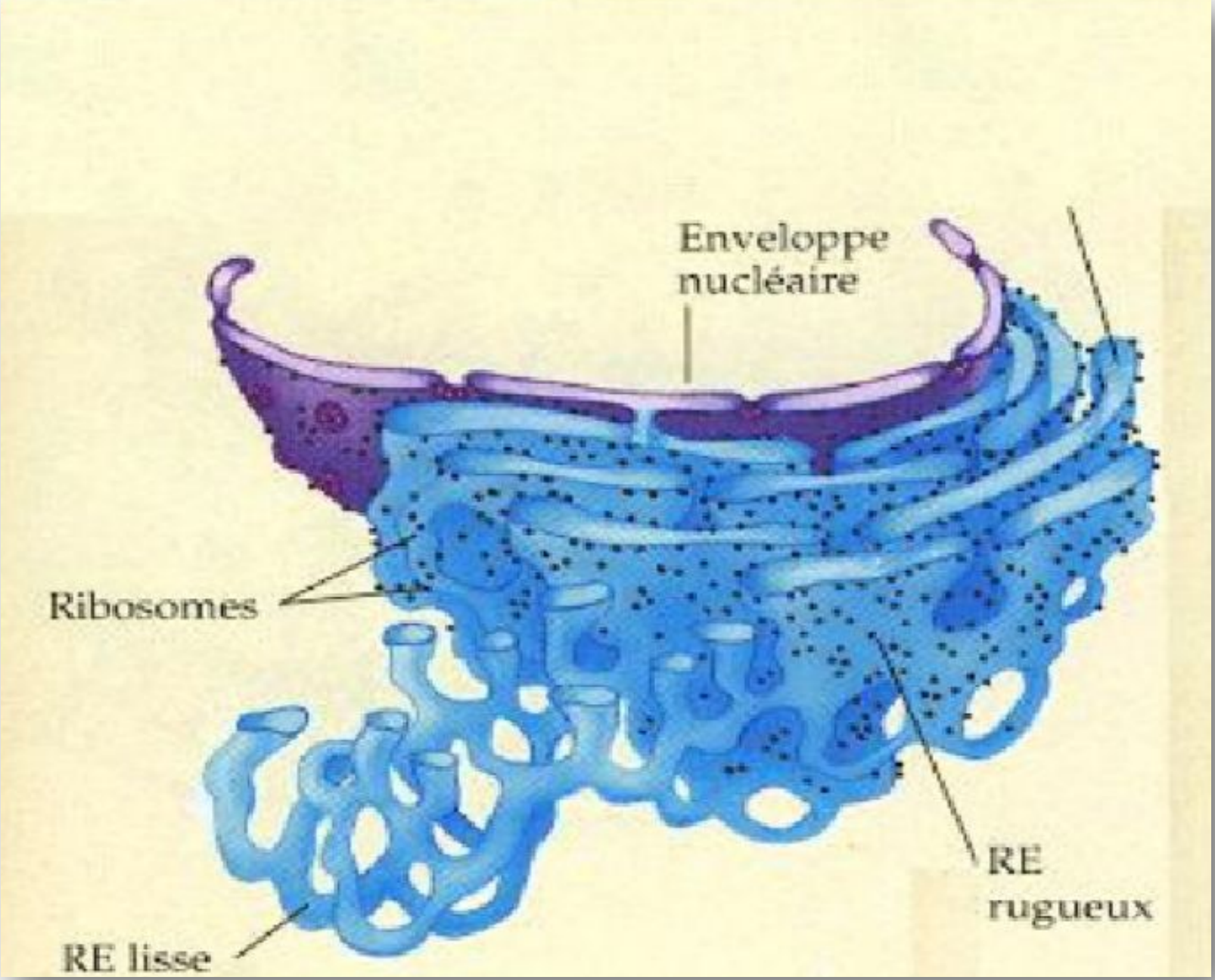
- Est garnie, sur sa face hyaloplasmique de ribosomes, et est en continuitée avec le réticulum endoplasmique.
- Contient **70%** de protéines et **30%** de lipides.
- Est très riche en enzymes : la glucose-6-phosphatase, deux chaines de transport d'électrons (les cytochromes).

b. L'espace périnucléaire:

- Situé entre les deux membranes, représente le lieu de stockage des ions calcium.
- Constitue une zone vectrice en communication avec les cavités du réticulum endoplasmique.

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 ses 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.

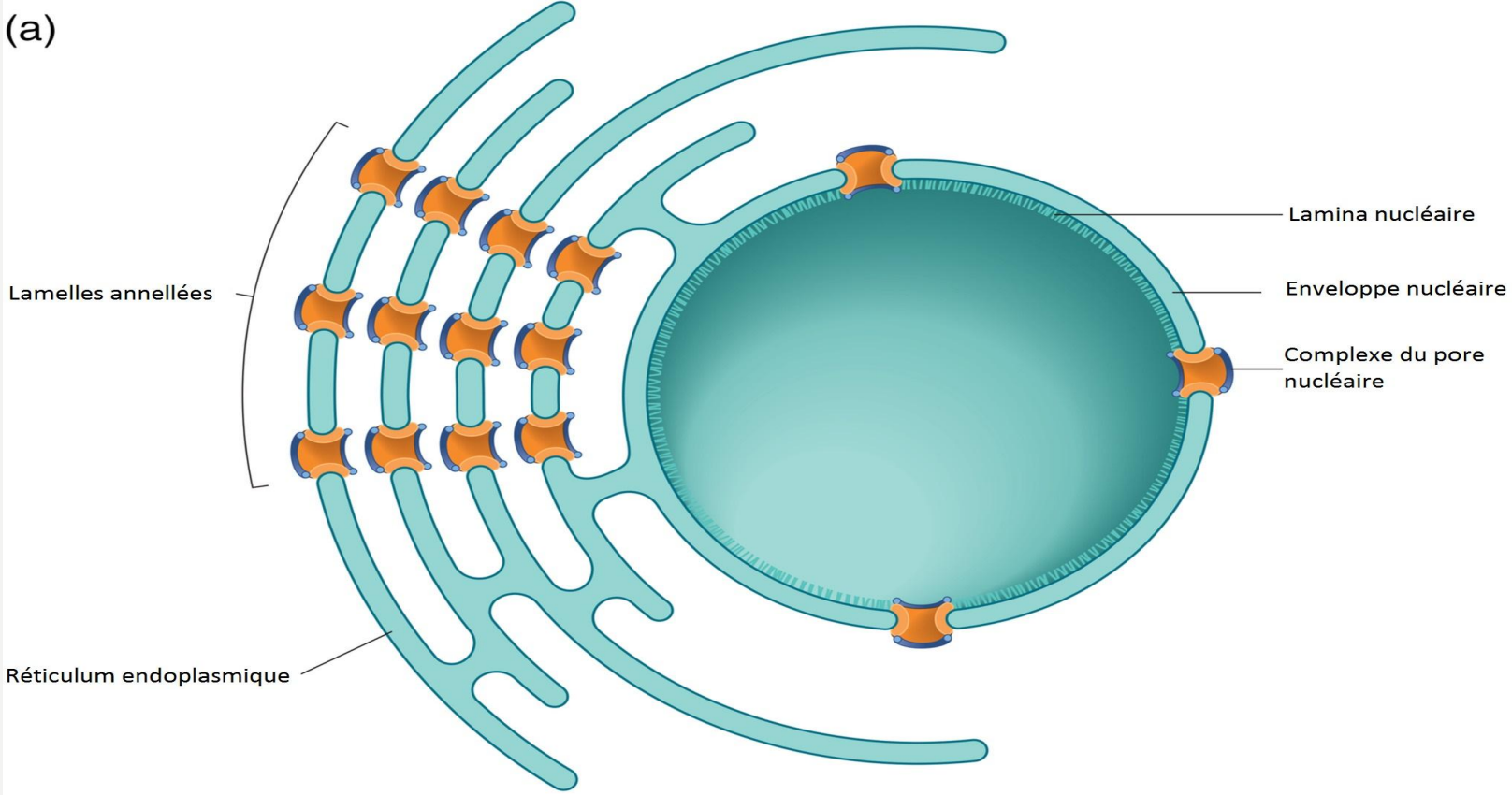

Enveloppe
nucléaire
Ribosomes
RE
rugueux
RE lisse

3. Rôles:

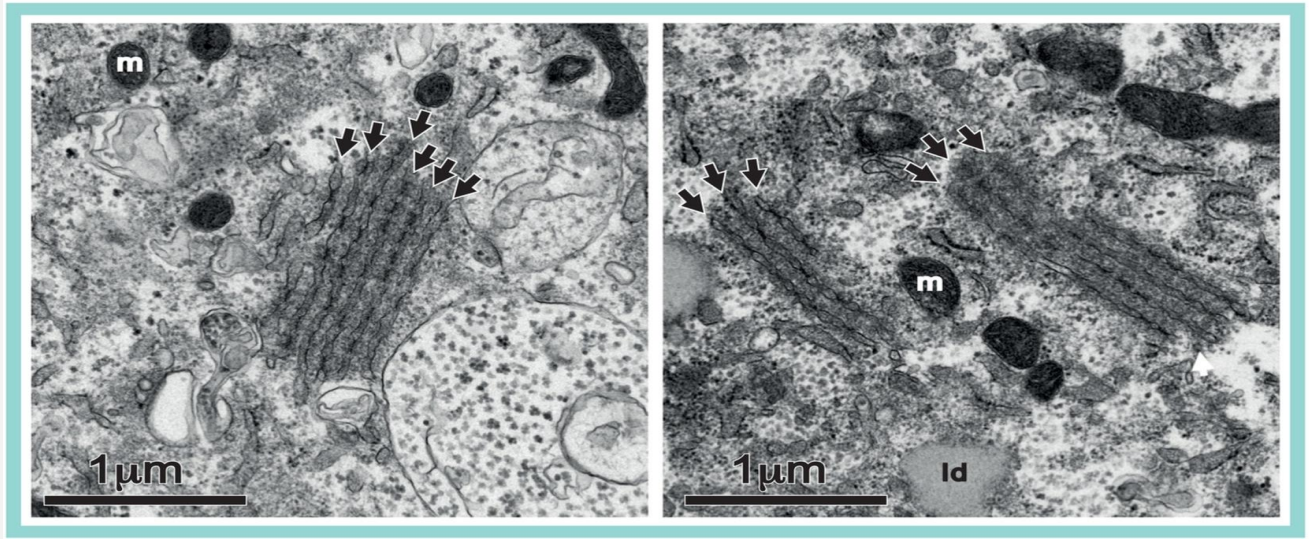
- Elle protège le génome (isole l'ADN permettant sa réplication et sa transcription durant l'interphase).
- Elle joue le rôle de barrière contrôlant le passage de l'eau, des ions et des macromolécules.
- Elle est impliquée dans les échanges nucléo cytoplasmiques à travers les pores nucléaires.
- Elle participe à la synthèse des protéines, de par sa membrane externe qui est garnie de ribosomes.
- Elle assure le transport actif du Ca++, ainsi que son stockage dans l'espace périnucléaire.
- Elle maintient la forme du noyau grâce à la lamina.
- Rôle dans la genèse de certains organites cytoplasmiques :

- Formation des lamelles annelées : formation constituées de membranes paires, parallèles à l'enveloppe nucléaire, contenant un matériel dense aux électrons. Elles seraient porteuses d'information et de substances nucléaires dirigées vers le cytoplasme.
- Formation du réticulum endoplasmique par fragmentation de l'enveloppe nucléaire lors de la mitose.
- Formation de l'appareil de Golgi par bourgeonnement de la membrane externe de l'enveloppe nucléaire.

(a)


Lamelles annellées
Réticulum endoplasmique
Lamina nucléaire
Enveloppe nucléaire
Complexe du pore nucléaire

(b)


m
1µm
m
1µm
ld

IV. LE PORE NUCLÉAIRE

1.Définition:

- Ce sont des structures complexes constituées par des **zones d'interruptions** (ouvertures) de **l'enveloppe nucléaire** au niveau desquelles on retrouve un complexe de protéines chargées positivement appelées **nucéloporines** (le complexe du pore nucléaire).
- D'un poids moléculaire de 125 M de Dalton, les pores nucléaires jouent un rôle fondamentale dans les échanges nucléocytoplasmiques.

2.Dynamique du pore:

❖ Le nombre : variable 3000 à 4000 pores par noyau ce nombre est proportionnel à l'activité physiologique de la cellule.

Les pores ne sont donc pas des structures permanentes mais dynamiques susceptibles de disparaitre lors de la mise au repos de la cellule.

❖ La distribution:

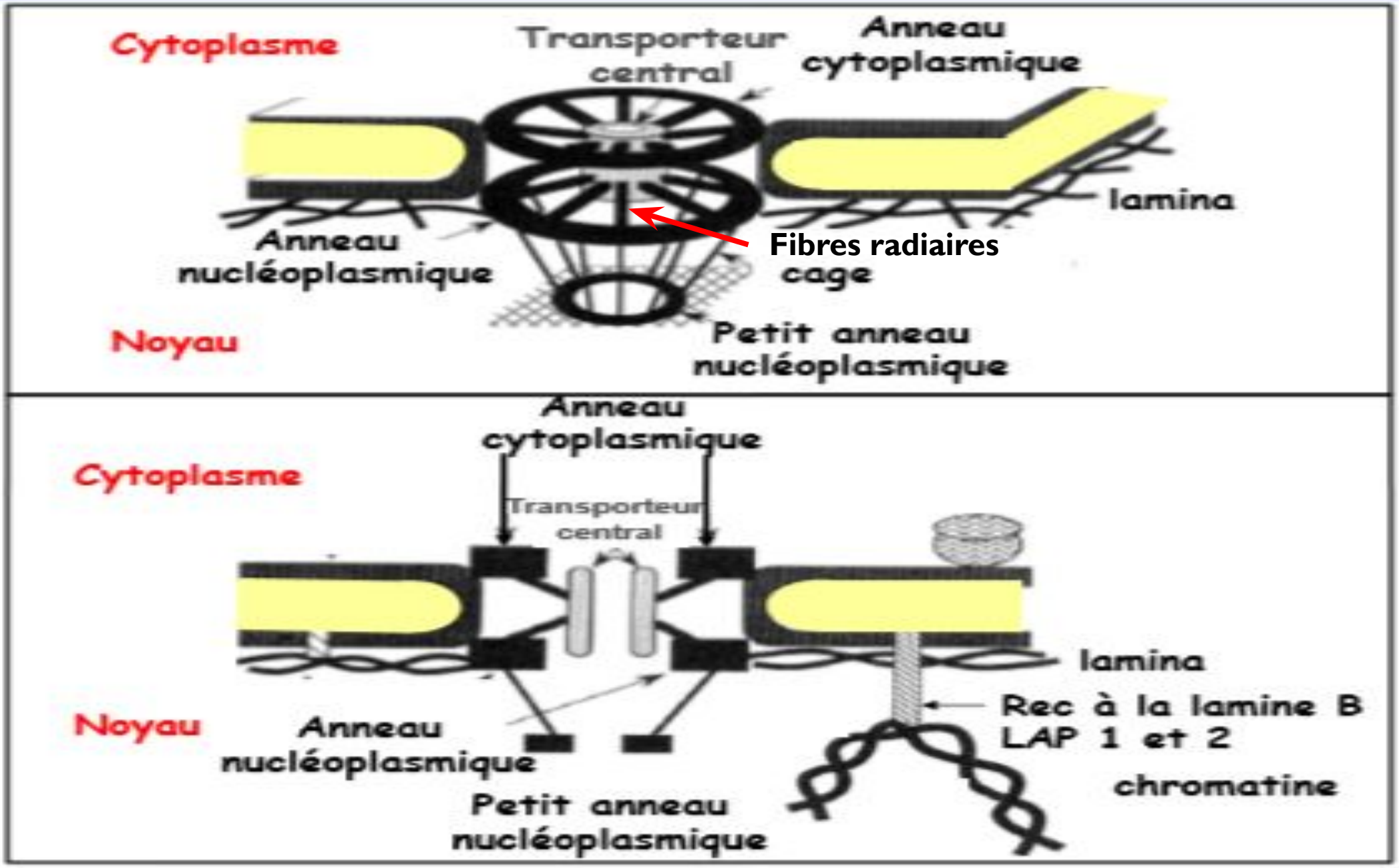
- Lorsqu'ils sont peu nombreux ils se repartissent au hasard.
- Lorsqu'ils sont nombreux ils se disposent à intervalles réguliers de 130 Å.

