

H. Le noyau et échanges avec le cytosquelette

I. Le noyau

I.1. Définition

Le noyau est l'organite le plus volumineux de la cellule (environ 10%), il est facilement observable au microscope optique. Le noyau est un compartiment cellulaire n'existant que chez les eucaryotes, présent dans toutes les cellules, à l'exception des hématies, des kératinocytes des couches superficielle de l'épiderme et des thrombocytes : il contient l'ADN sous la forme des chromosomes, un nucléole, un nucléoplasme et une matrice nucléaire. Il est le siège de la réplication de l'ADN, de la transcription de l'ADN en ARN et de la maturation de l'ARNm. Le noyau disparaît temporairement pendant le processus de division cellulaire pour se reconstituer dans les cellules filles.

I.2. Fonction

Le noyau contient non seulement l'essentiel de l'ADN cellulaire, mais il est aussi le siège de transformations continues particulièrement pour les ARN synthétisés. C'est un organite cellulaire qui a pour fonction :

- Stocker le génome nucléaire et de protéger l'information génétique;
- Stocker la machinerie nécessaire à la replication des chromosomes et à l'expression de l'information contenue dans les gènes.

I.3. Structure du noyau

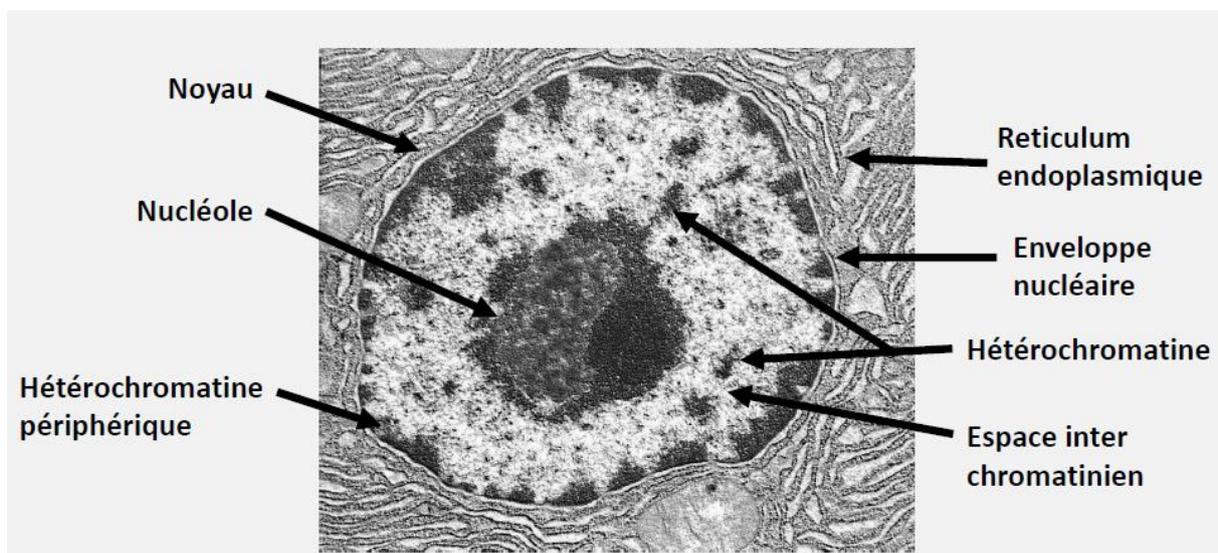


Figure III. 34. Structure de noyau [40].

I.3.1. Nucleoplasme

C'est une phase liquide contenant des protéines solubles et des sels minéraux. Le nucléoplasme contient également des **nucléotides** dissouts et une quantité non négligeable de Mg^{2+} et Ca^{2+} .

I.3.2. ADN

L'ADN est associé à des protéines basiques ; Histones qui jouent un rôle important de structure, permet la compaction de l'ADN et Non-Histones.

I.3.3. ARN

On le trouve sous forme d'ARN ribosomal ; en quantité importante au niveau du nucléole ; associés à des protéines. Aussi sous forme ARN pré-messager.

I.3.4. Le nucléole

Zone de transcription des gènes des ARN ribosomaux (ARNr). C'est une structure plus ou moins sphérique située dans le noyau, non délimitée par une membrane. En nombre défini pour chaque type cellulaire, généralement 1 ou 2 nucléole(s) par noyau ou plusieurs (ex, ovocytes en croissance) ; il peut être absent (ex. spermatozoïde). Il disparaît à la prophase et se reforme à la télophase, pour persister durant toute l'interphase.