3.Structure tridimensionnelle:

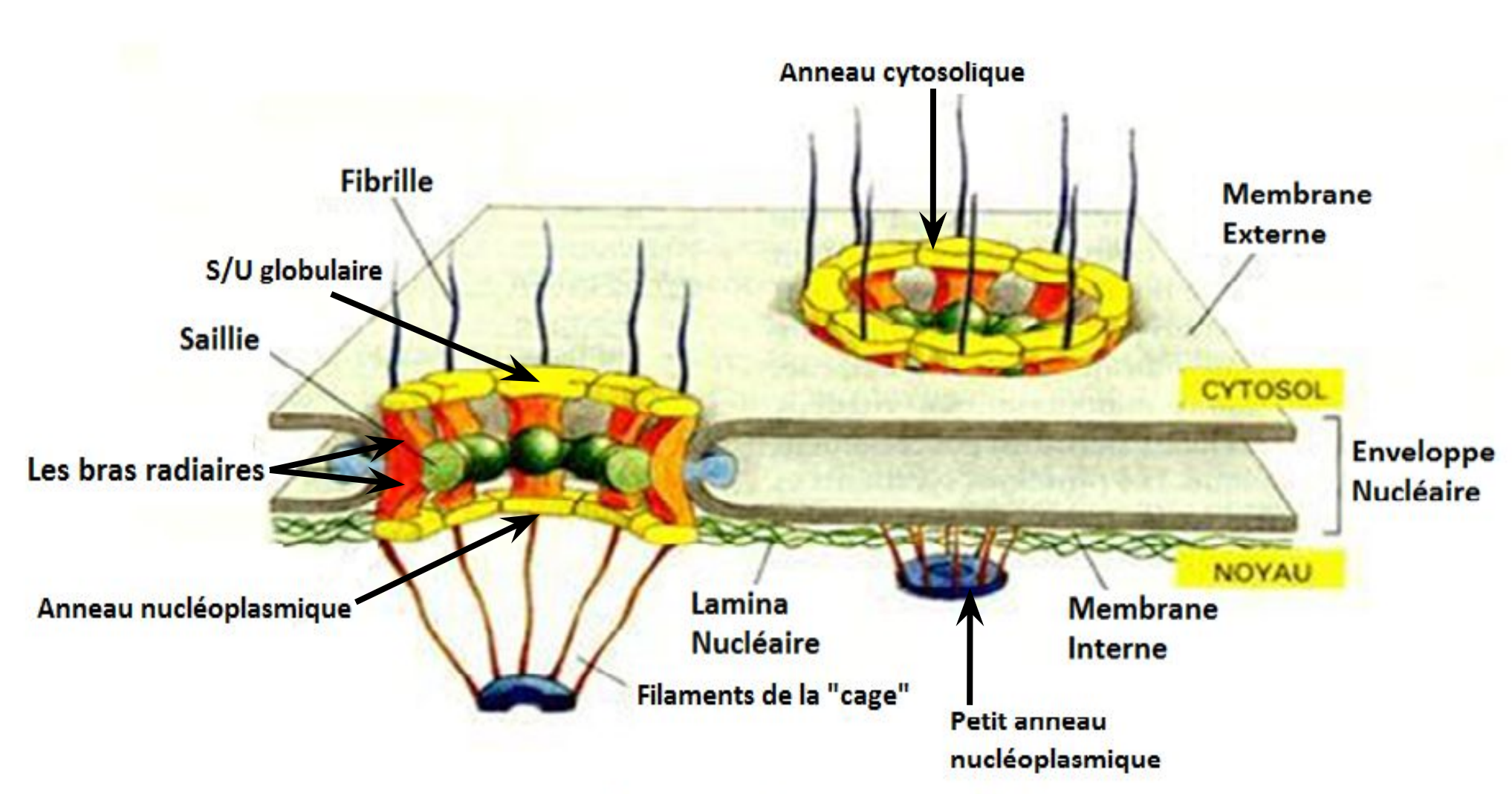
a- Vue de profil:

- Le pore présente une architecture géométrique **octamérique** (organisation en 8 sous unités).
- Il comprend en coupe, 2 anneaux principaux, constitués chacun de **8 sous unités globulaires:**
  - **Un anneau cytosolique**
  - **Un anneau nucléoplasmique**
- Vers le pore chaque sous unités émet un bras (**8 paires de bras**) laissant entre eux des **canaux latéraux** de **10nm** environs.
- L'ensemble des bras forment un tunnel central d'environs 40nm de diamètre (**le transporteur central**).
- Il existe un anneau de Θ < à celui des 2 anneaux principaux : **c'est le petit anneau nucléoplasmique** situé plus en profondeur et **relié à l'anneau nucléoplasmique principal** par des **filaments radiaires** organisés en une **« cage » ou panier**.
- L'anneau cytosolique comporte lui aussi des **filaments perpendiculaires** dirigés vers le cytosol.

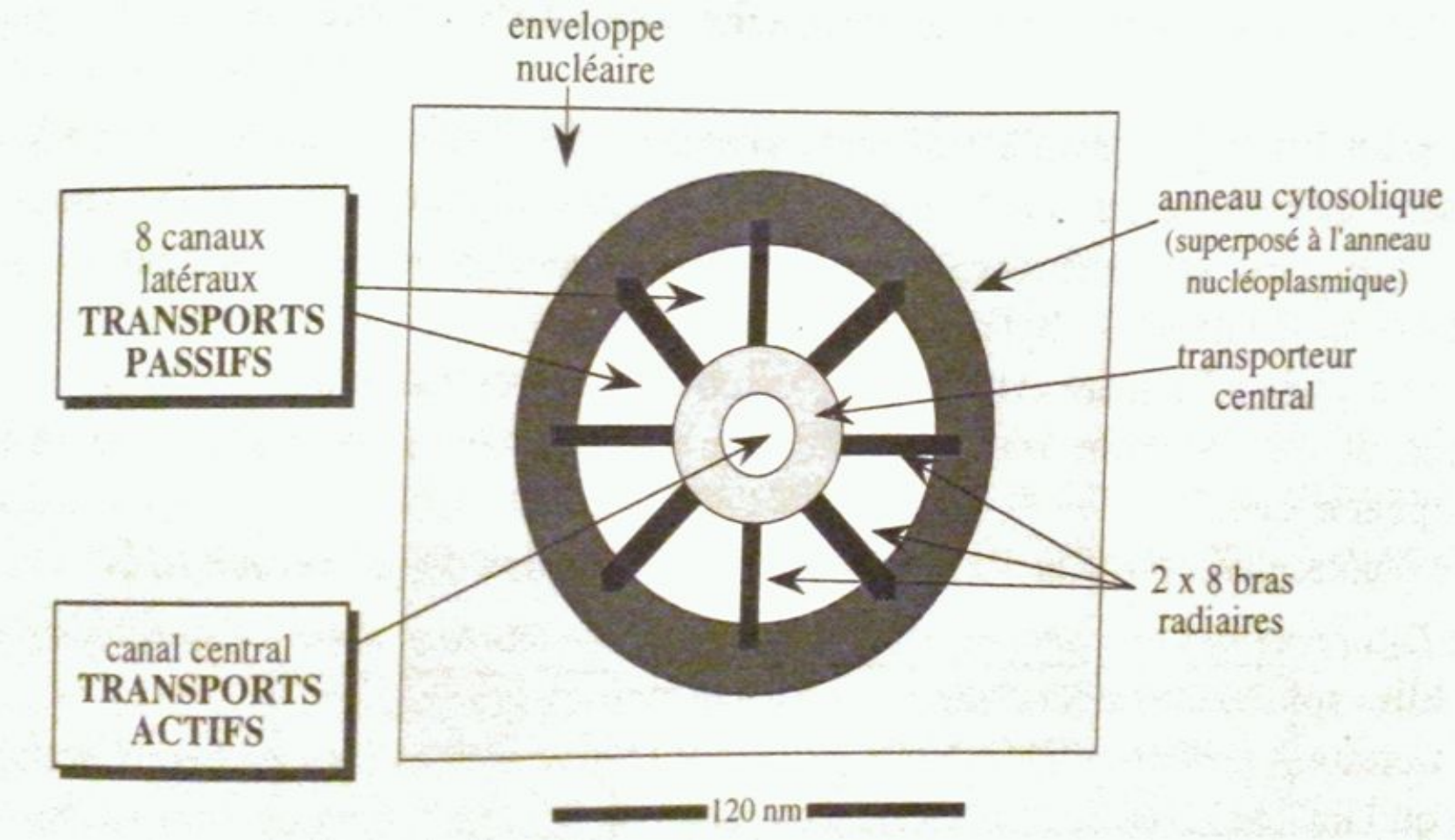
Représentation schématique du complexe du pore vu de profil



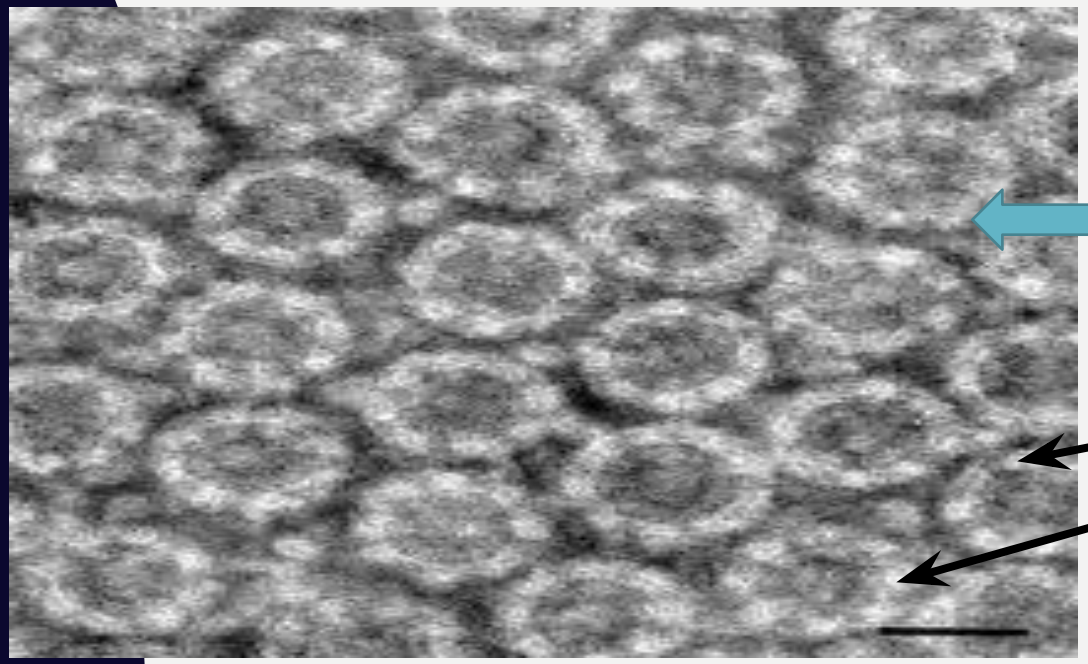
Structure tridimensionnelle des pores nucléaires



<u>b- Vue de face</u>: le pore nucléaire comporte **un orifice central** occupé par le **transporteur central** et **8 canaux latéraux** délimités par les 2 anneaux principaux et les **2 x 8 paires radiaires** qui les relient .



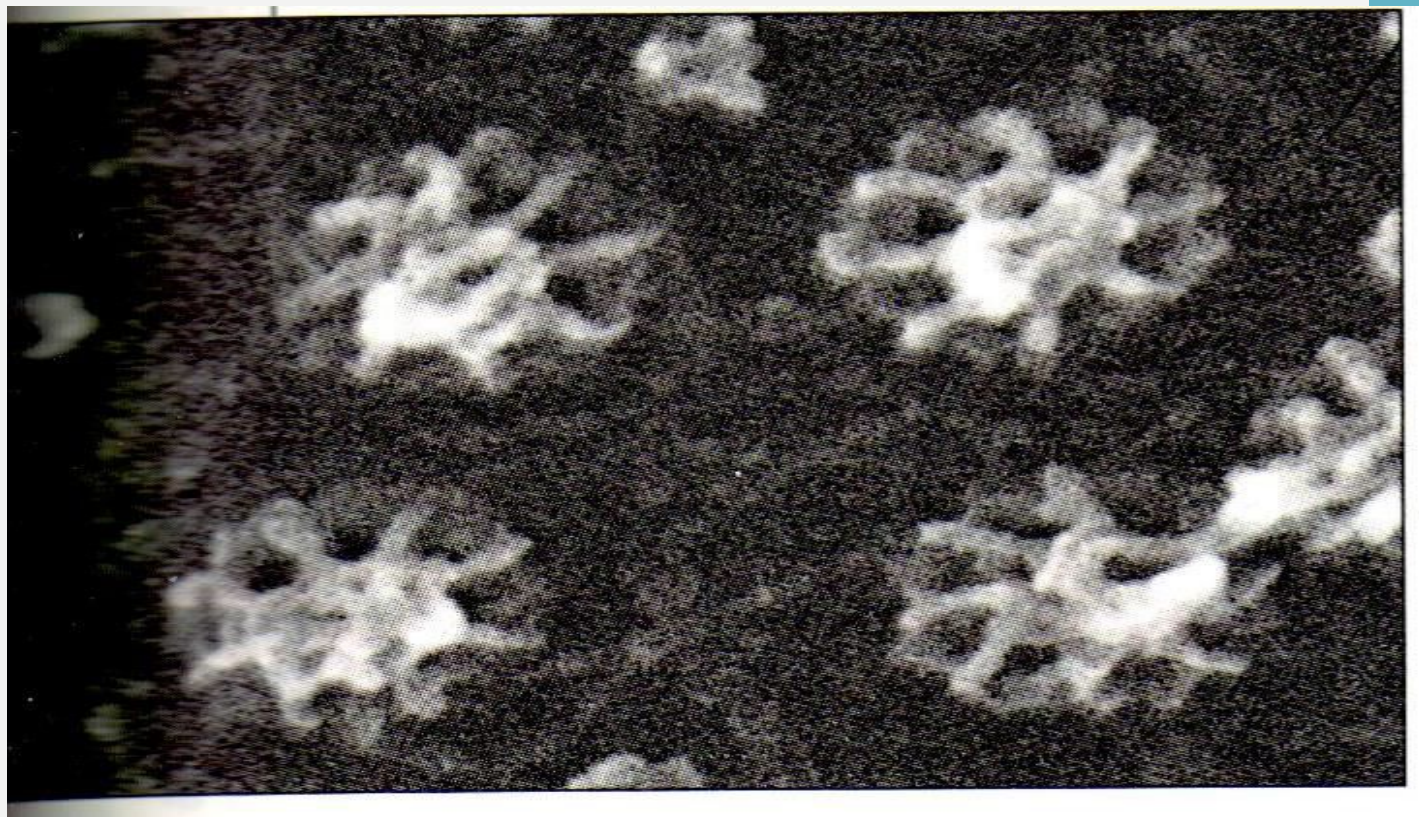
<u>Vue de face d'un pore nucléaire à partir du cytosol</u>



Complexe de pores après **coloration négative vu de face**

Nucléoporines

Réplique passant par les complexes de pores :
8 bras radiaires /canaux latéraux + canal central



4.Composition chimique du pore :

Est encore incomplètement déterminée, 10% des protéines seulement qui sont connues, dénommées **nucléoporines** représentées par:

-Des glycoprotéines transmembranaires ancrées dans l'EN, **exemple**: nucléoporine **GP 210 (N-glycosylée)**.

-Des glycoprotéines non ancrées dans l'EN, donc cytosoliques, **exemple:** la glycoprotéine **P62 (O-glycosylée)**.

Certaines de ces protéines possèdent un domaine de fixation à l'ADN ou aux ARN.

- Le canal central est occupé par **un granule central** composé de ribosomes néo-synthétisés ou par d'autres substances qui transitent par le pore.