I.3.5. L'enveloppe nucléaire

C'est une barrière entre les compartiments nucléaire et cytoplasmique douée d'une perméabilité sélective. L'enveloppe nucléaire est une portion spécialisée du réticulum endoplasmique. Elle est formée de deux membranes de 6nm d'épaisseur chacune à structure trilamellaire, asymétrique et en mosaïque fluide. Elles sont séparées par une cavité ou espace périnucléaire, de 10 à 30nm d'épaisseur qui est en continuité avec la cavité du réticulum endoplasmique. La membrane nucléaire externe porte des ribosomes sur sa face cytosolique et la membrane nucléaire interne est associée sur sa face nucléoplasmique à une fine couche dense aux électrons dite lamina densa, cette dernière correspond à un réseau de filaments intermédiaires constitués de lamines. Elle permet un support structural rigide à l'enveloppe nucléaire et sert à la fixation de la chromatine à la périphérie du noyau.

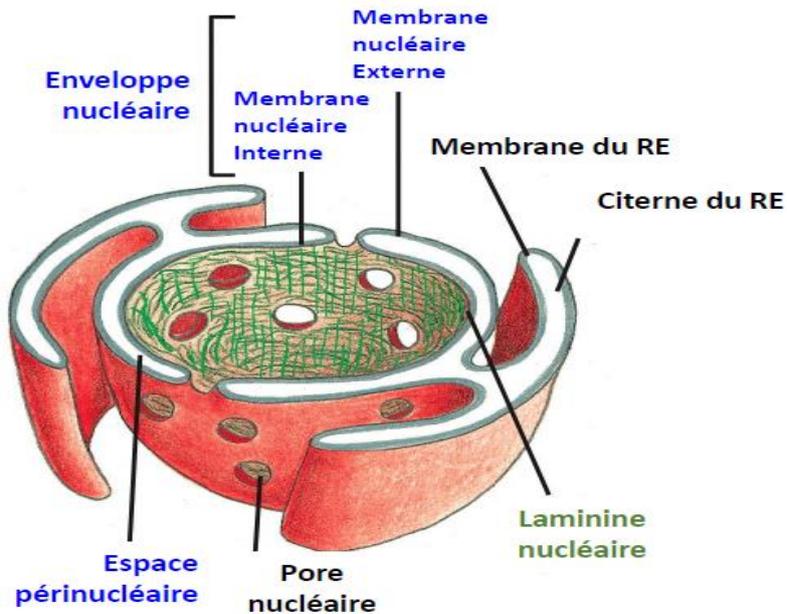


Figure III. 35. Représentation schématique de l'enveloppe nucléaire [40].

- **Pore Nucléaire**

L'enveloppe nucléaire est une barrière sélective au niveau de laquelle se trouvent des zones d'interruption, les pores nucléaires. Leur nombre est variable selon le type mais surtout selon l'activité physiologique des cellules. Ils constituent une structure complexe, dite complexe du pore nucléaire (CPN).

Le CPN est constitué de deux grands anneaux de 120nm de diamètre chacun, l'anneau cytosolique et l'anneau nucléoplasmique qui délimitent un orifice central ou transporteur central de 30nm de diamètre. Chacun des deux anneaux est formé d'un assemblage de huit bras radiaires qui font saillie dans l'orifice central, délimitant ainsi huit canaux latéraux. Un troisième petit anneau est situé dans le nucléoplasme. Il semble qu'il existe une interconnexion très stable entre les CPN et la lamina densa, qui leur sert d'ancrage.

Le transport passif de molécules solubles s'effectue au niveau des canaux latéraux et le transport actif de molécules plus grosses se fait par le canal ou transporteur central. L'enveloppe nucléaire permet aussi l'importation et l'exportation de molécules diverses à travers les CPN et les doubles membranes. Elle assure ainsi le contrôle et la régulation des échanges entre le cytosol et le nucléoplasme.