5. Physiologie du pore:

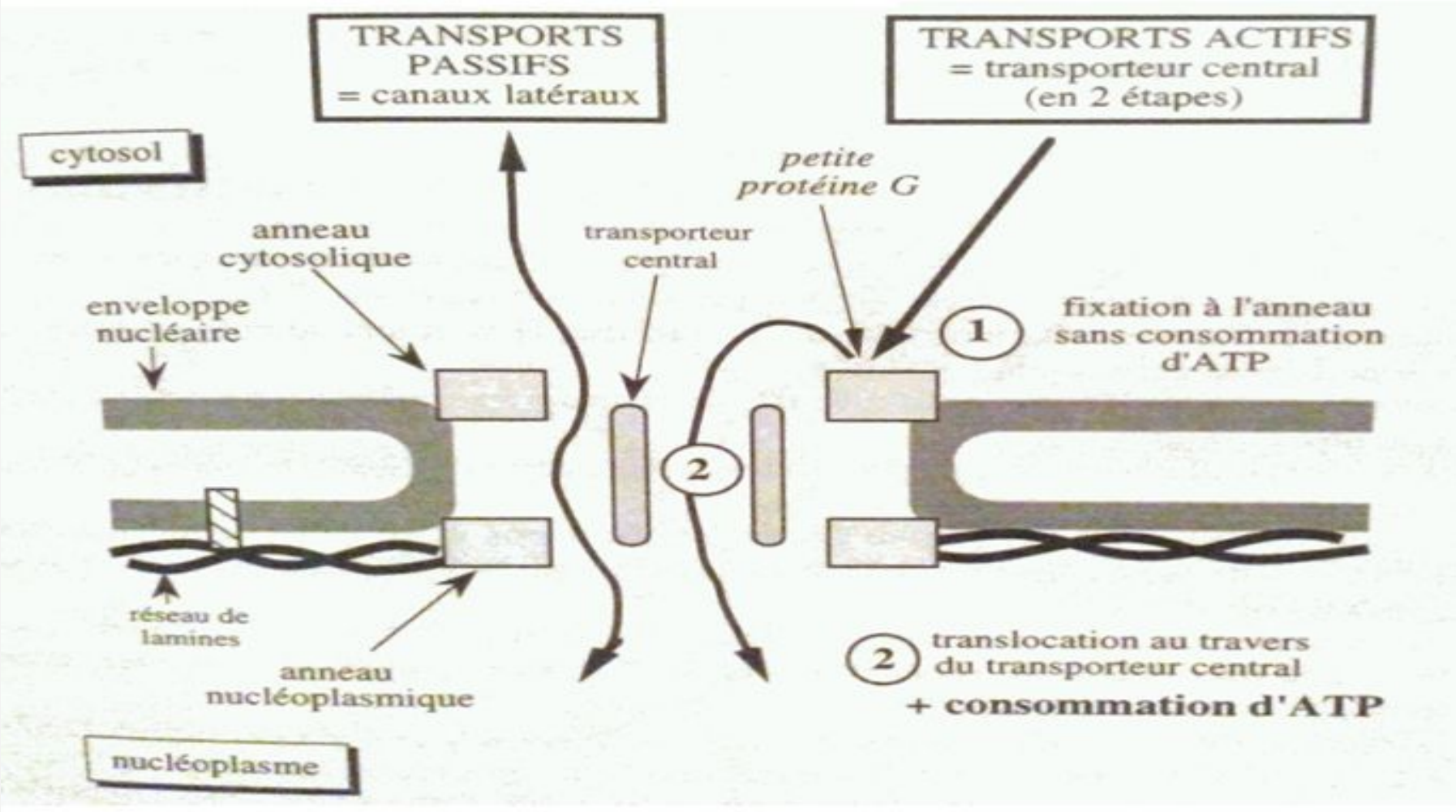
Le pore nucléaire assure les échanges bidirectionnels entre le cytoplasme et le nucléoplasme avec ou sans consommation d'énérgie.

Cytoplasme $\rightleftharpoons$ **Nucléoplasme**

(Avec ou sans consommation d'énergie)

a- <u>Transports sans consommation d'énergie</u>: transports passifs

- Concernent les petites molécules de poids moléculaire < 4OKda (nucléotides et les ions).
- Se fait à travers **les canaux latéraux** du pore.



b- <u>Transports avec consommation d'énergie</u>: transports actifs

- Concernent les molécules de **haut PM** (≥ 4OKda) **:**

- **Importation** dans le **nucléoplasme de protéines avec signal d'adressage** au noyau.
- **L'exportation d'ARN** vers le cytosol.

- Ils se font à travers **l'orifice central** du pore et se déroule en **2 étapes :**

<u>1ère Etape :</u> fixation des molécules à transporter sur l'un des anneaux principaux selon le sens du transport sans consommation d'énergie (ATP).

<u>2ème Etape :</u> les molécules ou substrats traversent l'orifice central du pore avec consommation d'énergie (ATP).

- **<u>Dans le cas de l'importation des protéines dans le nucléoplasme</u>:** telles que**:**

- Les protéines Ɛthétisées dans le hyaloplasme (exemple: enzymes de la réplication et de la duplication de l'ADN et les protéines associées à l'ADN).

- Les protéines entrant dans la composition des particules ribonucléoprotéiques.

- Ces protéines possèdent un signal d'adressage nucléaire appelé **NLS** (Nuclear Localization Signal).

- Le processus d'importation de ces protéines se déroule en plusieurs étapes:

1- Le **NLS** démasqué **par plusieurs protéines Hsp.**

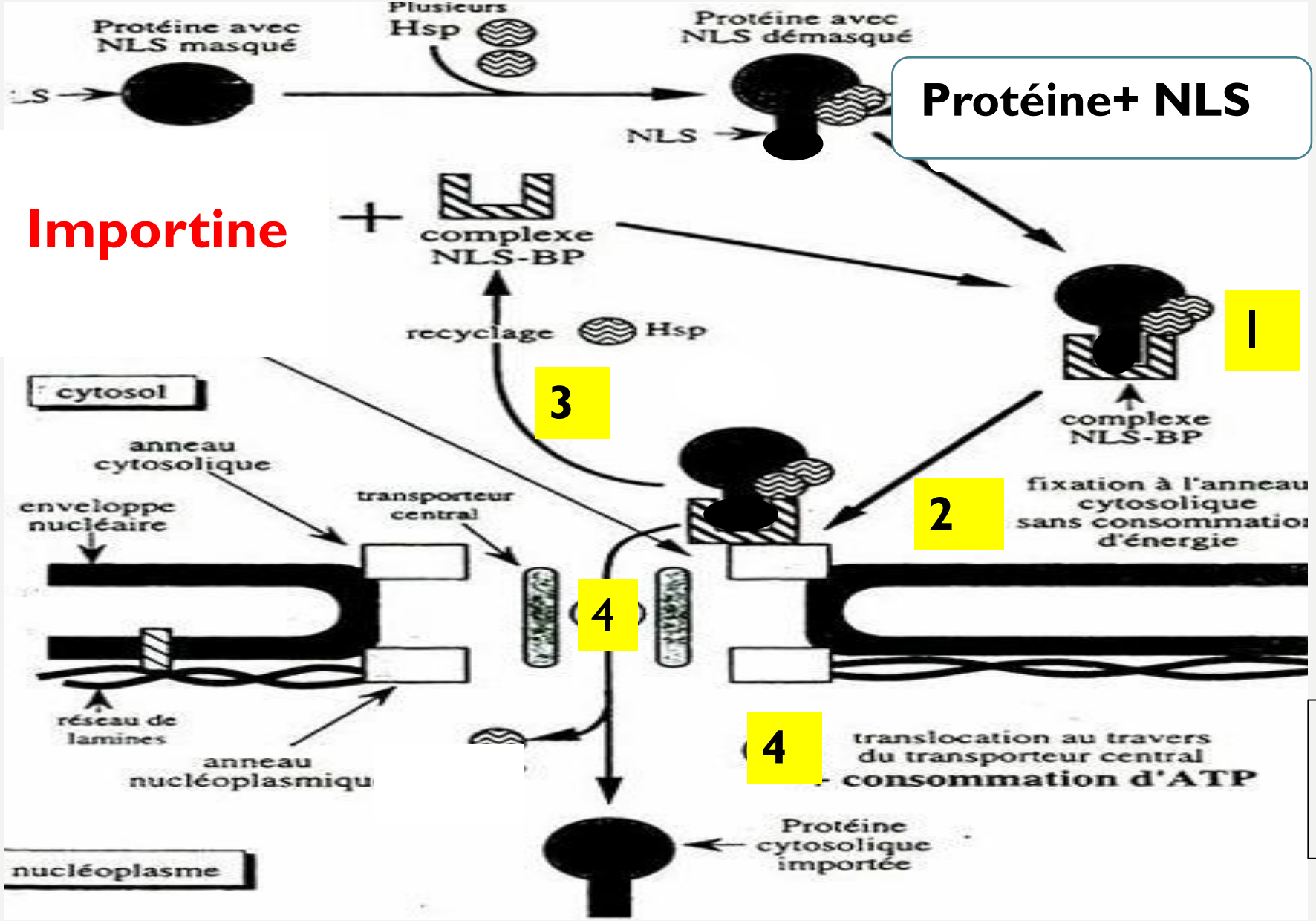
2- Le NLS est reconnu par le complexe **NLS-BP**.

3- Fixation du complexe **protéine/NLS-BP** sur **l'anneau cytosolique**. (sans consommation d' énergie).

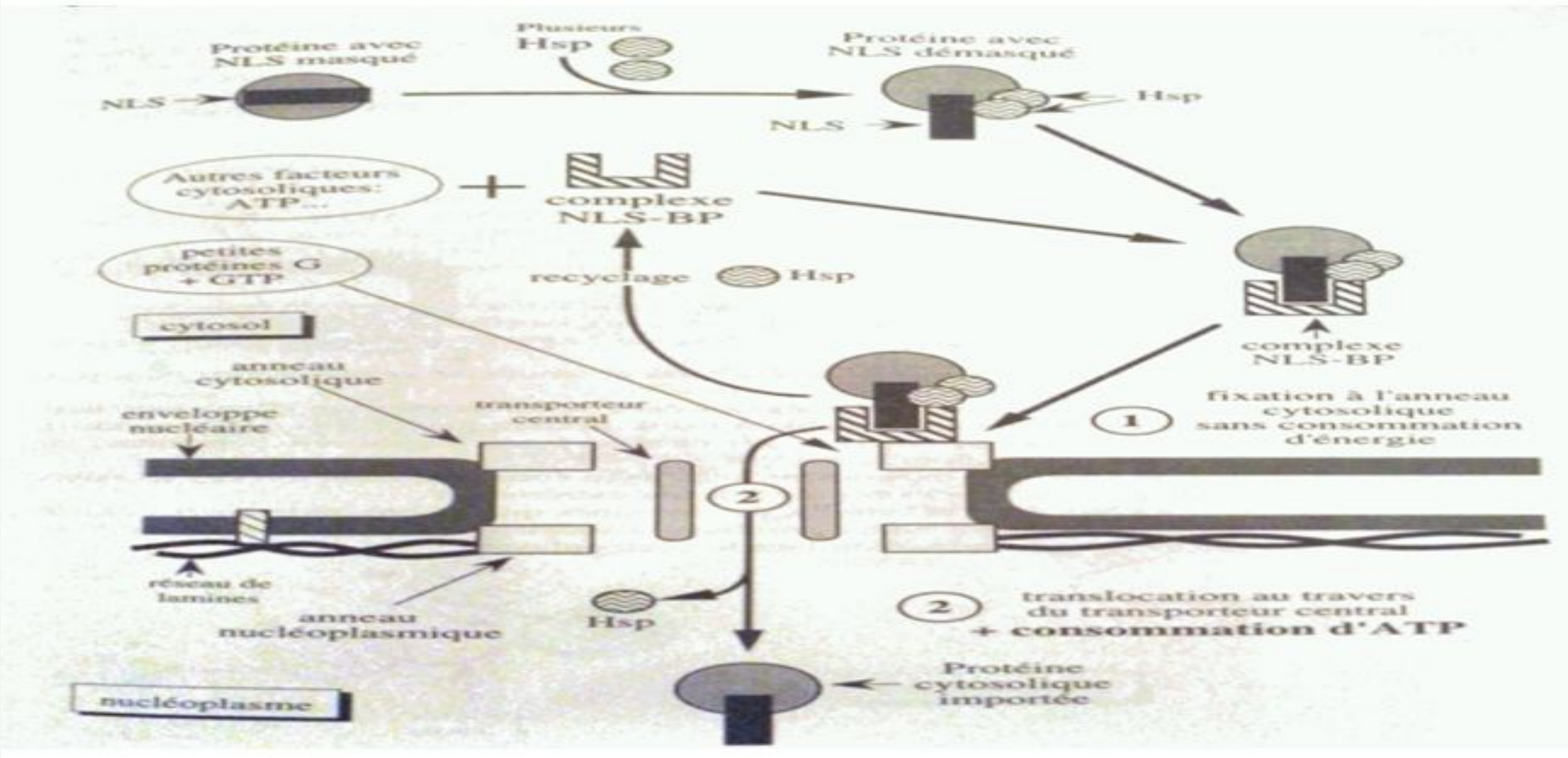
4- Dissociation du **complexe protéine/NLS-BP**, la protéine avec une partie des Hsp traversent **le canal central du pore**, le complexe **NLS-BP** est **recyclé** avec une partie des Hsp.

(Cette étape nécessite de l'énergie et l'intervention des protéine G avec hydrolyse de GTP).

Mécanisme de l'importation à travers le canal central



NLS = signal de localisation nucléaire



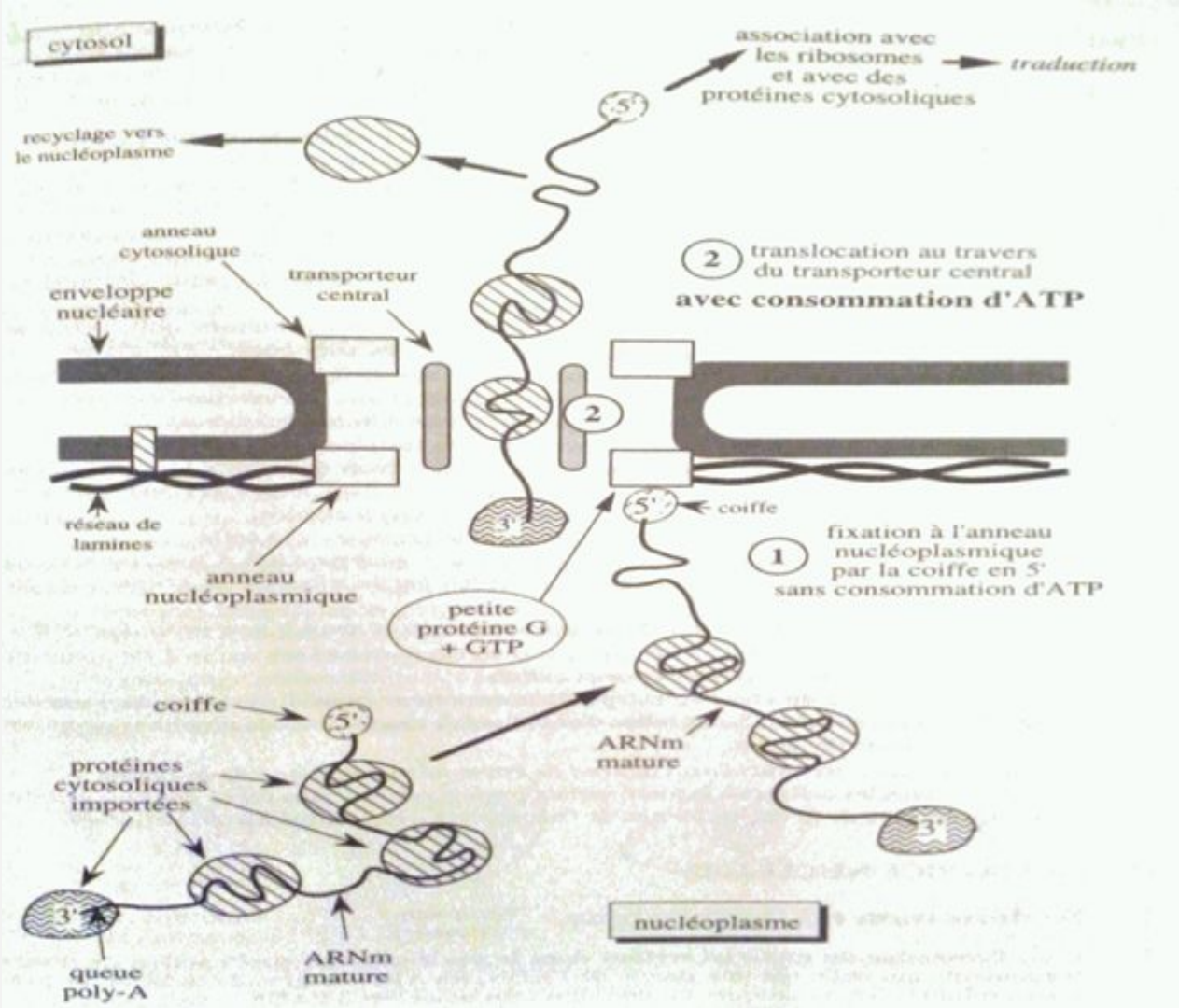
Transports actifs de protéines du cytosol vers le nucléoplasme

- **<u>Dans le cas de l'exportation d'ARN vers le cytosol</u> :** concerne

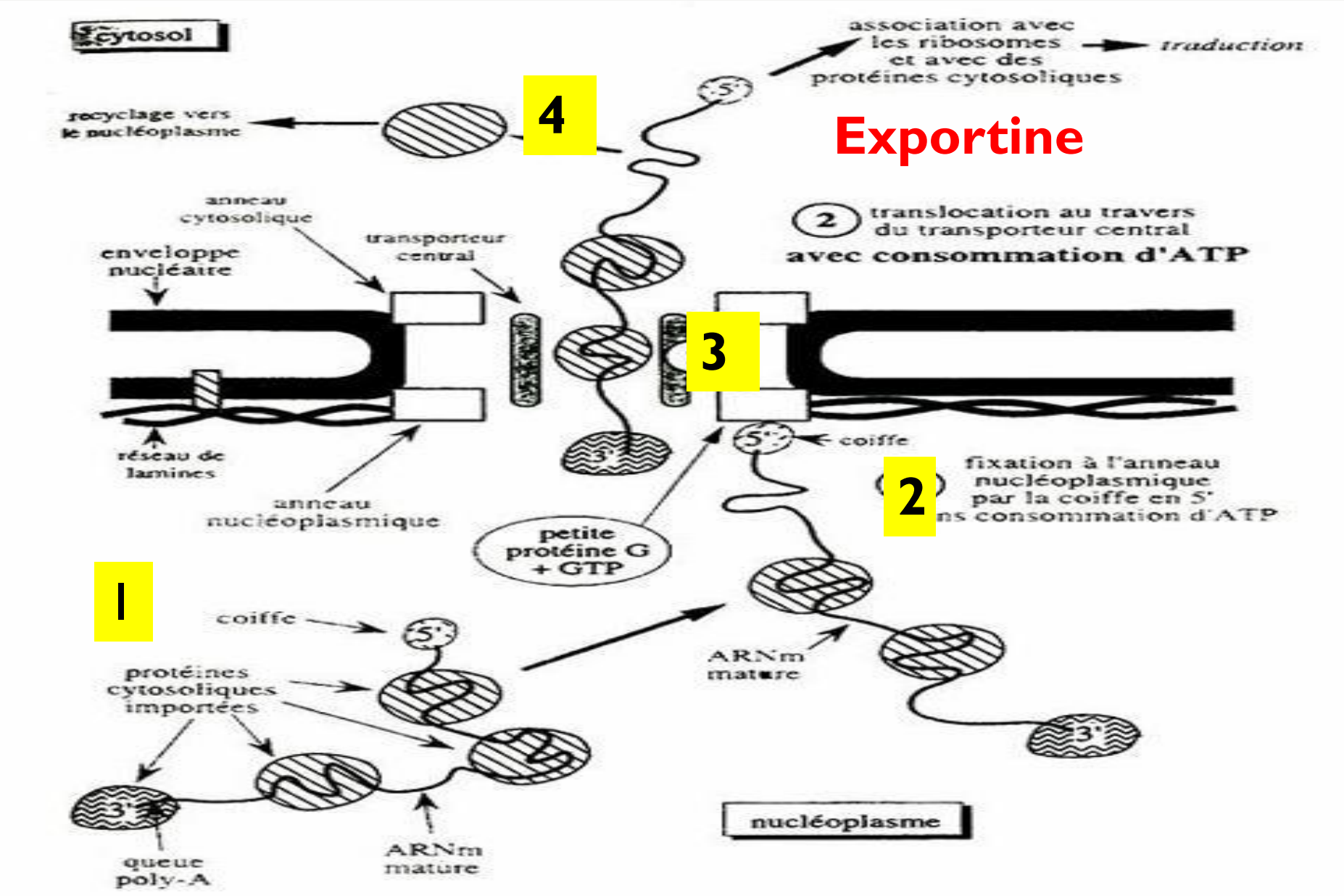
- Les ARN transcrits dans le nucléole (ARN28,18 et 5.8 S) et ceux transcrits dans le nucléoplasme (ARNt, ARNm et ARNr 5S). Il a été montré que le processus d'exportation des ARNm se déroule en 2 étapes:

1- Fixation de l'ARNm sur **l'anneau nucléoplasmique** grâce à la **coiffe** présente à l'extrémité **5'** de l'ARNm, de même que les petites protéines G nucléoplasmiques interviennent dans l'exportation de l'ARNm.

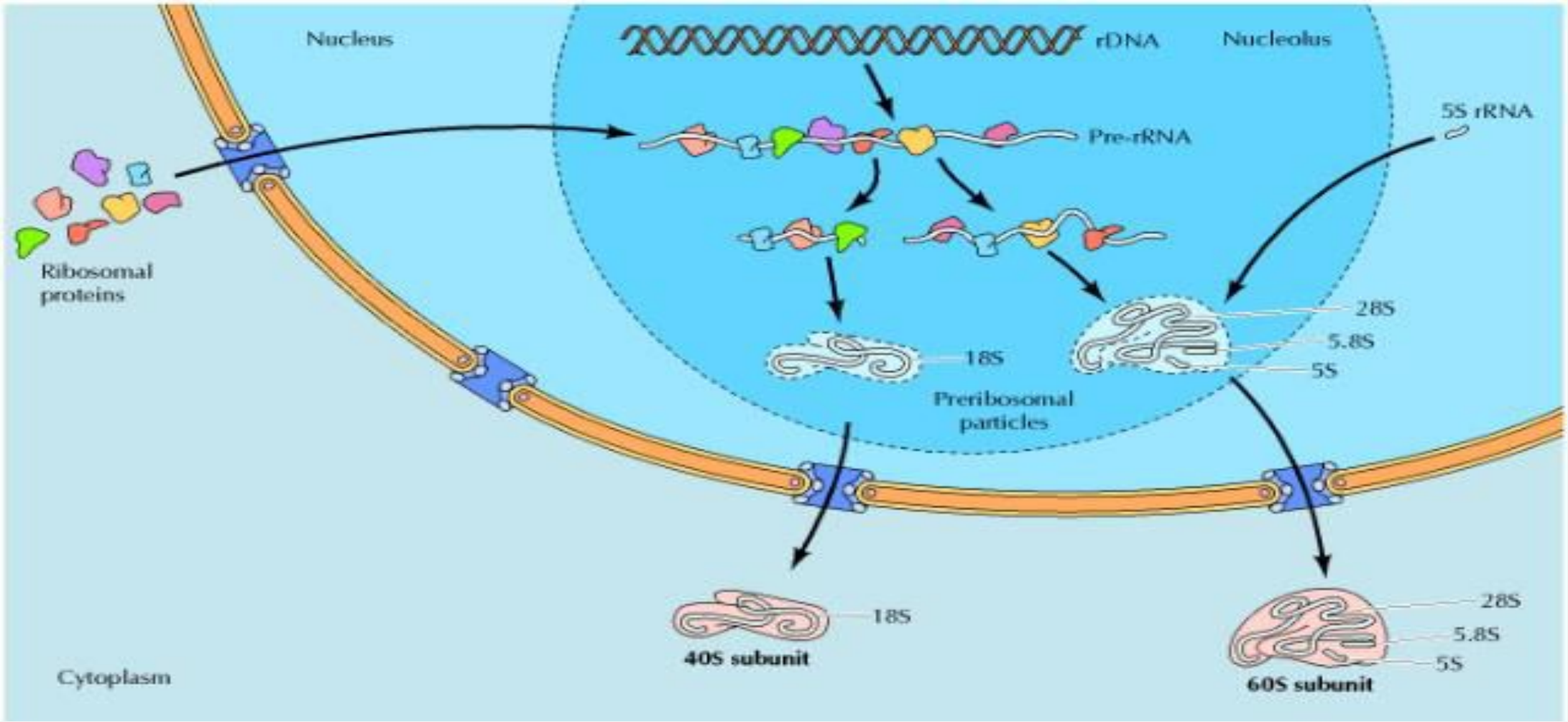
2- Translocation de l'ARNm de son extrémité **5' à 3'** à travers le **transporteur central** du pore (consommation d'énergie).



Mécanisme de l'exportation à travers le canal central



Echanges bidirectionnels par les canaux centraux, importation de protéines ribosomales et exportation des sous unités ribosomales



V. LE NUCLÉOPLASME

1.Définition:

- Le nucléoplasme est le **liquide** contenu dans le noyau, il renferme la **chromatine** et le nucléole.
- Il repose sur la **matrice nucléaire** ou **nucléosquelette**.
- Le nucléoplasme est le siège des réactions biochimiques impliquées dans le **métabolisme du noyau**, essentiellement la **réplication** et la **duplication** de l'**ADN**, ainsi que la **régulation** de **l'expression des gènes**.

2. Structure :

D'apparence visqueuse et de structure homogène. Le nucléoplasme présente une **faible affinité** pour les colorants histologique et apparaît au microscope électronique : **grisâtre**, **ponctué de noir**.

3. Composition biochimique :

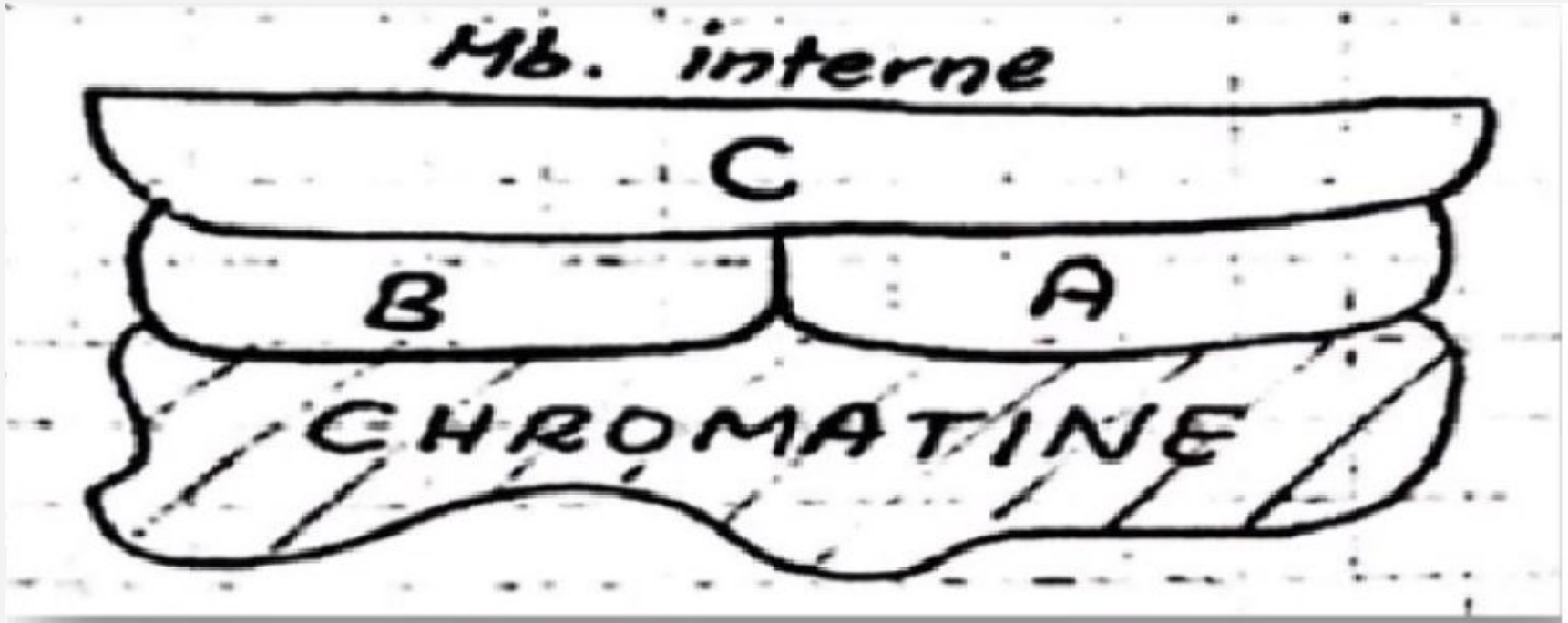
- Riche en eau **70** à **90** %
- pH voisin de **7**
- Contient de nombreux ions : Na+ , K+ , Ca++ , Mg++ …
- Des hormones (œstrogènes, progestérone, testostérone, hormones thyroïdiennes qui reconnaissent un récepteur nucléaire)
- De nombreuses molécules impliquées dans la signalisation (communication) cellulaire.
- Des protéines transporteuses (importines et exportines).

4. La matrice nucléaire ou nucléosquelette :

- C'est une structure analogue au cytosquelette, retrouvée dans cytosol, sur laquelle, les autres composants du noyau sont organisés.
- Le principal composant de cette matrice est la **lamina nucléaire**.

La lamina est un réseau protéique fibreux à mailles carrées, constitué de :

- Filaments intermédiaires.
- Des structures périlaminaires composées de lamines **A** , **B** et **C**.
- Les lamines A et B assurent le contact avec la chromatine
- La lamine C est liée à des récepteurs de la membrane interne du noyau ⇨ Les **P58**.


Mb. interne
C
B
A
CHROMATINE

MEMBRANE INTERNE
LAMINA
P 58

Rôles de la lamina : ✓ Elle représente un support structural pour le noyau.

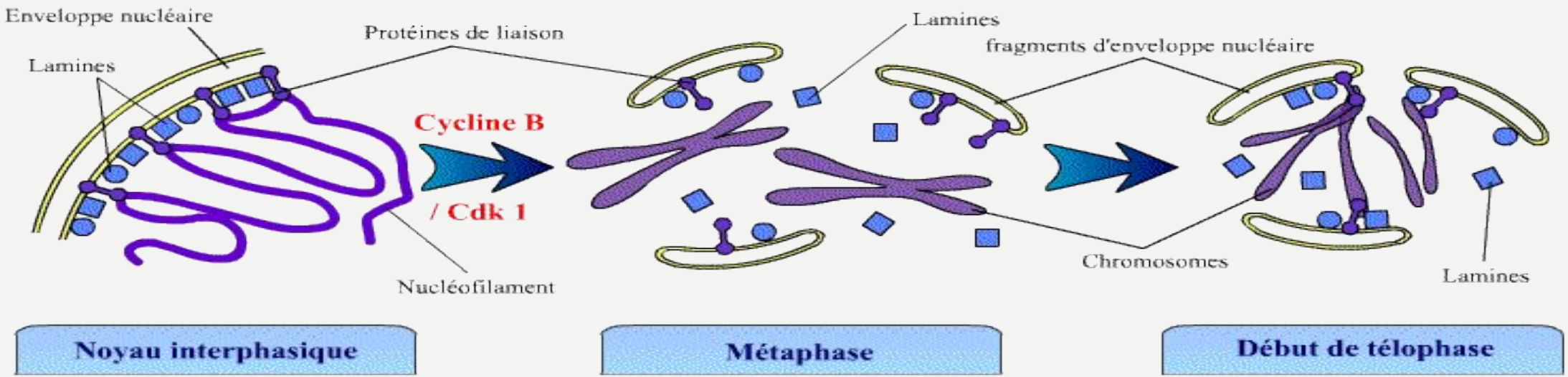
✔Elle assure la rigidité et la stabilité de l'enveloppe nucléaire.