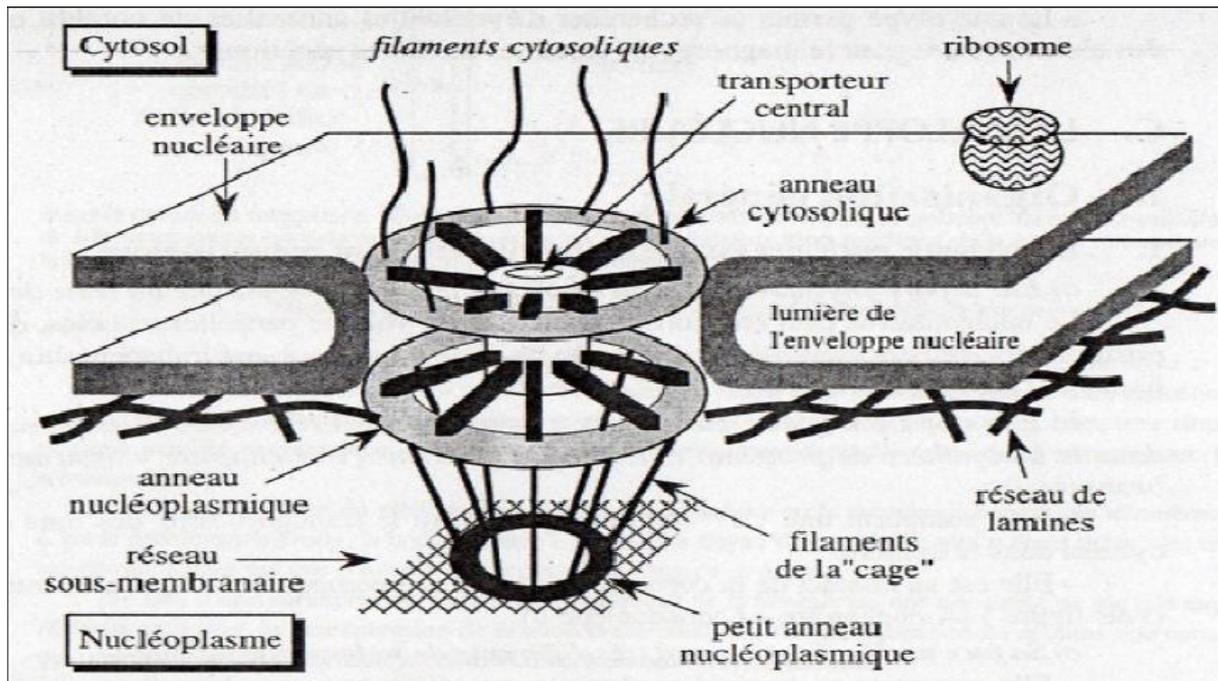


Figure III. 36. Le complexe du pore nucléaire [41].

II. Liens entre le cytosquelette et le noyau

Les principaux rôles physiologiques du cytosquelette : maintien de l'intégrité cellulaire, migration, transport moléculaire - expliquent bien ses fortes inter-actions avec la membrane cellulaire. Il semble en revanche surprenant dans ce contexte que le cytosquelette soit également intimement relié au noyau cellulaire. Le noyau est physiquement connecté au cytosquelette, une caractéristique fondamentale pour la transmission des forces mécaniques requises pour de multiples fonctions nucléaires et chromosomiques. Une connexion stable entre le noyau et le cytosquelette est requise pour une grande variété de processus physiologiques, tels que la migration cellulaire ou le positionnement du noyau.

Dans le nucléoplasme se trouve le réseau de Lamine, filament intermédiaire, sous-jacent à la membrane nucléaire. Ancrés à la membrane, on retrouve les pores nucléaires et les protéines du complexe LINC : protéines SUN et Nesprines. Dans le cytoplasme, les Nesprines relient, directement ou indirectement, les filaments des 3 cytosquelettes. La Nesprine1/2 « géante » relie le cytosquelette d'actine, la Nesprine4 possède un domaine de liaison à la kinésine ce qui permet la liaison avec les microtubules et la Nesprine3 se lie aux filaments intermédiaires via la plectine.