✔Elle conserve la forme du noyau.

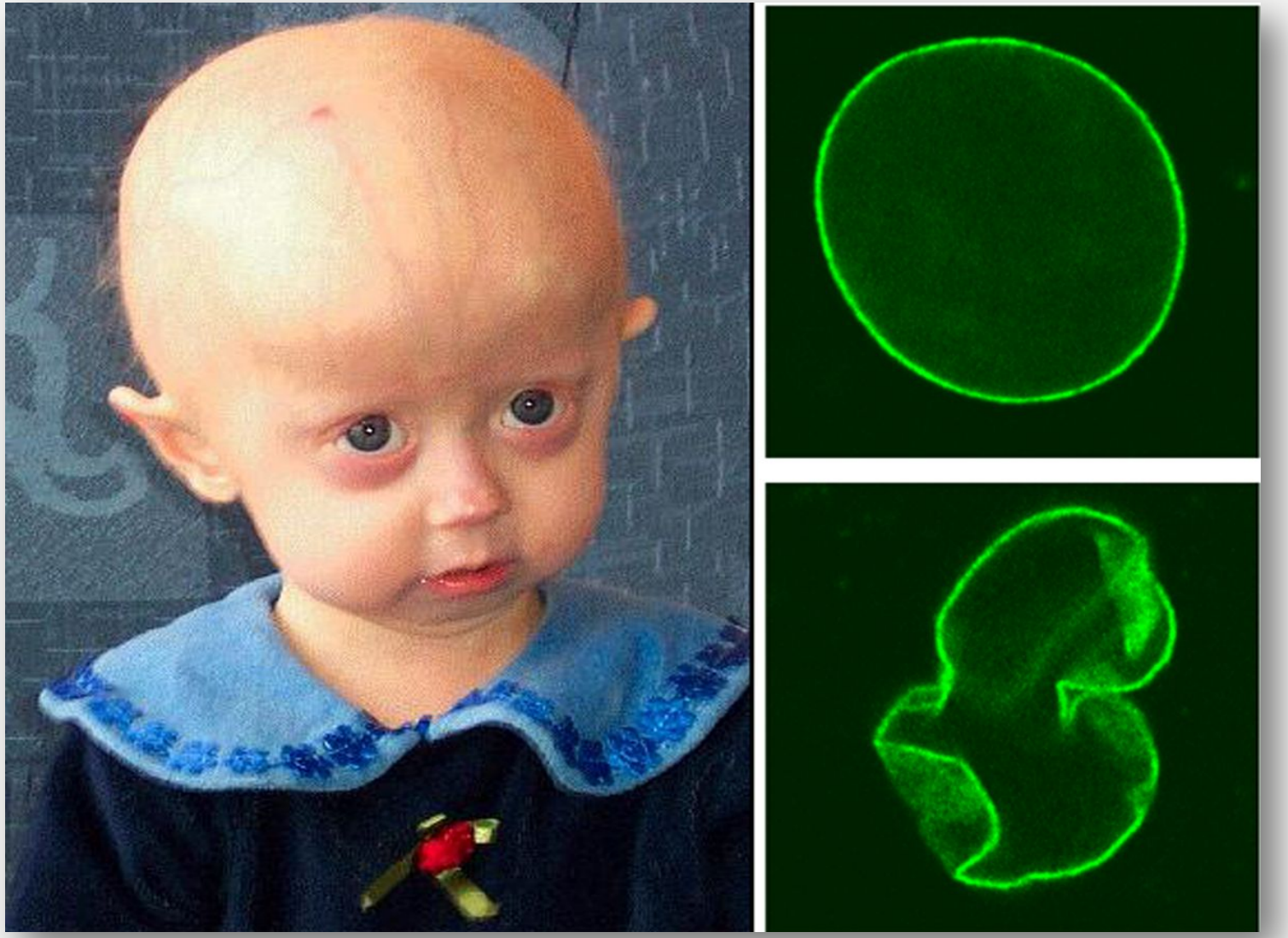
✔Elle conserve l'organisation spatiale de l'ADN.

✔Responsable de la disparition de l'enveloppe nucléaire au cours de la mitose et sa reconstitution en fin de mitose.

(Au début de la mitose, les lamines ainsi que les récepteurs membranaires des lamines et de l'ADN sont phosphorylés, l'enveloppe nucléaire se fragmente en vésicules, des phénomènes inverses (déphosphorylation des lamines et des récepteurs membranaires) se produisent en fin de mitose permettant de nouveau l'interaction des lamines entre elles et avec les récepteurs membranaires permettant la reconstitution de l'enveloppe nucléaire.)



 De nombreuses maladies sont liées à la lamina. <u>Exemple</u> : La progèria (vieillissement précoce)
Une mutation affecte le gène des lamines A provoquant une déformation des noyaux.



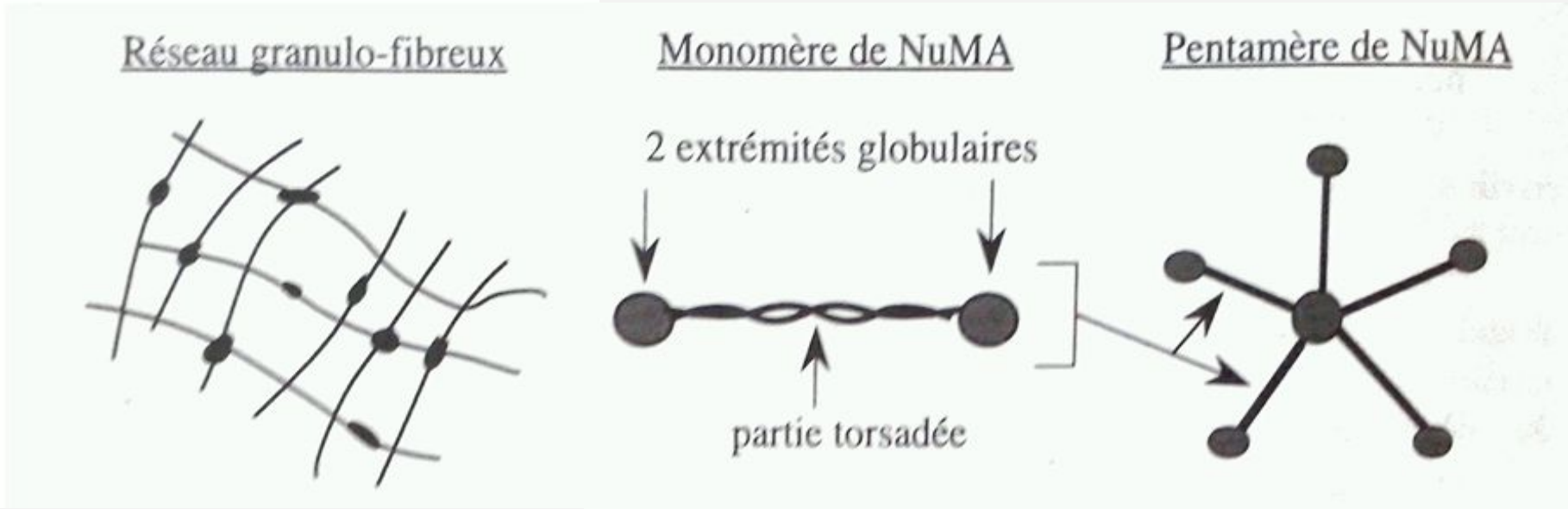
- La matrice nucléaire comporte également :

 Un réseau **granulo-fibreux** dont la protéine : **NuMa**.

 Un **réseau sous membranaire**, différent des lamines, en rapport avec le petit anneau des pores nucléaires.

 Des molécules insolubles :

Ce sont des particules ribonucléiques, enzymes intervenant dans l'épissage et la maturation des ARNm.



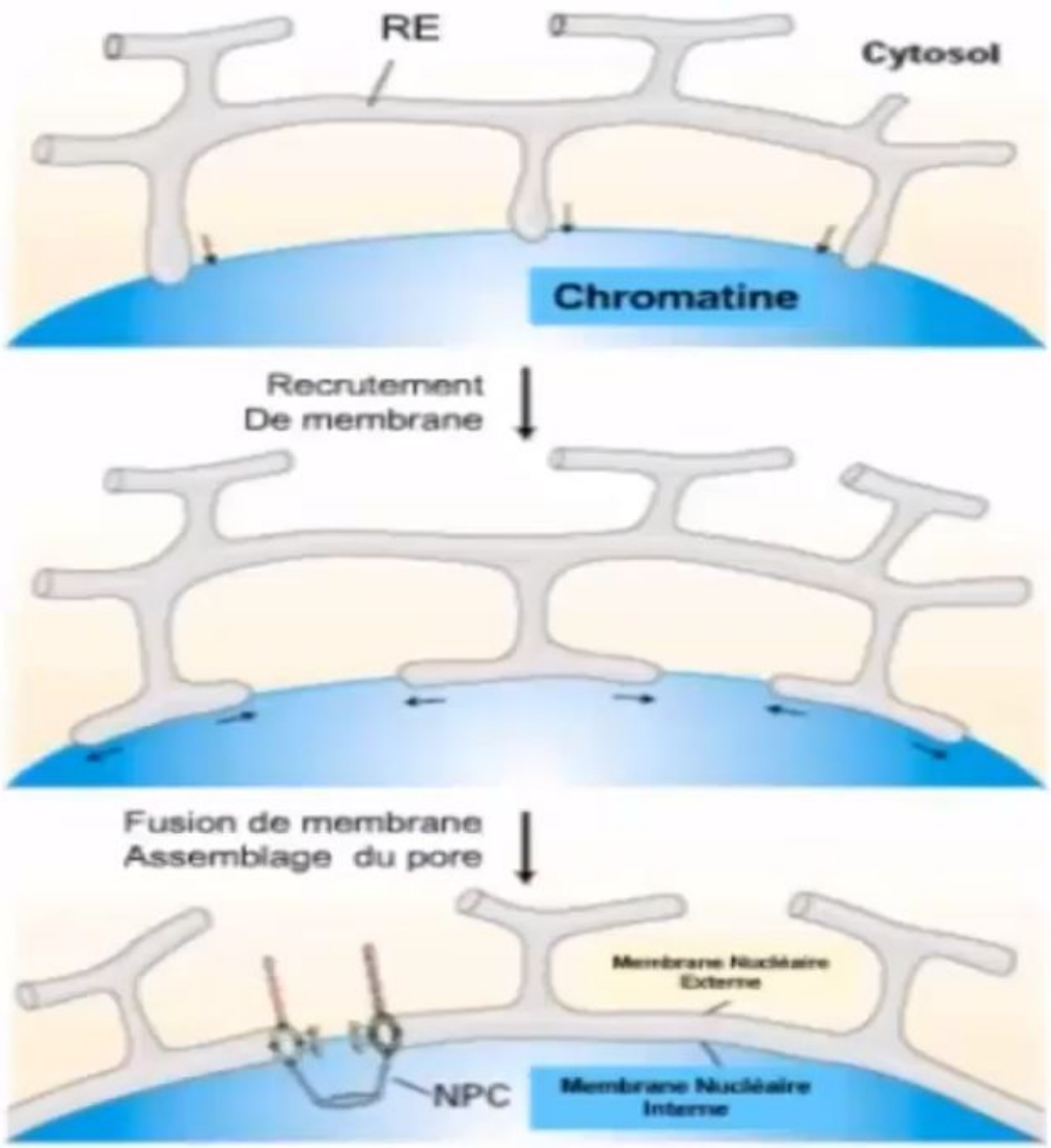
VI. BIOGÉNÈSE

1) Au début de la mitose, le noyau disparait par :

- Désorganisation de l'enveloppe nucléaire
- Disparition des nucléoles
- Condensation de la chromatine en chromosomes

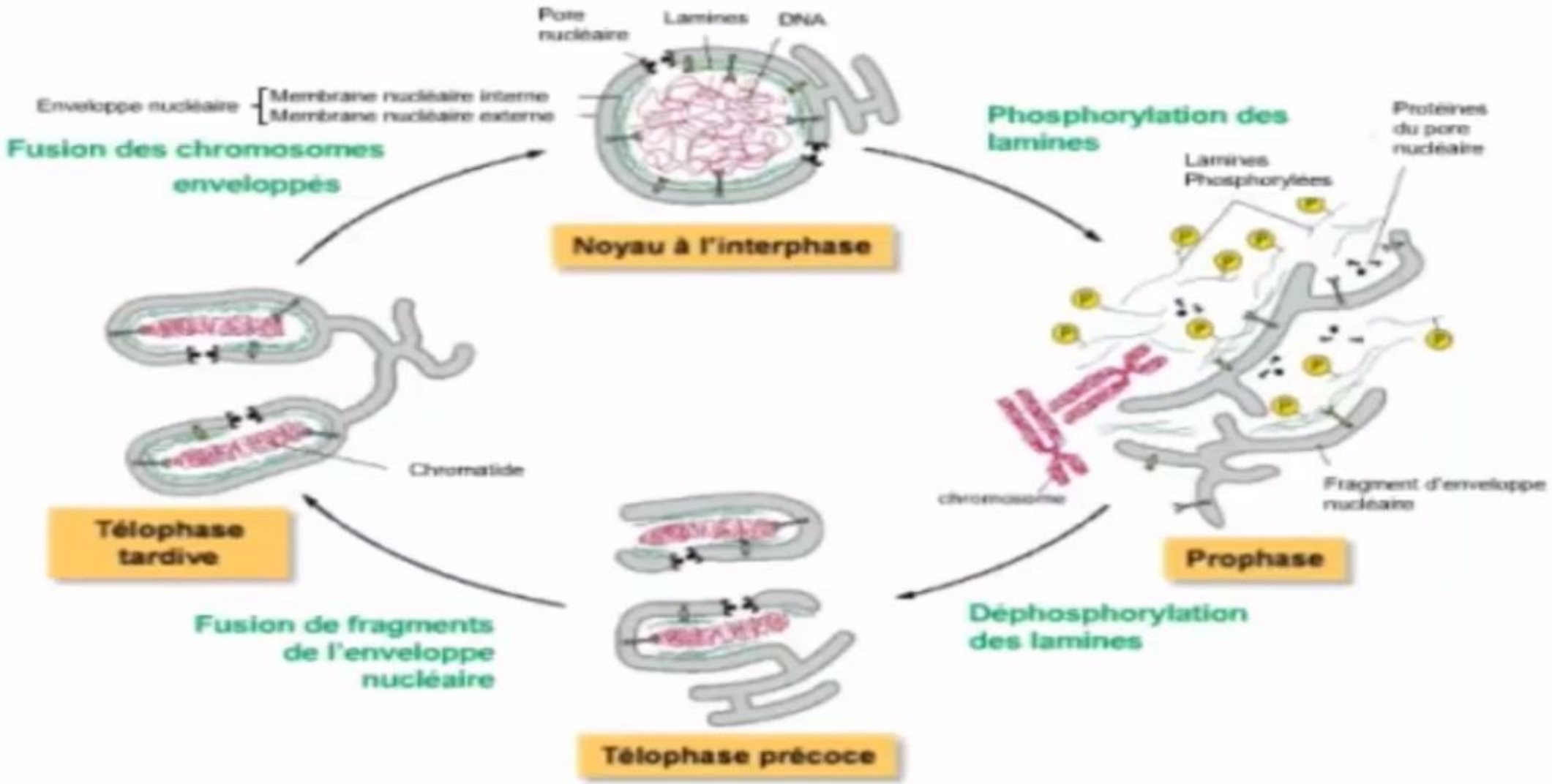
2) À la fin de la mitose le noyau interphasique réapparait par :

- Réorganisation de l'enveloppe nucléaire à partir du réticulum endoplasmique
- Réapparition des nucléoles
- Décondensation des chromosomes



Reformation de la membrane nucléaire durant la télophase

Structure de la membrane nucléaire au cours du cycle cellulaire



MERCI POUR VOTRE ATTENTION

UNIVERSITE D'ALGER I - FACULTE DE MEDECINE D'ALGER ZIANIA
DEPARTEMENT DE MEDECINE
PREMIERE ANNEE DE MEDECINE DE L'ANNEE 2020/2021
MODULE DE CYTOLOGIE. Dr. Hamoum

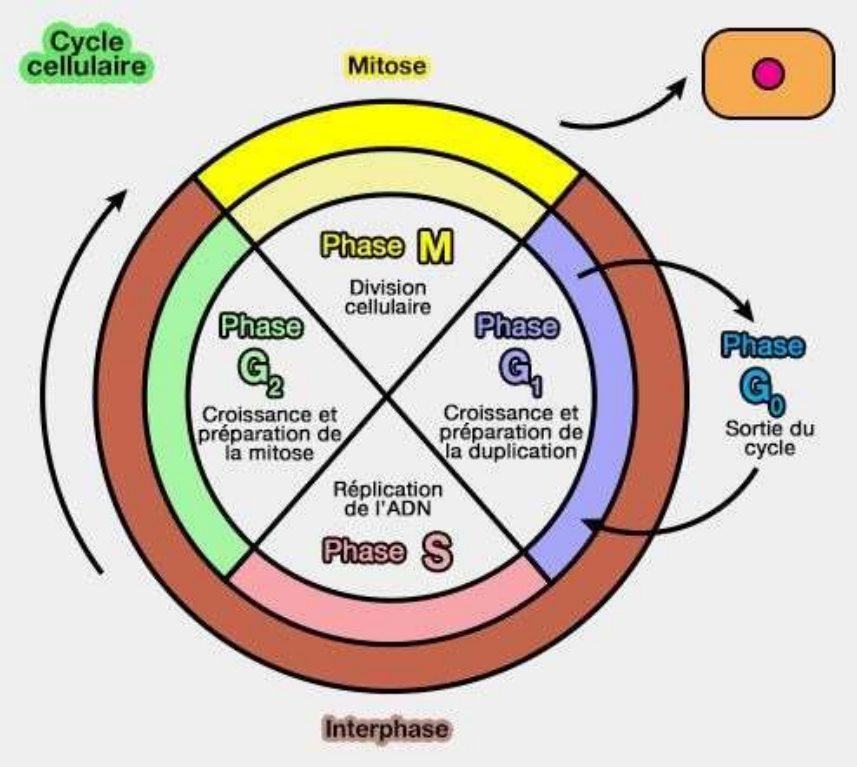
Le cycle cellulaire

Plan

I. Définition
II. Les phases du cycle cellulaire
A. L'interphase
B. La mitose
III. Régulation du cycle cellulaire

I. Définition :

Le cycle cellulaire est l'ensemble des modifications qu'une cellule subit entre deux mitoses successives, c'est à dire après la division d'une cellule mère jusqu'au moment ou elle a fini de se diviser en deux cellules filles, ayant les mêmes caractères morphologiques et physiologiques de la cellule mère.
Toutes les cellules se divisent, à l'exception des hématies, des neurones et des cellules musculaires striées myocardiques.



II. Les phases du cycle cellulaire :

Le cycle cellulaire comprend deux grandes étapes l'interphase et la mitose :

A. L'interphase :

*C'*est la plus longue période du cycle, elle correspond à la période comprise entre la fin d'une division et le début de la suivante.
Sa durée varie en fonction de la nature et des conditions physiologiques de la cellule.
Ex : les cellules intestinales se divisent deux fois par jour, les cellules hépatiques une à deux fois par an.
L'interphase se décompose en trois phases successives : la phase G1, la phase S et la Phase G2. (G : initiale de Gap, intervalle).

1) ***Phase G1*** : dure 5 à 10h, selon la nature de la cellule.
Elle est appelée phase de présynthèse (par rapport à la synthèse de l'ADN), au cours de laquelle :
⇒ La cellule se prépare à la réplication (synthèse d'enzymes) et accumule des réserves pour la division cellulaire.
⇒ Synthétise les molécules d'ARN (messagers, ribosomaux et de transfert) et les

protéines nécessaires à l'accroissement cellulaire. L'ADN responsable de la synthèse des ARN est situé dans l'euchromatine.

⇒La cellule contrôle sa taille et son environnement. Le passage de la phase G1 à S est décisif car la cellule s'engage de façon irréversible dans le cycle. Cependant, la cellule peut interrompre sa progression dans le cycle et entrer en phase G0 de quiescence ou elle reste des jours, des semaines ou même des années sans se multiplier.

Exemple : Les neurones, les cellules musculaires.

2) Phase S : dure 6 à 8h.

C'est la phase de synthèse caractérisée par :

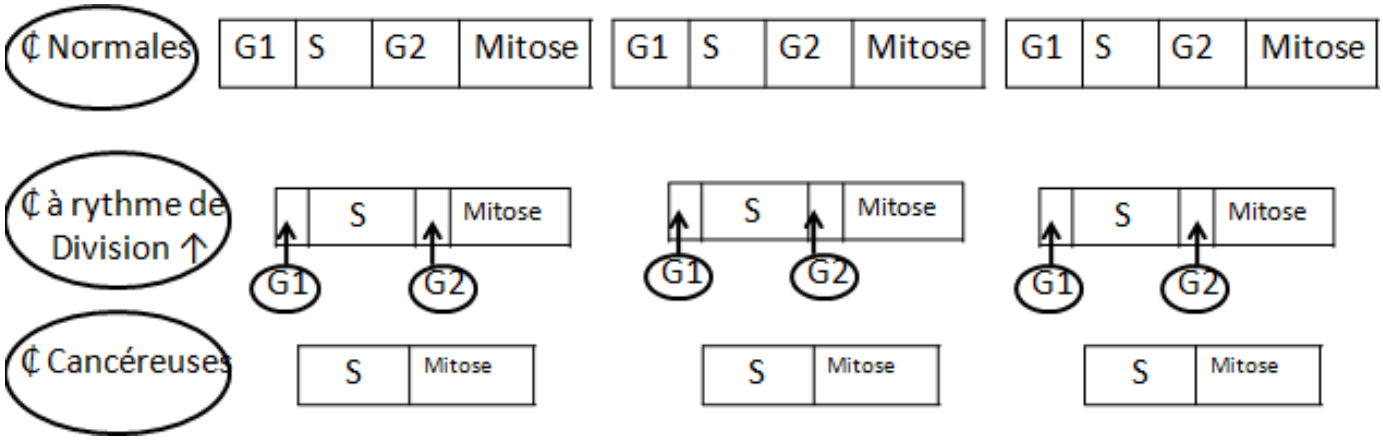
⇒ La duplication de l'ADN (assurant le maintien de la quantité et de la qualité de l'ADN caractéristique de l'espèce).

⇒ La synthèse des histones.

⇒ La duplication du centriole.

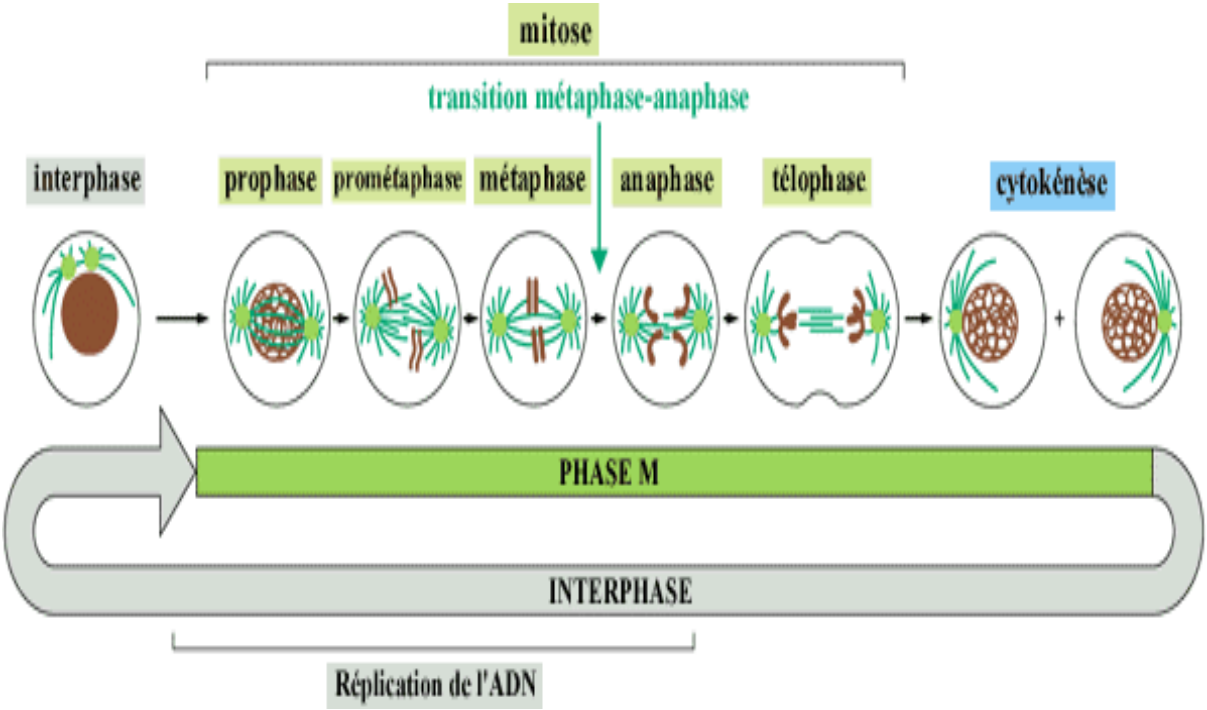
3) La phase G2 : de durée plus courte, 4 à 5h.

C'est la phase prémitotique. Un certain nombre de facteurs y sont synthétisés, en particulier les facteurs de condensation de la chromatine. Comme la phase G1, elle représente une phase de croissance cytoplasmique.



- *On constate un raccourcissement des phases G1 et G2 dans les cellules à division rapide comme les cellules embryonnaires et leur disparition dans les cellules cancéreuses.*

B. La phase M : ou la mitose.



I. Généralités:

La mitose est un phénomène continu, qui désigne :
Une étape bien particulière du cycle de vie des cellules eucaryotes, dit « cycle cellulaire ».
La division d'une cellule mère en deux cellules filles identiques.
L'étape durant la quelle les chromosomes sont bien visibles.

II. Conséquences:

1. La Caryodiérèse: division du noyau.
2. La Cytodiérèse: division du cytoplasme.

III. Caractéristiques: La mitose se caractérise par la:

⇒ Spiralisation des **chromosomes.**
⇒Apparition dans le cytoplasme d'un fuseau de microtubules: **Fuseau mitotique.**
⇒Disparition de l'**enveloppe nucléaire**.
⇒Distribution de l'ADN de manière égale entre les deux cellules filles.
⇒Reconstitution du **noyau** des cellules filles.

IV. Le déroulement de la mitose:

La mitose se déroule en quatre étapes caractéristiques qui sont **la prophase, la métaphase, l'anaphase et la télophase.** La mitose dure entre 1 et 3 heures.

1. ***Prophase***: dure 20 à 30 minutes, et est caractérisée par:

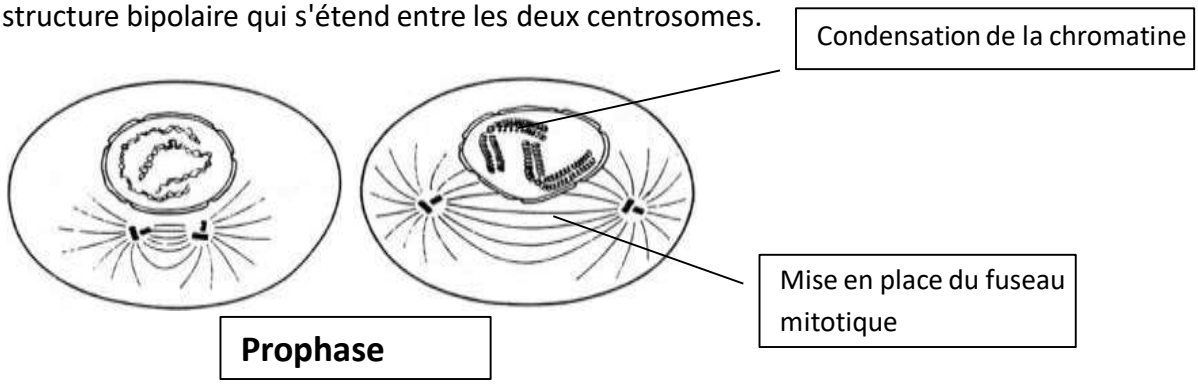
⇒La condensation de la **chromatine** en structures très ordonnées et individualisées appelées **chromosomes,** suite à un enroulement accru de la fibre chromatinienne qui semble se "condenser".

⇒Le deuxième organite important de la **prophase** est le **centrosome,** composé initialement de deux **centrioles**. Comme pour les chromosomes, le centrosome s'est dupliqué avant le début de la prophase, durant la **phase S** (en 4 centrioles).

Les 4 centrioles se séparent durant la prophase, formant deux centrosomes qui migrent chacun vers un pôle de la cellule.

⇒**Le nucléole** diminue de taille et disparait.

⇒Le cytosquelette de **microtubules** se réorganise pour former le **fuseau mitotique**, structure bipolaire qui s'étend entre les deux centrosomes.



***2.Prométaphase*:** Certains auteurs considèrent la prométaphase comme une partie de la prophase, plutôt que comme une phase distincte. Elle dure 5 à 10 minutes.

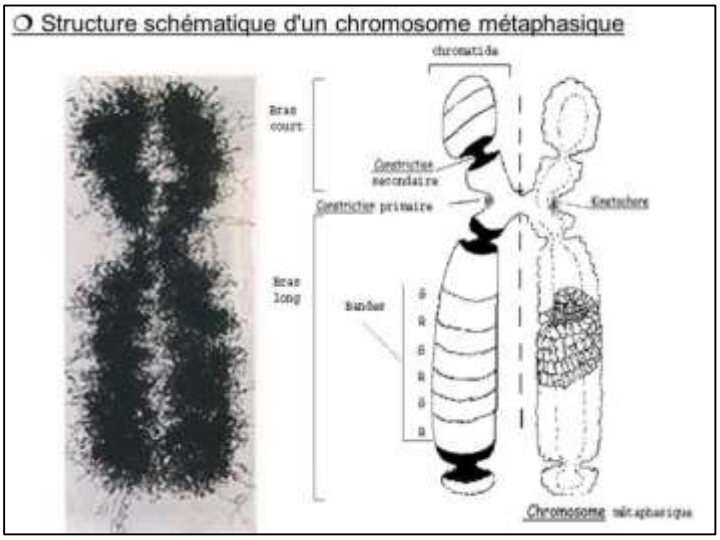
⇒Débute par la rupture de l'enveloppe nucléaire, qui se disperse sous forme de vésicules dans le cytoplasme. Cette rupture est liée à une disparition du réseau de lamines nucléaires.

⇒Des complexes protéiques spécialisés : **les kinétochores**, se forment au niveau des centromères.

⇒Le fuseau mitotique entre en contact avec les chromosomes, qui se fixent sur les microtubules par l'intermédiaire du kinétochore (deux kinétochores par chromosomes donc un par chromatide). Ces microtubules sont appelés : **microtubules Kinétochoriens**.

⇒Les microtubules du fuseau qui ne sont pas en contact avec les chromosomes sont appelés : **microtubules polaires**.