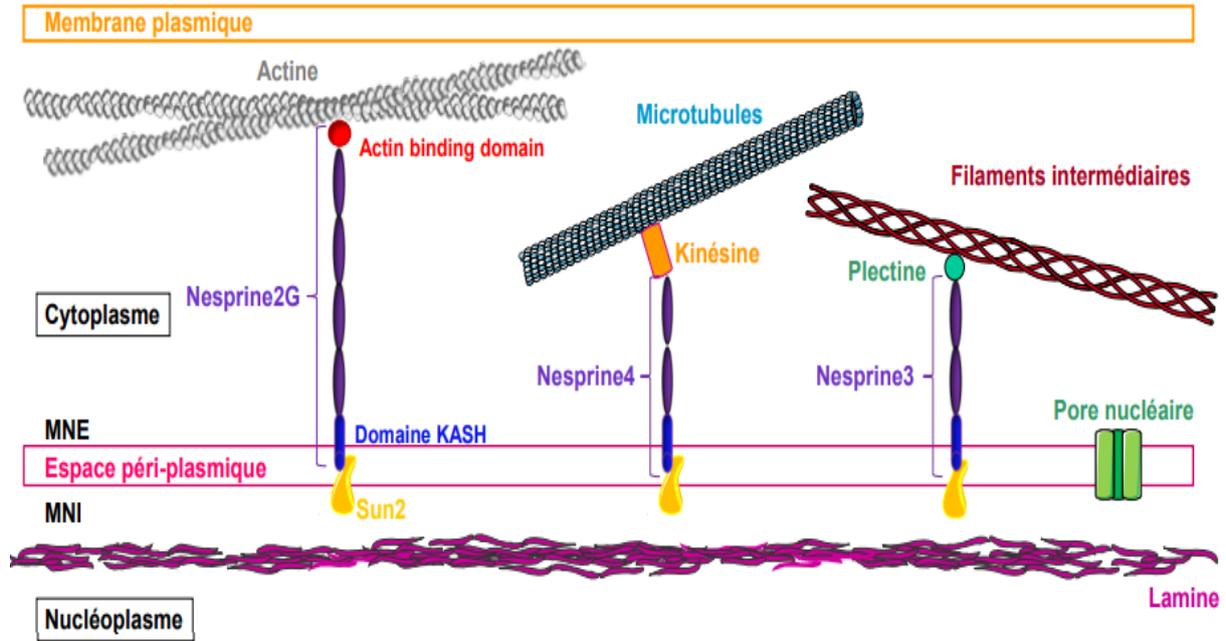


Figure III.37. Représentation schématique de l’enveloppe nucléaire et des constituants du complexe LINC [42].

II.1. Composition et variétés des complexes LINC et leur liaison aux cytosquelettes

Les complexes LINC sont composés d’une multitude de protéines dont la fonction peut être redondante et ces complexes sont liés aux trois protéines de cytosquelette, eux-mêmes interconnectés. Le tableau III.2 suivant présente uniquement les trois composants majeurs : les Lamines, les Nesprines et les protéines SUN.

Tableau III.2. Résumé des complexes LINC possibles et leurs composants [42].

Le noyau est relié au cytosquelette par le complexe LINC. De façon simplifiée, les protéines Lamine, SUN et Nesprine relient le noyau aux cytosquelettes. La liaison à l’actine est directe mais nécessite des protéines supplémentaires pour l’interaction avec les microtubules ou filaments intermédiaires.

Nucléoplasme	Espace Périnucléaire		Cytoplasme		Fonction
	SUN	Nesprine	intermédiaire	cytosquelette	
Lamin A/C-B1	SUN1/2	Nesprine1/2	pas nécessaire	Actine	- ancrage du noyau - mécanotransduction
Lamin A/C-B1	SUN1/2	Nesprine3 α	plectine	kératines	couplage noyaux- filaments intermédiaires (lors de dépolymérisation de l'actine)
Lamin A/C-B1	SUN1/2	Nesprine4	Kinésine1	microtubules	polarité épithéliale
Lamin A/C-B1	SUN1/2	Nesprine1/2	dynéine/ dynactine ou kinésine1	microtubules	migration neuronale

II.2. Les Lamines

Les Lamines sont des protéines de la famille des filaments intermédiaires organisées en réseaux et localisées du côté nucléoplasmique. Elles sont les constituants majeurs de la lame nucléaire qui organise le complexes LINC. Les Lamines déterminent la forme et la taille du noyau, le positionnement des pores nucléaires et agissent comme « absorbeurs de chocs » pour la protection du noyau lors de déformations.

Chez les mammifères, deux types de Lamines sont exprimés : les Lamines de type A codées par le gène LMNA, produisant principalement les protéines Lamine A et C, et celles de type B codées par les gènes LMNB1 et LMNB2 et produisant les Lamines B1 et B1, respectivement.

II.3. Les Nesprines

Les Nesprines (« nuclear envelope spectrin repeat proteins ») sont caractérisées par une région centrale de taille variable composée de domaines spectrine dont le nombre peut grandement varier et un ou plusieurs domaines KASH (Klarish/ANC-1/Syne homology) en C-terminal pour l'ancrage à l'enveloppe nucléaire. Au niveau N-terminal des Nesprines, existent des motifs d'interaction avec les différents cytosquelettes. Les plus décrits sont les Nesprines 1 et 2 qui possèdent un domaine de liaison à l'actine, la Nesprine3 se liant aux filaments intermédiaires via la plectine et la Nesprine 4 qui interagit avec les microtubules via la kinésine.

II.4. Les protéines SUN

Les protéines SUN sont situées dans l'espace périnucléaire et traversent la membrane interne pour interagir avec la Lamine. Les protéines à domaine KASH (dont les Nesprines) se lient aux protéines SUN1 ou SUN2, ce qui permet leur ancrage à l'enveloppe nucléaire.

Il existe d'autres composants du complexe LINC qui peuvent se substituer aux protéines SUN. La Torsin1A, notamment, peut endosser le rôle des protéines SUN dans des conditions où elles sont absentes grâce à sa capacité de liaison aux protéines à domaine KASH.