⇒Les microtubules qui ne font pas partie du fuseau forment l'**Aster**, sont les **microtubules astraux.**

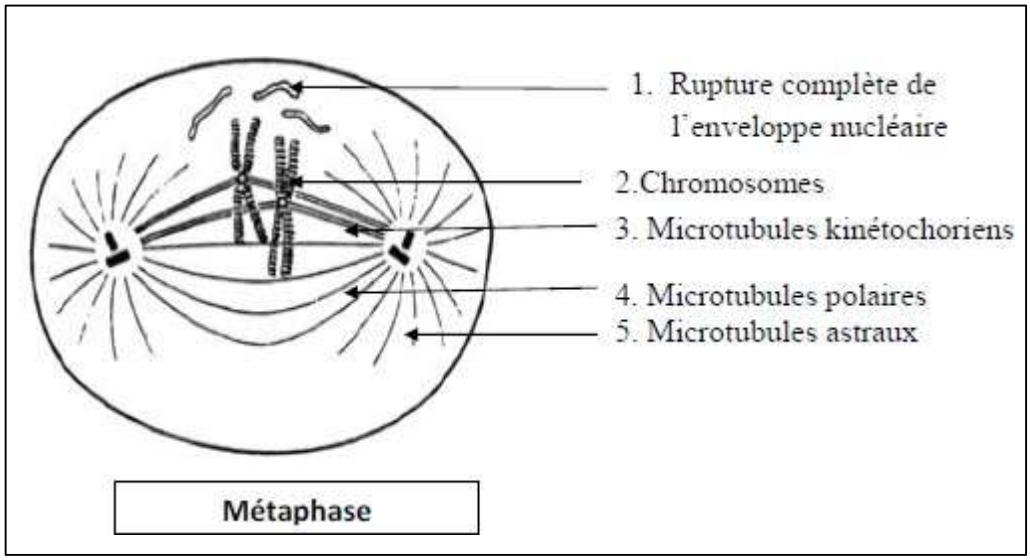


3.Métaphase: dure 20 à 30 minutes, caractérisée par:

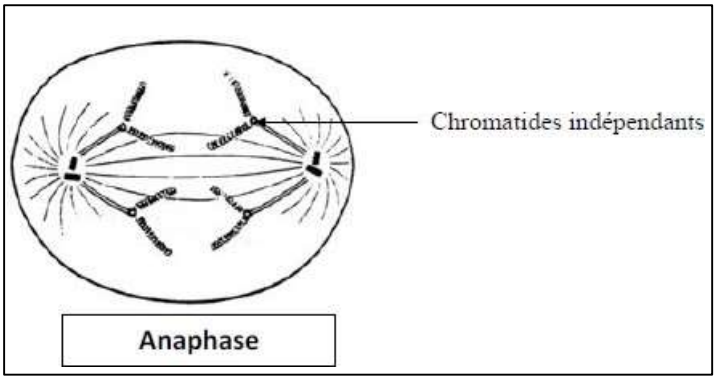
-Un rassemblement de tous les chromosomes sur la plaque équatoriale (Partie moyenne de la cellule) fixés par leurs kinétochores, à distance égale des deux pôles.

-Condensation maximale des chromosomes.

<u>Le chromosome métaphasique:</u> est au maximum de sa condensation, et est constitué de deux chromatides reliés par un centromère.

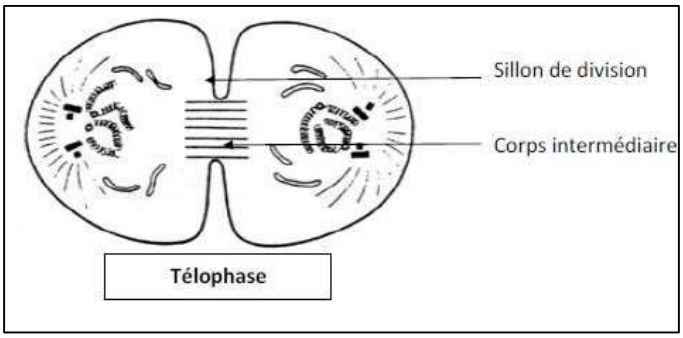


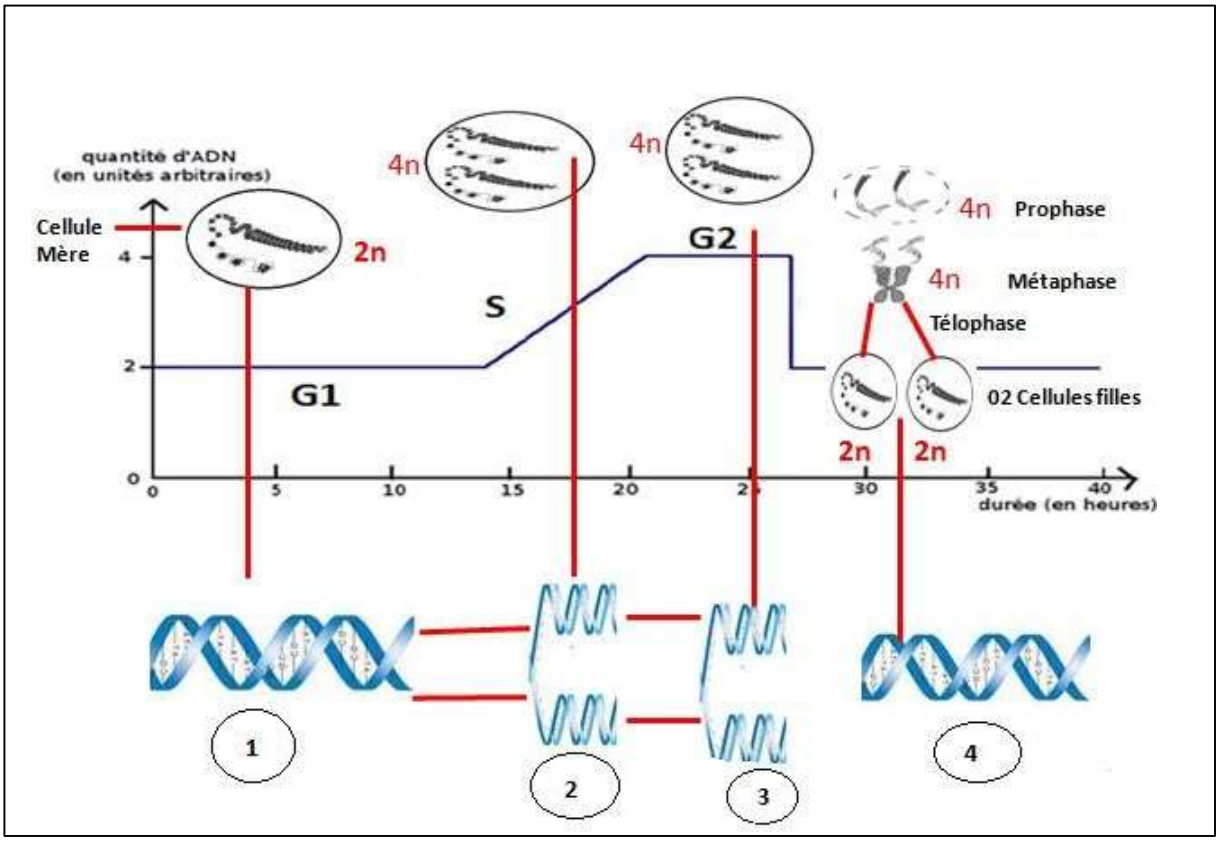
4. Anaphase **:** dure 5 à 8 minutes.
⇒Clivage du centromère, les chromatides deviennent indépendants.
⇒Raccourcissement des microtubules kinétochoriens, et ascension polaire des chromatides qui deviennent des chromosomes indépendants, partagés en deux lots identiques dans chaque pôle.
⇒ Elongation des microtubules polaires entrainant un allongement de la cellule.



5. Télophase**:** Dure 20 minutes.
-Arrêt de migration des chromosomes regroupés en éventail aux pôles cellulaires.
- Les chromatides commencent à se décondenser.
- Reconstitution de l'enveloppe nucléaire, et réapparition du nucléole.

6. Cytodiérèse:
⇒ Différenciation de l'anneau contractile, constitué de myofilaments d'actine et de myosine.
⇒ Formation du sillon de division dans un plan perpendiculaire à l'axe du fuseau mitotique et sépare la cellule en deux.
⇒Le sillon de division se resserre jusqu'à former un corps intermédiaire, formant un passage étroit entre les deux cellules filles et qui contient le reste du fuseau mitotique.
⇒ Contraction de l'anneau et séparation physiques des deux cellules filles.





Évolution de la quantité d'ADN par cellule et aspect des chromosomes au cours du cycle cellulaire.

1. Durant la phase G1: Le chromosome est constitué d'une molécule d'ADN double brin associé à des histones, quantité d'ADN : 2n
2. À la fin de la phase S: Chaque chromosome est constitué de deux filaments (chromatide) ayant la même structure double brin, quantité d'ADN : 4n.
3. Durant la phase G2: La quantité d'ADN est double de celle de la phase G1 4n. La cellule est dite tétraploïde.
4. A la fin de la mitose : Séparation des deux chromatides constituant le chromosome métaphasique et répartition de l'ADN équitablement entre les 2 cellules filles.

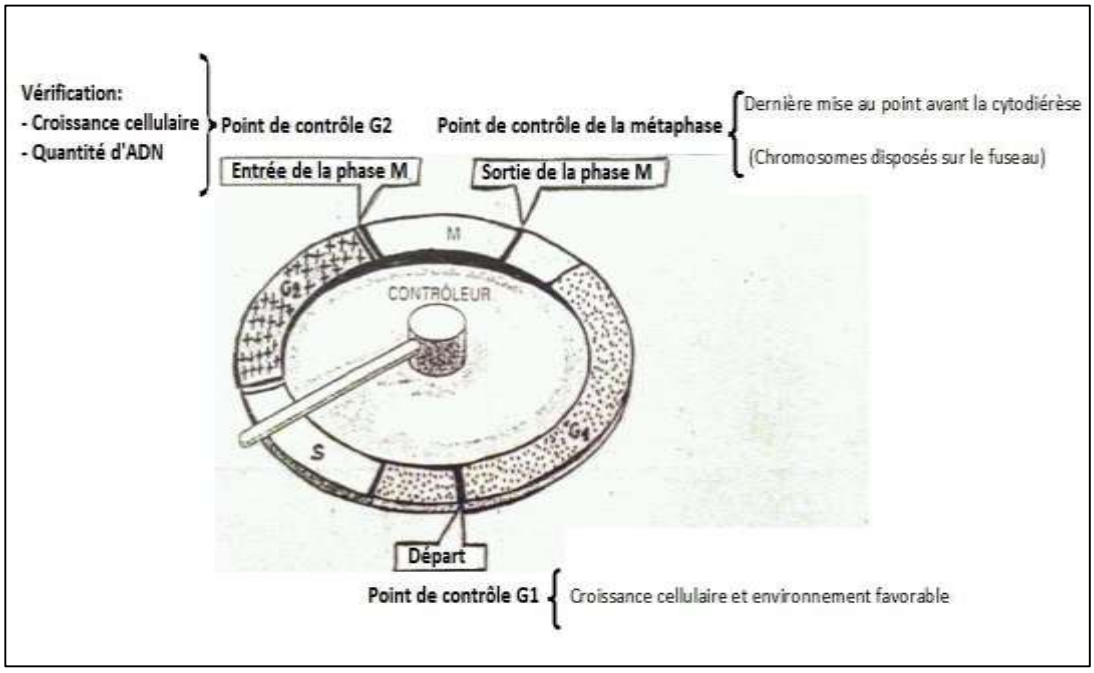
III. Régulation du cycle cellulaire :

Généralités:

Pour assurer, d'une part la succession des quatre phases du cycle cellulaire et d'autre part l'obtention de deux cellules filles rigoureusement identiques (surveillance de l'ADN).
La cellule dispose de systèmes de **régulation** hautement perfectionnés, qui opèrent à différents niveaux.
D'une part, il existe dans la cellule des molécules (protéines enzymatiques) assurant l'exécution de chaque phase mais aussi la transition d'une phase à une autre. Ces molécules sont représentées par les **Cdk** ou les **Kinases-cycline dépendantes.**
D'autre part, il existe un système de surveillance assurant l'inhibition des **Cdk** et donc l'arrêt du cycle cellulaire si l'étape précédente n'est pas terminée ou si une réparation est nécessaire. Il s'agit dans ce cas de protéines inhibitrices du cycle cellulaire (**P53, P21, P15 et P16**).

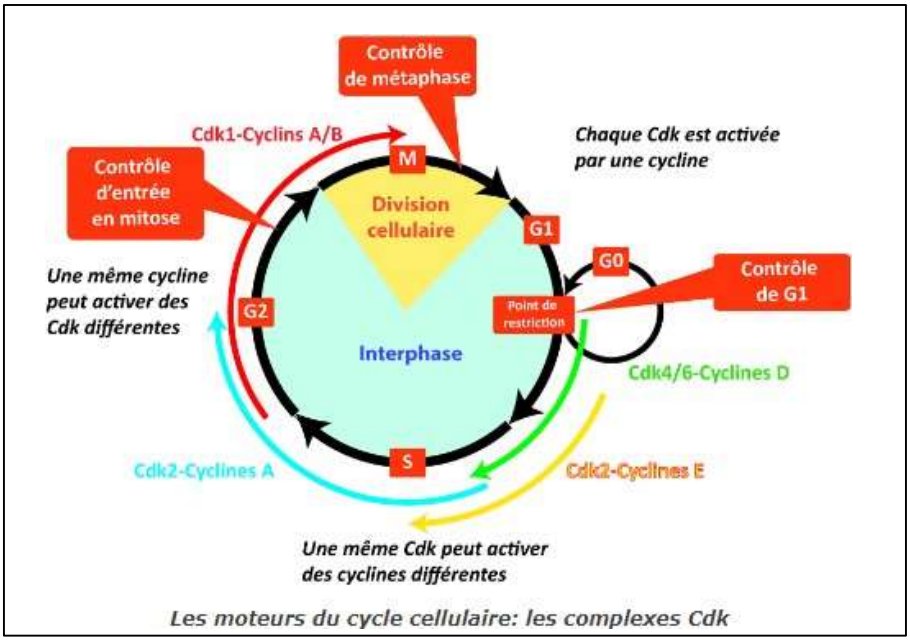
a. Les points de contrôles :

- Le premier point de contrôle est situé à la fin de la phase G1, aussi appelé point de restriction à partir duquel **la cellule s'engage dans le cycle** après vérification de son **environnement** notamment la présence de nutriments et de facteurs de croissance.
- Le deuxième point de contrôle est situé à la fin de la phase G2. Il s'agit ici de contrôler encore une fois **la croissance cellulaire** mais aussi et surtout **l'intégrité du génome** (réplication totale et correcte de l'ADN).
- Le troisième point de contrôle est situé au niveau de la transition métaphase-anaphase. La cellule contrôle essentiellement l'alignement des chromosomes sur la plaque équatoriale et leur fixation aux microtubules kinétochoriens ce qui permet la séparation égale des chromatides entre les deux cellules filles en fin de mitose.
  Ainsi, ces trois points de contrôle permettront l'obtention de deux cellules filles identiques.



b. Rôle des complexes Cdk/Cyclines :

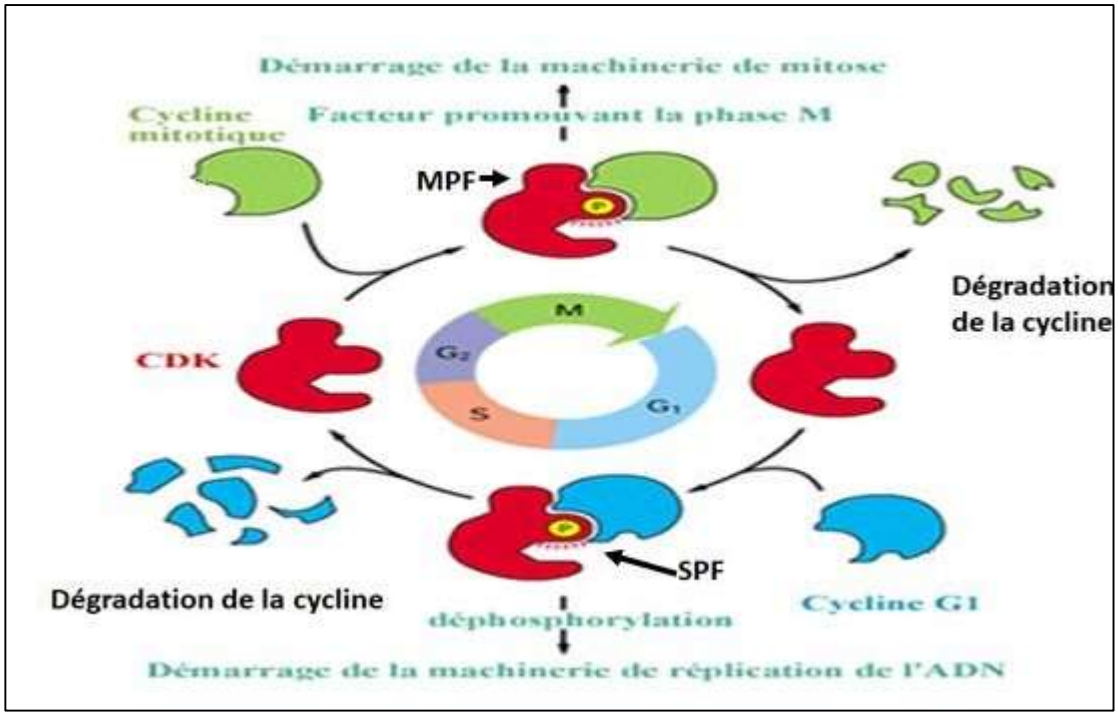
- Chaque contrôleur de phase est un **hétérodimère** = **cdk/cycline,** constitué d'un **CdK** (cyclines dépendantes protéines kinases) et d'une partie régulée = **la Cycline** (familles de protéines spécialisées appelées ainsi parce qu'elles subissent des cycles répétés de Ɛthèse et de dégradation à chaque division ₵ aire).
- Cet hétérodimère n'est fonctionnelle que lorsque la **Cdk** et la **cycline** sont associées.



Les moteurs du cycle cellulaire: les complexes Cdk

Pour chaque phase il y a deux principaux contrôleurs:

- **cdk/cyclines G1 = SPF** (Start Promoting Factor) pour le passage de **G1 → S.**
- **cdk/cyclinesM** = **MPF** (M phase Promoting Factor) pour la transition **G2 → M.**



Le premier point de contrôle (transition G1/S)

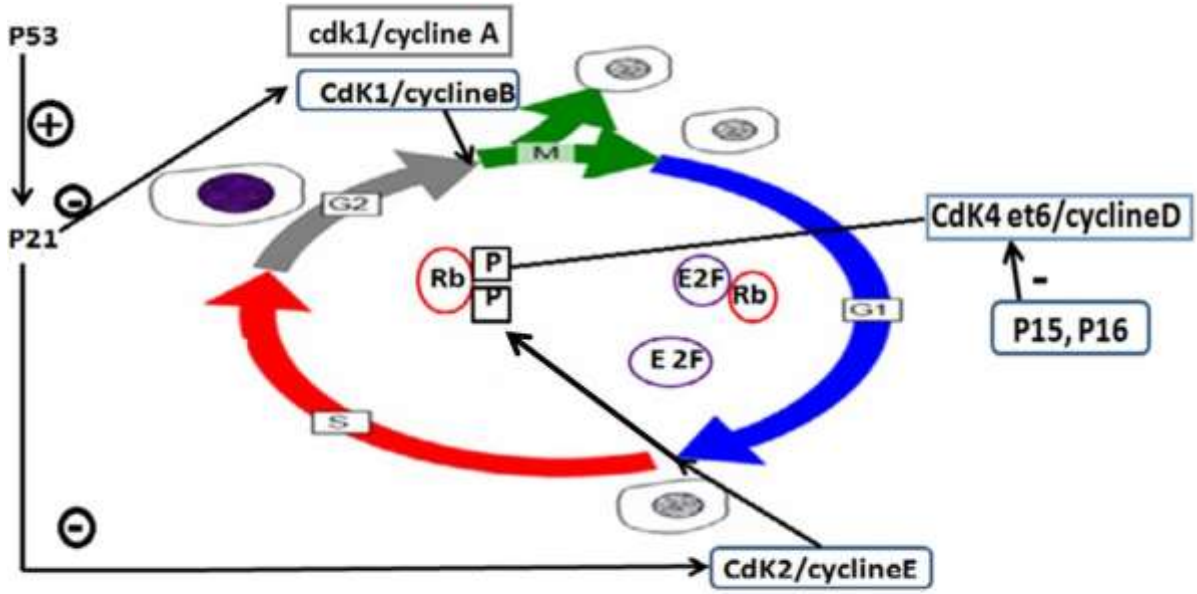
- Le complexe **CdK2/cycline E** est produit à la fin de **G1,** ce complexe phosphoryle la protéine **RB** et libère le facteur **E2F,** ce facteur permet le passage de la cellule à la **phase S.**
- Si pendant **la phase G1 l'ADN est endommagée**, la protéine **P53** reconnait la lésion, et stimule la sécrétion de la protéine **P21** qui **inhibe l'activité de phosphorylation des complexes CdK/cycline**. Ainsi la protéine **RB** se lie au **facteur E2F** empêchant la transition à la **phase S** et le cycle cellulaire est bloqué en **G1**.
- Si les lésions de l'ADN sont réparées, les processus inhibiteurs sont levés, ce qui conduit au passage à la phase S. Si les lésions de l'ADN ne sont pas réparées la P53 déclenche l'apoptose de la cellule.

Le deuxième point de contrôle (transition G2/M)

- Le complexe **CdK1/cycline B (ou A)** est responsable de cette transition, c'est le facteur MPF. Ce facteur déclenche des événements indiquant l'entrée en mitose :

  ⇒ Condensation des chromosomes par phosphorylation des condensines
  ⇒ Fragmentation de l'enveloppe nucléaire par phosphoryation des lamines
  ⇒ Réorganisation du Golgi, Réticulum endoplasmique et du cystosquelette.

- Si la protéine **P53** détecte une lésion au niveau de l'ADN, elle bloque ce complexe et stimule la sécrétion de la protéine **P21.**
- Cette protéine inhibe l'activité du complexes **CdK1/cycline B** (ou **A**).
- Si les lésions de l'ADN ne sont pas réparées, les processus inhibiteurs sont levés, ce qui conduit au passage à la **phase M**. Si les lésions d l'ADN ne sont pas réparées la **P53** déclenche l'apoptose de la cellule.



La régulation du cycle cellulaire

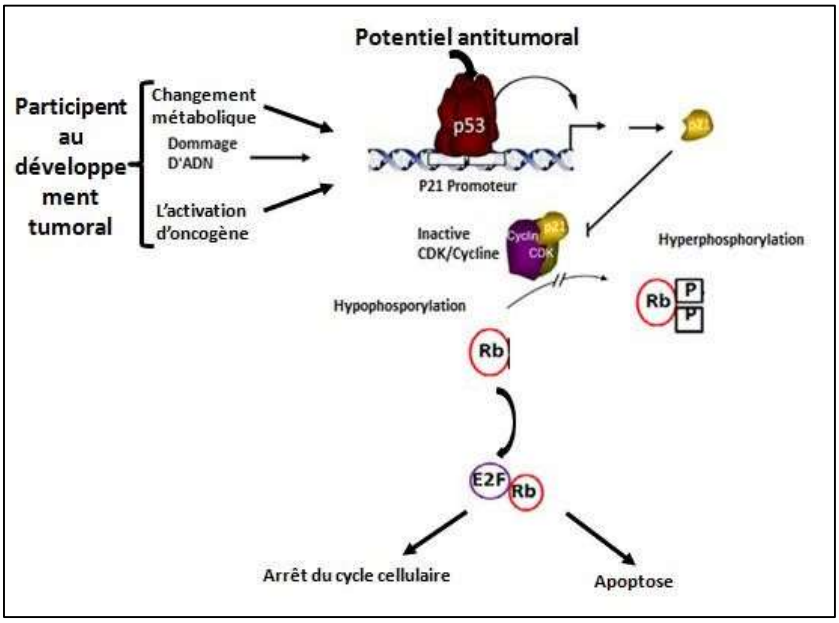
c. La voie de répression transcriptionnelle dépendante de P53 :

➢Les gènes **P53** et **RB** (protéine du rétinoblastome) sont des **gènes normaux de la cellule** qui régulent le cycle cellulaire et la différentiation cellulaire, leurs produits (la protéine P53 et la protéine RB) empêchent la cellule de se transformer en cellule maligne, les gènes **P53** et **RB** sont des gènes **suppresseurs de tumeur**.

➢ C'est leur **absence** ou leur **inactivation** qui permet à la tumeur de se développer.

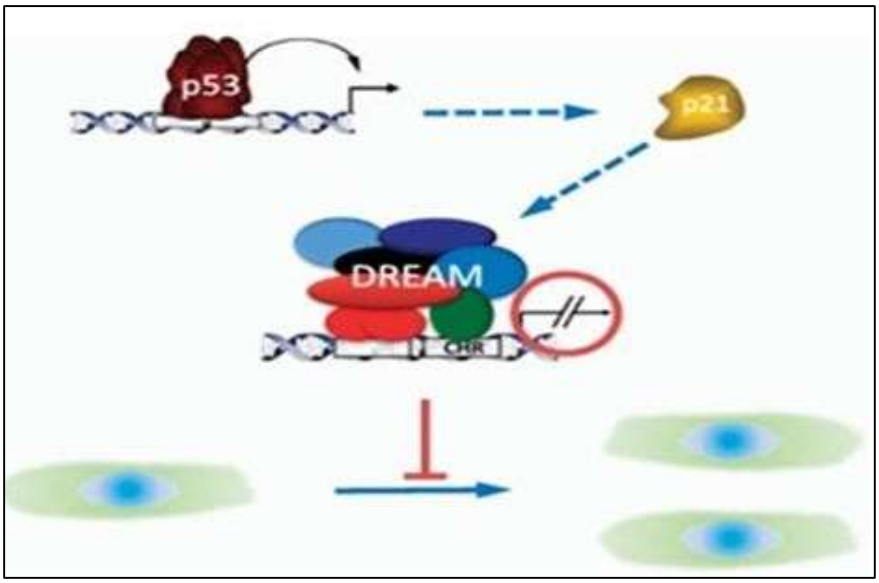
➢Ces gènes nécessitent **la mutation des deux allèles** de la même cellule pour que se développe une tumeur, ils agissent comme **gènes récessifs.**

➢ La mutation d'un seul allèle prédispose au cancer.



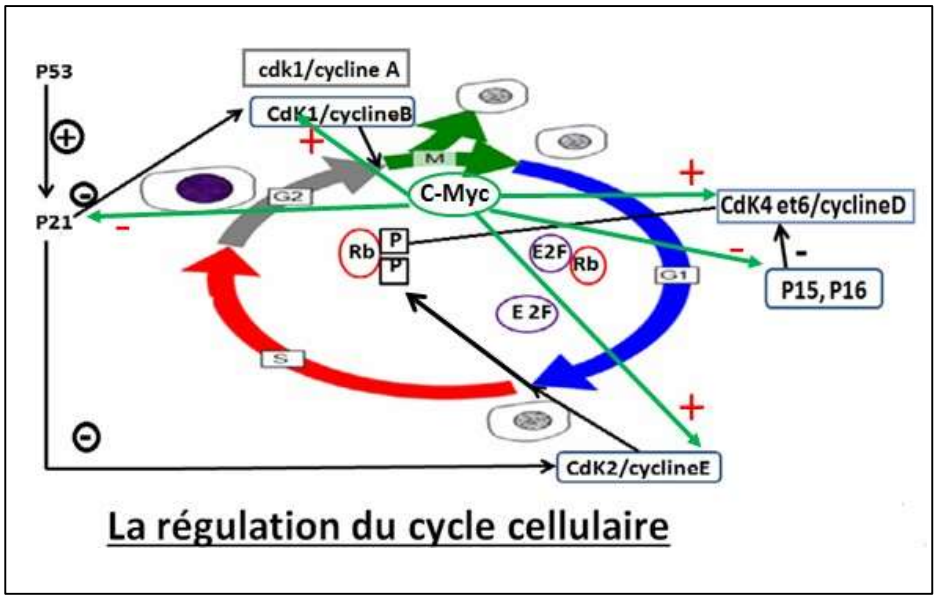
- **Le gène P53** permet la synthèse de la protéine **P53** qui à son tour active le **gène de la P21**. La **P21** agit en inactivant les complexes **Cdk-Cyclines** entrainant <u>l'hypophosphorylation</u> de la protéine **RB** qui fixe le **facteur E2F** indispensable au passage à la **phase S** du cycle cellulaire et en conséquence le cycle cellulaire s'arrête. **La protéine P53** possède donc un potentiel **anti-tumoral**.
- **Le gène P53** peut agir soit directement par le biais de la **P21** ou indirectement via d'autres protéines ou de complexes protéiques.
  <u>Exemple</u> : le **complexe DREAM** qui assure la régulation de plus de 250 gènes associés au cycle cellulaire.

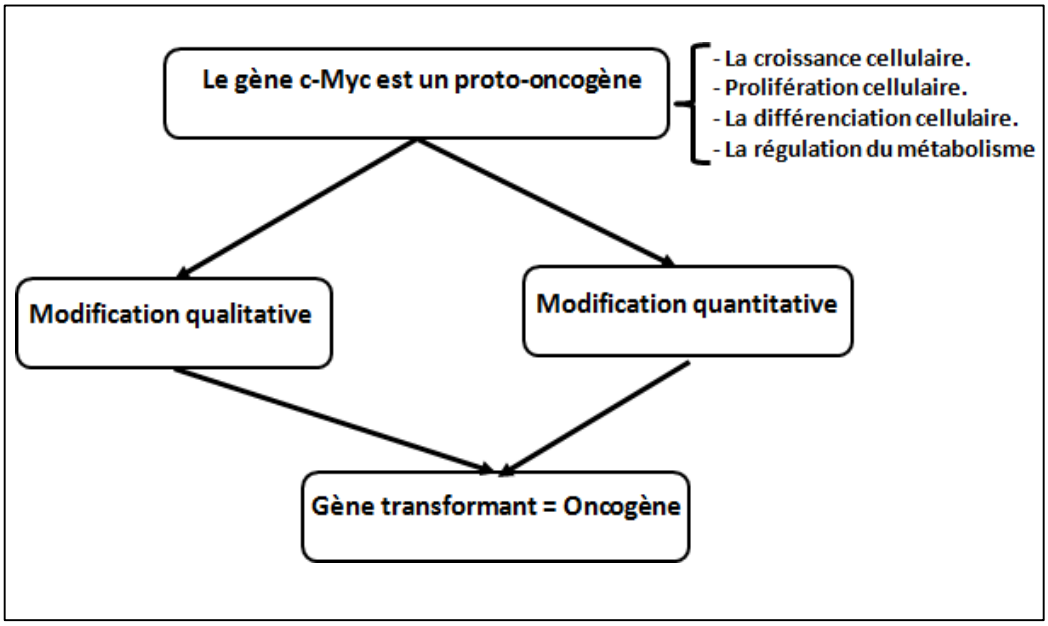
<u>La voie de répression transcriptionnelle indirecte dépendante de P53 via DREAM</u>



d. Le gène c-Myc:

- Le gène c-Myc induit l'hyperactivation des complexes **cyclines/CdK** et inhibe la transcription de la **p21, p15 et p16**.





- La transformation du proto-oncogène en oncogène peut être le résultat d'une infection virale ( ).
- La mutation **d'un seul allèle** du gène c-Myc est responsable de la formation des métastases ainsi que de la résistance au traitement : L'**oncogène** agit donc comme un allèle dominant.

Conclusion:

- La voie **p53 – p21 – DREAM – E2F** contrôle l'expression des gènes du cycle cellulaire, cette voie peut contribuer à l'arrêt du cycle cellulaire, est une cible pour le traitement du cancer.
- La protéine **HPV E7** du virus du papillome humain (est responsable de près de 5 % de tous les cancers humains), se lie à la protéine **pRB** et altère sa fonction suppressive de tumeur. La protéine **HPV E6** cible la **p53**.
- Les médicaments inhibiteurs de **CDK** utilisés, dans le traitement du cancer tels que **Palbociclib,** utilisé dans le cancer du sein, inhibe les kinases du cycle cellulaire **CDK4** et **CDK6**.
- **Les inhibiteurs de CDK** visaient à l'origine à diminuer principalement la phosphorylation de pRB afin de favoriser la formation de **complexes répresseurs transcriptionnels pRB /E2F.** Donc ils visent **l'hypophosphorylation de pRB,** qui est une étape importante dans le contrôle du point de contrôle **G_1/S.**